

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
УКРАЇНИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ФЕЛЕШТИНСЬКА ОКСАНА ЯРОСЛАВІВНА

УДК 616.31-002.157.2-036.12-039.35-02:
616.344-002-031.84-036.4-097-076:616.348-072.1

ДИСЕРТАЦІЯ

**Особливості діагностики та лікування хронічного рецидивуючого
афтозного стоматиту при хворобі Крона**

в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю

221 Стоматологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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



О. Я. Фелештинська

Науковий керівник: Волосовець Тетяна Миколаївна, доктор медичних наук,
професор

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

Фелештинська О. Я. Особливості діагностики та лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 221 Стоматологія – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, 2021.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності діагностики та лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона шляхом обґрунтування, розробки та впровадження діагностично-лікувального алгоритму.

Хронічний рецидивуючий афтозний стоматит (ХРАС) є одним з найбільш поширених серед захворювань слизової оболонки порожнини рота [19, 51, 149, 155]. В загальній популяції ХРАС зустрічається у 5 – 20 % населення [110, 178]. Аналіз вітчизняних та зарубіжних літературних джерел за останні роки свідчать про те, що ХРАС найбільш часто зустрічається при захворюваннях шлунково-кишкового тракту (ШКТ), зокрема при хворобі Крона.

Патологічні зміни слизової оболонки порожнини рота при хворобі Крона спостерігаються у 40% пацієнтів і виявляються клінічно у вигляді афтозних виразок, запального інфільтрату та ерозій на внутрішній поверхні щік, губ, язика [38, 127]. У 60% пацієнтів ураження слизової оболонки порожнини рота при хворобі Крона можуть з'являтися раніше змін на слизовій оболонці кишківника, а у третини пацієнтів вони є первинними проявами [2, 127]. У зв'язку з цим актуальним стає своєчасна діагностика ХРАС, як первинного прояву хвороби Крона та призначення спеціального комплексного лікування.

Діагностика ХРАС при хворобі Крона часто обмежується лише оцінкою наявних вогнищевих змін слизової оболонки порожнини рота. Для

об'єктивізації характеру запальних змін слизової оболонки порожнини рота біопсія з морфологічним дослідженням переважно не виконується. Це обґрунтовує вивчення морфологічних змін слизової оболонки порожнини рота при ХРАС та визначення діагностичних критеріїв. Результати лікування ХРАС слід вважати незадовільними, оскільки ремісія захворювання є короткотривалою, а частота рецидивів досягає 90% [52, 101, 127, 195]. Це переважно пов'язано з пізньою діагностикою основного захворювання та відповідно пізнім призначенням спеціального лікування.

Відсутність диференційно-діагностичних критеріїв для встановлення остаточного діагнозу ХРАС при хворобі Крона та незадовільні результати лікування обумовлюють доцільність розробки комплексного діагностично-лікувального алгоритму з метою підвищення ефективності діагностики та лікування.

Для досягнення поставленої мети були визначені наступні завдання дослідження: вивчити маніфестні клінічні прояви з боку порожнини рота при загостренні хвороби Крона, проаналізувати клініко-лабораторні особливості перебігу ХРАС при хворобі Крона, дослідити морфологічні та імуногістохімічні особливості слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів з ХРАС при хворобі Крона та обґрунтувати діагностичні критерії, розробити алгоритм діагностики та лікування ХРАС при хворобі Крона та оцінити ефективність розробленого діагностично-лікувального алгоритму ХРАС при хворобі Крона.

Для реалізації поставлених завдань було проведено обстеження та лікування 102 пацієнтів з ХРАС за період з 2016 по 2020 роки. Вік пацієнтів від 18 до 65 років (середній вік $33,3 \pm 2,1$). Серед них жінок – 60 (58,8%), чоловіків – 42 (41,2%). В залежності від результатів обстеження та лікувальної тактики пацієнти були розділені на дві групи.

Першу, основну групу складала 52 пацієнти з ХРАС при хворобі Крона. Вік пацієнтів від 18 до 65 (середній вік $31,8 \pm 2,3$), серед них жінок – 29 (55,8%), чоловіків – 23 (44,2%). Другу групу, порівняння, складала 50

пацієнтів з ХРАС, який не пов'язаний з хворобою Крона. Вік пацієнтів від 18 до 65 років (середній вік $34,7 \pm 1,8$), серед них жінок – 31 (62%), чоловіків – 19 (38%). Групи пацієнтів були співставні за статевим ($p=0,397$) та віковим складом ($p=0,319$).

З метою вивчення клінічних проявів з боку порожнини рота та їх поєднання з симптомами з боку кишківника при загостренні хвороби Крона було обстежено 86 пацієнтів з хворобою Крона за період з 2016 по 2020 роки. Вік пацієнтів від 18 до 65 років (середній вік $31,4 \pm 2,1$). Жінок було 54 (62,8%), чоловіків – 32 (37,2%).

Обстеження пацієнтів виконувалось з використанням загальноклінічних методів, лабораторного дослідження крові, імунологічних досліджень слини та крові, морфологічного та імуногістохімічного дослідження слизової оболонки порожнини рота та слизової оболонки кишківника, ендоскопічні методи дослідження кишківника.

Вперше вивчені маніфестні клінічні прояви з боку порожнини рота в період загострення хвороби Крона у 86 пацієнтів, які показали, що серед них у 33 (38,4%) спостерігалися патологічні зміни з боку порожнини рота у вигляді набряку, гіперемії, ціанозу слизової оболонки, тріщин губ, в тому числі афт у 9 (10,46%), а у 19 (22,1%) пацієнтів симптоми з боку порожнини рота в середньому на $8 \pm 1,2$ днів передували симптомам з боку кишківника. У 14 (16,3%) пацієнтів клінічні прояви з боку порожнини рота маніфестували з кишковими розладами.

Визначено, що клінічні особливості перебігу ХРАС при хворобі Крона, які були вивчені у 52 пацієнтів основної групи та 50 пацієнтів групи порівняння з ХРАС іншого генезу показали, що основними скаргами були наявність афт на слизовій оболонці порожнини рота, біль під час прийому їжі та розмові. Серед пацієнтів основної групи легкий ступінь тяжкості ХРАС діагностовано у 17 (32,7%), середній – у 29 (55,8%), тяжкий – у 6 (11,5%). Клінічні прояви ХРАС при хворобі Крона з наявними

патологічними змінами з боку слизової оболонки порожнини рота у вигляді гіперемії, набряку, наявності афт були подібними до ХРАС іншого генезу і відрізнялися лише у 13,5% пацієнтів основної групи, у яких спостерігалось поєднання симптомів з боку порожнини рота та кишківника.

За результатами імунологічного дослідження крові та слини у пацієнтів основної групи відносно групи порівняння було виявлено функціональну гіперреактивність В-ланки імунної системи. Встановлено, що рівень IgG ($19,5 \pm 0,46$ г/л) в основній групі був вірогідно вищим від показника в групі порівняння ($13,8 \pm 0,72$ г/л) ($p < 0,05$). Вміст IgA в сироватці крові пацієнтів основної групи ($2,16 \pm 0,08$ г/л) був вірогідно вищим ($p < 0,05$) відносно показника в групі порівняння ($1,51 \pm 0,03$). У пацієнтів основної групи в ротовій рідині вміст SIgA ($1,02 \pm 0,07$) був вірогідно нижчим ($p < 0,05$).

Вперше встановлено, що морфологічні зміни слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів з ХРАС при хворобі Крона супроводжуються характерним гранулематозним запаленням. В епітелії слизової оболонки спостерігались виражені дегенеративні зміни, переважно у вигляді вакуольної або балонної дистрофії, ділянки паракератозу з появою внутрішньоепітеліальних лейкоцитів, клітин з ознаками апоптозу, вогнищевий акантоз. В підслизовому шарі спостерігався виражений, переважно обмежений по типу гранулематозного запалення, лімфогістіоцитарний клітинний інфільтрат, який розповсюджувався на окремих ділянках на епітеліальний шар. В стромі ділянки вогнищевого склерозу, в судинах мікроциркуляторного русла ознаки дисмукоїдозу, в частині – склероз.

Морфологічні зміни уражених ділянок слизової оболонки кишківника у пацієнтів основної групи показали наявність гранулематозного запалення, що характерно для хвороби Крона.

Отримані результати патоморфологічного дослідження афт слизової оболонки порожнини рота показали відмінність запалення у пацієнтів

основної групи та групи порівняння. У пацієнтів основної групи виявлено гранулематозне запалення слизової оболонки порожнини рота, тоді як у пацієнтів групи порівняння – фібринозне запалення. При імуногістохімічному дослідженні фенотипу клітинного інфільтрату в зоні ураження встановлено, що у пацієнтів основної групи домінували макрофаги, спостерігалась поява як внутрішньоепітеліальних, так і в зоні клітинного інфільтрату Т-лімфоцитів супресорів, що характерно також для хвороби Крона. Виявлене у пацієнтів основної групи гранулематозне запалення слизової оболонки порожнини рота з вираженою експресією CD68, CD8⁺ в ділянках клітинного інфільтрату корелюється з патологічними змінами слизової оболонки кишківника та є діагностичним критерієм ХРАС при хворобі Крона.

Обґрунтовано та розроблено діагностично-лікувальний алгоритм ХРАС при хворобі Крона, який включає вивчення скарг, анамнезу, оцінку об'єктивних змін слизової оболонки порожнини рота, лабораторні дослідження крові, імунологічні дослідження крові та слини, морфологічне дослідження зміненої слизової оболонки порожнини рота, капсульну ендоскопію кишківника, колоноскопію з морфологічним дослідженням ураженої ділянки кишківника та лікування з призначенням місцевої протизапальної терапії та загального спеціального лікування з використанням препаратів групи месалазинів.

Результати використання розробленого діагностично-лікувального алгоритму у пацієнтів основної групи з ХРАС при хворобі Крона оцінювались за термінами регресії місцевих ознак запалення слизової оболонки порожнини рота, тривалістю ремісій та частотою рецидивів за період 1, 3, 6, 9, 12 місяців шляхом повторних оглядів та анкетування.

Порівняльний аналіз термінів регресії місцевих ознак ХРАС при хворобі Крона між основною та групою порівняння показав наявність суттєвого позитивного клінічного ефекту у пацієнтів основної групи. Регресія гіперемії слизової оболонки порожнини рота в основній групі

пацієнтів відносно групи порівняння відбувалась в середньому на 3,8 днів швидше ($p < 0,001$), регресія запального інфільтрату слизової оболонки порожнини рота скорочувалась в середньому на 4,0 дні ($p < 0,001$), регресія афт слизової оболонки порожнини рота – на 5,4 днів ($p < 0,001$), епітелізація слизової оболонки порожнини рота відбувалась на 5,3 днів раніше ($p < 0,001$). Відповідно до класифікації величини клінічних ефектів (Effect Size, Cohen's d) оцінка динаміки показників у пацієнтів основної групи знаходилась в межах $d = 1,7-2,1$, що відповідало значному клінічному ефекту.

У пацієнтів основної групи через 1 – 3 місяці після лікування рецидивів ХРАС не спостерігалось. Через 6 місяців після лікування в основній групі рецидив виник у 1 пацієнта, в період через 7 – 8 місяців також у 1 пацієнта, а через 9 місяців – у 3. В групі порівняння розподіл часових періодів розвитку рецидивів був зміщений до коротших термінів: через 1 місяць після лікування рецидив виник у 1 пацієнта, через 3 місяці у 14 пацієнтів, в період 4 – 6 місяців – у 5, 7 – 9 місяців – у 3 пацієнтів та 10 – 12 місяців ще у одного. Середня тривалість ремісії в основній групі пацієнтів складала $11,75 \pm 0,13$ місяців, в групі порівняння – $6,65 \pm 0,65$ місяців ($p < 0,001$).

Порівняльний аналіз безрецидивного перебігу ХРАС за 12 місяців у пацієнтів основної групи у 6,67 разів вища, ніж у групі порівняння - Hazard ratio (HR) - 6,67 (3,20 – 14,9), $p = 0,0001$, що має суттєве практичне значення.

Таким чином, використання розробленого діагностично-лікувального алгоритму ХРАС при хворобі Крона забезпечує високу ефективність діагностики та лікування та стійкість безрецидивного перебігу захворювання впродовж 12 місяців у 90,4% пацієнтів.

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 10 наукових праць, зокрема 5 статей, з них 3 статті у наукових фахових виданнях України, 1 – у наукометричному виданні України, проіндексованому базою WoS, 1 – у періодичному науковому виданні країни Європейського Союзу (Республіка Польща), що індексується базою Scopus – Q3, а також опубліковано 3 тез доповідей в матеріалах конгресів та науково-практичних

конференцій та отримано 2 деклараційні патенти України на корисну модель.

Ключові слова: хронічний рецидивуючий афтозний стоматит, хвороба Крона, морфологія слизової оболонки порожнини рота, морфологія слизової оболонки кишківника, гранулематозне запалення, фібринозне запалення, місцеве лікування, загальне лікування.

ANNOTATION

Feleshtynska O. Ya. Diagnostic and Treatment Characteristics of Chronic Recurrent Aphthous Stomatitis in Crohn's Disease. – Qualifying scientific work as a manuscript.

A thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the field of study 22 Health Care in specialty 221 Dentistry – Shupyk National Healthcare University Of Ukraine, Kyiv, 2021.

The thesis is aimed at increasing the efficacy of diagnosis and treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis in Crohn's disease by substantiation, development and implementation of diagnostic and treatment algorithm.

Chronic recurrent aphthous stomatitis (CRAS) is one of the most common diseases of the oral mucosa [19, 51, 149, 155]. In the general population, CRAS is reported in 5-20% of the population [110, 178]. The analysis of domestic and foreign literature of recent years shows that CRAS is the most common in gastrointestinal tract diseases, in particular Crohn's disease.

Pathological changes of the oral mucosa in Crohn's disease are observed in 40% of patients and are clinically manifested in the form of aphthous ulcers, inflammatory infiltrate and erosions on the inner surface of the cheeks, lips, tongue [38, 127]. In 60% of patients, lesions of the oral mucosa in Crohn's disease may appear earlier than the changes in the intestinal mucosa, and in a third of patients they are the primary manifestations [2, 127]. Thus, the timely diagnosis of CRAS as the primary manifestation of Crohn's disease and the prescription of special comprehensive treatment are of great importance.

The diagnosis of CRAS in Crohn's disease is often limited to the assessment of existing focal changes in the oral mucosa. To objectify the nature of inflammatory changes in the oral mucosa, a biopsy with morphological examination is usually not performed. This therefore justifies the study of morphological changes of the oral mucosa in CRAS and the definition of diagnostic criteria. The results of CRAS treatment should be considered unsatisfactory, as the remission of the disease is short-term, and the recurrence rate reaches 90% [52, 101, 127, 195]. This is mainly due to the late diagnosis of the primary disease and thus the late prescription of special treatment.

The lack of differential diagnostic criteria for the final diagnosis of CRAS in Crohn's disease and unsatisfactory treatment results make it reasonable to develop a comprehensive diagnostic and treatment algorithm for increasing the efficacy of diagnosis and treatment.

To achieve the goal of the study, the following research objectives were set: to study the symptomatic clinical manifestations in the oral cavity in acute exacerbation of Crohn's disease, to analyze the clinical and laboratory features of CRAS in Crohn's disease, to investigate morphological and immunohistochemical features of the oral mucosa in patients with Crohn's disease and to substantiate the diagnostic criteria, to develop an algorithm for the diagnosis and treatment of CRAS in Crohn's disease and to evaluate its efficacy.

To meet the objectives posed, 102 patients with CRAS underwent medical examination and treatment during the period of 2016 to 2020. Among them there were 60 women (58.8%) and 42 men (41.2%). The age of patients ranged from 18 to 65 years (mean age 33.3 ± 2.1). Depending on the diagnostic results and treatment tactics, the patients were divided into two groups.

The first (treatment) group consisted of 52 patients with CRAS in Crohn's disease, including 29 women (55.8%) and 23 men (44.2%). The age of patients ranged from 18 to 65 years (mean age 31.8 ± 2.3). The second (experimental) group consisted of 50 patients with CRAS that was not associated with Crohn's disease. The age of patients ranged from 18 to 65 years (mean age 34.7 ± 1.8); among them

there were 31 women (62%) and 19 men (38%). The groups of patients were comparable in sex ($p=0.397$) and age ($p=0.319$).

In order to study the clinical manifestations of the oral cavity and their combination with symptoms of the intestine in acute exacerbation of Crohn's disease, 86 patients with Crohn's disease were examined during the period of 2016 to 2020. The age of patients ranged from 18 to 65 years (mean age 31.4 ± 2.1). There were 54 women (62.8%) and 32 men (37.2%).

The examination of patients was performed using general clinical methods, laboratory blood tests, immunological studies of saliva and blood, morphological and immunohistochemical examination of the oral mucosa and the intestinal mucosa, endoscopic examination of the intestine.

For the first time, the clinical manifestations of the oral cavity during the acute exacerbation of Crohn's disease in 86 patients showed that in 33 patients (38.4%) there were pathological changes in the oral cavity in the form of edema, hyperemia, cyanosis of the mucous membrane, cracked lips, including aphthae in 9 patients (10.4%); and in 19 (22.1%) patients the symptoms of the oral cavity were recorded on average 8 ± 1.2 days prior to the symptoms of the intestine. In 14 (16.3%) patients, clinical manifestations of the oral cavity were manifested with intestinal disorders.

The clinical features of CRAS in Crohn's disease, which were studied in 52 patients of the treatment group and 50 patients of the experimental group with CRAS of other genesis showed that the main complaints were aphthae on the oral mucosa, pain when eating and talking. In the treatment group, minor CRAS was diagnosed in 17 people (32.7%), moderate – in 29 (55.8%), severe – in 6 (11.5%). The clinical manifestations of CRAS in Crohn's disease with the presence of pathological changes in the oral mucosa in the form of hyperemia, edema, the presence of aphthae were similar to CRAS of other genesis and differed only in 13.5% of patients in the treatment group, who had a combination of symptoms in the oral cavity and the intestine.

The results of immunological examination of blood and saliva showed that patients of the treatment group had functional hyperreactivity of B-cells of the immune system when compared to the experimental group. It was found that the level of IgG (19.5 ± 0.46 g/l) in the treatment group was higher ($p < 0.05$) than in the experimental group (13.8 ± 0.72 g/l). The content of IgA in the serum of patients of the treatment group (2.16 ± 0.08 g/l) was higher ($p < 0.05$) when compared to the experimental group (1.51 ± 0.03 g/l). In patients of the treatment group the content of SIgA (1.02 ± 0.07) in the oral fluid was significantly lower ($p < 0.05$).

For the first time, it was established that the morphological changes of the oral mucosa in patients with CRAS in Crohn's disease are accompanied by specific granulomatous inflammation. The epithelium of the mucous membrane had pronounced degenerative changes, mainly in the form of vacuolar or ballooning dystrophy, areas of parakeratosis with intraepithelial leukocytes, cells with signs of apoptosis, focal acanthosis. The submucosal layer had pronounced lymphohistiocytic cell infiltrate, mostly limited by the type of granulomatous inflammation, which spread to some areas of the epithelial layer. The stroma had areas of focal sclerosis, the vessels of the microcirculatory bloodstream had signs of dysmucoïdosis, the microvasculature – sclerosis.

Morphological changes in the affected areas of the intestinal mucosa in patients of the treatment group showed the presence of granulomatous inflammation, which is specifically attributed to Crohn's disease.

The findings of pathomorphological examination of aphthae of the oral mucosa showed a difference in inflammation in patients of the treatment group and the experimental group. Granulomatous inflammation of the oral mucosa was found in patients of the treatment group, while fibrinous inflammation was found in patients of the experimental group. Immunohistochemical study of the infiltrating cell phenotype in the affected area in the treatment group of patients showed the dominance of macrophages, the presence of both intraepithelial and infiltrating cell suppressor T-lymphocytes, which is also specifically attributed to

Crohn's disease. The granulomatous inflammation of the oral mucosa with pronounced expression of CD68, CD8⁺ in the infiltrating cells, which was detected in patients of the treatment group, correlates with pathological changes of the intestinal mucosa and is a diagnostic criterion of CRAS in Crohn's disease.

The diagnostic and treatment algorithm for CRAS in Crohn's disease is substantiated and developed, which includes examining complaints, case histories, assessment of objective changes of the oral mucosa, laboratory blood tests, immunological blood and saliva tests, morphological examination of the impaired oral mucosa, capsule endoscopy of the intestine, colonoscopy with morphological examination of the affected area of the intestine and treatment with the appointment of local anti-inflammatory therapy and general treatment using drugs of the mesalazine group.

The results of the use of the developed diagnostic and treatment algorithm in patients of the treatment group with CRAS in Crohn's disease were evaluated by regression of local signs of inflammation of the oral mucosa, duration of remissions and recurrence rate for 1, 3, 6, 9, 12 months by re-examinations and questionnaires.

A comparative analysis of the regression of local signs of CRAS in Crohn's disease in the treatment and the experimental group showed a significant positive clinical effect in patients of the treatment group. The regression of oral mucosal hyperemia in the treatment group was on average 3.8 days faster ($p < 0.001$) when compared to the experimental group; the regression of inflammatory infiltration of the oral mucosa decreased by an average of 4.0 days ($p < 0.001$); the regression of aphthae of the oral mucosa – by 5.4 days ($p < 0.001$); the epithelialization of the oral mucosa was 5.3 days earlier ($p < 0.001$). According to the classification of the effect size (Effect Size, Cohen's d), the assessment of the dynamics of indicators in patients of the treatment group was in the range of $d = 1.7-2.1$, which corresponded to a significant clinical effect.

The recurrence of CRAS was not observed in patients of the treatment group in 1-3 months after treatment. In the treatment group, the recurrence was registered

in 1 patient in 6 months after treatment, in 1 patient in 7-8 months after treatment, and in 3 patients in 9 months after treatment. In the experimental group, the recurrence was observed in 1 patient in a month after treatment, in 14 patients in 3 months after treatment, in 5 patients in 4-6 months, in 3 patients in 7-9 months, and in 1 patient in 10-12 months. The average duration of remission in the treatment group was 11.75 ± 0.13 months, in the experimental group – 6.65 ± 0.65 months ($p < 0.001$).

A comparative analysis of recurrence-free course of CRAS for 12 months in patients of the treatment group is 6.67 times higher than in the experimental group – Hazard ratio (HR) – 6.67 (3.20 - 14.9), $p = 0.0001$, which is of significant practical importance.

Thus, the use of the developed diagnostic and treatment algorithm for CRAS in Crohn's disease ensures high efficiency of diagnosis and treatment and the stability of the recurrence-free course of the disease for 12 months in 90.4% of patients.

Publications. The total number of related scientific papers is 10, including 5 articles (3 in the scientific professional editions of Ukraine, 1 in the scientometric edition of Ukraine indexed by WoS, and 1 in the periodical scientific edition of the European Union (Republic of Poland) indexed by Scopus – Q3), 3 abstracts of the congresses and research-to-practice conferences, and 2 declared utility model patents of Ukraine.

Key words: chronic recurrent aphthous stomatitis, Crohn's disease, morphology of the oral mucosa, morphology of the intestinal mucosa, granulomatous inflammation, fibrinous inflammation, local treatment, general treatment.

Список публікацій здобувача

1. Волосовець ТМ, Фелештинська ОЯ. Хронічний рецидивуючий афтозний стоматит при хворобі Крона. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;27:128-34. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).*
2. Волосовець ТМ, Дядик ОО, Фелештинська ОЯ. Маніфестні прояви хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона. Світ медицини та біології. 2018;3(65):42-5. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).*
3. Дядик ОО, Фелештинська ОЯ. Клініко-морфологічні особливості хвороби Крона з ураженням порожнини рота. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019;1(23):20-3. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).*
4. Feleshtynska O, Dyadyk O. Substantiation of diagnosis and treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis in Crohn's disease. Wiadomosci Lekarski. 2020;3(LXXIII):512-6. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).*
5. Волосовець ТМ, Фелештинська ОЯ. Оцінка ефективності діагностики та лікувальної тактики хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту. Вісник стоматології. 2020;1(110),35:22-6. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).*
6. Фелештинська ОЯ. Комплексне лікування позакишкових проявів з боку порожнини рота при хворобі Крона. В: Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених, присвячена 25-річчю Національної академії медичних наук України; 23 бер. 2018; Київ; с. 222.
7. Дядик ОО, Фелештинська ОЯ. Морфологічні особливості слизової оболонки порожнини рота при хворобі Крона. В: Матеріали X

конгресу патологів України “Перспективи розвитку сучасної патології”; 27-28 вер. 2018; Івано-Франківськ; с.82. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка тез до публікації).*

8. Фелештинська ОЯ. Діагностика та лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “Інноваційні технології в сучасній стоматології”; 11-13 бер. 2020; Івано-Франківськ; 132-4.

9. Волосовець ТМ, Дядик ОО, Фелештинська ОЯ, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Спосіб діагностики хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона. Патент України №130881. 2018 груд. 26. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка патенту до публікації).*

10. Волосовець ТМ, Фелештинська ОЯ, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Спосіб лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона. Патент України №143101. 2020 лип. 10. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка патенту до публікації).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ		18
ВСТУП		19
РОЗДІЛ 1.	ОСОБЛИВОСТІ ЕТІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО РЕЦИДИВУЮЧОГО АФТОЗНОГО СТОМАТИТУ ПРИ ХВОРОБІ КРОНА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	25
	1.1. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика та лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту.....	25
	1.2. Особливості патогенезу, клінічного перебігу, діагностики та лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона	37
РОЗДІЛ 2.	МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	45
	2.1. Загальна характеристика пацієнтів.....	45
	2.2. Методи досліджень.....	46
	2.3. Способи лікування.....	50
	2.4. Статистичні методи обробки отриманих даних.....	51
РОЗДІЛ 3.	КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО РЕЦИДИВУЮЧОГО АФТОЗНОГО СТОМАТИТУ ПРИ ХВОРОБІ КРОНА	53
	3.1. Клінічні прояви з боку порожнини рота при загостренні хвороби Крона	53
	3.2. Особливості клінічного перебігу хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона.....	63
РОЗДІЛ 4.	МОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ПАЦІЄНТІВ З ХРАС ПРИ ХВОРОБІ КРОНА І ОБҐРУНТУВАННЯ ДІАГНОСТИЧНИХ КРИТЕРІЇВ	82

4.1. Морфологічні та імуногістохімічні особливості слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів з ХРАС при хворобі Крона.....	82
4.2. Морфологічні та імуногістохімічні особливості слизової оболонки кишківника при хворобі Крона.....	89
4.3 Морфологічні та імуногістохімічні особливості слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів з ХРАС, який не пов'язаний з хворобою Крона.....	91
РОЗДІЛ 5. ДІАГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНИЙ АЛГОРИТМ ХРОНІЧНОГО РЕЦИДИВУЮЧОГО АФТОЗНОГО СТОМАТИТУ ПРИ ХВОРОБИ КРОНА ТА ОЦІНКА ЙОГО ЕФЕКТИВНОСТІ	97
5.1. Алгоритм діагностики та лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона.....	97
5.2. Оцінка ефективності алгоритму лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона.....	110
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	116
ВИСНОВКИ.....	131
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	133
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	134
ДОДАТКИ.....	154

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ХРАС	хронічний рецидивуючий афтозний стоматит
ІГХД	імуногістохімічне дослідження
МАТ	моноклональні мишачі антитіла
ШКТ	шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Актуальність теми. Хронічний рецидивуючий афтозний стоматит (ХРАС) є одним з найбільш поширених серед захворювань слизової оболонки порожнини рота [19, 51, 149, 155]. В загальній популяції ХРАС зустрічається у 5 – 20 % населення [110, 178]. Аналіз вітчизняних та зарубіжних літературних джерел за останні роки свідчать про те, що ХРАС найбільш часто зустрічається при захворюваннях ШКТ, зокрема при хворобі Крона.

Хвороба Крона – хронічне неспецифічне запальне захворювання кишківника. Патогенез цього захворювання є багатофакторним і переважно пов'язаний з генетичною схильністю та порушенням імуногенезу [9, 18, 50]. В Україні за останні роки зростає частота захворюваності на хворобу Крона і в середньому складає 8-10 на 100000 населення [9, 22]. У 60% пацієнтів з хворобою Крона ураження слизової оболонки порожнини рота можуть з'являтися раніше змін на слизовій оболонці кишківника, а у третини пацієнтів вони є первинними проявами [2, 127]. Патологічні зміни слизової оболонки порожнини рота при хворобі Крона спостерігаються у 40% пацієнтів і виявляються клінічно у вигляді афтозних виразок, запального інфільтрату та ерозій на внутрішній поверхні щік, губ, язика [38, 127]. Для встановлення остаточного діагнозу хвороби Крона в середньому проходить 4,5 – 8,5 місяців через необхідність виконання численних лабораторних, ендоскопічних та морфологічних досліджень [2]. У зв'язку з цим актуальним стає своєчасна діагностика ХРАС, як первинного прояву хвороби Крона та призначення спеціального комплексного лікування.

Діагностика ХРАС часто обмежується лише оцінкою наявних вогнищевих змін слизової оболонки порожнини рота. Для об'єктивізації характеру запальних змін слизової оболонки порожнини рота біопсія з морфологічним дослідженням переважно не виконується. Це обґрунтовує

вивчення морфологічних змін слизової оболонки порожнини рота при ХРАС та визначення діагностичних критеріїв. Результати лікування ХРАС слід вважати незадовільними, оскільки ремісія захворювання є короткотривалою, а частота рецидивів досягає 90% [52, 101, 127, 195]. Це переважно пов'язано з пізньою діагностикою основного захворювання та відповідно пізнім призначенням спеціального лікування. Крім цього, при лікуванні хвороби Крона часто не проводиться місцеве лікування патологічних змін з боку слизової оболонки порожнини рота.

Таким чином, відсутність диференційно-діагностичних критеріїв ХРАС для встановлення остаточного діагнозу та незадовільні результати лікування обумовлюють доцільність розробки і впровадження комплексного діагностично-лікувального алгоритму ХРАС при хворобі Крона.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика “Клініко-лабораторне обґрунтування застосування сучасних медичних технологій в комплексному лікуванні та реабілітації основних стоматологічних захворювань”, термін виконання НДР 2017 – 2021 роки, № державної реєстрації 0117U006451. Автор була співвиконавцем та виконувала фрагмент роботи.

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики та лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона шляхом обґрунтування, розробки та впровадження діагностично-лікувального алгоритму.

Завдання дослідження:

1. Вивчити маніфестні клінічні прояви з боку порожнини рота при загостренні хвороби Крона.
2. Проаналізувати клініко-лабораторні особливості перебігу ХРАС при хворобі Крона.

3. Дослідити морфологічні та імуногістохімічні особливості слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів з ХРАС при хворобі Крона та обґрунтувати діагностичні критерії.

4. Розробити алгоритм діагностики та лікування ХРАС при хворобі Крона.

5. Оцінити ефективність розробленого діагностично-лікувального алгоритму ХРАС при хворобі Крона.

Об'єкт дослідження: ХРАС, хвороба Крона.

Предмет дослідження: способи діагностики ХРАС при хворобі Крона: клінічні, лабораторні, морфологічні, ендоскопічні; способи лікування ХРАС при хворобі Крона: місцеве та загальне спеціальне.

Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні, імунологічні, морфологічні, імуногістохімічні, ендоскопічні.

Наукова новизна. Вперше вивчені маніфестні клінічні прояви з боку порожнини рота при загостренні хвороби Крона, що проявляються у вигляді гіперемії, набряку слизової оболонки, наявності тріщин на губах, виразок та афт слизової оболонки порожнини рота, які можуть бути первинними проявами основного захворювання та передувати симптомам з боку кишківника.

Вперше визначено, що клініко-лабораторні прояви ХРАС при хворобі Крона з патологічними змінами з боку слизової оболонки порожнини рота є подібними до проявів ХРАС іншого генезу і відрізняються підвищенням функціональної активності гуморальної ланки імунітету та поєднанням симптомів з боку порожнини рота та кишківника.

Вперше встановлено, що морфологічні зміни слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів з ХРАС при хворобі Крона супроводжуються характерним гранулематозним запаленням, яке корелюється з патологічними змінами з боку слизової оболонки кишківника. Імуногістохімічні зміни фенотипу клітинного інфільтрату ураженої слизової оболонки порожнини рота характеризуються переважанням макрофагів, наявністю

внутрішньоєпітеліальних Т-лімфоцитів супресорів з вираженою експресією CD68, CD8⁺.

Вперше обґрунтовано розроблений діагностично-лікувальний алгоритм ХРАС при хворобі Крона з урахуванням клінічних проявів, анамнезу, об'єктивних змін, результатів морфологічного дослідження ураженої ділянки слизової оболонки порожнини рота з виявленим гранулематозним запаленням, що є характерним для хвороби Крона та обумовлює крім місцевого протизапального лікування патологічно зміненої слизової оболонки порожнини рота, призначення спеціальної терапії.

Вперше доведено, що використання розробленого діагностично-лікувального алгоритму ХРАС при хворобі Крона підвищує ефективність діагностики та лікування, збільшує тривалість ремісії та зменшує частоту рецидивів.

Практичне значення отриманих результатів.

Результати вивчення маніфестних клінічних проявів з боку порожнини рота при загостренні хвороби Крона підтверджують, що у третини пацієнтів вони можуть бути самостійними проявами основного захворювання, що необхідно враховувати в діагностиці ХРАС.

На підставі вивчення клінічних проявів ХРАС при хворобі Крона встановлено, у 13,5% пацієнтів симптоми з боку порожнини рота поєднуються з симптомами з боку кишківника.

Результати морфологічних та імуногістохімічних досліджень ураженої слизової оболонки порожнини рота з виявленим гранулематозним запаленням, яке корелюється з патологічними змінами з боку слизової оболонки кишківника у вигляді гранулематозного запалення, є діагностичним критерієм ХРАС при хворобі Крона.

Використання розробленого способу діагностики ХРАС при хворобі Крона (Волосовець ТМ, Дядик ОО, Фелештинська ОЯ, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Спосіб діагностики хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при

хворобі Крона. Патент України на корисну модель №130881. 2018 груд. 26), що включає вивчення скарг, анамнезу, оцінку об'єктивних змін слизової оболонки порожнини рота, лабораторні дослідження крові, імунологічні дослідження слини та крові, морфологічне дослідження патологічно зміненої слизової оболонки порожнини рота, які співставлялись з результатами морфологічного дослідження уражених ділянок слизової оболонки кишківника, отриманих після відеокапсульної ендоскопії та колоноскопії підвищує ефективність діагностики ХРАС.

Використання розробленого алгоритму лікування (Волосовець ТМ, Фелештинська ОЯ, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Спосіб лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона. Патент України на корисну модель №143101. 2020 лип. 10), який включає місцеве протизапальне та загальне спеціальне лікування, що забезпечує стійкість безрецидивного перебігу у 90,4% пацієнтів.

Впровадження результатів роботи в практику. Результати дисертаційного дослідження впроваджені в навчально-лікувальний процес кафедри стоматології Інституту стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Стоматологічного медичного центру НМУ імені О. О. Богомольця, а також в лікувальний процес КНП “Київська стоматологія”, КНП “Консультативно-діагностичний центр Оболонського району м. Києва”

Особистий внесок здобувача. Автором спільно з науковим керівником визначені мета, завдання та дизайн дослідження. Самостійно виконано аналіз літературних джерел, патентно-інформаційний пошук за темою дисертації. Дисертантом особисто виконано набір клінічного матеріалу, обстеження пацієнтів, самостійно виконувалась біопсія слизової оболонки порожнини рота. Автор приймала участь у виконанні лабораторних, морфологічних та ендоскопічних дослідженнях. Дисертантом особисто опрацьовані та систематизовані отримані результати. Самостійно викладено зміст

дисертаційного дослідження, здійснено статистичну обробку результатів. Спільно з науковим керівником сформульовані висновки та практичні рекомендації.

У спільних наукових працях авторів належить обґрунтування статей, їх написання, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка їх до друку.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертаційного дослідження доповідалися та обговорювалися на Науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченій 25-річчю Національної академії медичних наук України (Київ, 2018); X конгресі патологів України “Перспективи розвитку сучасної патології” (Івано-Франківськ, 2018); Науковому медичному форумі “Стоматологічний симпозиум” (Київ, 2019); Науково-практичній конференції з міжнародною участю “Інноваційні технології в сучасній стоматології” (Івано-Франківськ, 2020).

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 10 наукових праць, зокрема 5 статей, з них 3 – у наукових фахових виданнях України, 1 – у наукометричному виданні України, проіндексованому базою WoS, 1 – у періодичному науковому виданні країни Європейського Союзу (Республіка Польща), що індексується базою Scopus – Q3, а також опубліковано 3 тез доповідей в матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій та отримано 2 деклараційні патенти України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 156 сторінках друкованого тексту та складається з анотації, вступу, п’яти розділів, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 199 літературних посилань, з них 67 кирилицею та 132 латинецею та додатків. Дисертація ілюстрована 31 рисунками і 9 таблицями.

