

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

БАУМАН СОФІЯ СЕРГІЇВНА

УДК 616.31.2-002:616.342-053.2

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ПЕРВИННОЇ ТА
ВТОРИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ХРОНІЧНОГО КАТАРАЛЬНОГО
ГІНГІВІТУ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМИ ГАСТРОДУОДЕНІТАМИ**

221 – Стоматологія

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ С. С. Бауман

Науковий керівник:

Шешукова Ольга Вікторівна,
доктор медичних наук, професор

Полтава – 2021

АНОТАЦІЯ

Бауман С.С. Патогенетичне обґрунтування первинної та вторинної профілактики хронічного катарального гінгівіту у дітей з хронічними гастродуоденітами. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 221 – Стоматологія. – Полтавський державний медичний університет, Полтава, 2021.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності профілактики хронічного катарального гінгівіту у дітей молодшого шкільного віку з хронічним гастродуоденітом.

Метою роботи є підвищити ефективність первинної та вторинної профілактики хронічного катарального гінгівіту у дітей з хронічним гастродуоденітом шляхом визначення прогностичних критеріїв та обґрунтування на цій основі диференційованої індивідуалізованої профілактики.

Наукова новизна отриманих результатів.

Доповнені дані про стан ясен та особливості перебігу хронічного катарального гінгівіту у дітей молодшого шкільного віку з хронічним гастродуоденітом. Запалення ясен в групі дітей, хворих на хронічний гастродуоденіт, було найбільш виражено та за даним індексу РМА визначено як гінгівіт середнього ступеня тяжкості у 32,1%, соматично здорові діти мали легку ступінь тяжкості хронічного катарального гінгівіту 25,5%.

Досягла подальшого розвитку концепція етіології та патогенезу хронічного катарального гінгівіту у дітей з хронічним гастродуоденітом.

Вперше встановлено рівень експресії мРНК інгібіторної субодиниці ядерного фактору транскрипції kV - IkVa в епітелії ясен в залежності від ступеню тяжкості запалення тканин пародонта у ротовій порожнині у дітей з хронічним гастродуоденітом. Соматично здорові діти і діти з хронічним гастродуоденітом при наявності хронічного катарального гінгівіту мали нижчий рівень експресії IkVa, ніж діти контрольної групи.

Вперше оцінений баланс про- та протизапальних цитокінів IL-1 β ; IL-10 в ротовій рідині у дітей молодшого шкільного віку у з хронічним гастродуоденітом. Встановлено, що у них рівень IL-1 β був у 76 разів вище, ніж у здорових дітей, а рівень IL -10 майже в 3 рази нижче у порівнянні із здоровими дітьми.

Застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу призвело до покращення гігієни порожнини рота, зменшення ступеня запалення у яснах, зниження індексу кровоточивості ясен, вірогідного зниження рівня прозапального цитокіну IL-1 β майже в 4,7 разів у порівнянні з вихідними даними, та зростання протизапального цитокіну IL -10 у 3 рази у порівнянні з вихідними даними.

На підставі визначених особливостей перебігу ХКГ та прогностичних критеріїв його розвитку обґрунтований та розроблений індивідуалізований підхід до його профілактики.

Для визначення особливостей стоматологічного статусу було обстежено 326 дітей віком від 6 до 12 років: 104 здорових, 104 хворих на катаральний гінгівіт без соматичної патології та 118 хворих на катаральний гінгівіт з хронічним гастродуоденітом.

У результаті проведених досліджень встановлений незадовільний рівень гігієни порожнини рота у дітей, що мали запалення пародонту. У дітей, які мали здоровий пародонт і не мали соматичної патології визначений добрий стан гігієни порожнини рота як за індексом Федорова-Володкіної, так і за індексом Silness-Loe. Найгірший стан гігієни порожнини рота визначений у дітей віком 6-7 років з ХГД. Як соматично здорові, так і діти з ХГД потребують особливої уваги лікаря-стоматолога в цей віковий період для формування у них ефективних навичок догляду за порожниною рота.

Запалення ясен в групі дітей, які були хворі на ХГД, було виражено сильніше і визначено як гінгівіт середнього ступеня тяжкості за даним індексом РМА. У дітей, які не були соматично обтяжені, але мали ХКГ, виявили його легку ступінь тяжкості (25,58 \pm 0,31%). Вищий ступінь

запалення ясен у дітей з ХГД підтверджений і вищими показниками папілярного індексу кровоточивості. Індекс кровоточивості у дітей з ХКГ та ХГД у всіх вікових групах був більш ніж в 10 разів вищим, ніж у соматично здорових дітей з ХКГ.

У соматично здорових дітей без запалення ясен інтенсивність карієсу як тимчасових, так і постійних зубів значно нижча, ніж в групі соматично здорових дітей з ХКГ та серед дітей з ХГД та ХКГ. Діти з ХГД та ХКГ, починаючи з віку 8-9 років мають інтенсивність карієсу постійних зубів у 2,1 рази вищу, ніж соматично здорові діти з ХКГ та в 2,8 рази, ніж здорові діти без проявів запалення пародонту.

Для визначення провідних ланок патогенезу ХКГ у дітей з ХГД нами було поглиблено обстежено 50 дітей віком від 6 до 12 років – 20 дітей, хворих на катаральний гінгівіт без соматичної патології, 20 дітей, хворих на ХКГ та ХГД та 10 здорових дітей, які склали контрольну групу дослідження.

Соматично здорові діти без ознак запалення ясен мали найнижчий рівень ІЛ-1 β у ротовій рідині ($3,72 \pm 1,12$ пг/мл), у дітей, що мали ХКГ легкої ступені, визначена майже в 45 разів вища концентрація ІЛ-1 β ($183,82 \pm 15,76$ пг/мл). Обстежені діти з ХКГ та ХКГ мали у 1,5 рази вищий рівень ІЛ-1 β ніж у соматично здорові діти з ХКГ та в 76 разів вищий, ніж у здорових дітей ($282,33 \pm 6,82$ пг/мл).

Визначення вмісту протизапального ІЛ-10 показало зворотню тенденцію, ніж концентрація ІЛ-1 β у ротовій рідині дітей обстежених груп. У здорових дітей його концентрація була найвищою ($1,44 \pm 0,17$ пг/мл), з наростанням ступеня важкості запалення пародонту вона падала в 1,3 рази (до $1,07 \pm 0,14$ пг/мл) у здорових соматично дітей з наявністю ХКГ ($p < 0,05$), та майже в 2 рази у порівнянні з дітьми 2-ї групи та в 3 у порівнянні зі здоровими дітьми у дітей з ХГД та ХКГ ($0,57 \pm 0,16$ пг/мл, $p < 0,05$, $p < 0,05$).

Аналіз експресії ІкВ α дозволив виявити її пригнічення у соматично здорових дітей і дітей з ХГД при наявності ХКГ ($0,022 \pm 0,003$ $2^{-\Delta ct}$ та $0,026 \pm 0,04$ $2^{-\Delta ct}$ у порівнянні з $0,045 \pm 0,07$ $2^{-\Delta ct}$, $p < 0,05$).

