

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Малай Ольга Петровна

**ХАЛИТОЗ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТОНЗИЛЛИТЕ: ДИАГНОСТИКА
И ЛЕЧЕНИЕ**

3.1.3. Оториноларингология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Карпищенко Сергей Анатольевич

Санкт-Петербург – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Халитоз – общее представление. Распространенность халитоза и социальная значимость его изучения.....	13
1.2 Методы оценки халитоза	16
1.3 Хронический тонзиллит как причина халитоза	25
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1 Общая характеристика обследованных пациентов и методы исследования	38
2.2 Диагностика халитоза	43
2.3 Анкетирование.....	45
2.4 Объективные методики выявления халитоза	49
2.4.1 Исследование халитоза мультисенсорным газовым анализатором.....	50
2.4.2 Статистический анализ данных	58
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	60
3.1 Результаты анкетирования пациентов, страдающих халитозом	60
3.1.1 Давность и степень проявления халитоза.....	62
3.1.2 Вредные привычки.....	65
3.1.3 Вопросы социального плана	65
3.1.4 Клинические проявления халитоза	66
3.1.5 Прочие вопросы.....	68
3.2 Оценка тонзиллофарингеального микробиоценоза.....	70
3.2.1 Результаты исследования микробиоты небных миндалин у пациентов с халитозом	73
3.3 Результаты исследования мультисенсорным газовым анализатором «АРАМОС-7».....	77
ГЛАВА 4. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ТОНЗИЛЛИТА С КОРРЕКЦИЕЙ ХАЛИТОЗА	81
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	92

ВЫВОДЫ	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	99
ПРИЛОЖЕНИЕ А	118
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	121

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Хронический тонзиллит имеет многофакторную природу и относится к самым распространенным заболеваниям верхних дыхательных путей [20, 23, 29].

Воспаление небных миндалин возникает при воздействии различных патогенных факторов и характеризуется развитием известного комплекса сосудистых и тканевых нарушений. Заболевание во многих случаях сопровождается неприятным запахом изо рта (халитозом). Термин «халитоз» происходит от латинского *halitus*, что переводится как дыхание, и греческого *osis* – патологический процесс [1, 2, 6].

Жалобы на запах изо рта во всем мире предъявляют до 50% людей. Средства «первой помощи» (жевательная резинка, освежители дыхания) для людей, страдающих халитозом, требуют существенных финансовых затрат. [2, 135, 188]. Кроме того, запах изо рта нередко оказывает влияние на социальный статус человека и становится препятствием в построении личной жизни и карьеры. Пациенты, в силу адаптации обонятельных рецепторов, часто не оценивают собственный запах, что усложняет диагностику халитоза [3]. Запах изо рта в некоторых случаях может быть устранен традиционными средствами гигиены, однако чаще является признаком некоторого заболевания и требует обязательного выявления его этиологии. Основной причиной халитоза считается накопление продуктов микробной деградации, дающих специфический запах. Это летучие соединения серы (VSC), в первую очередь, сероводород, метилмеркаптан и диметилсульфид, выделяемые грам-негативными бактериями. Второстепенную роль играют диамины (индол и скатол) и полиамины (кадаверин и путресцин), образующиеся при протеолитических процессах. У больных халитозом часто выявляется такая микрофлора: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia/nigrescens*, *Aggregatibacter actinomycetem comitans* (ранее *Actinobacillus actinomycetem comitans*), *Campylobacter rectus*, *Fusobacterium nucleatum*,

Peptostreptococcus micros, *Tannerella forsythia*, *Eubacterium* spp и спирохеты. Последние исследования доказали способность грибов *Candida* продуцировать VSC (в частности, метилмеркаптан), следовательно, можно предположить их участие в генезе халитоза [4, 5, 35, 51, 106, 149].

В современном обществе социальное признание в большей степени связано с внешностью, способностью четко говорить и отсутствием неприятного запаха изо рта. Неприятный запах изо рта может оказать негативное влияние на социальную адаптацию, повлиять на самооценку человека, а иногда отразиться на семейных отношениях пациента.

Халитоз часто игнорируется, и люди не обращаются с данными жалобами за медицинской помощью. На практике довольно узкий круг специалистов может установить причину запаха изо рта и помочь. Это стоматологи и оториноларингологи [2, 4, 16, 84, 95].

Для понимания локализации источника неприятного запаха и возможности его купирования необходимо независимое, хорошо спланированное контрольное исследование, сравнивающее хирургическое лечение с различными консервативными методами. Включение в исследование пациентов с субъективным неприятным запахом изо рта вносит предвзятость, в связи с чем рекомендовано использовать более надежные методы количественной оценки выдыхаемого воздуха и динамику уменьшения неприятного запаха изо рта после лечения. Время наблюдения за пациентами должно составлять несколько месяцев. Сочетание короткого времени наблюдения и ненадежных методов лечения халитоза, количественная оценка, такая как самоотчеты пациентов в неконтролируемых исследованиях, может означать, что на результаты сильно влияет эффект плацебо.

Традиционно появление халитоза служит основанием для обращения к гастроэнтерологу или стоматологу. В МКБ 10 халитоз рассматривается в пункте R19, подпункте R19.6 «Неприятный запах изо рта (зловонное дыхание)». К оториноларингологу с неприятным запахом обращаются после исключения причин халитоза вышеназванными специалистами и при отсутствии соматической

патологии, которая может сопровождаться этим симптомом. Все это обуславливает актуальность выявления причин халитоза и назначения соответствующей терапии [1, 2, 35, 56, 67, 69, 82].

Халитоз – запах изо рта, является распространенной проблемой среди людей всех возрастов. Больше половины населения на земном шаре так или иначе сталкивается с периодическими или постоянными проявлениями этого состояния. Неприятный запах изо рта нарушает социальную жизнь человека, стоит на пятом месте как причина развода. Являясь симптомом многих заболеваний, позволяет уточнять их и проводить своевременное лечение. Одним из важных этапов в лечении халитоза является определение источника и возможной причины неприятного запаха. Чаще проблемой халитоза занимаются врачи-стоматологи, поскольку интраоральный халитоз составляет почти 90% всех случаев, однако установлением его причин приходится заниматься врачам многих специальностей. В практике врача-оториноларинголога самая частая причина запаха изо рта – хронический тонзиллит [7, 8, 26, 27, 29, 32, 96, 124, 129, 141]. Основа халитоза – это наличие во выдыхаемом воздухе из полости рта летучих соединений с неприятным запахом [108, 109, 110]. Чаще всего неприятный запах обусловлен летучими сернистыми соединениями (сероводород, метилмеркаптан, диметилсульфид, органические кислоты (уксусная, пропионовая), амины и летучие ароматические соединения (индол, скатол, кадаверин) [76, 82, 125, 126].

Выявление и купирование неприятного запаха изо рта, нередко влияющего на разные сферы жизни, весьма актуально у больных хроническим тонзиллитом. Объективная и безопасная оценка халитоза и предложенная схема лечения позволит достичь значительного улучшения проявлений хронического тонзиллита с халитозом и качества жизни данной группы пациентов.

Цель исследования

Повысить эффективность диагностики и лечения халитоза у пациентов с хроническим тонзиллитом.

Задачи исследования

1. Разработать методику объективной и безопасной диагностики халитоза при хроническом тонзиллите с помощью мультисенсорного газового анализатора.
2. Сформировать базу летучих веществ в выдыхаемом воздухе, характерных для больных хроническим тонзиллитом с халитозом на основании машинного обучения.
3. Оценить клиническую эффективность ультразвуковой санации небных миндалин с поддерживающей терапией (адаптогены, иммуномодуляторы, растительные средства на гелевой основе) в купировании халитоза у пациентов с хроническим тонзиллитом.
4. Определить эффективность метода халиметрии в оценке качества лечения пациентов с хроническим тонзиллитом и халитозом.

Научная новизна

Впервые разработана методика объективной и безопасной диагностики халитоза при хроническом тонзиллите с помощью мультисенсорного газового анализатора.

На основании полученных данных сформирована база информационных показателей летучих веществ в выдыхаемом воздухе, характерных для больных хроническим тонзиллитом с халитозом.

На основе машинного обучения проведена валидация чувствительности и специфичности мультисенсорной классификации больных и здоровых хроническим тонзиллитом.

Впервые оценена клиническая эффективность ультразвуковой санации небных миндалин с поддерживающей терапией (адаптогены, иммуномодуляторы, растительные средства на гелевой основе) по устранению халитоза при хроническом тонзиллите.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработаны практические рекомендации по диагностике и консервативному лечению хронического тонзиллита, сопровождающегося халитозом.

На основе данных проведенного исследования разработан алгоритм оценки степени выраженности халитоза у пациентов с хроническим тонзиллитом.

Обоснована необходимость проведения курса консервативного лечения, включающего промывание миндалин аппаратом «Тонзиллор-М», фонофорез с фитогелем и применение фитоадаптогенов.

Обоснована необходимость хирургического лечения хронического тонзиллита при неэффективности двух курсов предлагаемого консервативного лечения.

Результаты исследования, связанные с клиническими особенностями хронического тонзиллита с халитозом, включены в лекционный материал для студентов лечебного и стоматологического факультетов, клинических ординаторов.

На основании результатов клинического исследования выдыхаемого воздуха (больные хроническим тонзиллитом и здоровые добровольцы) определены параметры для оценки различных химических соединений, произведено сравнение показателей газового анализатора у здоровых и больных (до и после консервативного лечения), а также пациентов, перенесших двустороннюю тонзиллэктомию. Доказаны преимущества использования мультисенсорного газового анализатора (анализатор выдыхаемого воздуха АРАМОС-7 ТУ 26.51.53-025-54194207-2021) по сравнению с субъективными методами оценки уровня халитоза.

Методология и методы исследования

Основой методологии диссертационной работы стали результаты проведенных исследований в России и в других странах по распространенности

халитоза, основных причин, существующих методов диагностики (субъективных и объективных), современных аппаратов, в том числе и с элементами искусственного интеллекта. В настоящем исследовании использовались следующие методы: оториноларингологический осмотр и опрос, заключающийся в оценке состояния ЛОР-органов, анализе жалоб и анамнеза заболевания, уточнения соматической патологии, являющейся возможной причиной халитоза, микробиологическое исследование посевов из небных миндалин, оценка выраженности халитоза с помощью мультисенсорного газового анализатора.

Положения, выносимые на защиту

1. Предложенная методика определения халитоза у больных хроническим тонзиллитом с помощью мультисенсорного газового анализатора является объективным и безопасным методом диагностики.

2. Метод лечения хронического тонзиллита с халитозом, включающий промывание небных миндалин аппаратом «Тонзиллор-М» с последующим фонофорезом фитогелем, приемом адаптогенов и иммуномодуляторов, значительно устраняет явления халитоза.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.3. Оториноларингология (медицинские науки), а именно п. 3. Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения ЛОР-заболеваний и внедрение их в клиническую практику.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертации основывается на обследовании и лечении 74 пациентов с хроническим тонзиллитом после консервативного и

оперативного лечения. Контрольную группу составили 35 здоровых добровольцев.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программы StatTech 4.2.7 © ООО «Статтех», Россия, 2024. Программа зарегистрирована Федеральной службой по интеллектуальной собственности, номер регистрации 2020615715, дата регистрации 29.05.2020. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей, 95% доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

С помощью компьютерной программы (ПО «АРАМОС-7») происходит регистрация и графическое отображение сигналов сенсоров, формирование библиотеки химических образов и классификация выдыхаемого воздуха в группе больных и здоровых.

Расчеты проводились с использованием языка программирования R (<https://www.r-project.org/>) версии 4.2.3 и пакетов mdatools, e1071, chemometrics, FNN, MASS и random Forest.

Для бинарной классификации болен/здоров были использованы 5 стандартных математических методов: kNN, RF, LR, SVM, PLS_DA. Для тестирования случайным образом формировалась тестовая группа из 15% – 30% больных и здоровых.

Основные положения работы доложены и обсуждены на VII Петербургском форуме оториноларингологов России (г. Санкт-Петербург, 2018), V научно-

практической конференции оториноларингологов и сурдологов ФМБА России с международным участием (г. Санкт-Петербург, 2018), IX Международном Петербургском форуме оториноларингологов России (г. Санкт-Петербург, 2020), XVII Межрегиональной конференции оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока (г. Благовещенск, 2021), научно-практической конференции «Актуальные вопросы детской оториноларингологии» (г. Хабаровск, 2021), XI Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (г. Санкт-Петербург, 2023).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу клиники оториноларингологии ФГБОУ ВО ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, ФГБУ «Консультативно-диагностический центр с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации и могут быть использованы в работе оториноларингологов в амбулаторных и стационарных условиях.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры оториноларингологии, ФГБОУ ВО ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Личный вклад автора

Материал исследования (сбор данных литературы, клиническое обследование и лечение пациентов, забор образцов выдыхаемого воздуха для диагностики), анализ и интерпретация результатов, оформление диссертационного исследования и автореферата, подготовка к печати статей, работа с редакциями журналов, подготовка презентаций по результатам исследования и доклады на конференциях проведены автором лично.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 5 – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 1 из которых в SCOPUS.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, 2 приложений. Список литературы представлен 194 источниками, из которых 165 зарубежных и 29 отечественных. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 36 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Халитоз – общее представление. Распространенность халитоза и социальная значимость его изучения

Данные литературы о происхождении неприятного запаха изо рта неоднозначны. Tárzia O., Tonzetich J., Van Steenberghe считают, что ротовая полость ответственна за 90% случаев неприятного запаха изо рта, дыхательные пути ответственны за 8%, а желудочно-кишечный тракт и другие органы ответственны только за 2% [171, 174, 175, 176, 179, 181]. В большинстве случаев халитоз возникает в полости рта по ряду причин. Недостаточная гигиена полости рта с последующим кариесом, зубным налетом и частицами гнилой пищи приводит к чрезмерному росту бактерий. В этих условиях благодаря анаэробной среде, защищенной от потока слюны, происходит обсеменение флорой и формируются хронические заболевания пародонта и гингивит, которые, пожалуй, являются более распространенными причинами халитоза. [34, 82, 104, 119, 122].

Некротизирующий язвенный гингивит, или инфекция Винсента, вызывает «металлический запах изо рта». Нома, быстро распространяющаяся гангрена тканей полости рта и лица, возникает у ослабленных или недоедающих людей. Гингивит, как правило, встречается чаще и протекает тяжелее у лиц с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека. Стоматит и глоссит, возникающие в результате основных системных заболеваний, лекарств или дефицита витаминов, могут вызывать неприятный запах из-за изъязвлений или трещин, задерживающих частицы пищи и отшелушенный эпителий. В большинстве случаев (до 80%) неприятный запах изо рта с патологией полости рта в результате разложения органических субстратов анаэробными бактериями и образования летучих соединений серы (VSC) и входит в зону ответственности стоматологов [30, 82, 108, 109, 110].

Неприятный запах может исходить из верхних дыхательных путей и/или альвеолярного воздуха, часто сопровождая доброкачественные процессы. Однако он остается социально табуированным, вызывая значительную тревожность [194].

Потенциальные этиологические факторы, способствующие халитозу, неоднородны. Десять процентов объективных случаев халитоза имеют внеротовую этиологию. По некоторым данным, 3% случаев халитоза приходится на небные миндалины, в целом от 4% до 10% – на патологию верхних дыхательных путей [43, 44, 143]. Другие предполагают, что миндалины являются наиболее частой причиной внутриротового халитоза, и большинство идиопатических халитозов на самом деле сопровождают хронический тонзиллит [68, 69, 156].

Неприятный запах изо рта, вторичный по отношению к патологии дыхательных путей, в этиологической классификации называют неприятным запахом изо рта 2-го типа. Авторы выделяют основные локализации причин халитоза и считают, что кариес, заболевания пародонта, налет на языке, обнажившаяся пульпа зубов, межзубное скопление пищи, плохо очищенные зубные протезы, язвы, свищи и рак полости рта «обеспечивают» 90% причин [45, 193]. Верхние и нижние дыхательные пути (фарингит, тонзиллит, синусит, инородное тело в полости носа или пазухи, бронхит, рак бронхов, бронхоэктазы) являются причиной халитоза в 8% случаев. Пищеварительная система – 1%. Другие патологии (почечная недостаточность, триметиламинурия, диабет) – 1% [5, 6, 38, 101, 102, 157, 158, 172]. Аналогичные данные приводят Tárzia O., Tonzetich J., van Steenberghe D.: ротовая полость ответственна за 90% случаев халитоза, 8% приходится на верхние и нижние дыхательные пути, а желудочно-кишечный тракт и другая патология являются причиной только 2% случаев халитоза. От 5% до 72% жалоб на запах изо рта могут представлять собой субъективные жалобы без какого-либо ощутимого запаха [85, 171, 174, 181, 186, 189].

Причиной халитоза могут быть общие и местные факторы. В классификации халитоза выделяют интра- и экстраоральный халитоз. Среди экстраорального халитоза (10% от всех случаев истинного халитоза) клиническую значимость имеет халитоз при системных заболеваниях, метаболических состояниях, заболеваниях

крови, а также при приеме некоторых медикаментов [4]. Также авторы выделяют халитоз при заболеваниях дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта.

Желудочно-кишечный тракт редко становится причиной халитоза, хотя при некоторых заболеваниях газы могут достигать полости рта. Затхлый запах, напоминающий запах тухлых яиц, отмечается у больных во время отрыжки при препятствиях к опорожнению желудка. Такой запах характерен для больных со стенозом привратника, сочетающимся с ахилией или дивертикулом Ценкера [42, 74, 86, 88, 89].

Некоторые авторы связывают неприятный запах изо рта с инфицированием желудка *Helicobacter pylori*. Бактериальное обсеменение может быть причиной халитоза из-за повышенного образования в кишечнике продуктов распада бактерий с последующим их всасыванием в кровь и выделением с выдыхаемым воздухом [90, 98, 121, 128, 165].

Эпидемия COVID-19 внесла коррективы в оценку и понимание халитоза. Сообщалось о подтвержденных случаях, когда неприятный запах изо рта проявлялся при активном заражении [92, 93, 138].

Использование масок для лица во время эпидемии SARS-CoV-2 способствовало возникновению жалоб на ощущение сухости и неприятного запаха изо рта. Для подтверждения "масочной теории" необходимы дальнейшие исследования, например, путем измерения скорости потока слюны и летучих соединений серы [65, 75, 80, 97, 100]. Авторы приводят различные характеристики пациентов с подтвержденным COVID-19, у которых, при отсутствии каких-либо других заболеваний, неприятный запах изо рта впервые появился во время инфекции [71, 138].

Сканирование ультраструктуры тыльной стороны языка показало, что халитоз может быть тесно связан с эпителиальными изменениями шелушащейся ороговевшей слизистой оболочки языка. Результаты свидетельствуют, что возможные изменения эпителия тыльной стороны языка могут быть вызваны SARS-CoV-2 из-за рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2, которые в избытке расположены вокруг слизистой оболочки полости рта и имеют

наибольшую экспрессию на тыльной стороне языка [138, 190]. Это может поддерживать гипотезу Dziedzic A, Wojtyczka R. (2020), согласно которой острые инфекции, вызванные COVID-19, могут вызывать ксеростомию из-за снижения слюнного потока, что приводит к более частому возникновению халитоза [63, 64].

1.2 Методы оценки халитоза

Существуют разнообразные тесты, приборы и устройства для субъективного и объективного обнаружения неприятного запаха изо рта.

Халиметрическое исследование – это измерение летучих веществ, вызывающих неприятный запах изо рта. Обычно это полуобъективное количественное определение ключевых VSC (например, сероводород и метилмеркаптан) с помощью портативных устройств различной точности [20].

Анализаторы на основе селективных газовых сенсоров регистрируют концентрацию сероводорода в выдыхаемом пациентом воздухе (рисунок 1). В анализаторе Halimeter® (InterscanCo. <https://www.halimeter.com>) используется электрохимический сенсор, обладающий высокой чувствительностью к сероводороду и низкой перекрестной чувствительностью к метилмеркаптану.



Рисунок 1 – Анализатор сероводорода Halimeter®

Халиметрическое исследование измеряет общую концентрацию летучих соединений серы (VSC) в выдыхаемом воздухе, но не идентифицирует конкретные химические вещества (рисунок 2). Халиметры чувствительны к сероводороду, но

не к метилмеркаптану, кадаверину, индолам или скатолам, что может приводить к ложноотрицательным результатам. С другой стороны, присутствие ацетона, этанола и метанола в выдыхаемом воздухе может вызывать ложноположительные результаты. Хотя полуобъективный анализ дыхания усиливает точность исследования, халиметры критикуют за неточность результатов: их чувствительность варьируется для различных VSC, и они могут давать фантомные показания VSC при воздействии отдушек, не содержащих VSC [191, 192]. Примером является устройство Freshkiss – небольшое портативное устройство, функционирующее по тем же принципам, что и халиметр; оно измеряет концентрацию VSC и углеводов в выдыхаемом воздухе.

К концу XX века был разработан высокочувствительный и специфичный газовый хроматографический метод для измерения летучих соединений серы в слюне и выдыхаемом воздухе [174, 175, 176].



Рисунок 2 – Методика халитометрии

В 1970-х годах газовая хроматография была самым чувствительным методом, использовавшимся в исследованиях (рисунок 3). Этот метод позволил идентифицировать, дифференцировать и количественно оценивать отдельные компоненты VSC (сероводород, метантиол и диметилсульфид). В 1960–1970-х

годах методика была адаптирована для прямых измерений летучих соединений серы в слюне и выдыхаемом воздухе [8, 20].

Анализатор Oral Chroma Halitosis Measuring Device CHM-2 (Nissha FIS Inc., <http://www.fisinc.co.jp/en/products/oralchroma.html>) оснащен полупроводниковым сенсором, чувствительным к сероводороду, метилмеркаптану и диметилсульфиду. Для отдельного детектирования этих газов в приборе установлена хроматографическая колонка.

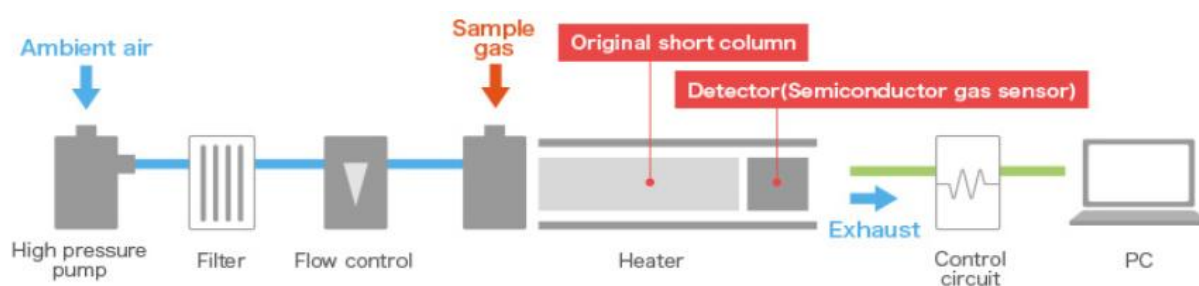


Рисунок 3 – Принцип газового анализа приборами Nissha FIS, Inc.

Время анализа пробы выдыхаемого воздуха приборами Halimeter и OralChroma составляет несколько минут.

Газовая хроматография считается золотым стандартом в измерении неприятного запаха изо рта, поскольку этот метод позволяет достоверно измерять в низких концентрациях летучие сернистые соединения. По причине дороговизны аппаратуры, требований по наличию баллона под давлением с газом-носителем, требований к квалификации оператора, газовая хроматография используется преимущественно для научных целей и не получила широкого распространения в клинической практике. Метод более точно количественно определяет летучие вещества и обнаруживает запахи, не относящиеся к VSC, но вряд ли будет доступен. Точный анализ выдыхаемого воздуха (качественный и количественный) может быть получен только во время анализа газовой хромато-масс-спектрометрии. Из-за сложности процедур и относительно высокой стоимости исследование обычно не используется в клинической практике. Для определения спектра выделяемых соединений в выдыхаемом воздухе используются

мультисенсорные приборы по типу «электронный нос», состоящие из сенсоров, которые, благодаря перекрестной чувствительности к большому числу газов и летучих компонентов, способны улавливать выделяемые газы [8]. С помощью компьютерной программы производится сравнение показателей выдыхаемого обследуемым воздуха с «библиотекой эталонов» и идентификация его к группе больных халитозом или здоровых.

Мониторы VSC обнаруживают от 18% до 67% запахов, представленных органолептическими показателями. Это происходит в связи с тем, что «нос» улавливает запахи других соединений, находящихся во внутриротовом воздухе в результате микробного метаболизма. Большинство из этих соединений нелегко оценить, а некоторые (летучие жирные кислоты (бутират, пропионат и т.д.), диамины (кадаверин, путресцин) и другие), могут быть измерены только лабораторно [76]. Альтернативой является обнаружение в зубном налете или в налете на языке, взятом у людей с неприятным запахом изо рта, тех бактерий, которые могут продуцировать эти соединения. Бактерии, связанные с заболеваниями пародонта, *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis* и *Tannerella forsythia*, продуцируют и VSC, и летучие жирные кислоты. Обнаружение этих бактерий может предоставить дополнительную информацию о факторах, способствующих неприятному запаху изо рта. Эти микроорганизмы могут быть обнаружены по наличию фермента (ферментов), разлагающего бензоил-DL-аргинин-нафтиламид (BANA) – синтетический субстрат трипсина, образующий коллоидное соединение [120, 134, 155, 184].

Простым и быстрым способом оценить интенсивность неприятного запаха является Халитокс-тест. Он позволяет идентифицировать VSC и полиамиды (кадаверин, путресцин). Существуют тесты на неприятный запах изо рта, основанные на инкубации слюны пациентов.

Тест BANA (ферментативный метод бензоил-аргинин-нафтиламид) является надежным инструментом для оценки обсеменения бактерий в десневой борозде, и его положительный результат связан с заболеваниями пародонта. Этот тест, по сравнению с тестом VSC Halimeter, может достоверно определить неприятный

запах изо рта, тогда как тест Halimeter будет отрицательный [133]. Kozlovsky A. и соавторы обнаружили, что BANA-тест значительно коррелирует с органолептическими показателями, полученными из полости рта, но не с VSC [107, 117, 142, 181].

Органолептическая оценка неприятного запаха изо рта зависит прежде от лица, проводящего оценку, и используемой методики. Органолептическая оценка – это субъективный показатель. Это хороший качественный метод, но зависит от обоняния исследователя, которое не постоянно и может изменяться, например, в зависимости от влажности окружающей среды и т.д. [191, 192].

В исследовании, проведенном Naas A.N. и соавторами, отмечены высокие уровни воспроизводимости измерений показателей запаха изо рта при слепой оценке [80].

Причина, по которой органолептический показатель стал золотым стандартом при халитозе, основана на том, что человеческий нос способен чувствовать запах и определять, как приятный/неприятный не только VSC, но и другие органические соединения, которые обуславливают халитоз. Перед исследованием пациенты не должны получать никаких антибиотиков в течение 21 дня до обследования, избегать приема чеснока, лука и других острых продуктов за 48 часов до обследования, а также избегать использования парфюмерной продукции в течение 24 часов до обследования, не чистить зубы, исключить еду и питье, использовать освежители дыхания и не курить в течение 12 часов до обследования. Врач не должен пить чай, соки, кофе, а должен избегать курение, по крайней мере, за несколько часов до исследования. Для повышения достоверности тесты следует повторять в течение 2–3 дней подряд [109, 111, 113, 140, 144, 173, 182].

На обонянии основан простой органолептический метод. Благодаря доступности и простоте применения он завоевал большую популярность. Этот метод многие исследователи признают золотым стандартом, наряду с такими современными тестами, как ПЦР и газовая хроматография. Говоря о достоинствах

органолептического метода, нельзя не упомянуть и о его недостатках, к которым относится субъективность оценки выдыхаемого воздуха.

Испытуемому дается указание выдыхать через рот на расстоянии примерно 10 см от носа врача. Запах воздуха, выдыхаемого изо рта пациента, сравнивается с воздухом, выдыхаемым через нос пациента с закрытым ртом. Если запах можно почувствовать только при вдыхании воздуха через рот, наиболее вероятный источник неприятного запаха изо рта находится в полости рта или глотке. Если запах более выражен при выдохе через нос, то неприятный запах изо рта, вероятно, возникает в полости носа, носоглотке или околоносовых пазухах. Если интенсивность запаха изо рта и носа сопоставима, необходимо учитывать заболевание нижних дыхательных путей, пищеварительного тракта или другое системное заболевание. Это также может быть результатом диеты или привычек пациента.

Шкалы оценки запаха при органолептическом методе

Шкала Розенберга и Маккалохома обычно используется для описания интенсивности неприятного запаха изо рта [106, 107, 147, 148].

Пациенты выдыхают воздух в трубку, и исследователь нюхает воздух.

Шкала от 0 до 5. Тест с ложкой (оценивает запах с тыльной стороны заднего языка). Пластиковая ложка используется для соскабливания и зачерпывания материала из задней области корня языка. Запах ложки оценивается через пять секунд на расстоянии примерно 5 см от носа экзаменатора.

Тест на запах зубной нити 3 (определяет наличие запаха межзубного налета).

Неполированная зубная нить пропускается через межпроксимальные контакты задних зубов, и исследователь оценивает запах, нюхая зубную нить на расстоянии примерно 3 см.

Тест на запах слюны. Производится забор примерно 1–2 мл слюны в чашку Петри. Чашку немедленно накрывают крышкой, выдерживают при температуре 37°C в течение пяти минут, а затем предъявляют для оценки запаха на расстоянии 4 см от носа испытуемого [185].