РОЗДІЛ 1

ОСОБЛИВОСТІ ЕТІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО РЕЦИДИВУЮЧОГО АФТОЗНОГО СТОМАТИТУ ПРИ ХВОРОБІ КРОНА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика та лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту

Хронічний рецидивуючий афтозний стоматит (ХРАС) – запалення слизової оболонки порожнини рота, що характеризується наявністю виразок (афт), які рецидивують, здебільшого, без певної закономірності, і відзначаються тривалим перебігом з періодичними загостреннями [19, 39, 155]. Це захворювання є одним з найбільш поширених серед патологій слизової оболонки порожнини рота. [4, 149]. Частота рецидивів ХРАС досягає 90% [52, 101, 127, 195].

Вперше ХРАС був описаний у 1898 році професором Йоганном фон Мікулечем-Радецьким [196].

За даними різних авторів ХРАС зустрічається у 5 – 20% населення серед загальної популяції [4, 7, 110, 170, 178, 181]. Rivera-Hidalgo F. у своїх дослідженнях вказують, що ХРАС було виявлено у 0,89 – 1,2% пацієнтів безпосередньо під час стоматологічного обстеження [92, 146, 169]. Обстеження, які були проведені Reichart у 1997 році в Німеччині серед 655 пацієнтів віком 35-44 років діагностовано ХРАС у 1,4% пацієнтів, а у 18,3% згадувався ХРАС в анамнезі [167]. Szponar у своїх спостереженнях за даними ретроспективного дослідження захворювань слизової оболонки порожнини рота вказує, що ХРАС було виявлено у 7,6% від загальної кількості обстежених [192].

Поширеність ХРАС визначається вивченням популяції, діагностичними критеріями та факторами навколишнього середовища [163]. Серед дітей, особливо шкільного віку та підлітків, з високим соціально-економічним статусом поширеність ХРАС досягає 39% [152]. Дослідники вважають, що стрес впродовж навчання є головним фактором виникнення ХРАС та досягає піку у віці 10 – 19 років [52]. У разі появи афтозних виразок вперше у дорослому віці або зміні тяжкості перебігу, необхідно ретельно вивчити причини виникнення, зокрема це може бути пов'язано з наявністю загальносоматичної патології.

ХРАС спостерігається частіше у жінок (57,2%) у порівнянні з чоловіками (48,3%) [91, 149, 168].

За даними Успенської О. А. за останні роки спостерігається тенденція до збільшення ускладнень даного захворювання. У всіх пацієнтів виявляють порушення імунологічного статусу, як місцевого так і загального, що корелюються з тяжкістю клінічного перебігу [60].

Етіологія ХРАС є різноманітною, складною та досі не вивченою. Серед великої кількості досліджень численні автори [3, 19, 65, 181] виділяють основні причини виникнення ХРАС такі, як порушення імунологічного, генетичного, гормонального стану, вплив інфекційних, харчових чинників, дисбаланс вітамінів та мікроелементів, захворювання ШКТ, механічна травма слизової оболонки порожнини рота та стрес [20, 51, 80, 87, 115].

Домінуючу роль в патогенезі ХРАС Козловська Л. В. та ін. [28] приділяють змінам імунологічного стану, зокрема клітинного і гуморального імунітету. Автори у своїх дослідженнях відмічають зменшення кількості Т-лімфоцитів та зниження їх функціональної активності, що призводить до зміни гуморальної ланки імунітету, зокрема збільшення кількості В-лімфоцитів та рівня Ig M, G, A. Знижується загальна імуноцитотропність, підвищується рівень циркулюючих імунних комплексів, що призводить до глибокої імунодепресії клітинного імунітету [28].

Borra R. та ін. у пацієнтів з ХРАС спостерігали посилену експресію кластеру генів Th1 у порівнянні з кластером Th2, що може свідчити про те, що провідним механізмом розвитку ХРАС є підвищена Th1 імунна відповідь. Цей механізм посиленої експресії кластеру генів Th1 спостерігається також і при інших захворюваннях, зокрема при хворобі Крона, целіакії [85].

Lewkowicz N. та співавт. [133] також у своєму дослідженні описують підвищену Th1 секрецію. Збільшена секреція прозапальних цитокінів (IL-2, IFN- γ і TNF- α) виявлялася у гострій фазі та ремісії ХРАС, а секреція протизапальних цитокінів (TGF- β та IL-10) була значно знижена у порівнянні з пацієнтами, які не мали в анамнезі ХРАС. Такий дисбаланс про- і протизапальних цитокінів може бути причиною розвитку імунізації та ХРАС [133].

У деяких пацієнтів спостерігався підвищений рівень sIgA під час загострення та ремісії афтозного стоматиту [145]. Інші дослідження продемонстрували кореляцію між тяжкістю ХРАС та аномальними пропорціями клітин CD4 + і CD8 +, зміною співвідношення CD4 + : CD8 + [81, 190]. Під час імуногістохімічного дослідження біопсійного матеріалу афт виявлено багато запальних клітин зі змінним співвідношенням лімфоцитів CD4 + : CD8 + Т залежно від тривалості перебігу виразки, при чому більша кількість клітин CD4 + спостерігається на етапі до появи афти на її епітелізації, тоді як клітини CD8 + в основному більш численні на етапі виразкового ураження [81, 86, 162]. Оскільки рівні сироваткових імуноглобулінів та природніх клітин-кілерів здебільшого знаходяться в нормі у пацієнтів з ХРАС, основна роль належить порушенню клітинної опосередкованої імунної відповіді, внаслідок чого відбувається накопичення Т-клітин, переважно CD8 +. Вважається, що ця місцева імунна відповідь спричиняє розпад тканин, що в подальшому проявляється у вигляді ХРАС [191].

Miller M. вказують на важливу роль генетичних змін у виникненні ХРАС, зокрема, зміни пов'язані з ДНК-поліморфізмом [153, 185]. Генетична

схильність виникнення ХРАС спостерігається від 12 до 80% [43, 124, 134, 136, 187]. Схильність виникнення ХРАС у дітей, батьки яких в анамнезі хворіли на це захворювання досягає 90% [170]. Розвиток тяжких форм ХРАС з частими рецидивами частіше зустрічається при позитивному сімейному анамнезі [153, 185].

Скиба В. Я. та співавт. [67] вказують що в патогенезі ХРАС велику роль відіграє стрес. При певних умовах стрес відноситься до постійно діючих на організм людини факторів. Авторами встановлено в експерименті, що стрес призводить до активації перекисного окислення ліпідів в слизовій оболонці порожнини рота. А виражена ферментація свідчить про пряме пошкодження клітин слизової оболонки [67].

Данилевський М. Ф. та співавт. до етіологічних чинників ХРАС відносять аденовірус, стафілокок, алергію (харчову, мікробну, медикаментозну) [3,19].

Значну роль в патогенезі ХРАС за даними Савичук О. В. має моно- і полівалентна бактеріальна алергія до різних видів бактерій (протею, стафілококу, стрептококу, кишкової палички), що формується за рахунок дисбактеріозу порожнини рота та дистальних відділів шлунково-кишкового тракту, внаслідок чого виникає перехресна імунна реакція підвищується рівень циркулюючих імунних комплексів периферичної крові [65]. Майже у всіх пацієнтів з ХРАС виявлені вогнища хронічної інфекції ЛОР-органів: часті та тяжкі за перебігом ангіни, хронічний фарингіт та ларингіт, хронічний гайморит. L-форма α -гемолітичного стрептокока (*Streptococcus Sanguis*) виявляється при типовому перебігу ХРАС.

Зв'язок між харчовою алергією та виникненням ХРАС доведено у дослідженні Reade P. та співавт. Підвищена чутливість до деяких продуктів харчування, таких як молоко, сир, пшениця та вивчення частоти рецидивів ХРАС у цих пацієнтів дозволило отримати цю закономірність [120].

Kozlak S. та співавт. відмічають у 10% пацієнтів з ХРАС у сироватці крові низький рівень заліза, фолієвої кислоти, цинку, вітамінів В1, В2, В6 і

B12 [99, 130]. При цьому дефіцит вітамінів, наявність анемії зустрічається частіше у пацієнтів з тяжкими формами ХРАС та у разі прогресування легких форм у більш тяжкі. Теорія комбінованого дефіциту вітамінів, підтверджена також зниженням рівню кальцію та вітаміну С [147].

Прихильники вірусної теорії афтозного стоматиту причиною його виникнення вважають латентну вірусну інфекцію з селективним ураженням капілярів слизової оболонки порожнини рота, що супроводжуються виразковими ураженнями у вигляді афт [17].

Лаурилсульфат натрію, який найбільш часто є у складі зубних паст, створюючи денатуруючий ефект, також може бути причиною виникнення ХРАС [121, 183]. Визначено, що лаурилсульфат натрію робить слизову оболонку порожнини рота більш сприйнятливою до утворення афт, розмиваючи шар муцину та оголюючи епітелій. Це припущення має бути переглянуто, оскільки також було продемонстровано, що використання зубних паст без лаурилсульфату натрію не впливає на розвиток виразкових уражень слизової оболонки порожнини рота [121, 183].

Травма слизової оболонки порожнини рота вважається одним з місцевих етіологічних факторів виникнення ХРАС [122]. Однак не всі травми ротової порожнини призводять до ХРАС, оскільки серед пацієнтів з знімними ортопедичними конструкціями не відстежується висока поширеність ХРАС, незважаючи на те, що ці пацієнти втричі сприйнятливіші до виразкових уражень слизової оболонки порожнини рота [60]. Крім того, у курців, які постійно піддають слизову оболонку порожнини рота контакту з нікотинном, виявлено негативний зв'язок між курінням та ХРАС [76, 142, 177]. Тому місцева травма частіше є причиною виникнення ХРАС у пацієнтів, які мають спадкову схильність до захворювання. Зміни у складі слини, такі як рН, підвищення рівня кортизолу слини, що спричинене стресом, корелюють з ХРАС [68, 148].

Велика кількість наукових досліджень підтверджують важливу роль шлунково-кишкових захворювань у виникненні ХРАС [4, 51, 90, 115]. Серед

захворювань ШКТ, які можуть бути причиною ХРАС, найчастіше вказують на хронічний холецистит, панкреатит, неспецифічні запальні захворювання кишківника (виразковий коліт, хвороба Крона), целиакія, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки.

Визначено, що *Helicobacter pylori*, що може викликати виразку шлунку та дванадцятипалої кишки, відіграє роль у виникненні ХРАС. Терапія, спрямована на зменшення кількості *Helicobacter pylori* у пацієнтів з ХРАС супроводжувалася підвищенням рівня вітаміну В12 та зменшенням кількості афтозних уражень [70, 111, 140, 193].

Доведено, що рецептори слизової оболонки порожнини рота впливають на секрецію і моторну функцію ШКТ. При цьому патологічні зміни з боку слизової оболонки порожнини рота можуть бути первинними проявами основного захворювання у 5-10% пацієнтів, а при хворобі Крона до 60% пацієнтів [7, 13, 54, 83, 114].

Найчастіше ураження з боку порожнини рота спостерігаються при хворобі Крона у порівнянні з виразковим колітом [77, 105, 174].

Клінічна картина ХРАС характеризується появою поодиноких афт на слизовій оболонці порожнини рота. Виділяють легку, середню та важку форми [19, 39].

За рекомендаціями ВООЗ прийнята наступна класифікація: фіброзна форма ХРАС (афта Мікулича), некротичний періаденіт (афта Сеттона або рецидивуючі глибокі афти), герпетиформний афтозний стоматит, симптом при хворобі Бехчета) [31]. Ряд дослідників [44] описують наступні форми ХРАС: фібриозна, glandулярна, некротична, деформуюча. Недоліком цих класифікацій є відокремлення несамотійних форм, які клінічно не відрізняються.

Боровський Є. В. та співавт. [7] виділяють дві форми ХРАС: легка і тяжка (рецидивуючі глибокі афти), що мають свої клінічні відмінності. Визначають тяжкість перебігу захворювання за симптомами, а саме: характер

і кількість елементів ураження на слизовій оболонці порожнини рота, термін їх епітелізації, частота рецидивів і відповідно тривалість ремісії [7].

Клінічно спочатку на місці виникнення афти виникає невелика, гіперемована, безболісна діаметром до 1 см, кругла або овальна пляма, яка через декілька годин дещо піднімається над слизовою оболонкою. Потім елемент ураження через декілька годин ерозується і покривається фібринозно-некротичним нальотом, який оточений гіперемованим обідком. В основі афти спостерігається інфільтрація, внаслідок якої вона підіймається над оточуючими тканинами. Може супроводжуватися регіонарним лімфаденітом [7, 19, 39, 191]. За даними Боровського Є. В. через 2 – 4 дні відбувається відторгнення некротичних мас, а через 3 – 5 днів розпочинається її епітелізація. На її місці часто ще деякий час залишається ділянка гіперемії, а після повного загоєння афти рубець не утворюється [7].

Пацієнти скаржаться на наявність однієї, рідше декількох болісних виразок на слизовій оболонці порожнини рота, біль під час прийому їжі та розмові. Часто за декілька днів до виникнення афти пацієнти відмічають печіння та біль на ділянці, де може з'явитись афта [19].

Особливістю ХРАС є його рецидивуючий характер перебігу. В залежності від форми перебігу частота рецидивів може коливатися при легкій формі від 1 – 2 до 5 – 6 разів на рік. До факторів, що провокують загострення, відносять травма слизової оболонки, стрес, перевтома, вірусні інфекції [10]. Данилевський М. Ф. та співавтори [19] описують, що при зборі анамнезу вдається з'ясувати, що спочатку ХРАС має циклічність загострень у весняно-осінній період, а пізніше рецидиви стають нециклічними. Деякі автори вважають, що закономірність в періодичності рецидивів важко знайти, оскільки протягом багатьох років загострення може виникати безсимптомно [25]. Також слід враховувати, що афти на слизовій оболонці порожнини рота можуть виникати як симптоми інших захворювань (захворювання печінки, крові, хвороба Крона, виразковий коліт, синдром Рейтера, циклічна нейтропенія) [35, 191].

Рідко у пацієнтів з ХРАС порушується загальний стан. Однак при поєднанні з симптомами загальносоматичного захворювання поява афт може супроводжуватися слабкістю, гіподинамією, незначним підвищенням температури [191].

Найчастіше афти локалізуються на слизовій оболонці щік, губ, бічній поверхні язика, перехідній складці, але можуть виникати і на будь-якій іншій ділянці слизової оболонки порожнини рота [7, 19, 39]. Відмічено, що вперше афти виникають переважно в області вестибулярного відділу порожнини рота і при наступних рецидивах зазвичай мають таку саму локалізацію. Елементи ураження також можуть мігрувати, залучаючи в патологічний процес і інші відділи порожнини рота, зокрема задні. У разі локалізації афти в області дна порожнини рота, на вуздечці язика, яснах, реторомолярній ділянці і піднебінних дужках, вона має видовжену форму підкови, у вигляді тріщин з нерівними краями [26].

Діагностика ХРАС проводиться шляхом збору анамнезу, клінічного огляду та додаткових методів дослідження [4, 20]. При зборі анамнезу важливо з'ясувати характер захворювання, частоту рецидивів, тривалість захворювання та наявність супутньої патології, провокуючі фактори виникнення афт та терміни її загоєння. Під час огляду проводять візуальну оцінку слизової оболонки порожнини рота та безпосередньо афт [4].

Natah S. та ін. [155] були запропоновані діагностичні критерії для відокремлення ідіопатичного ХРАС та ХРАС пов'язаного із системною хворобою. Критерії розділені на основні та допоміжні, які включають клінічний опис, кількість рецидивів за останні три роки, проведене лікування (виконується чи ні), наявність позитивного сімейного статусу, вперше виникнення ХРАС у віці до 40 років, результати гістологічного дослідження (неспецифічне запалення), фактори, що провокують загострення, шкідливі звички та прийом лікарських засобів [155].

Савичук О. В. [51] вперше виконав дослідження колонізаційної резистентності травного каналу у дітей з ХРАС, що є одним з патогенетично

значимих механізмів формування та прогресування захворювання. Автором виявлено системні порушення, що включають дисбіотичні зміни в порожнині рота, верхніх та нижніх відділах шлунково-кишкового тракту [51].

Савичук О. В. та співавт. у своїх дослідженнях для диференціальної діагностики ХРАС з запальними захворюваннями слизової оболонки порожнини рота використовували для дослідження слини полімеразно-ланцюгову реакцію, що дозволило встановити відсутність ДНК вірусів 1, 2 типів. А при імунологічному дослідженні - зниження Ig G та M в сироватці крові [52].

За даними Preeti морфологічно афта представлена осередком некрозу слизової оболонки з порушенням базальної мембрани, фібринозним запаленням власної пластинки та підслизової основи [180].

Могилевський Г. М. в перебігу ХРАС патоморфологічно виділив три стадії процесу: депігментованої і еритематозної плями, ерозивно-виразкова, стадія епітелізації [26].

Диференційна діагностика ХРАС проводиться з герпетичним стоматитом (маленькі ділянки ураження, розташовані у великій кількості згруповано), багатоформною ексудативною еритемою (поліморфізм висипань, на тілі кокардоформні елементи), хронічними травматичними ерозіями та виразками (шкідливі звички прикусувати слизову оболонку порожнини рота, наявність гострих країв пломб), проявами вторинного сифілісу (наявність безболісних папул), медикаментозним стоматитом (катаральне запалення всієї слизової оболонки порожнини рота, зв'язок з прийомом лікарських препаратів), синдромом Бехчета (тріада ураження: слизова оболонка порожнини рота, статеві органи, кон'юнктива ока) [19, 26].

На сьогоднішній день для вибору лікувальної тактики ХРАС необхідно провести адекватну діагностику для того, щоб виключити системні захворювання і за необхідності призначити загальне лікування [178, 191].

Успіх лікування ХРАС забезпечується за рахунок підбору індивідуальної комплексної патогенетичної фармакотерапії у відповідності з

перебігом захворювання та врахування загальносамотичного стану пацієнта [24]. Афти на слизовій оболонці порожнини рота можуть виникати як симптоми загальних захворювань, тому консультація суміжних спеціалістів, поглиблене обстеження є необхідним у виборі тактики лікування [27].

Серед критеріїв оцінки ефективності лікування є склад мікробної флори слини, рівень секреторного IgA, фагоцитарна активність лейкоцитів [62].

Місцеве лікування ХРАС проводиться за принципами лікування виразково-некротичних уражень, спрямоване на зменшення інтенсивності больових відчуттів, прискорення епітелізації афт та запобігання вторинної інфекції. [19, 79, 108]. Об'єм лікування залежить від тяжкості симптомів і числа афтозних виразок та включає санацію вогнищ хронічної інфекції. Рациональним є використання антисептиків для полоскання порожнини рота (хлоргекседин 0,05%), протизапальної терапії (зрошення уражень слизової оболонки порожнини рота спреєм Тантум верде), нестероїдних протизапальних паст [52, 85].

Обов'язковим етапом є професійна гігієна, усунення травматичних факторів (в тому числі ділянок ретенції зубного нальоту) та санація хронічних вогнищ інфекцій, а також навчання та підбір засобів індивідуальної гігієни. Рекомендовано використовувати зубні пасти без лаурил сульфат натрію, тому що доведено що він може викликати загострення ХРАС [19, 26].

Важливим у період загострення хвороби дотримуватися дієти, виключити з раціону гостру, грубу їжу, що може подразнювати слизову оболонку порожнини рота. Призначають засоби, що покращують травлення (мінеральна вода, ферментні препарати) [19, 112].

Довготривалий перебіг ХРАС може супроводжуватися зміною мікробіологічного статусу, тому доцільним є призначення еубіотиків місцевої дії (Ацелак), а також системної дії (Хілак форте) [47, 51].

Враховуючи наявність дисбалансу імунної системи, обґрунтованим є включення в комплексне лікування імунокорегуючих препаратів: Декаріс, Галавіт та ін. [56, 87]. За даними Sun A. [189] застосування декарісу в профілактиці ХРАС сприяє зниженню частоти рецидивів та нормалізації клітинного імунітету. Існує протилежна думка з приводу ефективності даного препарату [198]. Це пов'язано з тим, що малі дози мають імуностимулюючу дію, а великі дози діють як імунодепресанти.

У дослідженні Савичука О. В. доведено, що використання пробіотика Біоспорин, препарату Теком та імуномодуляторів бактеріального походження (Імудон) в комплексній загальній та місцевій терапії ХРАС сприяє стійкій ремісії ХРАС у 69% пацієнтів, відновленню колонізаційної резистентності порожнини рота, зменшення специфічних антитіл класів IgA, IgG до *H. Pylori* [51].

Одним з ведучих напрямків в лікуванні ХРАС є гіпосенсибілізуюча терапія. При виявленні у пацієнта підвищеної чутливості до бактеріального алергену, необхідно призначити специфічну гіпосенсибілізуючу терапію цим алергеном. В якості засобів неспецифічної десенсибілізації використовують тіосульфат натрію, антигістамінні препарати та препарати кальцію [7].

Кортикостероїдні препарати застосовують для лікування деформуючих форм ХРАС [158]. Для підвищення неспецифічної реактивності організму рекомендовано включення лізоциму, метилурацилу, а також плазморефрез та аутогемотерапія [6].

Ефективним при лікуванні ХРАС є призначення інгібіторів простагландинів, що мають знеболюючу, десенсибілізуючу дію. Хорошим ефектом володіють мефенамінова кислота (по 0,5г 3 рази на добу), піроксан (0,015 г 2 рази на добу) та ін. [64]. Досить часто призначають адреноблокатори в маленьких дозах, для блокування ацетилхоліну використовують М-холіноблокатори (атропін) [32].

Ведуче місце в лікуванні ХРАС займає вітамінотерапія, зокрема вітаміни групи В та С [129, 160].

За даними Рабинович О. Ф. використання бактеріальних антигенів, як стимуляторів імунної системи має високі результати лікування ХРАС. Для імунотерапії застосовують бактеріальні алергени золотистого стафілокока, піогенного стрептококу, кишкової палочки [45, 46].

На початковій стадії ХРАС широко застосовують антисептики у вигляді аплікацій та полоскань [5]. Препарат діоксидин має прямий бактерецидний ефект по відношенню до грампозитивної та грамнегативної мікрофлори. Концентрація антисептика має бути меншою у разі тяжкого перебігу ХРАС [8].

Використання комплексних гомеопатичних препаратів для лікування ХРАС стимулюють обмін речовин, мають протизапальну, антимікробну, імуностимулюючу, регенеруючу та знеболюючу дії. Найчастіше в стоматологічній практиці призначають препарат Траумель С у вигляді крапель (по 10 крапель 3 рази на добу), таблеток сублінгвально (по 1 таблетці 3 рази на добу) або мазі [1, 26].

Хоружа Р. Ю. запропонувала для невідкладної медичної допомоги пацієнтам з ХРАС використовувати гель “Холісал” (в якості апліката) разом із спиртово-ефірною настоянкою із прополісу, яка попередньо збагачувалась метронідазолом, що призводить до відчутного лікувального ефекту, а саме швидке зникнення больових відчуттів, зниження ризиків приєднання вторинної інфекції та пришвидшення епіталізації афт [66].

На другій стадії перебігу ХРАС обґрунтовано застосовувати препарати, що стимулюють регенерацію слизової оболонки порожнини рота, такі як вінілін, вітамін А, метилурацил. Гарний ефект досягнуто при застосуванні мазі Солкосерил, що прискорює ріст грануляцій та епітелізацію афт [5].

Ткачук Н. І. та співавт. [57] включили в комплексне лікування ХРАС зубний еліксир з хлорогеновою кислотою, що дало можливість прискорити загоєння афт на 1,5 доби, сприяти активізації антимікробної (збільшити активність лізоциму в 2,5 рази), антиоксидантної (збільшити активність каталази в 3 рази) системи та поліпшити стан гігієни порожнини рота.

У пацієнтів з ХРАС, які страждають частими рецидивами захворювання, доцільним є проведення 2 – 3 рази на рік лікувально-фізіотерапевтичних курсів, таких як фотофорез, лазер, магнітно-лазерне опромінення, враховуючи етіологію та патогенез захворювання, для активації резервних та адаптивних можливостей організму [29, 42]. Використання фотодинамічної терапії є ефективним методом у боротьбі з патогенними організмами та пришвидшує епітелізацію афт [26].

Профілактика ХРАС включає санацію порожнини рота, лікування захворювань пародонту, адекватне протезування, лікування захворювань ЛОР-органів, шлунково-кишкового тракту з метою усунення хронічних вогнищ запалення [30, 55]. Людям з гіперчутливістю до лікарських та побутових алергенів, слід уважно та обережно застосувати засоби гігієни, сульфаніламідні препарати та антибіотики. Схильні до ХРАС пацієнти мають обмежувати сильні психічні та фізичні навантаження, переохолодження [30, 54].

Комплексні методи лікування спряють подовженню термінів ремісії, зниженню тяжкості ХРАС, скороченню термінів епітелізації та зменшенню розмірів та кількості уражень. Для отримання задовільних результатів лікування, необхідно повторювати курси комплексної терапії, враховуючи наявність соматичної патології, стан імунної системи. Консультації суміжних спеціалістів є обов'язковими для вибору індивідуальної загальної та місцевої терапії ХРАС [53].

1.2 Особливості патогенезу, клінічного перебігу, діагностики та лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона

Захворювання слизової оболонки порожнини рота, поєднані з ураженням функціональних систем організму, відображають вплив супутньої

патології на перебіг основного захворювання. Іноді такі ураження можуть бути ранніми клінічними ознаками основного захворювання та виникати ще до появи об'єктивних симптомів. Прояви з боку порожнини рота можуть допомогти в діагностиці та моніторингу активності захворювання, в той час як їх ігнорування може призвести до неточної діагностики та малоефективних методів лікування.

Аналіз вітчизняних та зарубіжних літературних джерел за останні роки свідчать про те, що хронічний рецидивуючий афтозний стоматит найбільш часто зустрічається при захворюваннях ШКТ, зокрема при хворобі Крона [2, 27].

Хвороба Крона – хронічне неспецифічне запалення шлунково-кишкового тракту, яке вражає всі його відділи, зокрема, частіше кінцевий відділ тонкої або товстої кишок та ротової порожнини [18]. Хвороба Крона переважно спостерігається у віці 20-40 років. Жінки більш схильні до захворювання, ніж чоловіки. Поширеність хвороби Крона у розвинутих країнах Європи (Німеччині, Швеції, Великобританії) та США варіює в межах 30 – 50 випадків на 100000 населення [97]. За останні 20 років спостерігається тенденція до зростання кількості пацієнтів з цим захворюванням. За даними Захараша М. П. розповсюдженість хвороби Крона в Україні складає 8 – 10 на 100000 населення [22].

Не дивлячись на те, що домінуючими симптомами при хворобі Крона є кишкові розлади, у третини пацієнтів спостерігаються позакишкові прояви, зокрема, з боку суглобів, шкіри, очей та порожнини рота. Ураження порожнини рота при хворобі Крона може досягати 40% [2, 13, 59, 127].

Етіопатогенез хвороби Крона є багатофакторним і досі остаточно не встановленим [18, 22]. Серед основних факторів виділяють порушення імунітету, генетична схильність, мікробні фактори та негативний вплив навколишнього середовища [9].

В патогенезі хвороби Крона роль кишкової мікрофлори розглядається як один із стимулюючих факторів, який призводить до патологічної імунної

відповіді, а також з позиції стимуляції медіаторів запалення бактеріальними ендотоксинами – ліпополісахаридами або олігопептидами клітинних оболонок бактерій, що викликають міграцію клітинних елементів у вогнище запалення [25, 41, 50].

Важливе значення у розвитку захворювання має генетична схильність, що підтверджується високою частотою захворюваності членів сім'ї та у монозиготних близнюків (5 – 9%) [50].

Істотну роль в патогенезі хвороби Крона має порушення імунного статусу. Змінюється співвідношення секреції IgG та IgA за рахунок збільшення IgG. При цьому в організмі з'являються антитіла (імуноглобуліни класу G) до епітелію тонкої і товстої кишок і сенсibiliзовані до антигенів слизової оболонки товстої кишки [25]. Внаслідок зниження рівня секреторного імуноглобуліну в ШКТ розвивається запальний процес з послідовним утворенням виразок, некрозів, кишкових кровотеч. Одночасно в результаті аутоімунних механізмів розвиваються позакишкові прояви хвороби, зокрема, ураження слизової оболонки порожнини рота [23, 63].

У деяких роботах взагалі не встановлено різниці у вмісті сироваткових Ig при хворобі Крона, хоча було відмічено, що у пацієнтів із хворобою Крона вміст IgG нижчий, а IgA – більший порівняно з хворими на неспецифічний виразковий коліт [36]. Деякі автори вказують, що у хворих з підвищеним вмістом IgG частіше настає ремісія, а при підвищеному рівні IgA це захворювання частіше набуває хронічного перебігу [61, 96, 184].

Порушення клітинного імунітету відбувається за рахунок селективної антигенної активації різних субпопуляцій Т-лімфоцитів. Наявність цих активованих клітин є наслідком патологічної імунної відповіді на підвищену стимуляцію чужорідними антигенами. Розвиток імунного запалення може бути пов'язаний з порушенням балансу цитокінів, за рахунок збільшення прозапальних цитокінів [25].

В діагностиці хвороби Крона використовуються різні сучасні методи дослідження такі, як КТ, МРТ, відеокапсульна ендоскопія, двобалонна

ентероскопія, ілеоколоноскопія з біопсією та морфологічним дослідженням патологічно зміненої слизової оболонки кишківника.

Діагностична цінність ретгенологічних методів (КТ, МРТ) при хворобі Крона складає близько 30%, тоді як використання капсульної ендоскопії дає можливість встановити діагноз у 72% пацієнтів [94, 123]. Використання двобалонної ентроскопії для діагностики хвороби Крона дає можливість прямої візуальної оцінки слизової оболонки тонкого кишківника та взяття біопсійного матеріалу для морфологічного дослідження. Недоліком є технічні труднощі проведення, значна тривалість, але за наявності патологічно зміненої слизової в середніх та верхніх відділах тонкого кишечника, взяття біопсії можливе лише при виконанні двобалонної ентроскопії.

Колоноскопія з оглядом термінального відділу клубової кишки у 75 – 80% дає можливість виявити патологічно змінену слизову термінального відділу тонкого кишечника при хворобі Крона та взяти біопсію для морфологічного дослідження [150].

Морфологічне дослідження патологічно зміненої слизової кишечника при хворобі Крона дає можливість виявити гранулематозне запалення, яке є характерним для хвороби Крона. Саме морфологічне підтвердження діагнозу хвороби Крона з наявністю гранулематозного запалення остаточно підтверджує діагноз та дозволяє призначити специфічне лікування, зокрема крім нестероїдних та стероїдних протизапальних препаратів, препаратів групи месалазинів [23, 63, 195].

Згідно із дослідженням, проведеним Nobrega V та співавт. [159], в яке було включено 306 пацієнтів із запальними захворюваннями кишківника, від появи перших симптомів захворювання (втрата маси тіла, діарея, біль в животі, астенія, домішки крові в калі) до встановлення діагнозу проходить в середньому 23 місяці. В період загострення у 41,6% пацієнтів спостерігаються позакишкові прояви [61, 159].

Патогенез позакишкових проявів хвороби Крона ще остаточно не з'ясовано. Виявляється, що запалена слизова оболонка кишківника може викликати імунологічні реакції [97]. Мікроорганізми можуть проникати через слизову оболонку кишківника та викликати вторинну імунну відповідь Клітини, що здійснюють цю відповідь, не відрізняють епітопи бактерій, від таких у суглобах та шкірі [97]. У пацієнтів з позакишковими проявами хвороби існує також генетична схильність до розвитку захворювання [75, 172]. Було виявлено взаємозв'язок між екстраінтестинальними проявами хвороби Крона і локусами головного комплексу гістіосумісності (HLA-A2, HLA-DR1 і HLA-DQw5).

Крім того, доведено, що протягом 15 років перебігу запального захворювання кишківника відбувається збільшення частоти розвитку позакишкових проявів, особливо цьому сприяє позитивний сімейний анамнез та наявність ураженої ділянки поза межами кишківника [73].

Зміни слизової оболонки порожнини рота при хворобі Крона зустрічаються у 40% пацієнтів і виявляються клінічно у вигляді афтозних виразок на внутрішній поверхні щік, губ, язика [38, 73, 127]. У 60% пацієнтів ураження слизової оболонки порожнини рота з'являються раніше за зміни у слизовій кишківника та відповідно кишкові симптоми, а у третини пацієнтів вони є первинними проявами хвороби Крона [2, 13]. До встановлення остаточного діагнозу хвороби Крона в середньому проходить 4,5 – 8,3 місяці [2].

У 1969 році Dues вперше описав клінічні прояви запалення слизової оболонки порожнини рота при хворобі Крона [118,157]. В цьому ж році Dudeneu на одному з наукових форумів доповідав про ураження порожнини рота у пацієнтів з хворобою Крона, а саме наявність набряклої, рожевої грануляційної тканини на слизовій оболонці порожнини рота [100]. В 1972 році Varley вперше описав афтозний стоматит при відсутності проявів з боку кишківника [138].

Ураження з боку порожнини рота частіше зустрічаються при хворобі Крона, у порівнянні з виразковим колітом, більш поширені у дітей [127].

Відомі специфічні та неспецифічні ураження слизової оболонки порожнини рота при запальних захворюваннях кишківника [139]. Найбільш частою локалізацією уражень з боку ротової порожнини є слизова оболонка щік, губ, вестибулярний край ясен, ретромолярна ділянка. Специфічні ураження ґрунтуються на гранулематозних змінах, що підтверджуються гістологічними дослідженнями біоптатів слизової оболонки порожнини рота та слизової оболонки кишківника. Ці прояви менше розповсюджені, ніж неспецифічні ураження, і можуть проявлятися одночасно з кишковими симптомами чи передувати їм на декілька років [103, 137].

До неспецифічних уражень слизової оболонки порожнини рота при хворобі Крона відносять хронічний рецидивуючий афтозний стоматит. Клінічно він проявляється у вигляді афт, що мають форму не глибоких, круглих виразок, оточених еритематозним вінчиком, покритих фібринозним нальотом [33, 194]. Афти супроводжуються больовим синдромом, болем під час прийому їжі та складністю проведення гігієни порожнини рота [197]. Домінування ураження слизової оболонки порожнини рота може тривати протягом 6 – 8 місяців без патологічних змін з боку кишківника, що вимагає проведення диференційної діагностики.

При проведенні диференційної діагностики хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту у пацієнтів з хворобою Крона, необхідно також включити всі інші захворювання, що можуть викликати гранулематозні реакції в порожнині рота [188]. Найбільш часто це може бути реакція на чужорідне тіло, тобто стоматологічні матеріали, такі як амальгама чи ендодонтичні пломбувальні матеріали. Серед інфекційних захворювань, зокрема, при туберкульозі можуть спостерігатися подібні ураження слизової оболонки порожнини рота. Спеціальні методи діагностики, включаючи фарбування кислотостійких мікобактерій, шкірна проба Манту, посів

мокроти та рентгенографія грудної клітини дадуть можливість точно поставити діагноз «туберкульоз ротової порожнини» [161].

Лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона завжди спрямоване на лікування та контроль основного захворювання [13].

Загальне лікування хвороби Крона включає призначення 5-аміносаліцилатів (Сульфасалазин) або месалазина (Пентаса) по 1.0 гр 3 – 4 рази на добу, нестероїдних протизапальних засобів (Диклофенак), будесонід (Буденофальк) по 9мг на добу. У разі середніх та тяжких форм перебігу призначають кортикостероїдні препарати (Преднізолон) по схемі, антибактеріальні препарати (Ципрофлоксацин, Метрогіл), імуномоделюючих препарати [22, 151]. Пацієнтам призначається дієта залежно від переважаючої клініки (діарея або стеноз). Виключаються молочні продукти, овочі та фрукти [116, 118].

Місцеве лікування уражень порожнини рота спрямоване на зменшення інтенсивності больових відчуттів, прискорення епітелізації афт та запобігання вторинної інфекції. [78, 107]. Об'єм лікування залежить від тяжкості симптомів і числа афтозних виразок та включає санацію вогнищ хронічної інфекції. Раціональним є використання антисептиків для полоскання порожнини рота (хлоргекседин 0,05%), протизапальної терапії (зрошення уражень слизової оболонки порожнини рота), нестероїдних протизапальних паст [52, 126]. Крім того, фізіотерапевтичні процедури, такі як озонотерапія та низькочастотна лазерна терапія, можуть бути використані для полегшення болю і прискорити загоєння уражень [71].

Резюме

ХРАС при хворобі Крона спостерігається у 40% пацієнтів і проявляється у вигляді афтозних виразок на внутрішній поверхні щік, губ, язика. Ураження слизової оболонки порожнини рота можуть з'являтися раніше змін на слизовій оболонці кишківника та бути первинними проявами.