Виходячи з отриманих даних, що характеризують стан гомеостазу та баланс про- та протизапальних ІЛ у цих дітей ми розробили лікувально-профілактичний комплекс. Дітям з ХКГ, що мали супутню патологію ХГД, було запропоновано власно розроблене лікування: призначення Євро-Біотику Жерміна по 1 капсулі 2 рази на день після прийому їжі, полоскання порожнини рота розчином Декасану 100 мл – 2 рази на день, аплікації на ясна Холісалу (0,5 см гелю втирати 2 хвилини у ясна), чищення зубів зубною пастою Splat «Лечебные травы». Комплекс лікування складав 14 днів.

Динамічне спостереження свідчить про позитивний вплив лікувально-профілактичного комплексу. Після проведення лікувально-профілактичних заходів стан гігієни за даними індексу Федорова-Володкіної суттєво покращився в обох групах дітей – з незадовільного до задовільного через місяць спостереження. Через 3 місяці відбувалося подальше покращення рівня гігієни до значення «добрий» (до $1,42 \pm 0,02$ та $1,38 \pm 0,05$), через 6 місяців після призначення комплексу визначений стабільно гарний стан гігієни порожнини рота.

Позитивний вплив на стан гігієни порожнини рота лікувально-профілактичного комплексу підтверджений динамікою показників індексу Silness-Loe. Через місяць після застосування комплексу визначене падіння в 2 рази (з $3,3 \pm 0,11$ до $1,05 \pm 0,21$ балів) у дітей з ХГД і рівень гігієни порожнини рота за даними цього індексу досяг рівня здорових дітей у порівнянні з початковим рівнем. Стійке покращення гігієни порожнини рота відмічено і через 3 місяця, воно було вірогідно краще, ніж вихідний рівень в обох групах дітей без достовірної різниці між ними. Після застосування лікувально-профілактичного комплексу через півроку за даними цього ж індексу стан гігієни порожнини рота в контрольній групі дітей залишався на рівні здорових дітей, а в групі дітей з ХКГ дещо понизився, але ж залишився на кращому рівні, ніж до лікування ($p < 0,05$).

Позитивний вплив лікувально-профілактичного комплексу на стан запалення ясен підтверджується динамікою індексу кровоточивості ясен.

Через місяць після призначення лікувально-профілактичного комплексу він зменшився в 2,7 рази в контрольній групі дітей ($p < 0,05$) та в 2,3 рази у дітей з ХГД ($p < 0,05$). Стабільно кращі показники індексу спостерігалися і через 3 місяці спостереження, хоча в групі соматично здорових дітей запалення пародонту продовжувало бути виражено менше ($0,7 \pm 0,3$ та $1,3 \pm 0,13$ відповідно ($p < 0,05$)). Через 6 місяців від призначення комплексів обстеження показало, що індекс кровоточивості залишився вірогідно нижчим, ніж до лікування, але визначена тенденція до його погіршення в обох групах дітей у порівнянні з даними обстеження через 3 місяці.

Через місяць після проведеного впливу стан запалення ясен покращився, а індекс РМА в групі дітей без соматичних захворювань знизився в 1,7 рази, в групі дітей з ХКД - в 2,1 рази. Починаючи з 3-го місяця спостереження фіксували деяке підвищення індексу РМА в обох групах дітей. Показник індексу РМА в групі дітей з ХГД був вірогідно вищим, ніж у соматично здорових ($1,82 \pm 0,3\%$ та $14,1 \pm 0,8\%$, $p < 0,05$), та свідчив про легку ступінь важкості. Значення індексу РМА до 6 міс спостережень були вірогідно нижче, ніж до початку лікування ($p < 0,05$), у соматично здорових дітей він залишався у 1,4 рази нижчим, ніж до лікування, а у дітей з ХГД – у 1,7 разів ($p < 0,05$).

Така динаміка свідчить про позитивну та нормалізуючу дію лікувально-профілактичного комплексу протягом 6 місяців після застосування, доцільно призначати повторний курс призначення комплексу саме через 6 місяців.

Вихідний рівень ІЛ-1 β у ротовій рідині здорових дітей був майже у 50 разів вище, ніж у соматично здорових дітей з ХКГ та в 76 разів у дітей з ХГД та запаленням ясен. Через місяць після призначення лікувально-профілактичного комплексу рівень ІЛ-1 β в обох групах значно знизився ($17,91 \pm 3,53$ пг/мл у групі соматично здорових дітей; $59,62 \pm 6,71$ пг/мл у дітей з ХГД та ХКГ). Зважаючи на те, що і після впливу лікувально-профілактичного комплексу ІЛ-1 β , визначений у рівнях, що перебільшував

показник здорових дітей, та те, що ми визначили суттєве його падіння від початкових рівнів (в 4,7 разів у дітей з ХГД та в 10 разів у соматично здорових дітей) вважаємо, що така динаміка свідчить про позитивний вплив комплексу. Однак, сповільнена нормалізацію стану в групі соматично обтяжених дітей підтверджує вплив ХГД на місцеве запалення в пародонті та потребує неодноразового призначення комплексу.

Через місяць після призначення комплексу рівень ІЛ-10 в обох групах дітей вірогідно збільшився в 2,3 рази від початкового та в 1,7 разів у порівнянні з визначеним в групі соматично здорових дітей. У дітей з ХКГ та ХГД рівень ІЛ-10 після застосування лікувально-профілактичного комплексу зріс у 3 та досяг рівня здорових дітей ($1,731 \pm 0,184$ пг/мл та $1,436 \pm 0,168$ пг/мл).

Після проведення комплексу запропонованих нами лікувально-профілактичних заходів відбувається зростання рівня ІЛ-10 на фоні падіння рівня ІЛ-1 β в соматично здорових дітей та у дітей з ХГД.

Вихідний рівень співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-10 в обох групах дітей з ХКГ свідчить про переважання впливу прозапального інтерлейкіну. Після застосування лікувально-профілактичного комплексу в обох досліджуваних групах можна визначити нормалізуючий вплив комплексу на баланс про-та протизапальних лейкінів, які ми визначали у обстежених дітей. Співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-10 може бути прогностичним признаком розвитку чи посилення тяжкості запалення в яснах – чим воно вище, тим більший рівень запалення в пародонті. Баланс про- та протизапальних інтерлейкінів 1 β та 10 після застосування стандартного та запропонованого нами лікувально-профілактичних комплексів свідчить про пригнічення запалення в яснах обстежених дітей.

Проведений нами аналіз експресії Ік-Ва виявив її пригнічення у дітей з хронічним катаральним гінгівітом у порівнянні із здоровими дітьми ($0,022 \pm 0,003$ $2^{-\Delta ct}$; $0,026 \pm 0,04$ $2^{-\Delta ct}$; $0,045 \pm 0,07$ $2^{-\Delta ct}$ відповідно $p < 0,05$). За

нашими даними соматично здорові діти і діти з ХГД та ХКГ мали в 2 рази нижчий рівень експресії Ік-Ва ($p < 0,05$).