В клинической практике простое субъективное обследование считается золотым стандартом. Это быстрый метод, который позволяет на начальном этапе выявить халитоз [191, 192].

Классическая методика органолептического исследования запаха изо рта проводится с помощью разделительного экрана с трубкой диаметром около 3 см и по следующей схеме:

1. Пациент и врач разделены экраном.
2. Между ними находится пластиковая трубка длиной 10 см, которая проходит через экран.
3. Пациент выдыхает воздух через рот в трубку, врач нюхает воздух из трубки в течение 1–2 секунд, затем дышит воздухом комнаты в течение 3–4 секунд и повторно исследует дыхание пациента (таблица 1).

Таблица 1 – Оценка результатов исследования проводится по следующей шкале

Категория		Описание
0	запаха нет	запах не ощущается
1	запах под сомнением	ощущается неопределенный запах, неидентифицируемый исследователем как неприятный
2	слабый запах	запах есть, определяется как неприятный на пороговом уровне
3	умеренный запах	неприятный запах определенно есть
4	сильный запах	неприятный запах определяется ясно, но воспринимается исследователем как терпимый
5	тяжелый запах	очень сильный, нетерпимый запах

Для количественной оценки неприятного запаха изо рта используется Halimeter Plus (Interscan Corp., Simi Valley, Калифорния), который измеряет количество летучих соединений серы (VSC) в частях на миллиард (ppb) [56, 57]. Аппараты Interscan (США) позволяют достоверно оценивать содержание летучих соединений серы в миллиардных долях. Газовая хроматография признана современным золотым стандартом в диагностике халитоза.

Для анализа спектра летучих компонент выдыхаемого воздуха используются **мультисенсорные** приборы по типу «электронный нос», состоящие из массива сенсоров, обладающих перекрестной чувствительностью к большому числу газов и летучих компонент. С помощью компьютерной программы производится сравнение показателей воздуха, выдыхаемого обследуемым, с «библиотекой эталонов» и идентификация его к группе больных халитозом или здоровых [186].

В приборе «электронный нос» могут использоваться газовые сенсоры различных типов (электрохимические, полупроводниковые, чувствительные к массе адсорбированного газа пьезоэлектрические микровесы и т.д.). Наибольшее распространение в приборах «электронный нос» получили полупроводниковые сенсоры на основе нанокompозитов оксидов металлов, предложенные И.А. Мясниковым и соавторами [23].

Металлоксидные сенсоры обладают высокой чувствительностью к газам-маркерам, являются твердотельными, имеют длительный срок службы и технологичны в изготовлении. Способы их производства позволяют создавать матрицы сенсоров с различным составом газочувствительного материала, что определяет разнообразие их чувствительности к целевым газам-аналитам. В качестве сенсорных материалов наиболее часто используются нанокристаллические оксиды олова, цинка, вольфрама и другие, легированные палладием, платиной или другими катализаторами. Поверхность сенсоров отличается высокими адсорбционными свойствами и реакционной способностью. При контакте с газовой средой на поверхности сенсора происходит адсорбция атомов и молекул летучих веществ.

«Электронный нос» PEN3 (Portable Electronic Nose, AIRSENSE Analytics GmbH, <https://airsense.com>) состоит из 10 металлоксидных сенсоров, каждый из которых работает при определенной температуре чувствительного слоя (рисунок 4).



Рисунок 4 – ЭН «PEN3»

«Электронный нос» (aeoNose, The eNose Company, <https://www.enose-company.com>) состоит из 3 различных МОС производства Applied Sensors GmbH (рисунок 5). За счет концентратора на основе трубки Tenax достигается низкий порог обнаружения летучих органических соединений, что позволяет выявлять как низкие концентрации, так и высококипящие летучие органические соединения. Температуры сенсоров ступенчато изменяются в диапазоне от 260 до 340°C. Число температурных уровней – 32.



Рисунок 5 – ЭН aeoNose

В приборах «электронный нос» используется процедура предварительного «обучения», во время которой проводятся измерения у пациентов с известным диагнозом. После выполнения статистически достаточного количества определений создается библиотека химических образов групп больных и здоровых.

На основе полученных данных строится математическая модель классификации запахов. Для проверки достоверности различий в показаниях прибора у больных и здоровых проводится процедура валидации. Для этого часть данных, обычно 15–30% от общего числа обследованных, вводят в классификатор как тестовые (без указания принадлежности к группе больных или здоровых). После проведения классификации рассчитывается количество правильных и ошибочных идентификаций. На основании этого рассчитываются чувствительность и специфичность классификации (ГОСТ Р 53022.3-2000. Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов).

В случае неудовлетворительно низких значений чувствительности и специфичности делается вывод о недостаточности обучающей выборки либо о непригодности прибора для распознавания данной болезни. Для идентификации обследуемого как больного или здорового проводится процедура идентификации по обучающей выборке с использованием математических методов.

В работах с использованием систем «электронный нос» наиболее часто применяют метод «k ближайших соседей» (kNN, k nearest neighbors), «логистическую регрессию» (LR, logistic regression), метод «опорных векторов» (SVM, support vector machine) и метод «случайного леса» (RF, random forest), состоящий из ансамбля решающих деревьев [41, 54, 81, 114, 123, 189].

1.3 Хронический тонзиллит как причина халитоза

Запах изо рта (халитоз) при хроническом тонзиллите обусловлен несколькими факторами: анатомическими особенностями органа, микробиологическим пейзажем, уровнем защитных механизмов глотки и патологией небных миндалин, изучению роли которых посвящено данное исследование [12, 13, 14, 28, 32, 61, 151, 153].

Халитоз при хроническом тонзиллите вызван летучими соединениями с неприятным запахом. Чаще всего это летучие сернистые соединения (сероводород,

метилмеркаптан, диметилсульфид), органические кислоты (уксусная, пропионовая), амины и летучие ароматические соединения (индол, скатол, кадаверин) [13, 14, 150, 163].

Небные миндалины являются частью кольца Пирогова-Вальдейера и расположены на перекрестке дыхательных и пищеварительных путей. Они реагируют на антигены из вдыхаемого воздуха, пищевые продукты и напитки, микробиоту [69]. Воспалительные процессы в миндалинах приводят к разрушению эпителия глотки и снижению функции местного иммунитета. Аминокислоты и пептиды, присутствующие в тканях миндалин, становятся субстратами для бактерий, способных продуцировать сернистые газы [92, 93].

При анализе публикаций по хроническому тонзиллиту с халитозом можно сделать вывод, что в лечении хронического тонзиллита и купировании халитоза остаются нерешенные проблемы: уточнение формы хронического тонзиллита и степени выраженности халитоза, а также выбор метода консервативного или хирургического лечения заболевания [28, 66, 70, 145]. Тот факт, что при текущем хроническом воспалении миндалины продолжают выполнять функцию вторичного иммунного органа, а сохранение миндалин является основанием для методичной консервативной терапии [19, 24].

Для клинициста первостепенное значение имеет вопрос выраженности хронического воспаления и определение той грани, когда небные миндалины теряют «запас прочности» и из органа вторичного иммунитета становятся источником инфекции и требуют хирургического лечения [15]. Необходимость проведения тонзиллэктомии иногда ставится под сомнение. Так, при обследовании больных агаммаглобулинемией А.С. Лопатин и соавторы выявили аденотомию или тонзиллэктомию в анамнезе у половины пациентов. По мнению авторов, наличие у обследованных больных первичного иммунодефицита исключает активно текущий воспалительный процесс в миндалинах глоточного кольца, требующий хирургического лечения [9, 187]. Ю.А. Кротов и соавторы также считают, что хирургическая тактика лечения хронического тонзиллита с иммунологической точки зрения не всегда оправдана, поскольку изменения в иммунной системе

сохраняются после тонзиллэктомии на протяжении многих лет [11, 156, 160, 161, 162].

Многие предполагают, что миндалины являются наиболее частой причиной внутриротового неприятного запаха изо рта, и большинство идиопатических неприятных запахов изо рта на самом деле сопровождают хронический тонзиллит [68, 69, 156].

Анатомические, иммунологические и бактериальные особенности миндалин как предпосылки развития халитоза

Каждая миндалина является двухдольчатой, происходит от второй и третьей жаберных дуг, разделенных вторым глоточным мешком. У взрослого человека это представлено внутритонзиллярной расщелиной, едва заметной в детстве из-за физиологической гипертрофии миндалин. В последующем, в связи с инволюцией лимфоидной ткани, расщелина расширяется, и может образовываться место застоя, в котором накапливаются различные продукты воспаления (intratonsillar leftstasis). Было высказано предположение, что в этой расщелине образуется больше тонзиллитолитов, чем в системе крипт [36].

Хронический тонзиллит нередко сопровождается задержкой и/или выделением сыроподобного, полутвердого беловатого материала из крипт — казеозного детрита. Минерализация этого субстрата приводит к образованию тонзиллолита [47, 137, 146]. Хронический тонзиллит с образованием казеоза встречается у обоих полов в любом возрасте, односторонне или двусторонне [56, 57, 129], и может проявляться моносимптомно в виде неприятного запаха изо рта, с незначительными жалобами на першение, ощущение инородного тела и с периодическим выделением тонзиллолитов, которые в 10 раз чаще вызывают повышенное содержание летучих соединений серы при дыхании (VSC) [52, 56, 57, 58, 59].

Казеозную ретенцию обеспечивают глубокие крипты миндалин. У таких пациентов превалируют жалобы на неприятный запах изо рта [69, 136]. Очень часто пациенты обращают внимание на образование желтых или белых, твердых и

неприятно пахнущих казеозных масс в криптах миндалин, которые являются важным источником неприятного запаха изо рта.

Халитоз может присутствовать без какого-либо клинически очевидного воспаления. Примерно у 77% пациентов, по данным авторов, наблюдается перемежающийся неприятный запах изо рта, возможно, из-за отслоения тонзиллолита [53, 70, 160, 161]. Тонзиллолиты часто бессимптомные и являются случайной находкой при обычной рентгенографии или КТ-обследовании [47]. Тонзиллолиты покрыты биопленкой, содержат анаэробные бактерии и включают *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Selenomonas* и *Tanerella* spp, образующие соединения серы [47, 163, 177]. Зловонные «гранулы серы» (колонии *Actinomyces*) могут быть ошибочно приняты за тонзиллолиты, поскольку клиническая картина схожа [52, 118, 182].

Паратонзиллярный абсцесс может вызвать острый, преходящий неприятный запах изо рта, особенно при анаэробных инфекциях. Ангины с поверхностными (афтоз, молочница) или глубокими изъязвлениями (ангина Плаута-Венсана, моноклеоз) встречаются реже, но тоже сопровождаются халитозом. При ангине Плаута-Венсана идентифицируются спирохета дентиколата и веретенообразная палочка, но весьма вероятно, что и другие анаэробные бактерии играют важную роль в воспалении и халитозе. Грибковые инфекции ЛОР-органов также проявляются неприятным запахом изо рта. Злокачественные новообразования ротоглотки могут сопровождаться неприятным запахом из-за анаэробной колонизации изъязвленных поверхностей в ротоглотке, а также нагноения и некроза [72, 77, 124, 130, 132]. Первичный рак глотки может быть источником неприятного запаха изо рта, а также проводимая лучевая терапия глотки [124].

Иммунологические предпосылки хронического тонзиллита

В паренхиме миндалин всегда протекают иммунологические процессы, и обычно присутствует минимальное воспаление, которое потенциально не обнаруживается клинически из-за постоянного антигенного микробного воздействия. Патологическую основу тонзиллита составляют инфекционно-

воспалительные заболевания глотки, в которых ведущим этиологическим фактором являются некоторые вирусы, бактерии, персистирующие в лакунах миндалин. Формированию хронического тонзиллита способствуют наличие местных очагов инфекции и снижение общей иммунологической реактивности. Локальное воспаление с образованием казеоза и тонзиллолитов нарушает дренажную функцию миндалин. При этом уровень воспаления миндалин может генерировать запах с помощью механизма, аналогичного механизму неприятного запаха из спинки и корня языка [28].

Бактериологические предпосылки халитоза при тонзиллите

Практически у всех пациентов с хроническим тонзиллитом выявляются выраженные изменения микробиоценоза. Считается, что, при всем многообразии начальных этиологических и патогенетических особенностей возникновения и развития воспалительного процесса в глотке, основным фактором, обеспечивающим хронизацию заболевания, является формирование стойкого дисбиоза глотки [15, 25, 73, 78]. Таким образом, санация небных миндалин дополняется созданием условий для восстановления микробиоценоза с целью купирования воспалительного процесса и восстановления баланса микроорганизмов. Микробиота миндалин напоминает микробиоту спинки и корня языка, содержащую группы Streptococci, Neisseria, pneumococci, Actinomyces, Bacteroides и дрожжи [38]. Frączkowska и соавт. установили, что 40% возбудителей хронического тонзиллита составляли стрептококки, 40% – золотистый стафилококк, а в оставшихся 20% больных были найдены Candida spp. [132].

Проведен бактериологический анализ мазков с миндалин, взятых у 74 пациентов с хроническим тонзиллитом. Наиболее часто выявлялись Staphylococcus aureus, Streptococcus viridans и Streptococcus mitis, что совпадает с данными литературы [59, 162]. Разветвленная и взаимосвязанная система крипт делает верхние дыхательные пути наиболее идеальным местом для анаэробных бактерий [57, 58].

Считается, что основным источником летучих соединений серы (VSC) является спинка языка. Они образуются при выделении продуктов жизнедеятельности грамотрицательных анаэробных бактерий, таких как *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas endodontalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides loescheii*, *Enterobacteriaceae*, *Tannerella forsythensis*, *Centipeda periodontii*, в связи с тем, что ведущим протеином в полости рта является гликопротеин. У людей без халитоза Harszthy и соавторы высевали *Streptococcus salivarius* 4% – 6%, и это нашло подтверждение в создании респираторного пробиотика, содержащего один из штаммов *Streptococcus salivarius*, который поддерживает нормофлору полости рта [83]. Таким образом, с микробиологической точки зрения халитоз проявляется не столько присутствием специфической микрофлоры, сколько проявлением микробиологической диспропорции нормальной микробиоты полости рта [37, 93, 143]. Сейчас считается, что основную роль в развитии халитоза определяют продукты микробной деградации, которые обладают специфическим запахом, в первую очередь – летучие соединения серы, такие как сероводород (H_2S), метилмеркаптан (CH_3SH) и диметилсульфид $(CH_3)_2S$, которые продуцируются анаэробными грамотрицательными бактериями. В развитии халитоза также участвуют ди- и полиамины (индол, скатол, кадаверин и путресцин), однако относительно соединений серы их роль незначительна.

При формировании орального халитоза, как показано во многих работах, ключевым фактором в формировании неприятного запаха является изменение микробиоты полости рта, которую провоцируют временные факторы: диета, прием препаратов, злоупотребление алкоголем, курение, лучевая терапия [167, 168, 169, 178, 180].

Классификации халитоза

Для понимания и оценки халитоза в разные годы были предложены классификации состояния. Наиболее убедительными являются следующие (таблицы 2–3).

Таблица 2 – Классификация Miyazaki H. [127]

Формы халитоза	Клиническая картина
1. Истинный халитоз	Определяется выраженный запах, интенсивность которого не приемлема в общении
1.1. Физиологический халитоз	1. Причиной запаха являются гнилостные процессы в полости рта при отсутствии видимых патологических изменений 2. Спинка языка является местом возникновения запаха. 3. Временный запах после приема пищи, содержащей специфические компоненты (лук, чеснок и др.), не рассматривается в качестве халитоза
1.2. ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ХАЛИТОЗ	
1.2.1. Ротовой	1. Причинами халитоза являются заболевания тканей полости рта, патологические состояния или нарушения зубочелюстной системы 2. Заболевания пародонта или ксеростомия, способствующие образованию на языке налета, от которого исходит запах. Кариозные полости также являются причиной запаха.
1.2.2. Внеротовой	1. Очевидный запах имеется, но не воспринимается собеседниками, однако пациент обеспокоен своим несвежим дыханием 2. Состояние улучшается после проведения бесед с пациентом и в результате более интенсивного использования средств гигиены полости рта
3. Халитофобия	1. После лечения истинного или ложного халитоза пациент настойчиво жалуется на наличие стойкого запаха изо рта 2. Объективных данных о наличии халитоза не имеется

Таблица 3 – Классификация Aydin M и др. [38]

Тип	Описание
физиологический	Физиологический запах, присутствующий у всех здоровых людей. Он формируется за счет физиологических вкладов следующих типов. Уровни физиологического неприятного запаха изо рта колеблются, но остаются в пределах галитометрических пределов и не нарушают социальную среду пациента. Никакого лечения, кроме заверения, не требуется
оральный	Неприятный запах в сочетании с патологией полости рта, например, налетом на языке, периодонтитом, ксеростомией, застоем зубного налета

Продолжение таблицы 3

связанный с дыхательным трактом	Неприятный запах в сочетании с патологиями дыхательных путей, от полости носа до альвеол, например, риносинуситом, ларингитом, бронхоэктазами, карциномами
пищеводно-желудочный	Запах в сочетании с гастроэзофагеальной патологией, например, эрозивным желудочно-пищеводным рефлюксным расстройством, гастритом с инфекцией <i>H. pylori</i> , дивертикулом Зенкера, желудочно-кишечным свищом
связанный с изменениями состава крови	Летучие вещества с запахом из системного кровообращения переносятся с выдыхаемым воздухом во время газообмена. Заболевания печени, почек, органов пищеварения, эндокринной системы, включая триметиламинурию
субъективный	Пациент считает, что у него неприятный запах изо рта, но клинически запах не обнаруживается, например, ретроназальное обоняние, психологические (синдром обонятельной привязки) и неврологические состояния (например, хемосенсорная дисфункция)

Коррекция халитоза, связанного с воспалительным процессом в небных миндалинах

Консервативное лечение хронического тонзиллита с халитозом включает известные методы: орошение, полоскание горла солевыми растворами, массаж миндалин или мягкое выскабливание лакун [28, 51]. Консервативное лечение также включает противовоспалительные и антибактериальные средства, пробиотики [32]. Широко применяется промывание лакун миндалин антисептиками по Белоголовому.

Данные об эффективности медикаментозного лечения при хроническом тонзиллите с целью уменьшения неприятного запаха изо рта отсутствуют. Отмечено, что антибактериальная терапия приводит к временному купированию халитоза, который нередко возвращается после завершения курса; однако статистических доказательств этому нет [38, 69].

С другой стороны, консервативная терапия неприятного запаха изо рта не всегда представляется неэффективной для купирования запаха, связанного с

патологией миндалин. При исследовании показателей выдыхаемого воздуха было выявлено, что у пациентов с неприятным запахом изо рта исходное значение для воздуха изо рта составляло 4,2, а для запаха миндалин – 3,7. После 1 месяца использования цинксодержащего ополаскивателя для рта средние показатели для оценки запаха полости рта и миндалин существенно снижались и были 3,0 и 2,2 соответственно.

Описан метод терапии хронического тонзиллита с халитозом радиочастотной абляцией. Это высокочастотный переменный ток (300–3000 кГц), обеспечивающий контролируемый нагрев тканей, денатурацию белка, высыхание и разрушение тканей. Осложнения включали кровотечение и отек.

Chang CY, Thrasher R. описывают коблационный криптолиз как более безопасный по сравнению с лазерным криптолизом [51]. В ретроспективной серии случаев (n=7) коблационный криптолиз был проведен пациентам с клинически подтвержденными тонзиллитами и длительным ежедневным выдавливанием камней из миндалин, неприятным запахом изо рта и нарушением качества жизни. Наблюдение проводилось через 2 недели и 3 месяца после операции. Результат оценивался по сообщению пациента об уменьшении неприятного запаха изо рта.

Лазерный криптолиз называют лазерной шлифовкой и лазерной ассистированной интракапсулярной тонзиллэктомией. Во всех проведенных исследованиях использовался лазер на углекислом газе (CO₂). Как показали наблюдения, лазерный криптолиз менее инвазивен, чем традиционная тонзиллэктомия, несет меньший риск осложнений, сокращает время заживления и может проводиться под местной анестезией при условии адекватного соблюдения и отсутствия сверхчувствительного рвотного рефлекса [110]. Различают два типа лазерного криптолиза: испарение и коагуляция. Цель в обоих случаях состоит в том, чтобы выборочно расширить отверстие крипты и уменьшить глубину крипты, снижая тенденцию к задержке казеоза и тонзиллолита [55]. При лазерном криптолизе происходит значительное фиброзное замещение лимфоидной ткани [69]. При воздействии лазера возможна только коагуляция эпителия и денатурация белка, лазер фокусируется в основном на границах крипт. Лазерный криптолиз

сохраняет паренхиму миндалин и описывается как практически безболезненный [136, 137]. Осложнения лазерного криптолиза включают смещение боковых стенок глотки, небольшой риск ожога дыхательных путей, повреждения сетчатки от отраженного рассеяния и ожогов ротоглотки [69]. Дым, образующийся при абляции тканей, также требует аспирации. Как правило, стоимость лазерного оборудования также высока [51].

Dal Rio AC и соавторы представили серию случаев пациентов с неприятным запахом изо рта, вторичным по отношению к хроническому тонзиллиту, перенесших лазерный криптолиз [55]. Другие причины неприятного запаха изо рта были исключены многопрофильной командой (терапевт, стоматолог и ЛОР). Было проведено четыре сеанса криптолиза CO₂ лазером с интервалом в 4 недели между каждым сеансом. В каждом случае проводилась халитометрия и переоценка симптомов. Авторы разделили пациентов на 2 группы на основе их исходных показателей халитометрии. Хотя все пациенты жаловались на неприятный запах изо рта, 78,9% имели аномальные показатели халитометрии на исходном уровне (150 частей на миллиард VSC), а остальные 21,1% имели нормальные показатели халитометрии. Авторы посчитали отсутствие аномальной халитометрии запахом, не относящимся к сернистым соединениям, и быстротечностью симптомов из-за периодического присутствия казеоза. Однако у последней группы были нормальные показатели халитометра на протяжении всего исследования, поэтому, возможно, что у этих людей были субъективные жалобы. После каждого сеанса у тех, кто начинал с аномальной халитометрии, показатели снижались, что приводило к нормализации халитометрии к последнему осмотру и разрешению неприятного запаха изо рта и образования казеоза, о которых сообщали пациенты [55]. Аналогичные результаты представили Passos C.A. и соавторы [136, 137].

Finkelstein Y. и соавторы представили серию случаев (n=53) пациентов с «хроническим зловонным тонзиллитом», перенесших лазерную криптотомию [69]. Причины халитоза были исключены путем обследования и лечения (например, выскабливание языка), а не тонзиллярные причины – с помощью гибкой назофарингоскопии. Пациентов, партнеров и/или членов семьи просили оценить

тяжесть халитоза, а пациентов просили понюхать собственное дыхание изо рта/носа и соскобы с их языка. Тест на обоняние миндалин проводился двумя исследователями. Исходные параметры включали в себя 15,1% пациентов, сообщивших о периодическом удалении казеоза миндалин и положительный тест на запах из лакун небных миндалин у 94% (более 2 консультаций). Средний интервал наблюдения составил 8,5 месяцев. Полное устранение неприятного запаха изо рта (на основании самоотчетов пациентов и повторного теста) было достигнуто за один сеанс в 53%, за два сеанса – в 34%, и за три сеанса – в 9%, в целом, что привело к разрешению неприятного запаха изо рта в 92% случаев. Два пациента вернулись через 2–3 года с рецидивирующим тонзиллитом и легким неприятным запахом изо рта, и перенесли тонзиллэктомию [69].

Krespi Y.P., Kizhner V. опубликовали самую большую серию случаев, доступную по этой теме (n=500) [108]. Они сообщили, что 16% больных потребовалась повторная процедура из-за стойких симптомов и тонзиллолитов, а общее разрешение симптомов произошло у 96,4%. 3,6% пациентов нуждались в тонзиллэктомии. Период наблюдения составлял от 1 до 8 лет. Также сообщается о ретроспективной серии случаев (n=120) пациентов, перенесших лазерный криптолиз. Однако, поскольку они описывают удаление миндалин до уровня миндалин, эту процедуру лучше было бы назвать тонзиллотомией, а не криптолизом, который во всех других публикациях определяется как локализованный в ткани, непосредственно окружающей отверстие крипты, а не грубая абляция ткани миндалины. 96% пациентов испытали полное облегчение при рецидивирующем тонзиллите, 79% сообщили о полном устранении симптомов [110].

Многие специалисты считают, что, прежде чем прибегать к хирургическим методам, следует попытаться решить проблему с помощью медикаментозного лечения. Представляется, что описанные хирургические вмешательства обладают сопоставимой эффективностью, хотя в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства. Полное удаление криптосистемы теоретически предпочтительнее криптолиза, который может вызвать стеноз отверстия крипты,

что в дальнейшем предрасполагает к нарушению дренажа секрета и застою содержимого. Лимфатическая ткань глотки регенерирует, если она не удалена полностью, и, как сообщается, небольшой процент пациентов после операции возвращается через 1–2 года [137]. Судя по имеющимся данным, криптолиз представляется эффективным, он менее инвазивен по сравнению с тонзиллэктомией, и некоторые авторы считают, что сохранение миндалин и их функций желательно, хотя иммунологическая роль миндалин обычно считается ограниченной [55]. Вместе с тем неясна функция небных миндалин после криптолиза. Гистопатологическое исследование миндалин у пациентов, перенесших лазерную криптотомию через 2–3 года, показало обширное замещение лимфоидной ткани рубцовой тканью [69, 137].

Что касается радикального лечения, было высказано предположение, что тонзиллэктомия чревата изменением положения неба, конфигурации голосового тракта, изменением тембра и резонанса голоса, в то время как криптолиз этого не делает [110]. Еще одним фактором является общая стоимость лечения, включая потерю производительности из-за времени восстановления. Количество сеансов и общая продолжительность курса лечения являются значительными. Некоторые пациенты могут предпочесть однократную тонзиллэктомию вместо нескольких сеансов криптолиза. Большинство тонзиллярных хирургических вмешательств при неприятном запахе изо рта проводятся у взрослых, но не у детей, поскольку миндалины становятся менее биологически важными у взрослых, а риск тонзиллэктомии выше. Хирургические вмешательства, вероятно, приводят к кратковременному усилению неприятного запаха изо рта из-за струпа после тонзиллэктомии [48]. Некоторые авторы сообщают, что неприятный запах изо рта после тонзиллэктомии длится около 2 недель, но Al-Albassi пишут об изменении параметров неприятного запаха изо рта через 4 недели после операции [32, 33]. Ряд авторов сообщают, что выскабливание языка и пероральные антибиотики оказывают позитивное влияние на неприятный запах изо рта в течение этого периода [105, 141].

Анализируя приведенные данные литературы по методам диагностики и лечения хронического тонзиллита, ассоциированного с халитозом, следует сказать, что единого метода коррекции запаха изо рта нет, но большинство специалистов склонны к консервативным или полухирургическим методам [21, 79, 170]. Что касается проявлений халитоза при хроническом тонзиллите, то в доступных источниках литературы также нет рекомендаций по объективной диагностике запаха изо рта и тактике ведения таких больных. Важность разработки таких рекомендаций позволит объективно оценивать уровень халитоза, проводить консервативное лечение или рекомендовать тонзиллэктомию. Перспектива исследования заключается в необходимости независимого, хорошо спланированного рандомизированного контрольного исследования, сравнивающего хирургическое лечение с различными консервативными методами. Включение пациентов с субъективным неприятным запахом изо рта нередко вносит предвзятость. В связи с этим необходимо использовать более надежные методы количественной оценки улучшения неприятного запаха изо рта. Время наблюдения должно составлять несколько месяцев. Сочетание короткого времени наблюдения и ненадежных методов лечения неприятного запаха изо рта, мнение пациентов в неконтролируемых исследованиях, может означать, что на результаты сильно влияет эффект плацебо [49, 91, 94, 154, 159].

Конкретных схем консервативного лечения хронического тонзиллита с халитозом в доступной литературе найдено не было, что подчеркивает актуальность выбранной темы нашей работы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика обследованных пациентов и методы исследования

Основой методологии диссертационной работы стали данные проведенных исследований в России и за рубежом по этиологии, эпидемиологии, патогенезу, особенностям диагностики, лечения и прогрессированию халитоза при хроническом тонзиллите. Методы нашего исследования следующие: сбор жалоб, анамнеза и объективный осмотр, оценка состояния ЛОР-органов, микробиологическое исследование. Лабораторная диагностика включала в себя общий анализ периферической крови и мочи. При проведении бактериологического исследования материал из лакун небных миндалин брали натошак или через 2 часа после еды стерильным ватным тампоном и доставляли в лабораторию.

Алгоритм действий врача-оториноларинголога сводится к следующим этапам: диагностика халитоза, этиологическое лечение (общая и местная медикаментозная терапия), физиотерапевтические методики, индивидуальная неспецифическая активация защитных сил организма, психологическая помощь, мотивация к приверженности назначаемого лечения. При хроническом тонзиллите с халитозом в алгоритм диагностики включается халиметрия.