У зв'язку з цим особливо важливою є своєчасна діагностики ХРАС при хворобі Крона. Крім цього, діагностика ХРАС при хворобі Крона часто обмежується лише оцінкою наявних змін слизової оболонки порожнини рота. Для остаточного встановлення діагнозу ХРАС при хворобі Крона переважно не виконується морфологічне дослідження ураженої слизової оболонки порожнини рота.

Результати лікування ХРАС при хворобі Крона свідчать про те, що частота рецидивів є досить високою (90%).

У зв'язку з цим актуальним стає розробка діагностично-лікувального алгоритму при хворобі Крона з метою підвищення ефективності як діагностики, так і лікування.

Результати даного розділу викладені в наступних публікаціях:

1. Волосовець ТМ, Фелештинська ОЯ. Хронічний рецидивуючий афтозний стоматит при хворобі Крона. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;27:128-34.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Загальна характеристика пацієнтів

Проведено аналіз результатів обстеження та лікування 102 пацієнтів з ХРАС за період з 2016 по 2020 роки. Вік пацієнтів від 18 до 65 років (середній вік $33,3 \pm 2,1$). Серед них жінок було 60 (58,8%), чоловіків – 42 (41,2%). В залежності від результатів обстеження та лікувальної тактики пацієнти були розділені на дві групи.

Першу, основну групу складала 52 пацієнти з ХРАС при хворобі Крона. Вік пацієнтів від 18 до 65 (середній вік $31,8 \pm 2,3$), серед них жінок – 29 (55,8%), чоловіків – 23 (44,2%).

Другу, групу порівняння складала 50 пацієнтів з ХРАС, який не пов'язаний з хворобою Крона. Вік пацієнтів від 18 до 65 років (середній вік $34,7 \pm 1,8$), серед них жінок – 31 (62%), чоловіків – 19 (38%). Групи пацієнтів були співставні за статевим ($p=0,397$) та віковим складом ($p=0,319$).

Розподіл пацієнтів з ХРАС за віком і статтю наведено в таблиці 2.1

З метою вивчення клінічних проявів з боку порожнини рота та їх поєднання з розладами кишківника при загостренні хвороби Крона було обстежено 86 пацієнтів з хворобою Крона за період з 2016 по 2020 роки. Вік пацієнтів від 18 до 65 років (середній вік $31,4 \pm 2,1$). Жінок було 54 (62,8%), чоловіків – 32 (37,2%). Діагноз хвороба Крона у пацієнтів цієї групи було встановлено за результатами клінічних, ендоскопічних та морфологічних методів обстеження кишківника та консультативного висновку лікаря-гастроентеролога та хірурга.

Таблиця 2.1

Розподіл пацієнтів з ХРАС основної та групи порівняння за віком та статтю

Вік	Групи пацієнтів			
	Основна група		Група порівняння	
	ж	ч	ж	ч
18 – 30 років	12 (41,4%)	7 (30,4%)	10 (32,3%)	8 (42,1%)
31 – 40 років	11 (37,9%)	13 (56,5%)	13 (41,9%)	6 (31,6%)
41 – 65 років	6 (20,7%)	4 (17,4%)	8 (25,8%)	5 (26,3%)
Всього	29 (55,8%)	23 (44,2%)	31 (62%)	19 (38%)

2.2 Методи досліджень

Обстеження пацієнтів виконувалось з використанням загальноклінічних, лабораторних, імунологічних, морфологічних та ендоскопічних методів дослідження. Загальноклінічне обстеження включало вивчення скарг, анамнезу захворювання, враховувались скарги з боку слизової оболонки порожнини рота та шлунково-кишкового тракту, їх поєднання, тривалість ремісій та частоту рецидивів афт, перебіг основного захворювання, наявність супутньої патології. Під час огляду порожнини рота визначали наявність змін з боку слизової оболонки порожнини рота, язика, щік, піднебіння.

Лабораторні методи дослідження включали виконання загального і біохімічного дослідження крові та ін.

Вивчення функціонального стану В-лімфоцитів проводили в лабораторії Київської обласної клінічної лікарні. Визначали рівень основних класів сироваткових імуноглобулінів Ig G, Ig A, Ig M методом простої радіальної імунодифузії в гелі за G. Mancini et al., 1965 [135]. В основі методу лежить утворення нерозчинного комплексу виявляемого імуноглобуліну зі специфічними до нього моноспецифічними антисироватками в тонкому шарі агару. Преципітат має форму візуально видимого кільця, діаметр якого прямо пропорційний логарифму концентрації антитіла, що визначається. Для постановки реакції використовували кролячі моноспецифічні антисироватки та стандарти імуноглобулінів.

Морфологічне дослідження уражених ділянок слизової оболонки порожнини рота та уражених ділянок слизової оболонки кишківника проводилось на кафедрі патологічної та топографічної анатомії НМАПО імені П. Л. Шупика (завідувач кафедри професор Дядик О. О.).

Біопсія афт слизової оболонки порожнини рота для морфологічного дослідження виконувалася у пацієнтів обох груп за їх згодою. Під інфільтраційною анестезією Sol. Ubistesini 4% 0,3 мл та антисептичної обробки слизової оболонки порожнини рота розчином “Декасан”, проводили взяття матеріалу з афт слизової оболонки порожнини рота конхотомом або скапелем, брали фрагменти тканин розміром 4 – 5 мм та відправляли для морфологічного дослідження.

Шматочки тканин слизової оболонки порожнини рота фіксували в 10%-му розчині нейтрального забуференого формаліну (рН 7,4) протягом 24-36 годин, матеріал проводився по загально прийнятій методиці, заливався в парафін. З парафінових блоків на ротаційному мікротомі HM 325 (Thermo Shandon, Англія) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 3-4 мкм, їх забарвлювали гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за Ван Гізоном, ставили PAS-реакцію [130, 131].

Для визначення фенотипу клітинного інфільтрату біопсійного матеріалу слизової оболонки порожнини рота проводили імуногістохімічне дослідження

(ІГХД). Для проведення ІГХД зрізи поміщалися на адгезивні скельця Super Frost Plus (Menzel, Німеччина). Для високотемпературної обробки епітопів антигенів використовувались цитратний буфер з рН6, EDTA буфер, рН8. Нами було використано антитіла та систему детекції UltraVision Quanto HRP, хромоген ДАБ Quanto виробництва Thermo Fisher Scientific (США). Моноклональні мишачі антитіла (МАТ) до CD68/маркер макрофагів (клон КР1), моноклональні кролячі антитіла до CD8⁺/маркер Т-лімфоцитів-супресорів (3В5). Інтерпретацію отриманих результатів – наявність, та ступень експресії МАТ оцінювали за загально прийнятими критеріями [132, 133, 134].

Патоморфологічне дослідження та фотоархівування проводили із використанням світлооптичних мікроскопів «ZEISS» (Німеччина) з системою обробки даних «Axio Imager. A2» при збільшені об'єктивів 5x, 10x, 20x, 40x, біноккулярної насадки 1,5 та окулярів 10 з камерою ERc 5s, «Carl Zeiss» Primo Star з камерою Axioscam105 color.

З метою визначення локалізації уражень слизової оболонки тонкого кишківника у пацієнтів з хворобою Крона виконувалася відеокапсульна ендоскопія. Дослідження проводилося на кафедрі хірургії та проктології НМАПО імені П. Л. Шупика на клінічній базі Київської обласної клінічної лікарні з використанням відеокапсульної системи ОМОН 1.

Після спеціальної підготовки кишківника, пацієнт ковтає одноразову стерильну відеокапсулу, яка природнім шляхом проходить по шлунково-кишковому тракту та автоматично робить кольорові фото слизової оболонки тонкого кишківника, що дозволяє в реальному часі отримати зображення слизової оболонки тонкого кишківника. Дослідження триває близько 8 годин, капсула виконує до 65000 знімків високої якості, які записуються та зберігаються на пристрій, який знаходиться в жилеті, одягнутому на пацієнта. В кінці дослідження проводиться аналіз отриманих результатів за допомогою спеціальної програми на комп'ютері. За результатами відеокапсульної ендоскопії встановлюється локалізація патологічно зміненої слизової оболонки тонкого кишківника. Втих випадках, якщо патологічно змінена ділянка

знаходиться у верхніх відділах тонкого кишківника, не досягаючи 20 см до іліоцекального кута, виконується ентероскопія з біопсією. В разі більш низької локалізації патологічно зміненої ділянки кишківника виконується колоноскопія.

Для оцінки стану слизової оболонки товстої кишки та термінального відділу здухвинної кишки та їх біопсії у разі виявлення патологічних змін пацієнтам основної групи виконувалася колоноскопія. Колоноскопія проводилася на кафедрі хірургії та проктології НМАПО імені П. Л. Шупика на клінічній базі Київської обласної клінічної лікарні з використанням відеокколоноскопа Pentax EC-380 LKp. Підготовку кишківника до дослідження виконували з використанням препарату “Ендофальк” за відповідною схемою. Під загальною анестезією колоноскоп вводився через пряму кишку та проводився огляд сигмоподібної, нисхідної, попереково-ободової, висхідної, сліпої кишки та термінального відділу здухвинної кишки. Візуально оцінювався стан слизової оболонки кишківника та за наявності вогнищево змінених ділянок слизової виконувалася біопсія з подальшим морфологічним дослідженням.

Остаточний діагноз ХРАС при хворобі Крона встановлювався за розробленим алгоритмом діагностики, який включав вивчення скарг, анамнезу, оцінку об'єктивних змін слизової оболонки порожнини рота, лабораторні дослідження крові, імунологічні дослідження слини та крові, морфологічне дослідження патологічно зміненої слизової оболонки порожнини рота, які співставлялись з результатами морфологічного дослідження уражених ділянок слизової оболонки кишківника, отриманих після відеокапсульної ендоскопії та колоноскопії (Волосовець ТМ, Дядик ОО, Фелештинська ОЯ, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Спосіб діагностики хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона. Патент України №130881. 2018 груд. 26).

2.3 Способи лікування

Лікування ХРАС при хворобі Крона у пацієнтів основної групи виконувалося за розробленим нами алгоритмом (Волосовець ТМ, Фелештинська ОЯ, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Спосіб лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона. Патент України №143101. 2020 лип. 10).

Алгоритм лікування ХРАС при хворобі Крона включав місцеве лікування патологічно зміненої слизової оболонки порожнини рота та загальне спеціальне лікування. Місцева протизапальна терапія: антисептичні полоскання (хлоргекседин 0,05%) 4-6 разів на добу, аплікації уражених ділянок слизової оболонки порожнини рота нестероїдним протизапальним засобом (гель Холісал) 3 рази на добу, зрошення слизової оболонки порожнини рота протизапальними засобами (спрей Тантум Верде) 3-4 рази на добу, аплікації знеболюючим препаратом у разі больового синдрому (Камістад-гель), аплікації препаратом, який стимулює епітелізацію слизової оболонки порожнини рота (Аекол) 3 рази день на 4 - 5 добу лікування. Місцеве лікування поєднувалось із загальним спеціальним лікуванням, що включало протизапальний препарат групи месалазинів (Пентаса по 1.0 г 4 рази на добу впродовж місяця), десенсибілізуючу терапію (Супрастин 25мг по 1 таблетці 3 рази на добу). В разі тяжкого перебігу ХРАС при хворобі Крона призначали стероїдні препарати (Преднізолон 30 мг на добу).

В групі порівняння лікування пацієнтів проводилось з використанням лише місцевих антисептичних, протизапальних, кератопластичних засобів, які були подібними до тих, що використовувалися в основній групі.

Оцінка результатів ефективності лікування пацієнтів з ХРАС при хворобі Крона з використанням розробленого діагностично-лікувального алгоритму виконувалась шляхом врахування термінів регресії місцевих ознак запалення слизової оболонки порожнини рота, тривалістю ремісій та

частотою рецидивів за період 1, 3, 6, 9, 12 місяців шляхом повторних оглядів та анкетування та порівнювалась з результатами традиційних методів лікування.

2.4 Статистичні методи обробки отриманих даних

Первинний матеріал дослідження представлено у вигляді індивідуальних форм, в яких проводилась реєстрація даних для кожного пацієнта. На основі паперових реєстраційних форм була створена база в Excel, яка використовувалась для статистичного аналізу. Статистичний аналіз проведено з використанням ліцензійного пакету Stata 12.

При проведенні базового статистичного аналізу для визначення описових характеристик статистичної сукупності використано методи варіаційної статистики.

Описова статистика якісних характеристик наведена у вигляді абсолютних чисел (n) та розподілів у %. Описова статистика для кількісних ознак наведена у вигляді середньої арифметичної (M), стандартного відхилення та середньої похибки середніх величин (m). Також визначали довірчі інтервали (95%ДІ).

У випадку порівняння якісних (частотних) характеристик між групами та оцінка вірогідності різниці між групами проводили за критерієм χ^2 - квадрат та точним критерієм Фішера. Аналіз кількісних ознак і їх порівняння проводили за параметричним (t-test) і непараметричними критеріями (тестом Манна-Уїтні для міжгрупових порівнянь). Основою вибору параметричного чи непараметричного методу аналізу було визначення характеру (нормальності) розподілу показників за критерієм Шапіро-Уїлка та врахування числа спостережень в групах.

Для порівняльної оцінки ризику розвитку рецидивів визначали показник відношення шансів (OR – odds ratio) та 95% довірчий інтервал і

статистичну значимість результату (p). Для порівняльного аналізу тривалості часових періодів безрецидивного перебігу захворювання застосували методику Каплана-Майєра.

Статистична значимість отриманих результатів визначалась граничним ризиком похибки не вище 5% ($p < 0,05$).

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО РЕЦИДИВУЮЧОГО АФТОЗНОГО СТОМАТИТУ ПРИ ХВОРОБИ КРОНА

3.1 Клінічні прояви з боку порожнини рота при загостренні хвороби Крона

Патологічні зміни слизової оболонки порожнини рота та червоної кайми губ є частими проявами захворювань ШКТ, зокрема, хвороби Крона. Зміни слизової оболонки порожнини рота при хворобі Крона проявляються клінічно переважно у вигляді афтозних виразок на слизовій оболонці щік, язика та внутрішній поверхні губ [2, 127]. Афти на слизовій оболонці порожнини рота можуть виникати до появи симптомів основного захворювання, або бути первинними його проявами. Це утруднює діагностику, не встановлюється характер запалення слизової оболонки порожнини рота та його можливий зв'язок з хворобами ШКТ. Результатом пізньої діагностики основного захворювання є пізнє призначення спеціального лікування. Крім цього, при лікуванні основного захворювання, зокрема, хвороби Крона часто не проводиться місцеве лікування патологічних змін з боку слизової оболонки порожнини рота. У зв'язку з цим актуальним стає вивчення особливостей клінічного перебігу патологічних змін з боку порожнини рота при хворобі Крона з метою своєчасної діагностики та призначення спеціального лікування [14].

Проведено аналіз частоти клінічних проявів з боку порожнини рота при загостренні хвороби Крона у 86 пацієнтів віком від 18 до 65 років (середній вік $31,4 \pm 2,1$). Серед них жінок було 54 (62,8%), чоловіків – 32 (37,2%).

Вивчались скарги з боку порожнини рота, анамнез захворювання, результати об'єктивного дослідження та лабораторних досліджень крові (загальний та біохімічний аналізи крові). Крім цього, у всіх пацієнтів вивчались клінічні прояви хвороби Крона з боку кишківника, виконувалася капсульна ендоскопія кишківника, колоноскопія з біопсією уражених ділянок слизової оболонки кишківника та морфологічним дослідженням біоптатів. Клінічні прояви хвороби Крона з боку порожнини рота співставлялись та порівнювались з клінічними проявами з боку кишківника.

Лікування призначалось відповідно до отриманих результатів клініко-лабораторних та морфологічних досліджень.

Результати вивчення клінічних проявів з боку порожнини рота та кишківника при загостренні хвороби Крона наведено в діаграмі (рис. 3.1).

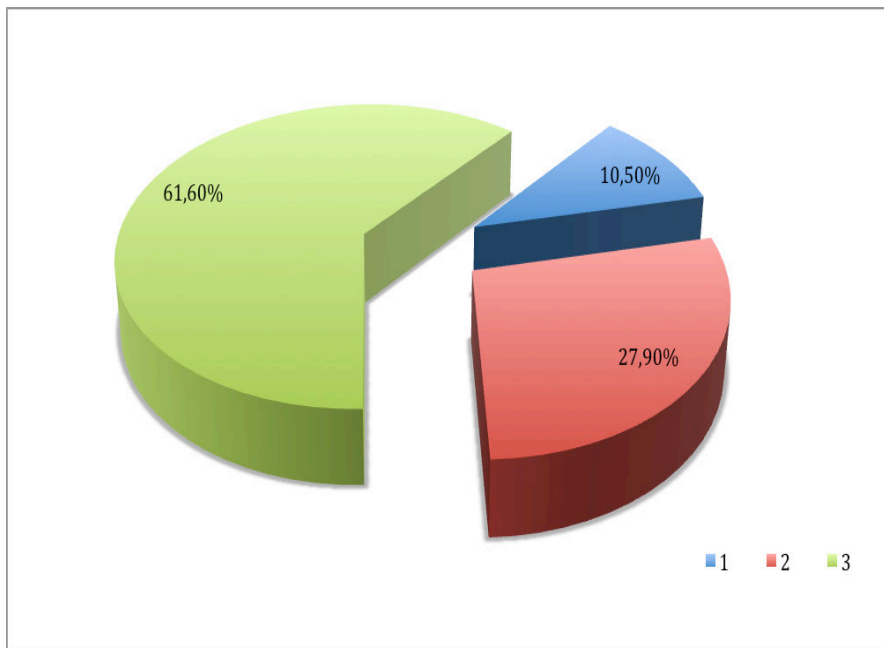


Рис. 3.1. Діаграма. Частота клінічних проявів хвороби Крона з боку порожнини рота та кишківника

- 1 – хронічний рецидивуючий афтозний стоматит
- 2 – інші прояви хвороби Крона з боку ротової порожнини
- 3 – прояви хвороби Крона з боку кишківника

Результати вивчення клінічних проявів при загостренні хвороби Крона з боку порожнини рота серед 86 пацієнтів показали, що у 33 (38,4%) спостерігалися зміни на слизовій оболонці порожнини рота. Пацієнти скаржилися на біль та печіння під час прийому їжі та розмові, наявність виразок та афт на слизовій оболонці, нальоту на язиці, тріщин на губах. Під час об'єктивного дослідження виявилось, що серед них у 9 пацієнтів спостерігалися зміни на слизовій оболонці порожнини рота у вигляді афт (рис. 3.2). Афти на слизовій оболонці щік були виявлені у 4 пацієнтів, на внутрішній поверхні нижньої губи та бічній поверхні язика у 4 та у одного - на язиці та щоці. Переважно афти мали круглу або овальну форму, діаметром від 5 до 10 мм, оточені запальним вінчиком червоного кольору, покриті фібринозним нальотом, навколо афти визначалася інфільтрація слизової оболонки. При пальпації афти різко болісні, м'які [14].



Рис. 3.2. Пацієнт Н. Афти на слизовій оболонці щоки при хворобі Крона

Крім цього, серед цієї групи пацієнтів у 24 на слизовій оболонці щік спостерігалися ділянки гіперемії з явищами ціанозу, які поєднувалися у 14 пацієнтів проявами на червоній облямівці губ у вигляді лінійних тріщин різної глибини та локалізації (серединні, у кутах рота), а у 11 пацієнтів на язичі визначали незначну кількість нальоту, набряк, про що свідчили відбитки зубів на боковій його поверхні, на спинці язика були присутні ділянки десквамації та атрофії сосочків.

При вивченні анамнезу та клінічного перебігу хвороби Крона серед 86 пацієнтів виявилось, що у 19 (22,1%) пацієнтів прояви з боку порожнини рота передували на $8 \pm 1,2$ днів симптомам з боку кишківника. У 14 (16,3%) пацієнтів клінічні прояви з боку порожнини рота маніфестували з кишковими розладами. У 53 (61,6%) пацієнтів при загостренні хвороби Крона спостерігався біль у животі, який переважно локалізувався в навколупупкової або здухвинній ділянках. 24 пацієнти відмічали постійний біль, а 39 - періодичний відповідно. Серед них тупий характер болю мав місце у 38 пацієнтів, спастичний, що посилювався після прийому їжі у 17, гострий біль відзначали 8 пацієнтів. У 58 (67,4%) пацієнтів із загостренням хвороби Крона спостерігалась діарея з домішками крові та слизу. Частота випорожнень досягала десяти разів. 37 (43%) пацієнтів відзначали втрату маси тіла в середньому $6 \pm 2,3$ кг [14].

Результати лабораторних досліджень крові у пацієнтів з хворобою Крона наведено в таблиці 3.1. Як видно з таблиці 3.1 у 78 (90,7%) пацієнтів мав місце лейкоцитоз ($12,4 \pm 1,2 \cdot 10^9/\text{л}$), у 74 (86,1%) спостерігалася анемія (показник гемоглобіну становив $98 \pm 5,4$ г/л) та відповідно низька кількість еритроцитів ($3,4 \pm 0,6 \cdot 10^{12}/\text{л}$). У 56 (65,1%) пацієнтів констатували низький рівень лімфоцитів ($22,4 \pm 2,8\%$) та високий рівень С-реактивного білка ($83,5 \pm 11,3$ мг/л).

Таблиця 3.1

Результати лабораторних досліджень крові у пацієнтів з хворобою
Крона (n=86)

Результати лабораторних досліджень крові		
Показник	Результат	Референтні значення
Лейкоцити (WBC)	$12,4 \pm 1,2 \cdot 10^9/\text{л}$	$4,00 - 10,00 \cdot 10^9/\text{л}$
Гемоглобін (HGB)	$98 \pm 5,4 \text{ г/л}$	126 – 172 г/л
Еритроцити (RBC)	$3,4 \pm 0,6 \cdot 10^{12}/\text{л}$	$4,2 - 5,6 \cdot 10^{12}/\text{л}$
Лімфоцити (LYM %)	$22,4 \pm 2,8\%$	28 – 42%
С-реактивний білок	$83,5 \pm 11,3 \text{ мг/л}$	0,00 – 5,00 мг/л

За результатами капсульної ендоскопії кишківника, яка була виконана у 32 пацієнтів, слизова оболонка дистального відділу тонкого кишківника (20 – 25 см від іліоцекального кута) вогнищево гіперемована, набрякла, місцями дрібнобугриста, з численними ерозіями та виразками під фібрином, оточеними вираженим запальним валиком, посиленням судинним малюнком, вйчастість сегментарно знижена (рис. 3.3, 3.4).

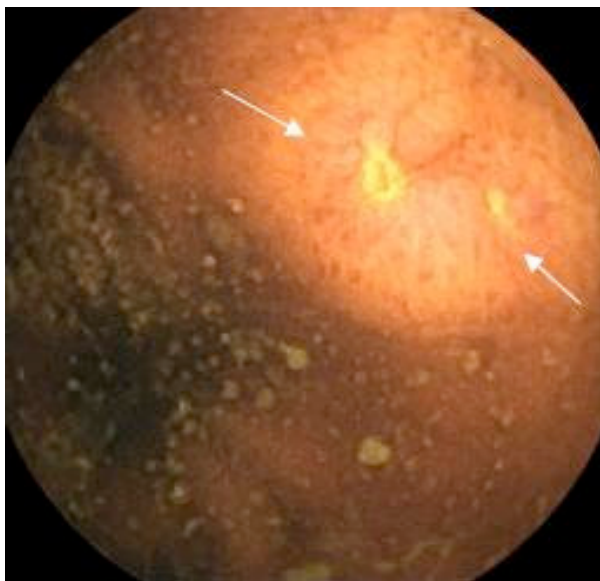


Рис. 3.3. Виразка термінального відділу клубової кишки.



Рис 3.4. Ерозії термінального відділу клубової кишки

Результати колоноскопії низхідних відділів кишківника, яка була виконана у 32 пацієнтів, свідчать про набряклу, гіперемовану слизову оболонку з множинними лімфоїдними фолікулами, ерозіями 1-2мм (рис. 3.5).

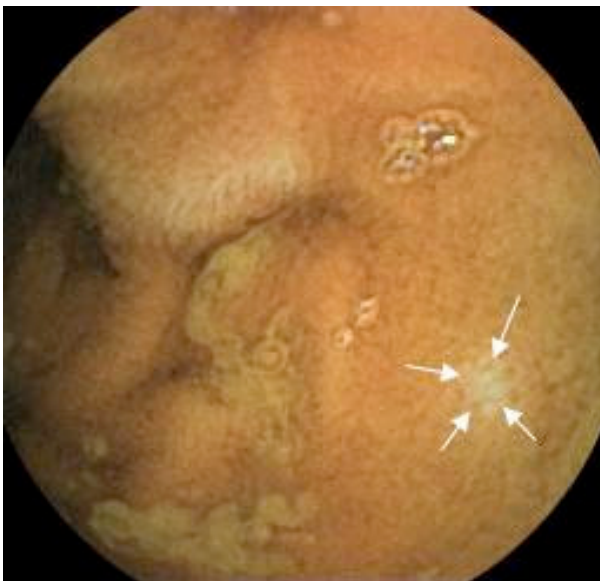


Рис 3.5. Лімфоїдний фолікул термінального відділу клубової кишки

Результати капсульної ендоскопії, колоноскопії та гістологічного дослідження уражених ділянок слизової кишківника підтверджують діагноз хвороби Крона.

Як видно з отриманих результатів, що при загостренні хвороби Крона у 33 (38,4%) пацієнтів спостерігаються зміни з боку порожнини рота, зокрема афти у 9 (10,46%) пацієнтів, що підтверджувалось результатами гістологічного дослідження слизової оболонки порожнини рота, а саме наявність гранулематозного запалення. (Результати гістологічного дослідження уражених ділянок слизової оболонки порожнини рота описані в розділі 4). Результати досліджень кишківника шляхом капсульної ендоскопії та колоноскопії з біопсією також підтверджують наявність гранулематозних змін з боку слизової оболонки товстого кишківника, що відповідає діагнозу хвороби Крона.

У 19 (22,1%) пацієнтів симптоми з боку порожнини рота з'являлися раніше кишкових проявів, що обумовлює доцільність проведення біопсії з гістологічним дослідженням уражених ділянок слизової оболонки порожнини рота, як первинних позакишкових проявів хвороби Крона та відповідно до результатів призначити патогенетичне лікування. Такі зміни з боку порожнини рота вимагають призначення комплексного лікування, як місцевого так і загального.

Резюме.

Таким чином, клінічні прояви з боку порожнини рота при загостренні хвороби Крона спостерігаються у вигляді хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту у 9 (10,46%) пацієнтів. Гіперемія та набряк слизової оболонки порожнини рота, наявність тріщин на губах, наліт та відбитки зубів на язиці виявлені у 24 (27,9%) пацієнтів.

У 19 (22,1%) пацієнтів клінічні прояви з боку порожнини рота на $8 \pm 1,2$ дні передують симптомам з боку кишківника. У 14 (16,3%) пацієнтів

клінічні прояви з боку порожнини рота маніфестують з кишковими розладами.

Клінічне спостереження 1.

Пацієнтка К., 38 р. поступила в проктологічне відділення Київської обласної клінічної лікарні зі скаргами на біль в животі періодичного характеру більше в правій половині, послаблення випорожнень до 5 – 6 разів на день, здуття живота, періодичні спазми. Крім цього, пацієнтка скаржилася на біль та печіння під час прийому їжі та розмові, наявність нальоту та виразки на язиці, тріщин на губах.

З анамнезу встановлено, що вищезгадані скарги з'явилися впродовж останнього тижня. Подібні загострення спостерігаються впродовж останніх трьох років з періодичністю 2 – 3 рази на рік.

Об'єктивно: живіт дещо здутий, приймає участь в акті дихання, при пальпації м'який, болючий за ходом товстого кишківника. Найбільша болючість визначається в правій половині, зокрема правій здухвинній ділянці.

Об'єктивно з боку порожнини рота: тріщини на губах, білий наліт на язиці, на бічній поверхні язика справа афта слизової оболонки порожнини рота діаметром 6 мм. Пальпаторно визначається болючість цієї ділянки.

Результати лабораторних досліджень крові: еритроцити: $3,1 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобін: 96 г/л, лейкоцити: $11,6 \cdot 10^9/л$, лімфоцити: 21,5%, С-реактивний білок: 78,2 мг/л.

Результати капсульної ендоскопії кишківника: слизова оболонка дистального відділу тонкого кишківника гіперемована, набрякла, на відстані 15 – 20 см від іліоцекального кута на ділянці слизової здухвинної кишки спостерігається дрібна бугристість з численними ерозіями та виразками, оточеними запальним валиком.

Результати колоноскопії: колоноскоп введений через пряму, сигмоподібну, нисхідну, ободову, висхідну, сліпу та здухвинну кишку до 20

см від іліоцекального кута. Слизова оболонка здухвинної кишки гіперемована, набрякла з множинними лімфоїдними фолікулами, ерозіями 1 – 2 мм. З цієї ділянки слизової взята біопсія та відправлена на гістологічне дослідження.

Результати гістологічного дослідження слизової оболонки здухвинної кишки: запальний клітинний інфільтрат розповсюджується на всю товщу слизової оболонки здухвинної кишки, включаючи м'язевий шар. В глибоких шарах відмічається формування поодиноких клітинних інфільтратів по типу гранульом. Клітинний інфільтрат з ділянками гранулематозного запалення з гігантськими багатоядерними клітинами дистального відділу здухвинної кишки.

Враховуючи скарги пацієнтки, анамнез захворювання, об'єктивне дослідження, результати лабораторного дослідження крові, результати ендоскопічних та патоморфологічних досліджень встановлено діагноз: хвороба Крона з ураженням кишківника та порожнини рота в стадії загострення.

Таким чином, клінічне спостереження 1 демонструє поєднання клінічних проявів з боку кишківника та порожнини рота. За результатами наших досліджень маніфестація клінічних проявів з боку кишківника і порожнини рота мала місце у 16,3% пацієнтів.

Клінічне спостереження 2.

Пацієнтка М., 33 років, поступила в проктологічне відділення Київської обласної клінічної лікарні зі скаргами на біль в навколупупкової області та правій здухвинній ділянці, послаблення випорожнень до 8 – 10 раз на день, здуття живота. Крім цього, скарги наявність болісної виразки на внутрішній поверхні щоки, біль та печіння під час прийому їжі та розмові, тріщин на губах та нальоту на язиці. З анамнезу встановлено, що пацієнтка вважає себе хворою впродовж останніх 9 – 10 днів, коли вперше з'явився біль та печіння в порожнині рота під час прийому їжі, а через декілька днів з'явилися

тріщини на губах. Пацієнтка не зверталась за допомогою, приймала самостійно знеболюючі препарати та антисептичні полоскання. На 9 день з моменту захворювання, коли з'явилися та продовжувались симптоми з боку порожнини рота виникли симптоми з боку кишківника (біль в животі, діарея до 10 разів на добу). Подібні загострення спостерігались 2 – 3 рази на рік впродовж останніх 2 років.

Об'єктивно: з боку порожнини рота: на червоній облямівці губ лінійні тріщини різної глибини, незначна кількість нальоту на язиці. На слизовій оболонці правої щоки в області зуба 1.6 мала місце афта в діаметрі 8 мм овальної форми, оточена запальним вінчиком червоного кольору, покрита фібринозним нальотом. Навколо афти визначалась інфільтрація слизової оболонки. Під час пальпації афта м'яка, болісна. Пальпаторно визначались збільшені лімфатичні вузли лівої підщелепної ділянки.

З боку живота: живіт звичайної форми, приймає участь в акті дихання, спостерігається видима перистальтика. При пальпації живіт м'який, болючий в мезогастрії та правій здухвинній ділянці.

Результати лабораторних досліджень: еритроцити: $2,9 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобін: 94 г/л, лейкоцити: $12,1 \cdot 10^9/л$, лімфоцити: 20,7%, С-реактивний білок: 82,6 мг/л.

Результати капсульної ендоскопії кишківника: на ділянці слизової оболонки здухвинної кишки, що на відстані 10 – 15 см від іліоцекального кута визначається набряк, гіперемія з ділянками ерозій, виразок, оточених запальним валиком.

Результати колоноскопії: колоноскоп введено через пряму кишку, оглянуто всі відділи товстого кишківника та 20 – 25 см здухвинної кишки. На ділянці 10 – 20 см здухвинної кишки від іліоцекального кута спостерігається гіперемія, набряк слизової оболонки з численними ерозіями в діаметрі 2 – 3 мм. З цієї ділянки взята біопсія та відпралена на гістологічне дослідження.

Результати гістологічного дослідження слизової оболонки здухвинної кишки: виявлено виразки з вираженою лімфогістіоцитарною інфільтрацією з домішками плазмоцитів, запальний клітинний інфільтрат розповсюджується на всю товщу слизової оболонки здухвинної кишки з ділянками гранулематозного запалення, вогнищевий склероз власної пластинки. В залозах в частині епітеліоцитів ознаки дисплазії, секреція слизу переважно збережена.

На підставі вивчення скарг пацієнтки, анамнезу захворювання, об'єктивного дослідження, результатів ендоскопічних та патоморфологічних досліджень встановлено діагноз хвороба Крона з ураженням порожнини рота та кишківника в стадії загострення. Клінічні прояви з боку порожнини рота передували на 9 днів проявам з боку кишківника.

Таким чином, клінічне спостереження 2 демонструє передування клінічних проявів з боку порожнини рота на 9 днів над кишковими розладами. За результатами наших досліджень клінічні прояви з боку порожнини рота при загостренні хвороби Крона передують симптомам з боку кишківника у 22,1% пацієнтів.

3.2 Особливості клінічного перебігу хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона

У 11,8% пацієнтів з хворобою Крона спостерігається ХРАС [15]. Клінічний перебіг ХРАС при хворобі Крона та ХРАС іншого генезу і об'єктивні зміни з боку слизової оболонки порожнини рота за відсутності симптомів з боку кишківника є подібними. Наявність симптомів з боку кишківника, які поєднуються зі змінами з боку слизової оболонки порожнини рота також не дозволяють остаточно встановити діагноз ХРАС при хворобі Крона. Це зумовлено тим, що поєднання кишкових розладів та змін з боку слизової оболонки порожнини рота спостерігаються не лише при хворобі

Крона, але і при інших захворюваннях шлунково-кишкового тракту (виразковий коліт, целиакія, виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки та ін.) Виконання спеціальних лабораторних, ендоскопічних, гістологічних та інших методів дозволяють провести диференційну діагностику ХРАС та захворювань шлунково-кишкового тракту.

Проведено аналіз клінічного перебігу ХРАС при хворобі Крона у 52 пацієнтів (основна група). Вік пацієнтів від 18 до 65 (середній вік $31,8 \pm 2,3$), серед них жінок було 29 (55,8%), чоловіків – 23 (44,2%). Групу порівняння складала 50 пацієнтів з ХРАС, який не пов'язаний з хворобою Крона. Вік пацієнтів від 18 до 65 років (середній вік $34,7 \pm 1,8$), серед них жінок – 31 (62%), чоловіків – 19 (38%).

Діагностика ХРАС у пацієнтів обох груп включала вивчення скарг, анамнезу, об'єктивного дослідження слизової оболонки порожнини рота та проведення лабораторних досліджень крові, імунологічних досліджень крові та слини.

Аналіз особливостей ХРАС при хворобі Крона у пацієнтів основної групи показав що патологія переважала у жінок (29 (55,8%)). Серед них у 12 (41,4%) пацієнтів діагностували зміни слизової оболонки порожнини рота у віці 18 – 30 років, у 11 (37,9%) в 31 – 40 років, а у 6 (20,7%) – 41 – 65 років. Серед 23 (44,2%) чоловіків прояви ХРАС спостерігалися найбільше у віці 31 – 40 років (56,5%) у 13 пацієнтів, у 7 (30,4%) у віці 18 – 30 років та у 4 (17,4%) – 41 – 65 років.

При вивченні анамнезу у пацієнтів основної групи з'ясовано, що середня тривалість захворювання складала $4,6 \pm 1,7$ років. У 25 (48,1%) пацієнтів рецидиви ХРАС виникали безсистемно та в середньому 2 – 4 рази на рік, а у 19 (36,5%) пацієнтів рецидиви мали періодичний сезонний характер, переважно навесні та восени 1 – 2 рази на рік. У 8 пацієнтів (15,4%) виникнення афт на слизовій оболонці порожнини рота було пов'язано із загостренням хвороби Крона, відповідно з появою кишкових розладів. Пацієнти основної групи також вказували, що провокуючими

факторами, що викликали рецидиви ХРАС були стрес, травма слизової оболонки, переохолодження, перенесені вірусні захворювання.