Після застосування запропонованого лікувально-профілактичного комплексу у дітей з ХКГ соматично не обтяжених та на тлі ХГД ми визначили зростання рівня експресії ІкВа до значень здорових дітей.

Аналізуючи отриманні дані, щодо виявлення факторів ризику виникнення та провідних ланок патогенезу ХКГ у дітей із захворюваннями шлунково кишкового тракту ми розробили клінічний метод прогнозування ХКГ у цих дітей.

З метою визначення ризику розвитку ХКГ у дітей із ХГД пропонуємо у конкретної дитини визначати наявність наступних предикторів ХКГ, оцінюючи їх у балах (1,2 та 3 бали): стан гігієни ротової порожнини за ГІ за Федоровим-Володкіної; стан гігієни ротової порожнини за ГІ Silness–Loe; рівень експресії мРНК гену Ік-Ва; порушення функції органів ШКТ; баланс - про та протизапальних цитокінів ІЛ -1 β , ІЛ -10; індекс кровоточивості.

За сумою балів можемо визначити очікуваний ризик розвитку ХКГ від низького (6-8 балів) до середнього (9-12 балів) та високого 13 та більше балів.

Для дітей, які не мають клінічних проявів ХГД на тлі періодичних скарг щодо ШКТ та мають низький рівень ризику розвитку ХКГ (3-7 балів) рекомендуємо у якості первинної профілактики розвитку хронічного катарального гінгівіту запропонований нами комплекс, а саме: проведення професійної гігієни порожнини рота; навчання індивідуальній гігієні порожнини рота за методом Bass з використанням зубної пасти Splat «Лечебные травы»; прийом внутрішньо Євро-Біотик Жерміна по 1 капсулі 2 рази на день після прийому їжі протягом 14 днів.

Дітям із середнім рівнем ризику ХКГ (9-12 балів) рекомендуємо призначити у якості вторинної профілактики ХКГ розроблений нами лікувально-профілактичний комплекс 2 рази на рік.

Дітям з високим рівнем ризику розвитку ХКГ ($13 \geq$ балів) рекомендуємо застосовувати вищезазначений комплекс тричі на рік.

Ключові слова: діти молодшого шкільного віку, хронічний гастродуоденіт, хронічний катаральний гінгівіт, ІЛ-10, ІЛ-1 β , рівень експресії Ік-В α , профілактика

SUMMARY

Bauman S.S. Pathogenetic reasoning of primary and secondary prevention of chronic catarrhal gingivitis in children with chronic gastroduodenitis. – Manuscript.

Thesis for a Doctor's Degree in Philosophy. Field of knowledge 22- "Healthcare". Specialty 221 – Dentistry. – Poltava State Medical University, Poltava, 2021.

The thesis is devoted to efficacy of prevention of chronic catarrhal gingivitis in primary school-aged children with chronic gastroduodenitis.

The aim of the paper is to increase the efficacy of primary and secondary prevention of chronic catarrhal gingivitis (CCG) in children with chronic gastroduodenitis by prognostic criteria and the reasoning the differentiated personalized prophylaxis.

Scientific novelty of results.

Data of gums'condition and peculiarities of CCG in school-aged kids with chronic gastroduodenitis were added. Gum inflammation in the group of children , who are ill with CG was significantly marked and based on PMA it has been determined as moderate gingivitis in 32,1% , somatically healthy children had mild level of CCG (25,5%).

The further conception of development of etiology and pathogenesis of CCG in children with CG was achieved.

It has been newly identified expression level of mRNA of inhibitory subunit of nuclear factor of transcription Of kB-IkBa. in the epithelium of gums depending on the stage of severity of periodontal tissue in oral cavity in children with CG.

Somatically healthy children and children with CG with signs of CCG had lower level of I κ B α expression, than children of the control group.

It has been newly evaluated the balance of pro-and anti-inflammatory cytokines (IL-1 α , IL-10) in oral liquid in school-aged kids with CG. It has been indicated that the level of IL-1 α was in 76 times higher, than in healthy children and the level of IL -10 almost was lower compared with healthy children.

The use of developed therapeutic and preventive complex lead to the improvement of oral hygiene, decrease of gum inflammation, possible decrease of pro inflammatory cytokine IL-1 α in 4,7 times compared with primary data, and increase of anti-inflammatory cytokine of IL-10 in 3 times compared with output data.

Personalized approach of prevention of the course and prognostic criteria of CCG was developed.

In order to determine peculiarities of dental profile, 326 children aged from 6 to 12 were examined. Among them, there were 104 healthy children, 104 patients presented with catarrhal gingivitis without somatic pathology and 118 ones - with signs of catarrhal gingivitis with chronic gastroduodenitis.

As a result of performed investigations, unsatisfactory level of oral hygiene in children, who had inflammation of paradontium, was established. In children, who had healthy paradontium and did not have somatic pathology, the level of oral hygiene is determined as satisfactory one, both Fedorova-Volodkina index and Silness-Loe index were used to define the condition of oral cavity. The worst oral hygiene was determined in children ages 6-7 with signs of chronic gastroduodenitis. Both somatically healthy children and children with chronic gastroduodenitis (CGD) require peculiar attention of dental professionals to form and create effective skills of oral care.

Gum inflammation in children, who were ill with CGD, was determined as gingivitis of moderate severity based on papillary-marginal-alveolar index (PMA). In children, who were not somatically preoccupied ones, but they had signs of CCG, its mild severity was detected (25,58 \pm 0,31%). Higher degree of gum

inflammation in children with chronic gastroduodenitis was confirmed by higher indices of papillary index of bleeding. Gingival bleeding index in children with chronic catarrhal gingivitis and chronic gastroduodenitis in all age groups was higher in 10 times, than in somatically healthy children with CCG.

In somatically healthy children without signs of gingival inflammation, caries intensity of both temporary and permanent teeth is significantly lower, than in the group of somatically healthy children with CCG and among children with signs of chronic catarrhal gingivitis and chronic gastroduodenitis. Children with chronic gastroduodenitis and chronic catarrhal gingivitis, starting with the age of 8-9 have higher caries intensity of permanent teeth in 2,1 times, than in somatically healthy children with CCG and in 2,8 times, than healthy ones without manifestations of paradontium inflammation.

50 children ages 6 to 12, 20 children who suffer from catarrhal gingivitis without somatic pathology, 20 children, who suffer from chronic catarrhal gingivitis and chronic gastroduodenitis, 10 healthy ones were thoroughly examined in order to determine the leading factors of CCG pathogenesis in children with CG.

Somatically healthy children without signs of inflammation had the lowest level of IL-1 α in oral liquid (3,72 \pm 1,12 pg/ml), in children, who had CG of mild CCG was determined in 45 times higher concentration of IL-1 β (183,82 \pm 15,76 pg/ml). Examined children with CCG had in 1,5 times higher level of IL-1 β , than in somatically healthy children with CCG and in 76 times higher, than in healthy ones (282,33 \pm 6,82 pg/ml).