Нами было обследовано всего 109 человек: группа 1: больные – 74 человека, группа 2: здоровые – 35 человек. В группу больных были включены пациенты с установленным диагнозом хронический тонзиллит и халитозом. У 16 (21,6%) из этих пациентов был установлен диагноз хронический компенсированный тонзиллит с халитозом, у 58 (78,4%) хронический декомпенсированный тонзиллит с халитозом. Из группы с хроническим декомпенсированным тонзиллитом 35 (60,3%) пациентов были прооперированы в условиях общей анестезии – выполнялась двусторонняя тонзиллэктомия. У группы больных с признаками хронического декомпенсированного тонзиллита заболевание протекало

волнообразно на протяжении жизни в виде ангин 1–3 раза в год. Периодически эти пациенты получали консервативное лечение в виде промываний лакун небных миндалин по Белоголовому, принимали физиотерапевтические процедуры, медикаментозную терапию при обострении. От предлагаемого хирургического лечения отказывались. К моменту нашего обследования явных эпизодов обострения заболевания у всех пациентов не было, но все отобранные нами больные жаловались на практически стабильный неприятный запах изо рта. Жалобы больных хроническим компенсированным тонзиллитом сводились к неприятному запаху изо рта, ощущению дискомфорта или инородного тела в глотке, повышенной утомляемости, некоторые больные жаловались на общую слабость, неуверенность в себе и раздражительность в связи с реакцией окружающих на халитоз. При объективном исследовании у всех больных обеих групп выявлялись казеозные массы при надавливании шпателем на миндалину по наружному краю передней небной дужки. Выявлялись характерные для хронического тонзиллита симптомы Преображенского, Гизе и Зака (валикообразное утолщение, гиперемия краев передних небных дужек, отечность верхнего полюса небных миндалин). Поскольку планировалась санация небных миндалин аппаратом «Тонзиллор-М», в группу исследования не включали больных хроническим тонзиллитом с рубцовым сращением небных миндалин с небными дужками, атрофией небных миндалин. Группу «контроль» составили обследуемые без признаков хронического тонзиллита с халитозом.

Как видно из таблицы 4, медиана возраста составила 25 лет, при минимальном показателе 22 года и максимальном 47 лет.

Таблица 4 – Возрастная характеристика пациентов контрольной группы

Показатель	Me	Q ₁ – Q ₃	n	min	max
Возраст (лет)	25	22,00 – 26,00	35	22	47

Ниже представлена половая характеристика пациентов контрольной группы (таблица 5).

Таблица 5 – Половая характеристика пациентов контрольной группы

Показатель	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Пол	Женский пол	25	71,4	53,7 – 85,4
	Мужской пол	10	28,6	14,6 – 46,3

Возрастная, половая характеристика пациентов с хроническим тонзиллитом и халитозом представлена в таблицах 6–7.

Таблица 6 – Возрастная характеристика пациентов с хроническим тонзиллитом и халитозом

Показатель	Me	$Q_1 - Q_3$	n	min	max
Возраст	33,00	27,00 – 42,75	74	20,00	69,00

Таблица 7 – Половая характеристика пациентов с хроническим тонзиллитом и халитозом

Показатель	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Пол	Женский пол	53	71,6	59,9 – 81,5
	Мужской пол	21	28,4	18,5 – 40,1

Таблица 8 – Характеристика пациентов с хроническим тонзиллитом групп исследования (разделение группы по классификации И.Б. Солдатова)

Группа	Форма тонзиллита	Количество абс. (%)	95% ДИ Клоппера-Пирсона
Группа консервативного лечения	Компенсированная	16 (41,03%)	25,57 – 57,90
	Декомпенсированная	23 (58,97%)	42,10 – 74,43
Группа оперативного лечения	Компенсированная	0 (0,00%)	0,00 – 10,00
	Декомпенсированная	35 (100,00%)	90,00 – 100,00

Медиана возраста пациентов составила 33 года (Q_1 – Q_3 : 27,00–42,75), что, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, соответствует молодому возрасту.

Пациентам из группы консервативного лечения с хроническим декомпенсированным тонзиллитом и халитозом не проводилось хирургическое лечение из-за медицинских противопоказаний, либо пациенты сами отказывались от оперативного лечения.

Подавляющее большинство пациентов исследуемой группы составляли женщины – 53 человека (71,6%), реже встречались мужчины – 21 человек (28,4%).

Большинство обследуемых пациентов группы контроля также составили женщины (71,4%). При сравнении показателя «пол» различий между пациентами группы контроля и исследуемой группы выявлено не было ($p < 0,001$).

У всех больных было получено согласие на участие в научном исследовании, курс лечения халитоза при хроническом тонзиллите аппаратом «Тонзиллор-М» в течение 10 дней, а также согласие на анкетирование, динамическое оториноларингологическое наблюдение и обследование, соблюдение режима сна и отдыха.

Критерии включения пациентов в исследование:

- Наличие компенсированной или декомпенсированной формы хронического тонзиллита.
- Возраст обследуемых от 18 лет.
- Желание участвовать в исследовании, подтвержденное наличием информированного добровольного согласия испытуемого.

Критерии невключения пациентов в исследование:

- Имеющиеся признаки острого инфекционного заболевания.
- Пациенты, ранее перенесшие тонзиллотомию, аденотомию.
- Пациенты с аномалиями и травмами лицевого черепа.
- Наличие отягощенного анамнеза по поводу гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.
- Наличие сопутствующих хронических заболеваний в стадии декомпенсации.

- Пациенты с любой формой тугоухости.
- Пациенты с психоневрологическими заболеваниями.
- Пациенты, когда-либо проходившие голосоречевую коррекцию.
- Беременность и период лактации.
- Пациентки в период менструации.
- Использование в течение последних 3 месяцев гормональных препаратов, иммунодепрессантов, цитостатиков и кортикостероидов (системно и местно).

Критерии исключения пациентов из исследования:

- Отказ пациента участвовать в исследовании на любом его этапе.
- Отсутствие возможности динамического наблюдения и выполнения процедур для ежедневного посещения оториноларинголога в течение 10–12 дней.

Дизайн исследования схематично представлен на рисунке 6.

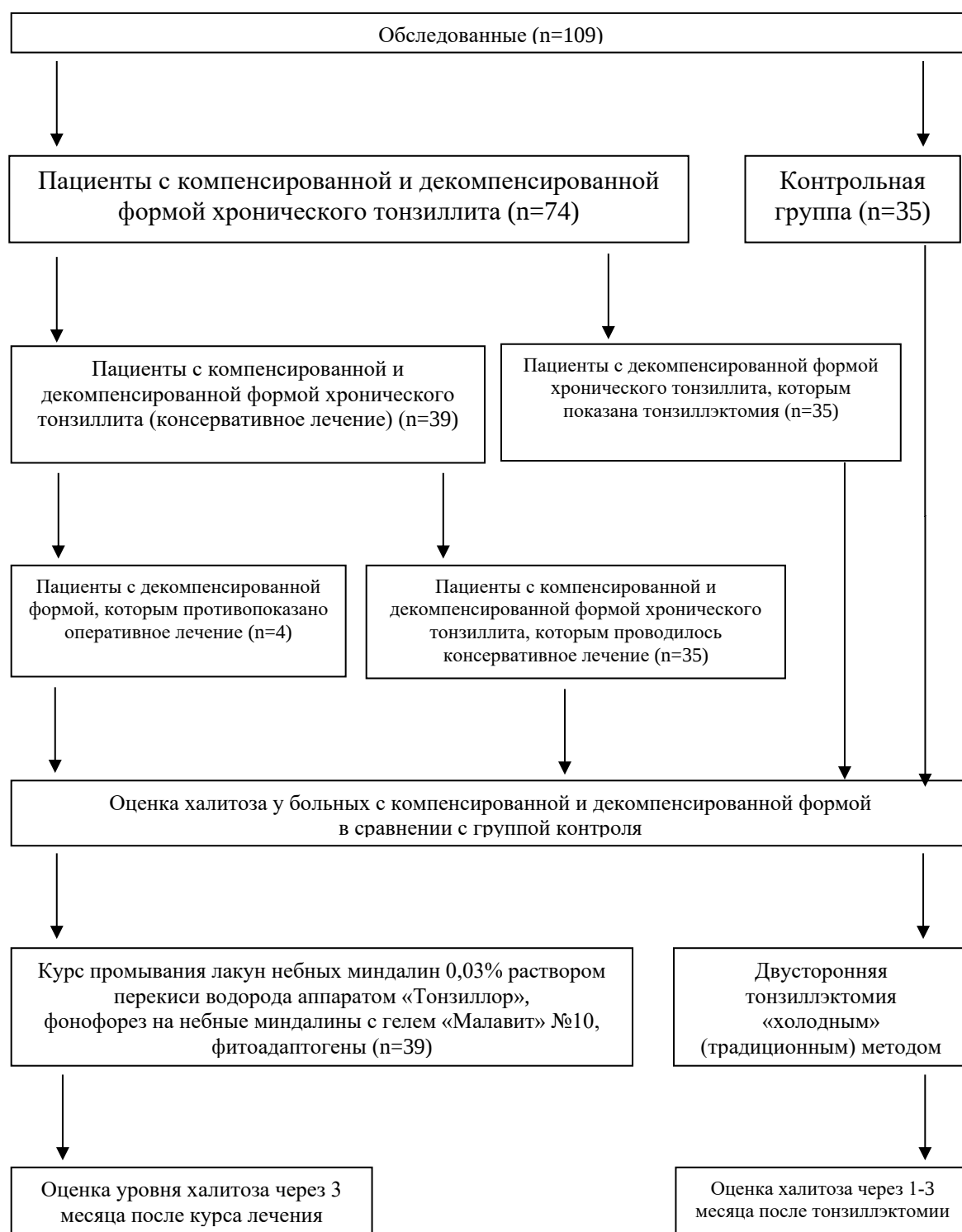


Рисунок 6 – Дизайн исследования

2.2 Диагностика халитоза

Поскольку идеального диагностического теста на неприятный запах изо рта не существует, следует использовать все доступные источники доказательств,

включая клиническую картину. Доказательства включают: достоверные отчеты из социального окружения пациента, такие как семья и близкие друзья; самоотчет пациента; и методы, описанные ниже [149, 150, 151, 152].

Прямые тесты включают выдыхание неприятного запаха изо рта и определение пахучих серосодержащих веществ с помощью халиметрии или газовой хроматографии. Косвенные методы идентифицируют микроорганизмы, вызывающие запах. Основным эталоном для выявления неприятного запаха изо рта являлась субъективная органолептическая оценка [31].

Объективное подтверждение неприятного запаха изо рта в настоящее время основано на:

- а) обнаружении серосодержащих веществ в выдыхаемом воздухе [183];
- б) положительной корреляции между анализами слюны, органолептическим исследованием и инструментальными тестами [142];
- в) измерении концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе [164];
- г) идентификации бактерий, ответственных за неприятный запах изо рта [99, 139].

На практике подтверждение тонзиллярного происхождения неприятного запаха изо рта затруднено. Дыхание носом и ртом переносит летучие вещества из миндалин, расположенных в месте соединения носоглотки с воздушным потоком. Ни субъективная оценка, ни халитометрия не могут дифференцировать запах миндалин от запаха изо рта, но они могут помочь отличить субъективные и объективные жалобы. При этом, сохраняющийся на фоне консервативной терапии хронического тонзиллита халитоз может являться критерием декомпенсации и послужить основанием для хирургического лечения – тонзиллэктомии [17, 18, 28].

Для постановки правильного диагноза также помогает использование анкеты-опросника. В анкету включаются вопросы о том, когда и как пациент впервые обнаружил неприятное дыхание, соблюдает ли он гигиену полости рта, вопросы о сопутствующих заболеваниях, принимаемой терапии, а также о способах, используемых самим пациентом для маскировки неприятного дыхания.

2.3 Анкетирование

В рамках комплексного подхода к изучению халитоза перед началом исследования было проведено анкетирование пациентов, страдающих запахом изо рта.

Немногие клиники занимаются проблемами халитоза, и пациенты не всегда знают, к какому врачу обратиться за медицинской помощью, несмотря на распространенность жалоб на неприятный запах изо рта. Как правило, первыми неприятный запах выдыхаемого воздуха замечают сами пациенты или их окружающие, что побуждает больного обратиться к врачу с целью диагностики и решения данной проблемы. По мнению Iwanicka-Grzegorek E. и соавторов, при первом посещении средняя интенсивность неприятного запаха изо рта составляла $203,89 \pm 95,56$ (100–420) ppb, что подтверждает, что у всех пациентов был физиологический неприятный запах изо рта [92, 93].

Пациентам предлагалось ответить на вопросы анкеты, которые касались социальной сферы, срока давности и выраженности проявлений халитоза, наличия вредных привычек и сопутствующих заболеваний.

Изучить психологическое состояние пациента помогают вопросы о том, замечают ли окружающие плохое дыхание обследуемого, и как запах изо рта влияет на межличностные отношения больного.

Приводим анкету для пациентов с халитозом, разработанную Prof.Dr.Med.Dent. A.Filippi (Halitosis Questionnaire, School of Dental Medicine, University of Basel, Switzerland) [68], адаптированную к нашему исследованию (таблица 9).

Таблица 9 – Анкета для пациентов с халитозом

Как вы узнали, что страдаете халитозом (запахом изо рта)?	а) невербальные сигналы других людей б) кто-то мне сказал в) я просто сам(а) знаю
Когда вы впервые заметили, что у вас неприятный запах изо рта?	а) месяцев назад б) недель назад в) дней назад

Продолжение таблицы 9

Насколько сильный у вас запах изо рта по вашему мнению?	а) очень сильный б) средний в) слабый
Опишите ситуацию, при которой вы осознали, что у вас халитоз	
Вы часто испытываете стресс?	а) да, очень б) да в) средне г) немного
Когда наиболее часто вы чувствуете неприятный запах изо рта?	а) после пробуждения. б) когда я голоден(голодна), испытываю жажду. в) когда я устал(а). г) по окончании целого рабочего дня. д) когда я разговариваю с другими людьми. е) другое
Как часто вы испытываете неприятный запах изо рта?	а) 1 раз в месяц б) 1 раз в неделю в) каждый день г) всегда
Вы курите?	а) да б) нет
Если вы ответили ДА на предыдущий вопрос, то напишите, сколько сигарет вы выкуриваете за один день?	
Употребляете ли вы алкоголь?	а) да б) нет
Ваша профессия?	
Испытываете ли вы стресс на работе?	а) да б) нет
Существует ли на ваш взгляд связь между вашей работой и халитозом?	а) да б) нет
Опишите ваш неприятный запах изо рта наиболее точно:	горький, фруктовый, чесночный
Мешает ли неприятный запах изо рта вашей повседневной жизни?	
На каком расстоянии, по вашему мнению, ощущается ваш неприятный запах изо рта?	а) 30 см б) 1 метр в) дальше, чем на 1 метр
Есть ли у вас налет на языке?	а) да б) нет

Продолжение таблицы 9

Сколько раз вы чистите зубы в день?	
Кровоточат ли у вас десны?	а) да б) нет
Используете ли вы зубную нить?	а) да б) нет
Используете ли вы ополаскиватель для полости рта?	а) да б) нет
Если да, то как часто?	_____ раз в
Имеете ли вы аллергические реакции?	а) да б) нет
Если да, то на что?	
Страдаете ли вы ксеростомией (сухой рот)?	а) да б) нет
Если да, то как часто?	_____ раз в
В настоящий момент чувствуете ли вы неприятный запах изо рта?	а) да б) нет
Принимаете ли вы в настоящий момент следующие препараты?	а) антибиотики б) антиастматические спреи в) антацидные препараты г) антидепрессанты д) другие медикаменты _____
Как вы думаете, каково происхождение вашего неприятного запаха изо рта?	а) нос б) рот в) нос и рот
Как вы боретесь с неприятным запахом изо рта?	а) ничего не делаете б) используете ополаскиватель для полости рта в) используете жевательную резинку г) используете сладкие конфетки д) избегаете употребления определенных продуктов питания, а именно _____ е) другое
Консультировались ли у врачей – специалистов по поводу халитоза?	а) да б) нет
Если да, то у какого врача?	а) стоматолог б) терапевт в) оториноларинголог г) гастроэнтеролог д) другой специалист _____ когда? _____

Продолжение таблицы 9

Что предпринял(и) этот/эти доктора в отношении вашего халитоза?	а) обследование ротовой полости б) обследование глотки в) обследование синусов г) обследование желудка д) анализ крови е) рентген ж) гастроскопия з) лечение зубов и) другое _____
Рекомендовали ли данные специалисты какие-либо медикаментозные препараты?	а) да б) нет
Если да, то какие?	а) антибиотики б) ополаскиватели для полости рта в) антациды г) сосательные таблетки
Лечили ли вы халитоз с помощью альтернативных методов (гомеопатия)	а) да б) нет
Если да, то каким способом?	
Страдали ли вы следующими заболеваниями?	а) синуситы б) заболевания носа в) заболевания желудка г) заболевания легких и бронхов д) заболевания печени е) ксеростомия (сухой рот) ж) психические заболевания з) заболевания почек и) сахарный диабет
Состояли или состоите в данный момент на диспансерном учете у ЛОР-врача?	а) да б) нет
Страдали или страдаете в настоящий момент хроническим тонзиллитом?	а) да б) нет
Страдаете ли вы изжогой?	а) да б) нет
Имеете ли вы определенные пищевые пристрастия?	а) да б) нет если да, то какие? _____
Соблюдаете ли определенную диету?	а) да б) нет
Если да, то какую диету соблюдаете?	

Продолжение таблицы 9

Сталкивались ли вы со следующими проблемами ввиду наличия у вас неприятного запаха изо рта?	а) я избегаю разговоров с другими людьми б) я стесняюсь, когда кто-нибудь подходит ко мне близко в) я не люблю знакомиться с новыми людьми г) я не могу завести отношения д) другие люди избегают разговаривать со мной е) ничего из вышеперечисленного
Бываете ли вы шокированы реакцией других людей на ваш неприятный запах изо рта?	а) да б) нет если да, то какую реакцию со стороны окружающих вызвал ваш неприятный запах изо рта? _____
Уверены ли вы, что данная реакция была вызвана именно вашим неприятным запахом изо рта?	а) да б) нет

Представленные данные свидетельствуют о том, что проблема халитоза более характерна для молодых женщин, преимущественно в возрасте от 27 до 44 лет, в то время как для мужчин запах изо рта в большинстве случаев не является достаточным основанием для обращения к врачу. В то же время примечательно, что при статистическом анализе в исследуемой группе значимой разницы между ответами на вопросы анкеты у мужчин и женщин не было ($p > 0,05$). В этом случае можно говорить о том, что, хотя мужчины реже обращаются к врачу с проблемой халитоза, беспокоит он их в одинаковой степени наравне с женщинами.

2.4 Объективные методики выявления халитоза

Во многих странах существуют диагностические центры, оснащенные халиметрами – приборами для выявления и оценки степени халитоза. В 1934 году Фэйр и Уэллс создали прибор под названием осмоскоп, который использовался для измерения плотности запаха субъективным и полуколичественным способом [174, 175, 176].

Первый халиметр был разработан в начале 1990-х годов в США как дополнительный метод диагностики халитоза наряду с органолептическим способом (который считался «золотым стандартом» в выявлении халитоза). Халиметр количественно измеряет уровень сероводорода и, в меньшей степени, метилмеркаптана, двух газов, которые, как было показано в работах Джозефа Тонцетича в конце 1960-х годов, связаны с неприятным запахом изо рта. Этот инструмент определения состояния здоровья полости рта был использован для оценки гигиены полости рта исследуемых пациентов [50].

Метод ПЦР также позволяет выявлять те или иные микроорганизмы, однако в диагностике халитоза результаты ПЦР играют незначительную роль и могут быть использованы преимущественно в научных целях. Для рутинной диагностики халитоза метод органолептической диагностики может быть в комбинации с одним из инструментальных способов.

2.4.1 Исследование халитоза мультисенсорным газовым анализатором

Инструментальное исследование халитоза проводилось с помощью мультисенсорного газового анализатора «АРАМОС-7», который представляет собой мультисенсорную систему по типу «электронный нос» [141], состоящую из массива сенсоров с перекрестной чувствительностью к большому числу веществ. Прибор работает по методу распознавания образов для решения задач классификации. «АРАМОС-7» выпускается АО «НПО «Прибор» (г. Санкт-Петербург) по ТУ 26.51.53-025-54194207-2021 и предназначен для анализа проб выдыхаемого человеком воздуха с целью диагностики заболеваний ЛОР-органов путем обнаружения летучих веществ, являющихся маркерами патологических состояний.

Принцип действия прибора заключается в следующем. С помощью массива металл-оксидных газовых сенсоров (МОС), ступенчато разогреваемых до разных температур, прибором детектируется большое число компонентов газовой смеси, к которым есть чувствительность сенсоров. Принцип действия сенсоров основан на

изменении активного сопротивления чувствительного слоя вследствие адсорбции газа на его поверхности. Поэтому аналитическим сигналом сенсора является его проводимость.

Сенсоры изготовлены по толсто пленочной технологии. Сенсорный чип, размером не более $3 \times 0,5 \times 0,2$ мм, имеет 2 пары токоотводящих проводов, которыми припаян внутри корпуса ТО-8. Температура наружной поверхности корпуса ТО-8 при любой температуре сенсора не превышает 40°C . Фотография сенсора в корпусе ТО-8 представлена на рисунке 7.



Рисунок 7 – МОС в корпусе ТО-8

Металл-оксидные сенсоры обладают достаточной чувствительностью к газам-маркерам, являются твердотельными с большим сроком службы и технологичными в изготовлении. Способы изготовления МОС позволяют получать матрицы таких сенсоров, отличающихся составом газочувствительного материала и имеющих различную чувствительность к целевым газам-аналитам. В качестве сенсорных материалов наиболее часто используют нанокристаллические оксиды олова, цинка, вольфрама и другие, легированные палладием, платиной или другими катализаторами. Поверхность сенсоров обладает высокими адсорбционными свойствами и реакционной способностью. При контакте сенсора с газовой средой на его поверхности происходит адсорбция атомов и молекул летучих веществ.

МОС работают при условии нагревания чувствительного слоя до высоких температур ($150\text{--}500^{\circ}\text{C}$), что также изменяет чувствительность и избирательность

сенсора. Из-за различий в составе газочувствительного материала и различных температур нагрева сенсора (3 температурных уровня 7 сенсоров) в каждой пробе получают индивидуальный 21 информационный показатель.

Распознавание (классификация больного или здорового) происходит путем сравнения 21 информационного показателя обследуемого с 21 информационным показателем группы здоровых и 21 информационным показателем группы больных. 21 информационный показатель здоровых и больных получается на этапе «обучения». Процедура «обучения» проводится следующим образом: у пациентов с известным диагнозом и у группы здоровых людей проводятся определения 21 информационного показателя. После проведения статистически достаточного количества определений создается компьютерная библиотека химических образов групп больных и здоровых. На основании полученных при обучении данных строится математическая модель классификации.

Для проверки достоверности различий в показаниях прибора у больных и здоровых проводится процедура валидации. Для этого часть данных (обычно 15–30% от общего числа обследованных) вводят в классификатор как тестовые (без указания принадлежности к группе больных или здоровых), и после проведения классификации рассчитывают количество правильной и ошибочной идентификации. На основании этого рассчитывают получаемую клиническую чувствительность (КЧ) и клиническую специфичность (КС) классификации.

Клиническая чувствительность рассчитывается по формуле:

$$\text{КЧ} = a/(a+c) \cdot 100\%, \quad (1)$$

где a – истинно положительные результаты; c – ложноотрицательные результаты.

Клиническая специфичность рассчитывается по формуле:

$$\text{КС} = d/(b+d) \cdot 100\%, \quad (2)$$

где b – ложноположительные результаты; d – истинно отрицательные результаты.

В случае неудовлетворительно низких значений клинической чувствительности (КЧ) и клинической специфичности (КС) делается вывод о

недостаточности обучающей выборки или о непригодности прибора для распознавания данной болезни.

С помощью компьютерной программы (ПО «Арамос-7») осуществляется регистрация и графическое отображение сигналов сенсоров, формирование библиотеки химических образов и классификация выдыхаемого воздуха на группу больных и здоровых. Для выполнения расчетов использовался язык программирования R (<https://www.r-project.org/>) версии 4.2.3 и пакеты mdatools, e1071, chemometrics, FNN, MASS и randomForest.

Для бинарной классификации «болен/здоров» использовались 5 стандартных математических методов: kNN, RF, LR, SVM, PLS_DA [142–152]. Для тестирования была случайным образом сформирована тестовая группа из 21 больного (28,4% от числа больных) и 10 здоровых людей (28,6% от числа здоровых).

Процесс исследования (халиметрия) был следующим. Обследуемый сидел на стуле с выпрямленной спиной, при этом преддверие носа с обеих сторон было obturated ватными фильтрами (рисунок 8). Лицевая анестезиологическая маска с открытым выходным отверстием плотно прикладывалась к лицу, и пациента просили дышать спокойно, не форсировано и не замедленно. После 3–5 вдохов-выдохов туго устанавливали 20 мл шприц в выходное отверстие маски, плавно вытягивали поршень до отметки 20 мл (немного ослабив прижатие маски к лицу). Затем отсоединяли шприц с забранной пробой и присоединяли его к входному патрубку прибора, плавно выталкивая исследуемый воздух из шприца, доводя поршень до нулевой отметки (до упора). После установления показаний сенсоров шприц отсоединяли от прибора.

После этого дожидались самоочищения прибора, и аналогичным образом вводили следующую пробу. Для каждого обследуемого проба выдыхаемого воздуха отбиралась 3 раза и анализировалась при разных температурах сенсоров T1, T2 и T3.



Рисунок 8 – Исследование выдыхаемого воздуха прибором «АРАМОС-7»

Отклик сенсоров регистрировался как установившиеся показания сенсоров US_i – выходное напряжение i -го сенсора ($i = 1...7$), мВ. Значения US_i регистрировались и сохранялись программой «АРАМОС-7». По сохраненным значениям US_i (21 значение в каждой пробе: 7 показаний сенсоров при 3 температурах) рассчитывались значения проводимости сенсора по уравнению:

$$1:G_i=10^7 \cdot US_i / US_0 \cdot RB_i, \quad (3)$$

где US_0 – общее напряжение на всех сенсорах, равно 5000 мВ; RB_i – сопротивление в цепи усиления i -го сенсора (коэффициент усиления), Ом.

Таким образом проводимость G определялась в единицах $10^7 \cdot \text{Ом}^{-1}$ или $10^7 \cdot \text{См}$ (рисунок 9).

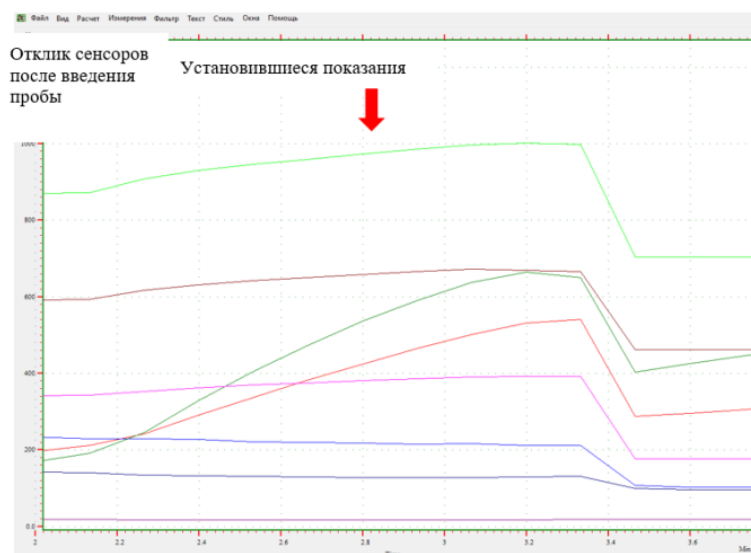


Рисунок 9 – Графическое окно программы «АРАМОС-7»

Значения RB для каждого сенсора были известны. Химический состав сенсоров и коэффициенты усиления показаны в таблице 10. По химическому составу сенсоры отличались модифицирующей добавкой (допантом) к основному веществу сенсора – диоксиду олова.

Таблица 10 – Характеристики сенсоров

№ сенсора	Допант	RB, Ом
S1	Pd	220000
S2	Zn	2000000
S3	Pt	2400
S4	W	24000
S5	La	430
S6	La	430
S7	Cu	1000

По полученным данным (21 ИП) было проведено «обучение» прибора и построена математическая модель для классификации. Для «обучения» анализатора использовались стандартные алгоритмы хеометрики – математические процедуры обработки многопараметрических данных: расчет по методу главных компонент (МГК) и обучение классификаторов. Расчеты проводились с использованием языка программирования R (<https://www.r-project.org>) версии 4.2.3 и пакетов mdatools, e1071, chemometrics, FNN, MASS и randomForest.

Для бинарной классификации болен/здоров были использованы 5 стандартных математических методов: kNN, RF, LR, SVM, PLS_DA. Для тестирования случайным образом формировалась тестовая группа из 15% – 30% больных и здоровых.

Для тестирования (валидации) была случайным образом сформирована тестовая группа из 21 больного (28,4% от числа больных) и 10 здоровых людей (28,6% от числа здоровых). Каждый из классификаторов давал ответ: 0 – если пациент болен, и 1 – если он здоров. Среднее арифметическое из 5 ответов по каждому человеку было названо как «расстояние до болезни» (РБ). РБ

интерпретируется как «расстояние» до группы «болен» в относительных единицах от 0 до 1.

По значению РБ можно делать заключение о состоянии пациента. Значения, близкие к 0 (от 0 до 0,4), говорят о том, что с большой вероятностью пациент относится к группе «болен» (таблица 11). Значения, близкие к 1 (от 0,6 до 1), говорят о том, что пациенту следует присвоить группу «здоров». Величина $PЗ = 1 - РБ$ имеет смысл как «расстояние до здоровых». Умножая РЗ на целое число n , можно получить величину интенсивности халитоза по n -балльной шкале. Например, при $n=5$ получается 5-балльная шкала, аналогичная шкале Розенберга и Маккалохома [152].