Переважає більшість пацієнтів основної групи, зокрема, 31 (59,6%) з клінічними проявами ХРАС зверталися за допомогою в пізні терміни з початку захворювання на $7 \pm 1,3$ день. При зверненні до стоматолога у період загострення ХРАС, афти переважно оцінювалися лише візуально, додаткові методи обстеження також не проводилися. Лікування призначалося лише місцеве, яке зменшувало больовий синдром та покращувало епітелізацію афт, але не давало стійкої ремісії і рецидиви були частими.

В залежності від вираженості клінічних симптомів та об'єктивних змін з боку слизової оболонки порожнини рота і відповідно до класифікації Данилевського М. Ф. [19] пацієнти основної групи з ХРАС при хворобі Крона були розподілені в залежності від ступеня тяжкості: легкий, середній та тяжкий (табл. 3.2)

Таблиця 3.2

Розподіл пацієнтів основної групи в залежності від ступеня тяжкості ХРАС (n=52)

	Легкий ступінь	Середній ступінь	Тяжкий ступінь
Кількість пацієнтів (n,%)	17 (32,7%)	29 (55,8%)	6 (11,5%)

Легкий ступінь ХРАС при хворобі Крона серед пацієнтів основної групи діагностовано у 17 (32,7%). Пацієнти скаржилися на наявність однієї афти, яка викликала незначний дискомфорт під час прийому їжі. При об'єктивному обстеженні слизова оболонка порожнини рота блідо-рожевого кольору, у 3 пацієнтів вона гіперемована та дещо набрякла. У 8 пацієнтів червона облямівка губ суха, дещо набрякла, у 11 пацієнтів на спинці язика незначна кількість нальоту. Під час огляду уражених ділянок слизової

оболонки порожнини рота у 6 пацієнтів афта локалізувалася на внутрішній поверхні нижньої губи, у 5 – на бічній поверхні язика (рис. 3.6), у 4 – у ділянці перехідної складки та у 2 пацієнтів – на слизовій оболонці щоки. Переважно афти мали круглу або овальну форму, діаметром $4 \pm 1,3$ мм, оточені запальним вінчиком червоного кольору, покриті фібринозним нальотом, навколо афти визначалася інфільтрація слизової оболонки. При пальпації афти болісні, м'які.



Рис. 3.6. Пацієнт К. Афта на бічній поверхні язика при хворобі Крона, легкий ступінь тяжкості

Середній ступінь ХРАС при хворобі Крона серед пацієнтів основної групи діагностовано у 29 (55,8%). Пацієнти скаржилися на наявність однієї, рідше двох афт, біль під час прийому їжі та розмові. Періодичний біль в животі, діарея 6 – 8 разів на добу спостерігалась у 3 пацієнтів. Під час об'єктивного обстеження у 17 пацієнтів слизова оболонка порожнини рота бліда, набрякла, у 12 пацієнтів спостерігалися ділянки гіперемії з явищами ціанозу на слизовій оболонці щік. У 19 пацієнтів язик набряклий, на його бічних поверхнях є відбитки зубів, у 21 пацієнта на язиці визначали наліт, у 5

– на спинці язика ділянки десквамації та атрофії сосочків. На червоній облямівці губ у 9 пацієнтів були лінійні неглибокі тріщини, а у 8 – сухість, наявність лусочок. Під час огляду уражених ділянок слизової оболонки порожнини рота у 8 пацієнтів афта локалізувалася на внутрішній поверхні нижньої губи (рис. 3.7), у 6 – на бічній поверхні язика, у 6 пацієнтів – на слизовій оболонці щоки, у 4 – на слизовій оболонці альвеолярного відростку в області різців та премолярів, у 3 – в ділянці перехідної складки, у 1 – на бічній поверхні язика та щоці та у 1 пацієнта – в ділянці перехідної складки в області зуба 2.5 та внутрішній поверхні нижньої губи. Афти мали круглу або овальну форму, діаметром $6 \pm 1,4$ мм, покриті фібринозним нальотом, ділянка гіперемії навколо афти мала виражений характер та досягала 5 мм, по периферії гіперемія менш інтенсивна, визначалася інфільтрація слизової оболонки. При пальпації афта різко болісна, м'яка. Пацієнти скаржилися на неприємні відчуття за декілька днів у місці майбутнього виникнення елемента ураження. У 9 пацієнтів спостерігались порушення загального стану, а саме слабкість, головний біль, зниження апетиту та підвищення температури тіла до $37,2^{\circ}$ C. Об'єктивно у трьох пацієнтів з діареєю живіт болючий в мезогастрії, симптоми подразнення очеревини відсутні.



Рис. 3.7. Пацієнт А. Афта на внутрішній поверхні нижньої губи при хворобі Крона, середній ступінь тяжкості

Тяжкий ступінь ХРАС при хворобі Крона у пацієнтів основної групи діагностовано у 6 (11,5%). Пацієнти скаржилися на загальну слабкість, підвищення температури тіла до $37,8^{\circ}\text{C}$, біль під час прийому їжі та розмові, наявність однієї або декількох афт, порушення апетиту, гіподинамію, знижену працездатність. Крім цього, у 4 пацієнтів були скарги на періодичний біль в животі, діарею 7 – 8 разів на добу. Під час об'єктивного дослідження слизова оболонка порожнини рота анемічна, набрякла, з ділянками гіперемії та ціанозу, язик збільшений, набряклий з наявністю на спинці нальоту. На слизовій оболонці щік по лінії змикання зубів та на бічних поверхнях язика наявні відбитків зубів. На зубах велика кількість м'якого нальоту, ясна з явищами хронічного катарального запалення, при зондуванні – наявність кровоточивості. У 2 пацієнтів афти локалізувалися на внутрішній поверхні нижньої губи (рис 3.8), у 2 – на бічній поверхні язика, у 1 – на слизовій оболонці щоки та у 1 пацієнта на щоці та язичку. Афти мали круглу або овальну форму, діаметром $9 \pm 1,6$ мм, оточені великою ділянкою гіперемії, покриті фібринозним нальотом, навколо афти визначалася інфільтрація слизової оболонки, яка підіймає афту на 1-2 мм над поверхнею слизової оболонки порожнини рота. При пальпації афти різко болісні, м'які. Під час пальпації піднижньощелепні лімфатичні вузли збільшені та болісні. Об'єктивно у 4 пацієнтів з діареєю живіт був м'який, приймав участь в акті дихання, болючий в мезогастрії, симптоми подразнення очеревини були відсутні.



Рис. 3.8. Пацієнт Н. Афта на внутрішній поверхні нижньої губи при хворобі Крона, тяжкий ступінь тяжкості

Таким чином, лише у 7 (13,5%) пацієнтів основної групи із середнім та тяжким ступенями ХРАС, були скарги з боку кишківника, а саме біль в животі та періодична діарея 6 – 8 разів на добу. Симптоми з боку кишківника з'явилися одночасно з появою афт на слизовій оболонці порожнини рота.

Результати лабораторних досліджень крові у пацієнтів основної групи наведені в таблиці 3.3. За результатами загального та біохімічного аналізу крові у пацієнтів спостерігалися ознаки наявності запального процесу, а саме, підвищення кількості лейкоцитів ($12,2 \pm 1,9 \cdot 10^9/\text{л}$), знижена кількість еритроцитів ($3,6 \pm 0,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$) та лімфоцитів ($24,3 \pm 2,2\%$), низький показник гемоглобіну ($102 \pm 5,6 \text{ г/л}$), підвищений рівень С-реактивного білка ($56,4 \pm 7,8 \text{ мг/л}$) та ШОЕ ($22 \pm 2,7 \text{ мм/год}$).

Таблиця 3.3

Результати лабораторних досліджень крові у пацієнтів основної групи
(n=52)

Результати лабораторних досліджень крові		
Показник	Основна група	Референтні значення
Лейкоцити (WBC)	$12,2 \pm 1,9 \cdot 10^9/\text{л}$	$4,00-10,00 \cdot 10^9/\text{л}$
Гемоглобін (HGB)	$102 \pm 5,6 \text{ г/л}$	126 – 172 г/л
Еритроцити (RBC)	$3,6 \pm 0,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$	$4,2 - 5,6 \cdot 10^{12}/\text{л}$
Лімфоцити (LYM %)	$24,3 \pm 2,2\%$	28 – 42%
С-реактивний білок	$56,4 \pm 7,8 \text{ мг/л}$	0,00 – 5,00 мг/л
Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ)	$22 \pm 2,7 \text{ мм/год}$	0 – 15 мм/год

За результатами імунологічного дослідження у пацієнтів основної групи було виявлено в сироватці крові підвищений рівень IgG ($19,5 \pm 0,46 \text{ г/л}$), він перевищував показник здорових осіб на 37,3% ($p < 0,05$), що обумовлено синтезом специфічних антитіл при розвитку запального процесу в кишківнику (табл. 3.4). Також встановлено, що рівень IgG в основній групі також був вірогідно вищим від показника в групі порівняння на 41,3% ($p < 0,05$).

При цьому індивідуальний аналіз IgG дозволив виявити коливання рівня від 14,85 г/л до 23,62 г/л, що залежало як від активності запального процесу, так і кількості загострень, а також від тривалості ремісій. Найвищий рівень IgG було відмічено у пацієнтів, які мали часті загострення хвороби Крона та ХРАС. В той же час, у пацієнтів, які тривалий час приймали специфічну

протизапальну терапію, яка дозволяла досягти стабілізації клінічного перебігу, сироваткова концентрація IgG була нижчою ($p > 0,05$).

Таблиця 3.4

Вміст імуноглобулінів в сироватці крові та ротовій рідині у пацієнтів основної та групи порівняння

Концентрація Ig	Групи				P (основна-група порівняння)	
	Основна група (n = 30)		Група порівняння (n = 30)		слина	кров
	слина	кров	слина	кров		
Ig A, г/л	1,02±0,07	2,16±0,08	0,96±0,04	1,51±0,03*	0,460	0,001*
Ig M, г/л	0,37±0,07	0,98±0,04	0,32±0,01	1,14±0,05	0,483	0,016*
Ig G, г/л	2,31±0,02	19,5±0,46*	2,26±0,03	13,8±0,72	0,171	0,001*

Примітка: p – оцінка суттєвості різниці між групами за критерієм Манна-Уїтні (* - різниця статистично значима, $p < 0,05$).

Рівень IgM ($0,98 \pm 0,04$ г/л) не мав достовірних відмінностей ні між групами пацієнтів ($p > 0,05$), ні від показників норми ($p > 0,05$), що, вочевид, обумовлено тривалою стимуляцією імунної відповіді при активному запальному процесі у кишківнику, а також тим, що всі пацієнти мали тривалий перебіг захворювання на хворобу Крона від 5 до 15 років.

Проведеними дослідженнями було встановлено, що вміст IgA ($2,16 \pm 0,08$ г/л) в сироватці крові пацієнтів основної групи був вірогідно вищим ($p < 0,05$) на 43,04% ($p < 0,05$) відносно показника в групі порівняння.

Дані результати обумовлені, в першу чергу, морфологічними змінами в слизовій оболонці товстого кишківника при хворобі Крона, які проявляються зростанням числа плазматичних клітин, інфільтруючи стінку кишківника, які синтезують саме IgA.

Отже, у пацієнтів основної групи відносно групи порівняння було виявлено функціональну гіперреактивність В-ланки імунної системи.

У пацієнтів основної групи в ротовій рідині вміст SIgA ($1,02 \pm 0,07$ г/л) був вірогідно нижчим на 25% у порівнянні із значеннями норми ($p < 0,05$), що, імовірно відображає основну патогенетичну ланку хвороби Крона – зниження місцевих факторів захисту слизової оболонки товстого кишківника та подальший розвиток аутоімунних порушень на тлі основного захворювання.

Рівень IgG ($2,31 \pm 0,02$ г/л) та IgM ($0,37 \pm 0,07$ г/л) у ротовій рідині також були достовірно нижчими від значень у здорових осіб.

При вивченні клінічного перебігу ХРАС, який не пов'язаний з хворобою Крона у 50 пацієнтів групи порівняння визначено, що захворювання переважало у жінок над чоловіками, а саме жінок було 31 (62%), чоловіків – 19 (38%). При цьому у жінок ХРАС переважав у віці 31 – 40 років, у чоловіків віком 18 – 30 років. В середньому пацієнти вважали себе хворими $4,3 \pm 1,6$ роки. Рецидиви здебільшого виникали періодично в осінньо-весняний період або були безсистемними 2 – 5 разів на рік. Виникнення ХРАС пацієнти пов'язували з травмою слизової оболонки, стресом, перенесеними вірусними захворюваннями.

В залежності від вираженості клінічних проявів ХРАС та відповідно до класифікації Данилевського М. Ф. [19], пацієнти групи порівняння були розподілені за ступенями тяжкості на легкий, середній та тяжкий (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Розподіл пацієнтів групи порівняння в залежності від ступеня тяжкості
ХРАС (n=50)

	Легкий ступінь	Середній ступінь	Тяжкий ступінь
Кількість пацієнтів (n,%)	15 (30%)	28 (56%)	7 (14%)

Легкий ступінь тяжкості ХРАС, який не пов'язаний з хворобою Крона, в групі порівняння спостерігалася у 15 (30%) пацієнтів. Пацієнти скаржилися на наявність однієї афти, яка викликала біль під час прийому їжі. Під час об'єктивного обстеження слизова оболонка порожнини рота блідо-рожевого кольору, червона облямівка губ суха, на спинці язика незначна кількість нальоту. Під час огляду уражених ділянок слизової оболонки порожнини рота у 6 пацієнтів афта розташовувалася на бічній поверхні язика, у 4 – у ділянці перехідної складки на верхній та нижній щелепах, у 3 – на внутрішній поверхні нижньої губи, у 2 пацієнтів – на слизовій оболонці щоки. Переважно афти мали круглу або овальну форму, діаметром $4 \pm 1,6$ мм, оточені обідком червоного кольору, покриті фібринозним нальотом, навколо афти незначна інфільтрація слизової оболонки. При пальпації афта болісна, м'яка.

Середній ступінь тяжкості ХРАС, який не пов'язаний з хворобою Крона, в групі порівняння спостерігався у 28 (56%) пацієнтів. Пацієнти скаржилися на наявність однієї, а 2 пацієнти на наявність двох афт, біль під час прийому їжі та розмові. Під час об'єктивного обстеження у 14 пацієнтів слизова оболонка порожнини рота пастозна, набрякла, без проявів гіперемії, у 9 пацієнтів спостерігалися ділянки гіперемії з явищами ціанозу на слизовій оболонці щік та відбитки зубів по лінії їх змикання. У 15 пацієнтів язик дещо збільшений, про що свідчать відбитки зубів на його бічних поверхнях,

набряклий, у 7 – на спинці язика ділянки десквамації та атрофії сосочків. Червона облямівка губ переважно без змін, у 10 пацієнтів були лінійні неглибокі тріщини, а у 5 – сухість. Під час огляду уражених ділянок слизової оболонки порожнини рота у 7 пацієнтів афта локалізувалася на внутрішній поверхні нижньої губи, у 5 пацієнтів – на слизовій оболонці щоки, у 6 – на бічній поверхні язика, у 4 – в ділянці перехідної складки у 4 – на слизовій оболонці альвеолярного відростку в області різців та премолярів та у двох пацієнтів – поєднання двох анатомічних ділянок (в області язика і перехідної складки та на внутрішній поверхні нижньої губи і перехідній складці). Афти мали круглу або овальну форму, діаметром $6 \pm 1,2$ мм, покриті фібринозним нальотом, який щільно спаяний з покривною тканиною, навколо афти є гіперемована облямівка та інфільтрація слизової оболонки. При пальпації афта різко болісна, м'яка. Пацієнти скаржилися на неприємні відчуття за декілька днів у місці майбутнього виникнення елемента ураження. 6 пацієнтів відчували порушення загального стану, а саме слабкість, гіподинамію, головний біль, зниження апетиту.

Тяжкий ступінь ХРАС, який не пов'язаний з хворобою Крона, в групі порівняння спостерігався у 7 (14%) пацієнтів. Пацієнти скаржилися на наявність однієї або декількох афт, сильний біль під час прийому їжі та розмові, слабкість, порушення апетиту. Під час об'єктивного обстеження слизова оболонка порожнини рота пастозна, набрякла, на спинці язика наліт, на бічних його поверхнях відбитків зубів. Через ускладнену гігієну порожнини рота на зубах велика кількість м'якого нальоту, ясна з явищами хронічного катарального запалення, при зондуванні – наявність кровоточивості. У 2 пацієнтів афта локалізувалася на слизовій оболонці щоки, у 2 – на внутрішній поверхні нижньої губи, у 1 – на бічній поверхні язика, у 1 – в ділянці перехідної складки та бічній поверхні язика та у 1 – на слизовій оболонці щоки та язика. Афти мали круглу або овальну форму, діаметром $9 \pm 2,1$ мм, оточені великою ділянкою гіперемії, покриті фібринозним нальотом, навколо афти визначалася інфільтрація слизової

оболонки, яка підіймала краї афти над рівнем слизової оболонки порожнини рота. При пальпації афти різко болісні, м'які. Піднижньощелепні лімфатичні вузли збільшені та болісні під час пальпації. Всі пацієнти відмічали слабкість, зниження апетиту, втрату працездатності та підвищення температури тіла до $37,5^{\circ}\text{C}$.

Результати лабораторних досліджень крові у пацієнтів групи порівняння наведені в таблиці 3.6. За результатами загального та біохімічного аналізу крові у пацієнтів спостерігалось незначне підвищення кількості лейкоцитів ($11,7 \pm 1,4 \cdot 10^9/\text{л}$), зниження кількості еритроцитів ($3,1 \pm 0,6 \cdot 10^{12}/\text{л}$) та рівня гемоглобіну ($117 \pm 4,7 \text{ г/л}$), підвищений рівень С-реактивного білка ($16,7 \pm 9,3 \text{ мг/л}$) та ШОЕ ($18 \pm 2,7 \text{ мм/год}$).

Таблиця 3.6

Результати лабораторних досліджень крові у пацієнтів групи порівняння (n=50)

Результати лабораторних досліджень крові		
Показник	Група порівняння	Референтні значення
Лейкоцити (WBC)	$11,7 \pm 1,4 \cdot 10^9/\text{л}$	$4,00-10,00 \cdot 10^9/\text{л}$
Гемоглобін (HGB)	$117 \pm 4,7 \text{ г/л}$	126 – 172 г/л
Еритроцити (RBC)	$3,1 \pm 0,6 \cdot 10^{12}/\text{л}$	$4,2 - 5,6 \cdot 10^{12}/\text{л}$
Лімфоцити (LYM %)	$31,2 \pm 1,6\%$	28 – 42%
С-реактивний білок	$16,7 \pm 9,3 \text{ мг/л}$	0,00 – 5,00 мг/л
Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ)	$18 \pm 3,2 \text{ мм/год}$	0 – 15 мм/год

За результатами імунологічного дослідження у пацієнтів групи порівняння в сироватці крові рівень IgM ($1,14 \pm 0,05 \text{ г/л}$) та IgG

($13,8 \pm 0,72$ г/л) були в межах норми, а вміст IgA ($1,51 \pm 0,03$ г/л) був достовірно нижчим від показника здорових осіб ($p > 0,05$), що може бути обумовлено особливостями етіологічних чинників ХРАС. В ротовій рідині вміст SIgA ($0,96 \pm 0,04$ г/л), IgM ($0,32 \pm 0,01$ г/л) та IgG ($2,26 \pm 0,03$ г/л) були достовірно нижчими від значень норми ($p > 0,05$).

Результати вивчення клінічних проявів ХРАС у пацієнтів основної та групи порівняння свідчать про те, що вони є подібними і відрізняються лише у 13,5% пацієнтів основної групи, у яких спостерігалось поєднання клінічних симптомів з боку порожнини рота із симптомами з боку кишечника. Результати лабораторних досліджень крові у пацієнтів двох груп були подібними і відрізнялись лише у пацієнтів основної групи відносно групи порівняння достовірно вищою ($p < 0,05$) сироватковою концентрацією IgG ($19,5 \pm 0,46$ г/л проти $13,8 \pm 0,72$ г/л) та IgA ($2,16 \pm 0,08$ г/л проти $1,51 \pm 0,03$ г/л), та зниженням рівня SIgA у ротовій рідині. Об'єктивна оцінка слизової оболонки порожнини рота показала, що афти на слизовій оболонці порожнини рота у пацієнтів основної групи та групи порівняння не відрізняються візуально. Така клінічна картина не дозволяє визначити характер запалення та відповідно призначити адекватне лікування. В зв'язку з цим для об'єктивного встановлення діагнозу пацієнтам з ХРАС показана біопсія уражених ділянок слизової оболонки порожнини рота з морфологічним дослідженням.

Клінічне спостереження 1.

Пацієнтка Л., 34 років звернулася зі скаргами на дискомфорт під час прийому їжі, наявність болісної виразки на внутрішній поверхні нижньої губи. Хворіє впродовж 5 днів. В анамнезі подібні прояви повтрювались 2 – 3 рази на рік. Скарг з боку черевної порожнини немає.

Об'єктивно: на внутрішній поверхні нижньої губи визначається афта овальної форми, діаметром 5 мм, оточена запальним вінчиком червоного кольору з фібринозним нальотом. Навколо афти визначається набряк

слизової оболонки, гіперемія. При пальпації на ділянці афти визначається болючість. Загальний стан пацієнтки не порушений, температура тіла $36,8^{\circ}\text{C}$.

Враховуючи скарги, анамнез, об'єктивні зміни у вигляді афти на внутрішній поверхні нижньої губи у пацієнтки хронічний рецидивуючий афтозний стоматит, легкий ступінь тяжкості. Для встановлення генезу ХРАС необхідно виконати біопсію афти та провести морфологічне дослідження.

Клінічне спостереження 1 демонструє ХРАС легкого ступеня тяжкості. Генез ХРАС може бути встановлений шляхом морфологічного дослідження ураженої ділянки слизової оболонки порожнини рота.

Клінічне спостереження 2.

Пацієнт М., 42 років скаржився на біль в ротовій порожнині під час прийому їжі, дискомфорт при розмові. Також періодичний біль в животі, послаблення випорожнень до 6 – 7 разів на добу. Загальна слабкість, підвищення температури тіла до $37,3$. Хворіє впродовж 6 днів, коли вперше з'явився біль та дискомфорт в порожнині рота. Два дні тому з'явилась біль в животі та діарея 6 – 7 разів на добу.

Об'єктивно: слизова оболонка порожнини рота пастозна, набрякла, на спинці язика наліт, а на бічних його поверхнях відбитки зубів. На альвеолярному відростку в області 2.5 та на внутрішній поверхні нижньої губи афти овальної форми в діаметрі $7 \pm 2,1$ мм. Афти оточені гіперемованим вінчиком, покриті фібринозним нальотом, а навколо них визначалася інфільтрація слизової оболонки. При пальпації афти різко болісні, м'які. В лівій піднижньощелепній ділянці визначаються два збільшені лімфатичні вузли, при пальпації болісні. Живіт звичайної форми, приймає участь в акті дихання, при пальпації м'який, болючий в мезогастрії та правій здухвинній ділянці. Симптоми подразнення очеревини відсутні.

Результати лабораторних досліджень крові: еритроцити: $3,6 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін: 108 г/л, лейкоцити: $11,8 \cdot 10^9/\text{л}$, лімфоцити: 27,4%, С-реактивний білок: 68,7 мг/л, ШОЕ 20 мм/год.

Результати імунологічних досліджень: в сироватці крові: IgG (18,9 г/л), IgM (0,97 г/л), IgA (2,09 г/л); слина: SIgA (1,04 г/л), IgG (2,3 г/л), IgM (0,35 г/л).

Результати капсульної ендоскопії: слизова оболонка здухвинної кишки на 20 см від іліоцекального кута вогнищево гіперемована, набрякла, місцями дрібнобугриста з численними ерозіями та виразками під фібрином, оточеними вираженим запальним валиком, посиленним судинним малюнком. Показано виконання біопсії слизової кишківника з морфологічним дослідженням.

Результати колоноскопії: слизова оболонка здухвинної кишки на 20 см від іліоцекального кута гіперемовано набрякла з множинними лімфоїдними фолікулами та численними ерозіями 1 – 2 мм. Взята біопсія ураженої ділянки слизової здухвинної кишки для морфологічного дослідження.

Результати морфологічного дослідження ураженої ділянки слизової оболонки здухвинної кишки: запальний клітинний інфільтрат розповсюджується на всю товщу слизової оболонки. В глибоких шарах відмічається формування клітинних інфільтратів по типу гранульом з окремими ділянками гранулематозного запалення, що є характерним для хвороби Крона.

На підставі вираженості клінічних симптомів, об'єктивних змін з боку порожнини рота: дві афти, виражений набряк слизової оболонки порожнини рота, болючість, поєднання з кишковими розладами, результатів лабораторних досліджень крові та слини, результатів ендоскопічних та гістологічних досліджень слизової здухвинної кишки встановлено діагноз: Хвороба Крона, стадія загострення, ХРАС середній ступінь тяжкості. З метою встановлення тотожності патоморфологічних змін з боку слизової оболонки кишківника та слизової оболонки порожнини рота показано виконання біопсії ураженої ділянки слизової оболонки порожнини рота з гістологічним дослідженням.

Клінічне спостереження 3.

Пацієнтка Л., 39 років скаржилась на наявність болісних виразок на слизовій оболонці порожнини рота, відчуття дискомфорту та болю, які посилюються під час прийому та розмові. Крім цього, біль в правій половині живота та правій здухвинній ділянці, діарея 8 – 10 разів на день. Загальна слабкість, підвищення температури тіла до 37,8. З анамнезу встановлено, що скарги з боку порожнини рота та черевної порожнини з'явилися майже одночасно 6 днів тому. Подібні симптоми повторюються 2 – 3 рази на рік. Лікувалась у лікаря-стоматолога та гастроентеролога. Обстеження кишківника не виконувалось.

Об'єктивно: на внутрішній поверхні нижньої губи набряк, гіперемія та афта діаметром 7 – 8 мм, на слизовій оболонці правої щоки афта діаметром 8 – 9 мм. Слизова оболонка навколо афт набрякла, пастозна. Афти оточені гіперемованим вінчиком та покриті фібринозним нальотом. Пальпаторно афти м'які, болючі. В правій піднижньощелепній ділянці визначаються два збільшені лімфатичні вузли, при пальпації болісні.

Живіт приймає участь в акті дихання, дещо піддутий при пальпації, м'який, болючий в правій та лівій здухвинних ділянках та епігастрії. Симптоми подразнення очеревини відсутні.

Результати лабораторних досліджень крові: еритроцити: $3,1 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобін: 98 г/л, лейкоцити: $13,2 \cdot 10^9/л$, лімфоцити: 22,8%, С-реактивний білок: 78,3 мг/л, ШОЕ 26 мм/год.

Результати імунологічних досліджень: в сироватці крові: IgG (19,4 г/л), IgM (1,02 г/л), IgA (2,14 г/л); слина: SIgA (1,04 г/л), IgG (2,31 г/л), IgM (0,32 г/л).

Капсульна ендоскопія: слизова оболонка сліпої кишки та 10 – 15 см здухвинної кишки гіперемована з набряком, дрібнобугриста з численними ерозіями та виразками. Рекомендовано: колоноскопія, біопсія ураженої ділянки слизової кишківника з морфологічним дослідженням.

Колоноскопія: на ділянці слизової оболонки сліпої кишки та здухвинної кишки на 10 – 15 см від іліоцекального кута визначається гіперемія, набряк з множинними лімфоїдними фолікулами, ерозіями та виразками 5 – 6 мм в діаметрі. Взята біопсія уражених ділянок здухвинної кишки та виконано гістологічне дослідження.

Результати гістологічного дослідження слизової оболонки сліпої та здухвинної кишки: виявлено виражену лімфогістіоцитарну інфільтрацію з домішками плазмоцитів. Запальний клітинний інфільтрат розповсюджується на всю слизову оболонку сліпої і здухвинної кишки з ділянками гранулематозного запалення. Виявлені морфологічні ознаки ураженої слизової кишківника відповідають хворобі Крона.

Враховуючи вираженість клінічних симптомів та об'єктивних змін з боку порожнини рота: три афти, виражений набряк слизової оболонки, болючість, поєднання з кишковими розладами, порушення загального стану, підвищення температури тіла до $37,8^{\circ}\text{C}$, результатів лабораторних досліджень крові та слини, результатів ендоскопічних та морфологічних досліджень слизової оболонки кишківника встановлено діагноз: Хвороба Крона в стадії загострення, ХРАС тяжкий ступінь.

Для визначення морфологічних змін ураженої слизової оболонки порожнини рота та їх співставлення з морфологічними змінами кишківника показано виконання біопсії уражених ділянок слизової оболонки порожнини рота з морфологічним дослідженням.

Резюме.

Клінічні прояви ХРАС при хворобі Крона у пацієнтів основної групи та групи порівняння з ХРАС іншого генезу є подібними і відрізняються лише у 13,5% пацієнтів основної групи у яких спостерігалось поєднання симптомів з боку порожнини рота та кишківника.

У пацієнтів основної групи з ХРАС при хворобі Крона відносно групи порівняння виявлено різноспрямовані зміни в імунній системі, які

проявлялися як підвищення функціональної активності гуморальної ланки імунітету, із достовірно вищою сироватковою концентрацією IgG ($19,5 \pm 0,46$ г/л проти $13,8 \pm 0,72$ г/л) та IgA ($2,16 \pm 0,08$ г/л проти $1,51 \pm 0,03$ г/л), та зниженням рівня SIgA у ротовій рідині.

Незначні відмінності клінічних проявів та результатів лабораторних досліджень у пацієнтів з ХРАС при хворобі Крона та ХРАС іншого генезу не дозволяють об'єктивізувати диференційно-діагностичні критерії та встановити остаточний діагноз.

В зв'язку з цим виконання гістологічного дослідження афт слизової оболонки порожнини рота та порівняння з результатами морфологічного дослідження зміненої слизової оболонки кишківника дасть можливість встановити остаточний діагноз та призначити спеціальне як місцеве, так і загальне лікування.

Результати морфологічних досліджень афт слизової оболонки порожнини рота основної та групи порівняння наведено в Розділі 4.

Результати даного розділу викладені в наступних публікаціях:

1. Волосовець ТМ, Дядик ОО, Фелештинська ОЯ. Маніфестні прояви хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона. Світ медицини та біології. 2018;3(65):42-5.

2. Волосовець ТМ, Фелештинська ОЯ. Оцінка ефективності діагностики та лікувальної тактики хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту. Вісник стоматології. 2020;1(110),35:22-6.

РОЗДІЛ 4

МОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ПАЦІЄНТІВ З ХРАС ПРИ ХВОРОБІ КРОНА І ОБҐРУНТУВАННЯ ДІАГНОСТИЧНИХ КРИТЕРІЇВ

Морфологічна структура слизової оболонки порожнини рота при ХРАС, зокрема при хворобі Крона, як свідчать сучасні літературні джерела, не вивчалась, а діагностика ХРАС часто обмежується лише наявністю скарг та об'єктивних змін з боку слизової оболонки порожнини рота [21]. Відсутність характерних змін з боку слизової оболонки порожнини рота при ХРАС не дозволяє встановити тип запалення та остаточний діагноз. Остаточний діагноз ХРАС при хворобі Крона встановлюється досить пізно, відповідно пацієнти отримують лише місцеве лікування, а спеціальне лікування не призначається.

Крім цього, з метою диференційної діагностики у таких пацієнтів не виконуються ендоскопічні та морфологічні дослідження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту.

На наш погляд, виконання біопсії слизової оболонки порожнини рота з морфологічним дослідженням та імуногістохімічним дослідженням при ХРАС дасть змогу розробити діагностичні критерії та обґрунтувати лікувальну тактику.

4.1 Морфологічні та імуногістохімічні особливості слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів з ХРАС при хворобі Крона

Морфологічні та імуногістохімічні зміни слизової оболонки порожнини рота вивчені у 52 пацієнтів з ХРАС при хворобі Крона (основна група). Вік пацієнтів від 18 до 65 (середній вік $31,8 \pm 2,3$), серед них жінок – 29 (55,8%),

чоловіків – 23 (44,2%). Групу порівняння складали 50 пацієнтів з ХРАС, який не пов'язаний з хворобою Крона. Вік пацієнтів від 18 до 65 років (середній вік $34,7 \pm 1,8$), серед них жінок – 31 (62%), чоловіків – 19 (38%).

Біопсія виконувалася у пацієнтів обох груп за їх згодою та згідно позитивного висновку біоетичної комісії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (Протокол засідання комісії з питань етики №1 від 03.01.2017р.). Під інфільтраційною анестезією з афт слизової оболонки порожнини рота конхотомом брали шматочки тканин розміром 4 - 5 мм.

Отримані результати комплексного патоморфологічного дослідження біоптатів у пацієнтів основної групи свідчили про наявність в слизовій оболонці в ділянках ураження виражених дегенеративних змін, переважно у вигляді вакуольної та/або балонної дистрофії в епітелію, ділянки гіпер- та паракератозу (рис. 4.1) [106].

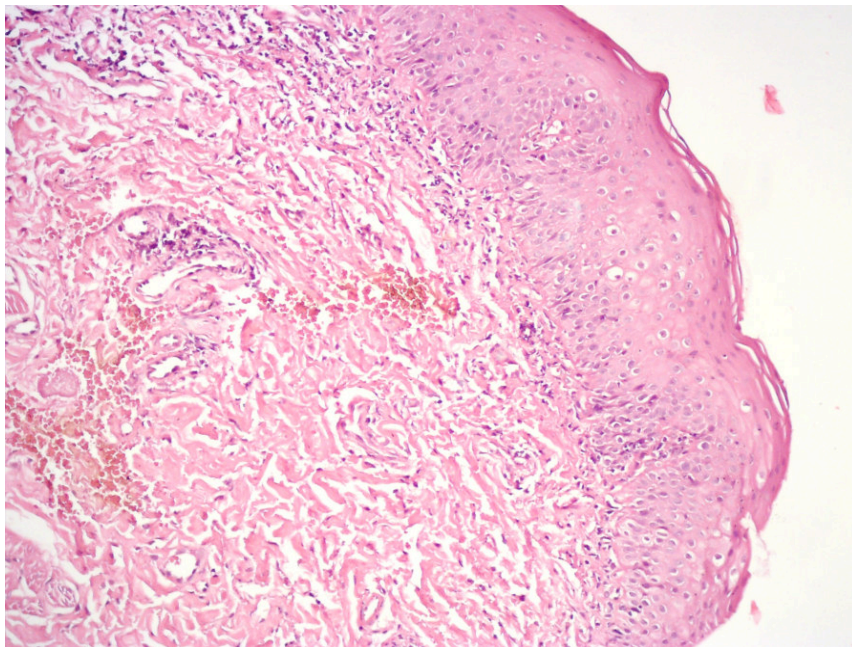


Рис. 4.1. Виражені дегенеративні зміни в епітелії слизової оболонки, ділянки гіпер- та паракератозу, периваскулярна клітинна інфільтрація. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x100.

В слизовій оболонці характерні прояви запальної реакції з появою внутрішньоепітеліальних лейкоцитів, лімфоцитів, клітин з ознаками апоптозу (рис. 4.2, 4.3).

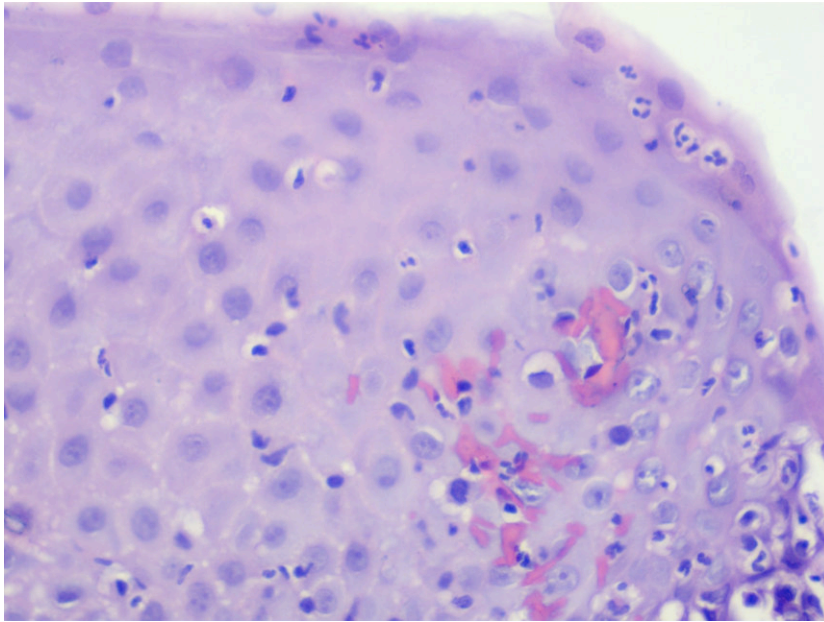


Рис. 4.2. Виражені дегенеративні зміни в слизовій оболонці, ділянки паракератозу, скупчення внутрішньоепітеліальних лейкоцитів, клітини з ознаками апоптозу. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x400.