The definition of the content of anti-inflammatory IL-10 showed reverse tendency, than concentration of IL-1 β in oral liquid of children in experimental groups. In healthy children its concentration was the highest (1,44 \pm 0,17 pg/ml), with the aggravating severity degree of paradontium inflammation, it reduced in 1,3 times (up to 1,07 \pm 0,14 pg/ml) in healthy children with CCG ($p < 0,05$), and in almost 2 times in comparison to children of the 2nd and the 3rd groups compared with healthy children in children with CGD (chronic gastroduodenitis) and CCG (chronic catarrhal gingivitis) (0,57 \pm 0,16 pg/ml, $p < 0,05$, $p < 0,05$).

Expression analysis of I κ B α allowed determining its inhibition in somatically healthy children and in children with CGD with the signs of CCG ($0,022\pm 0,003 2^{-\Delta ct}$ and $0,026\pm 0,04 2^{-\Delta ct}$ in comparison with $0,045\pm 0,07 2^{-\Delta ct}$ $p<0,05$).

Having received data, which characterize the condition of homeostasis and balance of pro- and anti-inflammatory IL in these children, we developed therapeutic and preventive complex. Children with CCG, who had concomitant pathology (CGD), own developed treatment was proposed by us: Euro-Biotik 1 capsule twice a day after meals, rinse oral cavity with Decasan 100 ml 2 times a day, Cholisal applications on gums (0,5 sm of gel to rub in gums during 2 minutes), brushing with Splat toothpaste «Medicinal Herbs». The course of treatment lasted 14 days.

Dynamic examination defines the positive influence of therapeutic and preventive complex. After therapeutic and preventive measures, oral hygiene significantly improved in both groups of children according to Fedorova-Volodkina index. Such changes occurred in month of examination. In 3 months, there was further improvement of oral hygiene to the index «good» (up to $1,42\pm 0,02$ and $1,38\pm 0,05$), in 6 months after proposed complex oral hygiene was defined as “persistently satisfactory”.

Positive influence on oral hygiene by therapeutic and preventive measures was confirmed by dynamics of Silness-Loe Index. In month after therapeutic and preventive course significant decrease in 2 times (from $3,3\pm 0,11$ to $1,05\pm 0,21$ scores) in children with CGD and the level of oral hygiene reached the level of healthy pupils compared with initial level. Persistent improvement of oral hygiene was defined and in 3 months, and it was possible better, than primary level in both groups without accurate difference between them. After therapeutic and preventive course, oral hygiene in the control group of children was at the same level, which was in healthy children, but in the group of children with CCG the level decreased, but it was in better position, than before treatment ($p<0,05$).

Positive influence of therapeutic and preventive course on gum inflammation is confirmed by the dynamics of gingival bleeding index. In month

after therapeutic and preventive course it decreased in 2,7 times in the control group of children ($p < 0,05$) and in 2,3 times in children with CGD ($p < 0,05$). Persistently satisfactory indices were obvious and in 3 months, however, in the group somatically healthy children parodontium inflammation was significantly lower ($0,7 \pm 0,3$ and $1,3 \pm 0,13$ correspondingly ($p < 0,05$). In 6 months, gingival bleeding index was possibly lower, than before treatment, but determined tendency of its deterioration in both groups compared with data of examination – in 3 months.

In month after therapeutic measures, condition of gum inflammation improved, and papillary-marginal-alveolar index (PMA) in the group of children without somatic diseases decreased in 1,7 times, in the group of children with chronic gastroduodenitis - in 2,1 times. Beginning from the 3rd month of the examination some increase of PMA index in both groups was detected. PMA index in the group of children with chronic gastroduodenitis was possibly higher, than in somatically healthy ($1,82 \pm 0,3\%$ and $14,1 \pm 0,8\%$, $p < 0,05$), and it detected the mild severity. Meanings of PMA index up to 6 months were possibly lower, than before treatment ($p < 0,05$), in somatically healthy children it was in 1,4 times lower, than before treatment, and in children with CGD – in 1,7 times ($p < 0,05$).

Such dynamics identifies positive action of therapeutic and preventive complex during 6 months, and it requires refresher course of treatment, namely, after 6 months.

Initial level of IL-1 β in oral liquid of healthy children was almost in 50 times higher, than in somatically healthy children with CCG and in 76 times in children with CGD and gum inflammation. In month after therapeutic and preventive complex, the level of IL-1 β in both groups was significantly low ($17,91 \pm 3,53$ pg/ml in somatically healthy children; $59,62 \pm 6,71$ pg/ml in children with CGD and CCG). After therapeutic and preventive complex of IL-1 β , determined in levels, that exceeded in healthy children, it was detected by us significant decrease from initial levels (in 4,7 times in children with CGD and in 10 times in somatically healthy children) and such dynamics is considered to have positive influence.

However, retarded normalization of the condition in the group of somatically retarded children confirms the influence of CGD on local inflammation in parodontium and requires recurrent measurements.

In month after treatment the level of IL-10 in both groups of children increased in 2,3 times from initial one and in 1,7 times compared with group of somatically healthy children. In children with CCG and CGD the level of IL-10 increased in 3 times and reached the level of healthy children ($1,731 \pm 0,184$ pg/ml and $1,436 \pm 0,168$ pg/ml).

After complex of therapeutic and preventive measures, there is an increase of IL-10 against background of the decrease of IL-1 β in somatically healthy children and in children with CGD.

Initial level of correspondence of IL-1 β /IL-10 in both groups of children with CCG defines the influence of pro-inflammatory interleukin. After therapeutic and preventive complex in both experimental groups, normalized influence on the balance of pro- and anti-inflammatory endolysins can be determined. The correlation of IL-1 β /IL-10 can be prognostic sign of the development or intensification of severity of gum inflammation. The balance of pro- and anti-inflammatory interleukins 1 β and 10 after therapeutic and preventive measures determines the inhibition of gum inflammation in examined children.

Expression analysis Ik-B α detected its inhibition in children with CCG in comparison with healthy children ($0,022 \pm 0,003$ $2^{-\Delta\text{ct}}$; $0,026 \pm 0,04$ $2^{-\Delta\text{ct}}$; $0,045 \pm 0,07$ $2^{-\Delta\text{ct}}$ correspondingly $p < 0,05$). Based on our data somatically healthy children and children with CGD and CCG had in 2 times lower level of expression of Ik-B α ($p < 0,05$).

After therapeutic and preventive complex in children with CCG not somatically unwell and with signs of CGD, the increase of expression level of IkB α to the meaning of healthy children was detected.

Analyzing the obtained data of risk factors and leading links of pathogenesis of CCG in children with digestive diseases, clinical method of prognosis was developed by us.

To determine the risk of CCG development with chronic gastroduodenitis it was proposed to detect the presence of the following predictors of CCG, evaluating in scores (1,2,3 scores): Fedorov-Volodkina index, Silness-Loe index, the level of expression of mRNA gene IK-B α , digestive disorders, balance pro- and anti-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL -10), bleeding index.

