

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**ЮНУСОВА РИТА ДАМИРОВНА**

**ОБОСНОВАНИЕ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ  
МЕРОПРИЯТИЙ ПАТОЛОГИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА  
У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ  
ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ**

3.1.7. – Стоматология

Диссертация на соискание  
ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор,  
Усманова Ирина Николаевна

Уфа – 2026

## Оглавление

<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>5</b>
<b>ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О РАСПРОСТРАНЕННОСТИ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ ОСНОВНЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА И ХРОНИЧЕСКОМ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ .....</b>	<b>15</b>
1.1    Эпидемиология, распространенность болезни Крона и неспецифического язвенного колита.....	15
1.2    Внекишечные проявления болезни Крона и неспецифического язвенного колита .....	19
1.3    Состояние микробиоты кишечника и полости рта у пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом .....	27
1.4    Особенности проявлений боли у пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом.....	29
<b>ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ .....</b>	<b>31</b>
2.1    Дизайн исследования .....	31
2.2    Ретроспективное обсервационное обследование пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом. Общая характеристика пациентов .....	32
2.3    Основные клинические методы исследования пациентов с внекишечными проявлениями болезни Крона и неспецифического язвенного колита .....	35
2.3.1    Методы исследований состава микробиоты полости рта у пациентов с болезнью Крона или неспецифическим язвенным колитом .....	36
2.3.2    Методы исследования проб ротовой жидкости у пациентов с болезнью Крона неспецифическим язвенным колитом .....	37
2.3.3    Методы исследования десневого эпителия у пациентов с болезнью Крона или неспецифическим язвенным колитом .....	38
2.3.4    Методы исследования симптомов хронической боли у пациентов с болезнью Крона или неспецифическим язвенным колитом .....	38
2.3.5    Социологический метод изучения качества жизни по опроснику ОНП-49-RU у пациентов с болезнью Крона или неспецифическим язвенным колитом .....	40
2.3.6    Оценка динамики симптомов диспепсии и синдрома раздраженного кишечника с использованием опросника «7×7» (7 симптомов за 7 дней) у пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом .....	42
2.4    Статистические и электронно-вычислительные методы исследования.....	48

<b>ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЙ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ.....</b>	52
3.1    Результаты ретроспективного обсервационного обследования в группе пациентов с наличием хронических воспалительных заболеваний кишечника .....	52
3.2    Особенности взаимосвязи функциональных и клинических симптомов и синдромов у пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом ....	57
3.3    Некоторые особенности состояния твердых тканей зубов и тканей пародонта у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, проживающих в Республике Башкортостан .....	68
3.4    Некоторые особенности клинических проявлений патологии красной каймы губ и собственно слизистой оболочки рта у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника .....	78
3.5    Оценка уровня интенсивности ноцицептивной боли при патологии твердых тканей зубов, тканей пародонта, красной каймы губ и собственно слизистой оболочки рта у пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом.....	84
3.6    Взаимосвязь состава десневого эпителия, состояния рН, свободно-радикального окисления ротовой жидкости с Грам+, Грам- факультативными анаэробами, Грам+, Грам- анаэробами и дрожжевыми грибами рода <i>Candida</i> у пациентов с Болезнью Крона или неспецифическим язвенным колитом .....	86
3.7    Оценка качества жизни пациентов с внекишечными проявлениями болезни Крона и неспецифического язвенного колита.....	96
<b>ГЛАВА 4 ВЫЯВЛЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ВНЕКИШЕЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ БОЛЕЗНИ КРОНА И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА .....</b>	99
4.1    Некоторые особенности взаимосвязи клинического, функционального состояния пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом в зависимости от клинических проявлений патологии красной каймы губ и собственно слизистой оболочки рта .....	99
4.2    Определение рисков возникновения заболеваний слизистой оболочки рта у пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом .....	107
Информационно-аналитическая программа для мониторинга внекишечных проявлений болезни Крона и неспецифического язвенного колита .....	113
<b>ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ</b>	
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	127

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	131
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	133
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b> .....	151

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность.** Болезнь Крона (БК) и неспецифический язвенный колит (НЯК) представляют собой группу хронических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, характеризуются рецидивирующим и ремитирующим воспалением с различными внекишечными проявлениями (Шелыгин Ю.А. и др., 2020; Ribaldone D.G. et al., 2020), а также развитие различных осложнений (Zhao M. et al., 2021; Nardone O.M. et al., 2023).

Этиология и патогенез болезни Крона и неспецифического язвенного колита в настоящее время не выяснены, при этом причинными факторами являются расстройство иммунной или аутоиммунной систем, анемия (Цветкова В.С. и др., 2021; Stein J. et al., 2018), вредные привычки (Hu X. et al., 2022), генетическая предрасположенность (Younis N. et al., 2020), а также нарушениях основных звеньев гемостаза у таких больных, увеличения содержания условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, несущих факторы адгезии и инвазии, что позволяет таким микробным клеткам разрушать эпителиальный слой слизистой оболочки (Ventin-Holmberg R. et al., 2021; Čipčić Paljetak H. et al., 2022; Tani M. et al., 2023), что свидетельствует о системном характере изменений в организме в целом.

Болезнь Крона (БК) и неспецифический язвенный колит (НЯК) сопровождаются различными внекишечными поражениями слизистых оболочек, кожи, суставов (Бондарчук С.В. и др., 2021), однако причины их развития до конца не выяснены. По данным ряда авторов, клинические проявления хронических воспалительных заболеваний кишечника (ХВЗК) в полости рта могут задолго предшествовать появлению кишечной симптоматики (Долгушина А.И. и др., 2019; Робакидзе Н.С., 2019; Тытюк С.Ю. др., 2019; Раджабова А.Ф., 2022; Малина М.С. и др., 2023; Nijakowski K., Surdacka A., 2020), отсутствуют отличиях стоматологических проявлений при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите. Существуют различия в проведении качественных диагностических мероприятий патологии слизистой оболочки рта у данной категории пациентов,

однако малоизученными остаются вопросы их ранней диагностики. Нет разработанного дифференциированного подхода к диагностике дисбиоза полости рта, алгоритмов ранней диагностики рисков развития глосситов, рецидивирующего афтозного стоматита, синдрома горящего рта на фоне клинических проявлений болезни Крона и неспецифического язвенного колита.

Среди патологических процессов локализующихся на слизистой оболочке рта (СОР) доминируют эрозивно-язвенные процессы, которые могут быть самостоятельными заболеваниями, так и внекишечными симптомами болезни Крона и неспецифического язвенного колита (Ribaldone D.G. et al., 2020).

Междисциплинарный подход в ранней диагностике патологии слизистой оболочки рта и красной каймы губ у пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом является важным критерием стоматологии и предполагает персонифицированный подход.

Разработка и внедрение алгоритмов ранней диагностики рисков развития патологий слизистой оболочки рта является актуальной проблемой современной стоматологии, имеющей важное научное и практическое значение.

Ввиду вышесказанного, это вызывает необходимость проведения дальнейших исследований по оптимизации алгоритмов ранней диагностики рисков развития патологии слизистой оболочки рта у лиц с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, на примере болезни Крона и неспецифического язвенного колита.

### **Степень разработанности темы**

В литературных источниках нет сведений про ретроспективный обсервационный анализ пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом. Остаются не выяснены причины развития внекишечных проявлений в виде патологии слизистой оболочки рта, отсутствует четкий алгоритм их диагностики, поэтому остается актуальным проводить исследования в данной сфере с целью разработки качественных диагностических критериев.

**Цель исследования** - разработать и обосновать комплексный подход к диагностике предикторов риска развития патологии слизистой оболочки рта у пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом.

### **Задачи исследования**

1. Провести ретроспективное обсервационное обследование пациентов и оценить частоту и распространенность основных стоматологических заболеваний, в том числе патологии слизистой оболочки рта, уровня хронической боли и выраженность функциональных симптомов у пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом.
2. У пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом изучить состав микробиоты полости рта, состояние pH, свободно-радикального окисления смешанной нестимулированной ротовой жидкости, состава десневого эпителия.
3. На основании полученных данных разработать и внедрить в практическое здравоохранение алгоритм диагностики рисков развития патологии слизистой оболочки рта у пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом.

### **Научная новизна**

1. Впервые разработан и внедрен в практическое здравоохранение регистр пациентов с внецишечными проявлениями болезни крона или неспецифического язвенного колита в республике Башкортостан: клиническая картина, результаты клинико-лабораторных исследований (свидетельство о регистрации базы данных RU 2024620591 от 07.02.2024г).
2. Впервые у пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом с наличием внецишечных проявлений проведена оценка взаимосвязи клинических и функциональных симптомов по опроснику «7 симптомов за 7 дней».

3. Впервые проведена оценка состава микробиоты полости рта, десневого эпителия во взаимосвязи с рН и свободно-радикальным окислением смешанной слюны и разработан способ дифференцированного подхода к диагностике дисбиоза полости рта у пациентов с болезнью Крона и неспецифического язвенного колита (Патент на изобретение RU 2813431 С1 от 12.02.2024г.).
4. Впервые разработан алгоритм клинико-стоматологического обследования пациентов с патологией слизистой оболочки рта у пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом и оценена его эффективность - информационно-аналитическая программа для мониторинга внецишечных проявлений болезни крона или язвенного колита (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2024666017 от 09.07.2024г.).
5. Впервые разработан алгоритм ранней диагностики географического или складчатого языка у пациентов с болезнью Крона или неспецифическим язвенным колитом (Патент на промышленный образец RU 147685 С от 29.05.2025).
6. Впервые разработан алгоритм ранней диагностики рецидивирующего афтозного стоматита у пациентов с болезнью Крона или неспецифическим язвенным колитом (Патент на промышленный образец RU 148522 С от 28.07.2025).
7. Впервые разработан алгоритм ранней диагностики глоссодинии у пациентов с болезнью Крона или неспецифическим язвенным колитом (Патент на промышленный образец RU 148620 С от 04.08.2025).

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Проведение ретроспективного обсервационного исследования позволило сформировать клинические группы с болезнью Крона, неспецифическим язвенным колитом и группу без проявлений воспалительных заболеваний кишечника.

Проведение комплексного ретроспективного трехцентрового клинико-лабораторного обследования позволило объективно оценить распространенность

внекишечных проявлений болезни Крона и неспецифического язвенного колита виде проявлений кариеса, некапризных поражений твердых тканей зубов, патологии пародонта, красной каймы губ и собственно слизистой оболочки рта, проявления дисбиоза полости рта, состояние уровня индивидуальной гигиены, изменение pH и свободно-радикального окисления в смешанной нестимулированной ротовой жидкости, состава десневого эпителия, уровень интенсивности орофациальной и нейропатической боли на фоне внекишечных проявлений болезни Крона и неспецифического язвенного колита.

Проведенный анализ взаимосвязи патологии слизистой оболочки рта с выраженной орофациальной, нейропатической и соматической боли по шкале визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и опроснику DN4, симптомов желудочной и кишечной диспепсии с использованием валидированного опросника «7 симптомов за 7 дней» позволил подтвердить взаимосвязь болевых симптомов и синдромов.

В практическое здравоохранение предложены и внедрены способ диагностики дисбиоза полости рта, регистр и информационно-аналитическая программа, способствующие качественному мониторингу внекишечных проявлений болезни Крона или неспецифического язвенного колита.

Использование алгоритма диагностики рисков развития патологии слизистой оболочки рта у пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом позволит значительно улучшить их раннюю диагностику.

Научно-обоснованный комплекс клинико-лабораторных мероприятий позволяет качественно обосновать риски развития патологии слизистой оболочки рта у пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов с внекишечными проявлениями болезни Крона и неспецифическим язвенным колитом выявлена высокая распространенность кариеса, некариозных поражений, гингивита и пародонтита, патологии красной каймы губ и собственно слизистой оболочки рта, проведена оценка уровня

интенсивности хронической боли, выраженности клинических и функциональных симптомов.

2. У пациентов с внеокишечными проявлениями болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом установлены нарушения состава микробиоты полости рта, десневого эпителия, индекса гигиены, изменение рН и свободно-радикального окисления смешанной нестимулированной ротовой жидкости.

3. Взаимосвязь клинико-лабораторных показателей способствует разработке алгоритма диагностики рисков развития патологии слизистой оболочки рта у пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Полученные результаты диссертационной работы достоверны путем проведения клинических, лабораторных, социологических исследований и критериев доказательной медицины, комиссия по проверке первичной документации подтвердила их достоверность и личное участие автора в написании диссертации.

### **Личный вклад автора в выполнении исследования**

Формирование основных клинических групп ( $n=70$ ), обоснование наличия группы сравнения ( $n=35$ ) способствовало достоверности результатов проведенного клинико-лабораторного исследования.

В диссертационной работе использованы диагностические критерии для оценки распространенности и интенсивности кариозного процесса, распространенности некариозных поражений твердых тканей зубов, патологии тканей пародонта, красной каймы губ и собственно слизистой оболочки рта. С использованием шкалы ВАШ оценен уровень интенсивности ноцицептивной, нейропатической и соматической боли, симптом жжения и боли на основании критериев опросника DN4. Лабораторные методы исследования включали микробиологическую оценку состава микробиоты полости рта и в цитограмме десневого эпителия, в пробах смешанной нестимулированной ротовой жидкости

оценку состояния рН и свободно-радикального окисления. С использованием социологического метода проведена оценка качества жизни (опросник ОНПР-49-RU). Наличие симптомов желудочной и кишечной диспепсии оценено с использованием валидированного опросника «7 симптомов за 7 дней».

Обработка данных полученных методом клинико-лабораторных исследований проведена с использованием современных методов статистического анализа.

### **Внедрение результатов работы**

Результаты исследований в виде практических рекомендаций, алгоритмов диагностики патологии слизистой оболочки рта и красной каймы губ внедрены в работу государственных учреждений здравоохранения г. Уфы, в том числе ГБУЗ РБ «Стоматологическая поликлиника № 1» (глав. врач, Казакова Е.А.), ГБУЗ РБ «Стоматологическая поликлиника № 2» (глав. врач, Визгалова О.Б.), ГБУЗ РБ «Стоматологическая поликлиника № 4» (глав. врач, к.м.н. Алетдинова С.М.), ГБУЗ РБ «Стоматологическая поликлиника № 6» (глав. врач, к.м.н. Викторов С.В.), ООО сети клиник «Премьера». Теоретические положения, результаты исследований и алгоритмы диагностики патологии слизистой оболочки рта внедрены в учебный процесс кафедры терапевтической стоматологии, кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний и кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

### **Апробация работы**

Результаты исследования обсуждались на: Республиканской научно-практической конференции стоматологов «Актуальные вопросы стоматологии» и международной специализированной выставке «Дентал-Экспо. Стоматология Урала (Уфа, 2020, 2021, 2022, 2023); 4 Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии детского возраста» (Казань, 2021, 2022, 2023), «Стоматология: Наука и практика, перспективы развития»,

Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященная 100-летию со дня рождения профессора Е. А. Магида (Волгоград, 2021), научно-практической конференции «Междисциплинарный подход к болевым синдромам челюстно-лицевой области» (Уфа, 2022), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Междисциплинарный подход в решении вопросов детской стоматологии» (Барнаул, 2023), XII международной научно-практической конференции студенческого научного общества и молодых ученых факультета стоматологии и медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета, посвящённой 300-летию СПБГУ (Санкт-Петербург, 2023), Международном конкурсе научных работ среди студентов и молодых учёных «Молодёжная наука, новые горизонты в стоматологии» в рамках проведения VI Научно-практических чтений молодёжной секции Российской пародонтологической ассоциации «Наука. Искусство. Стоматология», получен диплом III степени (Барнаул, 2024), диплом 2 степени на Всероссийских стоматологических дебатах «Взгляд в будущее стоматологии: от истоков к футуризму» в рамках проведения VII Научно-практических чтений молодежной секции РПА «Наука. Искусство. Стоматология» (Москва, 2024), диплом 3 степени на II открытом чемпионате СТАР Стоматологическое мастерство Номинация «Клиническая пародонтология» (Санкт Петербург, 2024).

### **Методология и методы исследования**

Методология данного исследования основана на диагностике внекишечных проявлений болезни Крона и неспецифического язвенного колита в виде оценки распространенности кариеса, некариозных поражений, гингивита и пародонтита, патологии красной каймы губ и собственно слизистой оболочки рта у пациентов на фоне проявлений болезни Крона и неспецифического язвенного колита. Согласно сформулированным целям и задачам нами был составлен алгоритм проведения всех этапов диссертационной работы, определены объекты и методы исследования.

Объектами исследования являлись лица, проживающие в г. Уфе, в количестве 105 человек.

Основой диссертационного исследования являлись результаты, полученные на основе применения методов комплексного клинического стоматологического обследования, включающие оценку уровня хронической боли согласно стандартным шкалам, лабораторно-клинические методы обследования, опрос, сбор анамнеза, клинический осмотр, применение методов микробиологического анализа микробиоты полости рта. Исследовалась цитология состава десневого эпителия, методом хемилюминесценции оценивалось свободное радикальное окисление в пробах нестимулированной смешенной слюны. Для статистических методов использовалась среда статистического моделирования R Studio. Также применялись статистические критерии сравнительного анализа и методы расчёта относительных шансов и относительных рисков.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 21 печатных работ, из них 7 работ опубликовано в ведущих научных рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, в том числе 1 входит в RSCI, 3 входят в Scopus, получен 1 патент на изобретение: «Способ дифференциальной диагностики дисбиоза полости рта у пациентов с болезнью крона или язвенным колитом. Патент на изобретение RU 2813431 С1 от 12.02.2024г», 1 свидетельство о регистрации базы данных «Информационно-аналитическая программа для мониторинга внецишечных проявлений болезни Крона или язвенного колита RU 2024620591 от 07.02.2024г», 1 Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2024666017, от 09.07.2024г», 3 патента на промышленный образец – «Алгоритм ранней диагностики географического или складчатого языка у пациентов с болезнью Крона или неспецифическим язвенным колитом» RU № 147685 S от 29.05.2025, «Алгоритм ранней диагностики рецидивирующего афтозного стоматита у пациентов с болезнью Крона или неспецифическим язвенным колитом» RU №

148522 S. Заявка от 10.03.2025; опубл. 28.07.2025, «Алгоритм ранней диагностики глоссодинии у пациентов с болезнью Крона или неспецифическим язвенным колитом» RU №148620 S от 04.08.2025 с обоснованием их применения в практическом здравоохранении.

### **Объем и структура работы**

Материалы диссертации изложены на 155 страницах машинописного текста, включают введение, обзор литературы, глав с описанием объекта и методов исследования, собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка и приложений.

Список литературы содержит 150 источников, из них 50 отечественных авторов, 100 иностранных. Результаты исследования отражены в 16 рисунках и 29 таблицах.

Работа выполнена на кафедре терапевтической стоматологии (зав. кафедрой, д.м.н., профессор Л.П. Герасимова) ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (ректор, академик РАН, профессор В.Н. Павлов).

# ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О РАСПРОСТРАНЕННОСТИ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ ОСНОВНЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА И ХРОНИЧЕСКОМ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

## 1.1 Эпидемиология, распространенность болезни Крона и неспецифического язвенного колита

Болезнь Крона и неспецифический язвенный колит представляют собой хронические воспалительные заболевания кишечника, неизвестной причины, обладают многофакторным генезисом, при этом поражают весь пищеварительный тракт, в том числе от полости рта до кишечника [1, 3, 4, 5, 33, 35, 36, 50, 52, 121, 130].

Несмотря на то, что БК и НЯК имеют ряд сходных клинических признаков, у каждого из них есть свои кишечные проявления. Болезнь Крона - это хроническое воспалительное заболевание неизвестной причины, характеризующееся прерывистым поражением участков с трансмуральным гранулематозным воспалением и/или свищами. Оно может поражать любой участок пищеварительного тракта от полости рта до заднего прохода, но чаще всего в процесс вовлекаются тонкая и толстая кишки (особенно илеоцекальная) и перианальная область. Неспецифический язвенный колит (НЯК) - диффузное неспецифическое воспалительное заболевание неизвестной причины, постоянно поражающее слизистую оболочку толстой кишки проксимальнее прямой кишки и часто образующее эрозии и/или язвы. В течение заболевания часто повторяются циклы рецидивов и ремиссий, оно может сопровождаться внекишечными осложнениями. При длительном поражении толстой кишки повышается риск развития рака [99, 142].

Ретроспективные данные о распространенности неспецифического язвенного колита (НЯК) и болезни Крона (БК) в России ограничены. В настоящее время заболеваемость НЯК и БК с каждым годом неуклонно возрастает, причем тяжелы формы заболеваний чаще возникают в детском возрасте, у молодых, трудоспособных людей, существенно изменяя уровень и качество их жизни и приводят к ранней инвалидизации [8, 15].

Эпидемиологические данные о заболеваемости неспецифическим язвенным колитом (НЯК) и болезнью Крона (БК) в России ограничены, при этом их количество с каждым годом неуклонно возрастает [5, 7, 13, 34, 50, 130, 112].

Изучение данных российских исследователей показали, что распространенность ВЗК в Российской Федерации значимо варьирует в количестве выявленных случаев по отдельным регионам [3, 5].

По данным проведенного исследования в 20 гастроэнтерологических центрах 17 регионах Российской Федерации включающего определение социально-демографических и клинических особенностей течения неспецифического язвенного колита (НЯК) и болезни Крона (БК) было выявлено соответственно 1921 и 876 больных [4, 13, 50].

Распространенность НЯК и БК в России различна – в Северо-Западном регионе составляет 76% и 24%, в Приволжском регионе соответственно 74,19% и 25,81%, в Челябинской области 84% и 16% случаев [3, 4].

Согласно данным проведенного наблюдения 485 пациентов с ХВЗК клиническое течение НЯК и БК выявлено только у 373 и 112 пациентов, соотношение НЯК к БК составило 3,3:1. Диагноз «недифференцированный колит и/или энтерит» был установлен в дебюте заболевания у 11 пациентов, а в последующем трансформация диагноза в НЯК произошла в 8 случаях, в БК – в 3 случаях. Превалирующими клиническими симптомами при обострении ВЗК в 90% случаев являлись диарея, в 85% абдоминальная боль, в 77% ректальное кровотечение, в 70% лихорадка–70% и снижение массы тела. Частый жидкий стул с примесью крови в 100% доминировал в группе НЯК, в 93% абдоминальная боль, в 73% случаев лихорадка у пациентов с БК. В 51% случаев ЯК преобладала

левосторонняя форма, при БК – в 29% и 27% случаев терминальный илеит и илеоколит. Перианальные поражения в 8% случаев обнаружены при БК. В 65% и 80% случаев НЯК и БК превалировали пациенты с хроническим рецидивирующим течением, соответственно у 19,8% и 17,9% случаев пациентов после первой атаки наблюдалась длительная ремиссия заболевания (на протяжении не менее 5 лет наблюдения). Более, чем в половине случаев НЯК и БК протекали с внекишечными проявлениями в виде различных артропатий, а анемия была наиболее частым осложнением как для ЯК, так и для БК [13].

Согласно данным приведенным О. А. Сватковой и соавторами (2020) диагноз ХВЗК установили лишь 63,6 % больных НЯК и 38,9 % пациентов с БК. Боли в животе в 40,9 % и 75,0% случаев диагностированы при НЯК и БК ( $p<0,01$ ), в 88,6% и 55,5 % случаев диарея ( $p<0,01$ ), в 68,2% и 22,2% гематохезия ( $p<0,01$ ) [39].

Проведенный ретроспективный анализ базы данных пациентов с ВЗК ( $n=693$ ), проживающих в городе Челябинске и Челябинской области, за период 2016–2019 гг. составил 84% с НЯК и 16% с БК. При НЯК соотношение женщин и мужчин составило 1,16:1, соответственно при БК – 1,7:1. Средний возраст пациентов с НЯК –  $46,3\pm15,8$  года, с БК –  $45,79\pm18,1$  года. Средний возраст дебюта болезни  $39,3\pm15,03$  и  $38,7\pm17,8$  года соответственно. Время установления диагноза НЯК в среднем занимает  $6,1\pm4,0$  месяца, БК –  $7,6\pm5,5$  месяца ( $p=0,045$ ). Острое течение ЯК имели 25 (4,3%) пациентов, хроническое непрерывное – 52 (8,9%), хроническое рецидивирующее – 505 (86,8%). Внекишечные проявления встречались у 19,5% пациентов. Генно-инженерная биологическая терапия назначена 11% пациентам [33].

Распространенность ВЗК в различных регионах и странах имеет свои особенности. В Республике Дагестан распространенность НЯК составила 90,9%, БК - 9,1%, [27], наблюдаются максимальные показатели в странах Скандинавии, Северной Америке, Канаде, Израиле, Италии [52, 96, 111, 143, 148].

Ежегодная заболеваемость БК в Северной Америке составляет 3,1-20,2, в Южной Америке от 0,74 до 3,5 на 100 000 человек. Заболеваемость и

распространенность как ЯК, так и БК значительно увеличились в Бразилии за последнее время [52].

За последние 21 год в Бразилии значительно возросла частота и распространенность как НЯК, так и БК. У пациентов с НЯК наиболее часто встречался панколит, а при БК - поражение толстой кишки. Люди, проживающие в городских районах, подвергаются более высокому риску развития как ЯК, так и БК [78].

В Малайзии по данным исследования проведенного в период с 1980 по 2018 годы было выявлено 413 пациентов с ВЗК, из них НЯК – 281, БК - 132, в Китае показатели заболеваемости БК и НЯК составили 0,40 и 1,18 на 100 000 человеколет соответственно [52].

В популяционном исследовании с 1986 по 2015 г. в районе Сонгпа-Кангдонг г. Сеула (Корея), участвовало 1431 пациентов с ВЗК (418 - с БК, 1013 - с ЯК). Среднегодовое процентное изменение заболеваемости ВЗК составило 12,3% в 1986-1995 годах, 12,3% в 1996-2005 годах и 3,3% в 2006-2015 годах. Соотношение мужчин и женщин в скорректированном показателе заболеваемости составило 3,3:1 для БК и 1,2:1 для НЯК. Перианальный свищ/абсцесс имелся у 43,3% пациентов до или во время диагностики БК. У 54,3% пациентов с НЯК на момент постановки диагноза был только проктит. Скорректированный показатель распространенности в 2015 году составил 31,59/100 000 [95% ДИ, 31,10-32,07] для БК и 76,66/100 000 [95% ДИ, 75,91-77,42] для ЯК [51].

Болезнь Крона с поражением верхних отделов ЖКТ встречается преимущественно в педиатрической практике до 28% случаев, медиана начала заболевания приходится на возраст 30-40 лет [4, 5, 13, 33, 35, 52, 122, 130].

Факторы риска, связанные с БК, включают генетическую предрасположенность [150] вредные привычки [138], диету с низким содержанием клетчатки и высоким содержанием углеводов, измененный состав микробиома, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, анемия [4, 84, 133].

## 1.2 Внекишечные проявления болезни Крона и неспецифического язвенного колита

Внекишечные осложнения делятся на 2 группы- внекишечные проявления и осложнения [3, 4, 13, 33, 80, 118, 130].

У каждого пятого пациента с НЯК и БК встречаются внекишечные проявления на слизистых оболочках ЖКТ, пищевода и слизистой оболочки полости рта. У больных поражаются верхние отделы желудочно-кишечного тракта, при этом чаще всего наблюдаются гастроэнтерологические жалобы на боли в грудной клетке, изжога и срыгивание, напоминающие таковые при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. В более тяжелых случаях встречаются симптомы: дисфагия и одинофагия, тошнота, рвота, снижение массы тела. Патогенетические механизмы, лежащие в основе внекишечных проявлений, неизвестны, но некоторые из них могут иметь общий патогенез с ВЗК, а другие могут быть обусловлены лечением ВЗК [23, 35, 56, 81].

Неспецифический язвенный колит сопровождается появлением крови в стуле, сильными болями и диареей, а при болезни Крона также существует риск кровотечения в тяжелых случаях. Ректальное кровотечение встречается реже при БК, в то время как НЯК обычно сопровождается частыми ректальными кровотечениями. Более 50% людей с БК страдают от дефицита фолатов и дефицита витамина D и дефицита железа, а более 50% людей с НЯК страдают от дефицита железа. У каждого пятого пациента с НЯК и БК встречаются внекишечные проявления на слизистых оболочках ЖКТ, пищевода. У больных поражаются верхние отделы ЖКТ и наблюдаются гастроэнтерологические жалобы, такие как боли в грудной клетке, изжога и срыгивание, напоминающие таковые при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. В более тяжелых случаях наблюдаются частые жалобы на дисфагию и одинофагию, тошноту, рвоту, снижение массы тела [4, 137].

Примерно у трети пациентов с БК в течение заболевания наблюдается по крайней мере одно внекишечное проявление в виде поражений кожи, суставов, глаз, печени [70, 85, 114].

H. Adam и соавторы (2020) проанализировали электронные медицинские карты 284 пациентов с подтвержденным ВЗК, из которых 158 (55,6%) были женщинами, средний возраст которых составил 27,8 ( $\pm 15$ ) лет; 146 (51,4%) пациентов имели БК и 138 (48,6%) - НЯК. Наиболее распространенным внекишечными проявлениями был артрит (33%), афтозные язвы (16%), гангренозная пиодермия (8 %) [80].

В 70% случаях у пациентов с ВЗК наблюдается анемия, снижение уровня гемоглобина [2, 6, 24, 28, 29, 38, 46, 102, 136].

У каждого пятого пациента с НЯК и БК встречаются внекишечные проявления на слизистых оболочках ЖКТ, пищевода и слизистой оболочки полости рта. У больных поражаются верхние отделы желудочно-кишечного тракта, при этом чаще всего наблюдаются гастроэнтерологические жалобы на боли в грудной клетке, изжога и срыгивание (напоминающие таковые при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни), в более тяжелых на дисфагия и одинофагия, тошнота, рвота, снижение массы тела [4, 8, 25, 33, 35, 36, 44, 48, 130].

Клинические симптомы и проявления в полости рта при БК и НЯК могут предшествовать кишечным проявлениям, возникать одновременно с ними или возникать после их возникновения [1, 8, 15, 21, 25, 33, 34, 35, 36, 43, 45, 48, 111, 112, 117, 118, 119, 124, 130, 148].

Проведение комплексного стоматологического обследования у пациентов с клиническим течением БК и НЯК способствует их первичной диагностике, а также выявлению патологических процессов в полости рта, слизистой оболочке рта [32], при этом очень важно проводить неинвазивное исследование проб ротовой жидкости у данной категории лиц [112].

Комплексное обследование 119 человек с БК (73,9%) и 42 человека с НЯК (26,1%) позволило выявить внекишечные проявления в полости рта у 52 (32,3%) обследованных лиц. В зависимости от пола частота оральных проявлений

составила 35,6% (31 случай) у мужчин и 28,4% (21 случай) у женщин. Оральные проявления наблюдались у 29,4 % пациентов с НЯК и у 40,5 % пациентов с БК. Тяжесть БК и НЯК не коллерировала с внеоральными проявлениями в полости рта. Также было установлено, что у пациентов на фоне клинических проявлений ВЗК проявления рецидивирующего афтозного стоматита наблюдалось в среднем за 1-3 года до постановки диагноза БК и НЯК. Кроме того, применяемые препараты, используемые для лечения БК и НЯК имели значительную связь с стоматологической патологией. Частота оральных проявлений (таких как афты, язвы или раздражение) до диагностики заболевания составила 24,2% (39 пациентов). Продолжительность язвенных элементов на слизистой оболочке была краткосрочной у трех участников (7,9%), рецидивирующей у 24 участников (63,2%) и постоянной у 11 пациентов (28,9%). У 21 пациента (53,8%) язвы в полости рта уменьшились после диагностики и лечения, а у 18 пациентов (46,2%) они не восстановились. Среди 28 пациентов (71,8%) язвы появились в течение <1 года до постановки диагноза. У восьми пациентов (20,5%) язвы появились в течение последних 2 лет до постановки диагноза. У трех пациентов (7,7%) проявления в полости рта предшествовали поражению желудочно-кишечного тракта в течение 3 лет и более. У 28 пациентов (71,8%), имевших оральные проявления до постановки диагноза, язвы сохранялись [116].

Воспалительные заболевания тканей пародонта и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) относятся к хроническим воспалительным заболеваниям (ХВЗ). Их патогенез опосредован сложным взаимодействием между дисбиотической микробиотой и иммунно-воспалительным ответом хозяина, и на оба заболевания оказывают влияние генетические и экологические факторы. По-видимому, распространенность заболеваний пародонта у пациентов с ВЗК выше, чем у здоровых людей, что, вероятно, связано с изменением состава микробиоты полости рта и усилением воспалительного ответа. Более того, индукция пародонтита, по-видимому, приводит к дисбиозу кишечника и изменению барьерной функции эпителиальных клеток кишечника, что может способствовать патогенезу ВЗК. Учитывая сложность как пародонтита, так и ВЗК, очень трудно

понять возможные пути их совместного развития. В заключение следует отметить, что данный обзор указывает на сложное патогенетическое взаимодействие между заболеваниями пародонта и ВЗК, при котором одно из заболеваний может изменять состав микробиоты и усиливать воспалительный ответ, связанный с другим.

Этиопатогенез воспалительных заболеваний кишечника на примере БК и НЯК во многом похож на этиопатогенез пародонтита, при этом важное значение отводится микробному фактору. Эта реакция характеризуется массивной инфильтрацией тканей нейтрофилами как защитным механизмом первой линии, что в то же время приводит к разрушению тканей [71].

Кроме того, в исследованиях было показано, что воспалительные заболевания тканей пародонта, такие как гингвит и пародонтит, могут быть не связаны с микробной биопленкой. Причинными факторами их развития могут служить заболевания желудочно-кишечного тракта, в том числе и воспалительные заболевания кишечника [105].

Воспалительные заболевания пародонта и кишечника сходны и по наличию общих факторов риска - плохая гигиена полости рта, вредные привычки (курение), психосоциальный стресс и т.д. [127, 143].

У пациентов с БК и НЯК большая роль в развитии кариеса твердых тканей зубов отводится приему лекарственных средств, которые приводят к существенному нарушению секреции смешанной слюны [132].