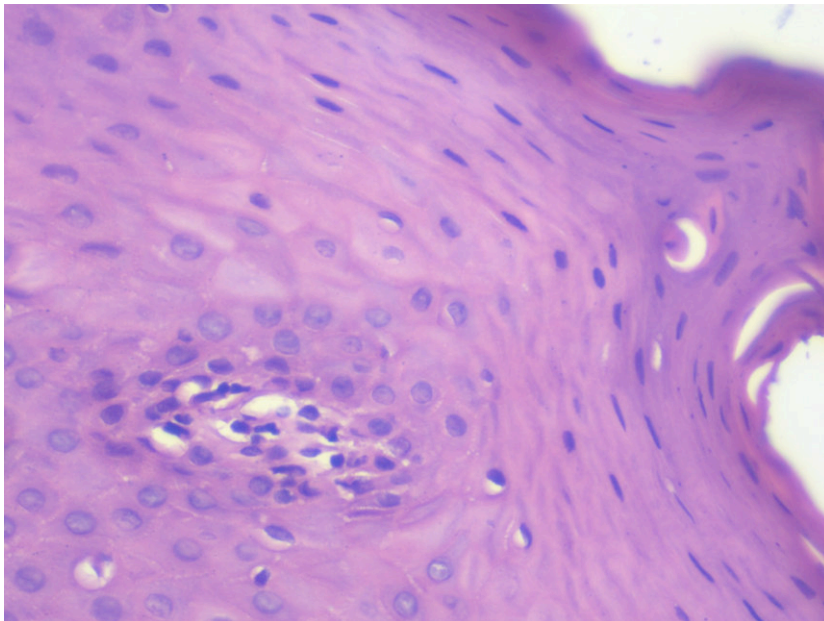


Рис. 4.3. В слизовій оболонці дегенеративні зміни в епітелії, ділянки паракератозу, вогнищево внутрішньоепітеліальні лімфоцити, апоптоз. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x400.

Спостерігалось зниження функціональних властивостей уражених клітин епітелію, зниження слизоутворення (рис. 4.4).

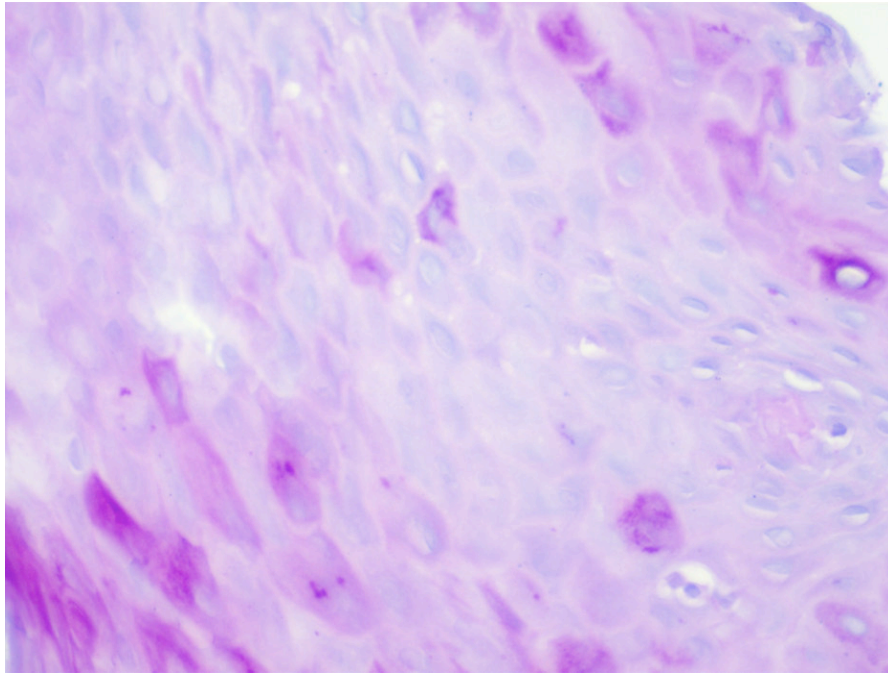


Рис. 4.4. В слизовій оболонці дегенеративні зміни в епітелії, ділянки паракератозу, зниження секреції слизу. PAS-реакція. збільшення x400.

В підслизовому шарі спостерігався різного ступеня вираженості переважно обмежений по типу гранулематозного запалення, лімфогістіоцитарний клітинний інфільтрат, який розповсюджувався на окремих ділянках на епітеліальний шар (рис. 4.5).

Запальний клітинний інфільтрат різної щільності представлений лімфоцитами, гістоцитами/макрофагами, плазматичними клітинами, вогнищево з домішкою моноцитів (рис. 4.6).

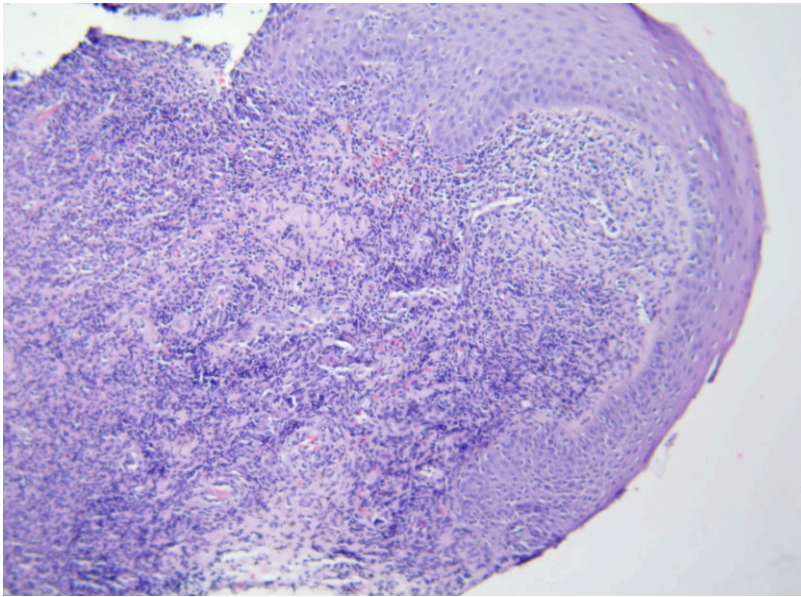


Рис. 4.5. Виражений запальний клітинний інфільтрат в підслизовому шарі, який розповсюджується на епітелій слизової оболонки, периваскулярна клітинна інфільтрація. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x100.

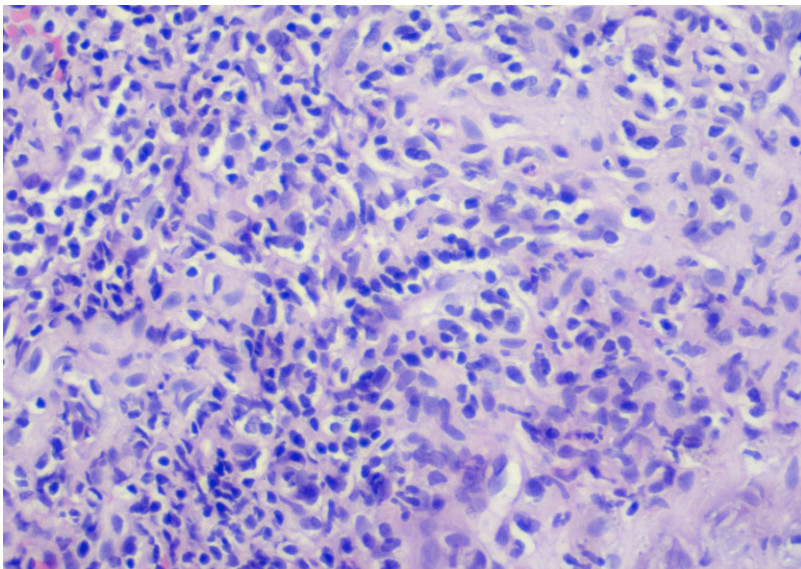


Рис. 4.6. Щільний запальний лімфо-гістіо-плазмоцитарний інфільтрат в підслизовому шарі, периваскулярно. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x400.

В стромі ділянки вогнищевого склерозу, в судинах мікроциркуляторного русла ознаки дисмукоїдозу, в частині – склероз (рис. 4.7).

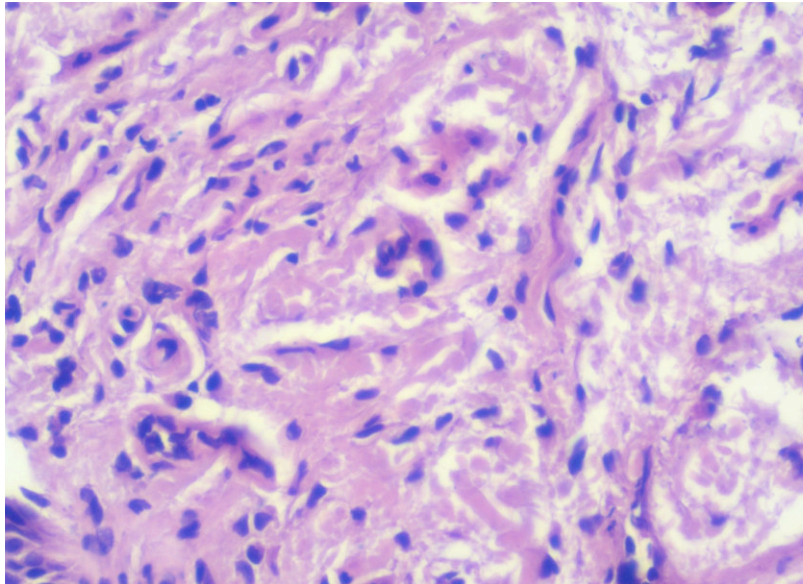


Рис. 4.7. В стромі в підслизовому шарі вогнищевий склероз, судини з ознаками дисмукоїдозу. в частині склероз. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x100.

Для встановлення фенотипу клітинного інфільтрату в ділянках ураження нами було проведено ІГХД. В зонах щільної запальної клітинної інфільтрації в підслизовому шарі, вогнищево розповсюджуючись на зону епітелію, в тому числі й в ділянках обмеженого запалення по типу гранулематозного, відмічалась виражена позитивна експресія великої кількості макрофагів (рис. 4.8) [106].

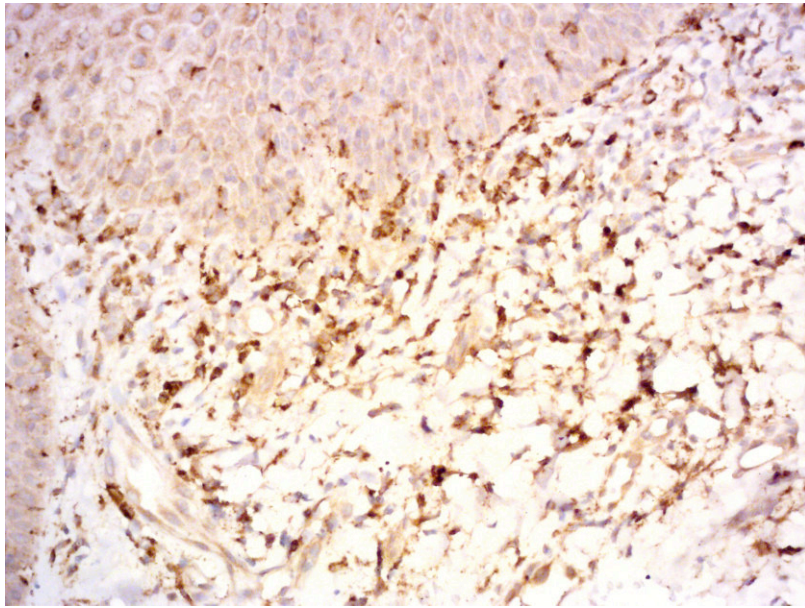


Рис. 4.8. Щільний клітинний інфільтрат, ділянки по типу гранулематозного запалення з великою кількістю макрофагів з вираженою експресією. ІГХД з МАТ до CD68, збільшення x200.

Поряд із цим, нами встановлено, що серед клітин запального інфільтрату були присутні $CD8^+$ Т-лімфоцити-супресори, які локалізувались як, внутрішньоепітеліально, так й субепітеліально в зоні клітинного інфільтрату в стромі (рис. 4.9).

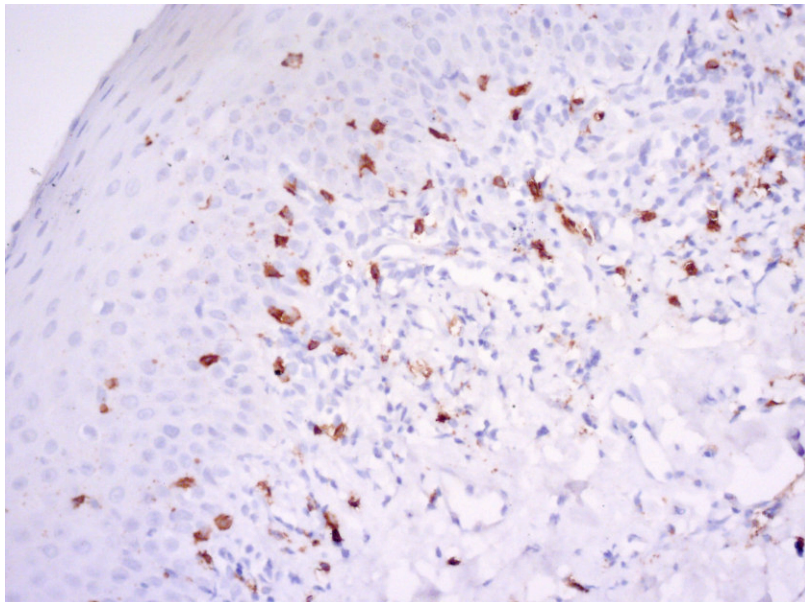


Рис. 4.9. Виражена позитивна експресія Т-лімфоцитів-супресорів внутрішньоепітеліально, в зоні клітинного інфільтрату. ІГХД з МАТ до $CD8^+$, збільшення x200.

Описана патоморфологічна картина в слизовій оболонці порожнини рота відповідає хворобі Крона. Діагноз хвороби Крона у пацієнтів основної групи також був підтверджений лікарем-гастроентерологом та результатами ілеоколоноскопії з морфологічним дослідженням ураженої ділянки слизової оболонки кишківника.

4.2 Морфологічні та імуногістохімічні особливості слизової оболонки кишківника при хворобі Крона

При патоморфологічному дослідженні уражених ділянок слизової оболонки кишківника, в тому числі клубової кишки, товстого кишківника виявлено різного розміру та розповсюженості виразки по типу «щілиноподібних» з вираженою лімфогістіоцитарною інфільтрацією з значними домішками плазмоцитів, ознаки криптити (рис 4.10, 4.11) [21].

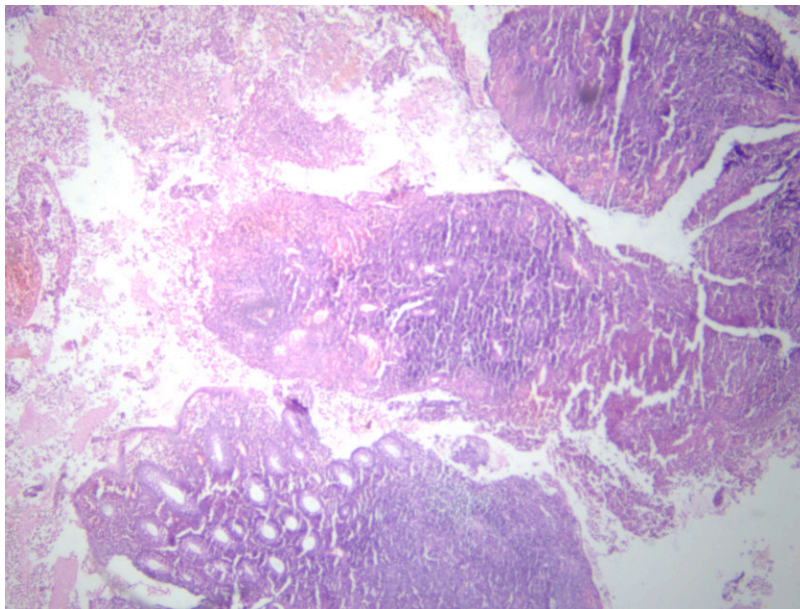


Рис. 4.10. Слизова оболонка товстого кишечника, «щілиноподібна виразка», крипти, виражена клітинна інфільтрація. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x40.

Запальний клітинний інфільтрат розповсюджується на всю товщу слизової оболонки, підслизовий та м'язовий шари, в глибоких шарах відмічається формування поодиноких клітинних інфільтратів за типом гранульом (рис. 4.11), в залозах в частині епітеліоцитів ознаки дисплазії, секреція слизу збережена, кількість келихоподібних клітин переважно не змінена, на окремих ділянках нерівномірне зниження секреції слизу (рис. 4.12).

В стромі в судинах відмічалися дисмукоїдоз, в частині - різке потовщення стінки з проліферацією клітин ендотелію, склероз стінки судин.

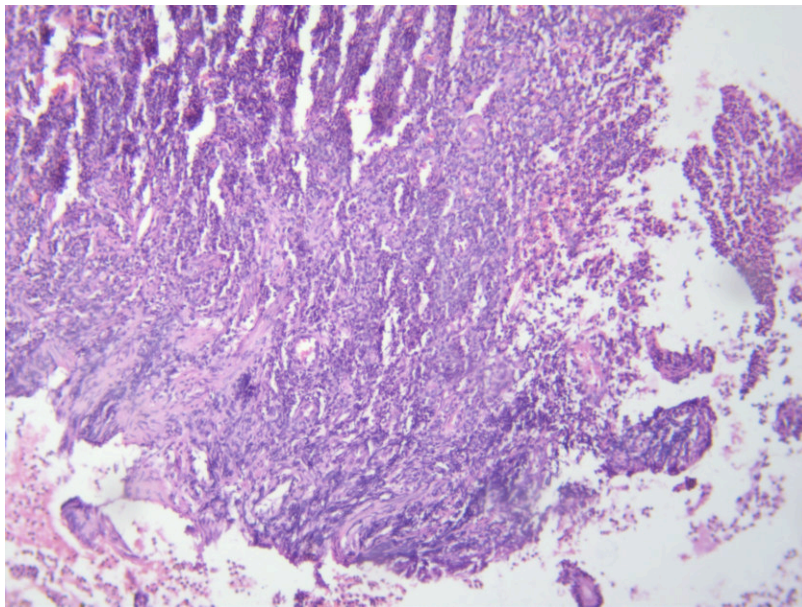


Рис. 4.11. Клітинний інфільтрат з ділянками гранулематозного запалення, вогнищевий склероз власної пластинки. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x100.

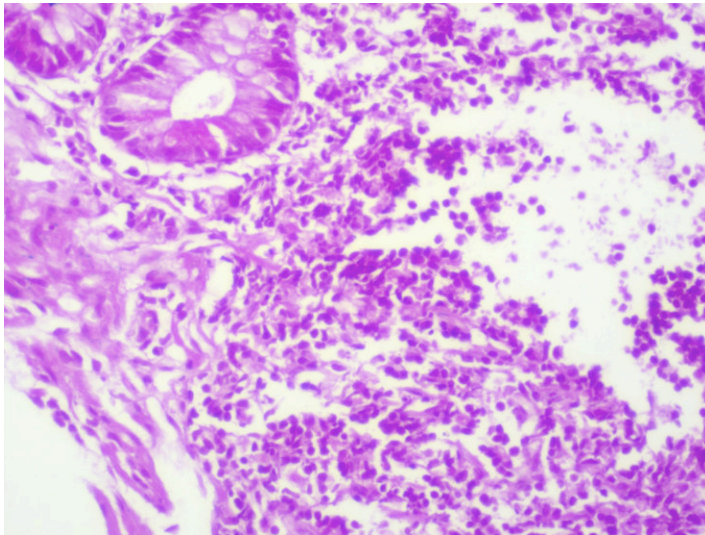


Рис. 4.12. Ділянка виразкування, запальний клітинний інфільтрат; секреція слизу переважно збережена, кількість келихоподібних клітин не змінена. PAS-реакція. збільшення x100

4.3 Морфологічні та імуногістохімічні особливості слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів з ХРАС, який не пов'язаний з хворобою Крона

При патоморфологічному дослідженні біоптатів у пацієнтів групи порівняння нами було знайдено переважно фібринозний та фібринозно-некротичний тип запалення слизової оболонки – у вигляді виразкування та плівок фібрину на поверхні (рис. 4.13).

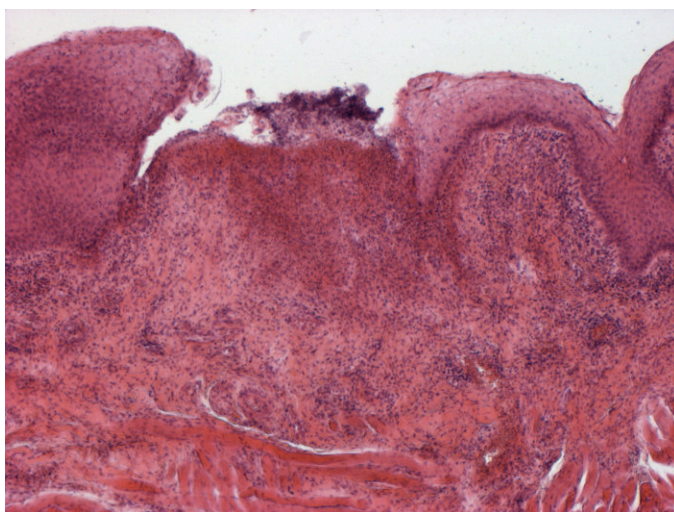


Рис. 4.13. Фібринозно-некротичні зміни - ділянки некрозу, на поверхні якої фібрин, нейтрофільні лейкоцити та злущені клітини. Забарвлення гематоксилином та еозином, збільшення x100.

Клітинний запальний інфільтрат в дні та в краях виразок переважно представлений нейтрофільними лейкоцитами, моноцитами, вогнищево лімфоцитами. В епітелію поряд з альтеративно-ексудативними змінами виявляється набряк шипуватого шару епітелію, вогнищево спонгіоз, що може призводити до формування мікропорожнин. Ділянки виразкування – дефект епітелію поступово виповнюється фібринозним ексудатом, який міцно зв'язаний з підлеглими м'якими тканинами (рис. 4.14).

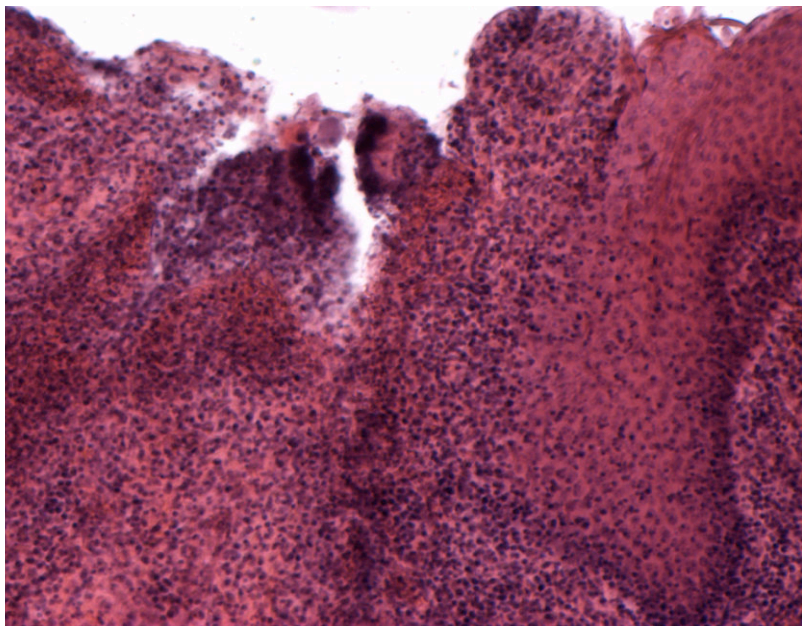


Рис. 4.14. В зоні некрозу скупчення нейтрофільних лейкоцитів, моноцитів, лімфоцитів, гемосидероз; дефект виповнюється фібринозним ексудатом. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x100.

В епітелію біля зони виразкування спостерігається нерівномірне зниження секреції слизу (рис. 4.15).

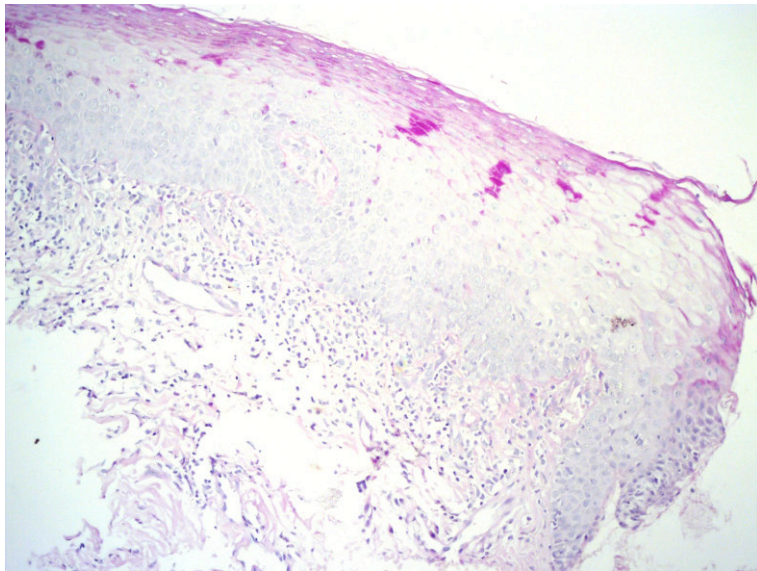


Рис. 4.15. В епітелію біля зони виразкування різке зниження секретії слизу. PAS-реакція, збільшення x100.

В ділянках поблизу дефектів - збережений багат шаровий плоский епітелій з дегенеративними змінами, субепітеліально нерівномірна переважно помірно виражена лімфо-гістіо-плазмоцитарна, в тому числі й навколо судин мікроциркуляторного русла, клітинна інфільтрація (рис. 4.16).

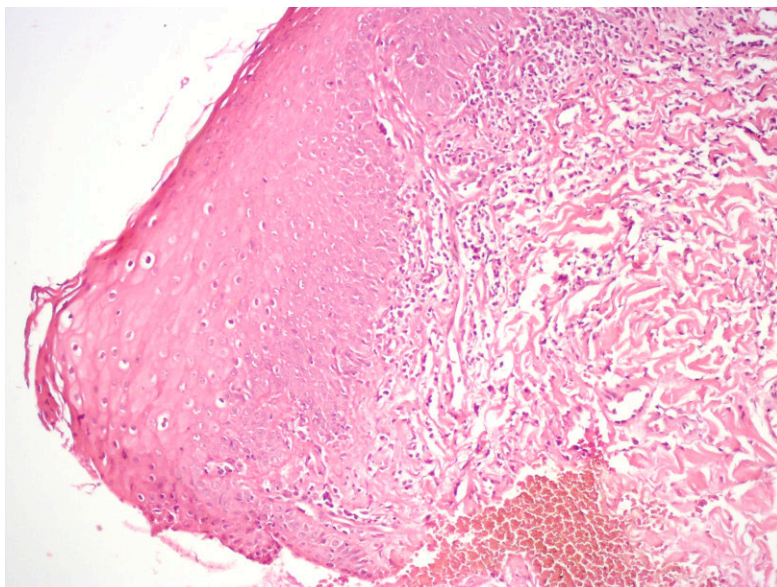


Рис. 4.16. В стромі субепітеліально помірно виражена лімфо-гістіо-плазмоцитарна, периваскулярна клітинна інфільтрація. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x100.

При ІГХД в зоні виразкування експресії макрофагів не відмічалось, поза ділянками альтеративно-ексудативних змін виявлялись позитивні макрофаги субепітеліально в стромі в клітинному інфільтраті з менш вираженою позитивною експресією та в меншій кількості, ніж в основній групі (рис. 4.17).

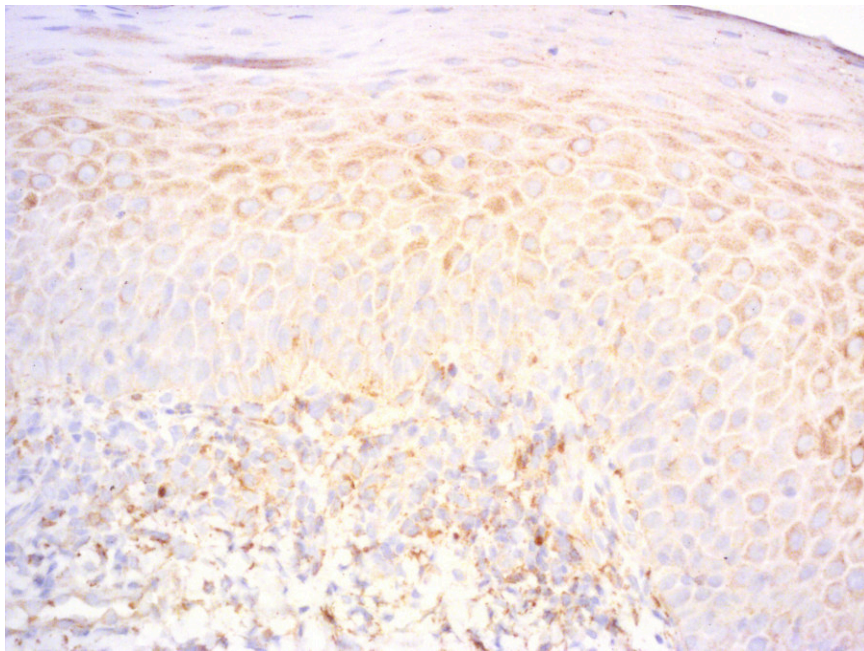


Рис. 4.17. Позитивна від слабкої до помірно вираженої позитивної експресії макрофагів в субепітеліальному клітинному інфільтраті в стромі. ІГХД з МАТ до CD68, збільшення x200.

Поза ділянками виразкування $CD8^+$ Т-лімфоцити-супресори зустрічались, як внутрішньоепітеліально, так в зонах клітинної інфільтрації, однак кількість та ступень експресії їх були меншими, ніж в основній групі (рис. 4.18).

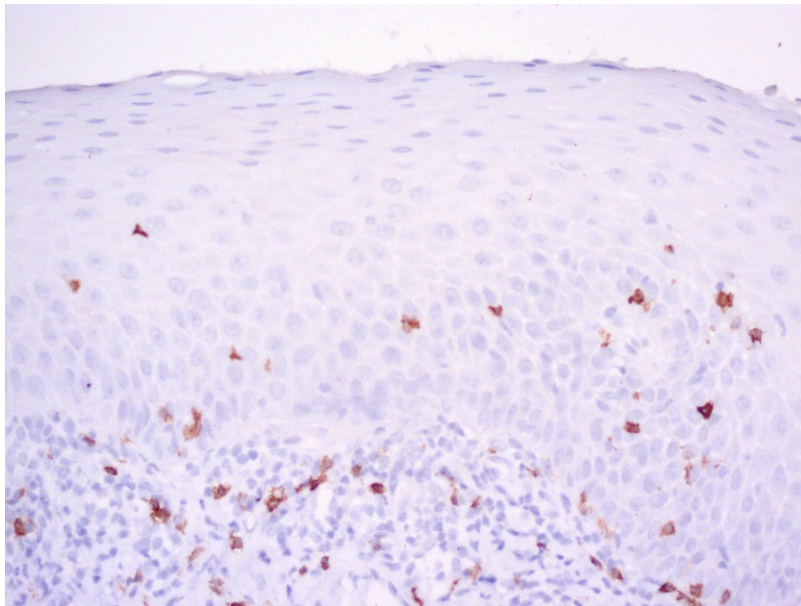


Рис. 4.18. Помірно виражена позитивна експресія Т-лімфоцитів-супресорів внутрішньоепітеліально, в стромі субепітеліально в клітинному інфільтраті. ІГХД з МАТ до CD8⁺, збільшення x200.

Результати морфологічного дослідження афт слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів основної групи з ХРАС при хворобі Крона підтверджують наявність вираженого запального процесу з наявністю гранулематозного запалення, яке корелюється зі змінами з боку слизової оболонки кишечника – здухвинної та різних відділів товстого кишечника. Слід зазначити, що нами було знайдено характерні зміни в судинах – дисмукоїдоз та склероз. У пацієнтів групи порівняння з ХРАС, який не пов'язаний з хворобою Крона на слизовій оболонці порожнини рота визначалось альтеративно-ексудативне запалення, прояви фібринозних змін. При ІГХД в клітинному інфільтраті у пацієнтів з ХРАС при хворобі Крона відмічалась виражена експресія CD68, CD8⁺ в ділянках клітинного інфільтрату [106].

Отримані результати патоморфологічного дослідження афт слизової оболонки порожнини рота показали відмінність запалення у пацієнтів основної групи та групи порівняння. У пацієнтів основної групи виявлено гранулематозне запалення слизової оболонки порожнини рота, характерне

для хвороби Крона, тоді як у пацієнтів групи порівняння – фібринозне запалення. При імуногістохімічному дослідженні фенотипу клітинного інфільтрату в зоні ураження встановлено, що у пацієнтів основної групи домінували макрофаги, спостерігалась поява як внутрішньоепітеліальних, так і в зоні клітинного інфільтрату Т-лімфоцитів супресорів, що характерно для хвороби Крона. Виявлене у пацієнтів основної групи гранулематозне запалення слизової оболонки порожнини рота з вираженою експресією CD68, CD8⁺ в ділянках клітинного інфільтрату корелюється зі змінами слизової оболонки кишківника та є діагностичними критеріями ХРАС при хворобі Крона.

Таким чином, діагностика ХРАС при хворобі Крона ґрунтується на проведенні біопсії афт слизової оболонки порожнини рота та їх морфологічним дослідженням, результати якого підтверджують наявність гранулематозного запалення, з великою кількістю макрофагів, наявністю Т-лімфоцитів-супресорів, характерних для хвороби Крона, тоді як при ХРАС іншого генезу морфологічно виявляють фібринозне запалення.

Отримані результати морфологічного дослідження слизової оболонки порожнини рота обґрунтовують вибір лікувальної тактики у пацієнтів з ХРАС при хворобі Крона. При виявленні гранулематозного запалення у пацієнтів з ХРАС, що характерно для хвороби Крона, призначають крім місцевого лікування афт слизової оболонки порожнини рота, специфічну терапію препаратами групи месалазинів.

Результати даного розділу викладені в наступних публікаціях:

1. Дядик ОО, Фелештинська ОЯ. Клініко-морфологічні особливості хвороби Крона з ураженням порожнини рота. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019;1(23):20-3.
2. Feleshtynska O, Dyadyk O. Substantiation of diagnosis and treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis in Crohn's disease. *Wiadomosci Lekarski* 2020;3(LXXIII):512-6.

РОЗДІЛ 5

ДІАГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНИЙ АЛГОРИТМ ХРОНІЧНОГО РЕЦИДИВУЮЧОГО АФТОЗНОГО СТОМАТИТУ ПРИ ХВОРОБІ КРОНА ТА ОЦІНКА ЙОГО ЕФЕКТИВНОСТІ

Діагностика ХРАС при хворобі Крона за відсутності кишкових проявів досить часто обмежується лише оцінкою об'єктивних змін з боку слизової оболонки порожнини рота [106]. Біопсія афт слизової оболонки порожнини рота з морфологічним дослідженням з метою встановлення остаточного діагнозу переважно не виконується. Остаточний діагноз хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона встановлюється досить пізно, відповідно пацієнти отримують лише місцеве лікування, а загальне спеціальне лікування не призначається. Результати лікування ХРАС при хворобі Крона також слід вважати незадовільними, оскільки частота ремісій та повторних рецидивів є досить високою [15]. На наш погляд використання розробленого алгоритму діагностики ХРАС, який включає оцінку клініко-лабораторних проявів, об'єктивного дослідження, ендоскопічні дослідження кишківника та виконання біопсії слизової оболонки порожнини рота та кишківника з морфологічним дослідженням, буде обґрунтовувати лікувальну тактику.

5.1. Алгоритм діагностики та лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона

З метою підвищення ефективності діагностики та лікування ХРАС при хворобі Крона розроблено діагностично-лікувальний алгоритм (Волосовець ТМ, Дядик ОО, Фелештинська ОЯ, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Спосіб діагностики хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона. Патент України на корисну модель №130881. 2018 груд. 26.; Волосовець ТМ, Фелештинська ОЯ, винахідники; Національна медична академія

післядиплоїної освіти імені П. Л. Шупика. Спосіб лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона. Патент України на корисну модель №143101. 2020 лип. 10).

Алгоритм діагностики та лікування ХРАС при хворобі Крона представлено у вигляді схеми (рис. 5.1) .