Based on scores, it is possible to detect the risk of CCG development from low (6-8 scores) to moderate (9-12) and high (13 and more scores).

Professional oral hygiene, Bass method of brushing (toothpaste Splat "Medicinal Herbs"), Euro-biotic germina intake of 1 capsule twice a day after meals during 14 days are the main recommendations of primary prevention of CCG for children, who do not have clinical manifestations of CG and have low risk of CCG (3-7 scores).

Children with moderate level of risk CCG development (9-12) are recommended to prescribe therapeutic and preventive complex twice a year, which is developed by us.

Children, who have the high level of risk of CCG development (13 scores and >) above mentioned complex is recommended to apply three times a year.

Key words: school-aged kids, chronic gastroduodenitis, chronic catarrhal gingivitis, IL-10, IL-1 β , expression level of Ik-B α , prevention.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. **Бауман СС, Шешукова ОВ.** Вплив запальних захворювань шлунково-кишкового тракту на стан пародонту у дітей. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української стоматологічної академії. 2019;19 (4);118-122. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, написання і підготовка публікації до друку).*
2. **Бауман СС, Шешукова ОВ, Єрошенко ГА.** Цитологічна характеристика клітинного складу слизової оболонки ясен у дітей шкільного віку. Вісник Української медичної стоматологічної академії "Актуальні проблеми сучасної медицини". 2019;2;19(66);146 - 149.

(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, написання і підготовка публікації до друку).

3. **Бауман СС, Шешукова ОВ.** Поширеність хронічного катарального гінгівіту у дітей різного віку з гастродуоденітом. Вісник проблем біології і медицини. 2020;1(155);17 - 20.

(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, написання і підготовка публікації до друку).

4. Шешукова ОВ, **Бауман СС.** Стоматологічний статус у дітей з хронічним гастродуоденітом. Вісник проблем біології і медицини. 2020;3(157);370 - 373.

(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, написання і підготовка публікації до друку).

5. **Бауман СС, Шешукова ОВ.** Оцінка впливу лікувально-профілактичного комплексу на стан тканин пародонту та місцевого імунітету у дітей з хронічним катаральним гінгівітом, хворих на хронічний гастродуоденіт. Вісник проблем біології і медицини. 2020;4(158);325 - 329.

(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, написання і підготовка публікації до друку).

6. Sheshukova OV, **Bauman SS**, Avetikov DS, Stavitskiy SO. The balance of IL-1 β , IL-10 and the level of IKBA expression in children with chronic catarrhal gingivitis and gastroduodenitis. Wiadomości Lekarskie. 2020;LXXIV(1) cz II; 90 – 93.

(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, написання і підготовка публікації до друку).

7. **Бауман С.С.** Роль захворювань стравоходу у виникненні стоматологічної патології у дітей / **С.С. Бауман, О.В. Шешукова.** // Materials of the international scientific and practical medical conference. Modern medicine: Trends and prospects for development. - Rzeszow, Poland, - 2018. – С. 110 - 115.

8. **Бауман С.С.** Сучасні данні про вплив езофагітів на стан органів порожнини рота у дітей. / **С.С. Бауман, О.В. Шешукова.** // Матеріали

науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до профілактики, діагностики та лікування захворювань тканин пародонту і слизової оболонки порожнини рота». – Тернопіль, 2018 – С.11 - 13.

9. **Бауман С.С.** Доклінічне визначення вірогідності запалення тканин пародонту у дітей. / **С.С. Бауман**, О.В. Шешукова. // Матер. Всеукр. наук.-практ. конф. Молодих учених. Медична наука – Полтава, - 2018. – С. 6 - 7. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, написання і підготовка публікації до друку).*

10. **Бауман С.С.** Стан стоматологічного здоров'я у дітей з гастродуоденальною патологією. / **С.С. Бауман**, О.В. Шешукова. // Матер. наук.-практ. конф. з міжнар.участю Сучасні аспекти теоретичної та практичної стоматології. – Чернівці, - 2020. – С. 44 - 45.

11. Sheshukova O.V. Cytokine profile and role of nuclear transcription factor KB in children with gingivitis/periodontitis and somatic diseases. / O.V. Sheshukova, **S.S. Bauman**, I.O. Kuz // The IX Annual International Scientific-Practical Conference. MedicalPressing Questions. - Baku, Azerbaijan, - 2020. P. 5. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, написання і підготовка публікації до друку).*

12. Шешукова О.В. Стоматологічна захворюваність у дітей хворих на хронічний гастродуоденіт. / О.В. Шешукова, **С.С. Бауман**. // Матер. Всеукр. наук.-практ. конф. Медична наука в практику охорони здоров'я. – Полтава, - 2020. С. 10 - 11.

13. **Bauman S.S.** Dental profile of children with chronic gastroduodenitis. International scientific and practical conference. / **S.S. Bauman**, O.V Sheshukova, S.O. Stavytskyi. // New trends and unresolved issues of preventive and clinical medicine. - Lublin, Republic of Poland, - 2020. P. 21 - 24. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, написання і підготовка публікації до друку).*

14. Sheshukova O. The level of interleukin-18, 1B, 10 in the oral fluid primary school children with chronic catarrhal gingivitis and somatic diseases. /

Sheshukova O., Kuz I., **Bauman S.** // Матеріали міжнародної наук.- практи. конференції «Досягнення медичної науки як чинник стабільності розвитку медичної практики». – Дніпро, - 2021. С.52 – 54. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, написання і підготовка публікації до друку).*

15. Sheshukova O. The level of interleukin-18, 1B, 10 in the oral fluid primary school children with chronic catarrhal gingivitis and somatic diseases. / Sheshukova O., Kuz I., **Bauman S.** // Матеріали міжнародної наук.- практи. конференції «Сучасні тенденції та перспективи розвитку стоматологічної освіти, науки та практики». – Харків, - 2021. С.52 – 54. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, написання і підготовка публікації до друку).*

16. Пат. UA 130471. Спосіб доклінічного визначення вірогідності запалення тканин пародонту у дітей. / О.В Шешукова, Г.А. Єрошенко, В.П. Труфанова, К.С. Казакова, **С.С Бауман**, Т.В. Поліщук; опубл. 10.12.2018. - Бюл. № 23. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, підготовка публікації до друку).*