Более того, E. Rodrigues и соавт. (2019) отметили значительно более высокую распространенность кариеса зубов у пациентов с НЯК. На его развитие не влияли частота употребления прохладительных напитков, пирожных, сладостей и сахара между приемами пищи, при этом у данных лиц в микробиоте полости рта наблюдался *Streptococcus mutans*, что, по-видимому, являлось проявлением дисбиоза [59].

Патогенез заболеваний пародонта, как и ВЗП также включает в себя сложное взаимодействие пародонтопатогенов и иммуновоспалительного ответа хозяина, на которое в значительной степени влияют генетические и экологические факторы. Присутствие микроорганизмов хотя и является необходимым, но недостаточным

для возникновения заболевания. Скорее, именно несбалансированная, стойкая воспалительная реакция хозяина на патогены приводит к разрушению тканей пародонта. Если раньше считалось, что в этиологии пародонтита участвуют несколько специфических микроорганизмов, в основном образующих так называемый "красный комплекс" (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* и *Tannerella forsythia*), то теперь технологический прогресс и более глубокое понимание динамики микробиома указывают на дисбиотическое микробное сообщество, ответственное за возникновение неразрешимого хронического воспаления и разрушение тканей [74, 104].

По данным С.Y. Lin (2018) модель патогенеза воспалительных заболеваний пародонта и воспалительных заболеваний кишечника представлена в виде взаимосвязи сложного взаимодействия иммунно-воспалительного ответа и дисбиотической микробиоты под влиянием генетических и экологических факторов, при этом они могут оказывать циклическое влияние друг на друга [97].

Помимо гигиенических и диетических привычек пациента, в развитии кариеса имеют значение и другие факторы, такие как прием лекарств и системные заболевания, которые могут влиять на секрецию слюны [6].

Вторичные воспалительные реакции, индуцированные ЯК играют критическую роль в развитии пародонтита [65].

В приведенных мета-анализах, представлены данные о пациентах с ЯК и превалировании у них пародонтита (глубина зондирования карманов и более высокая частота участков с клинической потерей прикрепления (CAL) составила >3 мм [60, 141].

В исследовании J. Schmidt и соавт. (2018) у пациентов с ВЗК наблюдалась более сильная кровоточивость десен ( $p<0,01$ ), пародонтит ( $p=0,04$ ) ( $p<0,01$ ) [57].

Микробиота ЖКТ человека состоит из широкого спектра бактерий, вирусов, грибов и других одноклеточных организмов. Хотя бактерии принадлежат к четырем филам (*Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria*), большинство из них относятся либо к *Firmicutes*, либо к *Bacteroidetes* [145].

Изучение микробиоты полости рта у лиц с различной патологией ЖКТ, в том числе с НЯК и БК представляет определенный интерес, так как количественный и качественный ее состав определяется реактивностью организма, тем не менее, у данной категории лиц выявляется дисбиоз, кандидоз [35]. Это может быть связано с иммуносупрессивной терапией, бактериостатическим эффектом сульфамидных препаратов или нарушением функции нейтрофилов [39].

Кроме того, совсем недавно стало известно, что микробиом кишечника больных ВЗК по сравнению с микробиомом полости рта без ВЗК значительно больше похож на микробиом полости рта [53].

В ряде работ указывается, что уровень оказания стоматологической помощи (УСП) лицам, страдающим БК и НЯК недостаточный (49,1% и 47,3%). Авторами также отмечается повышенный риск развития кариеса, некариозных поражений твердых тканей зубов, воспалительные заболевания тканей пародонта с превалированием их у лиц мужского пола. В большинстве клинических наблюдений диагностируется хронический генерализованный пародонтит легкой степени в 71,7% обследованных с БК, при ЯК в 80,5% случаев [15, 25, 34, 35, 48, 100, 121, 127].

Анализ клинического обследования 1108 пациентов с ВЗК способствовало выявлению пародонтальных проблем. У пациентов с НЯК и БК значительно выше вероятность удовлетворительного или плохого самоощущения общего состояния зубов и десен (отношение шансов [ОР] 2,147 и 2,736, соответственно) и тяжелого пародонтита (ОР 1,739 и 2,574, соответственно); кроме того, у пациентов с БК на 91% выше вероятность изменения индекса КПУ [123].

По данным проведенного кросс-секционного исследования 1297 пациентов с ВЗК приведены данные о повышенном риске развития пародонтита (на 332 пациента на 1000 пациентов больше; 95% доверительный интервал (ДИ): 257-388 пациентов;  $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами без ВЗК. Кроме того, индекс "кариес-отсутствие зубов" у пациентов с ВЗК был значительно хуже, чем у пациентов без ВЗК (средняя разница: 3,85; 95% ДИ: 2,36-5,34;  $p = 0,005$ ). Пациенты с язвенным колитом имели значительно худшее состояние полости рта по

большинству оцениваемых факторов, при этом качество общей доказательной базы варьировалось от высокого до низкого, что объясняется обсервационным характером проведенных исследований [100].

В частности, в небольших кросс-секционных исследованиях у пациентов с ВЗК отмечалось увеличение глубины зондируемого кармана, более выраженная клиническая потеря прикрепления и/или повышенная кровоточивость десен по сравнению с лицами без ВЗК. У больных ВЗК наблюдалась более высокая распространенность пародонтита, чем в контрольной группе (37,5% против 19,2%,  $P<0,001$ ), а у больных БК и НЯК эти показатели составили 31,3% и 50,8% соответственно [98].

При анализе шести работ, включавших 599 больных ВЗК и 448 контрольных лиц, суммарный ОР между пародонтитом и ВЗК составил 3,17 (95% ДИ: 2,09-4,8), гетерогенности не наблюдалось ( $I^2 = 0,00\%$ ). Объединенный ОР составил 3,64 (95% ДИ: 2,33-5,67) и 5,37 (95% ДИ: 3,30-8,74) для ассоциаций между пародонтитом и двумя подкатегориями ВЗК, болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом, соответственно [122].

Наличие проявлений ксеростомии в виде жалобы на сухость слизистой оболочки рта выявлена в среднем от 29% до 38% пациентов с болезнью Крона, в контрольной группе от 4% до 16% случаев, что обосновывает значительную распространенность данного симптома среди пациентов с аутоиммунными поражениями кишечника в виде проявлений болезни Крона [115].

Уровень оказания стоматологической помощи (УСП) пациентам с клиническими проявлениями БК составляет 49,1%, при НЯК 47,3%, что критерием является недостаточной помощи, в этом случае у данной категории лиц отмечается повышенный риск развития кариеса, некариозных поражений твердых тканей зубов, воспалительных заболеваний тканей пародонта, превалирование чаще наблюдается у лиц мужского пола. В большинстве клинических наблюдений диагностируется хронический генерализованный пародонтит легкой степени в 71,7% обследованных с БК, при НЯК в 80,5% случаев [1, 15, 22, 25, 27, 33, 39, 43, 45].

Болезнь Крона (БК) и неспецифический язвенный колит (НЯК) отличаются не столько клиническими симптомами, сколько степенью выраженности воспалительного процесса и его отражением в биохимических показателях ротовой жидкости [125].

Течение заболевания связано с нарушениями в иммунной системе, приводящими к изменению уровня провоспалительных цитокинов и маркеров оксидативного стресса [127].

В ряде работ описаны поражения слизистой оболочки полости рта в виде проявлений хронического катарального стоматита, соответственно данная патология выявлялась у больных с БК – в 65,0%, у больных с НЯК – в 73,0% случаев наблюдений [25, 33, 45].

Чаще всего у данной категории лиц обнаруживаются срединная трещина и макрохейлия губ, полипоидные поражения, гиперплазия слизистой оболочки рта в виде «булыжной мостовой» [25, 33, 34].

Приблизительно у 10% больных с неспецифическим язвенным колитом обнаруживаются афты на слизистой оболочке полости рта исчезающие по мере снижения активности основного заболевания, а также поверхностные геморрагические язвы. Язвы на слизистой оболочке рта могут наблюдаться одновременно с поражением пищевода в 33% случаев и с гастродуоденальным поражением в 21% случаев [25, 33, 34, 36, 45, 49, 56, 112, 124, 130].

Рецидивирующий афтозный стоматит может возникать на фоне проявлений воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и считается внекишечным проявлением, при этом в редких случаях его проявление может предшествовать клиническим проявлением ВЗК [134, 147].

Афтозный стоматит, ангулярный хейлит и глоссит иногда не являются частью ВЗК, а возникают в результате дефицита питательных веществ, вызванного течением болезни [58, 73, 107].

Эрозивно-язвенные поражения СОР при ВЗК представляют собой наиболее распространенные внекишечные проявления и составляют от 0,7 до 20% случаев,

встречаются при болезни Крона чаще, чем при язвенном колите. В большинстве случаев их невозможно отличить от обычных афт, если не провести биопсию [127].

На слизистой оболочке полости рта при БК в 94,4 % наблюдений выявлены очаговые лимфоцитарные инфильтраты, аналогичные воспалительным инфильтратам в слизистой оболочке кишечника [25, 34, 111, 148].

Исследование букального эпителия как части мукозальной системы, представляющей собой многослойный плоский неороговевающий эпителий слизистой оболочки щек является актуальным у данной категории лиц. Изменения функциональной активности клеток букального эпителия во многом отражают состояние как локального, так и системного гомеостаза организма в целом [118].

### **1.3 Состояние микробиоты кишечника и полости рта у пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом**

Изучение состава микробиоты полости рта у лиц с различной патологией ЖКТ, в том числе с НЯК или с БК представляет определенный интерес, так как количественный и качественный ее состав определяется реактивностью организма, тем не менее, у данной категории лиц выявляется дисбиоз, кандидоз. Это может быть связано с иммуносупрессивной терапией, бактериостатическим эффектом сульфамидных препаратов или нарушением функции нейтрофилов [25, 39].

У пациентов с ВЗК наблюдаются нарушения основных звеньев гемостаза, увеличение содержания условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, несущих факторы адгезии и инвазии, что позволяет таким микробным клеткам разрушать эпителиальный слой слизистой оболочки [62, 67, 89, 90, 91, 92, 135], что свидетельствует о системном характере изменений в организме в целом.

Применяемая лечебная терапия БК и НЯК может также способствовать развитию оппортунистических инфекций [27].

Согласно данным приведенным M. R. Imdad и соавторов (2018) и M. Zhou и соавторов (2017) в инициации и поддержании патологического иммунного воспаления в стенке толстой кишки важная роль отводится кишечной микробиоте

[82, 110], в том числе представители условно-патогенной и патогенной микробиоты толстой кишки рассматривается как один из этиопатогенетических факторов возникновения, обострения и осложнения течения ЯК [37, 66].

Согласно исследованию Н. А. Даниловой и соавторов (2017) проводятся данные о качественном и количественном составе пристеночной, просветной микрофлоры [12]. Дальнейшее исследование состава микробиоты заселяющего кишечник смогут значительно повлиять на выбор антибактериальных препаратов, в случае необходимости их назначения [15].

Современные подходы к диагностике рисков развития внекишечных проявлений в полости рта при БК и НЯК рассматривают изучение состава микробиоты в полости рта, что позволит по-новому трактовать имеющиеся данные и разработать новые эффективные методики диагностики.

В нескольких исследованиях указывается на возможную взаимосвязь между дисбиозом кишечника и микробиотой полости рта (обилие *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Prevotella* и *Veillonella*), причем последняя является причиной оральных проявлений, связанных с ВЗК.

Кроме того, Z. Xun и соавторы (2018) обнаружили, что в бактериальных профилях полости рта лиц с НЯК наблюдалось значительное увеличение количества представителей родов *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Lautropia*, *Acinetobacter* и *Cardiobacterium*, в то время как *Anaerovorax*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Catonella*, *Oribacterium* и *Peptostreptococcus* были значительно исключены из полости рта этих пациентов [76].

Кроме того, сходство между микробиотой полости рта и кишечника может быть еще одним фактором, объединяющим ЯК и поражения полости рта. Энтеробактерии обитающие в ротовой жидкости, в частности *Klebsiella*, считаются мощными индукторами нарушения микробиоты в кишечнике [77, 94].

Афтозоподобные язвы в полости рта у пациентов с ВЗК могут быть результатом сопутствующего дисбиоза кишечника [128].

## **1.4 Особенности проявлений боли у пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом**

Болезнь Крона (БК) и неспецифический язвенный колит (НЯК) относятся к группе воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), характеризуются воспалением кишечника, неизвестной причины, невозможностью полного излечения и имеют периоды обострений и ремиссий. Периоды обострения (активные фазы) с симптомами сменяются периодами ремиссии (отсутствием симптомов). При БК воспаление может проникать через все слои стенки кишечника, при НЯК поражаются только поверхностные слои слизистой оболочки. «Боль в животе - распространенный и изнурительный симптом воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), имеет различные клинические характеристики и, нередко носит характер хронической боли (ХБ).

Боль в животе является распространенным симптомом как при БК так и при НЯК. Локализация боли может отличаться, при БК локализация в нижней правой части живота, при НЯК боль в нижней левой части. Боль вызвана воспалительным процессом, спазмами, вздутием живота, диареей, побочным действием лекарств. Примерно 20% пациентов, находящихся в стадии клинической ремиссии БК и НЯК испытывают хроническую боль [55, 83, 86, 101, 120].

Боль является симптомом и продолжающимся фактором патогенеза болезни Крона и неспецифического язвенного колита. Воспаление является основной причиной боли при ВЗК, боль сохраняется в период ремиссии из-за сенсибилизации нервных путей в кишечнике и в головном мозге. Это приводит к порочному кругу, при котором воспаление усиливает боль [68, 83, 101, 113], «наличие абдоминальной боли наблюдается в среднем у 70% пациентов с ХВЗК в течение жизни» [54, 55].

Синдром раздраженного кишечника (СРК) может сопутствовать при БК и НЯК, вызывая боль даже в период клинической ремиссии. Заболевания имеют общие механизмы, такие как висцеральная гиперчувствительность и нарушение оси «кишечник-мозг». Тревожность и депрессия встречающаяся при БК и НЯК

могут усугублять СРК. В этом случае боль предъявляется пациентами в различных проявлениях (жжет, печет, выкручивает, пронзает, «как стекло колит»), что указывает на характеристику проявлений невропатического компонента боли» [126].

Наличие боли любого типа подтверждено у  $\frac{3}{4}$  пациентов участвовавших в перекрестном исследовании P.Y. Hardy и соавт. (2022), при этом ее распространенность на 40% выше у пациентов с БК по сравнению с НЯК [120].

У лиц с БК и НЯК наблюдается высокий риск развития синдрома жжения полости рта, в жалобах превалирует «чувство жжения, сухость, нарушением вкуса» [139], клинически синдром чаще всего двусторонний, захватывает область кончика и боковую поверхность языка, слизистую преддверия полости рта и твердое небо» [63], превалирует ксеростомия, согласно данным F. Khozeimeh (2021г) [116].

Согласно данным полученным A. Goldinova и соавт. (2020) «синдром жжения полости рта» при БК и НЯК наблюдается в независимости от активности течения воспалительного процесса» [116].

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 2.1 Дизайн исследования

С 2020 по 2024 гг. проведено комплексное клиническо-лабораторное исследование пациентов с БК и НЯК с целью определения распространенности патологии твердых тканей зубов, заболеваний пародонта, патологии красной каймы губ и собственно слизистой оболочки рта, оценки состава микробиоты полости рта, десневого эпителия, состояния рН и свободно-радикального окисления смешанной нестимулированной ротовой жидкости, уровня интенсивности орофациальной, невропатической и соматической боли по визуально-аналоговой шкале ВАШ и опроснику DN4, оценки взаимосвязи функциональных симптомов по опроснику «7 на 7», качества жизни социологическим методом по опроснику ОНIP-49-RU.

На основании требований Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и Приказа от 19.06.2013 № 266 Министерства здравоохранения Российской Федерации «Правила клинической практики в Российской Федерации» все исследования были проведены с согласия Комитета по этике ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол № 11 от 09.11.2016г).

Комплексное стоматологическое обследование пациентов проводилось на базе кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (зав. кафедрой, д.м.н., профессор Герасимова Л.П.), на базе клинической стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ, главный врач д.м.н., доцент С.А. Лазарев, клинико-лабораторное обследование на базе терапевтического отделения с гастроэнтерологическими койками Клиники ФГБОУ ВО БГМУ (главный врач Бакиров А.А.), гастроэнтерологического отделения городской больницы №21 (Кагарманова Э. М.), гастроэнтерологического отделения РКБ им. Куватова (главный гастроэнтеролог Гайсина Э.А.).

Субъект исследования: лица, находящиеся на лечении и диспансерном наблюдении у врача-гастроэнтеролога по поводу БК и НЯК с выявленными внешическими проявлениями основных стоматологических заболеваний, в том числе патологии красной каймы губ и собственно слизистой оболочки рта.

Объект исследования: разработка и обоснование диагностики основных стоматологических заболеваний, патологии красной каймы губ и слизистой оболочки рта, что позволит обосновать риски их развития, а также в дальнейшем разработать качественные лечебно-профилактические мероприятия у лиц с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом.

## **2.2 Ретроспективное обсервационное обследование пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом. Общая характеристика пациентов**

Методика проводимого исследования опиралась на применение последовательно двух этапов, где в качестве первого этапа служил ретроспективный анализ истории болезни пациентов, соответствующим критериям отбора. А на втором этапе проводился отбор их в основные клинические группы пациентов с БК и НЯК, оценка стоматологического статуса явилась критерием диагностики внешических проявлений

В результате проведения первого этапа исследования полученные данные о наличии распространенности внешических проявлений болезни Крона и неспецифического язвенного колита на твердых тканях зубов, тканях пародонта, красной кайме губ, слизистой оболочке рта. Выявление распространенности основных стоматологических заболеваний обусловили возможность для изучения состава микробиоты полости рта, оценки состава букального эпителия, состояния pH и свободно-радикального окисления смешанной нестимулированной ротовой жидкости. Проведена оценка уровня интенсивности орофациальной, невропатической и соматической боли по шкале ВАШ и опроснику DN4, «7 на 7»,

качества жизни по опроснику ОНIP-49-RU обосновала взаимосвязи клинических и функциональных симптомов у пациентов с БК или НЯК.

2 этап – состоял из диагностики и обоснования рисков развития патологии слизистой оболочки рта у пациентов на фоне болезни Крона и неспецифического язвенного колита и дал возможность предложить практическому здравоохранению алгоритмы их диагностики.

Дизайн исследования включал - рандомизированное, обсервационное, клиническое, проспективное, трехцентровое, открытое, контролируемое обследование.

Комплексно обследовано 105 пациентов, из них 70 пациентов с наличием основных стоматологических заболеваний, патологией слизистой оболочки рта на фоне болезни Крона (БК) и неспецифического язвенного колита (НЯК), 35 пациентов без проявлений ХВЗК (контрольная группа).

Возраст обследуемых пациентов варьировал от 25 до 55 лет.

Основные клинические группы сформированы из 70 пациентов с патологией слизистой оболочки рта на фоне болезни Крона (БК) и неспецифического язвенного колита (НЯК) (66,6%).

Первая основная клиническая группа сформирована из 35 пациентов болезнью Крона (Код по МКБ 10 – К50), в том числе по полу - 15 мужчин и 20 женщин, средний возраст составил  $37,5 \pm 1,6$  лет.

Вторая основная клиническая группа – состояла из 35 пациентов неспецифическим язвенным колитом (Код по МКБ 10 – К51), в том числе по полу - 19 мужчин и 16 женщин, средний возраст составил  $42,2 \pm 1,8$  года.

Контрольная группа состояла из 35 (20%) пациентов без проявлений хронических воспалительных заболеваний кишечника. Данная группа пациентов была совместима по полу, возрасту.

В момент комплексного клинического обследования все лица, формирующие основные клинические группы с БК и НЯК находились на динамическом наблюдении.

Основное лечение проявлений БК и НЯК проводилось согласно клиническим рекомендациям в терапевтическом отделении с гастроэнтерологическими койками Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, городской клинической больницы №21, РКБ им. Куватова [15, 17].

Выборка пациентов с наличием основных стоматологических заболеваний на момент комплексного стоматологического обследования составила 70 пациентов в возрасте от 25 до 55 лет (средний возраст  $37,5 \pm 1,6$  и  $42,2 \pm 1,8$  лет).

Период участия в исследовании составил 6 и 12 месяцев.

**Критерии включения в группу исследования:**

- 1) Подписанное информированное согласие
- 2) Возраст (от 25 до 55 лет)
- 3) Пол: мужской и женский
- 4) Пациенты с установленным диагнозом болезнь Крона (БК), гистологически подтвержденным, находящиеся на диспансерном наблюдении.
- 5) Пациенты с установленным диагнозом неспецифический язвенный колит (НЯК), гистологически подтвержденным, находящиеся на диспансерном наблюдении.
- 6) Степень тяжести БК и НЯК – средне - тяжелая.

**Критерии исключения:**

- 1) Отказ от участия в исследовании
- 2) Возраст (моложе 25 и старше 55 лет).
- 3) Наличие язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, рака желудка, рака ободочного кишечника и прямой кишки, пищевода Баретта, туберкулез кишечника.
- 4) Степень тяжести БК и НЯК – тяжелая.

При выполнении исследования соблюдались этические стандарты Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правила клинической практики в Российской Федерации», утвержденные Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

В двух основных клинических группах было проведены традиционные методы диагностики патологии твердых тканей зубов кариозного и некариозного характера, тканей пародонта, красной каймы губ и собственно слизистой оболочки рта согласно стандартным протоколам клинического ведения данных заболеваний. Также были собраны данные по основному заболеванию пациентов с привлечением профильных специалистов. Контрольную группу сформировали показатели пациентов с относительной нормой.

В рамках проводимых диагностических мероприятий у пациентов основных клинических групп проведено комплексное клиническо-стоматологическое обследование позволившее выявить распространенность основных стоматологических заболеваний - кариеса, некариозных поражений, воспалительных заболеваний пародонта, патологии красной каймы губ и собственно слизистой оболочки рта.

Комплекс мероприятий, входящих в диагностическое обследование включал анализ клинических особенностей БК и НЯК, общего состояния пациента, оценку стоматологического статуса, уровня хронической боли и выраженности функциональных симптомов, данных лабораторных исследований.

### **2.3 Основные клинические методы исследования пациентов с внекишечными проявлениями болезни Крона и неспецифического язвенного колита**

Для реализации поставленных задач исследования проведено полноценное комплексное клинико-лабораторное исследование, в результате которого разработан алгоритм диагностики внекишечных проявлений БК и НЯК в виде патологии твердых тканей зубов, тканей пародонта, красной каймы губ и собственно слизистой оболочки рта.

Диагностика основных стоматологических заболеваний на основе рекомендаций ВОЗ (2016), включает получение полноценной клинической информации об их факторах риска, оценки вредных привычек, оценки качества

жизни с помощью анкетирования. Интенсивность поражения кариесом определяли с помощью индекса КПУ, уровень оказания стоматологической помощи по Леусу, гигиену полости рта с применением индекса John C. Greene и Jack R. Vermillion (1960) (индекс гигиены рта упрощенный – ИГР-У или Oral Hygiene Index Simplified – OHI-S).

### **2.3.1 Методы исследований состава микробиоты полости рта у пациентов с болезнью Крона или неспецифическим язвенным колитом**

Все исследования проводились на базе лаборатории кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (зав. кафедрой д.м.н., профессор Туйгунов М.М.).

Для изучения количественного и качественного состава микробиоты полости рта, проводили взятие биологического материала со слизистой оболочки рта.

Забор исследуемого материала - налета осуществляли стерильным тампоном по общепринятым методикам. Тампоны с содержимым помещали в пробирки, содержащие 1 мл сахарного бульона, после этого часть содержимого - 0,1 мл бульона высевали на соответствующие дифференциально-питательные среды.

В течение 1-2 часов двух часов после забора материал доставляли в диагностическую лабораторию. Посев исследуемого материала осуществляли на специальные дифференциально-диагностические среды серии HiCrome.

Комплексное микробиологическое исследование включало бактериологический посев мазков с полости рта на дифференциально-диагностические среды серии HiCrome с выделением грамположительных (Грам+), грамотрицательных (Грам-) факультативных анаэробов, грамположительных (Грам+), грамотрицательных (Грам-) анаэробов и дрожжевых грибов рода *Candida* spp. в lg КОЕ/ед.

Кроме того мазки на предметных стеклах окрашивались по Грамму с дальнейшим культуральным и микроскопическим исследованием и определением количества и вида микроорганизмов.

Исследование состава микробиоты полости рта выполняли с соблюдением Санитарных правил СП 1.2.731-99. Готовили серию десятикратных разведений исходного материала для дальнейшего выделения бактерий различных таксономических групп с использованием специальных питательных сред.

Дальнейшая идентификация состава микробиоты полости рта на наличие представителей нормофлоры проводилась в соответствии требованиями бактериологических методов. Идентификация выделенных культур осуществлялась на основании изучения их биохимических свойств с использованием специальных тест-систем.

Полученные результаты выражали через десятичный логарифм (lg) числа колониеобразующих единиц на миллилитр (КОЕ/мл).

### **2.3.2 Методы исследования проб ротовой жидкости у пациентов с болезнью Крона неспецифическим язвенным колитом**

Изучение кислотности смешанной нестимулированной ротовой жидкости проводили утром между 9 и 11 часами. Пациенты заранее были проинструктированы не проводить индивидуальную гигиену полости рта, не принимать пищу, не употреблять напитки, кроме воды, не курить, не жевать жевательную резинку за час до исследования. Кислотность смешанной нестимулированной ротовой жидкости определяли с использованием универсальной индикаторной лакмусовой бумаги pH-1-14.

Хемилюминесценцию смешанной нестимулированной ротовой жидкости также проводили в утреннее время, использовался прибор «Хемилюминомер-003». Исследуемые показатели:  $I_{max}$  и  $S$ . Исследования проводили в центральной научно-исследовательской лаборатории ЦНИЛ (зав. лабораторией к.б.н. Мочалов К. С.).

### **2.3.3 Методы исследования десневого эпителия у пациентов с болезнью Крона или неспецифическим язвенным колитом**

Забор материала проводился стерильным шпателем со слизистой оболочки щеки. Собранный материал наносился на предметное стекло, высушивался и окрашивался по Романовскому-Гимза. Мазки препараты исследовались при увеличении

Количество микроорганизмов до 10 в поле зрения считали за 1 балл; до 100 микробов - 2 балла; 3 – балла – до 1000 в поле зрения; больше 1000 в одном поле зрения - 4-балла. Определяли отдельные морфотипы (кокки, бациллы, извивы, нитчатые, дрожжеподобные грибы, простейшие) и ассоциации микрофлоры. Исследования проводили на кафедре лабораторной медицины, (зав. кафедрой Гильманов А.Ж.).

### **2.3.4 Методы исследования симптомов хронической боли у пациентов с болезнью Крона или неспецифическим язвенным колитом**

Оценка интенсивности уровня орофациальной (ноцицептивной) боли проводилась на основании данных адаптированной русскоязычной версии «Международной классификации орофациальной боли (МКОБ) 1-е издание (ICOP) на основании данных визуально-аналоговой шкалы (ВАШ)» [23].

Особенности болевых симптомов при внекишечных проявлениях БК и НЯК соответствуют разделу- «1. Орофациальная боль, связанная с нарушением дентоальвеолярных и сопутствующих структур, подраздел 1.1. Зубная боль, 1.1 Зубная боль вызванная поражением или заболеванием, затрагивающим один или более зубов и/или непосредственно окружающие или поддерживающие их структуры: пульпу, периодонт и десну, или 1.1.1.1 Пульпитная боль, связанная с гиперчувствительностью, возникающей в клинически нормальной пульпе, интенсивность которой оценена по визуально-аналоговой шкале соответствует

критерию от слабой до умеренной, на наличие кратковременной боли провоцируемой различными раздражителями (температурные, химические, механические), болезненности в тканях десны (по международной классификации соответствует 1.1.3 Гингивальная боль, 1.1.3.1.3 Гингивальная боль, связанная с аутоиммунной реакцией). 1.2.1.1. Боль слизистой оболочки полости рта, связанная с воспалением слизистой оболочки полости рта; 1.2.1.1.2.3. Боль слизистой оболочки полости рта, связанная с грибковой инфекцией; 2.1.1.3 Боль слизистой оболочки полости рта, связанная с аутоиммунной реакцией. 1.2.1.1.5 Боль слизистой оболочки полости рта, связанная с воспалением слизистой оболочки полости рта вследствие другой причины» [23].

Данные анкетирования пациентов с использованием диагностического опросника нейропатической боли DN4, способствовали определению наличия ощущения сухости, жжения, пощипывания, или ощущения ползания мурашек, покалывания, чувства онемения в слизистой оболочке рта [63, 79, 103, 108, 109, 140]. При ответе «Да» на 4 и более вопросов диагноз «нейропатическая боль» вероятна в 86% случаев исследований (Рисунок 1).

**DN4**  
**новый опросник для диагностики нейропатической боли**

Пожалуйста, заполните этот опросник, отметив галочкой один ответ для каждого пункта в приведенных ниже вопросах.

**Собеседование с пациентом**

**Часть 1:** Соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений?

- |                                 | да                       | нет                      |
|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Ощущение жжения              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Болезненное ощущение холода  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Ощущение как от ударов током | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**Часть 2:** Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?

- |   | да                       | нет                      |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 4. Пощипыванием, ощущением ползания мурашек | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Покалыванием                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Онемением                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Зудом                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**Осмотр пациента**

**Часть 3:** Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома

- |  | да                       | нет                      |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 8. Пониженная чувствительность к прикосновению | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Пониженная чувствительность к покалыванию   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**Часть 4:** Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации:

- |                                      | да                       | нет                      |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 10. Проведя в этой области кисточкой | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

При ответе "Да" на 4 и более вопросов, диагноз "нейропатическая боль" вероятен в 86 % случаев.

Didier Bouhassira et al. Pain 114 (2005) 29-36

Рисунок 1 - Диагностический опросник нейропатической боли DN4.

**2.3.5 Социологический метод изучения качества жизни по опроснику ОНПР-49-RU у пациентов с болезнью Крона или неспецифическим язвенным колитом**

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) - это хронические аутоиммунные заболевания, включающие в себя болезнь Крона (БК) и неспецифический язвенный колит (НЯК). Диагноз ВЗК оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов; это влияние может быть различным в зависимости от клинического течения основного заболевания [69, 75, 93, 129].

В исследовании нами был использован метод анкетирования, позволяющий дать оценку качества жизни изучаемых групп пациентов с патологией слизистой оболочки рта и красной каймы губ на фоне ремиссии БК и НЯК.

В данном случае была использована упрощенная валидированная версия опросника OHIP-49-RU, которая дала возможность оценить изучаемые критерии – «функциональное ограничение, дискомфортность и физическое расстройство (от 0 до 36 баллов), психологическое расстройство и вред (от 0 до 24 баллов), психологический дискомфорт и социальную неприспособленность (от 0 до 20 баллов)» [26].

Опросник включает в себя 49 вопросов, разделённых на 7 основных блоков: ограничение функции (ОФ), физический дискомфорт и боль (ФД и боль), психологический дискомфорт (ПД), физическая нетрудоспособность (ФН) и психологическая нетрудоспособность (ПН), социальная нетрудоспособность (СН) и инвалидность (И).

В блоке ОФ оценивается уровень нарушений функций организма, которые обусловлены патологическими состояниями органов и тканей полости рта: трудности при приеме пищи, при произношении звуков, восприятии вкуса и т.д.

Профили ФД и ПД характеризуют ощущения боли и наличие дискомфорта при какой-либо стоматологической патологии и оценивают частоту и силу болевого симптома, отклонения в психоэмоциональной сфере, ограничение привычного рациона питания при наличии дискомфорта и боли.

Шкалы ФН, ПН и СН показывают наличие и уровень ограничений в жизнедеятельности. В блоке И оцениваются материальные, физические и психологические, формы нетрудоспособности. Ответы в данном опроснике построены по типу Lickert scale, оценка производится по сумме полученных баллов, по отдельным блокам и в целом по всему опроснику. Высокие показания индекса OHIP-49-RU соответствуют низким показателям качества жизни пациента.

Для жителей Российской Федерации, не страдающих каким-либо стоматологическими заболеваниями полости рта, «стандартный уровень качества жизни по OHIP-49-RU составляет в среднем  $24,1 \pm 3,2$  балла» [26].

Анкетирование всех пациентов с рисками развития патологии слизистой оболочки рта осуществлялось после взятия письменного информированного добровольного согласия на участие данном научном исследовании.

**2.3.6 Оценка динамики симптомов диспепсии и синдрома раздраженного кишечника с использованием опросника «7×7» (7 симптомов за 7 дней) у пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом**

Выраженность клинических симптомов диспепсии и синдрома раздраженного кишечника у пациентов с ВЗК в стадии клинической ремиссии оценивалась с помощью «отечественного опросника «7 симптомов за 7 дней» (Таблица 1), пришедшего в клиническую практику в 2014 году из Российской гастроэнтерологической ассоциации [9].