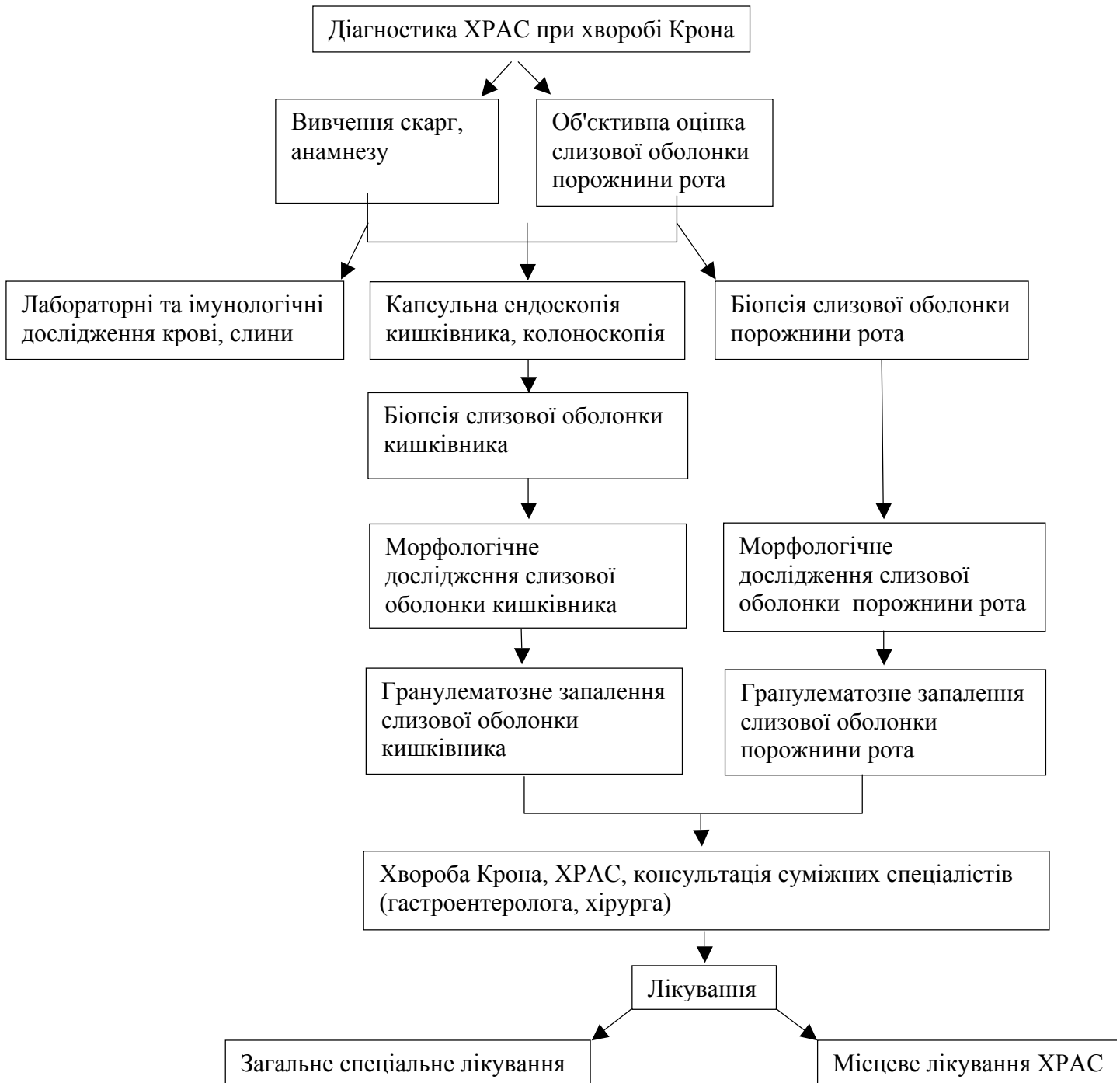


Рис. 5.1. Алгоритм діагностики та лікування ХРАС при хворобі Крона

Оцінка результатів використання розробленого алгоритму діагностики та лікування ХРАС при хворобі Крона була проведена у 52 пацієнтів з ХРАС при хворобі Крона (основна група). Вік пацієнтів від 18 до 65 (середній вік $31,8 \pm 2,3$), серед них жінок – 29 (55,8%), чоловіків – 23 (44,2%). Групу порівняння складала 50 пацієнтів з ХРАС, який не пов'язаний з хворобою Крона. Вік пацієнтів від 18 до 65 років (середній вік $34,7 \pm 1,8$), серед них жінок – 31 (62%), чоловіків – 19 (38%).

Діагностика ХРАС, що проводилась у пацієнтів основної групи з використанням розробленого алгоритму включала вивчення скарг, анамнезу, оцінку об'єктивних змін слизової оболонки порожнини рота, лабораторні дослідження крові, імунологічні дослідження слини та крові, капсульну ендоскопію кишківника, колоноскопію, морфологічне дослідження патологічно зміненої слизової оболонки порожнини рота, морфологічне дослідження ураженої ділянки слизової оболонки кишківника [11].

Біопсія афт слизової оболонки порожнини рота для морфологічного дослідження виконувалася у пацієнтів обох груп за їх згодою під інфільтраційною анестезією Sol. Ubistesini 4% 0,3 мл. Після антисептичної обробки слизової оболонки порожнини рота розчином “Декасан”, взяття матеріалу з афт слизової оболонки порожнини рота проводили конхотомом або скалпелем, брали фрагменти тканин розміром 4 – 5 мм та відправляли для морфологічного дослідження (рис. 5.2 – 5.4).

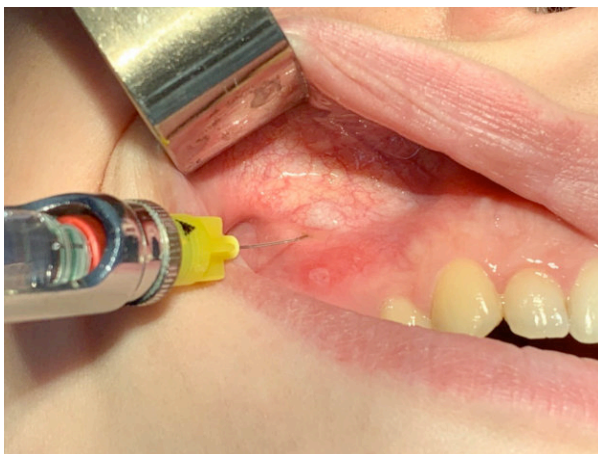


Рис. 5.2. Проведення інфільтраційної анестезії Sol. Ubistesini 4% 0,3 мл уражених тканин слизової оболонки порожнини рота.

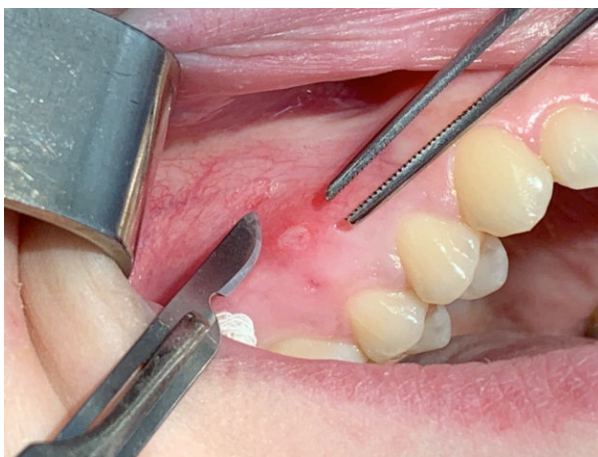


Рис. 5.3. Визначення місця забору фрагменту ураженої слизової оболонки порожнини рота.

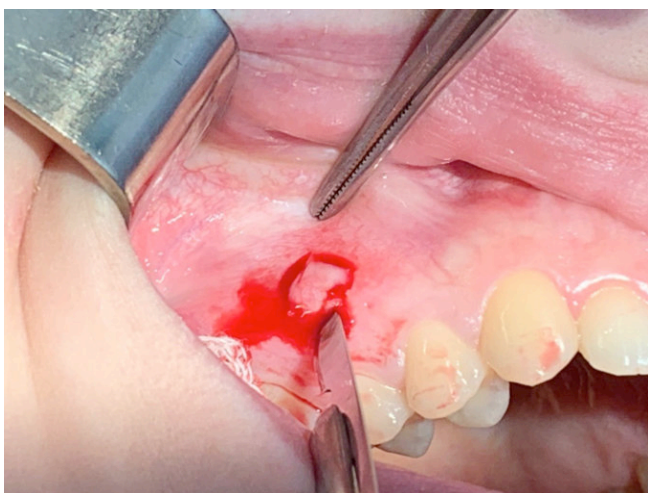


Рис. 5.4. Висічення фрагменту ураженої слизової оболонки порожнини рота.

У пацієнтів групи порівняння проводилась традиційна діагностика, яка включала вивчення клініко-анамнестичних даних, об'єктивного дослідження слизової оболонки порожнини рота, лабораторні дослідження крові. Біопсія та морфологічне дослідження слизової оболонки порожнини рота виконувались також за згодою пацієнтів за вищезгаляною методикою.

Результати вивчення клінічних симптомів у 52 пацієнтів основної групи з ХРАС при хворобі Крона показали, що основними скаргами були наявність однієї або двох виразок на слизовій оболонці, біль під час прийому їжі та розмові. Афти локалізувалися на внутрішній поверхні губи, бічній поверхні язика, на слизовій оболонці щоки, в області перехідної складки та альвеолярного відростка в області різців та премолярів, мали овальну або круглу форми, розміром від 4 до 10 мм, оточені вінчиком червоного кольору, покриті фібринозним нальотом, навколо афти – запальний інфільтрат. При пальпації афта м'яка, різко болісна.

У 7 (13,5%) пацієнтів основної групи спостерігалось поєднання клінічних проявів з боку порожнини рота і кишківника, зокрема біль в животі та діарея 6 – 8 раз на добу.

За результатами загального та біохімічного аналізу крові у пацієнтів основної групи спостерігалися ознаки наявності запального процесу, а саме, підвищення кількості лейкоцитів ($12,2 \pm 1,9 \cdot 10^9/\text{л}$), знижена кількість еритроцитів ($3,6 \pm 0,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$) та лімфоцитів ($24,3 \pm 2,2\%$), низький показник гемоглобіну ($102 \pm 5,6 \text{ г/л}$), підвищений рівень С-реактивного білка ($56,4 \pm 7,8 \text{ мг/л}$) та ШОЕ ($22 \pm 2,7 \text{ мм/год}$).

Результати імунологічного дослідження у пацієнтів основної групи відносно групи порівняння показали функціональну гіперреактивність В-ланки імунної системи. У пацієнтів з ХРАС при хворобі Крона було виявлено в сироватці крові підвищений рівень IgG ($19,5 \pm 0,46 \text{ г/л}$), він перевищував показник здорових осіб на 37,3% ($p < 0,05$), рівень IgM ($0,98 \pm 0,04 \text{ г/л}$) не мав достовірних відмінностей відпоказників норми, а вміст IgA ($2,16 \pm 0,08 \text{ г/л}$) в сироватці крові пацієнтів основної групи був вірогідно

вищим ($p < 0,05$) на 43,04% ($p < 0,05$) відносно показника в групі порівняння. В ротовій рідині вміст SIgA ($1,02 \pm 0,07$ г/л), IgG ($2,31 \pm 0,02$ г/л) та IgM ($0,37 \pm 0,07$ г/л) були достовірно нижчими від значень у здорових осіб ($p < 0,05$).

За результатами клініко-лабораторних досліджень та об'єктивної оцінки стану слизової оболонки порожнини рота легкий ступінь ХРАС діагностовано у 17 (32,7%) пацієнтів, середній у 29 (55,8%) та тяжкий ступінь у 6 (11,5%) пацієнтів.

У 7 (13,5%) пацієнтів основної групи, у яких клінічні прояви ХРАС з боку порожнини рота маніфестували з кишковими розладами була виконана розладами була виконана капсульна ендоскопія та колоноскопія.

Результати капсульної ендоскопії показали, що на ділянці дистального відділу тонкого кишківника (20 – 25 см від іліоцекального кута) слизова оболонка вогнищево гіперемована, набрякла, місцями дрібнобугриста з численними ерозіями та виразками під фібрином, оточеними вираженим запальним валіком, посиленням судинним малюнком, вільчастість сегментарно знижена. Висновок: хвороба Крона, показана біопсія уражених ділянок тонкого кишківника з морфологічним дослідженням.

Результати колоноскопії кишківника пацієнтів основної групи показали, що слизова оболонка здухвинної кишки на відстані 20 – 25 см від іліоцекального кута гіперемована, набрякла з множинними лімфоїдними фолікулами, ерозіями 1 – 2 мм. Висновок: ознаки хвороби Крона, взята біопсія для морфологічного дослідження.

При патоморфологічному дослідженні ураженої слизової оболонки кишківника виявлено різного розміру та розповсюженості виразки з вираженою лімфогістіоцитарною інфільтрацією з значними домішками плазмоцитів, ознаки криптити, запальний клітинний інфільтрат розповсюджується на всю товщу слизової оболонки, включно з м'язовою пластинкою, в глибоких шарах відмічається формування поодиноких

клітинних інфільтратів за типом гранульом, в залозах в частині епітеліоцитів ознаки дисплазії, секреція слизу переважно збережена.

Результати морфологічного дослідження біоптатів у пацієнтів основної групи свідчили про наявність в слизовій оболонці порожнини рота в ділянках ураження виражених дегенеративних змін, переважно у вигляді вакуольної та/або балонної дистрофії в епітелії, ділянки паракератозу, вогнищево прояви запальної реакції у вигляді появи внутрішньоепітеліальних лейкоцитів, клітин з ознаками апоптозу, вогнищевий акантоз. В підслизовому шарі спостерігався виражений, переважно обмежений по типу гранулематозного запалення, лімфогістіоцитарний клітинний інфільтрат, який розповсюджувався на окремих ділянках на епітеліальний шар. В стромі ділянки вогнищевого склерозу, в судинах мікроциркуляторного русла ознаки дисмукоїдозу, в частині – склероз

Для встановлення фенотипу клітинного інфільтрату в ділянках ураження проведено ІГХД. В зонах клітинної інфільтрації у вигляді гранулематозного запалення відмічалась виражена позитивна експресія великої кількості макрофагів.

Поряд із цим, нами встановлено, що серед клітин запалення були присутні й Т-лімфоцити-супресори, які локалізувались як, внутрішньоепітеліально, так й субепітеліально в зоні клітинного інфільтрату в стромі. Така морфологічна картина відповідає хворобі Крона.

Діагноз хвороби Крона у пацієнтів основної групи також був підтверджений результатами колоноскопії, біопсії слизової оболонки дистального відділу клубової кишки з морфологічним дослідженням та консультативними висновками гастроентеролога та хірурга.

Аналіз клінічних проявів у 50 пацієнтів групи порівняння з ХРАС, який не пов'язаний з хворобою Крона показав, що скарги були подібними. Афти локалізувались на внутрішній поверхні губи, бічній поверхні язика, на

слизовій оболонці щоки, в області перехідної складки та альвеолярного відростка в області різців та премолярів, мали овальну або круглу форми, розміром від 4 до 9 мм, оточені ділянкою гіперемії, афти покриті фібринозним нальотом, навколо визначався запальний інфільтрат. При пальпації афта м'яка, різко болісна.

Результати лабораторних досліджень крові пацієнтів групи порівняння продемонстрували незначне підвищення кількості лейкоцитів ($11,7 \pm 1,4 \cdot 10^9/\text{л}$), зниження кількості еритроцитів ($3,8 \pm 0,6 \cdot 10^{12}/\text{л}$), знижений рівень гемоглобіну ($117 \pm 4,7 \text{ г/л}$), підвищений рівень С-реактивного білка ($16,7 \pm 9,3 \text{ мг/л}$) та ШОЕ ($18 \pm 2,7 \text{ мм/год}$).

За результатами імунологічного дослідження у пацієнтів групи порівняння в сироватці крові рівень IgM ($1,14 \pm 0,05 \text{ г/л}$) та IgG ($13,8 \pm 0,72 \text{ г/л}$) були в межах норми, а вміст IgA ($1,51 \pm 0,03 \text{ г/л}$) був достовірно нижчим від показника здорових осіб ($p > 0,05$), що може бути обумовлено особливостями етіологічних чинників ХРАС. В ротовій рідині вміст SIgA ($0,96 \pm 0,04 \text{ г/л}$), IgM ($0,32 \pm 0,01 \text{ г/л}$) та IgG ($2,26 \pm 0,03 \text{ г/л}$) були достовірно нижчими від значень норми ($p > 0,05$).

На підставі клініко-лабораторних досліджень та об'єктивного обстеження слизової оболонки порожнини рота виявлено легкий ступінь ХРАС у 15 (30%) пацієнтів, середній у 28 (56%) та тяжкий ступінь у 7 (14%) пацієнтів.

При патоморфологічному дослідженні біоптатів у пацієнтів групи порівняння нами було встановлено переважно фібринозний та фібринозно-некротичний тип запалення слизової оболонки – у вигляді виразкування та плівок фібрину на поверхні, що супроводжувалось різким зниженням секреції слизу в цих ділянках. Клітинний запальний інфільтрат в дні та в краях виразок переважно представлений нейтрофільними лейкоцитами, моноцитами, вогнищево лімфоцитами. В епітелію поряд з альтеративно-ексудативними змінами виявляється набряк шипуватого шару епітелію, вогнищево спонгіоз, що може призводити до формування мікропорожнин.

Ділянки виразкування – дефект епітелію поступово виповнюється фібринозним ексудатом, який міцно зв'язаний з підлеглими м'якими тканинами.

В ділянках поблизу дефектів - збережений багат шаровий плоский епітелій з дегенеративними змінами, субепітеліально нерівномірна переважно помірно виражена лімфо-гістіо-плазмоцитарна, в тому числі й навколо судин мікроциркуляторного русла, клітинна інфільтрація.

При ІГХД в зоні виразкування експресії макрофагів не відмічалось, поза ділянками альтеративно-ексудативних змін виявлялись макрофаги субепітеліально в стромі в клітинному інфільтраті з менш вираженою позитивною експресією та в меншій кількості, ніж в основній групі .

T-лімфоцити-супресори зустрічались поза ділянками виразкування, як внутрішньоепітеліально, так в зонах клітинної інфільтрації, однак кількість та ступень експресії їх були меншими, ніж в основній групі.

Отримані результати патоморфологічного дослідження слугували підставою для диференційованого підходу у виборі лікувальної тактики у пацієнтів двох груп. Пацієнтам групи порівняння, у яких було виявлено морфологічно фібринозне запалення, з ділянками виразкування, характерне для ХРАС, було призначено місцеве лікування, що включало зрошування слизової оболонки порожнини рота антисептичними та протизапальними місцевими засобами, аплікації знеболюючими, протизапальними та кератопластичними препаратами. Пацієнтам основної групи, у яких було виявлено гранулематозне запалення, характерне для ХРАС при хворобі Крона, крім місцевого лікування афт на слизовій оболонці порожнини рота була призначена загальна спеціальна терапія препаратами групи месалазинів впродовж 1 місяця та десенсибілізуюча терапія [12].

Алгоритм лікування ХРАС при хворобі Крона включав місцеве лікування патологічно зміненої слизової оболонки порожнини рота та загальне спеціальне лікування.

Місцеве лікування патологічно зміненої слизової оболонки порожнини рота:

1. Антисептичні полоскання порожнини рота розчином хлоргексидину 0,05% 4-6 разів на добу.
2. Аплікації уражених ділянок слизової оболонки порожнини рота нестероїдним протизапальним препаратом (гель Холісал) 3 рази на добу.
3. Зрошення слизової оболонки порожнини рота протизапальними засобами (спрей Тантум Верде) 3-4 рази на добу.
4. Аплікації знеболюючим препаратом у разі больового синдрому (Камістад-гель).
5. Аплікації препаратом, який стимулює епітелізацію слизової оболонки порожнини рота (Аекол) 3 рази день на 4 - 5 добу лікування.

Загальне спеціальне лікування ХРАС при хворобі Крона:

1. Протизапальний препарат групи месалазинів (Пентаса) по 1.0 г 4 рази на добу впродовж місяця.
2. Десенсибілізуюча терапія (Супрастин 25мг) по 1 таблетці 3 рази на добу 7 – 10 днів.
3. Стероїдна терапія (Преднізолон) 30 мг на добу в разі тяжкого перебігу захворювання.

Клінічне спостереження 1

Пацієнт К. 28 років, звернувся зі скаргами на наявність виразки на слизовій оболонці правої щоки, біль та печіння в ротовій порожнині, який посилюється під час прийому їжі та розмові, тріщин на губах та нальоту на язиці. Крім цього, скарги на біль в навколопупкової області та послаблення випорожнень до 6 – 8 разів на день.

З анамнезу встановлено, що пацієнт вважає себе хворим впродовж останніх 5 – 6 днів, коли вперше з'явилась болісна виразка на щоці, біль в порожнині рота, а через два дні після цього послаблення випорожнень.

Об'єктивно: з боку порожнини рота на червоній облямівці губ лінійні тріщини різної глибини, незначна кількість нальоту на язиці. На слизовій оболонці правої щоки визначається афта в діаметрі 7 мм овальної форми, оточена запальним вінчиком червоного кольору, покрита фібринозним нальотом. Навколо афти визначається інфільтрація слизової оболонки. При пальпації афта м'яка, болісна.

З боку живота: живіт звичайної форми, приймає участь в акті дихання, спостерігається видима перистальтика. При пальпації живіт м'який, помірно болючий в мезогастрії. Симптоми подразнення очеревини відсутні.

Результати лабораторних досліджень: еритроцити $3,2 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін 110 г/л, лейкоцити $13,1 \cdot 10^9/\text{л}$, лімфоцити 21,8%, ШОЕ 18 мм/год.

Результати імунологічних досліджень слини: вміст IgA (1,01 г/л), IgG (2,3 г/л), IgM (0,35 г/л). В сироватці крові підвищення рівня IgG (19,3 г/л) та IgA (2,15 г/л).

Результати капсульної ендоскопії кишківника: на ділянці слизової оболонки здухвинної кишки, що на відстані 15 – 20 см від іліоцекального кута визначається набряк, гіперемія слизової оболонки з ділянками ерозій, виразок, оточених запальним валиком.

Результати колоноскопії: колоноскоп введено через пряму кишку, оглянуто всі відділи товстого кишківника та 20 – 25 см здухвинної кишки. На ділянці слизової здухвинної кишки на 15 – 20 см від іліоцекального кута спостерігається гіперемія, набряк слизової оболонки з численними ерозіями в діаметрі 3 – 4 мм. З цієї ділянки взята біопсія та відправлена на гістологічне дослідження.

Результати гістологічного дослідження слизової оболонки здухвинної кишки: виразки з вираженою лімфогістіоцитарною інфільтрацією, запальний клітинний інфільтрат розповсюджується на всю товщу слизової оболонки здухвинної кишки з ділянками гранулематозного запалення. Висновок: хвороба Крона.

Результати гістологічного дослідження ураженої ділянки слизової оболонки порожнини рота: виражені дегенеративні зміни за типом вакуольної дистрофії, вогнищевий паракератоз, внутрішньоепітеліальні лейкоцити, вогнищевий акантоз, в підслизовій оболонці щільний обмежений за типом гранулематозного запалення лімфогістіоцитарний інфільтрат, який розповсюджується на епітеліальний шар, в більш глибоких відділах – вогнищевий склероз, склероз судин.

На підставі проведеного алгоритму діагностики, зокрема вивчення скарг, анамнезу захворювання, об'єктивного дослідження, результатів ендоскопічних та патоморфологічних досліджень ураженої слизової оболонки кишківника та слизової оболонки порожнини рота встановлено діагноз: ХРАС, хвороба Крона в стадії загострення.

Лікування: місцеве – антисептичні полоскання порожнини рота розчином хлоргексидину 0,05% 4 – 6 разів на добу, аплікації ураженої ділянки гелем Холісал 3 рази на добу, зрошення слизової оболонки порожнини рота спреєм Тантум Верде 4 рази на добу, на 5 день з початку лікування – аплікації ураженої ділянки Аекол; загальне – препарат групи месалазинів (Пентаса) по 1,0 г 4 рази на добу, десенсибілізуюча терапія (Супрастин 25мг) по 1 таблетці 3 рази на добу 7 – 10 днів.

Таким чином, клінічне спостереження 1 демонструє алгоритм діагностики та лікування ХРАС при хворобі Крона.

Клінічне спостереження 2

Пацієнтка В. 42 років, звернувся зі скаргами на наявність виразки на внутрішній поверхні нижньої губи, біль під час прийому їжі та розмові, нальоту на язиці.

З анамнезу встановлено, що пацієнтка вважає себе хворою впродовж останніх 3 – 4 днів, коли з'явилась болісна виразка на внутрішній поверхні нижньої губи.

Об'єктивно: слизова оболонка порожнини рота бліда, язик набряклий, на його бічних поверхнях є відбитки зубів, на спинці язика ділянки десквамації

та наліт. На внутрішній поверхні нижньої губи визначається афта діаметром 6 мм круглої форми, оточена запальним обідком червоного кольору, покрита фібринозним нальотом. Навколо афти визначається інфільтрація слизової оболонки. При пальпації афта м'яка, болісна.

Результати лабораторних досліджень: еритроцити $3,6 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобін 107 г/л, лейкоцити $11,8 \cdot 10^9/л$, лімфоцити 29,5%, ШОЕ 15 мм/год.

Результати імунологічних досліджень: в сироватці крові: IgG (19,1 г/л), IgM (0,99 г/л), IgA (2,12 г/л); слина: SIgA (1,02 г/л), IgG (2,32 г/л), IgM (0,38 г/л).

Результати гістологічного дослідження ураженої ділянки слизової оболонки порожнини рота: виражені дегенеративні зміни за типом вакуольної дистрофії, вогнищевий паракератоз, внутрішньоепітеліальні лейкоцити, вогнищевий акантоз, в підслизовій оболонці щільний обмежений за типом гранулематозного запалення лімфогістіоцитарний інфільтрат, який розповсюджується на епітеліальний шар, в більш глибоких відділах – вогнищевий склероз, склероз судин. Висновок: ХРАС при хворобі Крона.

На підставі проведеного алгоритму діагностики, зокрема вивчення скарг, анамнезу захворювання, об'єктивного дослідження, лабораторних методів дослідження, результатів патоморфологічних досліджень ураженої слизової оболонки порожнини рота встановлено діагноз: ХРАС, хвороба Крона в стадії ремісії.

Лікування: місцеве – антисептичні полоскання порожнини рота розчином хлоргексидину 0,05% 4 – 6 разів на добу, аплікації ураженої ділянки гелем Холісал 3 рази на добу, зрошення слизової оболонки порожнини рота спреєм Тантум Верде 4 рази на добу, на 5 день з початку лікування – аплікації ураженої ділянки Аекол; загальне – препарат групи месалазинів (Пентаса) по 1,0 г 4 рази на добу, десенсибілізуюча терапія (Супрастин 25мг) по 1 таблетці 3 рази на добу 7 – 10 днів.

Таким чином, клінічне спостереження 2 демонструє алгоритм діагностики ХРАС при хворобі Крона.

Резюме

Діагностика ХРАС при хворобі Крона ґрунтується на використанні розробленого алгоритму, який враховує клінічні прояви, анамнез, об'єктивні зміни з боку слизової оболонки порожнини рота, результати лабораторних досліджень крові, слини, результати ендоскопічних досліджень кишківника, гістологічних досліджень ураженої ділянки слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів основної групи з виявленими гранулематозними змінами, які корелюються з морфологічними змінами слизової оболонки кишківника та є характерними для хвороби Крона, тоді як у пацієнтів групи порівняння з ХРАС іншого генезу морфологічно виявляється фібринозне запалення.

Алгоритм лікування ХРАС при хворобі Крона ґрунтується на результатах гістологічного дослідження ураженої слизової оболонки порожнини рота. При виявленому гранулематозному запаленні слизової оболонки порожнини рота крім місцевого протизапального лікування патологічно зміненої слизової оболонки порожнини рота, призначають загальну спеціальну терапію.

5.2 Оцінка ефективності алгоритму лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона.

Результати ефективності лікування з використанням розробленого алгоритму у пацієнтів основної групи з ХРАС при хворобі Крона оцінювались за термінами регресії місцевих ознак запалення слизової оболонки порожнини рота, тривалістю ремісій та частотою рецидивів за період 1, 3, 6, 9, 12 місяців шляхом повторних оглядів та анкетування.

Результати використання розробленого алгоритму лікування ХРАС при хворобі Крона, зокрема терміни регресії місцевих ознак запалення, наведено в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Терміни регресії місцевих ознак ХРАС при хворобі Крона

Місцеві ознаки ХРАС	Терміни (доби)		Різниця між групами Δ (95%ДІ)	p (t)
	основна група (n = 52)	група порівняння (n = 50)		
Регресія гіперемії СОПР	4,2±0,2	8,1±0,3	-3,8 (-3,1 – -4,5)	<0,001*
Регресія запального інфільтрату СОПР	5,4±0,3	9,6±0,4	-4,0 (-3,0 – -5,0)	<0,001*
Регресія афт СОПР	6,2±0,2	11,8±0,5	-5,4 (-4,3 – -6,5)	<0,001*
Епітелізація СОПР (повне загоєння)	7,3±0,5	13,6±0,4	-5,3 (-4,0 – -6,5)	<0,001*

p (t) – оцінка різниці між групами за t-тестом (* - різниця статистично значима, $p < 0,05$).

Порівняльний аналіз термінів регресії місцевих ознак ХРАС при хворобі Крона між основною та групою порівняння показав наявність суттєвого позитивного клінічного ефекту у пацієнтів основної групи.

Регресія гіперемії слизової оболонки порожнини рота в основній групі відбувалась в середньому на 3,8 днів швидше ($p < 0,001$), регресія запального інфільтрату слизової оболонки порожнини рота скорочувалась в середньому на 4,0 днів ($p < 0,001$), регресія афт слизової оболонки порожнини рота – на 5,4 днів ($p < 0,001$), епітелізація слизової оболонки порожнини рота відбувалась на 5,3 днів раніше ($p < 0,001$).

Оцінка динаміки за стандартизованим розміром клінічного ефекту за вказаними параметрами (Effect Size, Cohen's d) знаходиться в межах $d = 1,7-$

2,1, що відповідає значному клінічному ефекту. Відповідно до класифікації величини клінічних ефектів (Effect Size, Cohen's d) (<0.5 - 'small' effect size, 0.5 – 0.8 - 'medium' effect size, >0.8 - 'large' effect size). Для нашого дослідження величина ефекту вище 0,8.

Частота рецидивів ХРАС при хворобі Крона наведена у таблиці 5.2. У пацієнтів основної групи через 1 – 3 місяці після лікування рецидивів ХРАС не спостерігалось. Через 6 місяців після лікування в основній групі рецидив виник у 1 пацієнта, в період через 7 – 8 місяців також у 1 пацієнта, а через 9 місяців – у 3. В групі порівняння розподіл часових періодів розвитку рецидивів був зміщений до коротших термінів: через 1 місяць після лікування рецидив виник у 1 пацієнта, через 3 місяці у 14 пацієнтів, в період 4 – 6 місяців – у 5, 7 – 9 місяців – у 3 пацієнтів та 10 – 12 місяців ще у одного. Середня тривалість ремісії в основній групі пацієнтів складала $11,75 \pm 0,13$ місяців, в групі порівняння – $6,65 \pm 0,65$ місяців ($p < 0,001$).

Таблиця 5.2

Частота рецидивів ХРАС при хворобі Крона

Місяці	Групи	
	основна група (n = 52)	група порівняння (n = 50)
До 1	-	1 (2,0%)
1 - 3	-	14 (28,0%)
4 - 6	1 (1,9%)	5 (10,0%)
7 - 9	1 (1,9%)	3 (6,0%)
10 - 12	3 (5,8%)	1 (2,0%)
Всього	5 (9,6%)	24 (48%)
Вживаність результату (%)	47 (90,4%)	26 (52%)
Середня тривалість ремісії (міс)	$11,75 \pm 0,13$	$6,65 \pm 0,65$

Для оцінки відносного ризику рецидивів в основній групі у порівнянні з групою порівняння використали показник відношення шансів (OR), який склав $OR=0.115$ ($0.03 - 0.36$), $p=0.0001$, що означає зниження ризику рецидивів в основній групі відносно групи порівняння за 12-місячний період на 88,5%.

Зважаючи на різну тривалість безрецидивного перебігу захворювання в окремих пацієнтів порівнюваних груп, нами проведено аналіз тривалості часових періодів безрецидивного перебігу захворювання за методикою Каплана-Майєра. Графіки безрецидивного перебігу (тривалості ремісії) наведено на рис. 5.5.

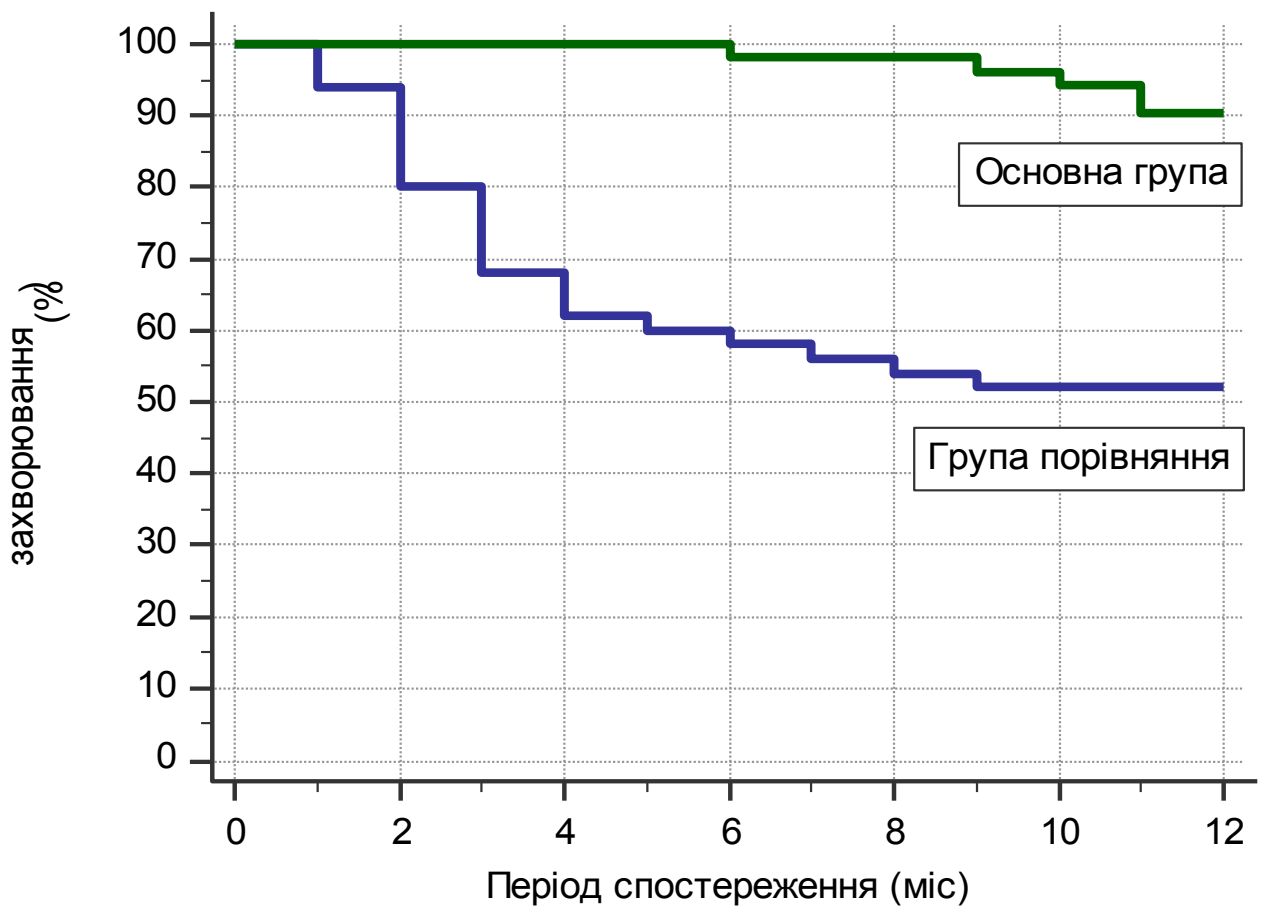


Рис. 5.5. Порівняльний аналіз тривалості безрецидивного перебігу ХРАС при хворобі Крона (тривалості ремісії) за методикою Каплана-Майєра.

У всіх пацієнтів після досягнення ремісії проводилось спостереження протягом 12 місяців і реєстрували час (на який місяць) виникав рецидив. Порівняльний аналіз основної та групи порівняння засвідчив, що вірогідність безрецидивного перебігу за 12 місяців в основній групі у 6,67 разів вища, ніж у групі порівняння - Hazard ratio (HR) - 6,67 (3,20 – 14,9), $p=0,0001$ – (порівняльна оцінка за методикою Каплана-Майєра).