Таблица 11 – Пересчет показателя РБ в показатель силы запаха

Количество ответов 1 (болен)	РБ	РЗ	5*РЗ	Сила запаха, $n = 5$
0	0.00	1.00	5.00	5
1	0.14	0.86	4.29	4
2	0.29	0.71	3.57	4
3	0.43	0.57	2.86	3
4	0.57	0.43	2.14	2
5	0.71	0.29	1.43	1
6	0.86	0.14	0.71	1
7	1.00	0.00	0.00	0

Таким образом, при условии проведения «обучения» прибора не только по группам «больные/здоровые», но и по запахам разной степени выраженности, можно было бы создать систему, способную выполнять не только бинарную классификацию, но и идентификацию степени выраженности халитоза.

Для визуальной оценки по каждому обследованию строился 21-мерный полярный график (рисунок 10), на котором индивидуальные показатели обследуемого отображались на фоне графиков средних значений для групп больных и здоровых. Для удобства восприятия значения информационных показателей (ИП) в группах больных и здоровых выражены в процентах относительно группы здоровых, т.е. все ИП здоровых условно приравнены к 100%.

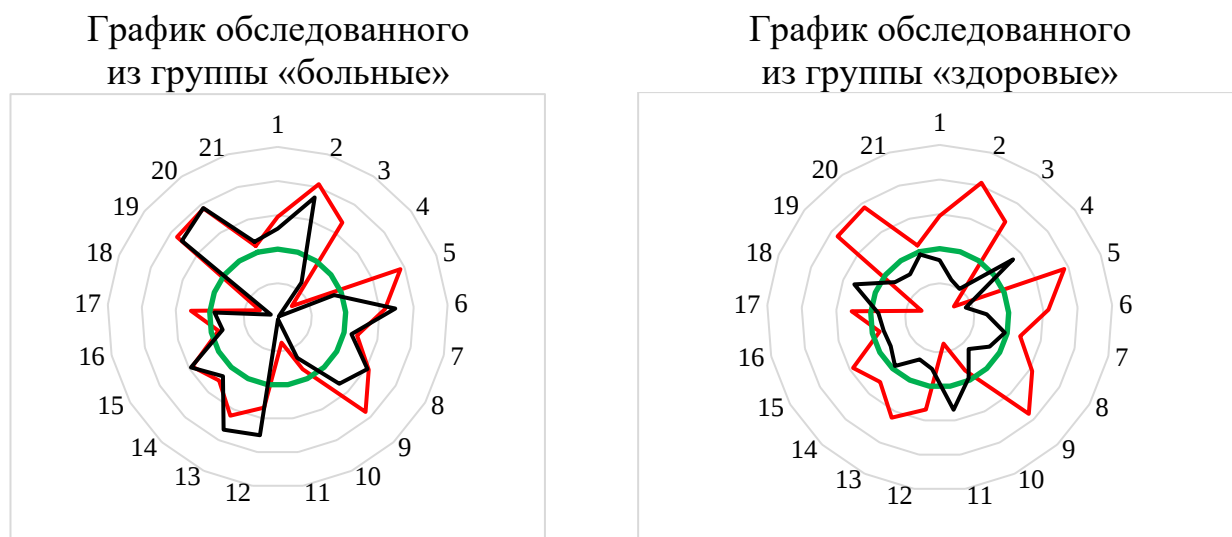


Рисунок 10 – Полярные графики обследованных из группы «больные» и из группы «здоровые» (красная линия – средние показания по группе больных; зеленая линия – средние показания по группе здоровых; черная линия – показания обследуемого)

Для проверки работоспособности прибора использовались три проверочные пробы, входящие в комплект поставки. Они готовились в 3-литровом пакете в виде парогазовых смесей летучих веществ в воздухе. Для этих проб использовались ацетон, 1-пропанол и н-гептан. Каждое из веществ отбиралось в шприц объемом 1 мкл и вводилось в соответствующий пакет для сбора газа. Пакеты были изготовлены из химически инертного и прозрачного материала и имели специальный кран, который позволял наполнять их воздухом и вводить вещество. Внесенное вещество равномерно распределялось в течение 10 минут по объему пакета.

Проверочные пробы затем отбирались в 20 мл шприц и вводились в прибор, как это делалось для проб выдыхаемого воздуха. Прибор автоматически корректировал показания, ориентируясь на сигналы, полученные при анализе проверочных проб, что позволяло оценить его точность и стабильность работы.

2.4.2 Статистический анализ данных

Для статистической обработки данных использовалась программа StatTech 4.2.7 © ООО «Статтех», Россия, 2024. Программа зарегистрирована Федеральной службой по интеллектуальной собственности, номер регистрации 2020615715, дата регистрации 29.05.2020. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей, 95% доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

С помощью компьютерной программы (ПО «Арамос-7») происходит регистрация и графическое отображение сигналов сенсоров, формирование библиотеки химических образов и классификация выдыхаемого воздуха к группе больных и здоровых.

Расчеты проводились с использованием языка программирования R (<https://www.r-project.org/>) версии 4.2.3 и пакетов mdatools, e1071, chemometrics, FNN, MASS и random Forest.

Для бинарной классификации болен/здоров были использованы 5 стандартных математических методов: kNN, RF, LR, SVM, PLS_DA. Для тестирования случайным образом формировалась тестовая группа из 15-30% больных и здоровых.

В работах с использованием систем «электронный нос» [114] наиболее часто используют методы классификации:

- kNN – k nearest neighbors (k ближайших соседей) [114, 189],
- RF – Random forest (случайный лес) [114, 123]
- LR – Logistic Regression (логистическая регрессия) [114, 41]
- SVM – Support vector machine (опорные вектора) [114, 81]
- PLS_DA – PLS discriminant analysis (дискриминационный анализ с помощью регрессии на латентные структуры),
- PLS – Projection on latent structures (проекция на латентные структуры) [114].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Результаты анкетирования пациентов, страдающих халитозом

В рамках комплексного подхода к изучению халитоза перед началом исследования было проведено анкетирование пациентов, страдающих запахом изо рта, в количестве 74 человек. Мы использовали сокращенный вариант анкеты для пациентов с халитозом, предложенной Prof. Dr. Med. Dent. A. Filippi (Halitosis Questionnaire, School of Dental Medicine, University of Basel, Switzerland, 2006) [68] и адаптированной к нашему исследованию. Вопросы анкеты были сгруппированы по блокам.

Большинство пациентов исследуемой группы составляли женщины – 52 человека (70,3%), мужчины – 22 человека (29,7%).

Пациентам предлагалось ответить на вопросы анкеты, касавшиеся социальной сферы, давности и степени выраженности проявлений халитоза, наличия вредных привычек и сопутствующих заболеваний. Результаты анкетирования представлены ниже в сводной таблице 12.

Таблица 12 – Сводная таблица результатов анкетирования пациентов с халитозом

Вопрос анкеты	Ответы	Абс.	%	95% ДИ
Давность и степень выраженности халитоза				
Как вы узнали, что страдаете халитозом?	Я просто сам (а) знаю	50	67,6	55,7 – 78,0
	Кто-то мне сказал	24	32,4	22,0 – 44,3
Когда вы впервые заметили неприятный запах изо рта?	Несколько дней назад	1	1,4	0,0 – 7,3
	Несколько недель назад	12	16,2	8,7 – 26,6
	Несколько месяцев назад	61	82,4	71,8 – 90,3
Насколько сильный у вас запах изо рта по вашему мнению?	Запах отсутствует	12	16,2	8,7 – 26,6
	Слабый	21	28,4	18,5 – 40,1
	Средний	33	44,6	33,0 – 56,6
	Сильный	8	10,8	4,8 – 20,2

Продолжение таблицы 12

Когда наиболее часто вы чувствуете неприятный запах изо рта?	После пробуждения	46	62,2	50,1 – 73,2
	Когда я голоден (голодна), испытываю жажду	20	27,0	17,4 – 38,6
	Когда разговариваю с другими людьми	8	10,8	4,8 – 20,2
Как часто вы испытываете неприятный запах изо рта?	Раз в месяц	18	24,3	15,1 – 35,7
	Раз в неделю	21	28,4	18,5 – 40,1
	Каждый день	35	47,3	35,6 – 59,3
Наличие вредных привычек				
Вы курите?	Нет	66	89,2	79,8 – 95,2
	Да	8	10,8	4,8 – 20,2
Употребляете ли вы алкоголь?	Не употребляю	37	50,0	38,1 – 61,9
	Употребляю алкоголь	37	50,0	38,1 – 61,9
Вопросы социального плана				
Вы часто испытываете стресс?	Не испытываю	8	10,8	4,8 – 20,2
	Средне	32	43,2	31,8 – 55,3
	Часто	34	45,9	34,3 – 57,9
Мешает ли неприятный запах изо рта вашей повседневной жизни?	Не мешает	31	41,9	30,5 – 53,9
	Мешает	43	58,1	46,1 – 69,5
Состояние и гигиена полости рта				
Есть ли у вас налет на языке?	Нет	19	25,7	16,2 – 37,2
	Есть	55	74,3	62,8 – 83,8
Кровоточат ли у вас десны?	Нет	46	62,2	50,1 – 73,2
	Да	28	37,8	26,8 – 49,9
Используете ли вы зубную нить?	Нет	29	39,2	28,0 – 51,2
	Да	45	60,8	48,8 – 72,0
Используете ли вы ополаскиватель для полости рта?	Нет	43	58,1	46,1 – 69,5
	Да	31	41,9	30,5 – 53,9
Страдаете ли вы ксеростомией (сухой рот)?	Нет	57	77,0	65,8 – 86,0
	Да	17	23,0	14,0 – 34,2
Прочие вопросы				
Как вы думаете, каково происхождение вашего неприятного запаха изо рта?	Нос	3	4,1	0,8 – 11,4
	Рот	56	75,7	64,3 – 84,9
	Нос и рот	15	20,3	11,8 – 31,2

Продолжение таблицы 12

Консультировались ли вы у врачей-специалистов по поводу халитоза?	Нет	48	64,9	52,9 – 75,6
	Да	26	35,1	24,4 – 47,1
Страдали ли вы заболеваниями других органов и систем?	Нет	15	20,3	11,8 – 31,2
	Имеется одно сопутствующее заболевание	31	41,9	30,5 – 53,9
	Имеется два и более сопутствующих заболеваний	28	37,8	26,8 – 49,9
Страдали или страдаете в настоящий момент хроническим тонзиллитом?	Да	74	100,0	95,1 – 100,0

3.1.1 Давность и степень проявления халитоза

Согласно данным проведенного анкетирования, отвечая на вопрос «Как вы узнали, что страдаете халитозом?» большинство респондентов – 50 человек (67,6%) – ответили, что сами знают об этом явлении, в то время как 24 (32,4%) человека сообщили, что им об этом сообщили другие лица (рисунок 11).

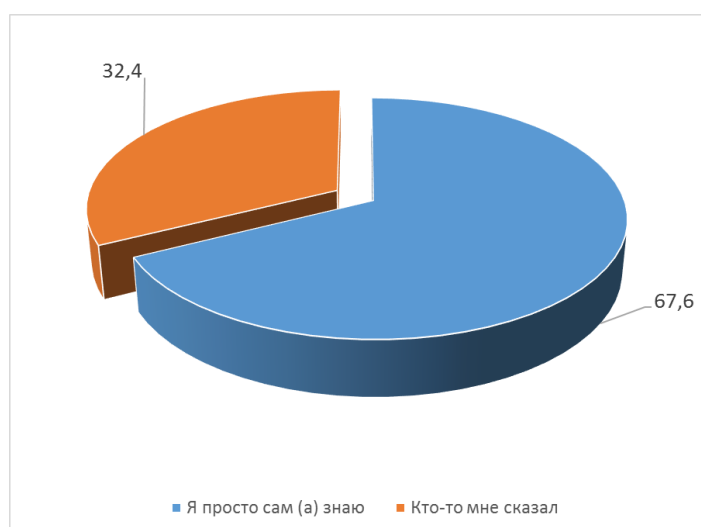


Рисунок 11 – Диаграмма, отражающая результаты ответа на вопрос: «Как вы узнали, что страдаете халитозом?» (%)

Подавляющее большинство – 61 человек (82,4%) – ответили, что знают о запахе изо рта больше нескольких месяцев, в то время как лишь 1 (1,4%) респондент узнал об этом несколько дней назад (рисунок 12).

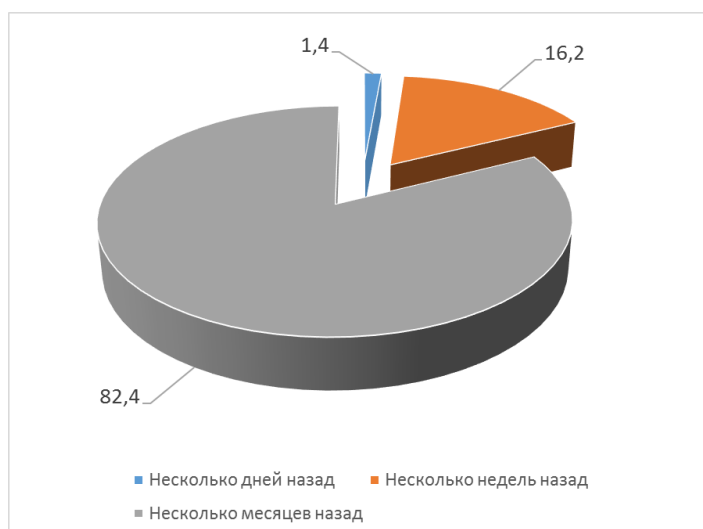


Рисунок 12 – Диаграмма, отражающая результаты ответа на вопрос: «Когда вы впервые заметили неприятный запах изо рта?» (%)

Оценивая интенсивность запаха изо рта большая часть респондентов – 33 (44,6%) человека – сообщила, что имеют запах изо рта средней интенсивности. Сильный запах имели лишь 8 (10,85) человек (рисунок 13).

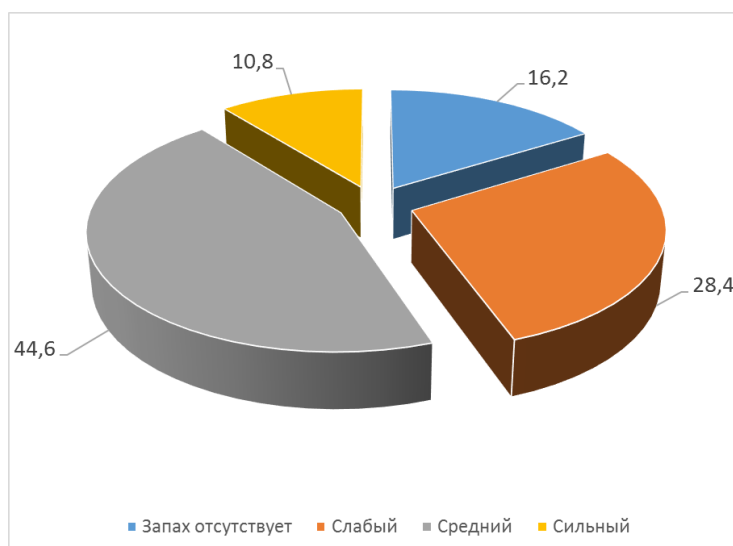


Рисунок 13 – Диаграмма, отражающая результаты ответа на вопрос: «Насколько сильный у Вас запах изо рта, по Вашему мнению?» (%)

В отношении частоты ощущения халитоза подавляющее большинство пациентов ответили, что испытывают его каждый день (47,3%), особенно после пробуждения (62,2%) (рисунки 14–15).

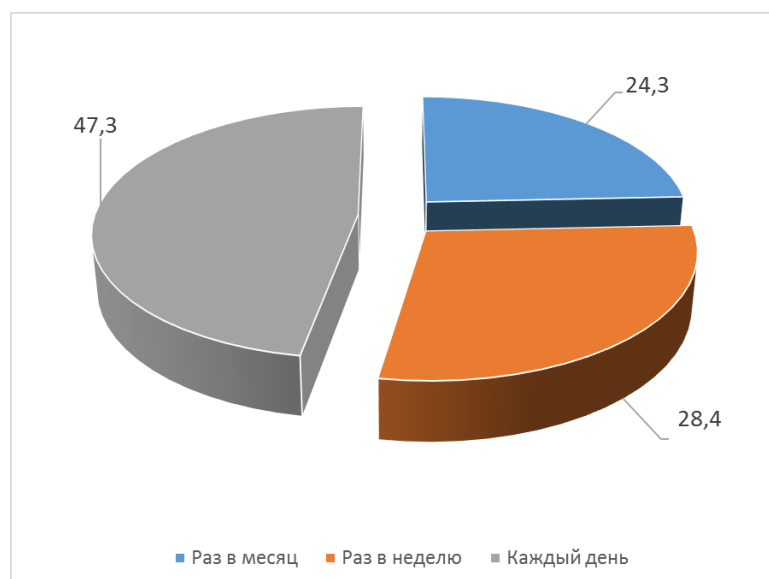


Рисунок 14 – Диаграмма, отражающая результаты ответа на вопрос: «Как часто Вы испытываете неприятный запах изо рта?» (%)

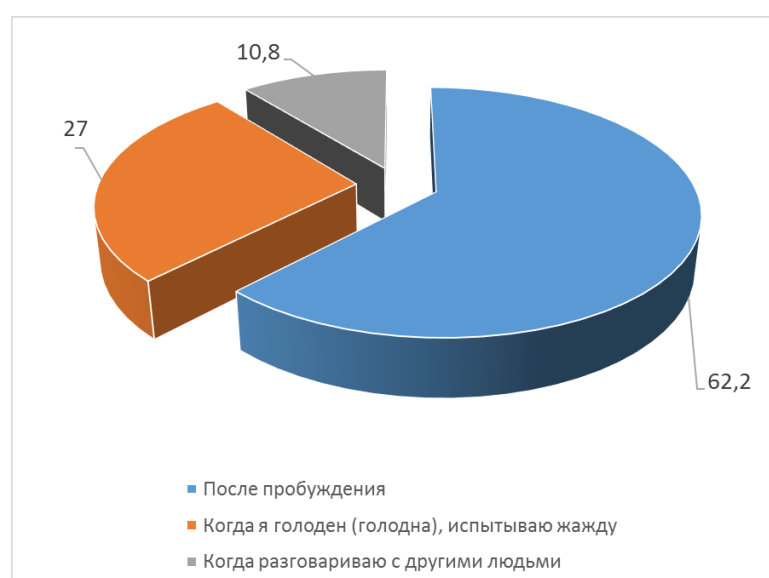


Рисунок 15 – Диаграмма, отражающая результаты ответа на вопрос: «Когда наиболее часто Вы чувствуете неприятный запах изо рта?» (%)

3.1.2 Вредные привычки

В части вредных привычек большинство пациентов (89,2%) отрицали факт курения, в то же время регулярное употребление алкоголя признавали 50% респондентов (рисунок 16).

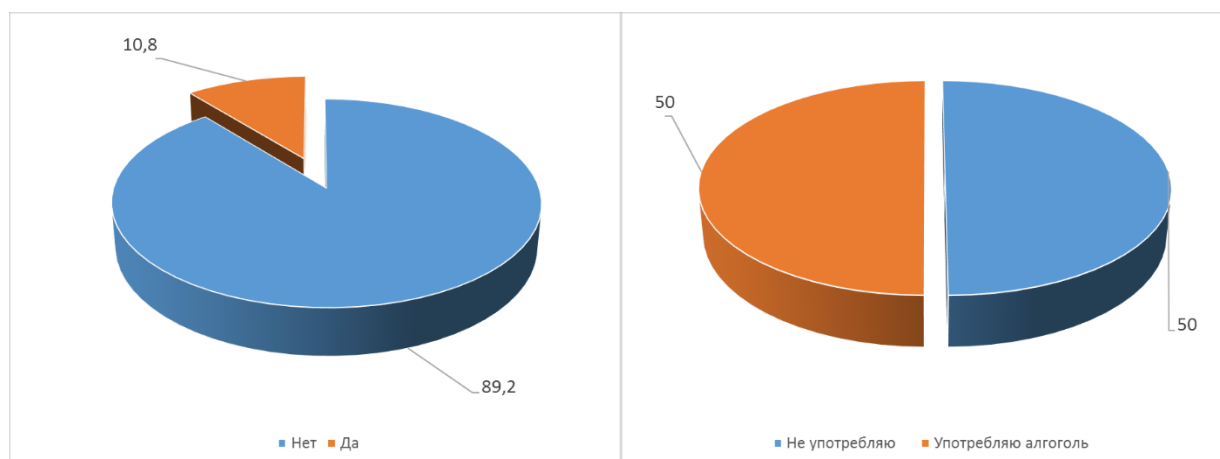


Рисунок 16 – Диаграмма, отражающая результаты ответа на вопрос: «Есть ли у Вас вредные привычки?» (%)

3.1.3 Вопросы социального плана

Не испытывали стресса в повседневной жизни лишь 10,8% человек, в то время как 43,2% признались, что испытывают стресс средней частоты, а 45,9% испытывали стресс часто (рисунок 17).

В плане социального общения 58,1% опрошенных отметили, что неприятный запах изо рта мешает им в повседневной жизни (рисунок 18).

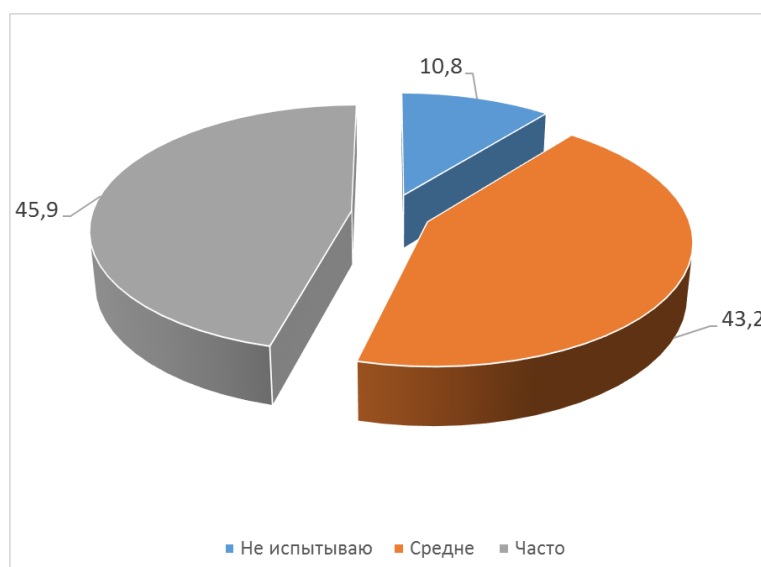


Рисунок 17 – Диаграмма, отражающая результаты ответа на вопрос: «Вы часто испытываете стресс?» (%)

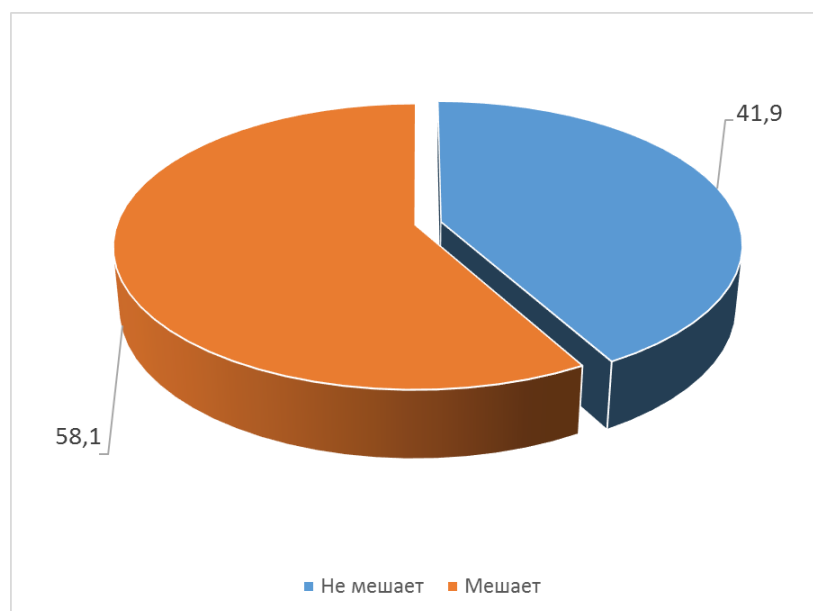


Рисунок 18 – Диаграмма, отражающая результаты ответа на вопрос: «Мешает ли неприятный запах изо рта Вашей повседневной жизни?» (%)

3.1.4 Клинические проявления халитоза

Наличие налета на языке отметили 74,3% респондентов, а кровоточивость десен – лишь 37,8%. При этом 60,8% человек отметили, что пользуются зубной

нитью, а ополаскивателем для рта пользовались лишь 41,9% опрошенных (рисунки 19–20).

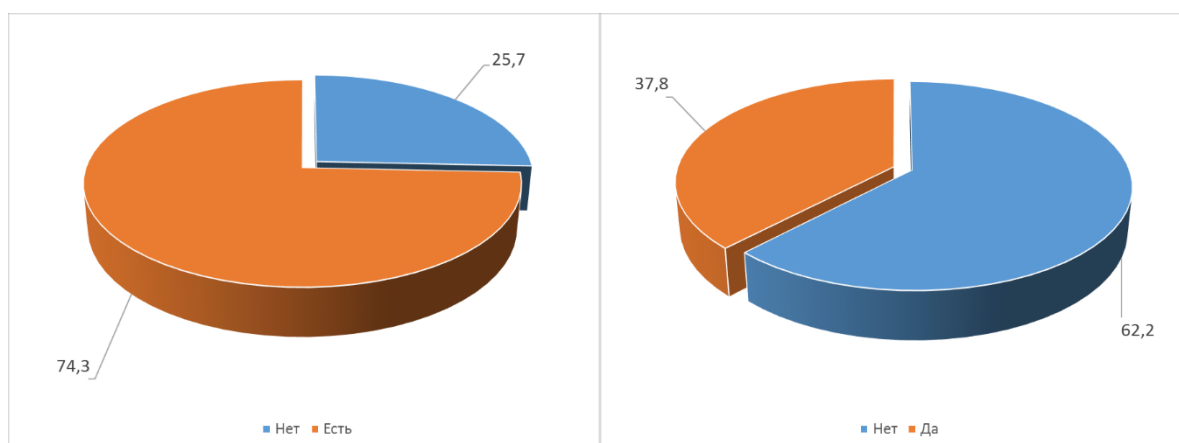


Рисунок 19 – Диаграмма, отражающая результаты ответа на вопрос: «Есть ли налет на языке и кровоточивость десен?» (%)

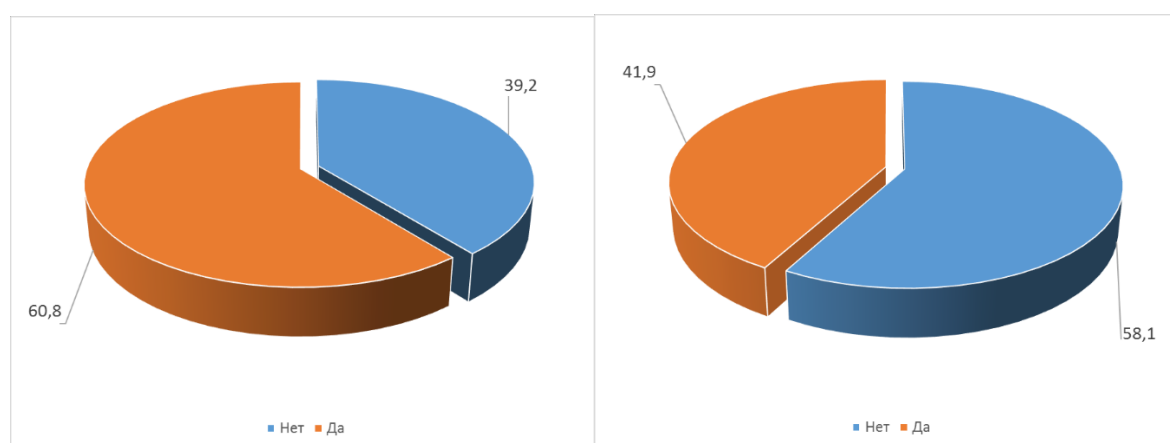


Рисунок 20 – Диаграмма, отражающая результаты ответа на вопрос: «Используете ли Вы зубную нить и ополаскиватель для полости рта» (%)

Сухость во рту отмечали лишь 23,0% опрошенных (рисунок 21).

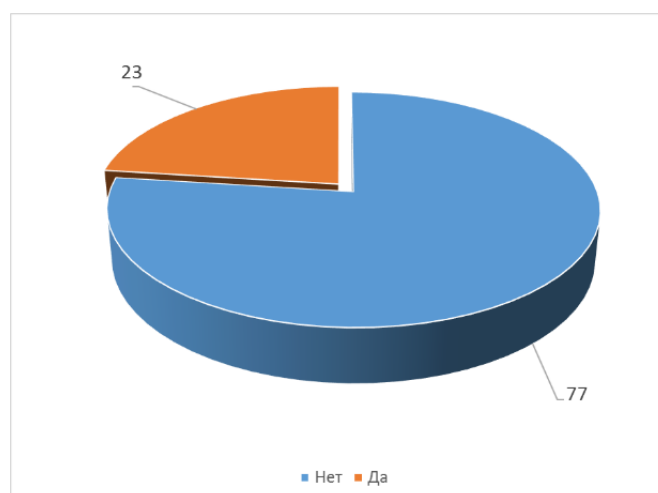


Рисунок 21 – Диаграмма, отражающая результаты ответа на вопрос: «Отмечаете ли Вы сухость во рту?» (%)

3.1.5 Прочие вопросы

Отвечая на вопрос касаясь источника запаха, 75,7% человек ответили, что считают источником запаха полость рта, 20,3% отметили рот и нос (рисунок 22).