**Таблица 1 – Симптомы, оцениваемые с помощью Опросника «7×7»**

Были ли у Вас в течение последних 7 дней следующие жалобы?	Ответ					Степень выраженности
	Нет	1 раз в неделю и реже	2-3 раз в неделю и реже	Ежедневно	Несколько раз в день	
Боль в области желудка (в верхней средней части живота)						Незначительная Умеренная Выраженная
Чувство жжения в области желудка (в верхней средней части живота)						Незначительная Умеренная Выраженная

## Продолжение таблицы 1

Были ли у Вас в течение последних 7 дней следующие жалобы?	Ответ					Степень выраженности
	Нет	1 раз в неделю и реже	2-3 раз в неделю и реже	Ежедневно	Несколько раз в день	
Чувство переполнения в области желудка (в верхней средней части живота) после еды						
Раннее насыщение (возникает Раннее чувство сытости)						
Боль в животе, уменьшающаяся После опорожнения кишечника						Незначительная Умеренная Выраженная
Вздутие живота						
Нарушение консистенции и / или частоты стула: Реже 3 раз в неделю Чаще 3 раз в день Жидкий или кашицеобразный Твердый или «корешками»						

Опросник «7 симптомов за 7 дней» позволяет выявлять и оценивать выраженность «семи основных симптомов СРК и ФД в соответствии с Римскими критериями III пересмотра за последние семь дней. Более частое проявление

симптомов и большая степень их выраженности соответствует большему количеству присваиваемых баллов, которые в дальнейшем суммировались. Аналогичным образом суммировались баллы относительно каждого симптома. Например, пациент А., 27 лет, предъявляет жалобы на боль в животе, умеренно выраженную, возникающую 2–3 раза в неделю, на вздутие живота, возникающее ежедневно, учащиеся стула более 3 раз в сутки на протяжении 2–3 дней в неделю. Таким образом, при подсчете баллов по Опроснику «7×7» получается следующий результат. Боль в животе 2–3 раза в неделю, умеренно выраженная:  $2 + 2 = 4$  балла. Вздутие живота, возникающее ежедневно: — 3 балла. Стул более 3 раз в сутки 2–3 дня в неделю — 2 балла. Итого: 9 баллов. После проведенного курса лечения у пациента сохраняется незначительная боль в животе 2–3 раза в неделю, других жалоб нет. При подсчете баллов по Опроснику «7×7» получается следующий результат. Боль в животе 2–3 раза в неделю, незначительная:  $2 + 1 = 3$  балла. Итого: 3 балла. Динамика составила  $9 - 3 = 6$  баллов. Данная версия Опросника «7×7» позволяет пациенту ответить на вопросы, касающиеся основных симптомов, характерных для проявлений диспепсии и СРК, а врачу — объективно оценить их частоту и интенсивность, получив количественную характеристику их выраженности. «Согласно данным исследователей выбор симптомов, характерных для диспепсии и СРК обусловлен широкой распространенностью данных заболеваний и высокой частотой их сочетания» [9, 10, 11, 16, 18, 19, 30, 31, 40, 41, 42, 61, 64, 95, 146]. Оценка тяжести состояния больного по Опроснику «7×7» оценивается следующим образом: 0–1 — здоров; 2–6 — пограничное расстройство; 7–12 — легкое расстройство; 13–18 — умеренно выраженное расстройство; 19–24 — выраженное расстройство; 25 и более — тяжелое расстройство [9].

Дизайн исследований представлен на рисунках 2 и 3.

Первый этап. Обсервационное ретроспективное обследование пациентов. Отбор по критериям включения и исключения 105 пациентов. Заполнение медицинской документации и информированного согласия. Клиническое обследование пациентов

I основная  
клиническая группа  
(n=35) пациенты с БК

II клиническая основная  
клиническая группа  
(n=35) пациенты с НЯК

Группа  
сравнения без  
ВЗК (n= 35)

Второй этап. Комплексное клинико-лабораторное исследование пациентов с внеочередными проявлениями БК и НЯК.

1. Оценка стоматологического статуса, индекса гигиены, клинического состояния СОР.
2. Определение состава микробиоты полости рта.
3. Изучение состава десневого эпителия.
4. Оценка pH и свободно-радикального окисления смешанной нестимулированной слюны методом хемолюминесценции.
5. Оценка уровня хронической боли с использованием шкалы ВАШ и опросника DN4.
6. Изучение параметров качества жизни валидированным опросником ОНIP-49-RU и исследование симптомов желудочной и кишечной диспепсии валидированным опросником «7×7».

Диагностика рисков развития патологии слизистой оболочки рта у пациентов с БК и НЯК

Рисунок 2 - Дизайн исследований пациентов с БК и НЯК.

**ТРЕХЦЕНТРОВОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ  
КЛИНИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С БК, НЯК**



Осмотр, опрос, оценка данных анамнеза, распространенности кариеса и некариозных поражений твердых тканей зубов, индексная оценка состояния тканей пародонта, оценка клинического состояния красной каймы губ и слизистой оболочки рта, оценка уровня хронической боли, нарушений микробиоты полости рта и состава десневого эпителия, состояния рН и свободно-радикального окисления смешанной нестимулированной ротовой жидкости, качества жизни  
Оценка орофациальной, соматической и нейропатической боли по шкале ВАШ и опроснику DN4  
Анализ данных лабораторного исследования - сывороточного железа и ферритина, гемоглобина, низких значений витамина В<sub>12</sub> и В<sub>6</sub>  
Частота и вид анемии



Оценка рисков развития патологии слизистой оболочки рта на основании данных клинического и лабораторного исследования  
– частоты железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний, частоты диареи

Выявление рисков развития афтозного стоматита, синдрома жжения полости рта, десквамативного глоссита, складчатого языка при БК

Выявление рисков развития афтозного стоматита, синдрома жжения полости рта, десквамативного глоссита, складчатого языка при НЯК

Диспансерное наблюдение пациентов с патологией СОР у стоматолога кратностью 3, 6, 12 мес, а также у гастроэнтеролога, терапевта, невролога

Рисунок 3 - Дизайн диагностики рисков развития патологии СОР.

В таблице 2 представлена общая характеристика проведенных клинических, лабораторных и социологических методов исследований.

Таблица 2 - Общая характеристика проведённых исследований

Направления исследований	Методы сбора, анализа и обработка информации	Объект и объем исследований
<b>Клинические методы исследований</b>		
Оценка стоматологического статуса основных клинических групп и контрольной группы	Данные клинического осмотра, аналитический, статистический	105 пациентов
Оценка орофациальной и соматической боли	визуально-аналоговая шкала (ВАШ), клинический, статистический	70
Оценка симптомов невропатической боли	Диагностический опросник нейропатической боли DN4, клинический, статистический	70
<b>Микробиологический метод исследования</b>		
a) Качественное и количественное исследование Грам+, Грам- факультативными анаэробными, Грам+, Грам- анаэробных и дрожжевых грибов рода <i>Candida</i>	Образцы мазков с полости рта с использованием специальных дифференциально-диагностических сред перед серий HiCrome.	105 исследований
б) исследование состава деневого эпителия	цитологический метод – окрашивание по Ромамановскому-Гимза	105 исследований
<b>Лабораторные методы исследований</b>		
Исследование смешанной нестимулированной ротовой жидкости: a) Определение pH	Лабораторные методы: универсальная индикаторная лакмусовая бумага pH-1-14	105 проб

## Продолжение таблицы 2

Направления исследований	Методы сбора, анализа и обработка информации	Объект и объем исследований
б) Определение свободно-радикального окисления	метод хемолюминесценции	105 проб
Социологический метод исследования		
Анкетирование пациентов с использованием опросника OHIP-49-RU	Данные анкетирования	105 анкет
Анкетирование пациентов с использованием валидированного опросника «7 симптомов за 7 дней».	Данные анкетирования	105 анкет
Определение критериев условной нормы для диагностики рисков развития внекишечных проявлений при БК и НЯК		
Группа к которой сравнивали полученные данные в ходе диагностических мероприятий	Клинические, лабораторные и социологические	35 пациентов
Динамическое наблюдение каждые 3,6,12 мес		

## 2.4 Статистические и электронно-вычислительные методы исследования

Все собранные данные в ходе проведения исследования в рамках подготовки диссертации проходили статистическую обработку. Для описания распределения числовых признаков использовали средние значения  $m$  и стандартные отклонения  $\sigma$  (в случае, если признаки подчинялись нормальному распределению, соответствие которому проверяли тестом Колмогорова-Смирнова), а также медианы  $Me$  и межквартильный размах  $IQR=Q_3-Q_1$  (в случае, если в тесте Колмогорова-Смирнова нулевая гипотеза о соответствии нормальному распределению отклонялась при  $p<0,05$ ). Для категориальных признаков использовали для описания абсолютные и относительные частоты.

Для оценки различий в группах пациентов с БК и НЯК использовали следующие статистические критерии:

- 1) для категориальных признаков при сравнении частот в двух группах –  $\chi^2$ -критерий с нулевой гипотезой об отсутствии различий, при необходимости использовали поправку Йейтса (на редкость событий);
- 2) для категориальных признаков при сравнении частот в трех группах – многомерный  $\chi^2$ -критерий с нулевой гипотезой об отсутствии различий;
- 3) для количественных признаков при сравнении медиан в двух группах применяли критерий Манна-Уитни с нулевой гипотезой об отсутствии различий;
- 4) для количественных нормально распределенных признаков при сравнении средних в двух группах применяли критерий Стьюдента с нулевой гипотезой об отсутствии различий;
- 5) для количественных признаков при сравнении медиан в трех группах применяли критерий Краскелла-Уолиса с нулевой гипотезой об отсутствии различий.

Во всех тестах нулевую гипотезу отвергали в пользу альтернативной, и считали, что различия значимы, если уровень значимости  $p < 0,05$ .

Для оценки наличия связи между показателями рассматривали коэффициенты ассоциации  $K_A$  для бинарных признаков и коэффициенты взаимной сопряженности Чупрова  $K_{CH}$ , для мультиноминальных признаков, то есть состоящих из нескольких альтернатив (например, варианты заболеваний СОР).

При этом коэффициент взаимной сопряженности Чупрова рассчитывался по формуле:

$$K_{CH} = \sqrt{\frac{\phi^2}{\sqrt{(K_1-1)(K_2-1)}}} \quad (1)$$

где

$$1 + \phi^2 = \frac{\frac{n_{aI,aII}^2}{n_{aI}} + \frac{n_{bI,aII}^2}{n_{bI}} + \frac{n_{cI,aII}^2}{n_{cI}} + \dots + \frac{(n_{aI,bII})^2}{n_{aI}} + \frac{(n_{bI,bII})^2}{n_{bI}} + \frac{(n_{cI,bII})^2}{n_{cI}} + \dots + \frac{(n_{aI,cII})^2}{n_{aI}} + \frac{(n_{bI,cII})^2}{n_{bI}} + \frac{(n_{cI,cII})^2}{n_{cI}} + \dots}{n_{aII} + n_{bII} + n_{cII}} + \dots, \quad n_{aI,aII} - \text{частоты на пересечении соответствующих}$$

ячеек I и II признаков,  $K_1$  – число значений (групп) I-ого признака,  $K_2$  – число значений (групп) II-ого признака. У коэффициента отсутствует прямая возможность оценить статистическую значимость и принимают решение о том, что связь между признаками есть, если  $K_{CH} > 0,5$ . Косвенно значимость коэффициента оценивали по многомерной  $\chi^2$ -статистике.

При этом коэффициент ассоциации рассчитывался по формуле:

$$\chi^2 = \frac{n_a \cdot n_d - n_c \cdot n_b}{n_a \cdot n_d + n_c \cdot n_b} \quad (2)$$

где  $n_a$ ,  $n_d$  и  $n_b$ ,  $n_c$ . частоты главной и побочной диагоналей четырехпольной таблицы сопряженности частот признаков. У коэффициента отсутствует прямая возможность оценить статистическую значимость и принимают решение о том, что связь между признаками есть, если  $|K_A| > 0,5$ .

Для оценки рисков рассчитывали отношения шансов Odds Ratio (OR) по формуле.

$$OR = \frac{n_a \cdot n_d}{n_c \cdot n_b} \quad (3)$$

где  $n_a$ ,  $n_d$  и  $n_b$ ,  $n_c$ . частоты главной и побочной диагоналей четырехпольной таблицы сопряженности частот признаков.

Для отношения шансов оценивались доверительные интервалы CI (confidence interval) при надежности 95% на основе стандартной ошибки SE, и определялась статистическая значимость при нулевой гипотезе о том, что  $OR=1$ .

Для наглядности представления отношения шансов строили лесной график (forest plot), на котором откладывался в виде точки отношение шансов и в виде усов точки – CI95%. Для отсечения значимости отношения шансов на графике располагали прямую линию  $x=1$ . Если точка с усами пересекает эту линию, то риски ничтожны.

Все расчёты выполнялись с помощью среды статистического моделирования R Studio с использованием языка программирования R. Для проведения статистических тестов и расчета показателей связи использовали библиотеку «stats», для построения лесных графиков использовали библиотеку «forestplot».

Для интерактивности расчетов рисков разрабатывалась программа для ЭВМ, языком программирования служила Java, совместима с ЭВМ IBM PC-с операционной системой Windows 7/10. Программа для ЭВМ была зарегистрирована в Роспатенте [Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024666017 Российская Федерация. Информационно-аналитическая программа для мониторинга внешнеческих проявлений Болезни Крона или язвенного колита: № 2024664138: заявл. 20.06.2024: опубл. 09.07.2024 / И. Н. Усманова, А. Н. Ишмухаметова, И. А. Лакман, Р.Д. Юнусова [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации].

## **ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЙ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ**

Методом ретроспективного обсервационного анализа 304 пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника наблюдающихся в амбулаторных и стационарных условиях медицинских учреждений г. Уфы за период 2020-2022 гг. проведен отбор 70 пациентов с БК и НЯК и 35 пациентов без симптомов ХВЗК. Данные лица проходили общее лечение и находились на диспансерном наблюдении по основному заболеванию.

Проведенный отбор пациентов способствовал четкому выделению двух основных клинических групп, которые были разделены по нозологиям хронических воспалительных заболеваний кишечника - БК и НЯК и контрольная группа, которая состояла из 35 условно здоровых пациентов без ХВЗК. Также у данной категории лиц выявлена взаимосвязь клинико-функциональных параметров влияющих на риски развития патологии слизистой оболочки рта. Проведенный анализ общего соматического статуса пациентов с БК и НЯК показал неоднородность данных среди изучаемых лиц, что дало возможность в дальнейшем объективизировать в целом наличие внекишечных проявлений, разработать схему рисков развития патологии слизистой оболочки рта.

### **3.1 Результаты ретроспективного обсервационного обследования в группе пациентов с наличием хронических воспалительных заболеваний кишечника**

При анализе данных полученных путем обследования в зависимости от пола в основных клинических группах (70 человек) и в контрольной группе (35 человек) наблюдается превалирование количества лиц женского пола, соответственно

30,48% и 69,52% случаев. Средний возраст всех наблюдаемых лиц варьирует в пределах 41,9 лет (Таблица 3).

Таблица 3 - Распределение всех пациентов в зависимости от возраста

Возраст	I основная клиническая группа с БК, код по МКБ 10 – K50, (n=35)		II основная клиническая группа с НЯК, код по МКБ 10 – K51, (n=35)		Контрольная группа без ВЗК (n=35)		$\chi^2$ -статистика, <i>p</i> -уровень сравнения
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
25-29	11	31,42	10	35,00	12	22,86	$\chi^2=0,265, p=0,876$
30-34	8	22,85	13	37,14	10	11,43	$\chi^2=1,74, p=0,420$
35-39	6	17,14	6	17,14	8	5,71	$\chi^2=0,494, p=0,782$
40-44	5	11,43	6	17,14	5	11,43	$\chi^2=0,147, p=0,929$
45-49	5	11,43	0	0	0	0	$\chi^2=10,5, p=0,006^{**}$
50-54	0	0	0	0	0	0	$p=1,0$
всего	35	33,3	35	33,3	35	33,3	

Примечание: \*\* - различия значимы при  $p<0,01$ .

Возрастная медиана статистически неразличима ( $p=0,457$ ), при этом у лиц с БК и НЯК соответственно составляет 37,5 лет (IQR: 25-51) и 40,0 (IQR: 25-55) лет, для лиц формирующих контрольную группу без ВЗК – медиана возраста составляет  $30,5\pm1,5$  лет. Наблюдается отсутствие различий по возрасту, ( $p>0,2$ ), возрастная группа 50-54 лет ( $p<0,01$ ) превалирует при БК. Соотношение женщин к мужчинам при БК и НЯК соответственно составили 1,3:1 и 1:0,84 ( $p=0,339$ ).

Дебют болезни Крона наблюдался в среднем возрасте 28 лет, при этом совпадая с медианным возрастом (межквартальный размах составил 18-38 лет). Разбивка по возрастным категориям показала, что у 28,6% пациентов заболевание началось до 19 лет, в 51,42% случаев дебют приходится в возрастной группе от 20 до 39 лет, в 20% случаев на возраст старше 40 лет. Для неспецифического язвенного колита медианный возраст дебюта был выше и составил 34 года (межквартальный

размах 24-42,5 лет). При этом лишь у 14,29% пациентов первые проявления болезни отмечались до 1 лет. Почто у половины – 48,6% пациентов – дебют произошел в возрасте от 20 до 39 лет, а у 37,13% заболевание впервые проявилось лишь после 40 лет. Согласно критерию Манна-Уитни не наблюдается статистически значимых различий между БК и НЯК. Сравнительный анализ с помощью критерия Манна-Уитни показал отсутствие статистически значимых различий по возрасту дебюта заболевания между БК и НЯК.

Важно подчеркнуть, что у всех пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом хроническое течение характеризуется отсутствием обострения, при этом длительность ремиссии составляет более полугода на фоне проводимой терапии.

Зависимость длительности течения хронических воспалительных заболеваний кишечника длительность течения от 1 года до 10 лет представлена в таблице 4. В клинической группе с БК значимо чаще присутствуют пациенты с длительностью течения заболевания от года до 5 лет ( $p<0,05$ ).

Таблица 4 - Распределение пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом в зависимости от длительности основного заболевания

Длительность основного заболевания	I основная клиническая группа с БК, код по МКБ 10 – K50, (n=35)		II основная клиническая группа с НЯК, код по МКБ 10 – K51, (n=35)		$\chi^2$ -статистика, $p$ -уровень сравнения
	Абс.	%	Абс.	%	
до 1 года	5	14,28	7	20,0	$\chi^2=0,402, p=0,526$
до 5 лет	18	51,42	9	25,71	$\chi^2=4,884, p=0,028^*$
до 10 лет	12	14,28	19	54,29	$\chi^2=2,837, p=0,093\text{«.»}$
Итого	35	100	35	100	

Примечание: «.», \* - статистически значимые различия при  $p<0,1$ ,  $p<0,05$ , соответственно.

Как видно из представленных данных в таблице 4, продолжительность длительности заболевания до 5 лет превалирует при БК, при НЯК превалирует длительность до 10 лет. В группе БК значимо чаще были пациенты с длительностью течения ВЗК от года до 5 лет ( $p<0,05$ ).

Распределение обследованных пациентов с БК и НЯК по тяжести течения основного заболевания отражено в таблице 5.

Таблица 5 - Зависимость болезни Крона и неспецифического язвенного колита от степени тяжести течения

Тяжесть течения БК и НЯК	I основная клиническая группа с БК, код по МКБ 10 – K50, (n=35)		II основная клиническая группа с НЯК, код по МКБ 10 – K51, (n=35)		$p$ -уровень сравнения
	Абс.	%	Абс.	%	
Легкая степень	0	0	0	0	$p=1,0$
Средняя степень	0	0	0	0	$p=1,0$
Среднетяжелая степень	35	100	35	100	$p=1,0$
Итого	35	100	35	100	

Необходимо отметить, что у всех обследуемых пациентов по данным клинико-лабораторных исследований наблюдается средняя степень тяжести основного заболевания.

Приведенные данные в таблице 6 свидетельствуют о влиянии БК, НЯК на развитие поражения различных отделов кишечника, при этом преимущественно наблюдается превалирование тонкого кишечника (его терминальных отделов) по сравнению с тонким и толстым кишечником. В группе с БК был поражен только тонкий кишечник, в группе с НЯК, в 15 случаях (43%) было поражение толстого кишечника, что является статистически различимым при  $p<0,001$ .

Таблица 6 - Частота поражений различных отделов кишечника у пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом

Диагноз	Область поражения					
	Толстый кишечник		Тонкий кишечник		Тонкий и толстый кишечник	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I основная клиническая группа с БК, код по МКБ 10 – K50, (n=35)	15	42,86	10	28,57	10	28,57
II основная клиническая группа с БК, код по МКБ 10 – K50, (n=35)	0	0	35	100	0	0
$\chi^2$ -статистика, <i>p</i> -уровень сравнения	$\chi^2=38,889, p<0,009^{***}$					

Примечание: \*\*\* - статистически значимые различия при  $p<0,001$ .

Проведение наблюдательного ретроспективного анализа у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника позволило нам установить, что общая частота встречаемости болезни Крона и неспецифического язвенного колита в Республике Башкортостан и неспецифического с ВЗК в Республике Башкортостан составляет 23%. Медиана возраста начала болезни Крона составила 28 лет (межквартальный размах 18-36 лет), тогда как для неспецифического язвенного колита возраст был старше и составил 34 года (межквартальный размах 24-42,5 года). Средний возраст обследуемых пациентов с болезнью Крона 37,5 года (межквартальный размах 25-55). В обеих группах преобладало среднетяжелое течение заболевания, что требует комплексного подхода к основному заболеванию. Женщины составляют большую часть пациентов с ВЗК, что свидетельствует о более высокой распространенности этих болезней среди женского населения региона. Эти данные позволяют более подробно охарактеризовать клинико-демографические особенности хронических воспалительных заболеваний кишечника и способствуют совершенствованию тактики диагностики и терапии.

### 3.2 Особенности взаимосвязи функциональных и клинических симптомов и синдромов у пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом

Исследование симптомов при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите показало важные отличия в течении этих заболеваний. Так, пациенты с неспецифическим язвенным колитом значимо при  $p<0,01$  чаще сталкивались с выделением слизи и частой диареей – до 4-10 раз в день, что отражает выраженную воспаление слизистой кишечника. В тоже время боль в животе гораздо сильнее ( $p<0,001$ ) беспокоит больных с болезнью Крона, что связано с более глубинным поражением стенок кишечника. Примечательно, что внецишечные симптомы встречаются почти у всех пациентов – почти у 91% при болезни Крона и у всех пациентов с неспецифическим язвенным колитом.

Среди внецишечных проявлений анемия оказывается более характерной для язвенного колита ( $p<0,01$ ), что указывает на системное влияние заболевания. Эти различия помогают лучше понимать, как именного проявляются хронические воспалительные заболевания кишечника, и в итоге точнее подбирать комплекс лечения для каждого пациента (Таблица 7).

Таблица 7 - Кишечные и внецишечные проявления у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника

Симптомы заболевания	I основная клиническая группа с БК, код по МКБ 10 – K50, (n=35)		II основная клиническая группа с БК, код по МКБ 10 – K50, (n=35)		$p$ -уровень $p$ -уровень
	Абс.	%	Абс.	%	
<i>Кишечные проявления</i>					
Кишечное кровотечение	22	62,86	28	80,0	$p=0,101$

## Продолжение таблицы 7

Симптомы заболевания	I основная клиническая группа с БК, код по МКБ 10 – К50, (n=35)		II основная клиническая группа с БК, код по МКБ 10 – К50, (n=35)		P-уровень p-уровень
	Абс.	%	Абс.	%	
Выделение слизи при дефекации	22	62,8	32	91,4	<i>p</i> =0,005**
Диарея от 4 до 10 раз в сутки	16	45,7	28	80,0	<i>p</i> =0,003**
Диарея от 10 до 20 раз в сутки	0	0	1	2,9	<i>p</i> =1,0 <sup>#</sup>
Боль в животе	18	51,4	4	11,4	<i>p</i> <0,001***
Тенезмы	5	14,2	3	8,6	<i>p</i> =0,453
Анальные трещины	2	5,7	0	0	<i>p</i> =0,474 <sup>#</sup>
Запоры	3	8,6	0	0	<i>p</i> =0,238 <sup>#</sup>
<i>Внекишечные проявления</i>					
Артрит, артрит	4	11,4	3	8,6	<i>p</i> =0,691
Псориаз	1	2,9	1	2,9	<i>p</i> =1,0
Узловатая эритема	2	5,7	0	0	<i>p</i> =0,474 <sup>#</sup>
Анемия	32	91,42	30	85,71	<i>p</i> =0,073*

Примечание: \* , \*\* , \*\*\* - статистически значимые различия при уровне *p*<0,1, *p*<0,01, *p*<0,001, соответственно.

<sup>#</sup> - при проведении теста хи-квадрат на различия использовали поправку Йейтса.

У пациентов из I основной клинической группы наиболее часто отмечаются диспепсические расстройства. Среди этих симптомов особенно выделяется «боль в животе, уменьшающаяся после опорожнения кишечника». Данное явление имеет статистически значимое значение с уровнем достоверности *p*<0,1, что свидетельствует о его важности для характеристики данного клинического состояния.

У пациентов основных клинических групп с БК и НЯК и контрольной группе без проявлений ВЗК согласно критериям Опросника «7×7» обнаружены статистически значимые различия в отношении степени тяжести расстройств.

Согласно баллам опросника наибольшая доля пациентов с выраженными расстройствами (19-24 балла) и тяжелыми (25 и более баллов) приходится на долю пациентов II основной клинической группы, в I основной клинической группе с БК превалируют умеренно выраженные симптомы (7-12 баллов, симптомы легкой диспепсии) по сравнению с контрольной группой без ВЗК, соответствие баллов (2-6 пограничное расстройство).

У пациентов с I основной и II основной клинической групп согласно опроснику выявлены симптомы легкой диспепсии (7-12 баллов) в 34,29% и 25,71% случаев, выраженность симптомов соответствующих пограничному состоянию соответствует 22,86% и 31,43% случаев. Выраженность симптомов легкой, умеренно выраженной, выраженной и тяжелой диспепсии превалирует у лиц II основной клинической группы с НЯК, по сравнению с I основной клинической группой с БК.

Баллы по Опроснику «7×7» в среднем составили для лиц с БК  $7,3 \pm 3,1$  (медиана 6,5, Q1=1, Q3=11,5), у лиц с НЯК соответственно  $5,2 \pm 3,5$  (медиана 4,5, Q1=1, Q3=9), что является статистически различимым при  $p > 0,2$ , (Таблица 8).

Таблица 8 - Выраженность симптомов диспепсии у пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом (баллы; абс. число, %)

Степень выраженности симптомов диспепсии	Баллы по опроснику «7×7»	I основная клиническая группа с БК, код по МКБ 10 – K50, (n=35)		II основная клиническая группа с НЯК, код по МКБ 10 – K50, (n=35)		<i>p</i> -уровень
		Абс.	%	Абс.	%	
Отсутствие симптомов диспепсии	0-1	9	25,71	12	34,29	$p=0,434$
Пограничное состояние	2-6	8	22,86	11	31,43	$p=0,421$

## Продолжение таблицы 8

Степень выраженности симптомов диспепсии	Баллы по опроснику «7*7»	I основная клиническая группа с БК, код по МКБ 10 – К50, (n=35)		II основная клиническая группа с НЯК, код по МКБ 10 – К50, (n=35)		<i>p</i> -уровень
		Абс.	%	Абс.	%	
Симптомы легкой диспепсии	7-12	12	34,29	9	25,71	<i>p</i> =0,434
Симптомы умеренно выраженной диспепсии	13-18	4	11,43	3	8,57	<i>p</i> =0,691
Выраженная диспепсия	19-24	2	5,71	0	0	<i>p</i> =0,474 <sup>#</sup>
Тяжелая диспепсия	25 и более	0	0	0	0	<i>p</i> =1,0

Примечание: <sup>#</sup> - при проведении теста хи-квадрат на различия использовали поправку Йейтса.

У лиц I основной и II основной клинической групп частота диспепсических расстройств подтверждена контрольной фиброколоноскопией.

При комплексном клиническом обследовании лиц с проявлениями ВЗК в стадии ремиссии чаще всего преобладает вздутие живота в 40,0 и 54,3% случаев наблюдений (Таблица 9).

У лиц I основной клинической группы преобладают диспепсические расстройства кишечника, при этом статистические значимые различия (*p*<0,1) соответствуют симптуму «Боль в животе, уменьшающаяся после опорожнения кишечника», уменьшается спазм и это обосновывает уменьшение боли (Таблица 9).

Таблица 9 - Оценка симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника по опроснику «7\*7»

Симптомы в течение последних 7 дней	I основная клиническая группа с БК, код по МКБ 10 – К50, (n=35)		II основная клиническая группа с НЯК, код по МКБ 10 – К50, (n=35)		<i>p</i> -уровень
	Абс.	%	Абс.	%	
Боль в области желудка	22	62,5	17	48,5	<i>p</i> =0,229
Чувство жжения в области желудка	16	45,7	14	40,0	<i>p</i> =0,630
Чувство переполнения в области желудка (в верхней средней части живота) после еды	11	31,4	8	22,8	<i>p</i> =0,421
Раннее насыщение	15	42,8	10	28,5	<i>p</i> =0,213
Боль в животе, уменьшающаяся после опорожнения кишечника	16	45,7	9	25,7	<i>p</i> =0,081
Вздутие живота	14	40,0	19	54,3	<i>p</i> =0,232
Нарушение консистенции и/или частоты стула (от 1 до 3-х раз)	11	31,4	8	22,8	<i>p</i> =0,421

Согласно данным, полученным с помощью опросника «7\*7», у лиц контрольной группы без ВЗК не определялись жалобы на боль и жжение в области желудка, локализованной в области средней части живота. Также у этих участников не отмечались симптомы, связанные с ощущением переполнения желудка после приема пищи и раннего насыщения.

В то же время у пациентов из I и II основных клинических групп, включающих больных с болезнью Крона (БК) и неспецифическим язвенным

колитом (НЯК), наиболее часто встречалась жалоба на боль в животе, которая уменьшается после опорожнения кишечника, на нарушение консистенции и/или частоты стула, которая варьирует от одного до трех раз в сутки. Эти отличия позволяют выявить характерные симптомы для хронических воспалительных заболеваний кишечника и лучше понимать клиническую картину у различных групп пациентов.

Таким образом, изучаемые параметры в основных клинических группах пациентов с БК и НЯК достоверно отличались от данных полученных в контрольной группе без проявлений ВЗК.

У всех пациентов с проявлениями хронических воспалительных заболеваний кишечника, находящихся в стадии клинической ремиссии, при оценке частоты и характера диспептических расстройств отмечено преобладание симптома метеоризма; в 40% случаев у группы с БК и в 54,3% случаев у другой группы наблюдений (НЯК).

У лиц I основной клинической группы с болезнью Крона зафиксирована более высокая частота различных диспептических расстройств, а также более широкий спектр симптомов в сравнении с НЯК. Основные лабораторные показатели развернутого общетерапевтического анализа крови пациентов с БК и НЯК представлены в таблице 10, при этом у всех лиц наблюдается четкое снижение Нb. У пациентов I основной клинической группы с БК наблюдаются достоверно более низкие значения Нb по сравнению с лицами II основной клинической группы с НЯК ( $p=0,299$ ). Что касается скорости оседания эритроцитов (СОЕ) и МСНС, MCV, RDW (CV), то значимых различий между пациентами I и II основными клиническими группами не выявлено. Развернутый общетерапевтический анализ крови показал, что у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника наблюдается дефицит гемоглобина ( $Z=1,04$ ;  $p=0,299$ ), железа ( $Z=0,07$ ;  $p=0,943$ ), витамина B<sub>12</sub> ( $Z=9,03$ ;  $p<0,001$ ). У пациентов I основной клинической группы с БК частота дефицита гемоглобина, железа, витамина B<sub>12</sub> или фолиевой кислоты более выражено по сравнению с лицами формирующими II основную клиническую группу

Таблица 10 - Средние показатели развернутого общетерапевтического анализа крови у пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом

Показатели анализа крови	I основная клиническая группа с БК, код по МКБ 10 – K50, (n=35)	II основная клиническая группа с НЯК, код по МКБ 10 – K50, (n=35)	Z-статистика <sup>#</sup> , p-уровень
Гемоглобин г/л у мужчин — 130—160 г/л (нижний предел — 120, верхний предел — 180 г/л), у женщин — 120—140 г/л; (верхний предел - 150, нижний - 115)	120 (113 – 132) 122,7±16,2	117 (103,0 – 135,5) 116±26	Z=1,04; p=0,299
Сывороточное железо, мкг/дл, мг/л. Муж. - 9-31, Жен. — 9-31 мкмоль/л	9,9 (5,7 – 15,6) 11,9±8,4	11 (4,8 – 18,4) 11,7±7,4	Z=0,07; p=0,943
Витамин D, нмоль/л, норма концентрации витамина D в крови составляют $\geq 20$ нг/мл. Рекомендации по интерпретации 25-ОН витамин D, нг/мл - 10 нг/мл – выраженный дефицит, $<20$ – дефицит, 20–30 – недостаточность, 30–100 адекватный уровень (целевые значения при коррекции дефицита витамина D – 30–60)	22,1 (19 – 25,6) 23,1±5,4	23,2 (21,9 – 27,3) 24±3,8	Z=1,76; p=0,079

## Продолжение таблицы 10

Показатели анализа крови	I основная клиническая группа с БК, код по МКБ 10 – К50, (n=35)	II основная клиническая группа с НЯК, код по МКБ 10 – К50, (n=35)	Z-статистика <sup>#</sup> , p-уровень
Витамин В6 B6 норма 20-125 нг/мл;	55 (29 – 70) 52±24,5	122 (96 – 140) 122±24	Z=9,60***; p<0,001
Витамин В12 B12 норма 187–883 нг/мл;	274,5 (241 – 313) 279±58	417 (389 – 496) 436±70	Z=9,03***; p<0,001
Лейкоциты (у мужчин – 4-5*10 <sup>12</sup> г/л, а у женщин – 3,9-4,7*10 <sup>12</sup> г/л.)	6,7 (5,3 – 8,0) 7,0±2,9	7,3 (6,1 – 8,4) 7,4±2,1	Z=1,33; p=0,183
Эритроциты (у муж. 3,9 – 5,5·10 <sup>12</sup> на литр (3,9—5,5 млн в 1 мм <sup>3</sup> ), у жен. 3,9 – 4,7·10 <sup>12</sup> на литр (3,9—4,7 млн в 1 мм <sup>3</sup> )	4,5 (4,2 – 4,9) 4,5±0,5	4,5 (4,1 – 4,9) 4,5±0,6	Z=0,27; p=0,786
СОЭ (у жен. в пределах 2—15 мм/час, а у муж. 2—10 мм/час.)	14 (7 – 16) 13,8±9,1	17 (10 – 32) 24±17,5	Z=2,27*; p=0,024
Натрий	142 (139 – 144) 141,1±3,0	141,6 (139,9 – 142,2) 140,7±1,5	Z=0,38; p=0,705
Калий	4,27 (3,90 – 4,51) 4,25±0,39	4,282 (4,03 – 4,53) 4,27±0,4	Z=0,89; p=0,375

## Продолжение таблицы 10

Показатели анализа крови	I основная клиническая группа с БК, код по МКБ 10 – К50, (n=35)	II основная клиническая группа с НЯК, код по МКБ 10 – К50, (n=35)	Z-статистика <sup>#</sup> , p-уровень
MCHC	329 (321 – 333) 321±45,5	325 (315 – 334) 324±16,4	Z=1,16; p=0,247
MCV	86,2 (81 – 91,3) 84,5±11,5	84,5 (75,8– 90,5) 82,7±10,1	Z=1,08; p=0,279
RDW (CV)	14,4 (13,4 – 15,2) 14,6±1,9	15,1 (13,1 – 17) 15,0±4,4	Z=0,97; p=0,333
Ферритин сыворотки крови, мкг/л (норма муж. 30,00 – 400,00 мкг/л., жен. 13,00 – 150,00 мкг/л.)	43,5 (14-104)	41,5 (19-138)	Z=0,92; p=0,350

Примечание: <sup>#</sup> согласно Манна-Уитни <sup>\*</sup> \*\*\* - статистически значимые различия при уровне  $p < 0,05$  и  $p < 0,001$ , соответственно.