Резюме

Розроблений алгоритм лікування ХРАС при хворобі Крона з використанням поєднаного місцевого протизапального лікування патологічних змін слизової оболонки порожнини рота та спеціального загального лікування забезпечує більш високу ефективність у порівнянні з традиційним методом.

Регресія ознак запалення слизової оболонки порожнини рота, зокрема гіперемія скорочується до $4,2 \pm 0,2$ днів проти $8,1 \pm 0,3$, запального інфільтрату до $5,4 \pm 0,3$ проти $9,6 \pm 0,4$, регресія афт до $6,2 \pm 0,2$ проти $11,8 \pm 0,5$, епітелізація слизової оболонки порожнини рота до $7,3 \pm 0,5$. Вірогідність безрецидивного перебігу впродовж 12 місяців у 6,67 разів вища у пацієнтів основної групи, ніж у групі порівняння.

Отримані результати лікування пацієнтів основної групи з ХРАС при хворобі Крона відносно групи порівняння показали високу ефективність розробленого алгоритму лікування. Достовірне зниження термінів регресії місцевих ознак запалення слизової оболонки порожнини рота (гіперемія, запальний інфільтрат, зникнення афт, епітелізація слизової оболонки порожнини рота) при використанні розробленого алгоритму лікування забезпечує впродовж 12 місяців стійкість безрецидивного перебігу захворювання у 90,4% пацієнтів.

Переважаючий клінічний ефект у пацієнтів основної групи досягнуто за рахунок поєднання місцевого протизапального лікування патологічно

зміненої слизової оболонки порожнини рота та загального спеціального лікування.

Результати даного розділу викладені в наступних публікаціях:

1. Feleshtynska O, Dyadyk O. Substantiation of diagnosis and treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis in Crohn's disease. *Wiadomosci Lekarski*. 2020;3(LXXIII):512-6.

2. Волосовець ТМ, Дядик ОО, Фелештинська ОЯ, винахідники; Національна медична академія післядиплоїної освіти імені П. Л. Шупика. Спосіб діагностики хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона. Патент України №130881. 2018 груд. 26.

3. Волосовець ТМ, Фелештинська ОЯ, винахідники; Національна медична академія післядиплоїної освіти імені П. Л. Шупика. Спосіб лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона. Патент України №143101. 2020 лип. 10.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз вітчизняних та зарубіжних літературних джерел за останні роки свідчать про те, що хронічний рецидивуючий афтозний стоматит найбільш часто зустрічається при захворюваннях ШКТ, зокрема при хворобі Крона. В Україні за останні роки зростає частота захворюваності на хворобу Крона і в середньому складає 8-10 на 100000 населення [22].

Патологічні зміни слизової оболонки порожнини рота при хворобі Крона зустрічаються у 40% випадків і виявляються клінічно у вигляді афтозних виразок на внутрішній поверхні щік, губ, язика [38, 127]. Ураження слизової оболонки порожнини рота у 60% хворих можуть з'являтися раніше змін на слизовій оболонці кишківника, а у третини пацієнтів вони є первинними проявами хвороби Крона [2, 127]. До встановлення остаточного діагнозу хвороби Крона в середньому проходить 4,5 – 8,3 місяці. У зв'язку з цим актуальним стає своєчасна діагностика ХРАС, як первинного прояву хвороби Крона та призначення спеціального комплексного лікування. Діагностика ХРАС часто обмежується лише оцінкою наявних змін слизової оболонки порожнини рота, які проявляються у вигляді вогнищевих уражень. Для встановлення діагнозу ХРАС при хворобі Крона біопсія з гістологічним дослідженням уражених ділянок слизової оболонки порожнини рота та обстеження шлунково-кишкового тракту переважно не виконуються. Відповідно диференційно-діагностичні критерії ХРАС відсутні для встановлення остаточного діагнозу.

Результати лікування ХРАС також слід вважати незадовільними, оскільки ремісія є короткотривалою, а частота рецидивів є досить високою (90%) [57, 101, 127, 195]. Це переважно пов'язано з пізньою діагностикою основного захворювання та відповідно пізнім призначенням спеціального лікування. Крім цього, при хворобі Крона часто не проводиться місцеве лікування патологічних змін з боку слизової оболонки порожнини рота.

Таким чином, висока частота ХРАС, відсутність диференційно-діагностичних критеріїв для встановлення остаточного діагнозу та незадовільні результати лікування, обумовлюють доцільність розробки і впровадження комплексного діагностично-лікувального алгоритму ХРАС при хворобі Крона.

Метою дослідження було підвищення ефективності діагностики та лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона шляхом обґрунтування, розробки та впровадження діагностично-лікувального алгоритму.

Для вирішення поставленої мети були сформульовані наступні завдання дослідження:

1. Вивчити маніфестні клінічні прояви з боку порожнини рота при загостренні хвороби Крона.
2. Проаналізувати клініко-лабораторні особливості перебігу ХРАС при хворобі Крона.
3. Дослідити морфологічні та імуногістохімічні особливості слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів з ХРАС при хворобі Крона та обґрунтувати діагностичні критерії.
4. Розробити алгоритм діагностики та лікування ХРАС при хворобі Крона.
5. Оцінити ефективність розробленого діагностично-лікувального алгоритму ХРАС при хворобі Крона.

Проведено аналіз результатів обстеження та лікування 102 пацієнтів з ХРАС за період з 2016 по 2020 роки. Вік пацієнтів від 18 до 65 років (середній вік $33,3 \pm 2,1$). Серед них жінок – 60 (58,8%), чоловіків – 42 (41,2%). В залежності від результатів обстеження та лікувальної тактики пацієнти були розділені на дві групи.

Першу, основну групу складала 52 пацієнти з ХРАС при хворобі Крона. Вік пацієнтів від 18 до 65 (середній вік $31,8 \pm 2,3$), серед них жінок – 29 (55,8%), чоловіків – 23 (44,2%).

Другу, групу порівняння склали 50 пацієнтів з ХРАС, який не пов'язаний з хворобою Крона. Вік пацієнтів від 18 до 65 років (середній вік $34,7 \pm 1,8$), серед них жінок – 31 (62%), чоловіків – 19 (38%). Групи пацієнтів були співставні за статевим ($p=0,397$) та віковим складом ($p=0,319$).

З метою вивчення клінічних проявів з боку порожнини рота та їх поєднання з розладами кишківника при загостренні хвороби Крона було обстежено 86 пацієнтів з хворобою Крона за період з 2016 по 2020 роки. Вік пацієнтів від 18 до 65 років (середній вік $31,4 \pm 2,1$). Жінок було 54 (62,8%), чоловіків – 32 (37,2%).

Обстеження пацієнтів виконувалось з використанням загальноклінічних, лабораторних, імунологічних та морфологічних методів дослідження. Загальноклінічне обстеження включало вивчення скарг, анамнезу захворювання, враховувались скарги з боку слизової оболонки порожнини рота та шлунково-кишкового тракту, їх поєднання, тривалість ремісій та частоту рецидивів афт, перебіг основного захворювання, наявність супутньої патології. Під час огляду порожнини рота визначали наявність змін з боку слизової оболонки порожнини рота, язика, щік, піднебіння.

Біопсія афт слизової оболонки порожнини рота для морфологічного дослідження виконувалася у пацієнтів обох груп за їх згодою. Під інфільтраційною анестезією Sol. Ubistesini 4% 0,3 мл та антисептичної обробки слизової оболонки порожнини рота розчином “Декасан”, проводили взяття матеріалу з афт слизової оболонки порожнини рота конхотомом або скапелем, брали фрагменти тканин розміром 4 – 5 мм та відправляли для морфологічного дослідження.

З метою визначення локалізації уражень слизової оболонки тонкого кишківника у пацієнтів з хворобою Крона виконувалася відеокапсульна ендоскопія з використанням відеокапсульної системи ОМОН 1. Для оцінки стану слизової оболонки товстої кишки та термінального відділу здухвинної

кишки та їх біопсії у разі виявлення патологічних змін пацієнтам основної групи виконувалася колоноскопія.

Результати вивчення клінічних проявів з боку порожнини рота при загостренні хвороби Крона у 86 пацієнтів показали, що серед них у 33 (38,4%) спостерігалися зміни на слизовій оболонці порожнини рота. Пацієнти скаржилися на біль та печіння під час прийому їжі та розмові, наявність виразок та афт на слизовій оболонці, нальоту на язиці, тріщин на губах. Під час об'єктивного дослідження виявилось, що серед них у 9 пацієнтів спостерігалися зміни на слизовій оболонці порожнини рота у вигляді афт. Афти на слизовій оболонці щік були виявлені у 4 пацієнтів, на внутрішній поверхні нижньої губи та бічній поверхні язика у 4 та у одного - на язиці та щоці. Переважно афти мали круглу або овальну форму, діаметром від 5 до 10 мм, оточені запальним вінчиком червоного кольору, покриті фібринозним нальотом, навколо афти визначалася інфільтрація слизової оболонки. При пальпації афти різко болісні, м'які.

Крім цього, серед цієї групи пацієнтів у 24 на слизовій оболонці щік спостерігалися ділянки гіперемії з явищами ціанозу, які поєднувалися у 14 пацієнтів проявами на червоній облямівці губ у вигляді лінійних тріщин різної глибини та локалізації (серединні, у кутах рота), а у 11 пацієнтів на язиці визначали незначну кількість нальоту, набряк, про що свідчили відбитки зубів на боковій його поверхні, на спинці язика були присутні ділянки десквамації та атрофії сосочків.

При вивченні анамнезу та клінічного перебігу хвороби Крона серед 86 пацієнтів виявилось, що у 19 (22,1%) пацієнтів прояви з боку порожнини рота передували на $8 \pm 1,2$ днів симптомам з боку кишківника. У 14 (16,3%) пацієнтів клінічні прояви з боку порожнини рота маніфестували з кишковими розладами. У 53 (61,6%) пацієнтів при загостренні хвороби Крона спостерігався біль у животі, який переважно локалізувався в навколупупкової або здухвинній ділянках. 24 пацієнти відмічали постійний біль, а 39 - періодичний відповідно. Серед них тупий характер болю мав

місце у 38 пацієнтів, спастичний, що посилювався після прийому їжі у 17, гострий біль відзначали 8 пацієнтів. У 58 (67,4%) пацієнтів із загостренням хвороби Крона спостерігалась діарея з домішками крові та слизу. Частота випорожнень досягала десяти разів. 37 (43%) пацієнтів відзначали втрату масу тіла в середньому $6 \pm 2,3$ кг.

Результати вивчення клінічних особливостей перебігу ХРАС при хворобі Крона показали, що у 52 пацієнтів основної групи основними скаргами були наявність афт на слизовій оболонці порожнини рота, біль під час прийому їжі та розмові. Серед них у 7 (13,5%) пацієнтів, крім проявів з боку порожнини рота, були скарги з боку кишківника, а саме біль в животі та періодична діарея 6 – 8 разів на добу. Симптоми з боку кишківника з'явилися одночасно з появою афт на слизовій оболонці порожнини рота.

При вивченні анамнезу у пацієнтів основної групи з'ясовано, що середня тривалість захворювання складала $4,6 \pm 1,7$ років. У 25 (48,1%) пацієнтів рецидиви ХРАС виникали безсистемно та в середньому 2 – 4 рази на рік, а у 19 (36,5%) пацієнтів рецидиви мали періодичний сезонний характер, переважно навесні та восени 1 – 2 рази на рік. У 8 пацієнтів (15,4%) виникнення афт на слизовій оболонці порожнини рота було пов'язано із загостренням хвороби Крона, відповідно з появою кишкових розладів. Пацієнти основної групи також вказували, що провокуючими факторами, що викликали рецидиви ХРАС були стрес, травма слизової оболонки, переохолодження, перенесені вірусні захворювання.

Переважає більшість пацієнтів основної групи, 31 (59,6%) з клінічними проявами ХРАС зверталися за допомогою в пізні терміни з початку захворювання на $7 \pm 1,3$ день. При зверненні до стоматолога у період загострення ХРАС, афти переважно оцінювалися лише візуально, додаткові методи обстеження також не проводилися. Лікування призначалося лише місцеве, яке зменшувало больовий синдром та швидкість епітелізації афт, але не давало стійкої ремісії і рецидиви були частими.

В залежності від вираженості клінічних симптомів та об'єктивних змін з боку слизової оболонки порожнини рота і відповідно до класифікації Данилевського М. Ф. [19] пацієнти з ХРАС при хворобі Крона були розподілені в залежності від ступеня тяжкості: легкий, середній та тяжкий.

Легкий ступінь ХРАС при хворобі Крона у пацієнтів основної групи діагностовано у 17 (32,7%). Пацієнти скаржилися на наявність однієї афти, яка викликала дискомфорт під час прийому їжі. При об'єктивному обстеженні слизова оболонка порожнини рота блідо-рожевого кольору, у 3 пацієнтів вона була гіперемована та дещо набрякла. У 8 пацієнтів червона облямівка губ суха, дещо набрякла, у 11 пацієнтів на спинці язика незначна кількість нальоту. Під час огляду уражених ділянок слизової оболонки порожнини рота у 6 пацієнтів афта локалізувалася на внутрішній поверхні нижньої губи, у 5 – на бічній поверхні язика, у 4 – у ділянці перехідної складки та у 2 пацієнтів – на слизовій оболонці щоки. Переважно афти мали круглу або овальну форму, діаметром $4 \pm 1,3$ мм, оточені запальним вінчиком червоного кольору, покриті фібринозним нальотом, навколо афти визначалася інфільтрація слизової оболонки. При пальпації афти болісні, м'які.

Середній ступінь ХРАС при хворобі Крона серед пацієнтів основної групи діагностовано у 29 (55,8%). Пацієнти скаржилися на наявність однієї, рідше двох афт, біль під час прийому їжі та розмові. Періодичний біль в животі, діарея 6 – 8 разів на добу спостерігалась у 3 пацієнтів. Під час об'єктивного обстеження у 17 пацієнтів слизова оболонка порожнини рота бліда, набрякла, у 12 пацієнтів спостерігалися ділянки гіперемії з явищами ціанозу на слизовій оболонці щік. У 19 пацієнтів язик набряклий, на його бічних поверхнях є відбитки зубів, у 21 пацієнта на язиці визначали наліт, у 5 – на спинці язика ділянки десквамації та атрофії сосочків. На червоній облямівці губ у 9 пацієнтів були лінійні неглибокі тріщини, а у 8 – сухість, наявність лусочок. Під час огляду уражених ділянок слизової оболонки порожнини рота у 8 пацієнтів афта локалізувалася на внутрішній поверхні

нижньої губи, у 6 – на бічній поверхні язика, у 6 пацієнтів – на слизовій оболонці щоки, у 4 – на слизовій оболонці альвеолярного відростку в області різців та премолярів, у 3 – в ділянці перехідної складки, у 1 – на бічній поверхні язика та щоці та у 1 пацієнта – в ділянці перехідної складки в області зуба 2.5 та внутрішній поверхні нижньої губи. Афти мали круглу або овальну форму, діаметром $6 \pm 1,4$ мм, покриті фібринозним нальотом, ділянка гіперемії навколо афти мала виражений характер та досягала 5 мм, по периферії гіперемія менш інтенсивна, визначалася інфільтрація слизової оболонки. При пальпації афта різко болісна, м'яка. Пацієнти скаржилися на неприємні відчуття за декілька днів на ділянці майбутнього виникнення елемента ураження. У 9 пацієнтів спостерігались порушення загального стану, а саме слабкість, головний біль, зниження апетиту та підвищення температури тіла до $37,2^0$ С. Об'єктивно у трьох пацієнтів з діарею живіт, болючий в мезогастрії, симптоми подразнення очеревини були відсутні.

Тяжкий ступінь ХРАС при хворобі Крона у пацієнтів основної групи діагностовано у 6 (11,5%). Пацієнти скаржилися на загальну слабкість, підвищення температури тіла до $37,8^0$ С, біль під час прийому їжі та розмові, наявність однієї або декількох афт, порушення апетиту, гіподинамію, знижену працездатність. Крім цього, у 4 пацієнтів були скарги на періодичний біль в животі, діарею 7 – 8 разів на добу. Під час об'єктивного дослідження слизова оболонка порожнини рота анемічна, набрякла, з ділянками гіперемії та ціанозу, язик збільшений, набряклий з наявністю на спинці нальоту. На слизовій оболонці щік по лінії змикання зубів та на бічних поверхнях язика наявні відбитки зубів. На зубах велика кількість м'якого нальоту, ясна з явищами хронічного катарального запалення, при зондуванні – наявність кровоточивості. У 2 пацієнтів афти локалізувалися на внутрішній поверхні нижньої губи, у 2 – на бічній поверхні язика, у 1 – на слизовій оболонці щоки та у 1 пацієнта на щоці та язичку. Афти мали круглу або овальну форму, діаметром $9 \pm 1,6$ мм, оточені великою ділянкою гіперемії, покриті фібринозним нальотом, навколо афти визначалася

інфільтрація слизової оболонки, яка підіймає афту на 1-2 мм над поверхнею слизової оболонки порожнини рота. При пальпації афти різко болісні, м'які. Під час пальпації піднижньощелепні лімфатичні вузли збільшені та болісні. Об'єктивно у 4 пацієнтів з діареєю живіт був м'який, приймав участь в акті дихання, болючий в мезогастрії, симптоми подразнення очеревини були відсутні.

Таким чином, лише у 7 (13,5%) пацієнтів основної групи із середнім та тяжким ступенями ХРАС, крім проявів з боку порожнини рота, були скарги з боку кишківника, а саме біль в животі та періодична діарея 6 – 8 разів на добу. Симптоми з боку кишківника з'явилися одночасно з появою афт на слизовій оболонці порожнини рота.

За результатами загального та біохімічного аналізу крові у пацієнтів основної групи спостерігалися ознаки наявності запального процесу, а саме, підвищення кількості лейкоцитів ($12,2 \pm 1,9 \cdot 10^9/\text{л}$), знижена кількість еритроцитів ($3,6 \pm 0,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$) та лімфоцитів ($24,3 \pm 2,2\%$), знижений показник гемоглобіну ($102 \pm 5,6 \text{ г/л}$), підвищений рівень С-реактивного білка ($56,4 \pm 7,8 \text{ мг/л}$) та ШОЕ ($22 \pm 2,7 \text{ мм/год}$).

За результатами імунологічного дослідження сироватки крові та слини у пацієнтів основної групи було виявлено відносно групи порівняння функціональну гіперреактивність В-ланки імунної системи. У пацієнтів з ХРАС при хворобі Крона було виявлено в сироватці крові підвищений рівень IgG ($19,5 \pm 0,46 \text{ г/л}$), він перевищував показник здорових осіб на 37,3% ($p < 0,05$), що обумовлено синтезом специфічних антитіл при розвитку запального процесу в кишківнику. Також встановлено, що рівень IgG в основній групі також був вірогідно вищим від показника в групі порівняння на 41,3% ($p < 0,05$).

При цьому індивідуальний аналіз данного показника дозволив виявити коливання рівня від 14,85 г/л до 23,62 г/л, що залежало як від активності запального процесу, так і кількості загострень, а також від тривалості ремісій. Найвищий рівень IgG було відмічено у пацієнтів, які мали часті

загострення хвороби Крона та ХРАС. В той же час у пацієнтів, які тривалий час приймали специфічну протизапальну терапію, яка дозволяла досягти стабілізації клінічного перебігу, сироваткова концентрація IgG була нижчою ($p > 0,05$).

Рівень IgM не мав достовірних відмінностей ні між групами пацієнтів ($p > 0,05$), ні від показників норми ($p > 0,05$), що, вочевидь, обумовлено тривалою стимуляцією імунної відповіді при активному запальному процесі у кишківнику, а також тим, що всі пацієнти мали тривалий перебіг захворювання на хворобу Крона від 5 до 15 років.

Проведеними дослідженнями було встановлено, що вміст IgA в сироватці крові пацієнтів основної групи був вірогідно вищим ($p < 0,05$) на 43,04% ($p < 0,05$) відносно показника в групі порівняння. Дані результати обумовлені, в першу чергу, морфологічними змінами в слизовій оболонці товстого кишківника при хворобі Крона, які проявляються зростанням числа плазматичних клітин, інфільтруючи стінку кишківника, які синтезують саме IgA.

У пацієнтів основної групи в ротовій рідині вміст SIgA ($1,02 \pm 0,07$ г/л) був вірогідно нижчим на 25% у порівнянні із значеннями у здорових осіб ($p < 0,05$), що, імовірно відображає основну патогенетичну ланку хвороби Крона – зниження місцевих факторів захисту слизової оболонки товстого кишківника та подальший розвиток аутоімунних порушень на тлі основного захворювання.

Рівень IgG ($2,31 \pm 0,02$ г/л) та IgM ($0,37 \pm 0,07$ г/л) у ротовій рідині також були достовірно нижчими від значень у здорових осіб.

При вивченні клінічного перебігу ХРАС, який не пов'язаний з хворобою Крона у 50 пацієнтів групи порівняння визначено, що захворювання переважало у жінок над чоловіками, а саме жінок було 31 (62%), чоловіків – 19 (38%). При цьому у жінок ХРАС переважав у віці 31 – 40 років, у чоловіків віком 18 – 30 років. В середньому пацієнти вважали себе хворими $4,3 \pm 1,6$ роки. Рецидиви здебільшого виникали

періодично в осінньо-весняний період або були безсистемними 2 – 5 разів на рік. Основними скаргами у пацієнтів групи порівняння були наявність однієї або декількох афт на слизовій оболонці порожнини рота, які викликали біль під час прийому їжі та розмові. Легкий ступінь тяжкості ХРАС діагностовано у 15 (30%) пацієнтів, середній ступінь – у 28 (56%), тяжкий – у 7 (14%).

Клінічні прояви ХРАС при хворобі Крона у пацієнтів основної групи та групи порівняння з ХРАС іншого генезу були подібними і відрізнялися лише у 13,5% пацієнтів основної групи у яких спостерігалось поєднання симптомів з боку порожнини рота та кишківника.

Незначні відмінності клінічних проявів та результатів лабораторних досліджень у пацієнтів з ХРАС при хворобі Крона та ХРАС іншого генезу не дозволяють об'єктивізувати диференційно-діагностичні критерії та встановити остаточний діагноз.

У зв'язку з цим виконання гістологічного дослідження афт слизової оболонки порожнини рота та порівняння з результатами морфологічного дослідження зміненої слизової оболонки кишківника дасть можливість встановити остаточний діагноз та призначити спеціальне як місцеве, так і загальне спеціальне лікування.

Результати морфологічного дослідження біоптатів ураженої слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів основної групи свідчили про наявність виражених дегенеративних змін, переважно у вигляді вакуольної та/або балонної дистрофії в епітелії, ділянки паракератозу, вогнищево прояви запальної реакції у вигляді появи внутрішньоепітеліальних лейкоцитів, клітин з ознаками апоптозу, вогнищевий акантоз. В підслизовому шарі спостерігався виражений, переважно обмежений по типу гранулематозного запалення, лімфогістіоцитарний клітинний інфільтрат, який розповсюджувався на окремих ділянках на епітеліальний шар. В стромі ділянки вогнищєвого склерозу, в судинах мікроциркуляторного русла ознаки дисмукоїдозу, в частині – склероз.

Для встановлення фенотипу клітинного інфільтрату в ділянках ураження проведено ІГХД. В зонах клітинної інфільтрації у вигляді гранулематозного запалення відмічалась виражена позитивна експресія великої кількості макрофагів.

Поряд із цим, нами встановлено, що серед клітин запалення були присутні й Т-лімфоцити-супресори, які локалізувались як, внутрішньоепітеліально, так й субепітеліально в зоні клітинного інфільтрату в стромі. Така морфологічна картина відповідає хворобі Крона. Діагноз хвороби Крона у пацієнтів основної групи також був підтверджений лікарем-гастроентерологом, хірургом та результатами капсульної ендоскопії кишківника, колоноскопії, біопсії слизової оболонки дистального відділу клубової кишки з морфологічним дослідженням.

Результати капсульної ендоскопії кишківника, яка була виконана у 32 пацієнтів із загостренням хвороби Крона, показали, що на ділянці дистального відділу тонкого кишківника (20 – 25 см від іліоцекального кута) слизова оболонка вогнищево гіперемована, набрякла, місцями дрібнобугриста з численними ерозіями та виразками під фібрином, оточеними вираженим запальним валиком, посиленним судинним малюнком, вйчастість сегментарно знижена, що відповідає змінам, характерним для хвороби Крона.

Результати колоноскопії кишківника у 32 пацієнтів із загостренням хвороби Крона показали, що слизова оболонка здухвинної кишки на відстані 20 – 25 см від іліоцекального кута гіперемована, набрякла з множинними лімфоїдними фолікулами, ерозіями 1 – 2 мм, що є характерним для хвороби Крона.

За результати морфологічного дослідження уражених ділянок слизової оболонки кишківника у пацієнтів з хворобою Крона виявлено різного розміру та розповсюженості виразки по типу «щілиноподібних» з вираженою лімфогістіоцитарною інфільтрацією з значними домішками плазмоцитів, ознаки криптити. Запальний клітинний інфільтрат

розповсюджується на всю товщу слизової оболонки, підслизовий та м'язовий шари, в глибоких шарах відмічається формування поодиноких клітинних інфільтратів за типом гранульом, в залозах в частині епітеліоцитів ознаки дисплазії, секреція слизу збережена, кількість келихоподібних клітин переважно не змінена, на окремих ділянках нерівномірне зниження секреції слизу. В стромі в судинах відмічалися дисмукоїдоз, в частині - різке потовщення стінки з проліферацією клітин ендотелію, склероз стінки судин.

При патоморфологічному дослідженні біоптатів у пацієнтів групи порівняння нами було встановлено переважно фібринозний та фібринозно-некротичний тип запалення слизової оболонки – у вигляді виразкування та плівок фібрину на поверхні, що супроводжувалось різким зниженням секреції слизу в цих ділянках. Клітинний запальний інфільтрат в дні та в краях виразок переважно представлений нейтрофільними лейкоцитами, моноцитами, вогнищево лімфоцитами. В епітелії поряд з альтеративно-ексудативними змінами виявляється набряк шипуватого шару епітелію, вогнищево спонгіоз, що може призводити до формування мікропорожнин. Ділянки виразкування – дефект епітелію поступово виповнюється фібринозним ексудатом, який міцно зв'язаний з підлеглими м'якими тканинами.

В ділянках поблизу дефектів - збережений багат шаровий плоский епітелій з дегенеративними змінами, субепітеліально нерівномірна переважно помірно виражена лімфо-гістіо-плазмоцитарна, в тому числі й навколо судин мікроциркуляторного русла, клітинна інфільтрація.

При ІГХД в зоні виразкування експресії макрофагів не відмічалось, поза ділянками альтеративно-ексудативних змін виявлялись макрофаги субепітеліально в стромі в клітинному інфільтраті з менш вираженою позитивною експресією та в меншій кількості, ніж в основній групі .

T-лімфоцити-супресори зустрічались поза ділянками виразкування, як внутрішньоепітеліально, так в зонах клітинної інфільтрації, однак кількість та ступень експресії їх були меншими, ніж в основній групі.

Отримані результати патоморфологічного дослідження слугували підставою для диференційованого підходу у виборі лікувальної тактики у пацієнтів двох груп.

Таким чином, діагностика ХРАС при хворобі Крона ґрунтувалась на використанні розробленого алгоритму, який враховує клінічні прояви, анамнез, об'єктивні зміни з боку слизової оболонки порожнини рота, результати лабораторних досліджень крові, слини, результати ендоскопічних досліджень кишківника, гістологічних досліджень ураженої ділянки слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів основної групи з виявленими гранулематозними змінами, які корелюються з морфологічними змінами слизової оболонки кишківника та є характерними для хвороби Крона, тоді як у пацієнтів групи порівняння з ХРАС іншого генезу морфологічно виявляється фібринозне запалення.

Алгоритм лікування ХРАС при хворобі Крона ґрунтувався на результатах гістологічного дослідження ураженої слизової оболонки порожнини рота. При виявленому гранулематозному запаленні слизової оболонки порожнини рота, крім місцевого протизапального лікування патологічно зміненої слизової оболонки порожнини рота, призначають загальну спеціальну терапію.

Розроблений алгоритм лікування ХРАС при хворобі Крона включав місцеве лікування патологічно зміненої слизової оболонки порожнини рота та загальне спеціальне лікування.

Місцеве лікування патологічно зміненої слизової оболонки порожнини рота:

1. Антисептичні полоскання порожнини рота розчином хлоргексидину 0,05% 4-6 разів на добу.

2. Аплікації уражених ділянок слизової оболонки порожнини рота нестероїдним протизапальним препаратом (гель Холісал) 3 рази на добу.

3. Зрошення слизової оболонки порожнини рота протизапальними засобами (спрей Тантум Верде) 3-4 рази на добу,

4. Аплікації знеболюючим препаратом у разі больового синдрому (Камістад-гель).

5. Аплікації препаратом, який стимулює епітелізацію слизової оболонки порожнини рота (Аекол) 3 рази день на 4 - 5 добу лікування(Аекол).

Загальне спеціальне лікування ХРАС при хворобі Крона:

1. Протизапальний препарат групи месалазинів (Пентаса) по 1.0 г 4 рази на добу впродовж місяця.

2. Десенсибілізуюча терапія (Супрастин 25мг) по 1 таблетці 3 рази на добу 7 – 10 днів.

3. Стероїдна терапія (Преднізолон) 30 мг на добу в разі тяжкого перебігу захворювання.

Результати ефективності лікування з використанням розробленого алгоритму у пацієнтів основної групи з ХРАС при хворобі Крона оцінювались за термінами регресії місцевих ознак запалення слизової оболонки порожнини рота, тривалістю ремісій та частотою рецидивів за період 1, 3, 6, 9, 12 місяців шляхом повторних оглядів та анкетування.

Порівняльний аналіз термінів регресії місцевих ознак ХРАС при хворобі Крона між основною та групою порівняння показав наявність суттєвого клінічного ефекту в основній групі. Регресія гіперемії слизової оболонки порожнини рота в основній групі відбувалась в середньому на 3,8 днів швидше ($p < 0,001$), регресія запального інфільтрату слизової оболонки порожнини рота скорочувалась в середньому на 4,0 дні ($p < 0,001$), регресія афт слизової оболонки порожнини рота – на 5,4 днів ($p < 0,001$), епітелізація слизової оболонки порожнини рота відбувалась на 5,3 днів раніше ($p < 0,001$). Оцінка динаміки за стандартизованим розміром клінічного ефекту за

вказаними параметрами (Effect Size, Cohen's d) знаходилась в межах $d=1,7-2,1$, що відповідає значному клінічному ефекту.

У пацієнтів основної групи через 1 – 3 місяці після лікування рецидивів ХРАС не спостерігалось. Через 6 місяців після лікування в основній групі рецидив виник у 1 пацієнта, в період через 7 – 8 місяців також у 1 пацієнта, а через 9 місяців – у 3. В групі порівняння розподіл часових періодів розвитку рецидивів був зміщений до коротших термінів: через 1 місяць після лікування рецидив виник у 1 пацієнта, через 3 місяці у 14 пацієнтів, в період 4 – 6 місяців – у 5, 7 – 9 місяців – у 3 пацієнтів та 10 – 12 місяців ще у одного. Середня тривалість ремісії в основній групі пацієнтів складала $11,75 \pm 0,13$ місяців, в групі порівняння – $6,65 \pm 0,65$ місяців ($p < 0,001$).

Аналіз тривалості часових періодів безрецидивного перебігу захворювання проведено у пацієнтів основної групи та групи порівняння за методикою Каплана-Майєра. У всіх пацієнтів після досягнення ремісії проводилось спостереження протягом 12 місяців. Порівняльний аналіз основної та групи порівняння засвідчив, що вірогідність безрецидивного перебігу за 12 місяців в основній групі у 6,67 разів вища, ніж у групі порівняння - Hazard ratio (HR) - 6,67 (3,20 – 14,9), $p=0,0001$ – (порівняльна оцінка за методикою Каплана-Майєра).

Таким чином, використання розробленого діагностично-лікувального алгоритму ХРАС при хворобі Крона з поєднанням місцевого протизапального лікування патологічних змін слизової оболонки порожнини рота та спеціального загального лікування забезпечує більш високу ефективність у порівнянні з традиційними методами. Достовірне зниження термінів регресії місцевих ознак запалення слизової оболонки порожнини рота (гіперемія, запальний інфільтрат, зникнення афт, епітелізація слизової оболонки порожнини рота) при використанні розробленого алгоритму лікування забезпечує впродовж 12 місяців стійкість безрецидивного перебігу захворювання у 90,4% пацієнтів.

ВИСНОВКИ

В дисертаційному дослідженні наведено новий підхід до вирішення актуального наукового завдання - підвищення ефективності діагностики та лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона шляхом обґрунтування, розробки та впровадження діагностично-лікувального алгоритму.

1. Маніфестні клінічні прояви з боку порожнини рота при загостренні хвороби Крона спостерігали у вигляді гіперемії, набряку слизової оболонки, наявності тріщин на губах, виразок та афт слизової оболонки порожнини рота у 38,4% пацієнтів, у 22,1% – клінічні прояви з боку порожнини рота на $8 \pm 1,2$ днів передували симптомам з боку кишківника, у 16,3% пацієнтів клінічні прояви з боку порожнини рота маніфестували з кишковими розладами.

2. Клінічний перебіг ХРАС при хворобі Крона з наявними патологічними змінами слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів основної групи та групи порівняння з ХРАС іншого генезу є подібним та відрізняється у 13,5% пацієнтів основної групи поєднанням симптомів з боку порожнини рота та кишківника.

У пацієнтів основної групи з ХРАС при хворобі Крона відносно групи порівняння виявлено різноспрямовані зміни в імунній системі, які проявлялися підвищенням функціональної активності гуморальної ланки імунітету, із достовірно вищою ($p < 0,05$) сироватковою концентрацією IgG ($19,5 \pm 0,46$ г/л проти $13,8 \pm 0,72$ г/л) та IgA ($2,16 \pm 0,08$ г/л проти $1,51 \pm 0,03$ г/л), та зниженням рівня SIgA у ротовій рідині.

3. Результати морфологічного дослідження афт слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів основної групи з ХРАС при хворобі Крона свідчать про наявність вакуольної і балонної дистрофії, паракератозу, апоптозу та лімфогітіоцитарного інфільтрату, що є характерним для гранулематозного запалення, яке співставляється зі змінами з боку слизової оболонки кишківника. У пацієнтів групи порівняння з ХРАС іншого генезу

на слизовій оболонці порожнини рота визначаються альтернативно-ексудативні зміни, спонгіоз з фібринозним ексудатом, що відповідає фібринозному запаленню.

При імуногістохімічному дослідженні фенотипу клітинного інфільтрату у пацієнтів основної групи в зоні ураження встановлено, що домінували макрофаги, спостерігалась поява як внутрішньоепітеліальних, так і Т-лімфоцитів супресорів, що характерно для хвороби Крона. Виявлене у пацієнтів основної групи гранулематозне запалення слизової оболонки порожнини рота з вираженою експресією CD68, CD8⁺ в ділянках клітинного інфільтрату співставляється зі змінами слизової оболонки кишківника та є діагностичними критеріями ХРАС при хворобі Крона.

4. Розроблений діагностично-лікувальний алгоритм ХРАС при хворобі Крона, який включає аналіз клінічних проявів, анамнезу, об'єктивних змін з боку слизової оболонки порожнини рота, біопсію афт з морфологічним дослідженням та виявленим гранулематозним запаленням обґрунтовує діагноз, а поєднання як місцевого протизапального лікування, так і спеціального загального лікування забезпечує стійкість безрецидивного перебігу у 90,4% пацієнтів.

5. Використання розробленого діагностично-лікувального алгоритму у пацієнтів основної групи з ХРАС при хворобі Крона підтверджує більш високу ефективність, ніж у групі порівняння. Регресія гіперемії слизової оболонки порожнини рота в основній групі відносно групи порівняння відбувається в середньому на 3,8 днів швидше ($p < 0,001$), регресія запального інфільтрату слизової оболонки порожнини рота скорочується в середньому на 4,0 дні ($p < 0,001$), регресія афт слизової оболонки порожнини рота – на 5,4 дні ($p < 0,001$), епітелізація слизової оболонки порожнини рота відбувається на 5,3 дні раніше ($p < 0,001$). Середня тривалість ремісії в основній групі складає $11,75 \pm 0,13$ місяців, а в групі порівняння – $6,65 \pm 0,65$ місяців ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Діагностику ХРАС при хворобі Крона необхідно проводити шляхом вивчення скарг пацієнтів, анамнезу, об'єктивних змін з боку слизової оболонки порожнини рота та гістологічного дослідження уражених ділянок слизової оболонки порожнини рота.

2. При первинному виявленні гранулематозного запалення слизової оболонки порожнини рота необхідно виконувати обстеження кишківника, зокрема, відеокапсульну ендоскопію та колоноскопію з біопсією та морфологічним дослідженням уражених ділянок слизової оболонки кишківника. Морфологічні зміни слизової оболонки порожнини рота корелюються з морфологічними змінами слизової оболонки кишківника та є характерними для хвороби Крона.