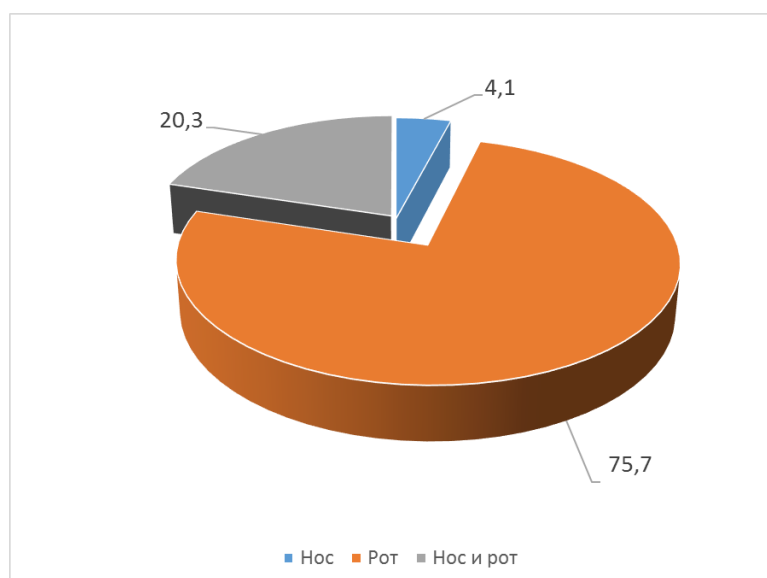


Рисунок 22 – Диаграмма, отражающая результаты ответа на вопрос: «Что Вы считаете источником запаха?» (%)

Более 35% пациентов консультировались по поводу халитоза у других врачей-специалистов, при этом остальные 64,9% с подобной проблемой обращались только к оториноларингологу (рисунок 23).

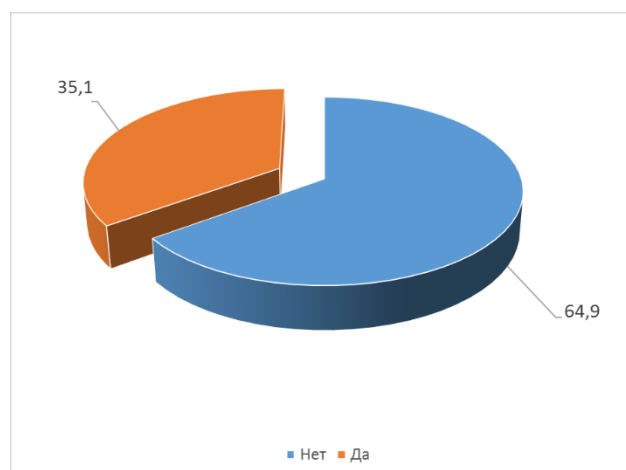


Рисунок 23 – Диаграмма, отражающая результаты ответа на вопрос: «Обращались ли Вы к другим специалистам» (%)

Далее пациентам предлагалось ответить на вопрос, имеются ли у них заболевания других органов и систем. Результаты представлены ниже (рисунок 24).

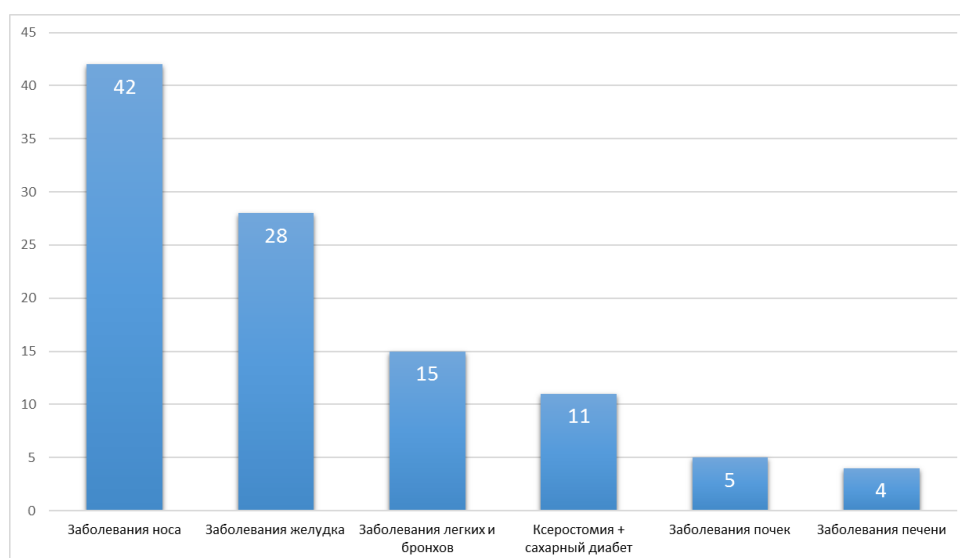


Рисунок 24 – Столбиковая диаграмма, отражающая наличие заболеваний других органов и систем, известных пациенту с халитозом. Значения выражены в абсолютных числах

Наиболее часто халитоз сочетался с заболеваниями носа (n=42) и желудка (n=28), реже пациенты отмечали наличие заболеваний со стороны легких и бронхов (n=15), а также сахарный диабет, сопровождающийся периодической сухостью во рту (n=11).

Следует отметить, что 20,3% респондентов отметили отсутствие каких-либо заболеваний из предложенных в анкете. Поражение двух и более органов и систем отметили 37,8% человек (рисунок 25).

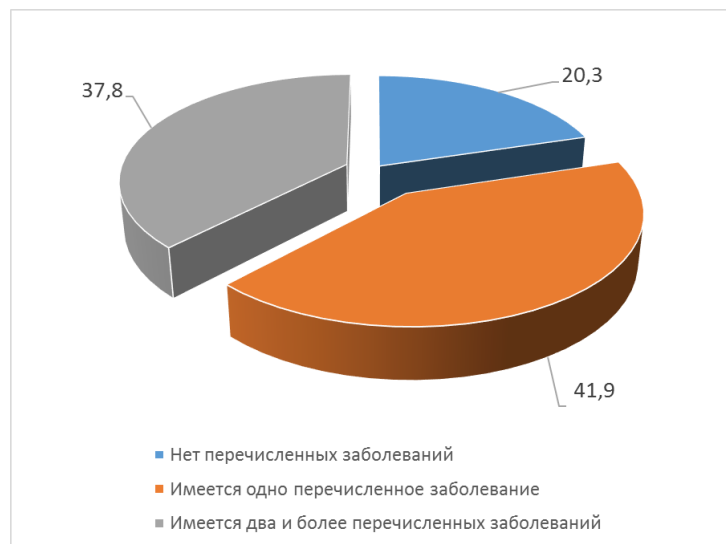


Рисунок 25 – Диаграмма, отражающая наличие заболеваний других органов и систем, известных пациенту с халитозом (%)

У всех пациентов был диагностирован хронический тонзиллит разной степени активности.

3.2 Оценка тонзиллофарингеального микробиоценоза

Практически у всех пациентов с хроническим тонзиллитом выявлены значительные изменения микробиоты. Известно, что микроорганизмы играют важную роль в развитии и течении заболевания. В микробных ассоциациях часто наблюдается сочетание золотистого стафилококка и грибов рода *Candida* [1, 3, 58, 62, 82]. В каждом исследовании, посвященном патологиям глотки, изучается

видовой состав микрофлоры. Защитная функция миндалин обеспечивается, в том числе, прямой и опосредованной активностью доминирующей микрофлоры. Нормальная микрофлора глотки участвует в поддержании колонизационной резистентности эпителиального барьера, препятствует разрастанию условно-патогенных и патогенных микроорганизмов и выполняет иммуногенную функцию, проявляющуюся в усилении фагоцитарной активности макрофагов, стимуляции синтеза иммуноглобулинов и поддержании на оптимальном уровне продукции интерферона [28, 82, 83, 148].

Изменение тонзиллофарингеального микробиоценоза рассматривается как один из основных механизмов развития хронических воспалительных заболеваний миндалин, поскольку основой патологии является постоянное взаимодействие организма с инфекцией. Снижение реактивности организма в различных условиях приводит к активизации патогенной флоры, персистирующей в глотке. При этом характер и вирулентность микрофлоры глотки имеют важное значение в этиопатогенезе и развитии тонзиллогенных осложнений [91, 96, 113, 153].

Микробиологический состав при халитозе напрямую зависит от типа питания. При высокопротеиновом питании с большим количеством сахара наблюдается высвобождение серосодержащих аминокислот, образующих молекулы, которые служат основой для возникновения неприятного запаха.

Ряд исследователей полагают, что жиры также играют важную роль в формировании халитоза. Сернистые соединения производятся не только микрофлорой полости рта, но и присутствуют в выдыхаемом воздухе при сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Уже в 1999 году Суарес с использованием газовой хроматографии обнаружил сернистые соединения в выдыхаемом воздухе при отрыжке [164]. Беккер и соавторы отметили снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера при чрезмерном употреблении жирной пищи, что также сопровождается неприятным запахом изо рта [40].

Косвенно нарушение диеты с злоупотреблением жирной и сладкой пищей приводит к ожирению и формированию синдрома обструктивного апноэ во сне. Храп, сопровождающийся пролапсом элементов полости рта и выраженной

сухостью, способствует изменению микробиома и усилению выделений сернистых соединений, что, в свою очередь, резко усиливает проявления халитоза. В исследованиях показана роль бактериальных биопленок как одной из причин длительного и осложненного течения хронического тонзиллита [12, 13]. Биопленки могут прикрепляться к анатомическим поверхностям, взаимодействовать друг с другом и проявляют повышенную устойчивость к антибиотикам, факторам иммунной системы и внешним воздействиям [10]. Микробные ассоциации, включающие *Candida* и представителей рода *Streptococcus*, устойчивы к действию традиционных противомикробных препаратов, что снижает эффективность антимикробной терапии [22, 60, 87].

Неприятный запах изо рта обычно вызывается микробной деградацией органических субстратов, таких как глюкоза, муцины и особенно белки [103, 139, 140]. Расщепленные компоненты эпителиальных клеток, белки слюны и сыворотки, а также остатки пищи взаимодействуют с бактериями и превращаются в молекулы с неприятным запахом [174, 175, 176]. Такие молекулы образуются в результате разложения остатков пищи и белковых субстратов под действием протеолитических бактерий.

Ряд различных микроорганизмов, включая *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Atopobium parvulum*, *Campylobacter rectus*, виды *Desulfovibrio*, *Eikenella corrodens*, *Eubacterium sulci*, *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus micros*, *Porphyromonas endodontalis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Solobacterium moorei*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola* и *Prevotella intermedia*, тесно связаны с процессом разложения белков [62, 97, 109, 139, 140].

Одним из основных источников белков, способствующих неприятному запаху, являются муцины слюны и компоненты эпителиальных клеток, содержащие различные гликопротеины [115]. Лизис гликопротеинов начинается с отделения белка от углеводной части, что является необходимым этапом для дальнейшей переработки белков и, как правило, осуществляется за счет активности грамположительных бактерий [160, 161, 162].

3.2.1 Результаты исследования микробиоты небных миндалин у пациентов с халитозом

У всех обследованных пациентов были взяты мазки из лакун миндалин.

При исследовании микробиоты небных миндалин у пациентов с халитозом наиболее часто выявлялись следующие микроорганизмы: *S. aureus* – 40 (51,28%), *S. viridans* – 18 (23,08%), *C. albicans* – 9 (11,54%), *K. pneumonia* – 8 (10,26%), *S. mitis* group – 7 (8,97%), *N. species* – 7 (8,97%), *St. Infantis* – 4 (5,13%), *H. influenzae* – 4 (5,13%), *S. Pyogens* – 4 (5,13%), *S. Oralis* – 4 (5,13%).

Остальные возбудители встречались менее чем в 5% случаев, подробнее состав обнаруженных микроорганизмов показан на рисунке 267.

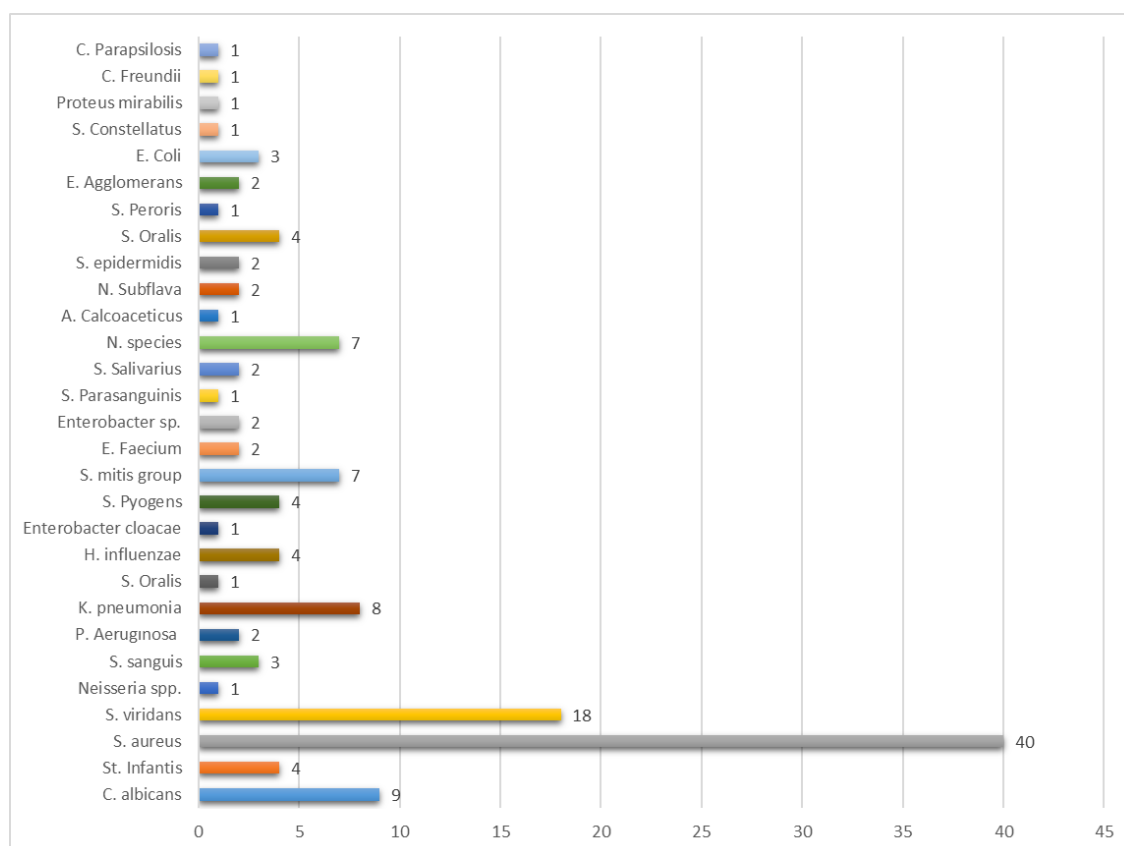


Рисунок 26 – Процентное соотношение микроорганизмов из лакун миндалин

При отдельном анализе микроорганизмов в зависимости от окрашивания по Граму установлено, что среди грамположительных микроорганизмов наибольшую долю составляют *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* и *Streptococcus mitis* (рисунок 27).

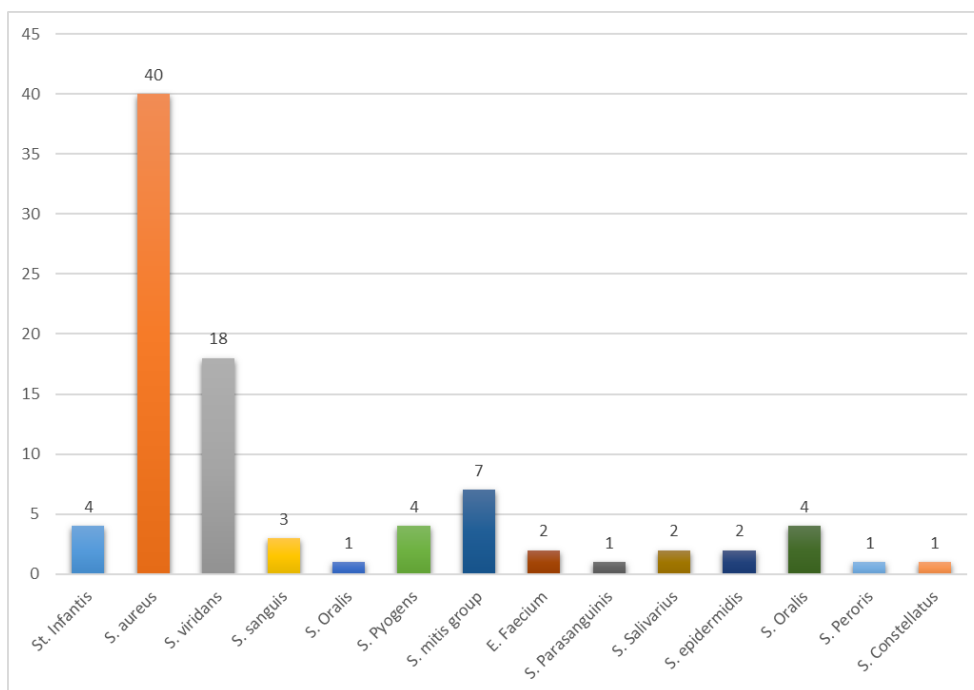


Рисунок 27 – Процентное соотношение грамположительных микроорганизмов

Наибольшую долю среди грамотрицательных микроорганизмов составляли *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria species* и *E.coli* (рисунок 28).

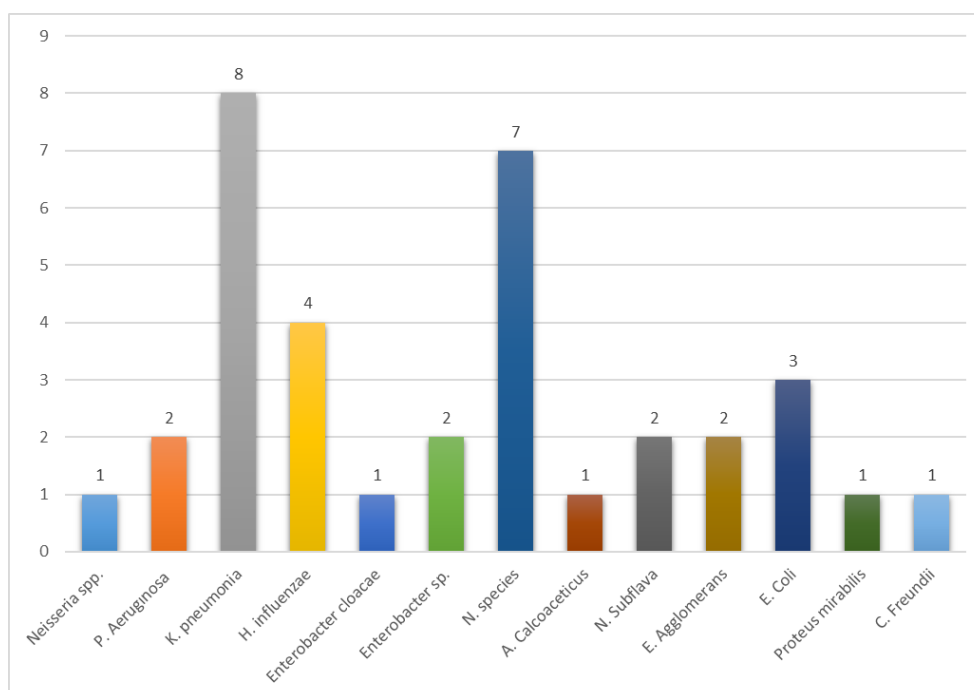


Рисунок 28 – Характеристика грамотрицательных микроорганизмов

Как видно из рисунка 29, 10% микроорганизмов из лакун миндалин составляют грибы рода *Candida*: *C. albicans* и *C. parapsilosis*.

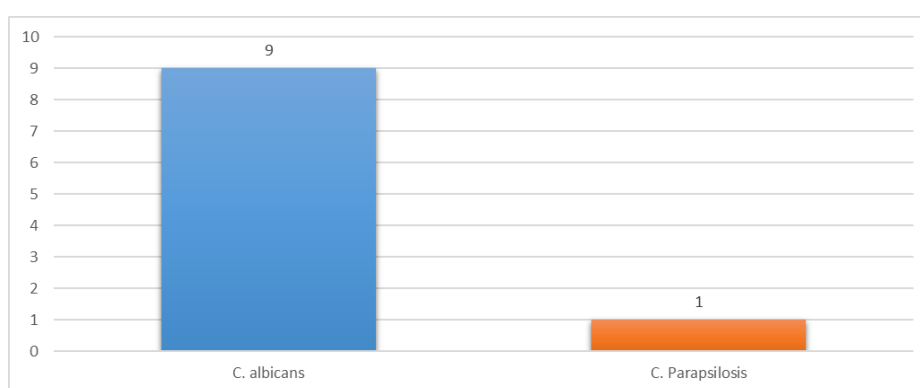


Рисунок 29 – Содержание микроорганизмов в составе содержимого лакун миндалин грибов рода *Candida*

Candida albicans в 66,6% случаев обнаруживалась вместе с *Staphylococcus aureus*, реже – в 22,2% случаев – с *Streptococcus sanguinis* и *Streptococcus mitis*, и лишь в единичных случаях с *Streptococcus infantis* и *Streptococcus pyogenes*. *Candida parapsilosis* была выявлена в одном случае, также в сочетании с *Staphylococcus aureus*.

Как показано на рисунке 30, у 32 пациентов (41%) был выделен один микроорганизм, у 35 человек (44,8%) одновременно высевались два микроорганизма, а у 11 пациентов (14,1%) выявлено наличие трех микроорганизмов.

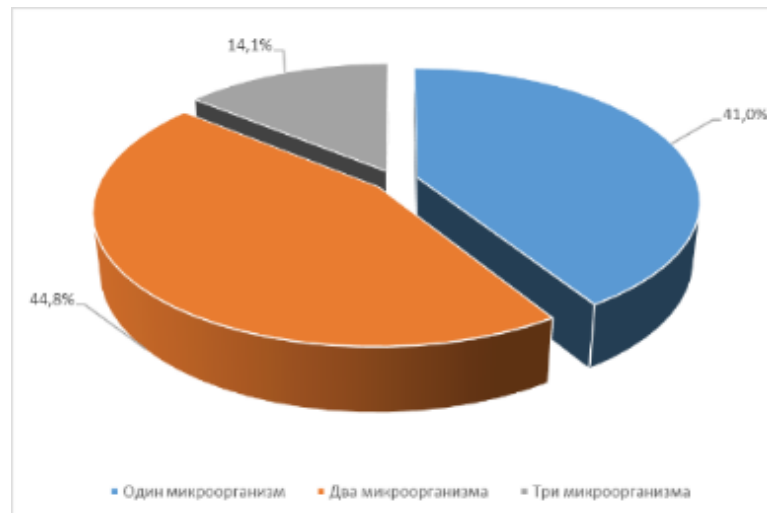


Рисунок 30 – Одновременное выявление микроорганизмов при культуральном исследовании

Важно отметить, что в группе с одномоментным высевом трех микроорганизмов в 72,7% случаев наблюдались грамотрицательные бактерии, а *C. albicans* выявлялись в 27,3% случаев.

В группе с двумя микроорганизмами в подавляющем большинстве случаев наблюдалась комбинация грамположительной и грамотрицательной флоры – у 19 человек (54,3% от всех пациентов с высевом двух микроорганизмов). Сочетание двух грамположительных бактерий было установлено в 10 случаях (28,6%).

Проведенные исследования показали, что у больных с хроническим тонзиллитом и халитозом выявляется разнообразная флора, включая грибы рода *Candida*. Оценивая полученные результаты микробиологического исследования, можно предположить, что у всех пациентов с халитозом присутствовала как грамположительная, так и грамотрицательная флора, способствующая возникновению запаха изо рта, который в некоторых случаях дополнительно

инициировался присутствием грибов рода *Candida*, что соответствует данным литературы [49, 67, 78].

На данный момент у используемого нами прибора отсутствует техническая возможность улавливать и идентифицировать запахи, исходящие от конкретного рода микроорганизмов. Полученные результаты микробиологического исследования и халиметрии у пациентов с хроническим тонзиллитом обусловлены совокупностью бактерий и отражают лишь халитоз разной степени выраженности без дифференцировки микрофлоры.

3.3 Результаты исследования мультисенсорным газовым анализатором «АРАМОС-7»

Для 109 обследованных людей были рассчитаны средние значения показаний каждого из 21 ИП с доверительными интервалами (таблица 13).

Таблица 13 – Средние значения показаний каждого ИП по группам «больные/здоровые»

№ ИП	Больные (74 чел.)	Здоровые (35 чел.)
1	148±10	101±13
2	200±27	98±17
3	72±8	43±3
4	25±6	96±19
5	89±12	46±5
6	156±22	99±15
7	116±12	98±5
8	160±17	104±14
9	185±17	98±15
10	87±16	103±14
11	36±6	95±19
12	132±19	98±13
13	158±14	99±16
14	125±9	98±5
15	148±8	102±14
16	89±9	99±5
17	131±24	102±17
18	28±4	101±17

Продолжение таблицы 13

19	188±32	100±10
20	194±23	100±12
21	107±9	99±3

Результаты валидации **5** методов математической классификации, выбранных по высоким показателям клинической чувствительности и специфичности, приведены в таблице 14.

Таблица 14 – Результаты валидации методов классификации

Метод классификации	Клиническая чувствительность, %	Клиническая специфичность, %
kNN	94,9	92,7
PLS_DA	99,7	99,8
SVM	99	99,1
LR	100	100
RF	97,3	96,2
Среднее	98,2	97,6

По результатам валидации средняя величина клинической чувствительности составила 98,2%, а клиническая специфичность – 97,6%. Эти значения удовлетворяют медико-техническим требованиям (МТТ) к мультисенсорному анализатору для диагностики заболеваний ЛОР-органов.

Таким образом, подтверждено, что классификация наличия или отсутствия халитоза при тонзиллите на основе проведенного обучения прибора «АРАМОС-7» соответствует предъявляемым требованиям по уровню чувствительности и специфичности не ниже 85%.

На рисунке 31 представлены графики счетов по первым трем главным компонентам (ГК), описывающим 72% объясненной дисперсии.

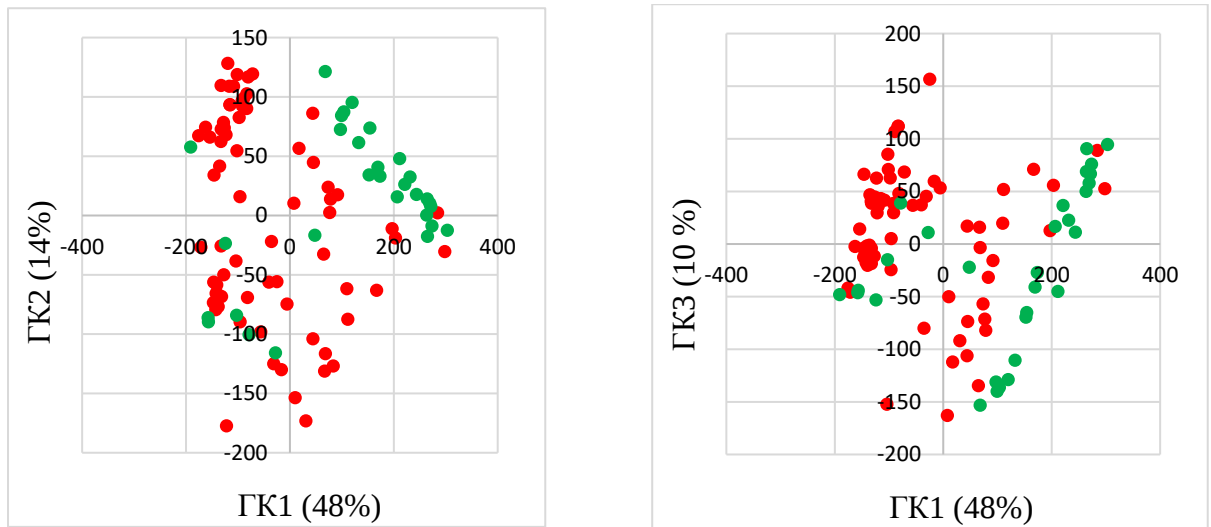


Рисунок 31 – Графики счетов по первым трем главным компонентам. Красным маркером показаны координаты больных, зеленым – здоровых людей

На графиках показаны проекции данных от здоровых и больных обследованных. Проекции (так называемые «графики счетов») показывают пространственное разделение области больных и области здоровых. Это позволяет по 21 ИП различать больных от здоровых.

Для проверки адекватности математических действий часть данных от больных и здоровых предъявляют как неизвестные и проверяют, насколько совпадает расчет с поставленным диагнозом. Так рассчитываются чувствительность и специфичность классификации. А именно, согласно ГОСТ 53022.2 ч. 3 Правила оценки клинической информативности, в нашем случае можно выразить так:

- клиническая (диагностическая) специфичность классификации: число лиц, классифицированных прибором как здоровые, деленное на число всех истинно здоровых лиц;

- клиническая (диагностическая) чувствительность классификации: число лиц, классифицированных прибором как больные, деленное на число всех истинно больных лиц.

Исследование выдыхаемого воздуха у здоровых людей

Исследовался выдыхаемый воздух у контрольной группы, состоящей из 35 здоровых людей молодого возраста: 27 женщин и 8 мужчин.

Полярный график средних значений 21 ИП здоровых, не нормированный на 100%, показан на рисунке 32.