17. Свід. UA 102078. Алгоритм лікування хронічного катарального гінгівіту дітей віком 6-12 років з хронічним гастродуоденітом. / **С.С Бауман**, О.В Шешукова, В.П. Труфанова; опубл. 27.01.2021. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, підготовка публікації до друку).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	21
ВСТУП	22
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	30
1.1. Сучасні дані про вплив соматичної патології на стан органів порожнини рота у дітей.....	30
1.2. Регуляційна роль транскрипційного ядерного фактора NFκB в патогенезі хронічних запальних процесів	46
1.3. Значення дисфункції цитокинової регуляції імунобіологічних процесів в патогенезі захворювань пародонту в дітей	53
1.4. Сучасні підходи до профілактики запалень пародонту у дітей з гастродуоденальною патологією	62
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	68
2.1. Дизайн дослідження	68
2.2. Методи дослідження	72
2.2.1. Клінічні методи дослідження	72
2.2.2. Методика лікування хронічного катарального гінгівітуb1	76
2.2.3. Методика визначення рівня експресії мРНК гену IκBa в режимі реального часу	77
2.2.4. Методика визначення стану балансу –про та протизапального ІL-10, ІL-1β у ротовій рідині у дітей	79
2.2.5 Статистична обробка отриманих результатів	79
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ТА ІМУНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНІЧНОГО КАТАРАЛЬНОГО ГІНГІВІТУ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ ГАСТРОДУОДЕНІТОМ	83
3.1. Стоматологічний статус дітей з хронічним гастродуоденітом	83
3.2. Стан балансу ІL-1β, ІL-10 та рівня експресії IκBa у дітей з хронічним запаленням ясен на тлі хронічного гастродуоденіту	90

РОЗДІЛ 4. НОРМАЛІЗУЮЧИЙ ВПЛИВ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ НА СТАН ТКАНИН ПАРОДОНТУ ТА БАЛАНС ІНТЕРЛЕЙКІНІВ ІL-1 β ТА ІL-10 ТА ЕКСПРЕСІЮ ІkV α У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ КАТАРАЛЬНИМ ГІНГІВІТОМ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ГАСТРОДУОДЕНІТУ	95
4.1. Обґрунтування і реалізація методу	95
4.2. Динаміка стану пародонта, гігієна порожнини рота, балансу про та протизапальних інтерлейкінів ІL-1 β , ІL-10 та експресії ІkV α	101
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	115
ВИСНОВКИ	134
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	136
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	137
ДОДАТКИ	162

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ВГ – відновлений глутатіон
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
- ДЦП – дитячий церебральний параліч
- ДК – дієнові кон'югати
- ЕГД – ерозивний гастродуоденіт
- ІЗЦД – інсулінозалежний цукровий діабет
- МДА- малоновий диальдегід
- ПГД – поверхневий гастродуоденіт
- РМЗ – рак молочної залози
- РТ – ротова порожнина
- СОПР – слизова оболонка порожнини рота
- СОД – супероксиддисмутаза
- ТШ – травний шлях
- ХКГ- хронічний катаральний гінгівіт
- ХГ - хронічний гастродуоденіт
- ХЗН – хронічні захворювання нирок
- ЦД – цукровий діабет
- ЦП – церулоплазмін
- ШКТ – шлунково-кишковий тракт
- IgA – імуноглобулін А
- IgG–імуноглобулін G
- IL-1 β –прозапальний інтерлейкін
- IL-10 – протизапальний інтерлейкін
- I κ B α –киназний комплекс
- NF- κ B – транскрипційний фактор
- PMA – папілярно- маргінально- альвеолярний індекс
- SBI – індекс кровоточивості ясен (sulcusbleedingindex)

ВСТУП

Актуальність теми. Хронічні захворювання органів травлення посідають провідне місце у структурі хвороб дитячого населення, що становить серйозну медико-соціальну проблему. Згідно з останніми статистичними даними, захворювання верхніх відділів травного тракту (гастрит, гастродуоденіт, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба) діагностується майже у 30% дітей [1,2].

Протягом минулого десятиріччя не визначено прогресу у зниженні поширеності захворюваності органів верхнього відділу травного тракту у дітей, навіть, відзначається неухильне її зростання. Питома вага дітей із захворюваннями травної системи за останні роки зросла з 14,5% до 55,3% [2,3,4,5].

Серед усіх захворювань шлунково кишкового тракту в нашій країні у вікової категорії пацієнтів до 18 років перше місце посідає хронічний гастродуоденіт, який діагностують у 58-74% дітей [6,7]. Діти молодшого шкільного віку є особливо уразливими до факторів ризику розвитку запалення, оскільки в цей період змінюється стиль життя, вид діяльності, відбувається пристосування дитини до нової соціальної ролі. З фізіологічної точки зору у цей віковий період відбувається сплеск фізичного розвитку, що, як правило, супроводжується дисгармонією фізичного та нервово-психічного розвитку.

Ряд досліджень вказують на те, що запальні захворювання тканин пародонту серед дитячого контингенту займають провідне місце в структурі стоматологічної патології і їх поширеність за даними сучасних науковців варіює від 33% до 97% [8,9].

Передумовами залучення органів порожнини рота в патологічний процес при захворюваннях органів шлунково-кишкового тракту є анатомо-фізіологічна близькість, спільність іннервації і гуморальної регуляції

порожнини рота з верхніми відділами шлунково-кишкового тракту. [10,11,12].

Встановлено, що запальні процеси в пародонті частіше зустрічаються у дітей з загальносоматичними захворюваннями, особливо які мають патологію шлунково-кишкового тракту [13,14,15,16,17,18].

Доведеним є механізм впливу на стан пародонта дисбалансу про- та протизапальних цитокінів [19,20,21,22]. Активовані моноцити і макрофаги мають функцію виділення протизапальних цитокінів, що супроводжується їх дисбалансом. Найбільшу пошкоджуючу дію на тканини пародонту надає інтерлейкін-1 β (IL-1 β) і фактор некрозу пухлин (ФНП- α), менш вираженим альтеративним ефектом є дисбаланс інтерлейкіну-4 (IL-4) та інтерлейкіну-10 (IL-10), які в нормі стримують деструктивно-запальний процес у пародонті і пригнічують остеопороз [23].

Ядерний фактор- κ B (NF- κ B) є цитокініндуцибельним фактором, який відіграє значну роль в транскрипційній регуляції генів, що беруть участь у запальних реакціях і виживанні клітин [24,25,26,27,28].

В більшості клітин NF- κ B зв'язаний з інгібуючим білком I κ B- α та існує в неактивній формі в цитоплазмі (Zhangug G.et al., 2005). Стан балансу про- та протизапальних цитокінів IL-1 β та IL -10 може залежати від рівня експресії I κ B- α . Вивчення цих взаємозв'язків сприятиме визначенню предикторів розвитку запальних захворювань тканин пародонту. Рівень експресії інгібіторної субодиниці NF- κ B - I κ B- α при запаленнях пародонту в дітей до теперішнього часу не визначений.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконувалась в рамках науково-дослідної роботи НДІ Генетичних та імунних основ розвитку патології та фармакогенетики Української медичної стоматологічної академії (№ держреєстрації 0117U005251) та спільної з кафедрою педіатрії №2 УМСА планової науково – дослідної роботи «Вивчення патогенетичних механізмів реалізації найбільш

поширених захворювань дитячого віку, оптимізації діагностики та лікування» 2017-2021 рр. (№ держреєстрації 0117U004683).