Анемия была выявлена практически у всех пациентов с ВЗК – при этом у пациентов с БК в 94,28% случаев, при НЯК в 85,71% случаев, что является статистически неразличимым (Таблица 11).

Для оценки взаимосвязи между проявлениями анемии и с клиническими проявлениями БК и НЯК были построены четырёхпольные матрицы сопряженности, на основании которых рассчитывали коэффициент ассоциации ( $k_a$ ) для пациентов с БК и НЯК отдельно.

Анализ коэффициентов ассоциаций показал, что между наличием анемии и клиническим течением хронических кишечных заболеваний есть прямая связь (коэффициенты по модулю больше 0,3), но для НЯК эта связь более выражена.

Таблица 11 - Взаимосвязь проявлений анемии с клиническим течением болезни Крона и неспецифическим язвенным колитом

Взаимосвязь симптомов заболевания с СОР	I основная клиническая группа с БК, код по МКБ 10 – K50, (n=35)		II основная клиническая группа с НЯК, код по МКБ 10 – K50, (n=35)		Коэффициент ассоциации
	Абс.	%	Абс.	%	
Кишечное кровотечение/ ЖДА	17/17	48,6/48,6	23/23	65,7/65,7	БК: $k_a=0,384$ НЯК: $k_a=0,963$
Кишечное кровотечение/ Анемия хронических заболеваний (АХЗ)	5/10	14,3/28,57	5/12	14,3/34,28	БК: $k_a=0,882$ НЯК: $k_a=0,625$
Отсутствует кишечное кровотечения / отсутствие анемии	13/8	37,14/22,85	7/0	20,0 / 0	БК: $k_a=0,333$ НЯК: $k_a=0,072$
Анемия железодефицитная / афты	17/13	48,57/37,14	23/11	65,7/31,4	БК: $k_a=0,872$ НЯК: $k_a=0,525$

При этом значимой сильной связи между отсутствием кишечного кровотечения и наличием анемии не выявлено, что свидетельствует о том, что не только наличие кишечного кровотечения является причиной для развития у таких пациентов анемии.

Согласно клиническим рекомендациям лечение пациентов с БК и НЯК сопровождается приемом препаратов представленных в таблице 12, и является критерием их стабильной ремиссии.

Таблица 12 - Сравнительные данные о применяемой биологической терапии (генная инженерия) и гормональных препаратов у пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом

Общая терапия	I основная клиническая группа с БК, код по МКБ 10 – K50, (n=35)	II основная клиническая группа с БК, код по МКБ 10 – K50, (n=35)	p-уровень
Приём препаратов биологической терапии (генная инженерия) для достижения ремиссии	14 (40%)	13 (37%)	$p=0,807$
Приём гормональных препаратов и/или месалазина для достижения ремиссии	21 (60,0%)	22 (62,86%)	$p=0,626$

У пациентов с болезнью Крона отмечается статистически высокая при  $p < 0,05$  частота дефицита гемоглобина, железа, витамина В<sub>12</sub> или фолиевой кислоты по сравнению с пациентами, страдающими неспецифическим язвенным колитом. Внекишечные симптомы встречаются при болезни Крона значимо чаще ( $p < 0,05$ ), чем при неспецифическом язвенном колите. В исследуемых группах выявлена связь между функциональными и клиническими проявлениями и синдромами, возникающими при поражениях слизистой оболочки рта

### **3.3 Некоторые особенности состояния твердых тканей зубов и тканей пародонта у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, проживающих в Республике Башкортостан**

Комплексное клинико-стоматологическое обследование позволило визуально оценить состояние кожных покровов лица, красной каймы губ, преддверия и слизистой оболочки собственно полости рта, языка, тканей пародонта. При внешнем осмотре не выявлено патологии мягких тканей и нарушений в костных структурах лица в основных клинических группах с ВЗК, регионарные лимфатические узлы не увеличены, безболезненны, кожные покровы физиологические.

У пациентов с основных клинических групп с проявлениями воспалительных заболеваний кишечника и контрольной группы при анализе индекса КПУ наблюдается тенденция к его повышения.

Пациенты из первой основной клинической группы с болезнью Крона при расчета индекса КПУ демонстрируют преобладание кариозного поражения твердых тканей зубов, при этом величина показателя «К» составляет  $8,14 \pm 0,86$ , что превышает значения «П» и «У», равных соответственно  $6,95 \pm 0,05$  и  $6,64 \pm 0,35$ . Частота возникновения кариеса твердых тканей зубов достигает 97,2%, а интенсивность кариозного процесса равна  $21,73 \pm 1,27$ , по сравнению с данными контрольной группы ( $p < 0,001$ ) (Таблица 13).

В второй основной клинической группе, уровень распространенности кариеса составил 91,4%, а интенсивность КПУ соответствует высокому уровню  $16,31 \pm 1,29$ , максимальные компонентов «К», «П», «У» статистически достоверно превосходят показатели контрольной группы ( $p < 0,001$ ).

В контрольной группе без проявлений воспалительных заболеваний кишечника распространенность кариеса твердых тканей зубов составляет 88,6%, интенсивность кариозного процесса  $12,71 \pm 0,87$ , что характеризует его как средний уровень интенсивности кариозного процесса. В индексе КПУ при сравнении

показателей «К», «П», «У» показатели соответствуют следующим значениям -  $4,11 \pm 0,42$ ,  $4,56 \pm 0,02$  и  $4,05 \pm 0,43$  (Таблица 13).

По данным клинико-стоматологического обследования лиц с проявлениями болезни Крона и неспецифического язвенного колита в стадии ремиссии, а также лиц с отсутствием клинических проявлений ВЗК (контрольная группа) получены следующие данные – выявлена высокая распространенность кариозного процесса, соответственно в 97,2%, 91,4% и 88,6% случаев наблюдений. Выраженность кариозного процесса существенно выше у лиц с болезнью Крона (БК) и с неспецифическим язвенным колитом (НЯК), наблюдаются различия с контрольной группой ( $p < 0,001$ ) и с ( $p < 0,1$ ). Активность кариозного процесса представлена в таблице 13.

В зависимости от наличия среднетяжелой формы течения БК и НЯК значения частоты распространенности кариеса зубов при НЯК в 1,06 раза ниже группы БК, в контрольной группе распространенность кариеса в 1,1 и 1,03 раза ниже значений БК и НЯК (Таблица 13).

Таблица 13 - Средние значения интенсивности и распространенности кариеса у лиц с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом

Группы пациентов с ВЗК	Структура индекса КПУ			Средние значения КПУ	Распространенность кариеса %
	К	П	У		
	Сравнение с контролем согласно критерию Манна-Уитни ( $p$ -уровень)				
I основная клиническая группа с БК, код по МКБ 10 – K50, (n=35)	$8,14 \pm 0,86^{**}$ * $p < 0,001$	$6,95 \pm 0,05^*$ ** $p < 0,001$	$6,64 \pm 0,36^{***}$ $p < 0,001$	$21,73 \pm 1,27^{***}$ $p < 0,001$	97,2% $p = 0,151^{\#}$

Продолжение таблицы 13

Группы пациентов с ВЗК	Структура индекса КПУ			Средние значения КПУ	Распространенность кариеса %
	К	П	У		
	Сравнение с контролем согласно критерию Манна-Уитни ( $p$ -уровень)				
II основная клиническая группа с НЯК, код по МКБ 10 – K51, (n=35)	6,47±0,53*	4,68±0,32	5,16±0,44	16,31±1,29 «.»	91,4%
	$p=0,012$	$p=0,423$	$p=0,139$	$p=0,085$	$p=0,691$
Контрольная группа без ВЗК (n=35)	4,1±0,42	4,56±0,02	4,05±0,43	12,71±0,87	88,6%

Примечание: «.», \*, \*\*, \*\*\*, - статистически значимые различия с показателями контрольной группы при  $p<0,1$ ,  $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,001$ , соответственно.

# - тест выполнен с поправкой на правдоподобие.

На основании данных полученных при изучении индекса КПУ, в том числе компонентов «К», «П», «У», у лиц I и II основных клинических групп с ВЗК и контрольной группы без ВЗК проведена оценка изучения уровня качества стоматологической помощи. УСП для лиц I основной клинической группы с БК составил 34%, для лиц II основной клинической группы с НЯК – 37,8 %, в контрольной группе 23%, эти данные явились критерием обоснования недостаточного уровня оказания стоматологической помощи (средние значения от 10 до 49%).

В сравнении с контрольной группой интенсивность кариозного процесса выше при БК и НЯК ( $p<0,001$ ,  $p<0,1$ ). При этом независимо от группового распределения активность кариозного процесса различная. В среднем у лиц I и II основных клинических групп превалирует высокий уровень интенсивности индекса КПУ

(Таблица 14).

У лиц основных клинических групп в возрасте от 45 до 55 лет в индексе КПУ наблюдается превалирование компонента «У», при этом при БК средние показатели индекса КПУ значимо различаются ( $p<0,05$ ) от показателей контрольной группы без ВЗК, при НЯК различия в компоненте «К» и «У» наблюдаются в для возрасте от 25 до 45 лет, для возрастной группы от 45 до 55 лет различия наблюдаются для компонента «У» ( $p<0,001$ ) и среднему значению КПУ ( $p<0,05$ ), для лиц контрольной группы, значимые различия ( $p<0,05$ ) только в константе «П» (Таблица 14).

Таблица 14 - Средние значения интенсивности кариозного процесса по индексу КПУ пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом в зависимости от возраста

Показатели КПУ, возраст	Возрастные группы			$p$ -уровень, согласно тесту Краскела- Уоллиса
	25-34	35-44	45-55	
	Сравнение с контролем согласно критерию Манна-Уитни ( $p$ -уровень)			
I основная клиническая группа с БК ( $n=35$ )				
Кариес	$7,05\pm0,05^{***}$	$8,13\pm0,87^{**}$	$9,24\pm0,76^*$	$p=0,035^{\#}$
	$p<0,001$	$p=0,004$	$p=0,015$	
Пломба	$6,03\pm0,07^{***}$	$7,75\pm0,25^*$	$7,08\pm0,02^{***}$	$p=0,023^{\#}$
	$p<0,001$	$p=0,042$	$p<0,001$	
Удаленные	$4,79\pm0,21^*$	$6,62\pm0,38^*$	$8,61\pm0,39^{***}$	$p<0,001^{###}$
	$p=0,042$	$p=0,038$	$p<0,001$	
КПУ		$22,5\pm1,5^*$	$24,93\pm1,17^{***}$	$p=0,021^{\#}$
	$p<0,001$	$p=0,019$	$p<0,001$	
II основная клиническая группа с НЯК ( $n=35$ )				
Кариес	$6,11\pm0,09^{***}$	$6,25\pm0,75$	$7,04\pm0,06$	$p=0,012^{\#}$
	$p<0,001$	$p=0,214$	$p=0,234$	

## Продолжение таблицы 14

Показатели КПУ, возраст	Возрастные группы			<i>p</i> -уровень, согласно тесту Краскела- Уоллиса
	25-34	35-44	45-55	
Сравнение с контролем согласно критерию Манна-Уитни ( <i>p</i> -уровень)				
II основная клиническая группа с НЯК (n=35)				
Пломба	3,81±0,19	5,08±0,02	5,15±0,75	<i>p</i> =0,011 <sup>#</sup>
	<i>p</i> =0,397	<i>p</i> =0,675	<i>p</i> =0,276	
Удаленные	3,07±0,03 <sup>*</sup>	5,63±0,37	6,79±0,21 <sup>***</sup>	<i>p</i> =0,003 <sup>##</sup>
	<i>p</i> =0,049	<i>p</i> =0,174	<i>p</i> <0,001	
КПУ	12,99±0,31	16,96±1,14	18,98±1,02 <sup>*</sup>	<i>p</i> =0,005 <sup>##</sup>
	<i>p</i> =0,108	<i>p</i> =0,201	<i>p</i> =0,039	
Контрольная группа без ВЗК (n=35)				
Показатели КПУ, возраст	Возрастные группы			<i>p</i> -уровень, согласно тесту Краскела- Уоллиса
	25-34	35-44	45-55	
Сравнение с контролем согласно критерию Манна-Уитни ( <i>p</i> -уровень)				
Кариес	3,15±0,86	4,57±0,33	5,15±0,75	<i>p</i> =0,137
Показатели КПУ, возраст	Возрастные группы			<i>p</i> -уровень, согласно тесту Краскела- Уоллиса
	25-34	35-44	45-55	
Сравнение с контролем согласно критерию Манна-Уитни ( <i>p</i> -уровень)				
Пломба	4,04±0,06	5,17±0,83	4,48±0,52	<i>p</i> =0,048 <sup>#</sup>
Удаленные	3,71±0,29	4,23±0,67	4,36±0,54	<i>p</i> =0,204
КПУ	10,9±1,21	13,97±1,83	13,99±1,81	<i>p</i> =0,108

Примечание: <sup>\*</sup>, <sup>\*\*</sup>, <sup>\*\*\*</sup>, - статистически значимые различия с показателями контрольной группы при *p*<0,05, *p*<0,01, *p*<0,001, соответственно.

<sup>#</sup>, <sup>##</sup>, <sup>##</sup>, - статистически значимые различия между возрастными группами при *p*<0,05, *p*<0,01, *p*<0,001, соответственно.

Наблюдается преобладание поражений твердых тканей зубов, возникающих после их прорезывания - гиперестезии в генерализованной форме, что соответствует коду МКБ10 К00.4 (статистически значимо при  $p<0,001$ ) при БК. Повышенное истирание смешанного типа (МКБ10 К03.0), клиновидные дефекты (МКБ10 К03.1) выявлены с уровнем значимости  $p<0,01$ . При НЯК симптом гиперестезии проявляется в 1,4 раза чаще. Однако случаи повышенного истирания смешанного типа (МКБ10 К03.0) и клиновидного дефекта (МКБ10 К03.1) фиксируется в 1,2 раза реже. В сравнении с контрольной группой не имеющих ВЗК, перечисленные типы патологий значительно чаще встречались как у пациентов с БК, так и с НЯК ( $p<0,05$ ). У лиц контрольной группы наблюдается превалирование повышенного истирания смешанного типа (МКБ10 К03.0) и гиперестезия (МКБ10 К03.8) (Таблица 15).

Таблица 15 - Распространенность некариозных поражений твердых тканей зубов обследованных пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом

Группы с ВЗК	Патология твердых тканей зубов некариозного происхождения							
	Гипоплазия эмали, дентина (К00.4)		Клиновидный дефект (К03.1)		Повышенное истирание (К03.0)		Гиперестезия (генерализованная форма) (К03.8)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
	Сравнение с контролем согласно $\chi^2$ -критерию ( $p$ -уровень)							
I основная клиническая группа с БК ( $n=35$ )	4	11,42	21**	60,0	27	77,14	35***	100
	$p=0,205$		$p=0,009$		$p=0,193$		$p<0,001$	

## Продолжение таблицы 15

Группы с ВЗК	Патология твердых тканей зубов некариозного происхождения							
	Гипоплазия эмали, дентина (К00.4)		Клиновидный дефект (К03.1)		Повышенное стирание (К03.0)		Гиперестезия (генерализованная форма) (К03.8)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
	Сравнение с контролем согласно $\chi^2$ -критерию ( <i>p</i> -уровень)							
II основная клиническая группа с НЯК (n=35)	5	14,28	18*	51,42	24	68,57	25	71,43
	<i>p</i> =0,357		<i>p</i> =0,05		<i>p</i> =0,615		<i>p</i> =0,086	
Контрольная группа без ВЗК (n=35)	8	22,85	10	28,57	22	62,85	17	48,57

Примечание: \*\*, \*\*\*, - статистически значимые различия с показателями контрольной группы при  $p<0,01$ ,  $p<0,001$ , соответственно.

Оценка клинического состояния тканей пародонта и подтверждение факта наличия хронического гингивита (МКБ10 К05.10) и пародонтита (МКБ10 К05.3) были выполнены в 100% случаев с применением объективного подхода, включая анализ и интерпретацию гигиенических и пародонтальных индексов.

В таблице 16 представлены статистически значимые различия у представителей формирующих основные клинические группы ( $p<0,001$ ) между собой и в сравнительном аспекте с контрольной группой.

Оценка клинического состояния пародонтальных тканей у пациентов первой и второй основных клинических групп с болезнью Крона (БК) и неспецифическим язвенным колитом (НЯК) дала возможность оценить наличие отечности,

гиперемии или пастозности десневых сосочков и свободной десны, наличие налета и наддесневых зубных отложений. При проведении зондовой пробы по индексу Мюллемана отмечалась спонтанная кровоточивость в области десневой борозды.

Таблица 16 - Распространенность воспалительных заболеваний тканей пародонта у пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом

Группы с ВЗК	Воспалительные заболевания пародонта				Сравнение согласно $\chi^2$ -критерию (p-уровень)	
	Хронический гингивит К05.10		Хронический пародонтит К05.3			
	Абс.	%	Абс.	%		
	Сравнение с контролем (p-уровень)					
I основная клиническая группа с БК (n=35)	11***	31,43	24	68,57	$p=0,002^{##}$	
	$p<0,001$					
II основная клиническая группа с НЯК (n=35)	22***	62,85	13	37,15	$p=0,032^{\#}$	
	$p<0,001$					
Контрольная группа без ВЗК (n=35)	27	77,14	8	22,86	$p<0,001^{###}$	

Примечание: \*\*\* - значимые различия с показателями контрольной группы при  $p<0,001$ .

<sup>#</sup>, <sup>##</sup>, <sup>###</sup>, - статистически значимые внутригрупповые различия по диагнозу МКБ при  $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,001$ , соответственно.

При БК в жалобах превалировал неприятный запах изо-рта ( $p<0,001$ ) по сравнению с НЯК и контрольной группой, жалоба на наличие спонтанной кровоточивости во время приема жесткой пищи и при чистке зубов ( $p<0,05$ ) превалировала одинаково как при БК, так и при НЯК (Таблица 17).

Таблица 17 - Основные жалобы пациентов с воспалительными заболеваниями тканей пародонта (сравнение с контрольной группой и между собой согласно  $\chi^2$ -критерию)

Жалобы/ВЗК	I основная клиническая группа с БК (n=35)	II основная клиническая группа с НЯК (n=35)	Контрольная группа без ВЗК (n=35)
Кровоточивость десны при приеме жесткой пищи	16 (45,71%)*, (p=0,044)	12 (34,29%), (p=0,290)	8 (22,86%)
		<i>p</i> =0,330	
Кровоточивость десны при чистке зубов	19 (54,29%)*, (p=0,029)	14 (40,00%), (p=0,314)	10 (28,57%)
		<i>p</i> =0,232	
Неприятный запах изо-рта	29 (82,86%)***, *** (p<0,001)	15 (42,86%), (p=0,131)	9 (25,71%)
		<i>p</i> <0,001	

Примечание: \* , \*\* - статистически значимые различия с показателями контрольной группы при  $p<0,05$  и  $p<0,001$ , соответственно.

### - статистически значимые различия между пациентами с БК и НЯК при  $p<0,001$ .

Гигиена полости рта соответствовала уровню – удовлетворительная или неудовлетворительная при БК и НЯК соответственно.

Степень выраженности воспалительного процесса в тканях пародонта по индексу РМА варьирует от умеренной до тяжелой формы. Значения пародонтального индекса характеризуют проявления хронического гингивита и пародонтита (Таблица 18 и Рисунки 4 а, б).

Средние показатели индексов (РМА, ONI-S, SBI) у лиц первой основной клинической группы с БК статистически значимо отличаются от результатов пациентов второй основной клинической группы с НЯК, так и от контрольной

группы без воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) согласно тесту Манна-Уитни ( $p<0,001$ ).

Таблица 18 - Наиболее значимые показатели гигиенических и пародонтальных индексов у пациентов с БК и НЯК (сравнение с контролем согласно тесту Манна-Уитни)

Показатели индексов / ВЗК	Контрольная группа без ВЗК (n=35)	I основная клиническая группа с БК (n=35)	II основная клиническая группа с НЯК (n=35)
Индекс РМА (Parma, 1960)	33,8±1,2	75,8±2,2***,##, $p<0,001$	50,7±2,5***, $p<0,001$
			$p<0,001$
Индекс OHI-S	2,52±0,48	4,95±0,05***,##, $p<0,001$	2,93±0,07, $p=0,434$
			$p<0,001$
SBI (Мюллемана)	0,49±0,05	1,92±0,05***,##, $p<0,001$	1,51±0,05***, $p<0,001$
			$p<0,001$
PI (Рассел, 1956)	1,62±0,38	4,61±0,99*, $p=0,011$	3,37±0,63«.», $p=0,092$
			$p=0,241$

Примечание: «.», \*\*\* - статистически значимые различия с показателями контрольной группы при  $p<0,1$  и  $p<0,001$ , соответственно.

#,## - статистически значимые различия между пациентами с БК и НЯК при  $p<0,05$  и  $p<0,001$ , соответственно.

Проявления хронического генерализованного пародонтита (код по МКБ10 K05.3) наблюдались в основном при болезни Крона (68,57%) по сравнению с НЯК (37,15%), уровень значимости соответствует  $p=0,032$ .

Средние значения индекса РМА у пациентов первой группы с БК отражают воспалительный процесс в тканях пародонта, соответствующий тяжелой степени поражения (75,8±2,2), в то время как для представителей второй группы с НЯК данный показатель свидетельствует о воспалении средней степени выраженности (50,7±2,5). В сравнительном анализе между этими группами данный показатель

оказывается статистически значительно ниже ( $p<0,001$ ).

	
<p>Рисунок 4а - Пациент А. 29 лет. Дз. - хронический генерализованный пародонтит (K05.3). Патологическая стираемость твердых тканей зубов (K03.0), симптом гиперестезии (K03.80). Болезнь Крона средне-тяжелой степени тяжести в стадии ремиссии</p>	<p>Рисунок 4б - Пациент И. 32 лет. Дз. - хронический генерализованный гингивит (K05.10). Патологическая стираемость твердых тканей зубов (K03.0), симптом гиперестезии (K03.80). неспецифический язвенный колит, средне-тяжелой степени тяжести в стадии ремиссии</p>

### **3.4 Некоторые особенности клинических проявлений патологии красной каймы губ и собственно слизистой оболочки рта у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника**

В ходе проведенного комплексного клинико-стоматологического анализа, включающего изучение жалоб и анамнеза, была определена частота типичных клинических проявлений, наблюдавшихся на красной кайме губ, преддверии ротовой полости и слизистой оболочке у пациентов I и II основных клинических групп, страдающих болезнью Крона (БК) и неспецифическим язвенным колитом (НЯК) в сравнительном аспекте с лицами без ВЗК(Таблица 19).

Состояние слизистой оболочки рта у пациентов с БК и НЯК в стадии ремиссии позволило выявить наличие гиперемии, отечности в 51,43% ( $p<0,0001$ ) и 32,42% ( $p<0,01$ ) случаев.

При БК пастозность и отечность выявлена в 28,57% и 25,71% ( $p<0,01$ ), отек красной каймы губ и слизистой оболочки рта преобладали в 40,0% и 80,0% ( $p<0,001$ ), при НЯК соответственно в 57% ( $p<0,001$ ) и 23% ( $p<0,01$ ) случаев (Таблица 19).

Таблица 19 - Характеристика клинического состояния слизистой оболочки рта у пациентов основных клинических групп и группы контроля

Клиническое состояние СОР	Клинические группы							
	I основная клиническая группа с БК (n=35)		II основная клиническая группа с НЯК (n=35)		Контрольная группа без ВЗК (n=35)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
СОР бледно- розового цвета	7***, #	20,0	15***	42,85	35	100		
	$\chi^2=43,39, p<0,001$		$\chi^2=25,27, p<0,001$					
	$\chi^2=4,242, p=0,040$							
Гиперемия СОР	18***	51,43	11**	34,42	0	0		
	$\chi^2=21,61,$ $p<0,001$		$\chi^2=10,786, p=0,002$					
	$\chi^2=2,885, p=0,090$							
Пастозность СОР	10**	28,57	9**	25,71	0	0		
	$\chi^2=9,453,$ $p=0,003$		$\chi^2=8,160, p=0,005$					
	$\chi^2=0,072, p=0,789$							

## Продолжение таблицы 19

Клиническое состояние СОР	Клинические группы						
	I основная клиническая группа с БК (n=35)		II основная клиническая группа с НЯК (n=35)		Контрольная группа без ВЗК (n=35)		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Отек СОР	28***, #	80,0	20***	57,14	0	0	
	$\chi^2=43,393$ , $p<0,001$						
	$\chi^2=4,242$ , $p=0,040$						
Отек губ	14***	40,0	8*	22,86	0	0	
	$\chi^2=15,089$ , $p<0,001$		$\chi^2=6,901$ , $p=0,01$				
	$\chi^2=2,386$ , $p=0,123$						

Примечание: \* , \*\* , \*\*\*, - статистически значимы различия с контрольной группой при  $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,001$ , соответственно.

# - статистически значимы различия между группами I и II при  $p<0,05$ .

Наличие проявлений патологических процессов на красной кайме губ при БК и НЯК ( $p<0,01$ ) в сравнительном аспекте с лицами контрольной группы приведены в таблице 20. При наблюдении легкой гиперемии и отечности красной каймы губ эти признаки служили подтверждением диагноза метеорологического хейлита. У пациентов из I и II основных клинических групп при проведении комплексного осмотра наиболее частыми жалобами были ощущения стянутости и шелушения в области красной каймы губ.

В 34,29% случаев БК и в 17,29% ( $p<0,05$ ) случаев НЯК выявлена трещина нижней губы или другие неуточненные заболевания губ, которые сопровождались жалобами на эстетический дефект, а также сухостью и шелушением красной каймы губ (МКБ 1 К13.08).

Таблица 20 - Распространенность патологии красной каймы губ и слизистой оболочки рта у обследованных пациентов с Болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом

Диагноз по МКБ -10, жалобы, симптомы	Клинические группы							
	I основная клиническая группа с БК (n=35)		II основная клиническая группа с НЯК (n=35)		Контрольная группа без ВЗК (n=35)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Метеорологический хейлит	16**	45,71	9	25,71	5	14,29		
	$\chi^2=8,231, p=0,005$		$\chi^2=1,429, p=0,232$					
	$\chi^2=3,049, p=0,081$							
Трещины губ МКБ-10, К13.08 Другие неуточненные болезни губ	12***	34,29	6*	17,14	0	0		
	$\chi^2=12,170, p<0,001$		$\chi^2=4,557, p=0,033$					
	$\chi^2=2,692, p=0,101$							
Хроническая механическая травма СОР (МКБ-10, К13.1)	14*	40,0	11	31,43	5	14,28		
	$\chi^2=5,851, p=0,016$		$\chi^2=2,917, p=0,088$					
	$\chi^2=0,560, p=0,455$							
Рецидивирующий афтозный стоматит (МКБ-10, К 12.0)	17***	48,47	11 **	31,43	0	0		
	$\chi^2=19,889, p<0,001$		$\chi^2=10,786, p=0,002$					
	$\chi^2=2,143, p=0,144$							
Складчатый язык (скротальный, борозчатый глоссит) (МКБ 10, К 14.5)	7	20,0	5	14,29	2	5,71		
	$\chi^2=2,040, p=0,154$		$\chi^2=0,635, p=0,426$					
	$\chi^2=0,402, p=0,526$							

## Продолжение таблицы 20

Диагноз по МКБ -10, жалобы, симптомы	Клинические группы							
	I основная клиническая группа с БК (n=35)		II основная клиническая группа с НЯК (n=35)		Контрольная группа без ВЗК (n=35)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Географический глоссит (МКБ 10, К14.1 (десквамативный или мигрирующий глоссит)	15***	42,86	11 *	31,43	2	5,71		
	$\chi^2=11,188, p<0,001$		$\chi^2=6,046, p=0,014$					
	$\chi^2=0,979, p=0,323$							
Обложенность языка (МКБ 10, К14.30)	17**	48,57	11	31,43	6	17,14		
	$\chi^2=7,835, p=0,006$		$\chi^2=1,942, p=0,164$					
Зубчатый язык (язык с отпечатками зубов МКБ 10, К14.80)	28***	80,0	21***	60,0	0	0		
	$\chi^2=43,393, p<0,001$		$\chi^2=27,211, p<0,001$					
	$\chi^2=3,333, p=0,068$							
Синдром жжения полости рта, глоссодиния (МКБ 10, К 14.6)	11**	31,43	6*	17,15	0	0		
	$\chi^2=10,786, p=0,002$		$\chi^2=4,557, p=0,033$					
	$\chi^2=1,942, p=0,164$							

Примечание: \*, \*\*, \*\*\*, - статистически значимы различия с контрольной группой при  $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,001$ , соответственно.

Частота выявления хронической механической травмы слизистой щек по линии смыкания зубов (МКБ10 К13.1) не зависела от наличия или отсутствия ВЗК, в 40,0% случаев данная патология диагностирована при БК ( $p<0,05$ ), в 1,3 раза реже при НЯК ( $p>0,05$ ), в группе без ВЗК в 2,5 раза (Таблица 21, Рисунки 5а-г).



Рисунок 5а - Трещина красной каймы, сухость губ у пациента с болезнью Крона



Рисунок 5б - Отечность, сухость губ у пациентки с болезнью Крона



Рисунок 5в - Сухость губ у пациентки с неспецифическим язвенным колитом



Рисунок 5г - Сухость, отечность губ у пациента с болезнью Крона

В 40% случаев БК и в 17% случаев НЯК определено наличие афтозного стоматита, формы элементов чаще всего неправильной (полигональной) формы на слизистой оболочке боковой поверхности языка и твердого неба, на поверхности элементов обилие серовато-белого налета. Кратность рецидивов при БК составило от 2 до 3 раз в год в 29,41% и 70,59% случаев, при НЯК от 1 до 2 раз в год соответственно в 45,45% и 54,55% случаев.

В 62,86% и 45,71% случаев наблюдений БК ( $p<0,0001$ ) и НЯК ( $p<0,01$ ) выявлен глоссит (МКБ10 К14.5, К14.1), в контрольной группе в 5,5 и 4,2 раза реже.

Отечность языка с наличием отпечатков зубов по боковой поверхности (МКБ10 К 14.80 «зубчатый язык») выявлена у 70,0% пациентов с БК и НЯК, у лиц без ВЗК реже в 2,7 раза ( $p<0,001$ ).

Синдром жжения полости рта (МКБ 10 К14.6 глоссодиния) превалировал в 31,43% лиц с БК ( $p<0,01$ ), при НЯК диагностировался в 1,8 раза ниже ( $p<0,05$ ) (см. Таблица 20).

### **3.5 Оценка уровня интенсивности орофациальной боли при патологии твердых тканей зубов, тканей пародонта, красной каймы губ и собственно слизистой оболочки рта у пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом**

В таблице 21 приведена различная интенсивность проявления уровня орофациальной боли при БК и НЯК. Интенсивность уровня боли по данным аналоговой шкалы боли (ВАШ) различная, в среднем при БК варьирует от умеренной до выраженной ( $p<0,001$ ), при НЯК наблюдалась умеренная интенсивность боли ( $p<0,0011$ ), при этом интенсивность выше данных контрольной группы в 1,2 и 1,4 раза( $p<0,001$ ) (Таблица 21).

Таблица 21 - Средние показатели уровня интенсивности орофациальной боли по шкале ВАШ у пациентов с БК и НЯК (сравнение с контролем согласно тесту Манна-Уитни)

Показатели шкалы ВАШ в баллах	Контрольная группа без ВЗК (n=35)	I основная клиническая группа с БК (n=35)	II основная клиническая группа с НЯК (n=35)
Боль при воздействии температурных раздражителей	2,06±0,05	4,94±0,16***, ###, $p<0,001$	3,86±0,14***, $p<0,001$
		$p<0,001$	

## Продолжение таблицы 21

Показатели шкалы ВАШ в баллах	Контрольная группа без ВЗК (n=35)	I основная клиническая группа с БК (n=35)	II основная клиническая группа с НЯК (n=35)
Боль при воздействии химических раздражителей	3,05±0,05	4,82±0,12***, ###, <i>p</i> <0,001  <i>p</i> <0,001	3,91±0,19***, <i>p</i> <0,001
Боль при проведении индивидуальной гигиены	3,97±0,13	5,91±0,17***, ###, <i>p</i> <0,001  <i>p</i> <0,001	4,88±0,12***, <i>p</i> <0,001

Примечание: \*\*\* - статистически значимые различия с показателями контрольной группы при *p*<0,001.

### - статистически значимые различия между пациентами с БК и НЯК при *p*<0,001.

У лиц с БК и НЯК с наличием симптома жжения полости рта (МКБ10 К 14.6) симптомы боли и жжения представлены в таблице 22.