Рисунок 32 – Полярный график средних значений 21 ИП группы «здоровые»

ГЛАВА 4. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ТОНЗИЛЛИТА С КОРРЕКЦИЕЙ ХАЛИТОЗА

Успешное лечение халитоза зависит от точной диагностики и проведения терапии с учетом причины его возникновения [191, 192]. После выявления неприятного запаха изо рта составляется план лечения, включающий устранение возбудителя и улучшение состояния полости рта [112, 113]. Хотя существует множество возможных этиологических причин, основные делятся на оральные и экстраоральные, причем в большинстве случаев неприятный запах обусловлен непосредственно состоянием полости рта. Соответственно, терапия может быть сосредоточена на снижении внутриротовой бактериальной нагрузки и/или преобразовании летучих сернистых соединений (VSC) в нейтральные субстраты.

Лечение халитоза начинается с подробного сбора анамнеза, анализа длительности, степени выраженности симптомов и их влияния на повседневную жизнь пациента. Обследование включает клинические, рентгенологические и специальные тесты. Выявленные сопутствующие заболевания требуют консультации соответствующих специалистов. В ходе клинического обследования оценивается уровень гигиены полости рта, состояние зубов, наличие кариеса и состояние пародонта, а также регистрируются факторы, способствующие удержанию зубного налета. Рентгенологическое исследование направлено на выявление кариеса, дефектов альвеолярной кости и дефектных реставраций [112, 113].

При установлении одонтогенных причин неприятного запаха изо рта пациенты направляются на лечение к стоматологам. Если запах имеет внеротовую природу, следует направить пациента к врачу общей практики и при необходимости – к узким специалистам [5, 6]. Пациенты с халитофобией должны наблюдаться у психотерапевта или психиатра.

Следует помнить, что жалобы на неприятный запах изо рта распространены среди населения. Тем не менее важно отличать истинный халитоз от «неприятного привкуса во рту». Некоторые пациенты обращаются за лечением из-за замечаний

родственников или друзей, другие – из-за самовосприятия, поэтому уровень доверия к информации, предоставляемой близкими, также следует учитывать.

Основной рекомендацией при халитозе является тщательное соблюдение гигиены полости рта. Это базовый компонент лечения, который в зависимости от этиологии может быть как этиологическим, так и симптоматическим. Для устранения халитоза, вызванного хроническим тонзиллитом, в первую очередь требуется лечение первичного заболевания, то есть санация очага воспаления.

Ниже приведена схема лечения халитоза при хроническом тонзиллите, разработанная в нашей клинике. Важно информировать пациентов о длительности лечения, поскольку терапия халитоза требует терпения. Пациентам назначается курс промывания лакун миндалин аппаратом «Тонзиллор-М» с 0,3%-ным раствором перекиси водорода, состоящий из 7–10 процедур. Включение в схему лечения «мягких» методов с использованием современных фитопрепаратов улучшает приверженность к лечению и положительно влияет на его результаты.

Пациентам назначался адаптоген – экстракт элеутерококка по 20–30 капель с водой утром натощак. В случаях повышения артериального давления рекомендовалась спиртовая настойка шлемника байкальского в аналогичной дозировке.

Основным методом эрадикации воспаления и устранения запаха изо рта было лечение с использованием аппарата «Тонзиллор-М». Ультразвуковая кавитация жидкости, акустические течения и переменное звуковое давление способствовали массажу небных миндалин, расширению устьев лакун и очищению их от патологического содержимого. Длительность воздействия на каждую миндалину составляла 25–30 секунд (до 60 секунд максимально). Начиная с третьего или четвертого сеанса лечения, кроме ультразвуковой обработки, проводился низкочастотный фонофорез с антисептическим средством (гель «Малавит») на протяжении 25–30 секунд (рисунок 33).

После курса лечения пациентам назначался иммуностимулирующий препарат «Исмиген» (содержащий бактериальные лизаты) по следующей схеме: по одной таблетке под язык натощак ежедневно в течение 10 дней (3 курса) с

интервалами между курсами в 20 дней. Положительный эффект после первого курса терапии наблюдался у 65% – 70% пациентов.

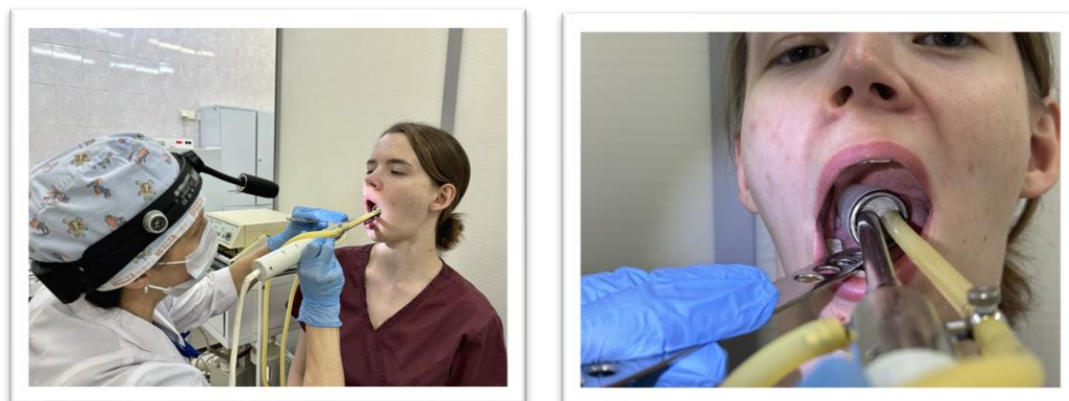


Рисунок 33 – Промывание лакун миндалин аппаратом «Тонзиллор-М»

Как показали наши наблюдения в течение 6–15 месяцев после проведенного курса терапии, состояние практически всех больных оставалось стабильным, обострений заболевания не было, запах изо рта не беспокоил, что доказывает эффективность описанной выше схемы лечения.

Использование низкочастотного ультразвука для консервативного лечения заболеваний глотки началось в 80-х годах XX века, когда в Омской ЛОР-клинике на базе ОГМИ под руководством д.м.н., засл. профессора России Н.В. Мишенькина был разработан метод 2-х этапной санации небных миндалин при хроническом тонзиллите и налажен выпуск оборудования для лечения.

Этот метод лечения, не имеющий аналогов в России и за рубежом, получил название «Тонзиллор» по названию аппарата, выпускаемого производственным объединением «Автоматика» (Омск).

Метод включает в себя озвучивание небных миндалин через жидкую контактную среду (промывание), когда за счет микровибраций раскрываются устья лакун, кавитационный поток обеспечивает тщательную механическую очистку и бактерицидное действие. В очищенную миндалину путем низкочастотного фонофореза вводятся лекарственные вещества.

Лечебный эффект фонофореза оказывается рефлекторно и проявляется непосредственно в зоне озвучивания. При этом препараты для процедуры можно готовить самостоятельно в нестерильных условиях или использовать официальные препараты.

Вибрации, создаваемые ультразвуком, способствуют стимуляции микроциркуляции и повышению проницаемости клеточных мембран, восстановлению дренажной функции на макроуровне, обладают спазмолитическим, анальгезирующим, мягким гипотензивным действием. Ультразвук в терапевтических дозах является фактором биологической активации, адаптации и трофики организма, стимулирует крово- и лимфообращение, окислительные и регенеративные процессы.

Важным отличием ультразвука низкой и высокой частоты является степень их поглощения биотканями. Если высокочастотный ультразвук обуславливает, главным образом, местное действие и незначительную глубину распространения, то для низкочастотного ультразвука характерно диффузное, общее действие на организм и лучшая фонофоретическая способность [21].

Метод включает в себя озвучивание небных миндалин через жидкую контактную среду (промывание), когда за счет микровибраций раскрываются устья лакун, кавитационный поток обеспечивает тщательную санацию.

Эффект озвучивания обуславливает усиление окислительно-восстановительных процессов, усиление кровенаполнения и кровообращения, нормализацию микроциркуляции, стимулирование процессов регенерации эпителия, противовоспалительное, рассасывающее, обезболивающее действие [14].

Нами для лечения тонзиллита с халитозом использовалась модель генератора «Тонзиллор-М» — аппарата ультразвукового низкочастотного оториноларингологического для консервативного и хирургического лечения конструкторского бюро «Автоматика» (Омск) с фирменным названием «Лекарь» (рисунок 34) [14].



Рисунок 34 – Аппарат ультразвуковой низкочастотный оториноларингологический для консервативного и хирургического лечения «Лекарь» («Тонзиллор-М»)

В аппарате «Лекарь» предусмотрены следующая функция: введена регулировка амплитуды колебаний медицинского инструмента, позволяющая обеспечить необходимый режим озвучивания в широких пределах (практически от нуля до максимума). При этом выход волновода из резонанса исключен за счет применения в генераторе системы автоподстройки частоты [21]. Многофункциональность аппарата обеспечивается наличием различных по своему назначению сменных волноводов-инструментов [14].

Противопоказания к низкочастотной ультразвуковой терапии

Общими противопоказаниями к лечебному применению физических методов при хроническом тонзиллите являются:

1. Выраженные атеросклеротические изменения сосудов сердца и головного мозга.
2. Резко выраженные дисфункции вегетативного отдела нервной системы.
3. Активный туберкулез легких.
4. Злокачественные новообразования любой локализации.

5. Беременность до трех и свыше семи месяцев.
6. Дифференцированным противопоказанием к применению ультразвуковой низкочастотной терапии является отслойка сетчатки.
7. Острые инфекционные заболевания и лихорадочные состояния [14].

Лечебный эффект фонофореза проявляется непосредственно в области озвучивания, или воздействие оказывается рефлекторно, при этом препараты можно готовить в нестерильных условиях [14].

Лечение хронического тонзиллита с халитозом предусматривает двухэтапное воздействие низкочастотного ультразвука на небные миндалины.

Первоначально проводят озвучивание миндалин с раствором антисептиков для освобождения лакун от патологического содержимого и восстановления дренажной функции.

В качестве антисептика чаще используют 0,3% раствор перекиси водорода. Однако допустимо озвучивание через стерильную воду. Применение раствора фурацилина и других препаратов, физиологического и гипертонического растворов нецелесообразно. Для озвучивания берут аппликатор для небных миндалин со сменной воронкой на конце, размер которой зависит от величины и формы миндалины, и волновод со скошенным торцом.

Каждую миндалину озвучивают в среднем 25–30 секунд (до 60 секунд максимально) при указанном давлении.

Возникающие под действием ультразвука такие физические явления, как кавитация жидкости, акустические течения, переменное звуковое давление приводят к увеличению кровенаполнения небных миндалин, расширению устьев лакун, очищению их от патологического содержимого и достижению хорошего бактерицидного эффекта [14].

С третьего-четвертого сеанса лечения, кроме озвучивания миндалин, проводился низкочастотный фонофорез лекарственного препарата через волновод чашеобразный вогнутый или чашеобразный боковой. Фонофорез проводился в течение 25–30 секунд с препаратом на гелевой основе Малавит [14].

После проведения курса лечения больные находились под наблюдением и периодическими контрольными осмотрами в течение 1–1,5 лет. Анализ отдаленных результатов показал высокую эффективность предложенного нами способа лечения: у 83% больных, пролеченных консервативно, удалось избежать тонзиллэктомии и восстановить функцию небных миндалин [14].

Объективными критериями оценки купирования халитоза явились результаты халиметрии после курса проведенного консервативного лечения и у больных, перенесших двустороннюю тонзиллэктомию.

Исследование выдыхаемого воздуха у пациентов с хроническим тонзиллитом до и после консервативного лечения

Был исследован выдыхаемый воздух у пациентов с хроническим тонзиллитом (39 чел.) с декомпенсированной (10 чел.) и компенсированной формой (29 чел.).

Данные выдыхаемого воздуха, исследованные прибором «АРАМОС-7» у пациентов до и после промывания небных миндалин, представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Средние значения показаний каждого ИП у больных до консервативного лечения и после

№ ИП	До промывания (39 чел.)	После промывания (39 чел.)
1	154±14	95±9
2	218±40	89±15
3	61±6	44±7
4	16±6	72±34
5	85±8	43±7
6	154±23	79±13
7	119±20	90±15
8	168±25	91±13
9	196±24	86±14
10	76±13	106±62
11	34±10	74±24
12	132±19	110±21
13	154±16	102±19
14	129±12	94±25
15	146±12	90±16

Продолжение таблицы 15

16	86±9	92±11
17	145±39	123±55
18	21±5	75±31
19	198±53	93±31
20	178±15	84±17
21	110±14	101±17

Средние по группе результаты ответов каждого из 5 классификаторов для пациентов до промывания и после промывания представлены в таблице 16. Ответы классификаторов приведены к расстоянию до здоровых (P3), а именно: максимальное расстояние до здоровых – 1,0, минимальное расстояние до здоровых – 0.

Таблица 16 – Результаты классификации больных до промывания и после

Метод классификации	До промывания (39 чел.)	После промывания (39 чел.)
kNN	0,9	0,4
PLS_DA	0,9	0,6
SVM	1,0	0,0
LR	1,0	0,0
DT	0,9	0,2
P3	0,9	0,2

Как видно из таблицы, P3 у пациентов до промывания составило 0,9, а P3 у пациентов после промывания P3 – 0.2.

***Исследование выдыхаемого воздуха у пациентов с хроническим
декомпенсированным тонзиллитом до и после двусторонней
тонзиллэктомии***

Был исследован выдыхаемый воздух у пациентов с декомпенсированной формой хронического тонзиллита, которым была показана операция – тонзиллэктомия (34 чел.)

Данные выдыхаемого воздуха, исследованные прибором «АРАМОС» у пациентов до и после операции, представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Средние значения показаний каждого ИП у больных до операции и после

№ ИП	До операции (35 чел.)	После операции (35 чел.)
1	141±14	26±12
2	181±35	18±12
3	85±15	170±104
4	35±10	68±27
5	93±24	89±45
6	158±40	100±58
7	114±11	127±25
8	151±21	21±10
9	173±25	14±10
10	100±32	320±158
11	39±8	80±30
12	132±36	118±90
13	163±23	109±70
14	120±14	118±24
15	151±11	28±14
16	91±16	69±23
17	114±23	131±79
18	36±7	103±31
19	177±34	137±93
20	212±46	114±75
21	104±10	102±42

Средние по группе результаты ответов каждого из 5 классификаторов для пациентов до промывания и после промывания представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Результаты классификации больных до операции и после

Метод классификации	До операции (35 чел.)	После операции (35 чел.)
kNN	1.0	0.2
PLS_DA	0.9	0.2
SVM	1.0	0.3
LR	0.9	0.2
DT	1.0	0.3
P3	1.0	0.2

Как видно из таблицы, P3 у пациентов до промывания составило 1,0, а P3 у пациентов после промывания P3 – 0,2.

Для иллюстрации в таблицах 19 и 20 показаны результаты изменения 21 ИП и классификации у больной Ж., 38 лет, ID 67, с диагнозом «Хронический декомпенсированный тонзиллит» до промывания, после промывания и в результате последующей за промыванием операции.

Таблица 19 – Показания каждого ИП у больной Ж., 38 лет, ID 67, до и после промывания, и после операции

№ ИП	До промывания	После промывания	После операции
1	108	95	77
2	115	69	52
3	92	46	23
4	15	37	100
5	62	31	19
6	69	57	46
7	95	70	62
8	108	88	77
9	198	161	41
10	82	85	102
11	21	34	69
12	60	48	42
13	165	153	40
14	87	77	47
15	183	178	51
16	122	123	162
17	63	51	40
18	46	52	300
19	71	39	23
20	173	144	25
21	92	75	72

Таблица 20 – Результаты классификации больной Ж., 38 лет, ID 67, до промывания, после промывания и после операции

Метод классификации	До промывания	После промывания	После операции
kNN	1	1	0
PLSDA	0	0	0
SVM	1	0	0
LR	1	0	0
DT	1	0	0
P3	0,8	0,2	0,0

Результаты из таблиц выше показывают высокую эффективность промывания и операции, соответственно. Представленный пример демонстрирует последовательные результаты промывания и последующей операции у пациента. Введенный показатель «расстояние до здоровых» (P3) может служить индикатором выраженности халитоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в работе данные свидетельствуют о том, что проблема халитоза больше характерна для молодых женщин в возрасте от 24 до 46 лет, в то время как для мужчин запах изо рта в большинстве случаев не является достаточным основанием для обращения к врачу. Примечательно, что статистический анализ показал отсутствие значимой разницы между ответами на вопросы анкеты у мужчин и женщин в исследуемой группе ($p > 0,05$). Это позволяет заключить, что хотя мужчины реже обращаются к врачу с проблемой халитоза, беспокоит он их в одинаковой степени, как и женщин.

Лечение хронического тонзиллита с халитозом проводилось по разработанной нами схеме. В первую очередь важно объяснить пациентам, что халитоз требует длительного лечения. Назначался курс промывания миндалин аппаратом «Тонзиллор-М» с использованием 0,3% раствора перекиси водорода, 7–10 процедур.

Включение в схему «мягких» методов медицины с применением современных иммуно- и фитопрепаратов повышало приверженность к лечению и положительно влияло на результат. После проведенного курса лечения пациентам на три месяца назначался Исмиген (иммуностимулирующее средство) по схеме: 1 таблетка под язык натошак ежедневно в течение 10 дней (3 курса) с 20-дневными интервалами между курсами.

Больные также принимали адаптоген – экстракт элеутерококка, по 20–30 капель с водой утром натошак. При повышенном артериальном давлении пациентам рекомендовалась спиртовая настойка шлемника байкальского в той же дозировке.

Основным методом купирования хронического воспаления и устранения запаха изо рта стало лечение аппаратом «Тонзиллор-М» и низкочастотный ультразвуковой фонофорез с применением антисептика Малавит-гель на небные миндалины, начиная с третьего–четвертого сеанса. Ультразвуковая кавитация жидкости, акустические течения и переменное звуковое давление способствуют

массажу небных миндалин, расширению устьев лакун и очищению их от патологического содержимого. Длительность озвучивания каждой миндалины составляла 25–30 секунд (до 60 секунд максимально).

Наблюдение за состоянием пациентов в течение 6–15 месяцев после курса терапии показало стабильные результаты: обострений заболевания не было, и запах изо рта не возобновлялся, что свидетельствует об эффективности предложенной схемы лечения.

Эффективность применения этой схемы лечения хронического тонзиллита с халитозом оценивалась на основании данных халиметрии с помощью газоанализатора «АРАМОС-7», что позволило объективно подтвердить результативность предложенной терапии.

Для иллюстрации приводим лист обследования пациентки В. (таблицы 21–22, рисунок 35).

Таблица 21 – Данные пациента

ID	39	
Фамилия	В.	
Имя	Алина	
Отчество	С.	
Возраст (полных лет)	26	
Пол	Ж	
Дата обследования	15.04.2019	15.05.2019
Состояние	До промывания	После промывания

Таблица 22 – Классификация

Тип классификатора	kNN	PLSDA	SVM	LR	DT	P3
До промывания	1	1	1	1	1	1.0
После промывания	1	0	0	0	1	0.4

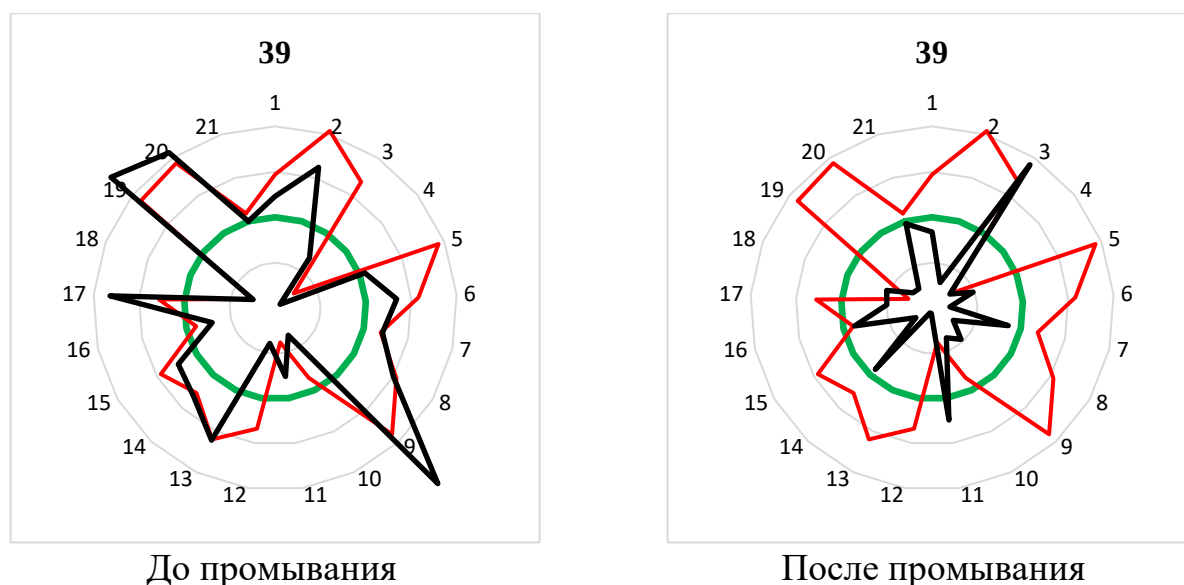


Рисунок 35 – Диаграмма обследования

На основании данных халиметрии и объективных критериев хронического тонзиллита была подтверждена эффективность разработанной схемы лечения заболевания. Для валидации метода (расчета чувствительности и специфичности) мы оценили статистическую значимость изменения уровня серосодержащих соединений в выдыхаемом воздухе у пациентов до и после лечения, а также у больных, перенесших двустороннюю тонзиллэктомию.

При повторных визитах пациенты отмечали улучшение качества жизни, проявляющееся в исчезновении болей в горле, отсутствии казеозного детрита и запаха изо рта. У 87% пациентов, прошедших курс консервативного лечения, халитоз был купирован. У больных после тонзиллэктомии запах изо рта исчезал в среднем через 2–3 недели после операции.

Таким образом, на этапе первичного обследования пациентов с хроническим тонзиллитом и халитозом рекомендуется тщательный сбор анамнеза и подбор больных с миндалинами, пригодными для санации с использованием насадок аппарата «Тонзиллор-М». Оценка уровня серосодержащих соединений в выдыхаемом воздухе должна проводиться до и после курса лечения, а также через месяц после завершения терапии, с обязательной графической фиксацией результатов.

На основании полученных данных была разработана схема диагностики и лечения хронического тонзиллита с халитозом (рисунок 36).

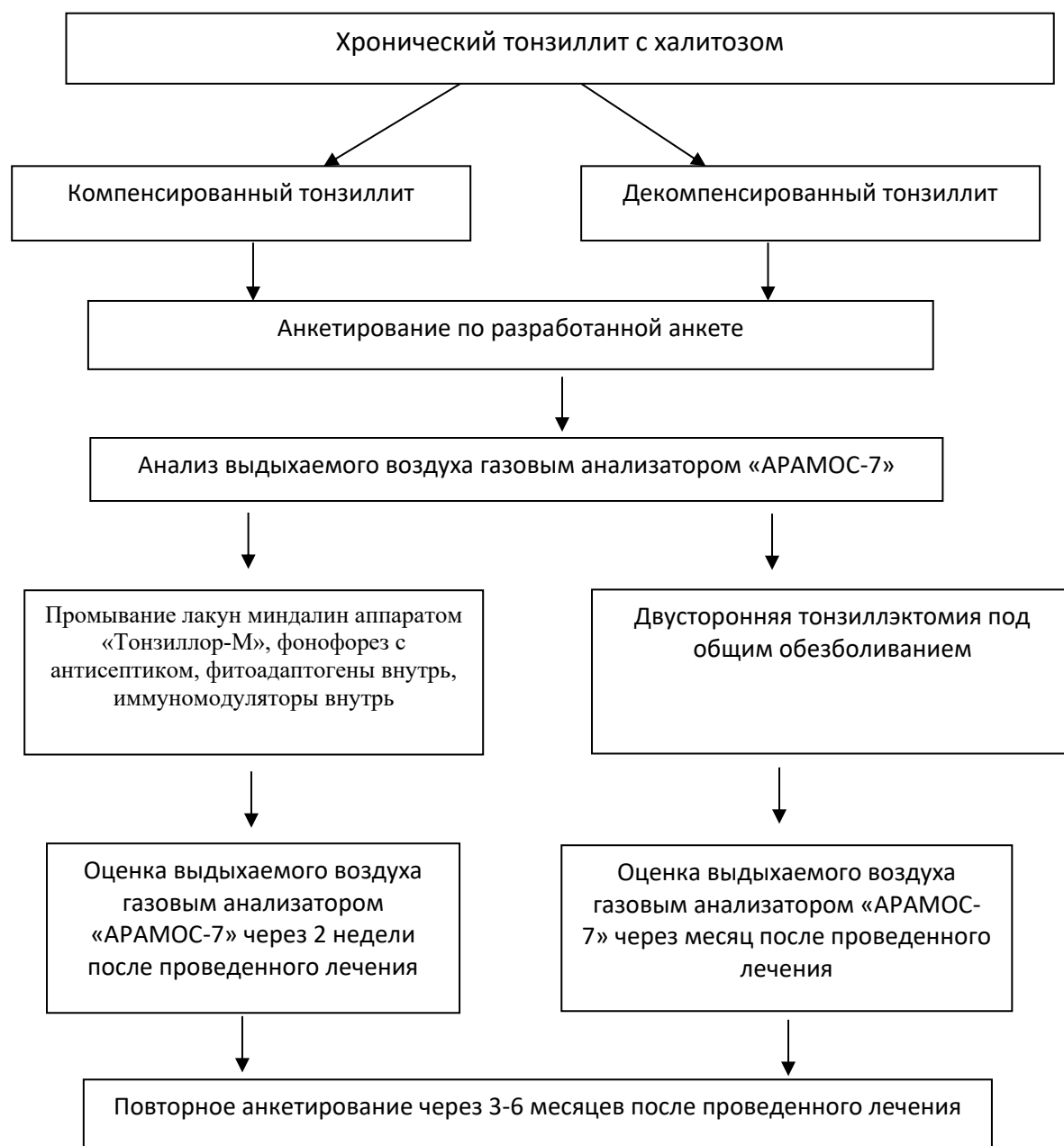


Рисунок 36 – Схема диагностики хронического тонзиллита с халитозом

ВЫВОДЫ

1. Разработанная методика оценки выдыхаемого воздуха газовым анализатором «АРАМОС-7» позволяет объективно выявлять халитоз у больных хроническим тонзиллитом, дифференцировать халитоз с халитофобией, обеспечивает защиту и безопасность медицинского персонала от инфицирования воздушно-капельными инфекциями.
2. Выявлены информационные показатели летучих соединений выдыхаемого воздуха у больных хроническим тонзиллитом с халитозом и внесены в базу данных мультисенсорного газового анализатора.
3. Клиническая эффективность ультразвуковой санации небных миндалин в сочетании с поддерживающей терапией (адаптогены, растительные средства на гелевой основе, иммуномодуляторы) способствует устранению халитоза, что приводит к улучшению качества жизни пациентов.
4. Халиметрия является эффективным методом оценки качества лечения пациентов с хроническим тонзиллитом и халитозом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Анализ газового состава выдыхаемого воздуха с помощью мультисенсорного газового анализатора «АРАМОС-7» может быть использован в качестве теста для выявления запаха изо рта и оценки эффективности проведенного консервативного лечения хронического тонзиллита с халитозом.

2. Применение анкеты-опросника у пациентов с хроническим тонзиллитом и халитозом позволяет контролировать эффективность проводимого лечения.

3. Местное воздействие на небные миндалины в следующей последовательности: промывание лакун миндалин ультразвуковым аппаратом «Тонзиллор-М» (курс 8–10 процедур), введение в ткани небных миндалин фитогеля «Малавит» методом фонофореза (курс 7 процедур), а также применение фитоадаптогенов и иммуномодулятора (исмиген) внутрь (курс 3 месяца) обеспечивает санацию небных миндалин и устраняет халитоз.

4. Анализ газового состава выдыхаемого воздуха с помощью мультисенсорного газового анализатора может дифференцировать хронический тонзиллит с халитозом от псевдохалитоза и халитофобии, что позволит направить пациента к профильным специалистам.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АСЛ-О – антистрептолизин-О

ВВ – выдыхаемый воздух

ИП – информационный показатель

ЛЖК – летучие жирные кислоты

ЛОР – патология ЛОР-органов

МТТ – медико-технические требования

ОО – органолептическая оценка

ПГ – профессиональная гигиена

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РБ – расстояние до болезни

РЗ – расстояние до здоровых

СРБ – С-реактивный белок

УПМ – условно-патогенная микрофлора

ХКТ – хронический тонзиллит, компенсированная форма

ХДТ – хронический тонзиллит, декомпенсированная форма

ХП – халиметрический показатель

ХТ – хронический тонзиллит

ЭН – электронный нос

АА – *Actinobacillus actinomycetemcomitans*

FN – *Fusobacterium nucleatum*

PI – *Prevotella intermedia*

p – статистическая значимость различий

r – ранговый r-критерий Спирмена

SM – *Solobacterium moorei*

t – критерий Стьюдента

VSC – volatile sulfur compounds (летучие сернистые соединения)

χ^2 – хи-квадрат

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бахмутов, Д.Н. Халитоз при стоматологических заболеваниях / Д.Н. Бахмутов, О.И. Харченко, О.О. Янушевич // Стоматология. – 2012. – Т. 91, № 1. – С. 13-15.
2. Гажева, С.И. Влияние хронической болезни почек на состояние слизистой оболочки полости рта / С.И. Гажева, В.Е. Загайнов, Н.А. Иголкина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. – С. 1-7.
3. Голубев, А.Ю. Халитоз у больных с хроническим тонзиллитом / А.Ю. Голубев, Е.И. Муратова // Российская оториноларингология. – 2018. – № 5. – С. 27-30.
4. Горобец, С.М. Стоматологические аспекты проявления нежелательных лекарственных реакций / С.М. Горобец, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – Т. 21, № 3. – С. 166-173.
5. Губергриц, Н.Б. Синдром халитоза в клинической практике / Н.Б. Губергриц, Н.В. Беляева, А.Е. Ключков [и др.] // Вестник Клуба панкреатологов. – 2019. – № 1. – С. 73-77.
6. Иванова, Л.А. Халитоз у пациентов с суперинвазионным описторхозом / Л.А. Иванова, И.В. Иванов, М.С. Мамонтова // Медицинская наука и образование Урала. – 2013. – № 14. – С. 18-21.
7. Карпищенко, С.А. Возможности коррекции халитоза при хроническом тонзиллите / С.А. Карпищенко, Г.В. Лавренова, О.П. Малай [и др.] // Врач. – 2017. – № 2. – С. 50-52.
8. Карпищенко, С.А. Диагностика халитоза у больных хроническим тонзиллитом с помощью мультисенсорного газоанализатора / С.А. Карпищенко, И.Э. Джагацпанян, Г.В. Лавренова [и др.] // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. – 2020. – Т. 26, № 4. – С. 74-83.
9. Каспранская, Г.Р. Хронический тонзиллит: разные взгляды на старую проблему / Г.Р. Каспранская, А.С. Лопатин // Медицинский совет. – 2013. – № 5-6. – С. 69-71.