Мета дослідження- підвищити ефективність первинної та вторинної профілактики хронічного катарального гінгівіту у дітей з хронічним гастродуоденітом шляхом визначення прогностичних критеріїв та обґрунтування на цій основі диференційованої індивідуалізованої профілактики.

Для досягнення поставленої мети було передбачено вирішення наступних завдань:

1. Вивчити структуру захворюваності тканин пародонту, з'ясувати особливості клінічного перебігу ХГТ у дітей молодшого шкільного віку з хронічними гастродуоденітами.

2. Визначити рівень експресії мРНК інгібіторної субодиниці ядерного фактору транскрипції $kB - I\kappa B\alpha$ у епітелії ясен в групах дітей, хворих на хронічний гастродуоденіт, що мають здоровий пародонт та гінгівіт.

3. Дослідити стан рівнів про- та протизапальних $IL-1\beta$, $IL-10$ в ротовій рідині дітей з хронічним гастродуоденітом в залежності від рівня експресії $I\kappa B\alpha$.

4. На основі отриманих даних визначити прогностичні критерії схильності до хронічного катарального гінгівіту дітей молодшого шкільного віку з хронічним гастродуоденітом.

5. Розробити та обґрунтувати комплекс лікувально-профілактичних заходів, оцінити ефективність розробленого комплексу в дітей із хронічними гастродуоденітами.

Об'єкт дослідження: особливості патогенезу хронічного катарального гінгівіту у дітей 6-12 років з хронічним гастродуоденітом.

Предмет дослідження: клінічний стан тканин пародонта, стан місцевого імунітету дітей віком 6-12 років з хронічними гастродуоденітами,

зміни досліджуваних показників після застосування лікувально-профілактичного комплексу.

Методи дослідження:

1. Клінічний - для визначення стоматологічного статусу, гігієнічного стану порожнини рота, ступеню запалення тканин пародонту, оцінки ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу.

2. Лабораторні - метод полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу для визначення рівня експресії мРНК інгібіторної субодиниці ядерного фактору транскрипції $kB - I\kappa B\alpha$ та імуноферментний метод для визначення рівня прозапального $1L-1\beta$, протизапального $1L-10$ в ротовій рідині.

3. Статистичний для обробки отриманих результатів дослідження та визначення їх вірогідності.

Наукова новизна отриманих результатів.

Доповнені дані про стан ясен та особливості перебігу хронічного катарального гінгівіту у дітей молодшого шкільного віку з хронічним гастродуоденітом. Запалення ясен в групі дітей, хворих на хронічний гастродуоденіт, було найбільш виражено та за даним індексу РМА визначено як гінгівіт середнього ступеня тяжкості у 32,1%, соматично здорові діти мали легку ступінь тяжкості хронічного катарального гінгівіту 25,5%.

Досягла подальшого розвитку концепція етіології та патогенезу хронічного катарального гінгівіту у дітей з хронічним гастродуоденітом.

Вперше встановлено рівень експресії мРНК інгібіторної субодиниці ядерного фактору транскрипції $kB - I\kappa B\alpha$ в епітелії ясен в залежності від ступеню тяжкості запалення тканин пародонта у ротовій порожнині у дітей з хронічним гастродуоденітом. Встановлено, що соматично здорові діти і діти з хронічним гастродуоденітом при наявності хронічного катарального гінгівіту мали нижчий рівень експресії $I\kappa B\alpha$, ніж діти контрольної групи.

Вперше оцінений баланс про- та протизапальних цитокінів IL-1 β ; IL-10 в ротовій рідині у дітей молодшого шкільного віку у з хронічним гастродуоденітом. Встановлено, що у них рівень IL-1 β був у 76 разів вище, ніж у здорових дітей, а рівень IL -10 майже в 3 рази нижче у порівнянні із здоровими дітьми.

Внаслідок виконання даної роботи на підставі отриманих даних обґрунтований та розроблений метод профілактики та лікування хронічного катарального гінгівіту у дітей з хронічним гастродуоденітом.

На підставі визначених особливостей перебігу ЖКГ та прогностичних критеріїв його розвитку обґрунтований та розроблений індивідуалізований підхід до його профілактики. Отримано авторське право на твір Алгоритм лікування хронічного катарального гінгівіту дітей віком 6-12 років з хронічним гастродуоденітом. / С.С Бауман, О.В Шешукова, В.П. Труфанова; Свід. UA 102078, опубл. 27.01.2021.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані в результаті проведених клініко-лабораторних досліджень дані мають теоретичне і практичне значення для клініки дитячої терапевтичної стоматології, педіатрії та гастроентерології.

Отримані результати поширеності хронічного катарального гінгівіту в дітей з хронічним гастродуоденітом можуть використовуватись для планування та надання стоматологічної допомоги. Визначені величини лабораторних показників ротової рідини та індекси стану тканин пародонта рекомендовано використовувати для вибору схеми індивідуалізованої профілактики та оцінки ефективності профілактичних заходів у дітей з хронічним гастродуоденітом.

Застосування лікувально-профілактичного комплексу призвело до покращення гігієни порожнини рота, зменшення ступеня запалення у яснах, зниження індексу кровоточивості ясен, вірогідного зниження рівня прозапального цитокіну IL-1 β майже в 4,7 разів у порівнянні з вихідними

даними, та зростання протизапального цитокіну ІЛ -10 у 3 рази у порівнянні з вихідними даними.

За результатами дослідження отриманий Патент на корисну модель UA 130471 Спосіб доклінічного визначення вірогідності запалення тканин пародонту у дітей. / О.В Шешукова, Г.А. Єрошенко, В.П. Труфанова, К.С. Казакова, С.С Бауман, Т.В. Поліщук; опубл. 10.12.2018. - Бюл. № 23.

Отримане авторське право на твір Алгоритм лікування хронічного катарального гінгівіту дітей віком 6-12 років з хронічним гастродуоденітом. / С.С Бауман, О.В Шешукова, В.П. Труфанова; Свід. UA 102078, опубл. 27.01.2021.

Результати, отримані в ході виконання даної роботи, впроваджені в клінічну практику КП «Міська дитяча клінічна стоматологічна поліклініка Полтавської міської ради», КП «Полтавський обласний центр стоматології – стоматологічна поліклініка Полтавської обласної ради». Наукові розробки також використовуються в навчальному процесі на кафедрах: дитячої стоматології УМСА, дитячої стоматології з профілактикою стоматологічних захворювань УМСА, стоматології дитячого віку Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, дитячої стоматології Івано-Франківського національного медичного університету, стоматології дитячого віку Буковинського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. За участі наукового керівника визначено тему, поставлена мета, намічені завдання. Автором особисто виконано реферування та критична оцінка літературних джерел з проблеми, що вивчалася, клінічні і лабораторні дослідження. Проведена систематизація та аналіз отриманих результатів, формулювання основних наукових положень, висновків, практичних рекомендацій. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, участь дисертанта є провідною, здобувачу належать матеріали та висновки.