Таблица 22 - Средние показатели уровня интенсивности орофациальной боли по шкале ВАШ у пациентов с патологией красной каймы губ и слизистой оболочки рта (Z-статистика и *p*-уровень согласно критерию Манна-Уитни)

Жалобы / Показатели уровня боли по шкале ВАШ в баллах	Контрольная группа без ВЗК (n=35)	I основная клиническая группа с БК (n=35)	II основная клиническая группа с НЯК (n=35)
Жалоба на боль в губе, затрудняющая разговор при прием пищи	0	4,29±0,71*, <i>p</i> <0,001	3,76±0,24*, <i>p</i> <0,001
<i>Z</i> = 0,961, <i>p</i> =0,337			

## Продолжение таблицы 22

Жалобы / Показатели уровня боли по шкале ВАШ в баллах	Контрольная группа без ВЗК (n=35)	I основная клиническая группа с БК (n=35)	II основная клиническая группа с НЯК (n=35)
Жалоба на боль в СОР при приеме раздражающей пищи	0	$5,79 \pm 0,21^*, \#$ , $p < 0,001$ $Z = 1,966, p = 0,049$	$4,56 \pm 0,40^*$ , $p < 0,001$
Боль в СОР при проведении индивидуальной гигиены	0	$4,91 \pm 0,39^*, \#$ , $p < 0,001$ $Z = 2,101, p = 0,036$	$3,95 \pm 0,05^*$ , $p < 0,001$
Средние значения	0	$5,00 \pm 0,43^*$ , $p < 0,001$ $Z = 1,931, p = 0,054$	$4,09 \pm 0,23^*$ , $p < 0,001$

Примечание: \* - статистически значимы различия с контрольной группой при  $p < 0,001$ .

# - статистически значимы различия между группами I и II при  $p < 0,05$ .

**3.6 Взаимосвязь состава десневого эпителия, состояния рН, свободно-радикального окисления ротовой жидкости с Грам+, Грам- факультативными анаэробами, Грам+, Грам- анаэробами и дрожжевыми грибами рода *Candida* у пациентов с Болезнью Крона или неспецифическим язвенным колитом**

Результаты лабораторного анализа изменений рН в пробах смешанной нестимулированной ротовой жидкости и составе микробиоты полости рта в зависимости от наличия или отсутствия ВЗК приведены в таблице 23.

В первой основной клинической группе, включающей пациентов с болезнью Крона (БК), в 100% случаев в составе микробиоты преобладали микроорганизмы родов *Stahylococcus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Fusobacteria* в средних титрах

около  $10^5$  КОЕ/единицу, в 31,4% случаев выявлялись *Enterococcus spp.* и *Enterobacteriaceae spp.* в  $10^2 - 10^4$  КОЕ/единицу.

Сравнительный анализ ассоциативных взаимосвязей между состоянием pH (4,7) и свободно-радикального окисления ротовой жидкости (10,85 у.е.) с рядом представителей формирующих микробиоту полости у пациентов I основной клинической группы способствовал значительному увеличению титров представителей формирующих Гр<sup>+</sup> факультативно анаэробные и анаэробные бактерии, дрожжевые грибы, на фоне снижения титров *Enterococcus* и *Enterobacteriaceae spp.* по отношению к лицам контрольной группы. Критерий Краскела-Уоллиса подтвердил наличие значимых межгрупповых различий в уровнях pH ( $p<0,001$ ), причем различия достигались за счет сильного отличия в I и II основных группах от группы контроля, так как дополнительно проведенный попарный тест Манна-Уитни не показал значимых различий в уровне pH у пациентов с БК и с НЯК ( $p=0,541$ ), в то время как для уровня светосуммы свечения имелись значимые различия ( $p<0,05$ ), межгрупповые различия с учетом сравнения с группой контроля без ВЗК также были значимы ( $p<0,001$ ).

У лиц II основной клинической группы в 100% составе микробиоты полости рта *Bifidobacterium spp.* обнаружены в титре  $10^7$  КОЕ/ед., *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Fusobacteria* в  $10^4$  КОЕ/ед., в 17,14% случаях *Candida spp.*  $10^4$  КОЕ/ед., *Enterococcus* и *Enterobacteriaceae spp.* в 100% случаев в  $10^2$  КОЕ/ед (Таблица 23).

Сравнительный анализ ассоциативных взаимосвязей между состоянием pH (4,9) и свободно-радикального окисления ротовой жидкости (9,76 у.е.) с рядом представителей формирующих микробиоту полости у пациентов II основной клинической группы способствовал значительному увеличению титра Гр<sup>+</sup> анаэроба *Bifidobacterium spp.*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Fusobacteria* и *Candida spp.* в среднем до  $10^4$  КОЕ/ед., по отношению к лицам контрольной группы.

В группе контроля представленные микроорганизмы выявлены в титрах соответственных условной норме (Таблица 23).

В цитограмме десневого эпителия пациентов I основной клинической группы с наличием БК в составе микробиоты в 97,14% случаев превалировали кокки, в 68,57% грибы, палочки в 45,71% случаев в поле зрения, у пациентов II основной группы соответственно 85,71%, 82,86% и 74,29% случаев в поле зрения. В группе контроля без ВЗК в цитологических препаратах в поле зрения в 100% случаев преобладали палочки, кокки и грибы соответственно в 77,15% и 22,86% случаев (Таблица 23).

В сравнительном аспекте в цитологических препаратах пациентов I основной клинической группы в поле зрения в 1,1 раза чаще наблюдались кокки, в 1,6 и 1,2 раза реже палочки и грибы по сравнению с данными II основной группы, по сравнению с группой контроля преобладали кокки в 1,3 раза, в 3 раза грибы, при этом наблюдалось снижение в 2,2 раза палочек.

В цитологических препаратах десневого эпителия пациентов II основной клинической группы в сравнении с данными полученными в I основной группе в 1,6 и 1,2 раза чаще наблюдаются палочки и грибы, в 0,8 раза реже кокки. В сравнении с группой контроля в цитологических препаратах наблюдается превалирование в 1,1 и 3,6 раза чаще кокков и грибов, при этом наблюдается в 0,7 раза в поле зрения снижение количества палочек (Таблица 23, Рисунок 6а,в,г,д).

Межгрупповые статистически значимые различия при уровне ( $p<0,05$ ) в частоте встречаемости наблюдались для *Corynebacterium spp.* и *Mycobacterium spp.*, *Neisseriaceae spp.*, *Fusobacteriales spp.* и *Veillonella spp.*

Частота встречаемости *Candida spp.*, в дрожжевой форме превалировала у половины пациентов с НЯК, что в 2 раза чаще лиц контрольной группы и пациентов с БК ( $p<0,05$ ). Встречаемость *Candida spp.* в мицелиальной форме наблюдалось практически у половины пациентов с БК, при этом у лиц без ВЗК они не встречалась ( $p<0,001$ ).

Частота встречаемости микроорганизмов значимо различалась в группах исследования: особенно выраженно для палочек и грибов,  $p<0,001$ , и менее выражено, но значимо – для кокков ( $p<0,05$ ).

Таблица 23 - Взаимосвязь уровня pH, свободно-радикального окисления ротовой жидкости с Грам+, Грам-факультативными анаэробами, Грам+, Грам- анаэробами и дрожжевыми грибами рода *Candida* у пациентов с болезнью Крона или неспецифическим язвенным колитом

Показатели pH, светосуммы свечения, микроорганизмов в единицах измерения /клинические группы пациентов	Исследуемая группа <i>n</i> =105								<i>p</i> -уровень сравнения	
	Контрольная группа без ВЗК (n=35)		I основная клиническая группа с БК (n=35)			II основная клиническая группа с НЯК (n=35)				
	Состояние ротовой жидкости									
	абс.	%	pH	абс.	%	pH	абс.	%	pH	Согласно критерию Краскела-Уоллиса
pH ротовой жидкости	35	100	6,9	35	100	4,7	35	100	4,9	$\chi^2=9,839$ , <i>p</i> =0,004**
Светосумма свечения (Sy/e)	35	100	8,8	35	100	10,9	35	100	9,8	$\chi^2=12,63$ , <i>p</i> <0,001***
Состав микробиоты полости рта										
Микроорганизмы	Абс	%	КОЕ/ед.	Абс	%	КОЕ/ед.	Абс	%	КОЕ/ед.	Согласно $\chi^2$ -критерию
Грамположительные факультативно-анаэробные бактерии (кокки, палочковидные)										
<i>Staphylococcus</i> spp.	27	77,1	$10^2$	33	94,3	$10^3$	30	85,7	$10^4$	$\chi^2=4,2$ , <i>p</i> =0,123
<i>Streptococcus</i> spp.	35	100	$10^3$	35	100	$10^{3-4}$	35	100	$10^{4-5}$	<i>p</i> =1,0

### Продолжение таблицы 23

## Продолжение таблицы 23

Показатели pH, светосуммы свечения, микроорганизмов в единицах измерения /клинические группы пациентов	Исследуемая группа n=105									p-уровень сравнения	
	Контрольная группа без ВЗК (n=35)			I основная клиническая группа с БК (n=35)			II основная клиническая группа с НЯК (n=35)				
	Состояние ротовой жидкости										
	абс.	%	pH	абс.	%	pH	абс.	%	pH	Согласно критерию Краскела- Уоллиса	
<i>Enterobacteriaceae</i> spp.	1	2,9	10 <sup>3</sup>	4	11,4	10 <sup>3</sup>	3	8,6	10 <sup>3</sup>	$\chi^2=1,894$ , $p=0,388$	
Грамотрицательные анаэробные бактерии											
<i>Fusobacteriales</i> spp.	11	31,4	10 <sup>5</sup>	19	54,3	10 <sup>5</sup>	16	45,7	10 <sup>5</sup>	$\chi^2=7,097$ , $p=0,019^*$	
Анаэробные грамположительные не спорообразующие бактерии											
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	19	54,3	10 <sup>2</sup>	27	77,2	10 <sup>5</sup>	25	71,4	10 <sup>4-5</sup>	$\chi^2=4,524$ , $p=0,105$	
Грамположительные факультативно анаэробные или микроаэрофильные бактерии											
<i>Lactobacillus</i> spp.	27	77,1	10 <sup>4-5</sup>	19	54,3	10 <sup>4-5</sup>	24	68,6	10 <sup>4</sup>	$\chi^2=4,2$ , $p=0,123$	
<i>Bifidobacterium</i> spp.	22	62,9	10 <sup>4-5</sup>	16	45,7	10 <sup>3-4</sup>	19	54,3	10 <sup>3-4</sup>	$\chi^2=2,072$ , $p=0,355$	

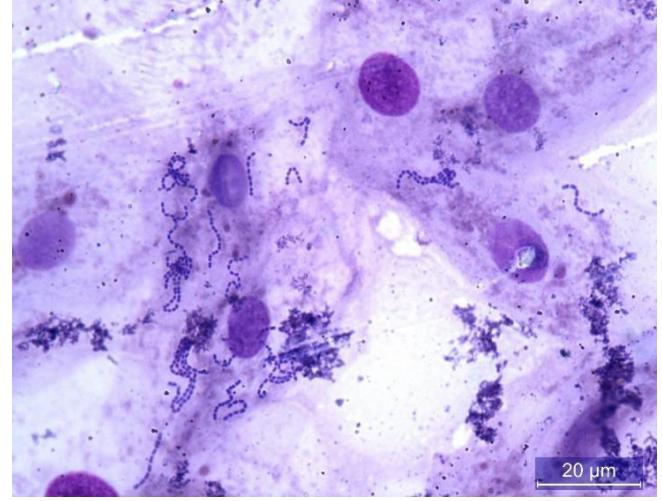
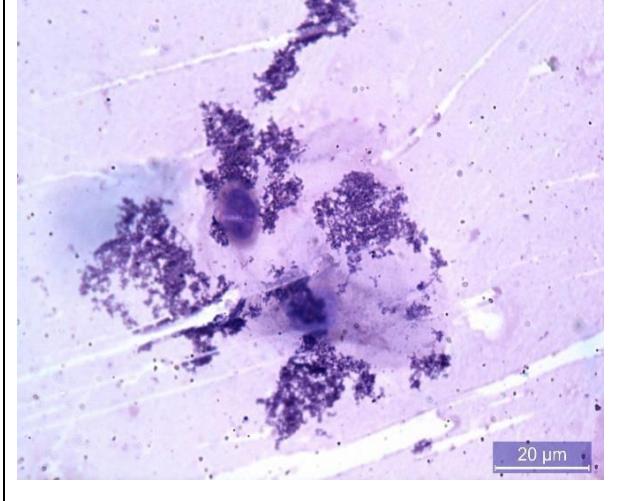
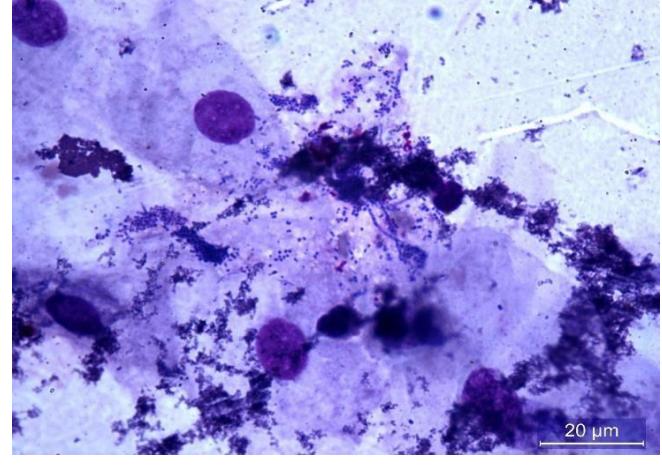
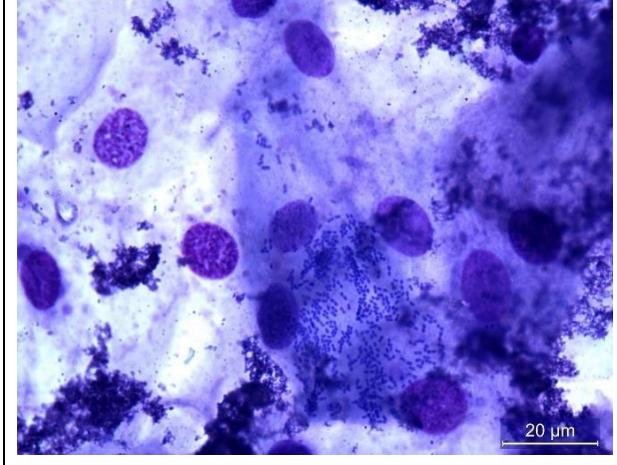
## Продолжение таблицы 23

Показатели рН, светосуммы свечения, микроорганизмов в единицах измерения /клинические группы пациентов	Исследуемая группа <i>n</i> =105									<i>p</i> -уровень сравнения	
	Контрольная группа без ВЗК ( <i>n</i> =35)			I основная клиническая группа с БК ( <i>n</i> =35)			II основная клиническая группа с НЯК ( <i>n</i> =35)				
	Состояние ротовой жидкости										
	абс.	%	pH	абс.	%	pH	абс.	%	pH		
Анаэробы, условно-патогенная микрофлора											
<i>Veillonella spp.</i>	29	82,9	$10^{4-5}$	17	48,6	$10^{4-5}$	20	57,2	$10^4$	$\chi^2=9,545,$ <i>p</i> =0,009**	
Дрожжевые грибы											
<i>Candida spp.</i> дрожжевая форма	8	22,9	$10^{2-3}$	7	20,0	$10^{4-5}$	17	48,6	$10^{3-4}$	$\chi^2=8,181,$ <i>p</i> =0,017*	
<i>Candida spp.</i> мицелиарная форма	0	0	$10^{2-3}$	17	48,6	$10^{4-5}$	12	34,3	$10^{3-4}$	$\chi^2=21,819,$ <i>p</i> <0,001***	

## Продолжение таблицы 23

Показатели pH, светосуммы свечения, микроорганизмов в единицах измерения /клинические группы пациентов	Исследуемая группа <i>n</i> =105									<i>p</i> -уровень сравнения	
	Контрольная группа без ВЗК ( <i>n</i> =35)			I основная клиническая группа с БК ( <i>n</i> =35)			II основная клиническая группа с НЯК ( <i>n</i> =35)				
	Состояние ротовой жидкости										
	абс.	%	pH	абс.	%	pH	абс.	%	pH		
Цитограмма десневого эпителия											
	Абс	%	ед. кл./п.зр.	Абс	%	ед. кл./п.зр.	Абс	%	ед. кл./п.зр.	Согласно $\chi^2$ -критерию	
Микроорганизмы											
Кокки	27	77,1	3-4	34	97,1	6-7	30	85,7	4-5	$\chi^2=6,099$ , <i>p</i> =0,048*	
Палочки	35	100	2-3	19	45,7	5-6	26	74,3	3-4	$\chi^2=20,265$ , <i>p</i> <0,001***	
Грибы	8	22,9	1-2	24	68,6	5	29	82,9	4	$\chi^2=23,856$ , <i>p</i> <0,001***	

Примечание: \*, \*\*, \*\*\*, - статистически значимые межгрупповые различия при *p*<0,05, *p*<0,01, *p*<0,001, соответственно.

	
<p>Рисунок 6а - Цитограмма десневого эпителия. Кокки, палочки. Окраска по Ромамановскому-Гимза</p>	<p>Рисунок 6б - Цитограмма десневого эпителия. Палочки. Окраска по Ромамановскому-Гимза</p>
	
<p>Рисунок 6в - Цитограмма десневого эпителия. Кокки, палочки, дрожжи. Окраска по Ромамановскому-Гимза</p>	<p>Рисунок 6д - Цитограмма десневого эпителия. Кокки, палочки, дрожжи. Окраска по Ромамановскому-Гимза</p>

Сравнительный анализ ассоциативных взаимосвязей между состоянием pH (4,7) и свободно-радикального окисления ротовой жидкости (10,85 у.е.) с рядом представителей формирующих микробиоту полости у пациентов I основной клинической группы способствовал значительному увеличению доли Гр<sup>+</sup> факультативно анаэробных и анаэробных бактерий, дрожжевых грибов, на фоне снижения *Enterococcus* и *Enterobacteriaceae* spp. по отношению к лицам группы контроля.

Анализ ассоциативных взаимосвязей между состоянием рН (4,9) и свободно-радикального окисления ротовой жидкости (9,76 у.е.) с рядом представителей формирующих микробиоту полости у пациентов II основной клинической группы способствовал незначительному увеличению титра Гр<sup>+</sup> факультативных и анаэробных, Гр- анаэробных бактерий, дрожжевых грибов по отношению к лицам группы контроля.

В цитологических препаратах десневого эпителия пациентов с БК в 97,14% случаев наблюдается превалирование кокков, в 68,57% грибов, в 45,71% палочек, при этом у пациентов с НЯК в десневом эпителии соответственно 85,71%, 82,86% и 74,29% случаев. У пациентов без ВЗК в цитологических препаратах в поле зрения в 100% случаев преобладают палочки, в 77,15% и 22,86% случаев кокки и грибы.

В сравнительном аспекте в цитологических препаратах пациентов с БК в цитограмме десневого эпителия в 1,1 раза чаще наблюдалась кокки, в 1,6 и 1,2 раза реже палочки и грибы по сравнению с данными НЯК, по сравнению с группой без ВЗК наблюдалось превалирование в 1,3 раза кокков, в 3 раза грибов, снижение в 2,2 раза палочек.

В цитограмме десневого эпителия пациентов с НЯК в сравнении с данными полученными с БК наблюдается превалирование в 1,6 и 1,2 раза палочек и грибов, снижение в 0,8 раза кокков. В сравнении с группой без ВЗК в цитологических препаратах пациентов с НЯК наблюдается превалирование в 1,1 и 3,6 раза кокков и грибов, снижение в 0,7 раза количества палочек.

Таким образом, результаты изучения данных взаимосвязей позволяют определить их причастность к клиническим особенностям внекишечных проявлений у пациентов с БК и НЯК.

### 3.7 Оценка качества жизни пациентов с внецишечными проявлениями болезни Крона и неспецифического язвенного колита

Проявлениями болезни Крона и неспецифического язвенного колита в виде внецишечных проявлений значительно влияют на показатели качества жизни согласно данным валидированного опросника ONIP -49 RU в сравнении с лицами без ВЗК.

Средние показатели качества жизни при БК составили  $27,95 \pm 0,05$  балла, при НЯК показатель в 1,19 ниже, при этом средние показатели превыщены от показателей контрольной группы в 1,9 и 1,7 раз (Таблица 24)

В группе без ХВЗК без наличия патологии красной каймы губ и собственно слизистой оболочки рта суммарные значения качества жизни  $13,44 \pm 0,56$  балла, тем не менее они ниже в 1,79 раза от показателей О.С. Гилевой и соавт. ( $24,1 \pm 3,2$  балла)

Таблица 24 - Показатели качества жизни у пациентов I и II основных клинических групп и группы контроля

Показатели качества жизни/клинические группы с ВЗК	I основная клиническая группа с БК (n=35)	II основная клиническая группа с НЯК (n=35)	Контрольная группа без ВЗК (n=35)	<i>p</i> -уровень сравнения с контролем
	баллы	баллы	баллы	
Ограничение функции 0-36	$35,71 \pm 0,41$	$32,96 \pm 0,85$	$20,17 \pm 0,83$	$p_{I,k} < 0,001^{***}$
	$p_{I,II} = 0,038^*$			$p_{II,k} < 0,001^{***}$
Физический дискомфорт, боль 0-36	$35,97 \pm 0,06$	$33,75 \pm 0,25$	$21,42 \pm 0,58$	$p_{I,k} < 0,001^{***}$
	$p_{I,II} < 0,001^{***}$			$p_{II,k} < 0,001^{***}$
Психологический дискомфорт 0-20	$19,27 \pm 0,85$	$17,55 \pm 0,95$	$9,85 \pm 0,15$	$p_{I,k} < 0,001^{***}$
	$p_{I,II} = 0,241$			$p_{II,k} < 0,001^{***}$
Физическая нетрудоспособность 0-36	$35,92 \pm 0,12$	$33,97 \pm 0,06$	$17,47 \pm 0,88$	$p_{I,k} < 0,001^{***}$
	$p_{I,II} < 0,001^{***}$			$p_{II,k} < 0,001^{***}$

## Продолжение таблицы 24

Показатели качества жизни/клинические группы с ВЗК	I основная клиническая группа с БК (n=35)	II основная клиническая группа с НЯК (n=35)	Контрольная группа без ВЗК (n=35)	p-уровень сравнения с контролем
	баллы	баллы	баллы	
Психологическая нетрудоспособность 0-24	24,33±0,75	21,75±0,25	11,52±0,58	$p_{I,k}<0,001^{***}$
	$p_{I,II}=0,008^{**}$			$p_{II,k}<0,001^{***}$
Социальная нетрудоспособность 0-20	20,35±0,65	17,65±0,35	9,55±0,05	$p_{I,k}<0,001^{***}$
	$p_{I,II}=0,009^{**}$			$p_{II,k}<0,001^{***}$
Инвалидность 0-24	23,15±0,89	20,45±0,55	11,15±0,85	$p_{I,k}<0,001^{***}$
	$p_{I,II}=0,063$			$p_{II,k}<0,001^{***}$
Суммарные показатели КЖ	27,81±0,53	25,44±0,47	14,97±0,56	$p_{I,k}<0,001^{***}$
	$p_{I,II}=0,033^{*}$			$p_{II,k}<0,001^{***}$

Примечание: \*, \*\*, \*\*\*, - статистически значимые межгрупповые различия при  $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,001$ , соответственно.

$p_{I,k}$ ,  $p_{II,k}$  – p-уровень различий I и II основных групп с контрольной, соответственно.

$p_{I,II}$  – p-уровень различий между I и II основными группами.

Анализ данных качества жизни пациентов с внекишечными проявлениями БК и НЯК явились обоснованием увеличения в два раза не только функциональных, но и психологических шкал валидированного опросника ОНПР-49-RU в сравнительном аспекте с лицами без ВЗК (Рисунок 7).

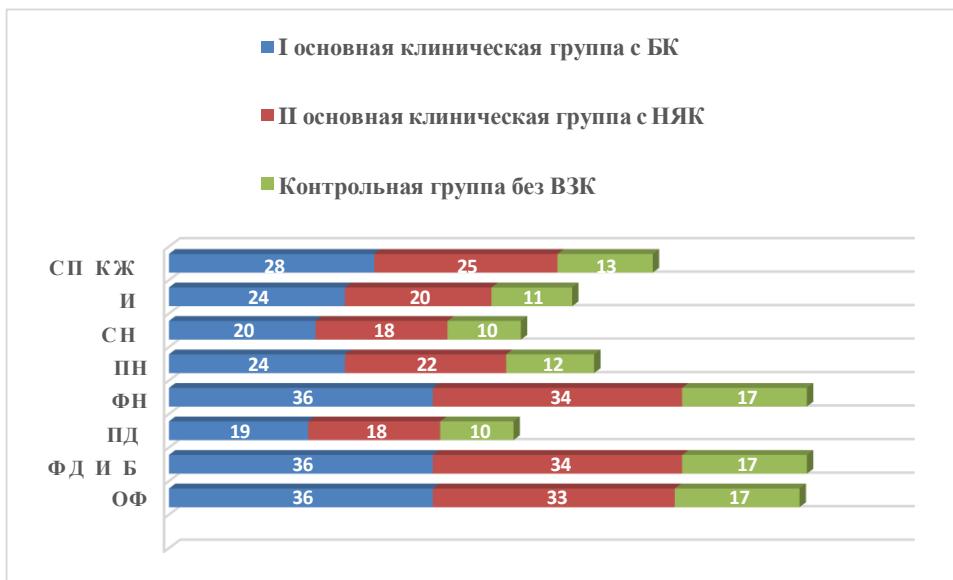


Рисунок 7 - Показатели средних значений стоматологического качества жизни пациентов с основных клинических групп и контрольной группы по опроснику OHIP-49-RU.

Обработка полученных результатов выявила, что на качество жизни пациентов несомненно влияет наличие болезни Крона и неспецифического язвенного колита.

## **ГЛАВА 4 ВЫЯВЛЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ВНЕКИШЕЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ БОЛЕЗНИ КРОНА И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА**

### **4.1 Некоторые особенности взаимосвязи клинического, функционального состояния пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом в зависимости от клинических проявлений патологии красной каймы губ и собственно слизистой оболочки рта**

Железодефицитный характер анемии диагностирован на основании измерения низкого уровня гемоглобина, сывороточного железа и ферритина (сывороточный ферритин). В результате у 17 (48%) пациентов с БК считали наличие анемии железодефицитной анемии, у них были показатели - Hb 99-117 мкг/л (гемоглобин ниже нормы с учетом ее половой особенности отмечался у 10 пациентов), сывороточное железо от 4,8 – 5,8 мкмоль/л., ферритин 8,6 -13,0 мкг/л (у женщин – 14) и 25-31 мкг/л (у мужчин – 3). У 23 (65,71%) пациентов с НЯК изучаемые показатели соответственно составили – гемоглобин 75-119 мкг/л., сывороточное железо 4,1 – 5,7 мкмоль/л, ферритин 11 -13,0 мкг/л (у женщин – 13) и 23-30 мкг/л (у мужчин – 10). Изучаемые показатели значимо при  $p<0,05$  выше у пациентов с БК по сравнению с НЯК согласно тесту Манна-Уитни: для гемоглобина –  $p=0,012$  (причем для женщин различия достигают уровня  $p<0,01$ ), для сывороточного железа  $p=0,049$ , для ферритина -  $p=0,049$  (у мужчин  $p=0,039$ ). Анемия хронических заболеваний (АХЗ) наблюдалась у 10 (28,6%) пациентов с БК, при этом значения Hb варьировали от 93 до 128 мкг/л. Дефицит витамина В<sub>12</sub> наблюдался у 10(28,6%) человек с БК и у 6 (17,1%) – с НЯК, что не являлось статистически различимым, а дефицит витамина В<sub>6</sub> отмечался у 15 (42,9%) человек с БК и у 7 (20%) – с НЯК, что являлось различимым при  $p<0,05$ , (Таблица 25). Что

касается различий по полу и частоте анемии и дефицитов витаминов В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>, то их выявлено не было,  $p>0,2$ .

Для оценки взаимосвязи клинических проявлений патологии слизистой оболочки рта с лабораторными показателями у пациентов с БК и НЯК были рассчитаны коэффициенты ассоциации.

Таблица 25 - Сравнительные данные признаков при наличии различных видов анемии у пациентов с БК и НЯК

Показатели у пациентов с анемией	Группа с БК, код по МКБ 10 – К50, (n=35)	Группа с НЯК, код по МКБ 10 – К51, (n=35)	p-уровень
Анемия железодефицитная (ЖДА) код по МКБ10 D50.9			
Частота анемии	17 (48,57%) Ж: 14 (82,3%) М: 3 (17,7%)	23 (65,71%) Ж: 13 (56,5%) М: 10 (43,5%)	$p=0,148$ $p=0,199$
Сывороточное железо	5,3 (5,0 – 5,6)	4,4 (4,3-5,2)	$p=0,049^*$
Сывороточный ферритин, мкг/л	11,5 (10-13) Ж: 11 (9,5-12) М: 28 (25-31)	12,7 (11,5-28) Ж: 11 (11-12,7) М: 24 (23-29)	$p=0,048^*$ $p_M=0,199$ $p_{Ж}=0,039^*$
Гемоглобин, г/л	109 (104-113) Ж: 108 (101-114) М: 112 (107-117)	98 (93-110) Ж: 93 (89-107) М: 102 (97-118)	$p=0,012^*$ $p_M=0,005^{**}$ $p_{Ж}=0,022^*$
Гемоглобин г/л ниже нормы	n=10	n=16	$p=0,138$

## Продолжение таблицы 25

Показатели у пациентов с анемией	Группа с БК, код по МКБ 10 – К50, (n=35)	Группа с НЯК, код по МКБ 10 – К51, (n=35)	p-уровень
Анемия хронических заболеваний (АХЗ) код по МКБ 10 D63.8			
Частота анемии	10 (28,57%) Ж (4, 40%) М (6, 60%)	12 (34,29%) Ж (5, 41,67%) М (7, 58,33%)	$p=0,138$ $p_{M/J}=0,937$
Дефицит витамина B <sub>12</sub>	10 (28,57%) Ж (6, 60%) М (4, 40%)	6 (17,14%) Ж (3, 50%) М (3, 50%)	$p=0,255$ $p_{M/J}=0,697$
Дефицит витамина B <sub>6</sub>	15 (42,86%) Ж (9, 60%) М (6, 40%)	7 (20%) Ж (4, 57,14%) М (3, 42,86%)	$p=0,040^*$ $p_{M/J}=0,899$

Примечание: \*, \*\* - различия значимы при  $p<0,05$  и  $p<0,01$ , соответственно.

$p_M$  – различия в медианах показателей между группами у мужчин,  $p_J$  – различия в медианах показателей между группами у женщин,  $p_{M/J}$  – различия в частотах между группами для мужчин и женщин.

Для коэффициентов ассоциации не существует возможности проверить его значимость с помощью стандартной процедуры проверки гипотез, поэтому считают, что связь между признаками есть, если коэффициент ассоциации превышает 0,5. Как видно из результатов расчета коэффициентов ассоциации по оценке взаимосвязи клинических проявлений патологии слизистой оболочки рта с лабораторными показателями у пациентов с БК и НЯК (Таблица 26) значимое влияние на возникновение десквамативного глоссита оказывает дефицит витаминов B<sub>6</sub> и B<sub>12</sub>, причем для пациентов с НЯК это связь более выраженная, чем для пациентов с БК. Также дефицит витаминов B<sub>6</sub> и B<sub>12</sub> связан с частотой возникновения симптома жжения в полости рта и складчатым языком, причем эта зависимость для пациентов с БК и НЯК практически не отличается. Причем видно,

что отсутствие анемии (железодефицитной или анемий хронических заболеваний) является протективным фактором, то есть снижающим риск рецидивирующего афтозного стоматита, так как коэффициент ассоциации отрицательный и по модулю больше 0,5.

Таблица 26 - Взаимосвязь клинических проявлений патологии слизистой оболочки рта с лабораторными показателями у пациентов с БК и НЯК, коэффициенты ассоциации

Взаимосвязь симптомов заболевания с СОР	Группа с БК, код по МКБ 10 – К50, (n=35)		Группа с НЯК, код по МКБ 10 – К51, (n=35)		Коэффициенты ассоциации
	абс.	%	абс.	%	
Анемия АХ3/ Рецидивирующий афтозный стоматит (МКБ-10, К 12.0)	17/9	48,57/52,94	23/6	65,71/54,55	$KA_{БК}= 0,17$ $KA_{НЯК}= -0,34$
Низкие значения гемоглобина / Рецидивирующий афтозный стоматит (МКБ-10, К 12.0)	10/7	28,57/41,17	16/5	45,7/45,45	$KA_{БК}=0,56$ $KA_{НЯК}=0,07$
БА / Рецидивирующий афтозный стоматит (МКБ-10, К 12.0)	8/2	22,85/11,76	3/0	8,57/0	$KA_{БК}= -0,62$ $KA_{НЯК}=0,0$
Нижняя граница витамина В <sub>12</sub> / Рецидивирующий афтозный стоматит (МКБ-10, К 12.0)	10/8	28,57/47,06	6/5	17,14/45,45	$KA_{БК}=0,75$ $KA_{НЯК}=0,9$
Нижняя граница витамина В <sub>6</sub> / Рецидивирующий афтозный стоматит (МКБ-10, К 12.0)	15/10	42,86/58,8	7/5	20,0/45,45	$KA_{БК}=0,58$ $KA_{НЯК}=0,8$

## Продолжение таблицы 26

Взаимосвязь симптомов заболевания с СОР	Группа с БК, код по МКБ 10 – К50, (n=35)		Группа с НЯК, код по МКБ 10 – К51, (n=35)		Коэффициенты ассоциации
	абс.	%	абс.	%	
Низкие значения гемоглобина / Географический глоссит (МКБ 10, К14.1(десквамативный или мигрирующий глоссит)	10/7	28,57/46,7	16/6	45,71/54,55	$KA_{БК}=0,66$ $KA_{НЯК}=0,25$
Нижняя граница витамина В <sub>6</sub> / Географический глоссит (МКБ 10, К14.1 (десквамативный или мигрирующий глоссит)	15/8	42,86/5,33	7/3	20,0/27,27	$KA_{БК}=0,36$ $KA_{НЯК}=0,3$
Нижняя граница витамина В <sub>12</sub> / Географический глоссит (МКБ 10, К14.1 (десквамативный или мигрирующий глоссит)	10/6	28,57/40,0	6/2	17,14/18,18	$KA_{БК}=0,45$ $KA_{НЯК}=0,05$
Низкие значения гемоглобина / Складчатый язык (скротальный, борозчатый глоссит) (МКБ 10, К 14.5)	10/4	28,57/57,14	16/4	45,71/80,0	$KA_{БК}=0,66$ $KA_{НЯК}=0,71$
Нижняя граница витамина В <sub>6</sub> , / Складчатый язык (скротальный, борозчатый глоссит) (МКБ 10, К 14.5)	15/6	42,86/85,71	7/3	20,0/60,0	$KA_{БК}=0,86$ $KA_{НЯК}=0,81$

## Продолжение таблицы 26

Взаимосвязь симптомов заболевания с СОР	Группа с БК, код по МКБ 10 – К50, (n=35)		Группа с НЯК, код по МКБ 10 – К51, (n=35)		<i>Коэффициенты ассоциации</i>
	абс.	%	абс.	%	
Нижняя граница витамина В <sub>12</sub> / Складчатый язык (скротальный, борозчатый глоссит) (МКБ 10, К 14,5)	10/5	28,57/17,1 4	6/3	17,14/60,0	$KA_{БК}=0,84$ $KA_{НЯК}=0,86$
Низкие значения гемоглобина / Синдром жжения полости рта, глоссодиния (МКБ-10, К 14,6)	10/6	28,57/54,5 5	16/2	45,71/33,3 3	$KA_{БК}=0,71$ $KA_{НЯК}=0,3$
Нижняя граница витамина В <sub>12</sub> / Синдром жжения полости рта, глоссодиния (МКБ-10, К 14,6)	10/8	42,86/72,7 3	6/3	17,14/50,0	$KA_{БК}=0,93$ $KA_{НЯК}=0,79$
Нижняя граница витамина В <sub>6</sub> / Синдром жжения полости рта, глоссодиния (МКБ-10, К 14,6)	15/9	42,86/81,8 2	7/4	20,0/66,66	$KA_{БК}=0,86$ $KA_{НЯК}=0,89$

Примечание:  $KA_{БК}$  - коэффициент ассоциации между признаками для пациентов с БК,  $KA_{НЯК}$  - коэффициент ассоциации между признаками для пациентов с НЯК.