10. Киселев, А.Б. Новое в лечении хронических очагов инфекции ротоглотки при полиморбидной патологии / А.Б. Киселев, В.А. Чаукина, О.В. Андамова [и др.] // Врач. – 2016. – № 11. – С. 17-19.
11. Кротов, Ю.А. Лечение хронического тонзиллита низкочастотным ультразвуком, из опыта 20-летней работы / Ю.А. Кротов, К.И. Нестерова, О.С. Лобанова [и др.] // Российская оториноларингология. – 2002. – № 2. – С. 81-83.
12. Крюков, А.И. Роль микробиоты при хронической воспалительной патологии ЛОР-органов / А.И. Крюков, Н.Л. Кунельская, Г.Б. Шадрин [и др.] // Consilium Medicum. – 2017. – № 19. – С. 52-56.
13. Крюков, А.И. Хронический тонзиллит и заболевания пародонта / А.И. Крюков, Е.К. Кречина, А.С. Товмасын [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2023. – Т. 88, № 1. – С. 27-34.
14. Лавренова, Г.В. ЛОР-патология как причина халитоза / Г.В. Лавренова, С.А. Карпищенко, О.Г. Куликова // Врач. – 2015. – № 11. – С. 2-4.
15. Лавренова, Г.В. Обоснование консервативного лечения хронического тонзиллита у лиц старших возрастных групп методами «мягкой» терапии / Г.В. Лавренова, К.И. Нестерова, К.В. Яременко [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2016. – № 5. – С. 59-61.
16. Максимова, Е.В. Галитоз как медико-социальная проблема / Е.В. Максимова, Н.С. Стецюк, Е.О. Шелихова // Крымский терапевтический журнал. – 2020. – № 1. – С. 32-32.
17. Мальцева, Г.С. Острый фарингит: возможности локальной терапии / Г.С. Мальцева // Consilium Medicum. – 2012. – Т. 14, № 11. – С. 38-41.
18. Мальцева, Г.С. Системная антибактериальная терапия при хроническом тонзиллите / Г.С. Мальцева, С.В. Рязанцев // Российская оториноларингология. – 2009. – № 3. – С. 149-156.
19. Махмудов, Р.Ч. Перспективы консервативного лечения хронического тонзиллита с учетом морфофункциональных изменений / Р.Ч. Махмудов, С.М. Запольский, Е.В. Безрукова [и др.] // Материалы медицинского форума «II неделя

образования в Елизаветинской больнице». – СПб.: ГБУЗ Елизаветинская больница, 2018. – С. 87-89.

20. Начаров, П.В. Анализ газового состава выдыхаемого воздуха в дифференциальной диагностике хронического тонзиллита / П.В. Начаров, И.Э. Джагацпаян, А.А. Корнеев // Байкальский медицинский журнал. – 2015. – Т. 139, № 8. – С. 12-15.

21. Нестерова, К.И. Низкочастотный ультразвук в комплексной терапии грибкового тонзиллита / К.И. Нестерова // Российская оториноларингология. – 2002 – № 2 (2). – С. 94-97.

22. Полевая, Н. Халитоз: диагностика, лечение, профилактика / Н. Полевая, Н. Елисеева // Стоматолог (научно-практический журнал МГМСУ). – 2005. – № 3. – С. 33-37.

23. Полупроводниковые сенсоры в физико-химических исследованиях / И.А. Мясников, В.Я. Сухарев, Л.Ю. Куприянов, С.А. Завьялов; [отв. ред. С.Ф. Тимашев]; АН СССР, Отд-ние общ. и техн. химии, Н.-и. физ.-хим. ин-т им. Л.Я. Карпова. – М.: Наука, 1991. – 326 с.

24. Рязанцев, С.В. Современные методы лечения хронического тонзиллита / С.В. Рязанцев, Н.В. Еремина, К.Ю. Щербань // Медицинский совет. – 2017. – № 19. – С. 68-72.

25. Саакян, Б.С. Галитоз. Внутриротовые причины, принципы местного лечения / Б.С. Саакян, С.А. Гюрджинян, С.С. Саакян // Авиценна. – 2018. – № 17. – С. 39-43.

26. Тулупов, Д.А. Галитоз при хронической лор-патологии у детей / Д.А. Тулупов, Д.Н. Бахмутов, Е.П. Карпова // Вестник оториноларингологии. – 2013. – № 5. – С. 59-61.

27. Хитров, В.Ю. Галитоз медицинская и социальная проблема / В.Ю. Хитров, А.И. Заболотный // Практическая медицина. – 2009. – № 33. – С. 12-17.

28. Хронический тонзиллит и ангина. Иммунологические и клинические аспекты / Под ред. профессоров С.А. Карпищенко, В.М. Свистушкина. – Издание четвертое исправленное и дополненное. – СПб.: Диалог, 2020. – 304 с.

29. Цепов, Л.М. Неприятный запах изо рта: междисциплинарная проблема / Л.М. Цепов, Е.Л. Цепова, А.Л. Цепов // Пародонтология. – 2010. – № 3(56). – С. 3-5.
30. Aas, J.A. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity / J.A. Aas, B.J. Paster, L.N. Stokes [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2005. – Vol. 43. – P. 5721-5732.
31. ADA council on scientific affairs. Oral malodor // J Am Dent Assoc. – 2003. – Vol. 134. – P. 209-214.
32. Al-Abbasi, A.M. Tonsillectomy for the treatment of halitosis / A.M. Al-Abbasi // Niger J. Med. – 2009. – Vol. 18. – P. 295-298.
33. Amieva-Wang, N.E. A Practical Guideto Pediatric Emergency Medicine: Caring for Children in the Emergency Department / N.E. Amieva-Wang, J. Shandro, A. Sohoni, B. Fassl. – Cambridge: Cambridge University Press, 2011. – 205 p.
34. Anand, P.S. Are dental plaque, poor oral hygiene and peridontal disease associated with Helicobacter pylori infection? / P.S. Anand, K. Nandakumar, K.T. Shenoy // J. Periodontol. – 2006. – Vol. 77. – P. 692-698.
35. Anasai, T. Tonsillolith as a halitosis-inducing factor / T. Anasai, T. Takehara // Br. Dent. J. – 2005. – Vol. 198. – P. 263-264.
36. Apte, N.K. Will tonsillectomy become obsolete? / N.K. Apte // Bombay Hosp J. – 2001. – Vol. 43. – P. 300.
37. Attia, E.L. Halitosis Review Article / E.L. Attia, K.G. Marshall // CMA Journal. – 1982. – Vol. 126. – P. 1281-1285.
38. Aydin, M. Halitosis: a new definition and classification / M. Aydin, M. Ferguson // Br Dent J. – 2014. – Vol. 217(1). – P. E1.
39. Balakrishnama, S. Linear Discriminant Analysis – A Brief Tutorial / S. Balakrishnama, A. Ganapathiraju // Institute for Signal and Information Processing. – 1998. – Vol. 18. – P. 1-8.
40. Becker, D.J. A comparison of high and low-fat meals on postprandial esophageal acid exposure / D.J. Becker, J. Sinclair, D.O. Castell [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 1989. – Vol. 84. – P. 782-786.

41. Benedek, P. Exhaled biomarker pattern is altered in children with obstructive sleep apnoea syndrome / P. Benedek, Z. Lázár, A. Bikov [et al.] // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2013. – Vol. 77, № 8. – P. 1244-1247.
42. Bochnia, M. Manifestacje oto-ryno-faryngo-logiczne refluku pozaprzęłkowego / M. Bochnia, A. Jabłonka-Strom. – Article in Press, 2007.
43. Bollen, C.M. Halitosis: a multidisciplinary problem / C.M. Bollen, E.H. Rompen, J.P. Demenez // *Rev. Med. Liege.* – 1999. – Vol. 54. – P. 32-36.
44. Bollen, C.M. Halitosis: the multidisciplinary approach / C.M. Bollen, T. Beikler // *International Journal of Oral Science.* – 2012. – Vol. 4(2). – P. 55-63.
45. Bosy, A. Oral malodor: philosophical and practical aspects / A. Bosy // *J. Can. Dent. Assoc.* – 1997. – Vol. 63. – P. 196-201.
46. Bruzewicz-Mikłaszewska, B. Microbiological aspects of halitosis / B. Bruzewicz-Mikłaszewska, I. Urbanowicz, H. Owczarek // *Dent. Med. Probl.* – 2003. – Vol. 40. – P. 117-120.
47. Caldas, M.P. Tonsillolith – report of an unusual case / M.P. Caldas, E.G. Neves, F.R. Manzi [et al.] // *Br. Dent. J.* – 2007. – Vol. 202. – P. 265-267.
48. Campisi, G. Halitosis: could it be more than more bad breath? / G. Campisi, A. Musciotto, O. DiFede [et al.] // *Intern Emerg Med.* – 2011. – Vol. 6. – P. 315-319.
49. Carmona, T. Extraoral etiology of halitosis / T. Carmona, J. Limeres, P. Diz Dios [et al.] // *Me Oral.* – 2001. – Vol. 6. – P. 40-47.
50. Chalmers, J.M. Caring for Oral Health in Australian Residential Care / J.M. Chalmers, A.J. Spencer, P.L. King [et al.]. – Canberra, ACT: Australian institute of health and welfare, 2009.
51. Chang, C.Y. Coblation cryptolysis to treat tonsil stones: a retrospective case series / C.Y. Chang, R. Thrasher // *Ear Nose Throat J.* – 2012. – Vol. 91. – P. 238-254.
52. Cohen, P.R. Tonsillar actinomycosis mimicking a tonsillolith: colonization of the palatine tonsil presenting as a foul-smelling, removable, unilateral, giant tonsillar concretion / P.R. Cohen, J.A. Tschen // *Int J Dermatol.* – 2010. – Vol. 49. – P. 1165-1168.

53. Cooper, M.M. Tonsillar calculi. Report of a case and review of the literature / M.M. Cooper, J.J. Steinberg, M. Lastra [et al.] // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* – 1983. – Vol. 55. – P. 239-243.
54. Cunningham, P. k-Nearest Neighbor Classifiers. Technical Report UCD-C SI-2007-4 / P. Cunningham, S.J. Delany // *Mult Classif Syst.* – 2007. – Vol. 54. – doi: 10.1145/3459665.
55. Dal Rio, A.C. CO2 laser cryptolysis by coagulation for the treatment of halitosis / A.C. Dal Rio, C.A. Passos, J.H. Nicola [et al.] // *Photomed Laser Surg.* – 2006. – Vol. 24. – P. 630-636.
56. Dal Rio, A.C. Halitosis: an assessment protocol proposal / A.C. Dal Rio, E.M. Nicola, A.R. Teixeira // *Rev Bras Otorrinolaringol.* – 2007. – Vol. 73(6). – P. 835-842.
57. Dal Rio, C. Relationship between the presence of tonsilloliths and halitosis in patients with chronic caseous tonsillitis / C. Dal Rio, A.R. Franchi-Teixeira, E.M. Nicola // *British Dental Journal.* – 2008. – Vol. 204(2). – P. 4.
58. De Boevere, E.H. Assessing the contribution of anaerobic microflora of the tongue to oral malodor / E.H. De Boevere, W.J. Loesche // *J. Am. Dent. Assoc.* – 1995. – Vol. 126. – P. 1384-1393.
59. De Jong, M.H. Growth of oral streptococcus species and *Actinomyces viscosus* in human saliva / M.H. De Jong, J.S. Van Der Hoeven, J.H. Van Os [et al.] // *Appl. Environ Microbiol.* – 1984. – Vol. 47. – P. 901-904.
60. De Jong, M.H. The growth of oral bacteria on saliva / M.H. De Jong, J.S. Van Der Hoeven // *J. Dent. Res.* – 1987. – Vol. 66. – P. 498-505.
61. Di Fede, O. Oral manifestations in patients with gastro-oesophageal reflux disease: a single-center casecontrol study / O. Di Fede, C. Di Liberto, G. Occhipinti [et al.] // *Journal of Oral Pathology and Medicine.* – 2008. – Vol. 37. – P. 336-340.
62. Donaldson, A.C. Microbiological culture analysis of the tongue anaerobic microflora in subject with and without halitosis / A.C. Donaldson, D. Kenzie, M.P. Riggio [et al.] // *OralDis.* – 2005. – Vol. 11. – P. 61-63.

63. Dziechciarz, P. Halitoza-chorobagastroenterologiczna? *Pediatrica Współczesna* / P. Dziechciarz, A. Horvath // *Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka*. – 2009. – Vol. 11. – P. 37-39.
64. Dziedzic, A. The impact of coronavirus infectious disease 19 (COVID-19) on oral health / A. Dziedzic, R. Wojtyczka // *Oral Dis.* – 2021. Vol. 27(3). – P. 703-706.
65. Faria, S.F. Self-perceived and self-reported breath odour and the wearing of face masks during the COVID-19 pandemic / S.F. Faria, F.O. Costa, A. Godinho Pereira // *Oral Dis.* – 2022. – Vol. 28(2). – P. 2406-2416.
66. Feller, L. Halitosis: a review / L. Feller, E. Blignaut // *SADJ.* – 2005. – Vol. 60. – P. 17-19.
67. Ferguson, M. Halitosis and the Tonsils / M. Ferguson, M. Aydin, J. Mickel // *Otolaryngology. Head and Neck Surgery.* – 2014. – Vol. 151(4). – P. 567-574.
68. Filippi, A. Real and psychological halitosis— findings, diagnoses and outcomes of a halitosis clinic / A. Filippi, N. Muller // *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* – 2006. – Vol. 116. – P. 129-135.
69. Finkelstein, Y. Laser cryptolysis for the treatment of halitosis / Y. Finkelstein, Y.P. Talmi, D. Ophir // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2004. – Vol. 131. – P. 372-377.
70. Fletcher, S.M. Chronic halitosis from tonsilloliths: a common etiology / S.M. Fletcher, P.A. Blair // *J La State Med Soc.* – 1988. – Vol. 140. – P. 7-9.
71. Gagnier, J.J. The CARE guidelines: consensus-based clinical case reporting guideline development / J.J. Gagnier, G. Kienle, D.G. Altman [et al.] // *BMJ Case Rep.* – 2013. – Vol. 2013. – doi: 10.1136/bcr-2013- 201554.
72. Galli, L. Biofilm by *Haemophilus influenzae* isolated from adeno-tonsil tissue samples, and its role in recurrent adeno-tonsillitis / L. Galli, N. Cal, F. Arditol [et al.] // *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* – 2007. – Vol. 27. – P. 134-138.
73. Gancarz, R. Gram Negative Microorganisms and Oral Malodor / R. Gancarz, I. Mikłaszewska, I. Maliszewska [et al.] // *Dent. Med. Probl.* – 2004. – Vol. 41. – P. 235-239.

74. Gebara, E.C. Persistence of *Helicobacter pylori* in the oral cavity after systemic eradication therapy / E.C. Gebara, C.M. Faria, C. Pannuti [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2006. – Vol. 33. – P. 329-333.
75. Goldberg, S. Association of diamines with oral malodor / S. Goldberg, A. Kozlovsky, M. Resenberg. – Ramot. Publishing, 1995. – P. 71-86.
76. Goldberg, S. Cadaverine as a putative component of oral malodor / S. Goldberg, A. Kozlovsky, D. Gordon [et al.] // *J. Dent. Res.* – 1994. – Vol. 73. – P. 1168-1172.
77. Goldberg, S. Isolation of Enterobacteriaceae from the mouth and potential association with malodor / S. Goldberg, H. Cardash, H. Browning [et al.] // *J. Dent. Res.* – 1997. – Vol. 76. – P. 1770-1775.
78. Gordon, D.F. Studies of the predominant cultivable microorganisms from the human tongue / D.F. Gordon, R.J. Gibbons // *Arch. Oral Biol.* – 1966. – Vol. 11. – P. 622-632.
79. Greenstein, R.B. Reduction of oral malodor by oxidizing lozenges / R.B. Greenstein, S. Goldberg, S. Marku-Cohen [et al.] // *J. Periodontol.* – 1997. – Vol. 68. – P. 1176-1181.
80. Haas, A.N. Effect of tongue cleansing on morning oral malodour in periodontally healthy individuals / A.N. Haas, E.M. Silveira, C.K. Rösing // *Oral Health Prev Dent.* – 2007. – Vol. 5(2). – P. 89-94.
81. Hakim, M. Diagnosis of head and neck cancer from exhaled breath / M. Hakim, S. Billan, U. Tisch // *Br. J. Cancer. Nature Publishing Group.* – 2011. – Vol. 104, № 10. – P. 1649-1655.
82. Hampelska, K. The Role of Oral Microbiota in Intra-Oral Halitosis / K. Hampelska, M.M. Jaworska, Z.L. Babalska [et al.] // *Journal of Clinical Medicine.* – 2020. – Vol. 9(8). – P. 24-84.
83. Haraszthy, V.I. Identification of oral bacterial species associated with halitosis / V.I. Haraszthy, J.J. Zambon, P.K. Sreenivasan [et al.] // *JADA.* – 2007. – Vol. 138. – P. 1113-1120.

84. Hartley, M.G. Assessment of impressed toothbrush as a method of sampling tongue microbiota / M.G. Hartley, M. El-Maayatah, C. Kenzie [et al.]. – Leuven University Press, Leuven, 1996. – P. 123-134.
85. Harvey-Woodworth, C.N. Dimethylsulphidemia: the significance of dimethyl sulphide in extra-oral, blood borne halitosis / C.N. Harvey-Woodworth // *Br Dent J.* – 2013. – Vol. 214. – P. E20.
86. Hoshi, K. Gastrointestinal diseases and halitosis: association of gastric *Helicobacter pylori* infection / K. Hoshi, Y. Yamano, A. Mitsunaga [et al.] // *Int. Dent. J.* – 2002. – Vol. 3. – P. 207-211.
87. Hughes, F.J. Oral malodour – a review / F.J. Hughes, R. McNab // *Arch Oral Biol.* – 2008. – Vol. 53 (Suppl 1). – P. S1-7.
88. Ieradi, E. Halitosis and *Helicobacter pylori*: a possible relationship / E. Ieradi, A. Amoruso, T. La Notte // *Dig. Dis. Sci.* – 1998. – Vol. 43. – P. 2733-2737.
89. Ishihara, K. Oral bacteria inhibit *Helicobacter pylori* growth / K. Ishihara, T. Miura, R. Kimizuka [et al.] // *FEMS Microbiol. Lett.* – 1997. – Vol. 152. – P. 355-361.
90. Ito, S. Hyperammonaemia and *Helicobacter pylori* / Ito S, Miyaji H, Azuma T, [et al.] // *Lancet.* – 1995. – Vol. 346(8967). – P. 124-125.
91. Iwakura, M. Clinical characteristics of halitosis: differences in two patient groups with primary and secondary complaints of halitosis / M. Iwakura, Y. Yasuno, M. Shimura // *J Dent Res.* – 1994. – Vol. 73(9). – P. 1568-1574.
92. Iwanicka-Grzegorek, E. Subjective patients' opinion and evaluation of halitosis using halimeter and organoleptic scores / E. Iwanicka-Grzegorek, J. Michalik, J. Kepa [et al.] // *Oral Dis.* – 2005. – Vol.11(1). – P. 86-88.
93. Iwanicka-Grzegorek, K. Comparison of ninhydrin method of detecting amine compounds with other methods of halitosis detection / K. Iwanicka-Grzegorek, E. Lipowska, J. Kepa [et al.] // *OralDis.* – 2005. – Vol. 11(1). – P. 37-39.
94. Janczewski, G. *Otolaryngologia praktyczna T. II* / G. Janczewski. – Gdańsk: Via Medica, 2007. – 72 p.
95. Jańczuk, Z. JańczukZbigniew, *Próchnicazębów: zapobieganie, klinika i leczenie* / Z. Jańczuk. – Warszawa: Wydaw. Lekarskie PZWL, 1994.

96. Kapoor, U. Halitosis: current concepts on etiology, diagnosis and management / U. Kapoor, G. Sharma, M. Juneja [et al.] // *Eur J. Dent.* – 2016. – Vol. 10(02). – P. 292-300.
97. Kato, H. Quantitative detection of volatile sulfur compound-producing microorganisms in oral specimens using real-time PCR / H. Kato, A. Yoshida, S. Awano [et al.] // *Oral Dis.* – 2005. – Vol. 11(1). – P. 67-71.
98. Katsinelos, P. Eradication therapy in *Helicobacter pylori*-positive patients with halitosis: long term outcome / P. Katsinelos, K. Tziomalos, G. Chatzimavroudis // *Med. Princ. Pract.* – 2007. – Vol. 16. – P. 19-123.
99. Kazor, C.E. Diversity of bacterial populations on the tongue dorsa of patients with halitosis and healthy patients / C.E. Kazor, P.M. Mitchell, A.M. Lee [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology.* – 2003. – Vol. 41. – P. 558-563
100. Kepa-Prokopienko, J. Halitosis-etiology, classification and epidemiology on the basis of current literature / J. Kepa-Prokopienko, E. Iwanicka-Grzegorek, E. Michalik // *NowaStomatol.* – 2005. – Vol. 1. – P. 41-43.
101. Kinberg, S. The gastrointestinal aspects of halitosis / S. Kinberg, M. Stein, N. Zion [et al.] // *Canadian Journal of Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 24(9). – P. 552-556.
102. Kleinberg, I. Biological basis of oral malodor or formation / I. Kleinberg, M. Codipilly. – Ramot. Publishing, 1995. – P. 13-40.
103. Kleinberg, I. Salivary and Metabolic factors involved in oral malodor formation / I. Kleinberg, G. Westbay // *J Periodontol.* – 1992. – Vol. 63(9). – P. 768-775.
104. Koshimune, S. Low salivary flow and volatile sulfur compounds in mouth air / S. Koshimune, S. Awano, K. Gohara [et al.] // *OralSurg. OralMed. Pathol. OralRadiol. Endod.* – 2003. – Vol. 96. – P. 38-41.
105. Kostka, E. Tongue coating, mouthed or, gustatorysense disorder – earlier and new treatment options by means of tongue scraper / E. Kostka, C. Wittekindt, O. Guntinas-Lichius // *Laryngo-rhino-otologie.* – 2008. – Vol. 87. – P. 546-550.
106. Kot, I. Fetor ex ore-halitosis / I. Kot, K. Kot // *Czasstomatol.* – 1985. – Vol. 38. – P. 93-98.

107. Kozlovskiy, A. Correlation between the BANA Test and Oral Malodor Parameters / A. Kozlovskiy, D. Gordon, I. Gelernter [et al.] // J. Dent. Res. – 1994. – Vol. 73. – P. 1036-1042.
108. Krespi, Y.P. Laser tonsil cryptolysis: in-office 500 cases review / Y.P. Krespi, V. Kizhner // Am J Otolaryngol. – 2013. – Vol. 34. – P. 420-424.
109. Krespi, Y.P. The relationship between oral malodor and volatile sulfur compound-producing bacteria / Y.P. Krespi, M.G. Shrimme, A. Kacker // Otolaryngology – Head and Neck Surgery. – 2006. – Vol. 135(5). – P. 671-676.
110. Krespi, Y.P. Tonsils cryptolysis using CO2 swiftlase / Y.P. Krespi, E.H. Ling // Op Tech Otolaryngol Head Neck Surg. – 1994. – Vol. 5. – P. 294-297.
111. Lee, C.H. The relationship between volatile sulfur compounds and major halitosis-inducing factors / C.H. Lee, H.S. Kho, S.C. Chung [et al.] // J. Periodontol. – 2003. – Vol. 74. – P. 32-37.
112. Lee, H. Volatile sulfur compounds produced by *Helicobacter pylori* / H. Lee, H.S. Kho, J.W. Chung [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 40. – P. 421-426.
113. Lee, P.P. The aetiology and treatment of oral halitosis: an update / P.P. Lee, W.Y. Mak, P. Newsome // Hong Kong Med J. – 2004. – Vol. 10(6). – P. 414-418.
114. Leopold, J.H. Comparison of classification methods in breath analysis by electronic nose / J.H. Leopold, L.D.J. Bos, P.J. Sterk [et al.] // J. Breath Res. – 2015. – Vol. 9, № 4. – P. 046002.
115. Levine, M.J. Structural aspects of salivary glycoproteins / M.J. Levine, M.S. Reddy, L.A. Tabak [et al.] // J Dent Res. – 1987. – Vol. 66(2). – P. 436-441.
116. Lewoniewski, W. Quality and importance of Wikipedia articles in different languages / W. Lewoniewski, K. Węcel, W. Abramowicz // Information and Software Technologies: 22nd International Conference, ICIST 2016, Druskininkai, Lithuania, October 13-15, 2016, Proceedings 22. – Springer International Publishing, 2016. – P. 613-624.
117. Loeschew, J. Microbiology and treatment of halitosis / J. Loeschew, E. Kazorc // Periodontology. – 2000. – Vol. 25. – P. 256-279.

118. Lubbert, C. Tonsillar actinomycosis as a rare cause of oral malodor. Diagnosis beyond a gastroenterologist's nose / C. Lubbert, J.G. Albert, M. Hainz [et al.] // *Med Klin (Munich)*. – 2009. – Vol. 104. – P. 480-483.
119. Lucente, F.E. Bad breath / F.E. Lucente, J.L. Werber, T.N. Guffin // *Essentials of otolaryngology* / F.E. Lucente, S.M. Sobol, eds. – 3d ed. – New York: Raven, 1993. – P. 275-276.
120. Marikutsa, A.V. Active sites on the surface of nanocrystalline semiconductor oxides ZnO and SnO₂ and gas sensitivity / A.V. Marikutsa, N.A. Vorobeva, M.N. Rummyantseva [et al.] // *Russian Chemical Bulletin*. – 2017. – Vol. 66, № 10. – P. 1728-1764.
121. Marshall, B.J. Attempt to fulfill Koch's postulates for pyloric *Campylobacter* / B.J. Marshall, J.A. Armstrong, D.B. Gechie [et al.] // *Med. J. Aust.* – 1985. – Vol. 142. – P. 436-469.
122. Mathew, J. Detection and measurement of oral malodour in periodontitis patients / J. Mathew, K.L. Vanada // *Ind. J. Dent. Res.* – 2006. – Vol. 17. – P. 2-6.
123. Mazzone, P.J. Diagnosis of lung cancer by the analysis of exhaled breath with a colorimetric sensor array / P.J. Mazzone // *Thorax*. – 2007. – Vol. 62, № 7. – P. 565-568.
124. McDowell, D. Diagnosing and treating halitosis / D. McDowell // *J Am Dent Assoc.* – 1993. – Vol. 124. – P. 55-64.
125. Meningaud, J.P. Halitosis in 1999 / J.P. Meningaud, F. Bado, E. Fave [et al.] // *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.* – 1999. – Vol. 100. – P. 240-244.
126. Mitchell, S.C. Trimethylaminuria (fish-odour) and oral malodour / S.C. Mitchell // *OralDis.* – 2005. – Vol. 11(1). – P. 10-13.
127. Miyazaki, H. Tentative classification of halitosis and its treatment needs / H. Miyazaki, M. Arao, K. Okamura [et al.] // *Niigata Dent J.* – 1999. – Vol. 32. – P. 7-11.
128. Moshkowitz, M. Halitosis and gastroesophageal reflux disease: a possible association / M. Moshkowitz, N. Horowitz, N. Leshno // *OralDis.* – 2007. – Vol. 13. – P. 581-585.