3. Вибір лікувальної тактики ХРАС при хворобі Крона ґрунтується на результатах морфологічного дослідження. При виявленні гравулематозного запалення показано призначення крім місцевого протизапального лікування загальне спеціальне.

4. Лікування ХРАС при хворобі Крона необхідно виконувати шляхом призначення місцевих протизапальних препаратів: антисептичні полоскання порожнини рота розчином хлоргексидину 0,05% 4-6 разів на добу, аплікації уражених ділянок слизової оболонки порожнини рота (гель Холісал) 3 рази на добу, зрошення слизової оболонки порожнини рота (спрей Тантум Верде) 3-4 рази на добу, аплікації знеболюючим препаратом у разі больового синдрому (Камістад-гель). аплікації препаратом, який стимулює епітелізацію слизової оболонки порожнини рота (Аекол) 3 рази день на 4 - 5 добу лікування та загальне спеціальне лікування: препарат групи месалазинів (Пентаса) по 1.0 г 4 рази на добу впродовж місяця, десенсибілізуюча терапія (Супрастин 25мг) по 1 таблетці 3 рази на добу 7 – 10 днів, стероїдна терапія (Преднізолон) 30 мг на добу в разі тяжкого перебігу захворювання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Барер ГМ, Зорян ЕВ, Зорян АВ. Антигомотоксическая терапия: новый подход к лечению стоматологических заболеваний с использованием гомеопатии. Стоматология для всех. 1999;9(4):20-3.
2. Бойко ТИ. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника. Новости медицины и фармации. 2010;18(341).
3. Борисенко АВ, Антоненко МЮ, Линовицька ЛВ та ін. Стоматологічні захворювання: Терапевтична стоматологія за ред.. А.В.Борисенка. Київ: ВСВ Медицина; 2017. 664 с.
4. Борисенко АВ, Антоненко МЮ, Сідельнікова ЛФ, Несин ОФ, Рахній ЖІ. Захворювання слизової оболонки порожнини рота: від теорії до практики. Київ: ТОВ Бібліотека здоров'я України; 2013. 548 с.
5. Борисенко АВ, Данилевський МФ, Мохорт МА, Мохорт ВВ, Дікова ІГ, Волосовець ТМ. Фармакотерапія захворювань слизової оболонки порожнини рота і тканини пародонта. Київ: ВСВ Медицина; 2018. 504 с.
6. Борисова ОВ, Елькова НЛ. Применение плазмафереза в лечении афтозного стоматита. Стоматология. 1997;76(3):23-5.
7. Боровский ЕВ, Иванов ВС. Максимовский ЮМ,. Максимовская ЛН. Терапевтическая стоматология. М.: Медицина. 2001. 360 с.
8. Булкина НВ, Токмакова ЕВ, Мелешина ОВ, Ломакина ДО. Современные аспекты патогенеза и комплексной терапии хронического рецидивирующего афтозного стоматита. Фундаментальные исследования. 2012;4-1:30-3.
9. Вдовиченко ВІ, Нагурна ЯВ. Запальні захворювання кишки (хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт): поширеність, чинники ризику, клінічні форми. Сучасна гастроентерологія. 2012;6(68):107-11.
10. Волков ЕА, Бутова ВГ, Позднякова ТИ, Дзугаева ИИ. Клинические рекомендации (протокол лечения) при хроническом

рецидивующем афтозном стоматите. Российский стоматологический журнал. 2014;5:35-49.

11. Волосовець ТМ, Дядик ОО, Фелештинська ОЯ, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Спосіб діагностики хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона. Патент України №130881. 2018 груд. 26.

12. Волосовець ТМ, Фелештинська ОЯ, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Спосіб лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона. Патент України №143101. 2020 лип. 10.

13. Волосовець ТМ, Фелештинська ОЯ. Хронічний рецидивуючий афтозний стоматит при хворобі Крона. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;27:128-34.

14. Волосовець ТМ, Дядик ОО, Фелештинська ОЯ. Маніфестні прояви хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона. Світ медицини та біології. 2018;3(65):42-5.

15. Волосовець ТМ, Фелештинська ОЯ. Оцінка ефективності діагностики та лікувальної тактики хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту. Вісник стоматології. 2020;1(110),35:22-6.

16. Гализіна ОА. Основные аспекты возникновения, клинических проявлений, лечения и профилактики хронического рецидивирующего афтозного стоматита. Российский стоматологический журнал. 2014;6:39-42.

17. Гилева ОС. Комплексная стоматологическая реабилитация больных с заболеваниями слизистой оболочки полости рта: рациональные подходы к протетическому лечению. Стоматология для всех. 2013;4: 9-14.

18. Григорьева ГА, Мешалкина НЮ. Болезнь Крона. М.: Медицина. 2007. 184 с.

19. Данилевський МФ, Борисенко АВ, Антоненко МЮ та ін. Захворювання слизової оболонки порожнини рота. К.: Медицина, 2010. 640 с.

20. Данилевський МФ, Борисенко АВ, Сідельникова ЛФ, Несин ОФ, Дікова ІГ. Терапевтична стоматологія. Пропедевтика терапевтичної стоматології. Т.1. Київ: Медицина; 2017. 360 с.
21. Дядик ОО, Фелештинська ОЯ. Клініко-морфологічні особливості хвороби Крона з ураженням порожнини рота. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019;1(23):20-3.
22. Захараш МП. Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона – важнейшая проблема современной колопроктологии. Клінічна хірургія. 2006; 6:40-4.
23. Захараш МП, Кравченко ТГ. Базисная терапия неспецифического язвенного колита и болезни Крона: современный взгляд на проблему. Сучасна гастроентерологія. 2002;2:18-23.
24. Зорян ЕВ. Современные направления фармакотерапии заболеваний слизистой оболочки полости рта. Клиническая стоматология. 2009;3:22-5.
25. Иоффе АЮ, Задорожная ТД. Иммуногистохимические особенности маркеров пролиферации и апоптоза при неспецифическом язвенном колите. Лабораторная диагностика. 2005;1 (31):50-3.
26. Караков КГ, Власова ТН, Сирак СВ, Порфириадис МП. Рецидивирующие и рубцующиеся афты при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Учебное пособие. Под редакцией профессора К. Г. Каракова. С: СтГМУ; 2014. 112 с.
27. Кветной ИМ, Робакидзе НС, Костючек ИН, Щукина ОБ. Морфологические и иммуногистохимические характеристики слизистой оболочки полости рта у больных воспалительными заболеваниями кишечника. Клиническая медицина. 2009;87(11):49–51.
28. Козловская ЛВ, Белик ЛП, Шпин ЕВ, Чичкр МВ. Хронический рецидивирующий афтозный стоматит у детей: многофакторность этиопатогенеза, особенности клинических проявлений, комплексная терапия.

Экологическая антропология: Ежегодник Белорусского комитета «Дети Чернобыля». 2011: 266-69.

29. Корчажкина НБ, Маркина ЛА, Щукин АИ и соавт. Применение фотофореа колегеля у больных хроническим афтозным стоматитом. Физиотерапевт. 2012;8:28-33.

30. Косенко КМ, Скиба ВЯ, Левицький АП. Доклінічне вивчення засобів для лікування та профілактики захворювань слизової оболонки порожнини рота: методичні рекомендації. К. 2002. 19 с.

31. Красильников ИА, Машкова ИВ, Мусийчук ЮИ, Солдатенкова ЖМ. Пособие по освоению Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (десятый пересмотр). СПб: из-во Первого мед.института им. И.П. Павлова. 1998. 123 с.

32. Курякина НВ. Терапевтическая стоматология детского возраста. М.: Медицинская книга, Н.Новгород: Издательство НГМА. 2004. 744 с.

33. Кушнир ИЭ. Внекишечные проявления хронических ВЗК. Мед. газета «Здоровье Украины». 2007;17/1:64–7.

34. Лозинський ЮС, Варивода ЄС, Леошик ОВ, Лозинська ЛЮ. Запальні та вроджені захворювання кишечника. Сучасні методи діагностики та лікування. Навчально-методичні рекомендації. 2018. 17 с.

35. Лукиных ЛМ. Заболевания слизистой оболочки полости рта. Н. Новгород: Издательство НГМА. 2000.

36. Маев, ИВ, Григорян СС, Гаджиева МГ, Овчинникова НИ. Роль цитокинов в патогенезе неспецифического язвенного колита. Клиническая медицина. 2001;1:15-9.

37. Марковський ВД, Туманський ВО, Сорокін ІВ. Патоморфологія. Київ: ВСВ Медицина; 2015. 936 с.

38. Мацукатова БО, Эрдес СИ, Ратникова МА. Системные проявления хронических воспалительных заболеваний кишечника. РЖГГК. 2009;19(2):65-9.

39. Ніколішин А.К. Терапевтична стоматологія: підручник [для студентів стоматологічних факультетів вищих медичних закладів IV рівня акредитації] : у 2-х томах. П: Дивосвіт, 2007. 280 с.

40. Петров СВ, Райхлин НТ. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека, 4-е издание. Казань. 2012. 612с.

41. Прокопенко ОП. Болезнь Крона желудка и прямой кишки. Вестник рентгенологии и радиологии. 1991;2:93-5.

42. Прохончуков АА, Жижина НА, Григорьянц ЛА, Стебелькова МЛ и соавт. Лечение заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта с применением лазерного и магнито-лазерного излучений. Пародонтология. 2008;4:36-8.

43. Рабинович ИМ, Банченко ГВ, Рабинович ОФ. Клиническое изучение солкосерил дентальной адгезивной пасты и мундизал-геля при лечении хронического рецидивирующего афтозного и герпетического стоматитов. Стоматология. 1999;6:20-2.

44. Рабинович ИМ, Банченко ГВ, Рабинович ОФ. Опыт клинического применения солкосерил дентальной адгезивной пасты при лечении афтозного и дентального стоматитов. Клиническая стоматология. 1998;4:49-2.

45. Рабинович ОФ, Рабинович ИМ, Банченко ГВ, Разживина НВ. Коррекция дисбиотических изменений при заболеваниях слизистой оболочки рта: Пособие для врачей. М.: ЦНИИ стоматологии. 2004. 16 с.

46. Рабинович ОФ, Рабинович ИМ, Пинегин БВ, Разживина НВ. Влияние иммуномодулирующей терапии на иммунный статус и течение заболевания у больных с рецидивирующим герпетическим стоматитом. Стоматология. 2004;5:10-5.

47. Рабинович ОФ, Рабинович ИМ, Гусева АВ, Абрамова ЕС. Лечение больных с рецидивирующим афтозным стоматитом, осложненным дисбактериозом полости рта. Клиническая стоматология. 2009;3:18-20.
48. Рабинович ОФ, Рабинович ИМ. Рецидивирующий афтозный стоматит: классификация, клинические формы и лечение. Стоматология. 2010;78(3):76-9.
49. Рожко ММ, Драгомирецька МС, Хоменко ЛО. Стоматологія. Київ: ВСВ Медицина; 2013. 872 с.
50. Русин ВІ, Чобей СМ, Шкріба П. Сучасний стан проблеми епідеміології, етіопатогенезу та ускладнень хвороби Крона. Науковий вісник Ужгородського університету, серія “Медицина”. 2013;3 (48):249-55.
51. Савичук ОВ. Клініко-патогенетичне обґрунтування профілактики і лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту у дітей (клініко-експериментальне дослідження) [автореферат]. Київ: НМУ імені О. О. Богомольця; 2004. 32 с.
52. Савичук ОВ, Зайцева ЄМ, Немирович ЮП, Бекетова ГП. Лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту. Современная стоматология. 2015;2:37-9.
53. Савичук ОВ. Ефективність комплексного лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту в умовах експерименту. Ліки України. 2003;1-2:77-81.
54. Савичук ОВ. Стан стоматологічного здоров'я дітей з хронічним рецидивуючим афтозним стоматитом та шляхи його корекції. Медична наука України. 2010;2:113-7.
55. Скиба ВЯ, Дзяд АВ, Скиба ОИ. Применение препарата Виталонг при лечении хронического рецидивирующего стоматита. Дентальный технологии. 2003;3-4:70-2.
56. Сохов СТ, Цветкова АА, Аксамит ЛА. Комплексное лечение РАС с применением сублингвальных таблеток иммуномодулирующего препарата галавит. Рос. стоматол. 2009;2:56-60.

57. Ткачук НИ, Скиба ВЯ. Клиническая эффективность применения зубного эликсира: содержащего хлорогеновую кислоту, при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите. Вісник стоматології. 2010;4:29-32.

58. Тутина ОА. Клинико-иммунологические особенности и коррекция терапии хронических воспалительных заболеваний кишечника у детей [автореферат]. Нижний Новгород; 2010. 25с.

59. Уварова КГ. Позакишкові прояви запальних захворювань кишечника. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2020;5:63-73.

60. Успенская ОА. Этиопатогенетическое обоснование терапии хронического рецидивирующего стоматита на фоне урогенитальной терапии [диссертация]. Нижний Новгород: Нижегородская госуд. мед. Академия; 2015. 275 с.

61. Федулова ЭН, Тутина ОА, Маянская ИВ, Федорова ОВ, Шумилова ОВ, Медянцева ГВ. Особенности иммунологических изменений в секрете ротовой полости у детей с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона. Медицинский альманах. 2011;4(17):202-4.

62. Хазанова ВВ, Рабинович ИМ, Земская ЕА, Рабинович ОФ, Дмитриева НА. Изучение микробиоценоза при хронических заболеваниях слизистой оболочки полости рта. Стоматология. 1996;2:26-9.

63. Халиф ИЛ, Лоранская ИД. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика, лечение. М.: Миклош. 2004. 88 с.

64. Харитоненко ЛК. Лечение хронического афтозного стоматита. Стоматология детского возраста и профилактика. 2005;4(3-4):45-6.

65. Хоменко ЛО, Чайковський ЮБ, Савичук ОВ та ін. Терапевтична стоматологія дитячого віку. К.: Книга плюс. 2007. 816 с.

66. Хоружа РЮ. Застосування при місцевих медикаментозних втручаннях холісалу під час надання невідкладної допомоги пацієнтам, які страждають на хронічний рецидивуючий афтозний стоматит. Современная

стоматология. 2010;2:53 -6.

67. Шнайдер СА, Скиба ВЯ, Левицкий АП и др. Структурно-метаболические нарушения в тканях полости рта при экспериментальной патологии. О.: КП ОГТ. 2017. 203 с.

68. Albanidou-Farmaki E, Pouloupoulos AK, Epivatianos A, Farmakis K, Karamouzis M, Antoniadis D. Increased anxiety level and high salivary and serum cortisol concentrations in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Tohoku J Exp Med.* 2008 Apr;214(4):291–296.

69. Albanidou-Farmaki E, Markopoulos AK, Kalogerakou F, et al. Detection, enumeration and characterization of T helper cells secreting type 1 and type 2 cytokines in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Tohoku J Exp Med.* 2007;212:101–105.

70. Albanidou-Farmaki E, Giannoulis L, Markopoulos A, et al. Outcome following treatment for *Helicobacter pylori* in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis.* 2005 Jan;11(1):22–26.

71. Albrektson M, Hedström L, Bergh H. Recurrent aphthous stomatitis and pain management with low-level laser therapy: a randomized controlled trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;117:590–594.

72. Altenburg A, Zouboulis CC. Current concepts in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Skin Therapy Lett.* 2008 Sep;13(7):1–4.

73. Annese V. A review of extraintestinal manifestations and complications of inflammatory bowel disease. *Saudi journal of medicine & medical sciences.* 2019;7(2):66-73.

74. Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis.* 2008;40 Suppl 2:S253–S259.

75. Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis.* 2008;40 Suppl 2:253-59.

76. Atkin PA, Xu X, Thornhill MH. Minor recurrent aphthous stomatitis and smoking: an epidemiological study measuring plasma cotinine. *Oral Dis.* 2002 May;8(3):173–176.
77. Ayangco L, Rogers RS, Sheridan PJ. Pyostomatitis vegetans as an early sign of reactivation of Crohn's disease: a case report. *J Periodontol.* 2002;73:1512–1516.
78. Ayangco L, Rogers RS, Sheridan PJ. Pyostomatitis vegetans as an early sign of reactivation of Crohn's disease: a case report. *J Periodontol.* 2002;73:1512-16.
79. Ayangco L, Rogers RS, Sheridan PJ. Pyostomatitis vegetans as an early sign of reactivation of Crohn's disease: a case report. *J Periodontol.* 2002;73:1512–1516.
80. Aydemir S, Solak Tekin N, Aktunç E, et al. Celiac disease in patients having recurrent aphthous stomatitis. *Turk J Gastroenterol.* 2004;15:192–5.
81. Bachtiar EW, Cornain S, Siregar B, Raharjo TW. Decreased CD4+/CD8+ ratio in major type of recurrent aphthous ulcers: comparing major to minor types of ulcers. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 1998 Jun-Sep;16(2–3):75–79.
82. Belenguer-Guallar I, Jimenez-Soriano Y, Claramunt-Lozano A. Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A literature review. *J Clin Exp Dent.* 2014; 6(2):168- 174.
83. Bens G, Laharie D, Beylot-Barry M, Vergier B, Noblesse I, Beylot C, Amouretti M. Successful treatment with infliximab and methotrexate of pyostomatitis vegetans associated with Crohn's disease. *Br J Dermatol.* 2003;149:181–184.
84. Bilgili SG, Ozkol H, Takci Z, et al. Assessment of the serum paraoxonase activity and oxidant/antioxidant status in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Int J Dermatol.* 2013

85. Borra RC, Andrade PM, Silva IDCG, et al. The Th1/Th2 immune-type response of the recurrent aphthous ulceration analyzed by cDNA microarray. *J Oral Pathol Med.* 2004;33:140–6.
86. Boras VV, Lukac J, Brailo V, Picek P, Kordic D, Zilic IA. Salivary interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in patients with recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med.* 2006 Apr;35(4):241–243.
87. Boras VV, Bruilo V, Lukac J et al. Salivary interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in patients with burning mouth syndrome. *Oral Dis.* 2006;12(3):353-55.
88. Borysenko AV, Antonenko MYu, Romanova YuG, Shnayder SA. Oral mucosa diseases, ed. by A.V.Borysenko. Odessa: Print house, 2015; 328 p.
89. Borysenko AV. Periodontal and Oral Mucosa Diseases. Kyiv: AUS Medicine Publishing. 2018; 624 p.
90. Buño IJ, Huff C, Weston WL, et al. Elevated levels of interferon gamma, tumor necrosis factor alpha, interleukins 2, 4, and 5, but not interleukin 10, are present in recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol.* 1998;134:827–31.
91. Chattopadhyay A, Chatterjee S. Risk indicators for recurrent aphthous ulcers among adults in the US. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2007;35:152–9.
92. Chattopadhyay A. Risk indicators for recurrent aphthous ulcers among adults in the US. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2007;35:152–9.
93. Chavez-Álvarez S, Gómez-Flores M, Ocampo-Candiani J. Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease *Gac Med Mex.* 2016;152(5):622-30.
94. Costamagna G. et al. A prospective trial comparing small bowel radiographs and video capsule endoscopy for suspected small bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 999 – 1005.
95. Dabbs D. Diagnostic Immunohistochemistry, 4th Edition Theranostic and genomic applications. 2014. 960p.
96. Dalton HR, Jewell DP. The immunology of inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease.* Ed. By G.Jarnerot. 1992:125-147.
97. Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferrri F, Fedeli G,

Gasbarrini G, Gasbarrini A. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2005;11:7227-36.

98. Danese S, Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2006;12:4807–4812.

99. Dar-Odeh NS, Alsmadi OM, Bakri F, et al. Predicting recurrent aphthous ulceration using genetic algorithms-optimized neural networks. *Advances and applications in bioinformatics and chemistry: AABC.* 2010;3:7–13.

100. Dudeney TP. Crohn's disease of the mouth. *Proc R Soc Med.* 1969;62:1237.

101. Edgar NR, Saleh D, Miller RA. Recurrent aphthous stomatitis: A review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017;10(3):26-36.

102. Edwards D, Boritz E, Cowen EW, Brown RS. Erythema multiforme major following treatment with infliximab. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;115:e36–e40.

103. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology.* 1991;100:350-8.

104. Espinoza I, Rojas R, Aranda W, Gamonal J. Prevalence of oral mucosal lesions in elderly people in Santiago, Chile. *J Oral Pathol Med.* 2003 Nov;32(10):571–575.

105. Fatahzadeh M, Schwartz RA, Kapila R, Rochford C. Orofacial Crohn's disease: an oral enigma. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2009;17:289–300.

106. Feleshtynska O, Dyadyk O. Substantiation of diagnosis and treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis in Crohn's disease. 2020;3(LXXIII):512-6.

107. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Perillo L, Dell'Ermo A, Cirillo N. Pyostomatitis vegetans: a review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009;14:E114–E117.

108. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Perillo L, Dell'Ermo A, Cirillo N. Pyostomatitis vegetans: a review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009;14:E114–E117.
109. Field EA, Allan RB. Review article: oral ulceration— aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:949–962.
110. Field EA, Allan RB. Oral ulceration: aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:949–62.
111. Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Perez-Aisa A, et al. Fourth-line rescue therapy with rifabutin in patients with three *Helicobacter pylori* eradication failures. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Apr;35(8):941–947.
112. Gonul M, Gul U, Cakmak SK, Kilic A. The role of diet in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Eur J Dermatol*. 2007;17(1):97-8.
113. Griffin Jon. Digital pathology in clinical use: where are we now and what is holding us back? *J Histopathology*. 2017;70(1):134-45.
114. Grössner-Schreiber B, Fetter T, Hedderich J, Kocher T, Schreiber S, Jepsen S. Prevalence of dental caries and periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study. *J Clin Periodontol*. 2006;33:478–484.
115. Hall MA, McGlinn E, Coakley G, et al. Genetic polymorphism of IL-12 p40 gene in immune-mediated disease. *Genes Immun*. 2000;1:219–24.
116. Halmos EP, Gibson PR. Dietary management of IBD--insights and advice. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12:133–146.
117. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, Burisch J, De Vos M, De Vries AM, Dick AD, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10:239–254.
118. Harikishan G, Reddy NR, Prasad H, Anitha S. Oral Crohn's disease without intestinal manifestations. *J Pharm Bioallied Sci*. 2012;4:S431–S434.

119. Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2009;15:2570–2578.
120. Hay KD, Reade PC. The use of an elimination diet in the treatment of recurrent aphthous ulceration of the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1984 May;57(5):504–507
121. Healy CM, Paterson M, Joyston-Bechal S, Williams DM, Thornhill MH. The effect of a sodium lauryl sulfate-free dentifrice on patients with recurrent oral ulceration. *Oral Dis.* 1999 Jan;5(1):39–43.
122. Huling LB, Baccaglini L, Choquette L, Feinn RS, Lalla RV. Effect of stressful life events on the onset and duration of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2012 Feb;41(2):149–152.
123. Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2000; 405(6785):417.
124. Islam MN, Cohen DM, Ojha J et al Chronic ulcerative stovatitis:diagnostic and management challenges-four new cases and review of literature. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol Oral Radiol. Endod.* 2007;2:194-203.
125. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis.* 2006;12:1–21.
126. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis.* 2006;12:1–21.
127. Karman B Lankarani, Gholam Reza Sivandzadeh, Shima Hassanpour. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: A review. 2013;19(46):8571-79.
128. Kerr AR, Drexel CA, Spielman AI. The efficacy and safety of 50 mg penicillin G potassium troches for recurrent aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003 Dec;96(6):685–694.
129. Koybasi S, Parlak AH, Serin E et al. Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors. *Am J Otolaryngol.* 2006;27(4):229-32.

130. Kozlak ST, Walsh SJ, Lalla RV. Reduced dietary intake of vitamin B12 and folate in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2010 May;39(5):420–423.
131. Lankarani KB, Sivandzadeh GR, Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a review. *World J Gastroenterol.* 2013;19:8571–8579.
132. Laranjeira N, Fonseca J, Meira T, Freitas J, Valido S, Leitão J. Oral mucosa lesions and oral symptoms in inflammatory bowel disease patients. *Arq Gastroenterol.* 2015;52:105–110.
133. Lewkowicz N, Banasik M, Tchórzewski H, et al. Predominance of production of Th1 type cytokines in recurrent aphthous ulceration. *Dent Med Probl.* 2004;42:655–60.
134. Lewkowicz N, Lewkowicz P, Kurnatowska A et al. Innate immune system is implicated in recurrent aphthous ulcer pathogenesis. *J. Oral. Pathol. Med.* 2003;8:475-81.
135. Lewkowicz N, Kur B, Kurnatowska A, Tchorzewski H, Lewkowicz P. Expression of Th1/Th2/Th3/Th17-related genes in recurrent aphthous ulcers. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2011 Oct;59(5):399–406.
136. Lichon JF. Treatment of recurrent oral aphthous and herpetic ulcerations. *Dent. Today.* 1994;13(10):88-9.
137. Lisciandrano D, Ranzi T, Carrassi A, Sardella A, Campanini MC, Velio P, Bianchi PA. Prevalence of oral lesions in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:7–10.
138. Litsas G. Crohn's disease of the mouth: report of a case. *Eur J Paediatr Dent.* 2011;12:198–200.
139. Lourenço SV, Hussein TP, Bologna SB, Sipahi AM, Nico MM. Oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review based on the observation of six cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:204-7.

140. Maleki Z, Sayyari AA, Alavi K, Sayyari L, Baharvand M. A study of the relationship between *Helicobacter pylori* and recurrent aphthous stomatitis using a urea breath test. *J Contemp Dent Pract.* 2009;10(1):9–16.
141. Mancini G, Garbonare A, Heremans J. Immunochemical quantitation of antigens by single radial diffusion. *Immunochemistry.* 1965;2:235.
142. Marakoglu K, Sezer RE, Toker HC, Marakoglu I. The recurrent aphthous stomatitis frequency in the smoking cessation people. *Clinical oral investigations.* 2007 Jun;11(2):149–153.
143. Marakoglu K, Sezer RE, Toker HC, Marakoglu I. The recurrent aphthous stomatitis frequency in the smoking cessation people. *Clinical oral investigations.* 2007 Jun;11(2):149–153.
144. Mays JW, Sarmadi M, Moutsopoulos NM. Oral manifestations of systemic autoimmune and inflammatory diseases: diagnosis and clinical management. *J Evid Based Dent Pract.* 2012;12:265–282.
145. Mohammad R, Halboub E, Mashlah A, Abou-Hamed H. Levels of salivary IgA in patients with minor recurrent aphthous stomatitis: a matched case-control study. *Clinical oral investigations.* 2013 Apr;17(3):975–980.
146. Mumcu G, Cimilli H, Sur H, et al. Prevalence and distribution of oral lesions: a cross-sectional study in Turkey. *Oral Dis.* 2005;11:81–7.
147. McCann AL, Bonci L. Maintaining women's oral health. *Dent Clin North Am.* 2001 Jul;45(3):571–601.
148. McCartan BE, Lamey PJ, Wallace AM. Salivary cortisol and anxiety in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 1996 Aug;25(7):357–359.
149. McCullough MJ, Abdel-Hafeth S, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis revisited: clinical features, associations, and new association with infant feeding practices? *J Oral Pathol Med.* 2007;36:615–20.
150. McHugh JB, Appelman HD, McKenna BJ. The diagnostic value of endoscopic terminal ileum biopsies. *Am. J. Gastroenterol.* 2007;102:1084-89.

151. Mijandrusić-Sincić B, Licul V, Gorup L, Brncić N, Glazar I, Lucin K. Pyostomatitis vegetans associated with inflammatory bowel disease--report of two cases. *Coll Antropol.* 2010;34 Suppl 2:279–82.
152. Miller MF, Garfunkel AA, Ram CA, Ship The inheritance of recurrent aphthous stomatitis. Observations on susceptibility. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1980 May;49(5):409–412.
153. Miller MF, Garfunkel AA, Ram C, Ship II. Inheritance patterns in recurrent aphthous ulcers: twin and pedigree data. *Oral Surg.* 1977;43:887–91.
154. Miziara ID, Filho BCA, Weber R. AIDS and recurrent aphthous stomatitis. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2005;71:517–20.
155. Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS, et al. Recurrent aphthous ulcers today: a review of growing knowledge. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004;33:221–34.
156. Natah SS, Häyrynen-Immonen R, Hietanen J, et al. Immunolocalization of tumor necrosis factor- α expressing cells in recurrent aphthous ulcer lesions (RAU) *J Oral Pathol Med.* 2000;29:19–25.
157. Nagpal S, Acharya AB, Thakur SL. Periodontal disease and anemias associated with Crohn's disease. A case report. *N Y State Dent J.* 2012;78:47–50.
158. Neville BD, Damum DD, Allen CM. *J.Oral and maxillofacial pathology. Medical.* 2008. 968 p.
159. Nóbrega VG, Silva IN, Brito BS, Silva J, Silva MC, Santana GO. The onset of clinical manifestations in inflammatory bowel disease patients. *Arquivos de gastroenterologia.* 2018;55(3):290-5.
160. Ogrita M, Yamamoto T, Morita M, Watanabe T. A case-control study on food intake of patients with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;91(1):45-9.
161. Ojha J, Cohen DM, Islam NM, Stewart CM, Katz J, Bhattacharyya I. Gingival involvement in Crohn disease. *J Am Dent Assoc.* 2007;138:1574–1581; quiz 1614-1615.

162. Pekiner FN, Aytugar E, Demirel GY, Borahan MO. Interleukin-2, interleukin-6 and T regulatory cells in peripheral blood of patients with Behcet's disease and recurrent aphthous ulcerations. *J Oral Pathol Med.* 2012 Jan;41(1):73–79.
163. Porter SR, Scully C, Pedersen A. Recurrent aphthous stomatitis. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998;9(3):306–321.
164. Preeti L, Magesh KT, Rajkumar K, Karthik R. Re-current aphthous stomatitis. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2011;15: 252–6.
165. Probert CS, Jauanthi V, Pinder D. Epidemiological study of ulcerative proctocolitis in Indian migrants and the indigenenous population of Leicestershire. *Gut.* 1992;33:687-93.
166. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, Cottone M, de Ridder L, Doherty G, Eehalt R, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8:443–468.
167. Reichart PA. Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of aging Germans. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2000;28:390–8.
168. Rivera-Hidalgo F, Shulman JD, Beach MM. The association of tobacco and other factors with recurrent aphthous stomatitis in an US adult population. *Oral Dis.* 2004;10:335–45.
169. Rivera-Hidalgo F, Shulman JD. The association of tobacco and other factors with recurrent aphthous stomatitis in an US adult population. *Oral Dis.* 2004;10:335–45.
170. Rogers RS., III Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery.* 1997;16:278–83.
171. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology Seven edition/edited by J.Rosai. 2011; Vol. I:25-95.

172. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2006;12:4819-31.
173. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2006;12:4819–4831.
174. Ruiz-Roca JA, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Pyostomatitis vegetans. Report of two cases and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;99:447–45.
175. Salama M, Lawrance IC. Stevens-Johnson syndrome complicating adalimumab therapy in Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2009;15:4449–4452.
176. Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3:390–407.
177. Sawair FA. Does smoking really protect from recurrent aphthous stomatitis? Therapeutics and clinical risk management. 2010;6:573–577.
178. Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008;46:198–206.
179. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc.* 2003;134:200–7.
180. Shafer, Hine, Levy . *A Textbook of Oral Pathology.* 4th ed. New Delhi: Saunders; 1997.
181. Slebioda S, Szponar E, Kowalska A. Recurrent aphthous stomatitis: genetic aspects of etiology. *Postepy Dermatol Alergol.* 2013;30(2):96-102.
182. Shashy RG, Ridley MB. Aphthous ulcers: a difficult clinical entity. *Am J Otolaryngol.* 2000;21:389–93.
183. Shim YJ, Choi JH, Ahn HJ, Kwon JS. Effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous stomatitis: a randomized controlled clinical trial. *Oral Dis.* 2012 Oct;18(7):655–660.

184. Shiobara N et al. Bacterial superantigens and T cell receptor beta-chain-bearing T cells in the immunopathogenesis of ulcerative colitis. *Clin. Exp. Immunol.* 2007;150(1):13-21.
185. Ship II. Inheritance of aphthous ulcers of the mouth. *J Dent Res.* 1965;5:837-44.
186. Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, Henson BS, Sarmadi M. Recurrent aphthous stomatitis. *Quintessence Int.* 2000 Feb;31(2):95-112.
187. Solomon LW, Aguirre A, Neiders M et al. Chronic ulcerative stomatitis: clinical, histopathologic and immunopathologic findings. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol Oral Radiol. Endod.* 2003;6:718-26.
188. Stewart CM, Watson RE. Experimental oral foreign body reactions. Commonly employed dental materials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990;69:713-719.
189. Sun A, Wang JT, Chia JS, Chiang CP. Levamisole can modulate the serum tumor necrosis factor-alpha level in patients with recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med.* 2006;35(2):111-16.
190. Sun A, Chu CT, Liu BY, Wang JT, Leu JS, Chiang CP. Expression of interleukin-2 receptor by activated peripheral blood lymphocytes upregulated by the plasma level of interleukin-2 in patients with recurrent aphthous ulcers. *Proc Natl Sci Counc Repub China B.* 2000 Jul;24(3):116-122.
191. Sunday O, Martin S, Recurrent aphthous stomatitis. *Dent Clin North Am.* 2014 Apr 58(2): 281-297
192. Szponar E, Ślebioda Z, Mania-Końsko A. Recurrent aphthous stomatitis in patients attending the Department of Oral Mucosa Diseases of Poznań Medical University on the basis of 10 years observation. *Czas Stomatol.* 2006;61:488-94.
193. Tas DA, Yakar T, Sakalli H, Serin E. Impact of *Helicobacter pylori* on the clinical course of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2013 Jan;42(1):89-94.

194. Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J*. 2005;81:580–5.
195. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1982-92.
196. Von Mikulicz J, Kümmel W. *Die Krankheiten des Mundes*. 3rd ed. Jena: Gustav Fischer; 1912.
197. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol*. 1996;23:29–34.
198. Weckx LL, Hirata CH, Abreu MA et al. Levamisole does not prevent lesions of recurrent aphthous stomatitis: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Rev Ass Med Bras*. 2009;55(2):132-38.
199. Zbar AP, Ben-Horin S, Beer-Gabel M, Eliakim R. Oral Crohn's disease: is it a separable disease from orofacial granulomatosis? A review. *J Crohns Colitis*. 2012;6:135–142.

Додаток 1

Список публікацій здобувача

1. Волосовець ТМ, Фелештинська ОЯ. Хронічний рецидивуючий афтозний стоматит при хворобі Крона. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;27:128-34. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).*
2. Волосовець ТМ, Дядик ОО, Фелештинська ОЯ. Маніфестні прояви хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона. Світ медицини та біології. 2018;3(65):42-5. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).*
3. Дядик ОО, Фелештинська ОЯ. Клініко-морфологічні особливості хвороби Крона з ураженням порожнини рота. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019;1(23):20-3. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).*
4. Feleshtynska O, Dyadyk O. Substantiation of diagnosis and treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis in Crohn's disease. Wiadomosci Lekarski. 2020;3(LXXIII):512-6. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).*
5. Волосовець ТМ, Фелештинська ОЯ. Оцінка ефективності діагностики та лікувальної тактики хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту. Вісник стоматології. 2020;1(110),35:22-6. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).*
6. Фелештинська ОЯ. Комплексне лікування позакишкових проявів з боку порожнини рота при хворобі Крона. В: Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених, присвячена 25-річчю Національної академії медичних наук України; 23 бер. 2018; Київ; с. 222.

7. Дядик ОО, Фелештинська ОЯ. Морфологічні особливості слизової оболонки порожнини рота при хворобі Крона. В: Матеріали Х конгресу патологів України “Перспективи розвитку сучасної патології”; 27-28 вер. 2018; Івано-Франківськ; с.82. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка тез до публікації).*

8. Фелештинська ОЯ. Діагностика та лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “Інноваційні технології в сучасній стоматології”; 11-13 бер. 2020; Івано-Франківськ; 132-4.

9. Волосовець ТМ, Дядик ОО, Фелештинська ОЯ, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Спосіб діагностики хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона. Патент України №130881. 2018 груд. 26. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка патенту до публікації).*

10. Волосовець ТМ, Фелештинська ОЯ, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Спосіб лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона. Патент України №143101. 2020 лип. 10. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка патенту до публікації).*

Додаток 2

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Науково-практична конференція молодих вчених, присвячена 25-річчю Національної академії медичних наук України (Київ, 2018);
2. X конгрес патологів України “Перспективи розвитку сучасної патології” (Івано-Франківськ, 2018);
3. Науковий медичний форум “Стоматологічний симпозіум” (Київ, 2019);
4. Науково-практична конференція з міжнародною участю “Інноваційні технології в сучасній стоматології” (Івано-Франківськ, 2020).