Взаимосвязи между частотой выявленных диспепсических расстройств и ключевыми объективными симптомами поражения красной каймы губ и слизистой оболочки рта представлены в таблице 27.

Таблица 27 - Сопряженность частоты выявления симптомов поражения слизистой оболочки рта при различных клинических проявлениях функциональной диспепсии у пациентов с болезнью Крона / неспецифическим язвенным колитом (абс. число, %)

Основные проявления диспептических расстройств (БК / НЯК)	COP бледно-розового цвета	Гиперемия COP	Пастозность COP	Отек COP	Отек губ	Отек языка
	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%
Боль в области эпигастрития	0 (0) / 5 (29,4) <i>p=0,025<sup>*</sup>, #</i>	4 (18,18)/ 2 (11,76) <i>p=0,582</i>	3 (13,64)/ 2 (11,76) <i>p=0,863</i>	6 (27,27)/ 3 (17,65) <i>p=0,480</i>	4 (18,18)/ 2 (11,76) <i>p=0,582</i>	5 (22,73)/ 3 (17,65) <i>p=0,697</i>
	<i>n=22/n=17, p=0,229</i>					
Чувство жжения в области эпигастрития	0 (0)/ 2 (14,2) <i>p=0,406<sup>#</sup></i>	1 (6,25)/ 1 (7,14) <i>p=0,923</i>	1 (6,25)/ 1 (7,14) <i>p=0,923</i>	6 (37,50)/ 4 (28,57) <i>p=0,605</i>	2 (12,50)/ 2 (14,29) <i>p=0,885</i>	6 (37,50)/ 4 (28,57) <i>p=0,605</i>
	<i>n=16/n=14, p=0,630</i>					
Распирающая боль в области верхней и средней части желудка после еды	0 (0) / 2 (25,0) <i>p=0,320<sup>#</sup></i>	3 (27,27)/ 1 (12,50) <i>p=0,436</i>	0 (0)/ 0 (0) <i>p=1,0</i>	2 (18,18)/ 3 (37,50) <i>p=0,346</i>	4 (36,36)/ 1 (12,50) <i>p=0,244</i>	2 (18,18)/ 1 (12,50) <i>p=0,738</i>
	<i>n=11/n=8, p=0,421</i>					
Основные проявления диспептических расстройств (БК / НЯК)	COP бледно-розового цвета	Гиперемия COP	Пастозность COP	Отек COP	Отек губ	Отек языка
	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%
Раннее насыщение	3 (20,0)/ 2 (20,0) <i>p=1,0</i>	1 (6,67) / 0 (0) <i>p=0,835<sup>#</sup></i>	0 (0)/ 0 (0) <i>p=1,0</i>	4 (26,67)/ 6 (60,0) <i>p=0,096</i>	3 (20,0) / 0 (0) <i>p=0,380<sup>#</sup></i>	4 (26,67)/ 2 (20,0) <i>p=0,723</i>
	<i>n=15/n=10, p=0,213</i>					

## Продолжение таблицы 27

Основные проявления диспептических расстройств (БК / НЯК)	SOP бледно-розового цвета	Гиперемия SOP	Пастозность SOP	Отек SOP	Отек губ	Отек языка
	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%	Абс./%
Давящая боль в животе, уменьшающаяся после опорожнения кишечника	0 (0) / 2 (2,22) <i>p=0,231<sup>#</sup></i>	0 (0)/ 0 (0) <i>p=1,0</i>	6 (37,5)/ 2 (22,22) <i>p=0,432</i>	4(25,0)/ 0 (0) <i>p=0,046<sup>*</sup></i>	1 (6,25) / 2 (22,22) <i>p=0,766<sup>#</sup></i>	5 (31,25)/ 3 (33,33) <i>p=0,630</i>
	<i>n=16/n=9, p=0,081</i>					
Вздутие живота	2(14,29)/ 2 (10,53) <i>p=0,744</i>	9(64,29)/ 7(36,84) <i>p=0,119</i>	0 (0) / 3 (15,79) <i>p=0,344<sup>#</sup></i>	3(21,43)/ 3 (15,79) <i>p=0,674</i>	0 (0) / 0 (0) <i>p=1,0</i>	0 (0)/ 4 (21,05) <i>p=0,197<sup>#</sup></i>
	<i>n=14 / n=19, p=0,232</i>					
Нарушение консистенции и/или частоты стула (от 1 до 3-х раз)	2 (18,18) / 0 (0) <i>p=0,605<sup>#</sup></i>	0 (0) / 0 (0) <i>p=1,0</i>	0 (0) / 1 (12,50) <i>p=0,870<sup>#</sup></i>	3(27,27)/ 2 (25,00) <i>p=0,912</i>	0 (0) / 1 (12,50) <i>p=0,870<sup>#</sup></i>	6 54,54)/ 4 (50,00) <i>p=0,845</i>
	<i>n=11 / n=8, p=0,421</i>					
Коэффициенты сопряженности Чупрова	<p>При БК <math>K_{Ch}=0,36</math>, доверительный интервал (95%): 0,32-0,40,  <math>p = 0,031</math>,</p> <p>При ЯК <math>K_{Ch}=0,28</math>, доверительный интервал (95%): 0,24-0,32,  <math>p = 0,046</math></p>					

Примечание: <sup>\*</sup> - статистически значимые различия при уровне  $p<0,05$ .

<sup>#</sup> - при проведении теста хи-квадрат на различия использовали поправку Йейтса.

## 4.2 Определение рисков возникновения заболеваний слизистой оболочки рта у пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом

Для оценки рисков возникновения СОР при низких значениях гемоглобина и дефицитов витаминов В6 и В12 рассчитывались отношения шансов (OR) и доверительный интервал к ним при уровне надежности 95% (CI\_95%) (Таблица 28).

Таблица 28 - Взаимосвязь клинических проявлений патологии слизистой оболочки рта с лабораторными показателями у пациентов с БК и НЯК, коэффициенты ассоциации

Взаимосвязь симптомов заболевания с СОР	I основная клиническая группа с БК код по МКБ 10 – К50, (n=35)		II основная клиническая группа с НЯК, код по МКБ 10 – К51, (n=35)	
	OR	CI_95%	OR	CI_95%
Низкие значения гемоглобина / Рецидивирующий афтозный стоматит (МКБ-10, К 12.0)	3,5  <i>p</i> =0,235	0,73-16,85	0,99  <i>p</i> =0,729	0,24-4,08
Нижняя граница витамина В <sub>12</sub> / Рецидивирующий афтозный стоматит (МКБ-10, К 12.0)	7,11  <i>p</i> =0,035*	1,23-40,98	19,16  <i>p</i> <0,001***	1,87 – 196,5
Нижняя граница витамина В <sub>6</sub> / Рецидивирующий афтозный стоматит (МКБ-10, К 12.0)	3,71  <i>p</i> =0,181	0,9-15,26	9,17  <i>p</i> =0,005**	1,41-59,59
Низкие значения гемоглобина / Географический глоссит (МКБ 10, К14.1 (десквамативный или мигрирующий глоссит)	4,96  <i>p</i> =0,048*	1,01-24,37	1,68  <i>p</i> =0,678	0,39-7,08

## Продолжение таблицы 28

Взаимосвязь симптомов заболевания с СОР	I основная клиническая группа с БК код по МКБ 10 – K50, (n=35)		II основная клиническая группа с НЯК, код по МКБ 10 – K51, (n=35)	
	OR	CI_95%	OR	CI_95%
Нижняя граница витамина В <sub>12</sub> / Географический глоссит (МКБ 10, K14.1 (десквамативный или мигрирующий глоссит)	2,67	0,59-12,02	1,11	0,17-7,22
	<i>p</i> =0,421		<i>p</i> =0,699	
Нижняя граница витамина В <sub>6</sub> / Географический глоссит (МКБ 10, K14.1 (десквамативный или мигрирующий глоссит)	2,122	0,54-8,43	1,88	0,34 - 10,33
	<i>p</i> =0,439		<i>p</i> =0,558	
Низкие значения гемоглобина / Складчатый язык (скротальный, борозчатый глоссит) (МКБ 10, K 14.5)	4,89	0,85-20,08	6,0	0,59 - 60,44
	<i>p</i> =0,286		<i>p</i> =0,235	
Нижняя граница витамина В <sub>12</sub> / Складчатый язык (скротальный, борозчатый глоссит) (МКБ 10, K 14.5)	11,5	1,71 - 77,18	13,5	1,57 -94
	<i>p</i> =0,001** *	<i>p</i> <0,001** *		
Нижняя граница витамина В <sub>6</sub> / Складчатый язык (скротальный, борозчатый глоссит) (МКБ 10, K 14.5)	12,67	1,32- 121,43	9,75	1,23-77,73
	<i>p</i> <0,001***		<i>p</i> =0,003**	
Низкие значения гемоглобина / Синдром жжения полости рта, глоссодиния (МКБ-10, K 14,6)	6,0	1,21-29,73	0,54	0,08 -3,39
	<i>p</i> =0,009**		<i>p</i> =0,415	
Нижняя граница витамина В <sub>12</sub> / Синдром жжения полости рта, глоссодиния (МКБ-10, K 14,6)	29,33	4,12 - 200,02	8,67	1,02-63,84
	<i>p</i> <0,001***		<i>p</i> =0,043*	
Нижняя граница витамина В <sub>6</sub> / Синдром жжения полости рта, глоссодиния (МКБ-10, K 14,6)	13,5	2,26-80,79	17,33	2,17- 138,18
	<i>p</i> <0,001***		<i>p</i> <0,001***	

Примечание: \*, \*\*, \*\*\* - различия значимы при *p*<0,05, *p*<0,01 и *p*<0,001, соответственно.

Для наглядности анализа относительных рисков были построены лесные графики, которые наглядно показывают наличие значимости риска низких значений гемоглобина и дефицита  $B_6$  и  $B_{12}$  для пациентов с БК и НЯК: в случае пересечения линии  $x=1$  на графике риск не является значимым. На рисунках 8 и 9 представлены отношения шансов у больных с БК и НЯК, соответственно, для возникновения заболеваний СОР при низких значениях гемоглобина. Как видно для больных с БК при низком значении гемоглобина высокие риски географического глоссита  $OR=4,96$  (1,01-24,37) и синдрома жжения полости рта  $OR=6,0$  (1,21-29,73). Для больных с НЯК таких рисков не выявлено ( $p>0,2$ ).

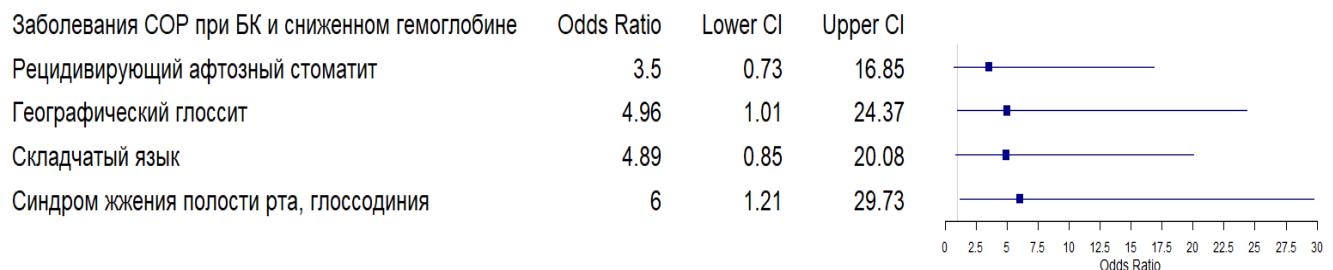


Рисунок 8 - Отношения шансов с доверительным интервалом у больных с болезнью Крона для возникновения патологии слизистой оболочки рта при низких значениях гемоглобина

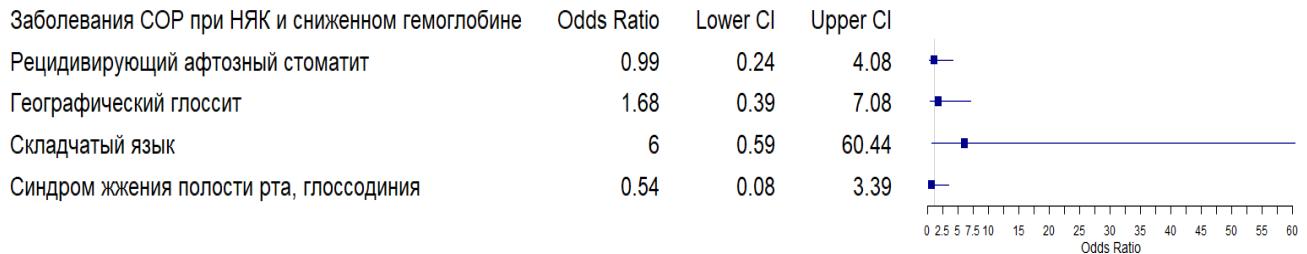


Рисунок 9 - Отношения шансов с доверительным интервалом у больных с неспецифическим язвенным колитом для возникновения патологии слизистой оболочки рта при низких значениях гемоглобина

На рисунках 10 и 11 представлены отношения шансов у больных с БК и НЯК, соответственно, для возникновения заболеваний СОР при дефиците витамина  $B_{12}$ . Как видно для больных с БК при дефиците  $B_{12}$  высокие риски рецидивирующего афтозного стоматита  $OR=7,11$  (1,23-40,98), складчатого языка (скротальный, борозчатый глоссит)  $OR=11,5$  (1,71 -77,18) и очень высокие риски ( $p<0,001$ ) синдрома жжения полости рта  $OR=29,33$  (4,12 -200,02). Для больных с НЯК очень высокие риски (при  $p<0,001$ , что выше, чем при БК) возникновения рецидивирующего афтозного стоматита  $OR=19,16$  (1,87 – 196,5) и складчатого языка (скротальный, борозчатый глоссит)  $OR=13,5$  (1,57 -115-94) и относительно средние риски ( $p<0,05$ ) возникновения синдрома жжения полости рта  $OR=8,67$  (1,02-63,84).



Рисунок 10 - Отношения шансов с доверительным интервалом у больных с болезнью Крона для возникновения патологии слизистой оболочки рта при дефиците  $B_{12}$

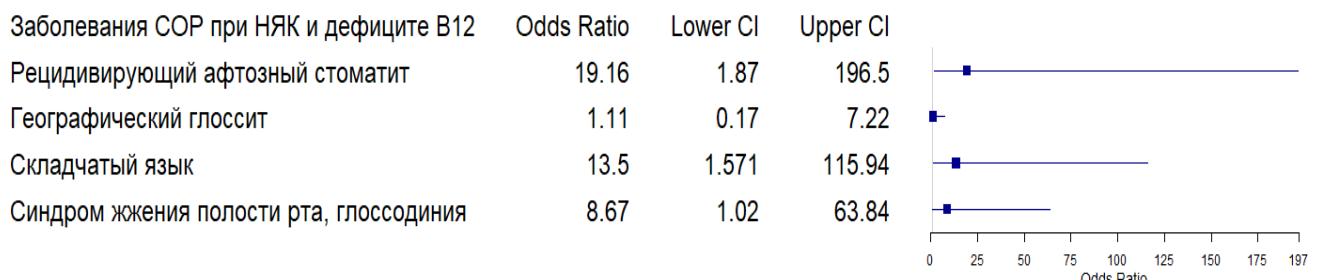


Рисунок 11 - Отношения шансов с доверительным интервалом у больных с неспецифическим язвенным колитом для возникновения патологии слизистой оболочки рта при дефиците  $B_{12}$

На рисунках 12 и 13 представлены отношения шансов с доверительными интервалами у больных с БК и НЯК, соответственно, для возникновения заболеваний СОР при дефиците витамина В<sub>6</sub>. Для больных с болезнью Крона при дефиците В<sub>6</sub> очень высокие риски ( $p<0,001$ ) складчатого языка (скротальный, борозчатый глоссит) OR=12,67 (1,32-121,43) и синдрома жжения полости рта OR=13,5 (2,26-80,79). Для больных с неспецифическим язвенным колитом наблюдаются высокие риски (при  $p<0,001$ , что выше, чем при БК) возникновения рецидивирующего афтозного стоматита OR=19,16 (1,41-59,59) и складчатого языка (скротальный, борозчатый глоссит) OR=9,5 (1,23-77,73) и очень высокие риски ( $p<0,001$ ) возникновения синдрома жжения полости рта OR=17,33 (2,17-138,18).

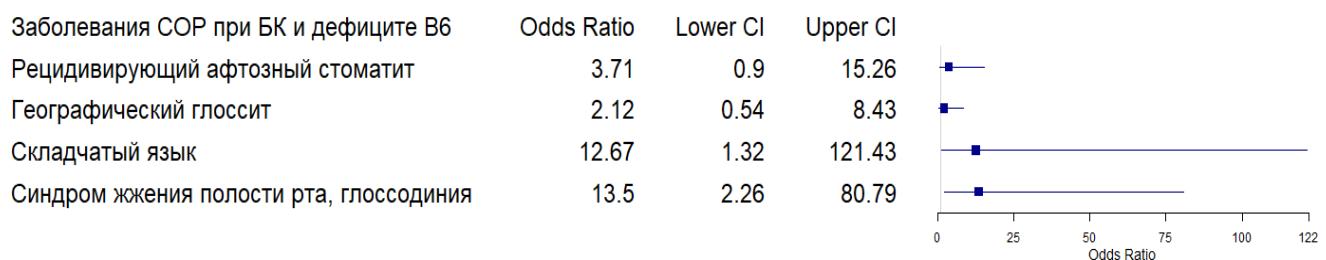


Рисунок 12 - Отношения шансов с доверительным интервалом у больных с болезнью Крона для возникновения патологии слизистой оболочки рта при дефиците В<sub>6</sub>

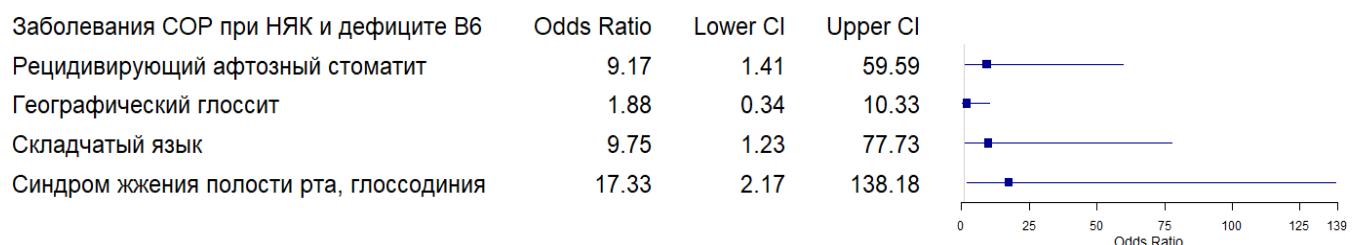


Рисунок 13 - Отношения шансов с доверительным интервалом у больных с неспецифическим язвенным колитом для возникновения патологии слизистой оболочки рта при дефиците В<sub>6</sub>

У больных с болезнью Крона чаще выявлен эксфолиативный хейлит (МКБ 10 К 13.2) по сравнению с НЯК (54,29%,  $p=0,081$ ). Различные варианты глоссита выявлялись соответственно у 42,86% и 31,43% обследованных (статистически без различий,  $p=0,323$ ). Первично установленный рецидивирующий афтозный стоматит (МКБ10 К12.0) диагностировался у 48,57% больных с болезнью Крона и 31,43% с язвенным колитом (статистически без достоверных различий,  $p=0,144$ ). Хроническая механическая травма слизистой оболочки рта (МКБ10 К 13.1) наблюдалась у 40,0% и 31,43% пациентов соответственно (без статистической значимости,  $p=0,455$ ). «Фестончатый» язык (МКБ10 К14.8) регистрировался у 80,0% пациентов с болезнью Крона и у 70,0% с язвенным колитом, при этом различие было близко к статистической значимости ( $p=0,068$ ),

Суммарная частота патологий красной каймы губ и слизистой оболочки рта значимо выше ( $p<0,05$ ) при БК, жалобы на чувство натянутости, сухости, шелушения красной каймы губ и эстетические недостатки ( $p<0,1$ ) также превалируют при БК (Таблица 29).

Таблица 29 - Оценка взаимосвязи жалоб при патологии красной каймы губ и слизистой оболочки рта при Болезни Крона и неспецифическом язвенном колите

Жалобы, симптомы	I основная клиническая группа с БК код по МКБ 10 – К50, (n=35)		II основная клиническая группа с НЯК, код по МКБ 10 – К51, (n=35)		$p$ -уровень
	Абс.	%	Абс.	%	
Жалоба на чувство сухости, шелушение красной каймы губы, эстетический недостаток	6	5,71	9	25,71	$p=0,081^*$

## Продолжение таблицы 29

Жалобы, симптомы	I основная клиническая группа с БК код по МКБ 10 – К50, (n=35)		II основная клиническая группа с НЯК, код по МКБ 10 – К51, (n=35)		<i>p</i> -уровень
	Абс.	%	Абс.	%	
Жалоба на болезненность губ, затрудняющая разговор прием пищи	6	7,14	4	11,43	<i>p</i> =0,495
Жалоба на саднение участка СОР	4	40,0	1	31,43	<i>p</i> =0,455
Жалоба на болезненность при приеме пищи	7	8,47	1	1,43	<i>p</i> =0,144
Жалоба на «трещины» языка, плохой запах, болезненность при приеме раздражающей пищи, сухость в полости рта	7	20,0	5	14,29	<i>p</i> =0,526
Жалоба на необычный вид языка, жжение и боль при приеме раздражающей пищи	5	42,86	1	31,43	<i>p</i> =0,323

Примечание: \* - статистически значимые различия при уровне *p*<0,1.

#### **4.3 Информационно-аналитическая программа для мониторинга внекишечных проявлений болезни Крона и неспецифического язвенного колита**

Для поддержки интерактивности расчетов рисков развития заболеваний СОР при БК и НЯК была написана программа для ЭВМ.

На рисунке 14 представлена форма диалогового окна, позволяющая занести все данные о пациенте (демографические, лабораторно-клинические и функционально-диагностические обследования), с последующей целью их сохранения и анализа. После ввода информации можно активизировать форму (Рисунок 15) и рассчитать риски в виде отношений шансов развития заболеваний СОР и доверительного интервала к нему. В программе также существует кнопка, позволяющая построить лесной график для отношений шансов.

Программа для ЭВМ позволяет также хранить и систематизировать данные о пациентах с БК и НЯК, выводить основные описательные статистики. Программа имеет разграничение доступа для администратора и пользователя, подразумевающая использование логина и пароля.

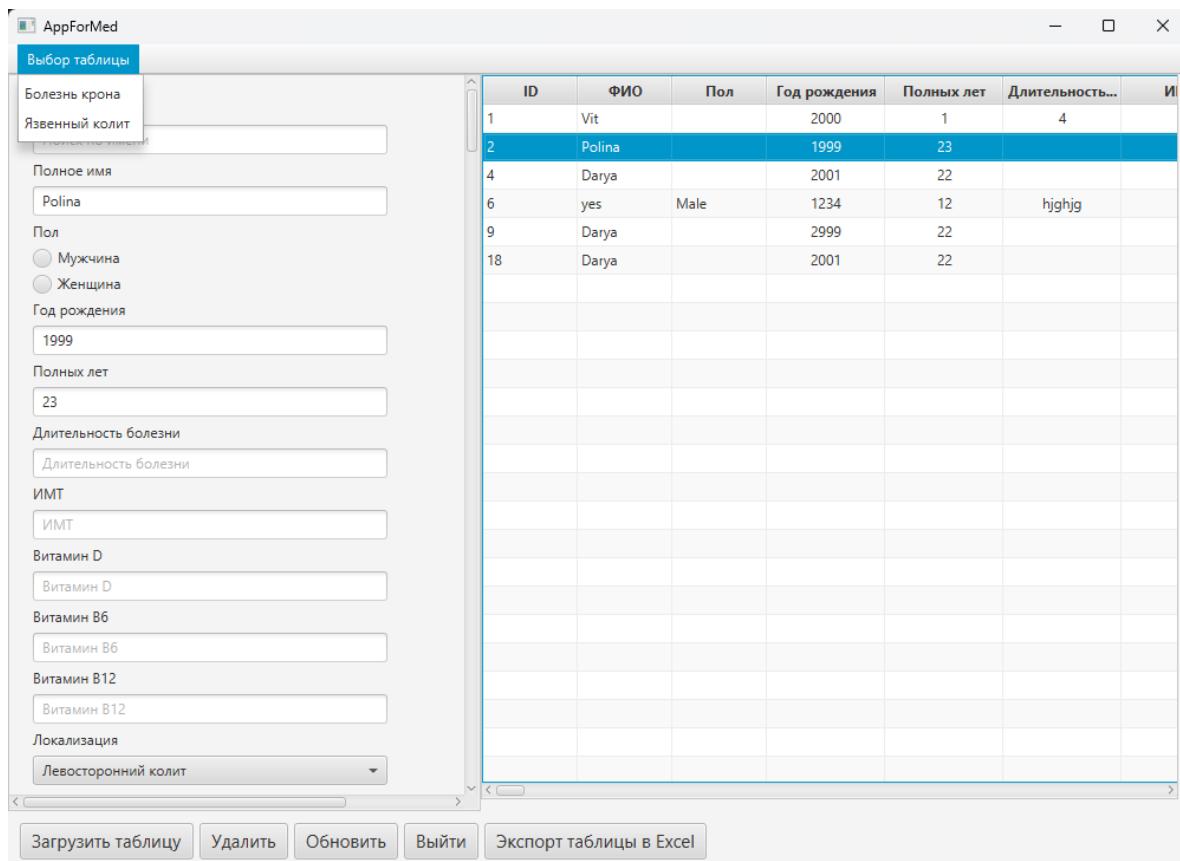


Рисунок 14 - Диалоговое окно с примером внесения данных о пациенте.

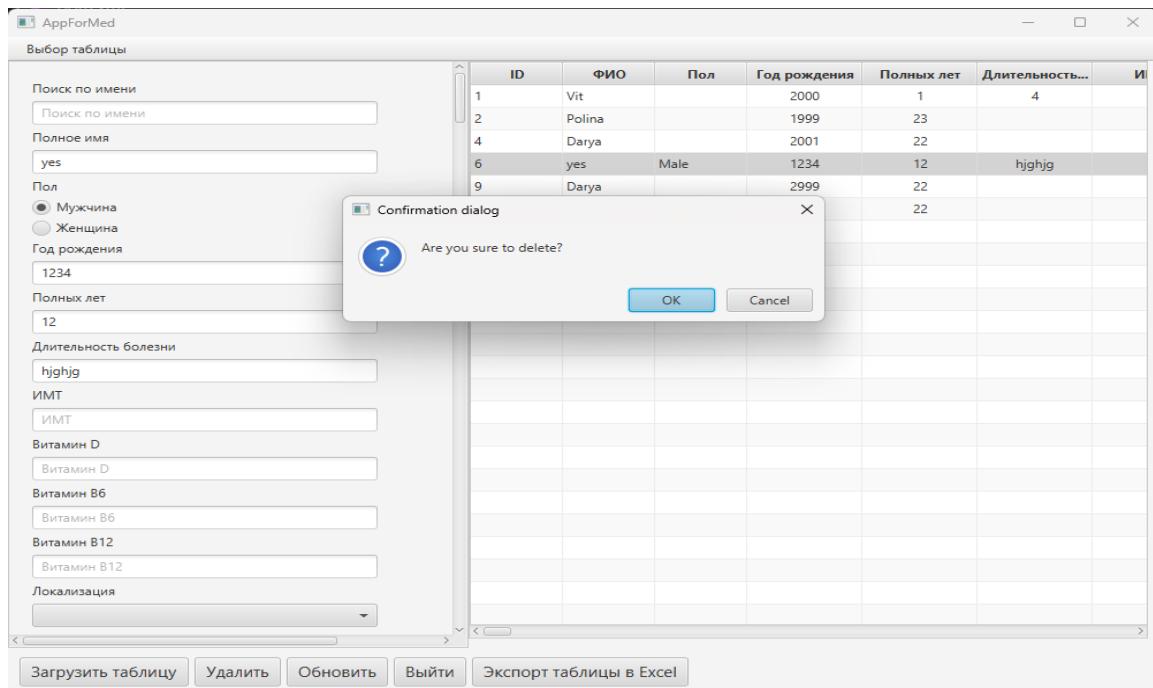


Рисунок 15 - Диалоговое окно с активацией данных о пациенте.

## ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В 2019 году в мире было зарегистрировано около 4,9 миллиона случаев воспалительных заболеваний кишечника [72, 87, 88, 144].

Тем не менее, отмечается снижение уровня смертности связанных с ВЗК, что соответствует результатам глобальных исследований в мире [106].

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) представляют собой длительно текущее, не поддающееся лечению состояние, которое требует больших затрат, характеризуется повторяющимися симптомами и ухудшением самочувствия [131]. Значительная часть пациентов с данной патологией не достигает или не поддерживает ремиссию, несмотря на все большее разнообразие доступных терапевтических методов [149].

В Республике Башкортостан с помощью метода обсервационного ретроспективного анализа было изучено 304 пациента с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, методом проспективного, обсервационного, продольного клинического обследования отобрано 70 лиц с болезнью Крона (БК) и неспецифическим язвенным колитом (НЯК), а также 35 пациентов, не имеющих признаков хронических воспалительных заболеваний кишечника (ХВЗК). Медианный возраст начала БК - 28 лет (межквартильный размах: 18-38 лет), НЯК - 34 года (межквартальный размах: 24-42,5 года). Средний возраст пациентов с ХВЗК - 37,5 лет и 40,0 лет (соответственно межквартальный размах: 25-51 и 25-55 лет).

Для дебюта заболевания у больных с болезнью Крона медианный возраст оставался на уровне 28 лет (межквартальный размах: 18-38 лет), в то время как у пациентов с неспецифическим язвенным колитом он был несколько выше – 34 года (межквартальный размах: 24-42,5 года). Средний возраст всех лиц, включенных в исследование и распределенных по основным клиническим категориям БК и НЯК

составил 37,5 (межквартальный размах:25-51) и 40,0 (межквартальный размах:25-55) лет соответственно.

Анемия была выявлена практически у каждого пациента, страдающего воспалительными заболеваниями кишечника в период ремиссии. При этом в группе с болезнью Крона она встречалась в 94,28% случаев, а в группе с неспецифическим язвенным колитом в 85,71% случаев, что подтверждается анализом медицинских карт.

У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в общем анализе крови наблюдается дефицит гемоглобина ( $Z=1,04$ ;  $p=0,299$ ), железа ( $Z=0,07$ ;  $p=0,943$ ), витамина  $B_{12}$  ( $Z=9,03$ ;  $p<0,001$ ), при этом у лиц I основной клинической группы с БК дефицит гемоглобина, железа, витамина  $B_{12}$  или фолиевой кислоты более выражен по сравнению с показателями II основной клинической группой с НЯК.

Распространенность и интенсивность кариеса высокая как при БК соответственно 97,2% и  $21,73\pm1,27$ , так и при НЯК 91,4% и  $16,31\pm1,29$ . В контрольной группе пациентов без ВЗК распространенность кариозного процесса твердых тканей зубов находится в пределах 88,6%, интенсивность кариеса соответствует среднему уровню -  $12,71\pm0,87$ .

Уровень распространения и интенсивности выраженности кариеса служит критерием оценки стоматологического статуса по шкале Леуса. В группах с БК и НЯК этот уровень недостаточный.

При БК превалирует симптом гиперестезии ( $p<0,001$ ), стираемость зубов и клиновидные дефекты ( $p<0,01$ ), при НЯК данные патологии реже в 1,4 и 1,2 раза, в сравнении с представителями контрольной группы ( $p<0,05$ ).

В 100% случаев БК и НЯК наблюдается хронический гингивит и пародонтит, при БК в жалобах преобладает неприятный запах изо-рта ( $p<0,001$ ), при НЯК спонтанная кровоточивость при употреблении твердой пищи и чистке зубов ( $p<0,05$ ), при БК индексы РМА, ONI-S, SBI статистически достоверно отличаются от НЯК и от контрольной группы без ВЗК. Выраженность воспаления по индексу РМА у больных с БК соответствует тяжелой степени ( $75,8\pm2,2$ ), у пациентов с НЯК

средней ( $50,7 \pm 2,5$ ), разница статистически значима ( $p < 0,001$ ), среднее значение индекса PI у пациентов с БК ( $4,61 \pm 0,99$ ) не отличается значимо от показателя у больных с НЯК ( $3,37 \pm 0,63$ ),  $p = 0,241$ .