129. Myers, N.E. Tonsilloliths a common finding in pediatric patients / N.E. Myers, J.M. Compliment, J.C. Post [et al.] // Nurse Pract. – 2006. – Vol. 31. – P. 53-54.
130. Namera, T.F. The role of microorganisms in the production of oral malodour / T.F. Namera, J.F. Alexander, M. Lee // OralSurg. OralMed. OralPathol. – 1972. – Vol. 34. – P. 41-48.
131. Oeding, M. Halitosis: Breath Behaving Badly. The Dental Learning Network / M. Oeding. – The Academy of Dental Learning and OSHA Training, 2005.
132. Orendorz-Frączkowska, K. Badaniamikrobiologiczne w przewlekłym ropnym zapaleniu migdałków podniebiennych u dzieci / K. Orendorz-Frączkowska, M. Bochnia // Nowa Pediatriaszeyt. – 1999. – Vol. 17. – P. 140-141.
133. Orrico, S.R. Influence of age on the reactivity of the BANA test among Brazilian children / S.R. Orrico, B.E. de Toledo, L. Fonseca [et al.] // Braz Dent J. – 1992. – Vol. 2. – P. 115-122.
134. Paradowska, A. Halitoza – przeglądpiśmiennictwa Czas / A. Paradowska, K. Sławecki // Stomatol. – 2008. – Vol. 61. – P. 815-822.
135. Paradowska, A. Self-perception of halitosis among students of Wrocław Medical University / A. Paradowska, B. Marczewski, E. Pawłowska-Cierniak // Adv. Clin. Exp. Med. – 2007. – Vol. 16. – P. 543-548.
136. Passos, C.A. Criptólise por Coagulação com Laser de CO2 em Tonsilite Crônica Caseosa: método conservador e resultados / C.A. Passos, F.M.Z. Oliveira, J.H. Nicola [et al.] // Rev Bras Otorrinolaringol. – 2002. – Vol. 68. – P. 405-410.
137. Passos, C.A. Histopathological evaluation in biopsies of palatine tonsils submitted to cryptolysis by coagulation with CO2 laser for treatment of chronic caseous tonsillitis / C.A. Passos, A. Altemani, J.H. Nicola [et al.] // PhotomedLaserSurg. – 2004. – Vol. 22. – P. 211-212.
138. Patel, J. Necrotizing periodontal disease: oral manifestation of COVID-19 / J. Patel, J. Woolley // Oral Dis. – 2020. – Vol. 27(3). – P. 768.
139. Person, S. The capacity of subgingival species to produce volatile sulfur compounds in human serum / S. Person, R. Claesson, J. Carlsson // Oral. Microbiol. Immunol. – 1989. – Vol. 4. – P. 169-172.

140. Persson, S. The formation of hydrogen sulfid and methyl mercaptan by oral bacteria / S. Persson, M.B. Edlund, R. Claesson [et al.] // Oral Microbiol. Immunol. – 1990. – Vol. 5. – P. 195-201.
141. Piltcher, O.B. Antibiotic use in tonsillectomies: therapeutic or prophylactic? Requiredorecessive? / O.B. Piltcher, F.B. Scarton // Braz J Otorhinolaryngol. – 2005. – Vol. 71. – P. 689-690.
142. Queiroz, C.S. Relationship between stressful situations, salivary flow rate and oral volatile sulfur-containing compounds / C.S. Queiroz, M.F. Hayacibara, C.P. Tabchoury [et al.] // Eur J Oral Sci. – 2002. – Vol. 110(5). – P. 337-340.
143. Quirynrn, M. Characteristic of, 2000 patients who visited a halitosis clinic / M. Quirynrn, J. Dadamio, S. Van den velde [et al.] // J. Clin. Peridontol. – 2009. – Vol. 36. – P. 970-975.
144. Radosz-Komoniewska, H. Bacterial Flora in pharyngitis and tonsillitis / H. Radosz-Komoniewska, D. Rogala-Zawada, M. Zientara [et al.] // Med. DoswMicrobiol. – 1998. – Vol. 50. – P. 63-68.
145. Rayman, S. Halitosis among racially diverse populations: an update / S. Rayman, K. Alms // Int. J. Dent. Hygiene. – 2008. – Vol. 6. – P. 2-7.
146. Rio, A.C. Relationship between the presence of tonsilloliths and halitosis in patients with chronic cases of tonsillitis / A.C. Rio, A.R. Franchi-Teixeira, E.M. Nicola // Br. Dent. J. – 2008. – Vol. 204. – P. E4.
147. Rosenberg, M. Association among bad breath, body mass index, and alcohol intake / M. Rosenberg, T. Knaan, D. Cohen // J. Dent. Res. – 2007. – Vol. 86. – P. 997-1000.
148. Rosenberg, M. Clinical assessment of bad breath: Current Concepts / M. Rosenberg // JADA. – 1996. – Vol. 127. – P. 472-482.
149. Rosenberg, M. Halitosis measurement by an industrial sulphide monitor / M. Rosenberg, I. Septon, I. Eli [et al.] // J. Periodontol. – 1991. – Vol. 62. – P. 487-489.
150. Rosenberg, M. Measurement of oral malodor: current methods and future prospects / M. Rosenberg, C.A. McCulloch // J Periodontol. – 1992. – Vol. 63(9). – P. 776-782.

151. Rosenberg, M. Reproducibility and sensitivity of oral malodor measurements with a portable sulphide monitor / M. Rosenberg, G.V. Kulkarni, A. Bosy [et al.] // J. Dent. Res. – 1991. – Vol. 70. – P. 1436-1440.
152. Rosenberg, M. Self-estimation of oral malodor / M. Rosenberg, A. Kozlovsky, I. Gelernter [et al.] // J Dent Res. – 1995. – Vol. 74(9). – P. 1577-1582.
153. Rosenberg, M. The science of bad breath / M. Rosenberg // Sci. Am. – 2002. – Vol. 286. – P. 72-79.
154. Sanz, M. Fundamentals of breath malodour / M. Sanz, S. Roldan, D. Herrera // J. Contemp. Dent. Pract. – 2001. – Vol. 15. – P. 1-7.
155. Scully, C. Breath odor: etiopathogenesis, assessment and management / C. Scully, M. El-Maayatah, S.R. Porter [et al.] // Eur. J. OralSci. – 1997. – Vol. 105. – P. 287-293.
156. Scully, C. Oral and Maxillofacial Medicine: The Basis of Diagnosis and Treatment / C. Scully. – 3rd ed. – Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier, 2013. – 98 p.
157. Serin, E. Halitosis in patients with *Helicobacter pylori*-positive non-ulcer dyspepsia: an indication for eradication therapy / E. Serin, Y. Gumurudulu, F. Kayaselcuk // Eur. J. Intern. Med. – 2003. – Vol. 14. – P. 45-48.
158. Souto, R. Detection of *Helicobacter pylori* by polymerase chain reaction in the subgingival biofilm and saliva of non-dyspeptic periodontal patients / R. Souto, A.P. Colombo // J. Periodontol. – 2008. – Vol. 79. – P. 97-103.
159. Spielman, A.L. Halitosis. A common oral problem / A.L. Spielman, P. Bivona, B.R. Rifkin // NY State Dent. J. – 1996. – Vol. 62. – P. 36-42.
160. Sterer, N. Breath Odors. Origin, Diagnosis, and Management / N. Sterer, M. Rosenberg. – Berlin: Springer, 2011. – 102 p.
161. Sterer, N. Effect of deglycosylation of salivary glycoproteins on oral malodour production / N. Sterer, M. Rosenberg // Int Dent J. – 2002. – Vol. 52(3). – P. 229-232.

162. Sterer, N. Streptococcus salivarius promotes mucin purification by Porphyromonas gingivalis / N. Sterer, M. Rosenberg // J. Dent. Res. – 2006. – Vol. 85. – P. 910-914.
163. Stoodley, P. Tonsillolith: not just a stone but a living biofilm / P. Stoodley, D. Debeer, M. Longwell // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2009. – Vol. 141. – P. 316-321.
164. Suarez, F. Differentiation of mouth versus gut site of origin of odoriferous breath gases after garlic ingestion / F. Suarez, J. Springfield, J. Furne [et al.] // Am. J. Physiol. – 1999. – Vol. 276. – P. 425-430.
165. Suzuki, N. Detection of Helicobacter pylori DNA in the saliva of patients complaining of halitosis / N. Suzuki, M. Yoneda, T. Naito [et al.] // Journal of Medical Microbiology. – 2008. – Vol. 57. – P. 1553-1559.
166. Suzuki, N. Quantitative analysis of multispecies oral biofilm by TaqMan Real-Time PCR / N. Suzuki, A. Yoshida, Y. Nakano // Clin. Med. Res. – 2005. – Vol. 3. – P. 154-170.
167. Tangerman, A. Extra-oral halitosis: an overview / A. Tangerman, E.G. Winkel // Journal of Breath Research. – 2010. – Vol. 4(1). – P. 017003.
168. Tangerman, A. Intra- and extra-oral halitosis: finding of a new form of extra-oral blood-borne halitosis caused by dimethyl sulphide / A. Tangerman, E.G. Winkel // J. Clin. Periodontol. – 2007. – Vol. 34. – P. 748-755.
169. Tangerman, A. Volatile sulfur compounds as the cause of bad breath: a review / A. Tangerman, E.G. Winkel // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2013. – Vol. 188(4). – P. 396-402.
170. Tanyeri, H.M. Temperature controlled radiofrequency tonsil ablation for the treatment of halitosis / H.M. Tanyeri, S. Polat // Eur Arch Otorhinolaryngol. – 2011. – Vol. 268. – P. 267-272.
171. Tárzia, O. Halitose: um desafio que tem cura / O. Tárzia. – 1st ed. – Rio de Janeiro: Ed. de Publicações Biomédicas Ltda, 2003.
172. Tiommy, E. Halitosis and Helicobacter pylori a possible link / E. Tiommy, N. Arber, M. Moshkowitz // J. Clin. Gastroenterol. – 1992. – Vol. 15. – P. 236-237.

173. Tomás Carmona, I. Extraoral etiology of halitosis / I. Tomás Carmona, J. Limeres Posse, P. Diz Dios [et al.] // *Med Oral*. – 2001. – Vol. 6(1). – P. 40-47.
174. Tonzetich, J. Characterization of volatile sulphur production by pathogenic and non-pathogenic strains of oral Bacteriodes / J. Tonzetich, B.C. Bridre // *Arch. Oralbiol*. – 1981. – Vol. 26. – P. 936-939.
175. Tonzetich, J. Prefácio / J. Tonzetich // *Halitose: perspectiva sempesquisa* / M. Rosemberg. – Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2003. – P. 55-677.
176. Tonzetich, J. Production and origin of oral malodor: a review of mechanisms and methods of analysis / J. Tonzetich // *J. Periodontol*. – 1977. – Vol. 48. – P. 13-20.
177. Tsuneishi, M. Composition of the bacterial flora in tonsilloliths / M. Tsuneishi, T. Yamamoto, S. Kokeyuchi [et al.] // *MicrobesInfect*. – 2006. – Vol. 8. – P. 2384-23989.
178. Van De Velde, S. GC-MS analysis of breath odor compounds in liver patients / S. Van De Velde, F. Nevens, P. Van Hee [et al.] // *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. LifeSci*. – 2008. – Vol. 875. – P. 344-348.
179. Van Den Velde, S. Detection of odorous compounds in breath / S. Van Den Velde, D. Van Steenberghe, P. Van Hee [et al.] // *J. Dent. Res*. – 2009. – Vol. 88. – P. 285-289.
180. Van Den Velde, S. Halitosis associated volatiles in breath oh healthy subjects / S. Van Den Velde, M. Quirynen, P. Van Hee [et al.] // *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. LifeSci*. – 2007. – Vol. 15. – P. 54-61.
181. Van Steenberghe, D. *Breath Malodor a step-by-step approach*. Quintessence Books / D. Van Steenberghe. – 1st ed. – Copenhagen, 2004.
182. Verghese, A. The foul-smelling, removable tonsillar concretion: a poorly appreciated manifestation of colonization with *Actinomyces* / A. Verghese, C. Fernando, D. Roberson [et al.] // *J Tenn Med Assoc*. – 1990. – Vol. 83. – P. 71-73.
183. Waler, S.M. On the transformation of sulfur-containing amino acids and peptides to volatile sulfur compounds (VSC) in the human mouth / S.M. Waler // *Eur. J. OralSci*. – 1997. – Vol. 105. – P. 534-537.

184. Washio, J. Hydrogen sulfid producing bacteria in tongue biofilm and their relationship with oral malodour / J. Washio, T. Sato, T. Koseki [et al.] // *Journal of Medical Microbiology*. – 2005. – Vol. 54. – P. 889-895.
185. Weinberg, M. Halitosis: the bad breath syndrome / M. Weinberg // *US Pharmacist*. – 2001. – Vol. 26(3). – P. 46-57.
186. Wilson, A.D. Advances in electronicnose technologies for the detection of volatile biomarker metabolites in the human breath / A.D. Wilson // *Metabolites*. – 2015. – Vol. 5, № 1. – P. 140-163.
187. Windfuhr, J.P. Tonsillotomy: facts and fiction / J.P. Windfuhr, K. Savva, J.D. Dahm [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. – 2015. – Vol. 272. – P. 949-969.
188. Winkler, S. Oral aspects of aging / S. Winkler, M. Massler // *The practice of geriatrics* / E. Calkins, F.J. Davis, A.B. Ford, eds. – Philadelphia: Saunders, 1986. – P. 477-487.
189. Wlodzimirow, K.A. Exhaled breath analysis with electronic nose technology for detection of acute liver failure in rats / K.A. Wlodzimirow, A. Abu-Hanna, M.J. Schultz [et al.] // *Biosens. Bioelectron*. – 2014. Vol. 53. – P. 129-134.
190. Xu, H. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa / H. Xu, L. Zhong, J. Deng [et al.] // *Int J Oral Sci*. – 2020. – Vol. 12(1). – P. 1-5.
191. Yaegaki, K. Examination, classification, and treatment of halitosis; Clinical perspectives / K. Yaegaki, J.M. Coil // *J. Can. Dent. Assoc*. – 2000. – Vol. 66. – P. 257-261.
192. Yaegaki, K. Standardization of clinical protocols in oral malodor research / K. Yaegaki, D.M. Brunette, A. Tangerman [et al.] // *J BreathRes*. – 2012. – Vol. 6. – P. 17101.
193. Yaeki, K. Biochemical and clinical factors influencing oral malodor in periodontal patients / K. Yaeki, K. Sanada // *J. Periodontol*. – 1992. – Vol. 63. – P. 783-789.
194. Zaitzu, T. Social anxiety disorder in genuine halitosis patients / T. Zaitzu, M. Ueno, K. Shinada [et al.] // *Health Qual Life Outcomes*. – 2011. – Vol. 9. – P. 94.

ПРИЛОЖЕНИЕ А



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАРОВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)

**РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ
НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**
от 22 января 2024 года № РЗН 2024/21920

На медицинское изделие
Анализатор выдыхаемого воздуха АРАМОС-7 по ТУ 26.51.53-025-54194207-2021

Настоящее регистрационное удостоверение выдано
Акционерное общество "Научно-производственное объединение "Прибор"
(АО "НПО "Прибор"), Россия,
199034, г. Санкт-Петербург, линия 17-я В.О., 4-6, литер В, офис Т-301

Производитель
Акционерное общество "Научно-производственное объединение "Прибор"
(АО "НПО "Прибор"), Россия,
199034, г. Санкт-Петербург, линия 17-я В.О., 4-6, литер В, офис Т-301

Место производства медицинского изделия
АО "НПО "Прибор", Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, линия 17-я В.О., 4-6,
литер В, помещ. А-517

Номер регистрационного досье № РД-56413/44710 от 09.06.2023

Класс потенциального риска применения медицинского изделия 2а

Код Общероссийского классификатора продукции по видам экономической
деятельности 26.51.53.141

Настоящее регистрационное удостоверение имеет приложение на 1 листе

приказом Росздравнадзора от 22 января 2024 года № 199
допущено к обращению на территории Российской Федерации.

Руководитель Федеральной службы
по надзору в сфере здравоохранения



А.В. Самойлова

0074969

Рисунок А.1 – Регистрационное удостоверение



Мультисенсорный анализатор выдыхаемого воздуха (далее прибор) предназначен для анализа проб выдыхаемого человеком воздуха с целью диагностики заболеваний ЛОР-органов путем обнаружения летучих веществ, являющихся маркерами патологических состояний.

Прибор должен обладать высокой перекрёстной чувствительностью к таким группам летучих веществ, как сернистые соединения, предельные углеводороды, одноатомные спирты, альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты, азотсодержащие соединения. В приборе должно быть не менее 7 газовых сенсоров. В процессе анализа выдыхаемого человеком воздуха должен формироваться и сохраняться в памяти прибора химический образ пробы. На основании данных, полученных при обследовании проб выдыхаемого воздуха статистически значимого числа больных и здоровых людей на этапе «обучения» прибора, должна формироваться библиотека химических образов с автоматической проверкой правильной классификации. «Обучение» прибора считается достаточным, когда чувствительность и специфичность, рассчитываемые путем тестовой проверки классификации, составляют не менее 85%.

Создание библиотеки химических образов групп больных и здоровых должно осуществляться с помощью специального программного обеспечения прибора. С помощью алгоритмов многофакторного анализа должна осуществляться математическая обработка регистрируемых данных, формироваться на этапе «обучения» библиотека химических образов выдыхаемого воздуха у групп больных и здоровых и проводиться классификация выдыхаемого воздуха у обследуемых. Также должна проводиться проверка постоянства характеристик прибора с помощью образцов для проверки его работоспособности.

В качестве образцов для проверки работоспособности прибора должны использоваться парогазовые смеси летучих веществ, являющихся маркерами диагностируемых заболеваний. Смеси должны готовиться

Рисунок А.2 – Медико-технические требования к мультисенсорному анализатору
(стр. 1)

непосредственно перед проверкой прибора из стандартных образцов чистых органических веществ квалификации чистоты «ч.д.а.», «х.ч.» или «ос.ч.», вводимых микрошприцем в наполненный воздухом пробоотборный пакет. Объем каждого пакета не должен превышать 5 л.

Прибор должен быть изготовлен для использования в лабораторных условиях и отвечать соответствующим требованиям по безопасности, электромагнитной совместимости по ГОСТ Р 51522.1, устойчивости к климатическим и механическим воздействиям. Наружные поверхности прибора должны быть устойчивы к дезинфекции.

Основные требования к прибору

1. Объем пробы выдыхаемого воздуха не более 3 л.
2. Время анализа пробы не более 10 мин.
3. Время, требуемое для установления рабочего режима после включения прибора должно быть не более 60 минут.
4. Габаритные размеры прибора должны быть не более 500 x 500 x 500 мм, масса прибора не должна превышать 20 кг.
5. Прибор должен работать от сети однофазного переменного тока с частотой 50 Гц и напряжением 220 В. Мощность, потребляемая прибором от сети переменного тока, должна быть не более 100 В·А.
6. Прибор должен быть укомплектован всеми необходимыми принадлежностями для проведения анализов и проверки его работоспособности.
7. В комплект поставки прибора должно входить программное обеспечение для создания и хранения библиотеки химических образов проб выдыхаемого воздуха обследованных людей на этапе «обучения», тестовой проверки полноты обучения по критериям чувствительности и специфичности* классификации, проведения классификации после этапа «обучения».

* Чувствительность и специфичность определяются в соответствии с ГОСТ Р 53022.3-2008.

Разработал:

Зав. лабораторно-диагностическим отделом ФГБУ "СПб НИИ ЛОР" МЗ РФ

д.м.н. _____ Начаров П. В.

« _____ » _____ 2021 г.

Согласовано:

Ведущий инженер АО «НПО «Прибор»,

к.т.н. _____ Джагацпанян И.Э.

« _____ » _____ 2021 г.

Рисунок А.3 – Медико-технические требования к мультисенсорному анализатору
(стр. 2)

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

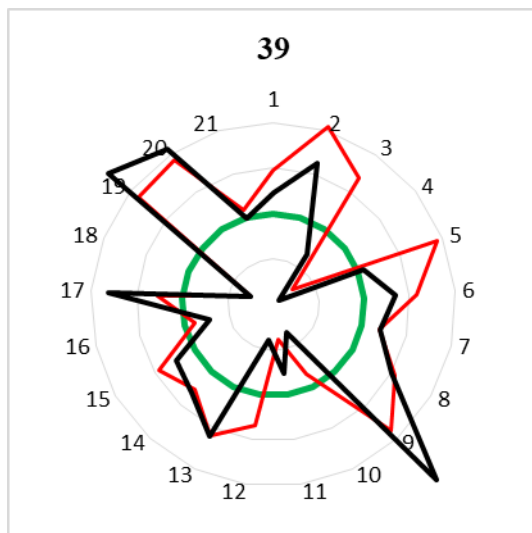
Результаты обследований пациентов с помощью мультисенсорного газового анализатора «АРАМОС-7» (примеры)

ЛИСТ ОБСЛЕДОВАНИЯ «АРАМОС-7» ХАЛИТОЗ

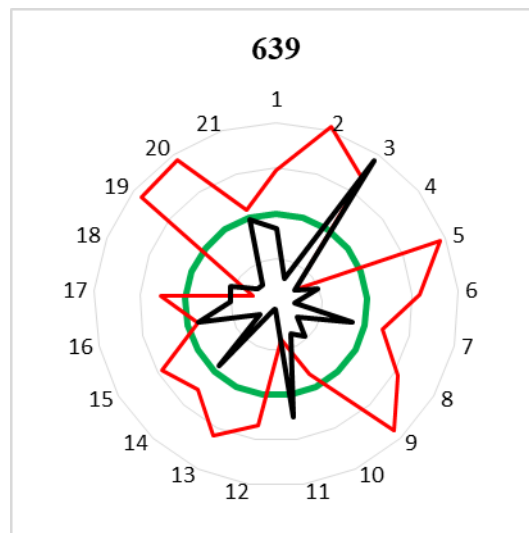
ДАННЫЕ ПАЦИЕНТА

ID	39	
Фамилия	В.	
Имя	Алина	
Отчество	С.	
Возраст (полных лет)	26	
Пол	Ж	
Дата обследования	15.04.2019	15.05.2019
Состояние	До промывания	После промывания

ДИАГРАММА ОБСЛЕДОВАНИЯ



До промывания



После промывания

КЛАССИФИКАЦИЯ

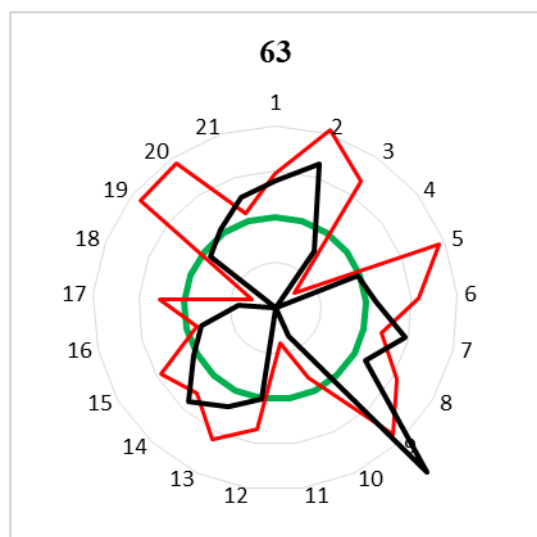
Тип классификатора	kNN	PLSDA	SVM	LR	DT	PЗ
До промывания	1	1	1	1	1	1.0
После промывания	1	0	0	0	1	0.4

ЛИСТ ОБСЛЕДОВАНИЯ «АРАМОС-7» ХАЛИТОЗ

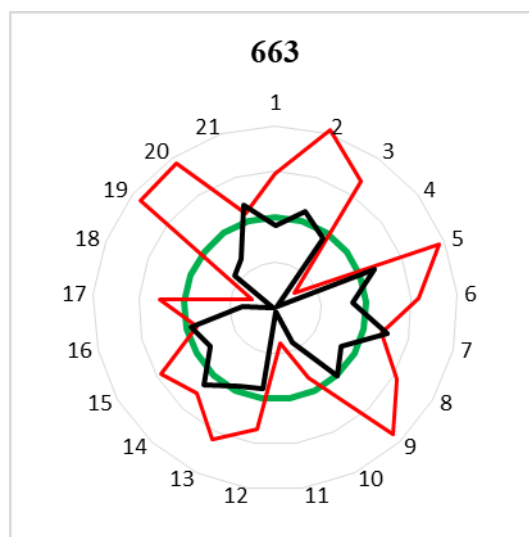
ДАННЫЕ ПАЦИЕНТА

ID	63	
Фамилия	Г.	
Имя	Ирина	
Отчество	Ю.	
Возраст (полных лет)	23	
Пол	Ж	
Дата обследования	20.01.2020	04.02.2020
Состояние	До промывания	После промывания

ДИАГРАММА ОБСЛЕДОВАНИЯ



До промывания



После промывания

КЛАССИФИКАЦИЯ

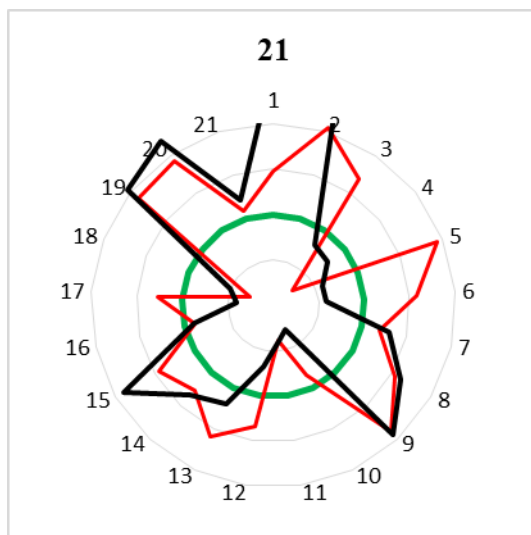
Тип классификатора	kNN	PLSDA	SVM	LR	DT	PЗ
До промывания	1	1	1	1	1	1.0
После промывания	1	1	0	0	0	0.4

ЛИСТ ОБСЛЕДОВАНИЯ «АРАМОС-7»_ ХАЛИТОЗ

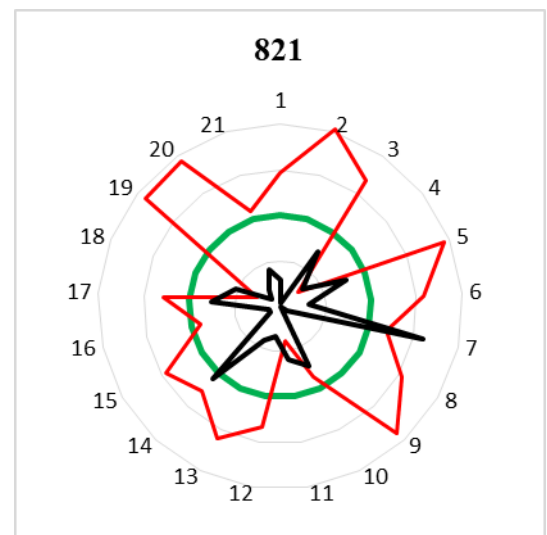
ДАННЫЕ ПАЦИЕНТА

ID	21	
Фамилия	Д.	
Имя	Анна	
Отчество	С.	
Возраст (полных лет)	28	
Пол	Ж	
Дата обследования	14.01.22	28.02.22
Состояние	До операции	После операции

ДИАГРАММА ОБСЛЕДОВАНИЯ



До операции



После операции

КЛАССИФИКАЦИЯ

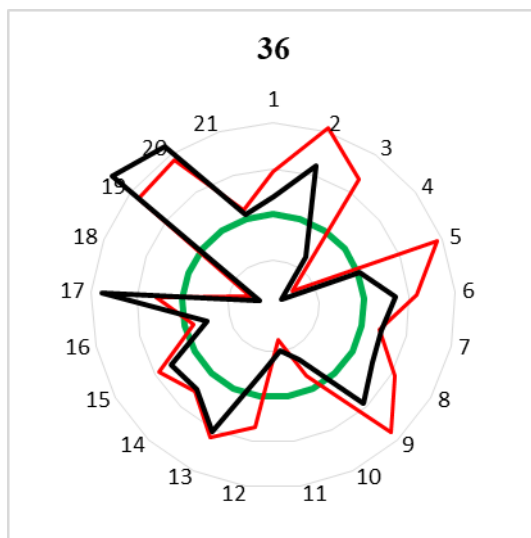
Тип классификатора	kNN	PLSDA	SVM	LR	DT	P3
До промывания	1	1	1	1	1	1.0
После промывания	0	0	0	0	0	0.0

ЛИСТ ОБСЛЕДОВАНИЯ «АРАМОС-7» ХАЛИТОЗ

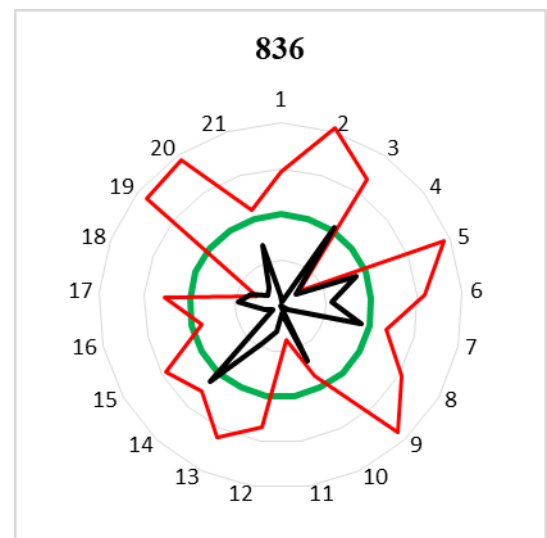
ДАННЫЕ ПАЦИЕНТА

ID	36	
Фамилия	К.	
Имя	Наталья	
Отчество	В.	
Возраст (полных лет)	32	
Пол	Ж	
Дата обследования	10.10.19	18.11.19
Состояние	До операции	После операции

ДИАГРАММА ОБСЛЕДОВАНИЯ



До операции



После операции

КЛАССИФИКАЦИЯ

Тип классификатора	kNN	PLSDA	SVM	LR	DT	P3
До промывания	1	1	1	1	1	1.0
После промывания	0	0	0	0	0	0.0