Гиперемия, отечность, бугристость и пастозность СОР выявлена в 51,3% случаев БК ( $p < 0,001$ ), у лиц с НЯК в 1,4 раза реже ( $p < 0,01$ ), в 40,0% и 80,0% случаев лиц с БК выявлена отечность красной каймы губ и слизистой полости рта ( $p < 0,001$ ), при НЯК соответственно в 1,4 раза выше и 3,5 раза ниже ( $p < 0,001$  и  $p < 0,01$ ).

Патология красной каймы губ выявлена в 80,0% и 42,85% случаев при БК и НЯК ( $p < 0,01$ ), у лиц контрольной группы в 5,6 и 2,9 раза реже.

В 34,29% ( $p < 0,001$ ), 40,0% ( $p < 0,05$ ) и 48,47% случаев ( $p < 0,001$ ) случаях клинического осмотра лиц с БК диагностирована хроническая трещина нижней губы, хроническая механическая травма слизистой оболочки щек по линии смыкания зубов, афтозный стоматит, при НЯК данные патологии выявлены соответственно ниже в 1,9 раз ( $p < 0,05$ ), 1,3 раза ( $p > 0,05$ ) и 1,5 раза ( $p < 0,01$ ).

Глоссит выявлен у 62,86% пациентов с БК ( $p < 0,001$ ) и у 45,71% пациентов с НЯК ( $p < 0,01$ ). Отечность языка с отпечатками зубов наблюдалась у 70% пациентов с БК и НЯК, тогда как у лиц без ВЗК – в 2,7 раза реже ( $p < 0,001$ ).

Синдром жжения полости рта (МКБ10 К 14.6) отмечали у 31,43% пациентов с БК ( $p < 0,01$ ) и 17,15% с НЯК ( $p < 0,05$ ), причем чаще пациентами отмечалось жжение боковой поверхности и кончика языка. Гиповгезия и дисгезия чаще встречались при БК.

Взаимосвязь между частотой диспепсических расстройств и симптомами поражения красной каймы губ и слизистой оболочки рта выражена сильнее при БК  $KCh=0,36$  ( $p=0,031$ ), по сравнению с НЯК  $KCh=0,28$  ( $p=0,046$ ).

Эксфолиативный хейлит (МКБ 10 К13,2) диагностирован у 68,57% пациентов с БК и 54,29% с НЯК ( $p=0,081$ ). Глоссит встречался в 42,86% и 31,43% случаев соответственно ( $p=0,323$ ). Рецидивирующий афтозный стоматит (МКБ10 К12.0) выявлен у 48,57% и 31,43% пациентов ( $p=0,144$ ). Хроническая механическая травма слизистой щек (МКБ10 К13.1) отмечалась у 40,0% и 31,43% ( $p=0,455$ ).

«Фестончатый» язык (МКБ10 К14.8) зарегистрирован у 80,0% с БК и 70,0% с НЯК ( $p=0,068$ ).

У больных с БК уровень боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) соответствует критерию значительная ( $5,37\pm0,63$ ) при проведении индивидуальной гигиены полости рта ( $p<0,001$ ), умеренная боль при воздействии температурных и химических раздражителей ( $p<0,001$ ).

Для пациентов с НЯК показатель боли по ВАШ равнялся  $4,35\pm0,65$  балла, что соответствует умеренной боли ( $p<0,001$ ), аналогичный уровень боли отмечался при гигиенических процедурах и при воздействии температурно-химических раздражителей ( $p<0,001$ ). В контрольной группе интенсивность боли по ВАШ была низкой  $2,95\pm0,05$  ( $p<0,001$ ). Выраженность синдрома жжения полости рта (глоссодинии МКБ10 К 14.6) наблюдалось в 31,43% и 17,15% БК и НЯК. У них выявлялись синестопатии и иные сенсорные нарушения, выраженные жжением кончика и боковой поверхности языка, а также сухостью, преимущественно в виде болевых ощущений. При наличии срединной трещины губы, хронической травме слизистой щек, рецидивирующем афтозном стоматите у лиц с БК наблюдалась значительная интенсивность боли, при НЯК умеренная интенсивность боли.

В первой основной клинической группе пациентов с диагнозом болезни Крона (БК) микроорганизмы рода *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Fusobacteria* выявлялись у всех пациентов, то есть в 100% случаев, при этом их средняя концентрация составляла порядка  $10^5$  колониеобразующих единиц на единицу объема (КОЕ/ед). В 31,4% обследованных пациентов регистрировалось присутствие грибков рода *Candida* с концентрацией также около  $10^5$  КОЕ/ед. Одновременно у 100% пациентов обнаруживались представители родов *Enterobacteriaceae app.*, при уровне титра от  $10^2$  до  $10^4$  КОЕ/ед. Таким образом, данные микроорганизмы преобладали в составе микробиоты у данной группы больных, демонстрируя определенные количественные показатели, которые позволяют судить об их выраженной представленности.

Сравнительный анализ ассоциативных взаимосвязей между состоянием pH (4,7) и свободно-радикального окисления ротовой жидкости (10,85 у.е.) с рядом

представителей формирующих микробиоту полости у пациентов I основной клинической группы способствовал значительному увеличению титров представителей формирующих Гр+ факультативно анаэробные и анаэробные бактерии, дрожжевые грибы, на фоне снижения титров *Enterococcus* и *Enterobacteriaceae* spp. по отношению к лицам контрольной группы.

Во II основной клинической группе с наличием НЯК в 100% составе микробиоты превалировали *Bifidobacterium* spp. в  $10^7$  КОЕ/ед., микроорганизмы рода *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Fusobacteria* в среднем в титрах  $10^4$  КОЕ/ед., в 17,14% случаев *Candida* в среднем в титрах  $10^4$  КОЕ/ед., в 100% случаев *Enterococcus* и *Enterobacteriaceae* в  $10^2$  КОЕ/ед.

Сравнительный анализ ассоциативных взаимосвязей между состоянием pH (4,9) и свободно-радикального окисления смешанной нестимулированной ротовой жидкости (9,76 у.е.) с рядом представителей формирующих микробиоту полости у пациентов II основной клинической группы способствовал значительному увеличению титра Гр+ анаэроба *Bifidobacterium* spp., *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Fusobacteria* и *Candida* spp. в среднем до  $10^4$  КОЕ/ед., отношению данных полученных у лиц контрольной группы.

В группе контроля представленные микроорганизмы выявлены в титрах соответственных условной норме. Сравнительный анализ ассоциативных взаимосвязей между состоянием pH (4,7) и свободно-радикального окисления ротовой жидкости (10,85 у.е.) с рядом представителей формирующих микробиоту полости у пациентов I основной клинической группы способствовал значительному увеличению доли Гр+ факультативно анаэробных и анаэробных бактерий, дрожжевых грибов, на фоне снижения *Enterococcus* и *Enterobacteriaceae* spp. по отношению к лицам группы контроля. Анализ ассоциативных взаимосвязей между состоянием pH (4,9) и свободно-радикального окисления ротовой жидкости (9,76 у.е.) с рядом представителей формирующих микробиоту полости у пациентов II основной клинической группы способствовал незначительному увеличению титра Гр+ факультативных и анаэробных, Гр- анаэробных бактерий, дрожжевых грибов по отношению к лицам группы контроля. Таким образом, результаты

изучения данных взаимосвязей позволяют определить их причастность к клиническим особенностям внекишечных проявлений у пациентов с БК и НЯК

У лиц с болезнью Крона и с неспецифическим язвенным колитом суммарные показатели качества жизни составили в среднем  $27,95 \pm 0,05$  и  $25,43 \pm 0,27$  балла, данные выше значений контрольной группы в 1,9 и 1,7 раза, при этом суммарный показатель качества жизни в контрольной группе ниже в 1,79 раза данных О.С. Гилевой и соавторов.

Анализ полученных результатов выявил, что пациенты с внекишечными проявлениями болезни Крона и неспецифического язвенного колита демонстрируют наиболее низкий уровень качества жизни по сравнению с представителями контрольной группы.

Железодефицитный характер анемии диагностирован на основании измерения низкого уровня гемоглобина, сывороточного железа и ферритина (сывороточный ферритин). В результате у 17 (48%) пациентов с БК считали наличие анемии железодефицитной анемии, изучаемые показатели значимо при  $p < 0,05$  выше у пациентов с БК по сравнению с НЯК согласно тесту Манна-Уитни: для гемоглобина –  $p = 0,012$  (причем для женщин различия достигают уровня  $p < 0,01$ ), для сывороточного железа  $p = 0,049$ , для ферритина -  $p = 0,049$  (у мужчин  $p = 0,039$ ).

Анемия хронических заболеваний (АХЗ) наблюдалась у 10 (28,6%) пациентов с БК, при этом значения Нв варьировали от 93 до 128 мкг/л.

Дефицит витамина В<sub>12</sub> наблюдался у 10(28,6%) человек с БК и у 6 (17,1%) – с НЯК, что не являлось статистически различимым, а дефицит витамина В<sub>6</sub> отмечался у 15 (42,9%) человек с БК и у 7 (20%) – с НЯК, что являлось различимым при  $p < 0,05$ . Различий по полу и частоте анемии и дефицитов витаминов В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> выявлено не было,  $p > 0,2$ .

Как видно из результатов расчета коэффициентов ассоциации по оценке взаимосвязи клинических проявлений патологии слизистой оболочки рта с лабораторными показателями у пациентов с БК и НЯК значимое влияние на

возникновение десквамативного глоссита оказывает дефицит витаминов В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>, причем для пациентов с НЯК это связь более выраженная.

Дефицит витаминов В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> связан с частотой возникновения симптома жжения в полости рта и складчатым языком, причем эта зависимость для пациентов с БК и НЯК практически не отличается. Причем видно, что отсутствие анемии (железодефицитной или анемий хронических заболеваний) является протективным фактором, то есть снижающим риск рецидивирующего афтозного стоматита, так как коэффициент ассоциации отрицательный и по модулю больше 0,5.

Для пациентов с болезнью Крона коэффициент сопряженности Чупрова *KCh* составил 0,36 (доверительный интервал 95%: 0,32-0,40, *p*=0,031). Анализ показал, что между частотой диспепсических расстройств и объективными симптомами поражения ККГ и СОР существует значимая корреляция, при этом для болезни Крона эта связь проявляется более выраженно.

Для оценки рисков возникновения патологии слизистой оболочки рта и красной каймы губ при низких значениях гемоглобина и дефицитов витаминов В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> рассчитаны отношения шансов (OR) и доверительный интервал к ним при уровне надежности 95% (CI\_95%). Отношения шансов у больных с БК и НЯК, свойственны для возникновения патологии СОР при низких значениях гемоглобина. Как видно для больных с БК при низком значении гемоглобина высокие риски географического глоссита OR=4,96 (1,01-24,37) и синдрома жжения полости рта OR=6,0 (1,21-29,73). Для больных с НЯК таких рисков не выявлено (*p*>0,2).

Для больных с БК при дефиците В<sub>12</sub> высокие риски рецидивирующего афтозного стоматита OR=7,11 (1,23-40,98), складчатого языка (скротальный, борозчатый глоссит) OR=11,5 (1,71 -77,18) и очень высокие риски (*p*<0,001) синдрома жжения полости рта OR=29,33 (4,12 -200,02).

Для больных с НЯК очень высокие риски (при *p*<0,001, что выше, чем при БК) возникновения рецидивирующего афтозного стоматита OR=19,16 (1,87 – 196,5) и складчатого языка (скротальный, борозчатый глоссит) OR=13,5 (1,57 -115-94) и относительно средние риски (*p*<0,05) возникновения синдрома жжения

полости рта  $OR=8,67$  (1,02-63,84).

Для больных с БК при дефиците  $B_6$  очень высокие риски ( $p<0,001$ ) складчатого языка (скротальный, борозчатый глоссит)  $OR=12,67$  (1,32-121,43) и синдрома жжения полости рта  $OR=13,5$  (2,26-80,79).

Для больных с НЯК наблюдаются высокие риски (при  $p<0,001$ , что выше, чем при БК) возникновения рецидивирующего афтозного стоматита  $OR=19,16$  (1,41-59,59) и складчатого языка (скротальный, борозчатый глоссит)  $OR=9,5$  (1,23-77,73) и очень высокие риски ( $p<0,001$ ) возникновения синдрома жжения полости рта  $OR=17,33$  (2,17-138,18).

Внекишечные (стоматологические) проявления у больных с болезнью Крона (БК) и неспецифическим язвенным колитом (НЯК) чаще всего наблюдались в виде эксфолиативного хейлита (МКБ10 К13.2). При этом данное состояние встречалось статистически чаще у пациентов с БК – 68,57%, по сравнению с 54,29% у больных с НЯК ( $p=0,081$ ).

Различные формы глоссита проявлялись у 42,86% пациентов с БК и 31,43% пациентов с НЯК, при этом статистических различий не было выявлено ( $p=0,323$ ).

Рецидивирующий афтозный стоматит (МКБ10 К12.0) отмечался у 48,57% пациентов с БК и 31,43% с НЯК, однако статистически значимой разницы не обнаружено ( $p=0,144$ ).

Хроническая механическая травма слизистой оболочки рта (МКБ10 К13.1) встречалась у 40,0% больных с БК и 31,43% при НЯК (различия статистически незначимы,  $p=0,455$ ).

Также отмечен «Фестончатый» язык (МКБ10 К14,8) у 80,0% больных с БК и 70,0% пациентов с НЯК, что приближалось к статистической значимости ( $p=0,068$ ).

На основании этих данных был разработан алгоритм комплексного стоматологического обследования пациентов с поражениями слизистой оболочки рта на фоне болезни Крона и неспецифического язвенного колита (Рисунок 16а,б,в).

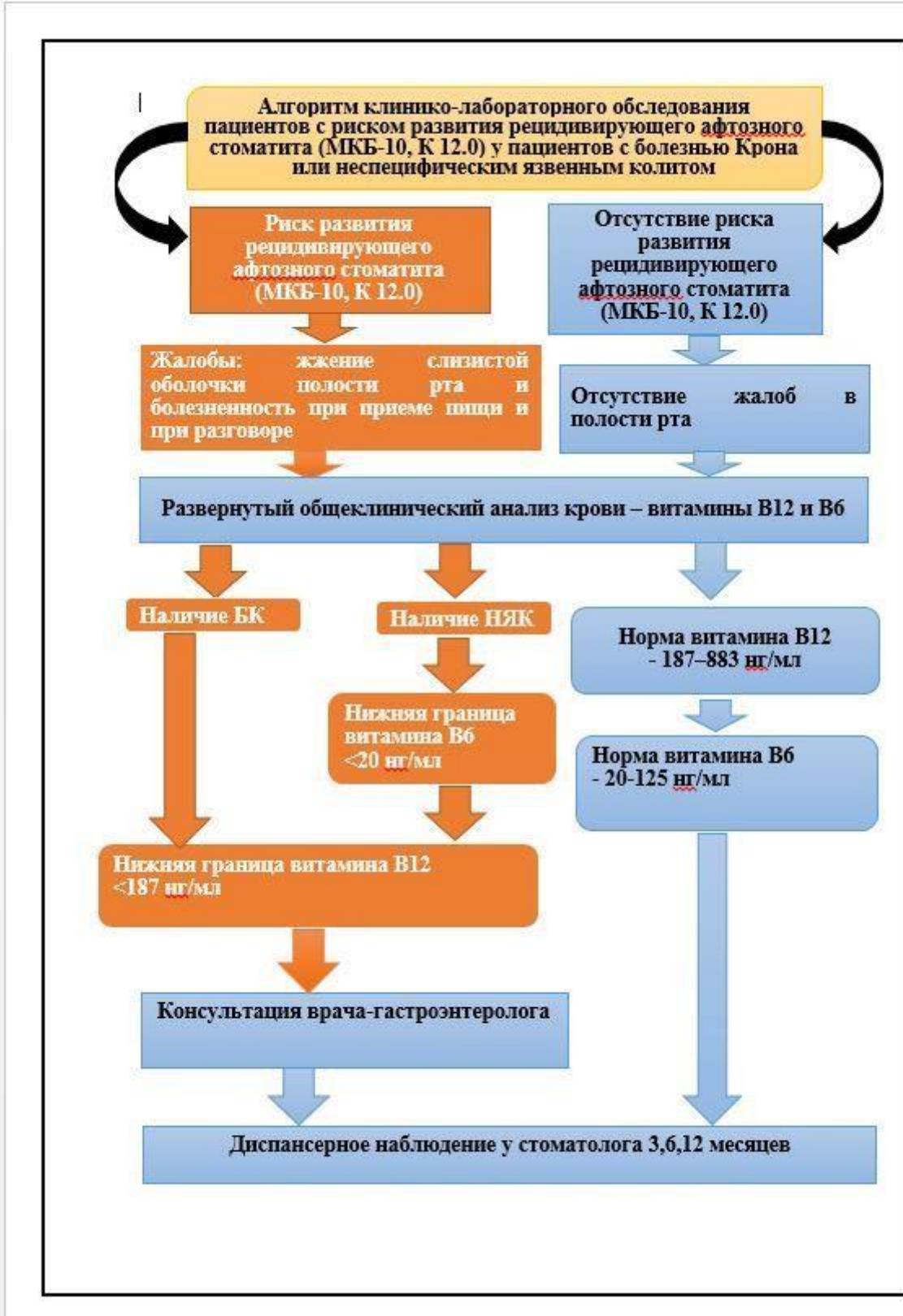


Рисунок 16а - Алгоритм клинико-лабораторного обследования пациентов с риском развития рецидивирующего афтозного стоматита на фоне проявлений болезни Крона и неспецифического язвенного колита

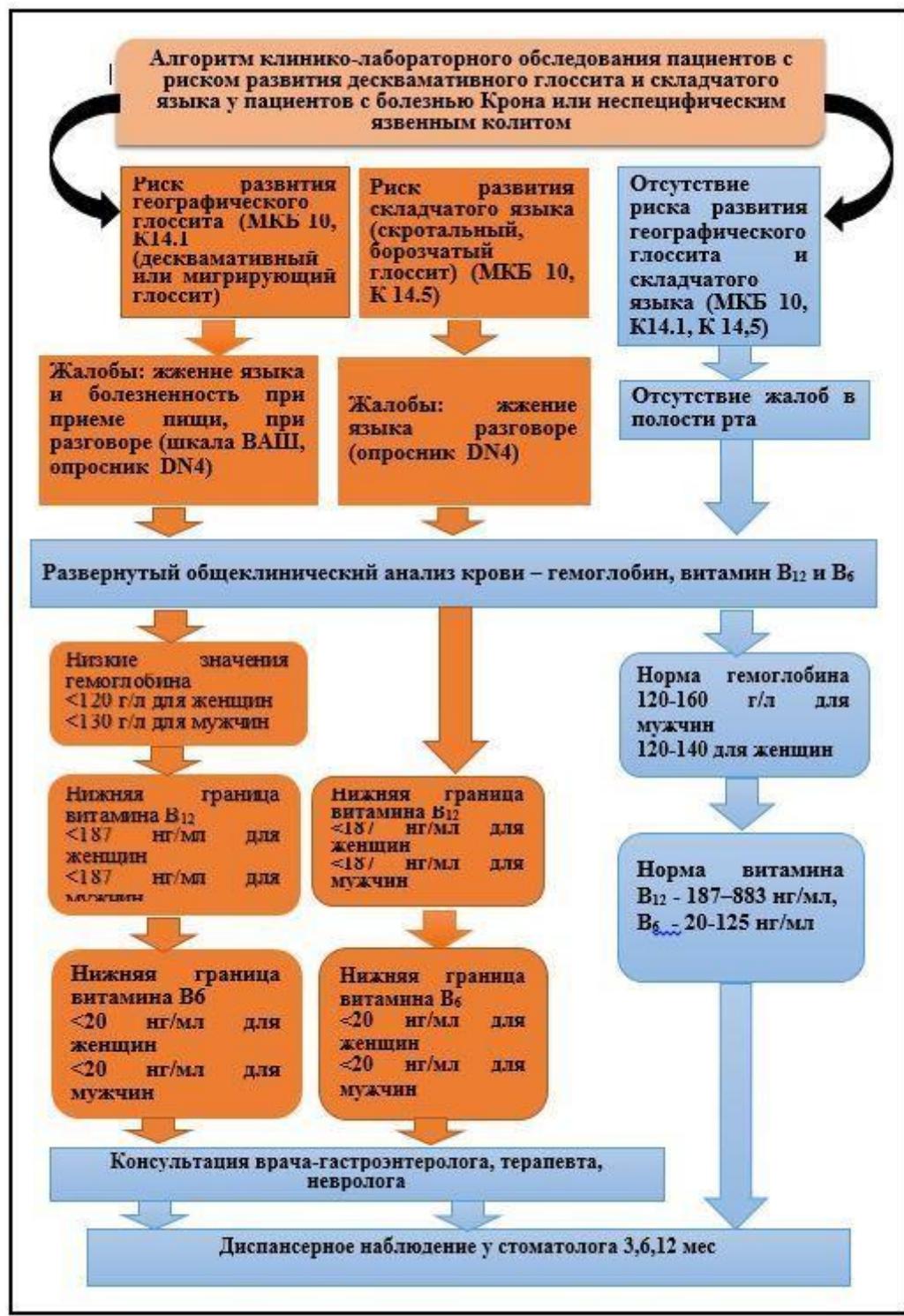


Рисунок 166 - Алгоритм клинико-лабораторного обследования пациентов с риском развития десквамативного глоссита, складчатого языка на фоне проявлений болезни Крона и неспецифического язвенного колита

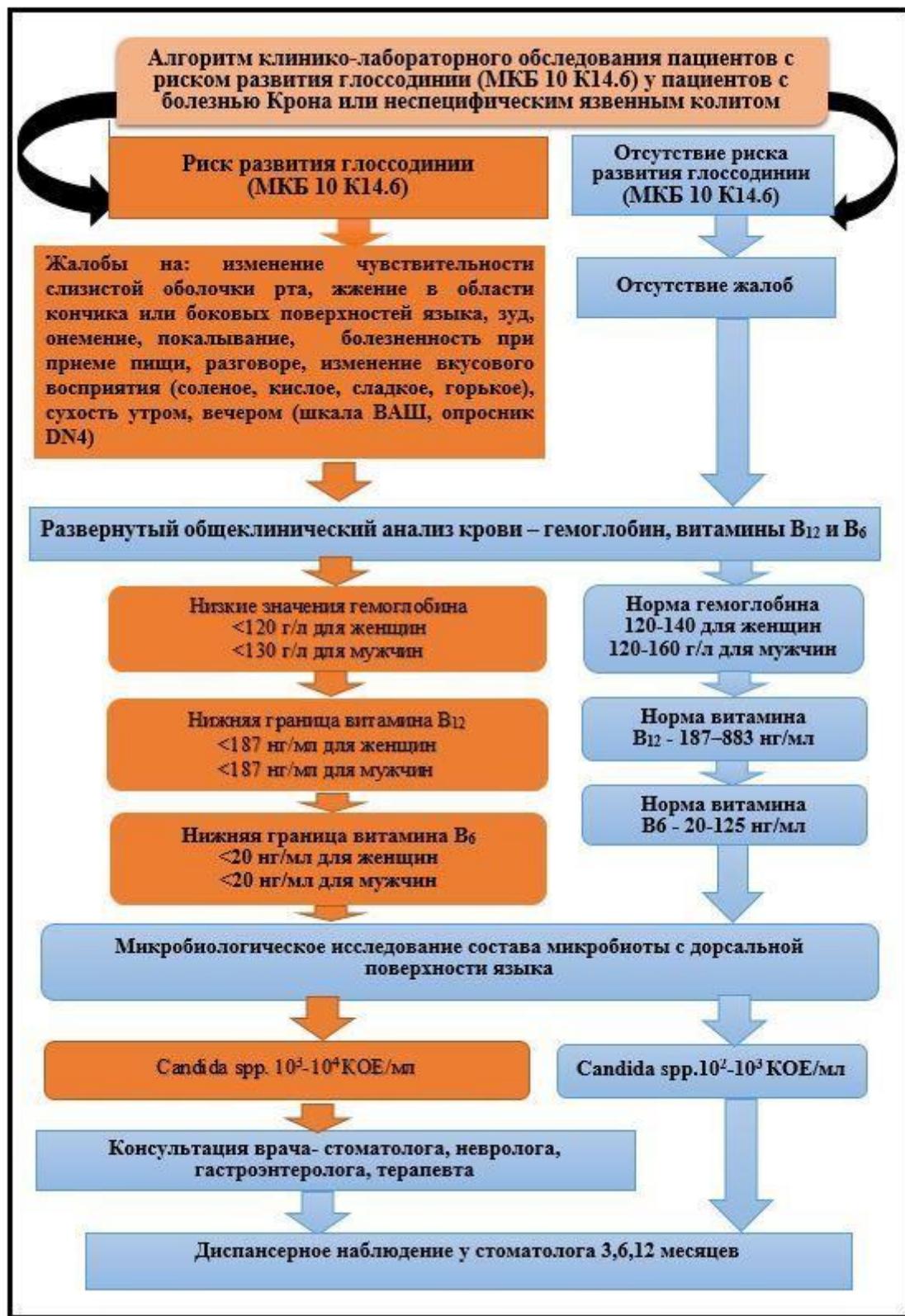


Рисунок 16в - Алгоритм клинико-лабораторного обследования пациентов с риском развития синдрома горящего рта на фоне проявлений болезни Крона и неспецифического язвенного колита

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом выявлена высокая распространенность и выраженность кариеса зубов, гиперестезии и стираемости твердых тканей зубов. При неспецифическом язвенном колите доминирует хронический гингивит, тогда как при болезни Крона чаще встречается хронический пародонтит. Уровень предоставляемой стоматологической помощи оценивается как недостаточный. Патология красной каймы губ выявлена у пациентов с болезнью Крона в 80,0% случаев, при неспецифическом язвенном колите в 42,85% ( $p<0,01$ ), в контрольной группе 14,29%. Трещина нижней губы регистрировалась в 34,29% случаев при болезни Кона ( $p<0,001$ ), хроническая механическая травма слизистой оболочки щек по линии смыкания отмечалась в 40,0% ( $p<0,05$ ), афтозный стоматит в 48,47% ( $p<0,001$ ), глоссит в 62,86% случаев ( $p<0,001$ ). Синдром жжения полости рта (глоссадиния) наблюдался у 31,43% пациентов с болезнью Крона ( $p<0,01$ ). При неспецифическом язвенном колите показатели соответствующих проявлений были следующие: трещина нижней губы 17,29% ( $p<0,05$ ), хроническая травма слизистой 31,43% ( $p<0,05$ ), афтозный стоматит 31,43% ( $p<0,01$ ), глоссит 45,71% ( $p<0,01$ ), глоссадиния 17,15% ( $p<0,05$ ). Отечность с отпечатками зубов по боковой поверхности языка диагностирована у 70,0% пациентов обеих групп, что в 2,7 раза превышает частоту в контрольной группе ( $p<0,01$ ).

2. У больных с болезнью Крона, сопровождающейся патологией твердых тканей зубов и воспалительными заболеваниями пародонта, уровень интенсивности орофациальной боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) колеблется от средней до выраженной степени ( $p<0,001$ ). У пациентов с неспецифическим язвенным колитом отмечается преимущественно умеренный болевой синдром ( $p<0,001$ ). При оценке интенсивности ноцицептивной боли, связанной с поражением красной каймы губ и слизистой полости рта, в группе больных с болезнью Крона средний показатель составил  $5,00\pm0,43$ , что

соответствует выраженной боли, при неспецифическом язвенном колите этот показатель находится на уровне  $4,09\pm0,23$ , что соответствует критерию умеренной боли ( $p<0,055$ ).

3. У пациентов с болезнью Крона в микробиоте полости рта доминировали микроорганизмы родов *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Fusobacteria* в средних титрах  $10^5$  КОЕ/ед., при этом в 31,4% случаев выявлялись *Candida spp.* в  $10^5$  КОЕ/ед, а *Enterococcus spp.* и *Enterobacteriaceae spp.* присутствовали в количестве от  $10^2$  до  $10^4$  КОЕ/ед. Значение рН смешанной ротовой жидкости составило 4,7, а уровень свободно-радикального окисления достигал 10,85 у.е., что способствовало существенному росту титров грамположительных факультативно анаэробных и анаэробных бактерий, а также дрожжеподобных грибов, одновременно наблюдалось снижение концентрации *Enterococcus* и *Enterobacteriaceat spp.* У больных с неспецифическим язвенным колитом в составе микробиоты полости рта преобладал *Bifidobacterium spp.* с титре  $10^7$  КОЕ/ед., *Staphylococcus spp.*, *Lactobacillus spp.* и *Fusobacteria spp.* в средних титрах  $10^4$  КОЕ/ед., *Candida spp.* в 17,14% случаев в  $10^4$  КОЕ/ед., а *Enterococcus spp.* и *Enterobacteriaceae spp.* на уровне  $10^2$  КОЕ/ед. Значения рН составили 4,0, а уровень свободно-радикального окисления смешанной нестимулированной слюны был равен 9,76 у.е., что способствовало увеличению титров грамположительных анаэробов *Bifidobacterium spp.*, а также *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Fusobacteria* и *Candida spp.* в среднем до  $10^4$  КОЕ/ед.

4. Взаимосвязь клинических симптомов патологии слизистой оболочки рта с лабораторными данными включает биохимический контроль крови с выявлением пониженных уровней витаминов В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>. При болезни Крона сниженный уровень витаминов В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> отмечается соответственно в 42,9% и 28,57% случаев, а при неспецифическом язвенном колите в 34,4% и 20,0% случаев, что послужило основанием для постановки диагноза десквамативного глоссита (коэффициенты ассоциации КА<sub>БК</sub> =0,73 и КА<sub>Няк</sub> -0,64). Аналогично, в 42,9% и 28,57% случаев при болезни Крона, а также в 14,3% и 8,6% случаев при неспецифическом язвенном колите регистрировался складчатый язык, с коэффициентами связи КА<sub>БК</sub>=1,0 и

КАняк=0,64. У больных, страдающих болезнью Крона в стадии ремиссии на фоне дефицита витамина В<sub>12</sub> в крови, относительные шансы развития афтозного стоматита составляли OR=7,1 (доверительный интервал: 12-41,0), складчатого языка OR=11,5 (доверительный интервал: 1,7-77,2), синдрома жжения полости рта OR=29,3 (доверительный интервал: 4,1-200,0). При недостаточности витамина В<sub>6</sub> у этой же группы пациентов возрастал риск возникновения складчатого языка с OR=12,7 (доверительный интервал: 1,3-121,4) и синдрома жжения полости рта с OR 13,5 (доверительный интервал: 2,3-80,8). Для больных с неспецифическим язвенным колитом наличие дефицита витаминов В<sub>12</sub> и В<sub>6</sub> в крови являлось фактором риска развития рецидивирующего афтозного стоматита с OR=19,2 (доверительный интервал: 1,9-196,5) и OR=19,2 (доверительный интервал: 1,4-59,6) и складчатого языка с OR=13,5 (доверительный интервал: 1,6-115,9) и OR=9,8 (доверительный интервал: 1,2-77,7), а также для синдрома жжения полости рта с OR=8,7 (доверительный интервал: 1,02-63,8) и OR=17,3 (доверительный интервал: 2,2-138,2) соответственно. Низкие показатели гемоглобина у пациентов с болезнью Крона были связаны с повышенным риском клинических проявлений географического глоссита (OR=4,9, доверительный интервал: 1,01-29,4), синдрома жжения полости рта (OR=6,0, доверительный интервал: 1,2-29,7).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении внекишечных проявлений болезни Крона и неспецифического язвенного колита в полости рта целесообразно проводить клинико-стоматологическое обследование пациентов, а также анализ биохимического исследования крови.

2. У данной категории пациентов рекомендуется проведение лабораторных методов исследования. В биохимическом анализе крови - концентрацию витаминов В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, в составе микробиоты полости рта и в десневом эпителии - выявление следующих видов микроорганизмов - *Candida spp.*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Fusobacteria*, в пробах нативной смешанной нестимулированной слюны оценку pH и состояние свободно-радикального окисления.

3. В комплекс диагностики проявлений патологии слизистой оболочки рта с болевым синдромом целесообразно проводить оценку уровня хронической боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), проявлений синдрома жжения полости рта по опроснику DN4.

4. Пациенты, с наличием патологии слизистой оболочки рта должны находиться под диспансерным наблюдением у врача-стоматолога, гастроэнтеролога, терапевта, невролога. Осмотр 1 раз в 3-6-12 месяцев.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БК – болезнь Крона
- НЯК – неспецифический язвенный колит
- ВЗК – воспалительные заболевания кишечника КЖ – качество жизни
- МКБ – международная классификация болезней
- НПВС – нестероидное противовоспалительное средство
- ПР – полость рта
- РАС – рецидивирующий афтозный стоматит
- СОР – слизистая оболочка рта
- ОНІ-С – Oral Hygiene Index - Simplified, упрощенный индекс гигиены полости рта по Грину-Вермильону
- ККГ – красная кайма губ
- КПУ – интенсивность кариеса зубов
- РМА – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс
- pН – показатель кислотности ротовой жидкости
- ВАШ – визуально-аналоговая шкала
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- МКОБ – Международная классификация орофациальной боли УСП – Уровень оказания стоматологической помощи
- ОР – отношение шансов
- ДИ – доверительный
- интервал ХБ –
- хроническая боль
- ЦНС – центральная
- нервная система КНС –
- кишечная нервная система ЦС – центральная сенсибилизация
- ДБ – дисфункциональная боль

СРК –синдром раздраженного кишечника

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андронова, Н. А. Сравнительная оценка распространенности и интенсивности кариеса зубов у пациентов, страдающих язвенным колитом / Н. А. Андронова // Dental Forum. – 2017. – № 4. – С. 12.
2. Анемия при язвенном колите: нутриционные аспекты / С. В. Иванов, Ю. П. Успенский, Ю. А. Фоминых, И. Е. Хорошилов // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т. 3, № 1. – С. 34-35.
3. Бакулин, И. Г. «Трудные» вопросы при ведении пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / И. Г. Бакулин, М. И. Скалинская, Е. В. Сказываева // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2018. – Т. 21, № 1–2. – С. 94-100.
4. Белоусова, Е. А. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований / Е. А. Белоусова, Д. И. Абдулганиева, О. П. Алексеева // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46, № 5. – С. 445-463.
5. Болезнь Крона с изолированным поражением желудка как пример редкого фенотипа заболевания: клиническое наблюдение / Е. Б. Авалуева, И. Г. Бакулин, С. И. Ситкин [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47, № 6. – С. 592-602.
6. Бондарчук, С. В. Анемия хронических заболеваний как междисциплинарная проблема / С. В. Бондарчук, К. П. Головко, Д. В. Овчинников // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2021. – Т. 40, № 2. – С. 55-61.
7. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России / В. Б. Гриневич, Ю. А. Кравчук, В. И. Педь [и др.] //

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 7 (179). – С. 4-51.

8. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника / И. Л. Кляритская, Е. И. Стилиди, Е. В. Максимова, Г. Шахбазиди // Крымский терапевтический журнал. – 2017. – № 1 (32). – С. 47-51.
9. Возможности применения Опросника «7x7» (7 симптомов за 7 дней) для оценки динамики симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника / В. Т. Ивашкин, А. А. Шептулин, Е. А. Полуэктова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 3. – С. 24-33.
10. Динамика клинических проявлений синдрома раздраженного кишечника на фоне приема ребамицида: промежуточные результаты исследования СОКРАТ / В. И. Симаненков, Н. В. Бакулина, А. С. Некрасова [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2021. – Т. 13, № 3. – С. 75-82.
11. Ивашкин, В. Т. Синдром раздраженного кишечника с позиций изменений микробиоты / В. Т. Ивашкин, О. Ю. Зольникова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2019. – Т. 29, № 1. – С. 84-92.
12. Изменения состава микробиоты кишечника у пациентов с язвенным колитом / Н. А. Данилова, С. Р. Абдулхаков, Т. В. Григорьева [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 6 (142). – С. 54-60.
13. Клинико-эпидемиологическая характеристика и исходы воспалительных заболеваний кишечника в когорте больных по данным восьмилетнего наблюдения / И. В. Губонина, В. Б. Гриневич, Е. И. Ткаченко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – Т. 172, № 12. – С. 24-33.

14. Клинические рекомендации «Язвенный колит (К51) взрослые» / Ю. А. Шелыгин, В. Т. Ивашкин, Е. А. Белоусова [и др.] // Колопроктология. – 2023. – Т. 22, № 1 (83). – С. 10-44.
15. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект) / В. Т. Ивашкин, Ю. А. Шелыгин, Д. И. Абдулганиева [и др.] // Колопроктология. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 8-38.
16. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника / В. Т. Ивашкин, Ю. А. Шелыгин, Е. К. Баранская [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 5. – С. 76-93.
17. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона / В. Т. Ивашкин, Ю. А. Шелыгин, И. Л. Халиф [и др.] // Колопроктология. – 2017. – № 2 (60). – С. 7-29.
18. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, А. А. Шептулин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2017. – № 27. – С. 50-61.
19. Клинические рекомендации. Синдром раздраженного кишечника. 2021–2023. – Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-sindrom-razdrazhennogo-iskechnika-utv-minzdravom-rossii/> (Дата обращения: 15.09.2021).
20. Коломиец, С. В. Дебют болезни Крона в полости рта. Клинический случай / С. В. Коломиец, К. А. Удальцова, В. И. Шинкевич // Стоматология. – 2017. – Т. 96, № 5. – С. 28-30.
21. Малина, М. С. Состояние твердых тканей зуба и пародонта у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника / М. С. Малина, С. Ю. Тытюк, А. К. Иорданишвили // Инновационные технологии диагностики и лечения в многопрофильном медицинском стационаре: материалы Всероссийской

научно-практической конференции, посвященной 30-летию со дня образования СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2». – СПб., 2023. – С. 208-210.

22. Мамаева, М. И. Современные методы устранения галитоза на фоне болезни Крона: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Мамаева Мадина Исхаковна. – М., 2017. – 172 с.

23. Международная классификация орофациальной боли, 1-е издание (ICOP). Адаптированная русскоязычная версия / пер. с англ. А. Ю. Тархов, Е. Л. Колегаева, А. В. Серга [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2022. – № 50. – С. 1-82.

24. Миронова, О. Ю. Анемия хронических заболеваний: современное состояние проблемы и перспективы / О. Ю. Миронова, А. С. Панферов // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 12. – С. 1349-1354.

25. Митронин, А. В. Клиническое исследование частоты встречаемости воспалительных заболеваний пародонта у пациентов, страдающих язвенным колитом / А. В. Митронин, Н. А. Андронова // Dental Forum. – 2017. – № 4. – С. 60.

26. Многоступенчатая валидация международного опросника качества жизни «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНП-49-RU / О. С. Гилева, Е. В. Халилаева, Т. В. Либик [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2009. – № 8. – С. 104-109.

27. Назирбекова, М. М. Структура заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника в Дагестане за последние 5 лет / М. М. Назирбекова, А. С. Абасова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 1S. – С. 61.

28. Павлова, В. Ю. Анемия хронических заболеваний / В. Ю. Павлова, М. А. Смольков // Лечащий врач. – 2021. – № 3. – С. 51-55.

29. Патогенетические механизмы формирования анемического синдрома у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / Ю. П. Успенский, Ю. А. Фоминых, К. Н. Наджафова, О. И. Ведута // Медицинский алфавит. – 2021. – № 20. – С. 29-34.

30. Потехина, Е. Н. Выявление скрытой дисфункции кишечника у военнослужащих / Е. Н. Потехина, О. С. Прокопенкова // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – Т. 39, № 1S. – С. 125-127.
31. Пушкина, А. В. Иммуногистохимические характеристики слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с синдромом раздраженного кишечника / А. В. Пушкина, Е. Б. Авалуева, С. Л. Воробьев // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2020. – № 3–4. – С. 3-12.
32. Раджабова, А. Ф. Особенности стоматологического статуса пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / А. Ф. Раджабова // Евразийский журнал медицинских и естественных наук. – 2022. – № 2 (11). – С. 293-298.
33. Распространенность воспалительных заболеваний кишечника в Челябинской области / А. И. Долгушина, Г. М. Хусаинова, А. Г. Василенко, В. А. Кононец // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47, № 6. – С. 511-517.
34. Робакидзе, Н. С. Клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности слизистой оболочки рта при болезни Крона и язвенном колите / Н. С. Робакидзе, А. В. Цимбалистов, А. Ю. Барановский // Голова и шея. – 2017. – № 3. – С. 40-45.
35. Робакидзе, Н. С. Патогенетические аспекты поражения полости рта при воспалительных заболеваниях кишечника / Н. С. Робакидзе, О. Б. Щукина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29, № 4. – С. 15-21.
36. Робакидзе, Н. С. Профилактика рецидивирующего стоматита при болезни крона / Н. С. Робакидзе // Профилактика в стоматологии: материалы Международной научно-практической конференции. – СПб., 2019. – С. 70-73.
37. Рустамов, М. Н. Клиническое значение исследования кишечного микробиоценоза при различных патологиях / М. Н. Рустамов, Л. М. Рустамова // Гастроэнтерология. – 2017. – № 1. – С. 102-103.
38. Садыгова, Г. Г. Анемии при воспалительных заболеваниях кишечника (обзор литературы) / Г. Г. Садыгова // Колопроктология. – 2016. – № 3 (57). – С. 84-90.

39. Сваткова, О. А. Причины ошибок в диагностике хронических воспалительных заболеваний кишечника в общей врачебной практике / О. А. Сваткова, А. А. Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – Т. 30, № 5. – С. 26-29.
40. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус / В. И. Симаненков, И. В. Маев, О. Н. Ткачева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 121-278.
41. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV / И. В. Маев, С. В. Черемушкин, Ю. А. Кучерявый, Н. В. Черемушкина // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18, № 8. – С. 79-85.
42. Синдром раздраженной кишки: клинико-психологические и психосоциальные соотношения / А. Ю. Барановский, Л. И. Вассерман, В. Л. Федорова, Д. Н. Чугунов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 12 (172). – С. 34-39.
43. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (Результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования) / И. Л. Халиф, М. В. Шапина, А. О. Головенко [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, № 3. – С. 54-62.
44. Трухан, Л. Ю. Стоматологические проблемы гастроэнтерологических пациентов и возможные пути их решения / Л. Ю. Трухан, Д. И. Трухан // Медицинский Совет. – 2016. – № 19. – С. 134-137.
45. Тытюк, С. Ю. Особенности морфологического строения и химического состава твердых тканей зубов при болезни Крона и хроническом неспецифическом язвенном колите / С. Ю. Тытюк, А. К. Иорданишвили, И. Г. Романенко // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2019. – № 1 (37). – С. 88-92.

46. Халилова, Н. А. Железодефицитная анемия в структуре хронических заболеваний (обзор литературы) / Н. А. Халилова, А. Ю. Трапезникова, М. Д. Шестакова // Children's Medicine of the North-West. – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 68-75.
47. Цветкова, В. С. Особенности анемии при болезни Крона и язвенном колите у детей / В. С. Цветкова, А. С. Потапов, Е. Л. Семикина // Российский педиатрический журнал. – 2021. – Т. 24, № 4. – С. 284.
48. Шипицына, М. С. Стоматологическая заболеваемость при болезни крона и хроническом неспецифическом язвенном колите / М. С. Шипицына, С. Ю. Тытюк, А. К. Иорданишвили // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т. 3, № 1. – С. 121.
49. Щукина, О. Б. Ассоциация полиморфизма гена nod 2/card 15 с афтозным стоматитом при болезни Крона / О. Б. Щукина, Н. С. Робакидзе, Ю. А. Насыхова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 10 (146). – С. 46-49.
50. Язвенный колит и болезнь крона: ретроспективная оценка заболеваемости за 2016-2018 годы / О. А. Неганова, С. Н. Стяжкина, В. Н. Николаева, Д. М. Мурадова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2019. – Т. 21, № 6. – С. 40-43.
51. A 30-year trend analysis in the epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district of Seoul, Korea in 1986-2015 / S. H. Park, Y. J. Kim, K. H. Rhee [et al.] // J. Crohns Colitis. – 2019. – Vol. 13, № 11. – P. 1410-1417.
52. A four-decade analysis of the incidence trends, sociodemographic and clinical characteristics of inflammatory bowel disease patients at single tertiary centre, Kuala Lumpur, Malaysia / N. M. Mokhtar, K. N. M. Nawawi, J. Verasingam [et al.] // BMC Public Health. – 2019. – Vol. 19, № 4. – P. 550.
53. A potential pathogenic association between periodontal disease and Crohn's disease / J. Imai, H. Ichikawa, S. Kitamoto [et al.] // JCI Insight. – 2021. – Vol. 6, № 23.

54. Abdominal pain in inflammatory bowel disease: an evidence-based, multidisciplinary review / M. D. Coates, K. Clarke, E. Williams [et al.] // Crohns Colitis. – 2023. – Vol. 5, № 4. – P. otad055.
55. Abdominal pain in inflammatory bowel diseases: a clinical challenge / P. Wils, B. Caron, F. D'Amico [et al.] // J. Clin. Med. – 2022. – Vol. 11, № 15. – P. 4269.
56. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults / G. R. Lichtenstein, E. V. Loftus, K. L. Isaacs [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2018. – Vol. 113, № 4. – P. 481-517.
57. Active matrix metalloproteinase-8 and periodontal bacteria-interlink between periodontitis and inflammatory bowel disease? / J. Schmidt, M. Weigert, C. Leuschner [et al.] // J. Periodontology. – 2018. – Vol. 89. – P. 699–707.
58. Alrashdan, M. S. Crohn's disease initially presenting with oral manifestations and managed with ustekinumab: A case report / M. S. Alrashdan, R. A. Safadi // Spec. Care Dentist. – 2021. – Vol. 41, № 5. – P. 634-638.
59. Are cariogenic bacteria the major risk factor to dental caries in patients with ulcerative colitis? / E. Rodrigues, N. Laranjeira, G. Nunes [et al.] // Arq. Gastroenterol. – 2019. – Vol. 56. – P. 118-123.
60. Association between periodontal disease and inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis / A. I. Lorenzo-Pouso, P. Castelo-Baz, S. Rodriguez-Zorrilla [et al.] // Acta Odontol. Scand. – 2021. – Vol. 79. – P. 344-353.
61. Андреев, Д. Н. Роль нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта / Д. Н. Андреев // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 8. – С. 29-34.
62. Bacterial and fungal profiles as markers of infliximab drug response in inflammatory bowel disease / R. Ventin-Holmberg, A. Eberl, S. Saqib [et al.] // J. Crohns Colitis. – 2021. – Vol. 15, № 6. – P. 1019-1031.
63. Burning mouth syndrome / B. Klein, J. R. Thoppay, S. S. De Rossi, K. Ciarrocca // Dermatol. Clin. – 2020. – Vol. 38, № 4. – P. 477-483.

64. Casado-Bedmar, M. Potential neuro-immune therapeutic targets in irritable bowel syndrome / M. Casado-Bedmar, A. V. Keita // Ther. Adv. Gastroenterol. – 2020. – Vol. 13. – P. 1756284820910630.
65. Chandan, J. S. The impact of inflammatory bowel disease on oral health / J. S. Chandan, T. Thomas // Br. Dental J. – 2017. – Vol. 222. – P. 549-553.
66. Changes in intestinal microbiota following combination therapy with fecal microbial transplantation and antibiotics for ulcerative colitis / D. Ishikawa, T. Sasaki, T. Osada [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2017. – Vol. 23, № 1. – P. 116-125.
67. Characterization of fungal dysbiosis in Japanese patients with inflammatory bowel disease / T. Imai, R. Inoue, Y. Kawada [et al.] // J. Gastroenterol. – 2019. – Vol. 54, № 2. – P. 149-159.
68. Cohen, S. P. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances / S. P. Cohen, L. Vase, W. M. Hooten // Lancet. – 2021. – Vol. 397, № 10289. – P. 2082-2097.
69. Controversies revisited: a systematic review of the comorbidity of depression and anxiety with inflammatory bowel diseases / A. Mikocka-Walus, S. R. Knowles, L. Keefer, L. Graff // Inflamm. Bowel Dis. – 2016. – Vol. 22, № 3. – P. 752-762.
70. Crohn's disease initially presenting with anterior sclerouveitis / A. Stahnke, P. Gioia, D. Kumar, P. Jha // Cureus. – 2023. – Vol. 15, № 2. – P. e35373.
71. De Souza, H. S. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art / H. S. De Souza, C. Fiocchi // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2016. – Vol. 13, № 1. – P. 13-27.
72. Defining interactions between the genome, epigenome, and the environment in inflammatory bowel disease: progress and prospects / A. J. Noble, J. K. Nowak, A. T. Adams [et al.] // Gastroenterology. – 2023. – Vol. 165, № 1. – P. 44-60.e2.
73. Detailed follow-up study of pediatric orofacial granulomatosis patients / A. Haaramo, H. Alapulli, L. Aine [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2017. – Vol. 65, № 4. – P. 388-393.

74. Dietary patterns and risk of inflammatory bowel disease in Europe: results from the EPIC study / A. Racine, F. Carbonnel, S. S. Chan [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2016. – Vol. 22, № 2. – P. 345-354.
75. Differences in the quality of life of patients recently diagnosed with Crohn's disease and ulcerative colitis / P. B. Juan, P. C. Sirvent, L. S. Robles [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2023. – Vol. 20, № 16. – P. 6576.
76. Dysbiosis and ecotypes of the salivary microbiome associated with inflammatory bowel diseases and the assistance in diagnosis of diseases using oral bacterial profiles / Z. Xun, Q. Zhang, T. Xu [et al.] // Front. Microbiol. – 2018. – Vol. 9. – P. 1136.
77. Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives T1 cell induction and inflammation / K. Atarashi, W. Suda, C. Luo [et al.] // Sci. (New York N.Y.). – 2017. – Vol. 358. – P. 359-365.
78. Epidemiology of inflammatory bowel disease in South America: A systematic review / S. Selvaratnam, S. Gullino, L. Shim [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2019. – Vol. 25, № 47. – P. 6866-6875.
79. Evaluation of patients suffered from burning mouth syndrome and persistent idiopathic facial pain using Japanese version PainDETECT questionnaire and depression scales / A. Sato Boku, H. Kimura, T. Tokura [et al.] // J. Dent. Sci. – 2021. – Vol. 16, № 1. – P. 131-136.
80. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in Middle Eastern patients / H. Adam, M. Alqassas, O. I. Saadah, M. Mosli // J. Epidemiol. Glob. Health. – 2020. – Vol. 10, № 4. – P. 298-303.
81. Extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel diseases / D. Marotto, F. Atzeni, S. Ardizzone [et al.] // Pharmacol. Res. – 2020. – Vol. 161. – P. 105206.
82. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease / A. Imdad, M. R. Nicholson, E. E. Tanner-Smith [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2018. – Vol. 11, № 11. – P. CD012774.

83. Finnerup, N. B. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment / N. B. Finnerup, R. Kuner, T. S. Jensen // *Physiol. Rev.* – 2021. – Vol. 101, № 1. – P. 259-301.
84. Gafforov, S. A. A scientific view of the problem of treatment and prevention of dental anomaly in children with diseases of bronchial asthma (review analysis of the literature) / S. A. Gafforov, G. A. Fazilbekova // *Theor. Appl. Sci.* – 2020. – Vol. 7, № 87. – P. 424-431.
85. Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 2: Ulcerative colitis / C. X. Tan, H. S. Brand, N. K. de Boer, T. Forouzanfar // *Br. Dent. J.* – 2017. – Vol. 222, № 1. – P. 53-57.
86. Gastrointestinal pain / A. M. Drewes, A. E. Olesen, A. D. Farmer [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2020. – Vol. 6, № 1. – P. 1.
87. Global, regional and national burden of inflammatory bowel disease in 204 countries and territories from 1990 to 2019: a systematic analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019 / R. Wang, Z. Li, S. Liu, D. Zhang // *BMJ Open.* – 2023. – Vol. 13, № 3. – P. e065186.
88. Global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease, 1990-2021: Insights from the global burden of disease 2021 / D. Lin, Y. Jin, X. Shao [et al.] // *Int. J. Colorectal. Dis.* – 2024. – Vol. 39, № 1. – P. 139.
89. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease / E. A. Franzosa, A. Sirota-Madi, J. Avila-Pacheco [et al.] // *Nat. Microbiol.* – 2019. – Vol. 4. – P. 293-305.
90. Gut microbiota in mucosa and feces of newly diagnosed, treatment-naïve adult inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome patients / H. Čipčić Paljetak, A. Barešić, M. Panek [et al.] // *Gut Microbes.* – 2022. – Vol. 14, № 1. – P. 2083419.
91. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease / A. Nishida, R. Inoue, O. Inatomi [et al.] // *Clin. J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 11, № 1. – P. 1-10.

92. Harris, K. G. The intestinal microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases: new insights into complex disease / K. G. Harris, E. B. Chang // Clin. Sci. (Lond.). – 2018. – Vol. 132, № 18. – P. 2013-2028.
93. Health-related quality of life aspects of the 'Periodontitis prevalence in ulcerative colitis and Crohn's disease' (PPCC) cohort / K. Bertl, G. Tsakos, N. Pandis [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2023. – Vol. 50, № 12. – P. 1601-1620.
94. Identification of infectious microbiota from oral cavity environment of various population group patients as a preventive approach to human health risk factors / P. J. Zawadzki, K. Perkowski, B. Starościak [et al.] // Ann. Agric. Environ. Med. – 2016. – Vol. 23. – P. 566-569.
95. Irritable bowel syndrome: a review of the general aspects and the potential role of vitamin D / S. M. Barbalho, R. A. Goulart, A. C. Araújo [et al.] // Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2019. – Vol. 13, № 4. – P. 345-359.
96. Impact of cigarette smoking on the gastrointestinal tract inflammation: opposing effects in Crohn's disease and ulcerative colitis / L. Berkowitz, B. M. Schultz, G. A. Salazar [et al.] // Front. Immunol. – 2018. – Vol. 9. – P. 74.
97. Increased risk of ulcerative colitis in patients with periodontal disease: a nationwide population-based cohort study / C. Y. Lin, K. S. Tseng, J. M. Liu [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2018. – Vol. 15, № 11. – P. 2602.
98. Increased risks of dental caries and periodontal disease in Chinese patients with inflammatory bowel disease / L. Zhang, X. Gao, J. Zhou [et al.] // Int. Dent. J. – 2020. – Vol. 70, № 3. – P. 227-236.
99. Inflammation-driven colorectal cancer associated with colitis: from pathogenesis to changing therapy / O. M. Nardone, I. Zammarchi, G. Santacroce [et al.] // Cancers (Basel). – 2023. – Vol. 15, № 8. – P. 2389.
100. Inflammatory bowel disease and oral health: systematic review and a meta-analysis / S. N. Papageorgiou, M. Hagner, A. V. Nogueira [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2017. – Vol. 44, № 4. – P. 382-393.

101. Interventions for the management of abdominal pain in Crohn's disease and inflammatory bowel disease / V. Sinopoulou, M. Gordon, A. K. Akobeng [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2021. – Vol. 11, № 11. – P. CD013531.
102. Iron treatment may be difficult in inflammatory diseases: inflammatory bowel disease as a paradigm / C. J. Gargallo-Puyuelo, E. Alfambra, J. A. García-Erce, F. Gomollon // Nutrients. – 2018. – Vol. 10, № 12. – P. 1959.
103. Khawaja, S. N. Burning mouth syndrome / S. N. Khawaja, O. F. Alaswaiti, S. J. Scrivani // Dent. Clin. North Am. – 2023. – Vol. 67, № 1. – P. 49-60.
104. Lamont, R. J. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions / R. J. Lamont, H. Koo, G. Hajishengallis // Nat. Rev. Microbiol. – 2018. – Vol. 16. – P. 745-759.
105. Lira-Junior, R. Periodontal and inflammatory bowel diseases: Is there evidence of complex pathogenic interactions? / R. Lira-Junior, C. M. Figueiredo // World J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22, № 35. – P. 7963-7972.
106. Long-term trends in the burden of inflammatory bowel disease in China over three decades: A joinpoint regression and age-period-cohort analysis based on GBD 2019 / Y. Zhang, J. Liu, X. Han [et al.] // Front. Public Health. – 2022. – Vol. 10. – P. 994619.
107. McCorkle, C. E. An uncommon case of lip swelling: Granulomatous cheilitis associated with Crohn's disease / C. E. McCorkle, R. R. Seethala, G. S. Gillman // Am. J. Otolaryngol. – 2021. – Vol. 42, № 2. – P. 102897.
108. Moghadam-Kia, S. A diagnostic and therapeutic approach to primary burning mouth syndrome / S. Moghadam-Kia, N. Fazel // Clin. Dermatol. – 2017. – Vol. 35, № 5. – P. 453-460.
109. Neuropathic pain in patients with burning mouth syndrome evaluated using pain DETECT / P. Lopez-Jornet, D. Molino-Pagan, P. Parra-Perez, S. Valenzuela // Pain Med. – 2017. – Vol. 18, № 8. – P. 1528-1533.
110. New frontiers in genetics, gut microbiota, and immunity: a rosetta stone for the pathogenesis of inflammatory bowel disease / M. Zhou, J. He, Y. Shen [et al.] // Biomed. Res. Int. – 2017. – Vol. 2017. – P. 8201672.

111. New insights into inflammatory bowel diseases from proteomic and lipidomic studies / S. Longo, M. Chieppa, L. G. Cossa [et al.] // Proteomes. – 2020. – Vol. 8, № 3. – P. 18.
112. Nijakowski, K. Salivary biomarkers for diagnosis of inflammatory bowel diseases: a systematic review / K. Nijakowski, A. Surdacka // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21, № 20. – P. 7477.
113. Nociplastic pain: towards an understanding of prevalent pain conditions / M. A. Fitzcharles, S. P. Cohen, D. J. Clauw [et al.] // Lancet. – 2021. – Vol. 397, № 10289. – P. 2098-2110.
114. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease / J. Shah, A. Shah, L. Hassman, A. Gutierrez // Inflamm. Bowel Dis. – 2021. – Vol. 27, № 11. – P. 1832-1838.
115. Oral health and salivary function in ulcerative colitis patients / A. Goldinova, C. X. Tan, G. Bouma [et al.] // United Eur. Gastroenterol. J. – 2020. – Vol. 8, № 9. – P. 1067-1075.
116. Oral manifestations in inflammatory bowel disease: A cross-sectional study in Isfahan / F. Khozeimeh, H. Shakerin, H. Daghaghzadeh [et al.] // Dent. Res. J. (Isfahan). – 2021. – Vol. 18. – P. 4.
117. Oral manifestations of Crohn's disease: a systematic review / M. P. Pecci-Lloret, E. Ramirez-Santisteban, A. Hergueta-Castillo [et al.] // J. Clin. Med. – 2023. – Vol. 12, № 20. – P. 6450.
118. Oral manifestations of inflammatory bowel disease and the role of non-invasive surrogate markers of disease activity / D. G. Ribaldone, S. Brigo, M. Mangia [et al.] // Medicines (Basel). – 2020. – Vol. 7, № 6. – P. 33.
119. Oral manifestations serve as potential signs of ulcerative colitis: A review / C. Li, Y. Wu, Y. Xie [et al.] // Front. Immunol. – 2022. – Vol. 13. – P. 1013900.
120. Pain characteristics in patients with inflammatory bowel disease: a monocentric cross-sectional study / P. Y. Hardy, J. Fikri, D. Libbrecht [et al.] // J. Crohns Colitis. – 2022. – Vol. 16, № 9. – P. 1363-1371.

121. Periodontal manifestations of inflammatory bowel disease: emerging epidemiologic and biologic evidence / K. Agossa, A. Dendooven, L. Dubuquoy [et al.] // *J. Periodontal. Res.* – 2017. – Vol. 52, № 3. – P. 313-324.
122. Periodontitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis / Y. Y. She, X. B. Kong, Y. P. Ge [et al.] // *BMC Oral Health.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 67.
123. Periodontitis prevalence in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease - PPCC: A case-control study / K. Bertl, J. Burisch, N. Pandis [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2022. – Vol. 49, № 12. – P. 1262-1274.
124. Pimentel, A. M. Crohn's disease of esophagus, stomach and duodenum / A. M. Pimentel, R. Rocha, G. O. Santana // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* – 2019. – Vol. 10, № 2. – P. 35-49.
125. Potential salivary markers for differential diagnosis of Crohn's disease and ulcerative colitis / K. Nijakowski, R. Rutkowski, P. Eder [et al.] // *Life.* – 2021. – Vol. 11. – P. 943.
126. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission: a systematic review and meta-analysis / K. M. Fairbrass, S. J. Costantino, D. J. Gracie, A. C. Ford // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 5, № 12. – P. 1053-1062.
127. Prevalence of oral lesions and correlation with intestinal symptoms of inflammatory bowel disease: a systematic review / D. Lauritano, E. Boccalari, D. Di Stasio [et al.] // *Diagnostics.* – 2019. – Vol. 9. – P. 77.
128. Probiotics can cure oral aphthous-like ulcers in inflammatory bowel disease patients: A review of the literature and a working hypothesis / F. Cappello, F. Rappa, F. Canepa [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 20. – P. 5026.
129. Quality of life in patients with inflammatory bowel disease: importance of psychological symptoms / M. A. Mitropoulou, E. C. Fradelos, K. Y. Lee [et al.] // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14, № 8. – P. e28502.
130. Real-world efficacy and safety of vedolizumab among patients with inflammatory bowel disease: A single tertiary medical center experience in Central

Taiwan / Y.-C. Chiu, C.-C. Chen, C.-W. Ko [et al.] // *Adv. Dig. Med.* – 2021. – Vol. 8. – P. 40-46.

131. Reliability and validity of Korean version of Crohn's and Ulcerative Colitis Questionnaire-8 / S. G. Kang, T. G. Gweon, H. H. Lee [et al.] // *Biomed Res. Int.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 9746899.

132. Risk factors associated with carious lesions in permanent first molars in children: a seven-year retrospective cohort study / C. Llena, E. Calabuig, J. L. Sanz, M. Melo // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2020. – Vol. 17. – P. 1421.

133. Safety and efficacy of ferric carboxymaltose in the treatment of iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease, in routine daily practice / J. Stein, A. Aksan, W. Klemm [et al.] // *J. Crohns Colitis.* – 2018. – Vol. 12, № 7. – P. 826-834.

134. Saikaly, S. K. Recurrent aphthous ulceration: A review of potential causes and novel treatments / S. K. Saikaly, T. S. Saikaly, L. E. Saikaly // *J. Dermatol. Treat.* – 2018. – Vol. 29. – P. 542-552.

135. Seasonal variations in gut microbiota and disease course in patients with inflammatory bowel disease / M. Tani, S. Shinzaki, A. Asakura [et al.] // *PLoS One.* – 2023. – Vol. 18, № 4. – P. e0283880.

136. Serum levels of hepcidin in rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity and anemia: a meta-analysis / Y. Chen, W. Xu, H. Yang [et al.] // *Immunol. Invest.* – 2021. – Vol. 50, № 2-3. – P. 243-258.

137. Seyedian, S. S. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease / S. S. Seyedian, F. Nokhostin, M. D. Malamir // *J. Med. Life.* – 2019. – Vol. 12. – P. 113-122.

138. Smoking behaviour changes after diagnosis of inflammatory bowel disease and risk of all-cause mortality / X. Hua, E. W. Lopes, K. E. Burke [et al.] // *J. Crohns Colitis.* – 2022. – Vol. 16, № 7. – P. 1030-1038.

139. Taste changes in patients with inflammatory bowel disease: associations with PROP phenotypes and polymorphisms in the salivary protein, gustin and CD36

receptor genes / M. Melis, M. Mastinu, G. Sollai [et al.] // Nutrients. – 2020. – Vol. 12, № 2. – P. 409.

140. Teruel, A. Burning mouth syndrome: a review of etiology, diagnosis, and management / A. Teruel, S. Patel // Gen. Dent. – 2019. – Vol. 67, № 2. – P. 24-29.

141. The association between periodontitis and inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis / Y. Zhang, D. Qiao, R. Chen [et al.] // BioMed. Res. Int. – 2021. – Vol. 2021. – P. 6692420.

142. The burden of inflammatory bowel disease in Europe in 2020 / M. Zhao, L. Gönczi, P. L. Lakatos, J. Burisch // J. Crohns Colitis. – 2021. – Vol. 15, № 9. – P. 1573-1587.

143. The disease burden and clinical characteristics of inflammatory bowel disease in the chinese population: a systematic review and meta-analysis / X. Li, P. Song, J. Li [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2017. – Vol. 14, № 3. – P. 238.

144. The earlier you find, the better you treat: red flags for early diagnosis of inflammatory bowel disease / L. Cantoro, R. Monterubbianesi, G. Falasco [et al.] // Diagnostics (Basel). – 2023. – Vol. 13, № 20. – P. 3183.

145. The evolving role of gut microbiota in the management of irritable bowel syndrome: an overview of the current knowledge / A. Mari, F. Abu Baker, M. Mahamid [et al.] // J. Clin. Med. – 2020. – Vol. 9, № 3. – P. 685.

146. The prevalence and impact of overlapping rome IV-diagnosed functional gastrointestinal disorders on somatization, quality of life, and healthcare utilization: a cross-sectional general population study in three countries / I. Aziz, O. S. Palsson, H. Törnblom [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2018. – Vol. 113, № 1. – P. 86-96.

147. The risk of later diagnosis of inflammatory bowel disease in patients with dermatological disorders associated with inflammatory bowel disease / D. King, J. S. Chandan, T. Thomas [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2021. – Vol. 27, № 11. – P. 1731-1739.

148. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies / S. C. Ng, H. Y. Shi, N. Hamidi [et al.] // Lancet. – 2018. – Vol. 390, № 10114. – P. 2769-2778.

149. Xu, Y. H. Current status of novel biologics and small molecule drugs in the individualized treatment of inflammatory bowel disease / Y. H. Xu, W. M. Zhu, Z. Guo // World J. Gastroenterol. – 2022. – Vol. 28, № 48. – P. 6888-6899.
150. Younis, N. Inflammatory bowel disease: between genetics and microbiota / N. Younis, R. Zarif, R. Mahfouz // Mol. Biol. Rep. – 2020. – Vol. 47, № 4. – P. 3053-3063.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

## Приложение 1



## Приложение 2

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2024620591

**Регистр пациентов с внекишечными проявлениями Болезни  
Крона или язвенного колита в Республике Башкортостан:  
клиническая картина, результаты клинико-лабораторных  
исследований**

Правообладатель: *федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования «Башкирский  
государственный медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Ишимхаметова Амина Насимовна (RU), Усманова Ирина  
Николаевна (RU), Лакман Ирина Александровна (RU), Юнусова Рита  
Дамировна (RU), Гайсина Эльза Асхатовна (RU), Акопян Анаит  
Погосбя (RU), Шангареева Алия Ирековна (RU)*

Заявка № 2024620185

Дата поступления 25 января 2024 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных 07 февраля 2024 г.

Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ  
Сертификат 429663016383164b9619307304aa7  
Владелец Зубов Юрий Сергеевич  
Действителен с 10.05.2023 по 02.08.2024



## Приложение 3

## РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2024666017

**Информационно-аналитическая программа для  
мониторинга внешнечных проявлений Болезни Крона или  
язвенного колита**

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования «Башкирский  
государственный медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Усманова Ирина Николаевна (RU), Ишмухаметова Амина  
Насимовна (RU), Лакман Ирина Александровна (RU), Юнусова  
Рита Дамировна (RU), Гайсина Эльза Асхатовна (RU), Акопян  
Анаит Погосбна (RU), Шангареева Алия Ирековна (RU),  
Налибкин Виталий Викторович (RU)*

Заявка № 2024664138

Дата поступления 20 июня 2024 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 09 июля 2024 г.

Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов



Документ подписан электронной подписью  
Сертификат 4296650fe78531646a59613037304a7  
Владелец Зубов Юрий Сергеевич  
Действителен с 11.05.2023 по 02.08.2024

## Приложение 4



## Приложение 5



## Приложение 6