Клінічні дослідження проведені на базі кафедри дитячої стоматології Полтавського державного медичного університету, Комунального підприємства «Полтавської обласної дитячої клінічної лікарні Полтавської обласної ради», Комунального підприємства «Полтавської міської дитячої клінічної лікарні Полтавської міської ради», Щербанівського ліцею Щербанівської сільської ради району Полтавської області. Лабораторні дослідження проводились на базі Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Полтавського державного медичного університету, м. Полтава. Перед початком дослідження було отримано схвалення комісії з біоетики Полтавського державного медичного університету.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертаційної роботи викладено й обговорено на: обласній науково-практичній конференції „Сучасні методи профілактики та лікування в дитячій стоматології” (Полтава 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до профілактики, діагностики та лікування захворювань тканин пародонта і слизової оболонки порожнини рота» (Тернопіль 2018), міжнародній науково-практичній медичній конференції «Сучасна медицина: тенденції та перспективи розвитку» (Жешув 2018), обласній науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої стоматології», присвяченій пам'яті к.мед.н., доцента Павленко Л.Г. (Полтава 2018), обласній науково-практичній конференції «Сучасні досягнення в дитячій стоматології», (Полтава 2019), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в сучасній стоматології» (Івано-Франківськ 2020), науково-практичній конференції з міжнародною участю "Сучасні аспекти теоретичної та практичної стоматології" (Чернівці 2020), науково-практичній конференції з міжнародною участю « The IX Annual International Scientific-Practical Conference “Medicine Pressing Questions” (Baku 2020), всеукраїнській

науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава 2020).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових робіт, з них 5 – у провідних фахових журналах, включених до переліку наукових фахових видань України і затверджених МОН України; 1 – у періодичних наукових виданнях інших держав, що входять до науково-метричної бази Scopus, 1 патенти України на корисну модель, 1 свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір, 9 тез доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 179 сторінках друкованого тексту та складається зі вступу, огляду літератури, розділу Об'єкти та методи дослідження, 2-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаної літератури (206 джерел, з яких 55 англomовних і 151 кирилицею), 14 додатків. Робота містить 14 таблиць та ілюстрована 19 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасні дані про вплив соматичної патології на стан органів порожнини рота у дітей

За останні 10 років за своєю частотою захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) вийшли на одне з провідних місць як у дорослих, так і у дітей. Захворювання органів травлення відносяться до числа найбільш поширених патологічних станів дитячого віку в структурі загальної захворюваності становлять 25,3% - 31,3% [29,30].

Хронічний гастродуоденіт є хронічним рецидивуючим осередковим або дифузним запаленням слизової оболонки шлунка, що супроводжується порушенням процесів фізіологічної регенерації зі схильністю до прогресування, розвитку атрофії і секреторної недостатності, які лежать в основі розладу травлення і обміну речовин. Захворювання шлунка і дванадцятипалої кишки натеper становлять 58-65% в структурі дитячої гастроентерологічної патології, частота хронічного гастродуоденіту зростає з віком. Тільки у 10-15% дітей зустрічається ізольоване ураження шлунку або дванадцятипалої кишки (гастрит або дуоденіт), у решти 85-90% діагностують поєднане ураження цих органів, що вказує на спільність основних механізмів розвитку гастритів і дуоденітів [31,32,33,34].

Філіп М. Шерман, Ерік Хассалл та співавтори (2009) стверджують, що хвороби шлунково-кишкового тракту в тій чи іншій мірі зустрічаються в 90% дитячого населення [35]. Тенденція до зниження поширеності патології верхніх відділів травного тракту у дітей відсутня, навпаки, відзначається її неухильне зростання. За даними різних авторів, частота поширення патологій шлунково-кишкового тракту в останні роки зросла в 2-2,5 рази, що пов'язано

як з реальним збільшенням числа хворих запальними ураженнями верхніх відділів травного тракту, так і з використанням нових діагностичних прийомів [3,36,37,38,39].

Так, відмічений ріст підлітків хронічних захворювань органів травлення неінфекційного походження, таких як хронічний гастродуоденіт (ХГД), дискінезія жовчовивідних шляхів, езофагіти, хронічний гепатохолецистит, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки[40].

Одним із важливих механізмів виникнення й розвитку ХГД визнане порушення мікробної біоплівки слизових оболонок травного шляху. Це призводить до уповільнення процесів травлення та всмоктування, сенсibiliзації та автоінтоксикації, оскільки нормальна флора травного шляху:

- є антагоністом потенційно патогенних мікробів, включаючи *H. pylori*;
- регулює водно-сольовий, білковий, вуглеводний обмін, газовий склад, продукування біологічно-активних та антибіотичних речовин, вітамінів;
- бере участь в обміні жирних кислот, холестерину й нуклеїнових кислот;
- має канцеролітичні властивості;
- задіяна у формуванні низькорівневого фізіологічного запалення слизової оболонки травного шляху, регенерації його епітелію, перетравлюванні й детоксикації екзогенних субстратів і метаболітів, що можна порівняти лише з детоксикаційною функцією печінки.

Є точка зору, що *H. pylori* стоїть на початку довгого спірального ланцюга мікроекологічних порушень у травному шляху. Довготривалий перебіг *H. pylori*-асоційованих ХГД, а також масивна антихелікобактерна терапія призводять до розвитку вторинного імунодефіциту, який супроводжується зменшенням рівня біфідобактерій із подальшою надмірною колонізацією слизової оболонки шлунку патогенною та потенційно патогенною флорою, порушенням мікроекологічної структури не тільки шлунка й кишківника, але й всього травного каналу. Початковою точкою

розвитку цього процесу є пригнічення анаеробного мікробного компонента, який у нормі стримує розмір популяції потенційно патогенних мікроорганізмів і перебуває в режимі авторегуляції. Тому участь нормальної флори в діяльності системи антиінфекційної (колонізаційної) резистентності не підлягає сумніву, а порушення її кількісного та якісного складу вважається одним із патогенетичних механізмів формування ХГД [33].

Запальні захворювання травного тракту досить часто супроводжуються ураженням зубощелепної системи [43,44,45,46].

Взаємозв'язок порожнини рота і травного тракту найбільш виражений, і навіть найменші зміни в роботі шлунково-кишкового тракту неодмінно позначаються на стані слизової оболонки і зубів дитини. Такий вплив свідчить не тільки про топографічні співвідношення між порожниною рота і шлунково-кишковим трактом, а й про тісний рефлекторний зв'язок слизової оболонки порожнини рота, шлунку і кишківника. Так, була виявлена висока поширеність і інтенсивність карієсу в дітей з кислотозалежними захворюваннями, асоційованими з *Helicobacter pylori*, на тлі переобтяженого пренатального анамнезу[47,48,49].

Тим, що ротова порожнина і всі її анатомічні утворення відносяться до травної системи і пояснюється взаємозв'язок стану здоров'я ротової порожнини і більш дистальних відділів травної системи. Закладка і диференціація зубів і тканин пародонта відбувається паралельно з такими ж процесами, що відбуваються в шлунково-кишковому тракту. Наявність соматичної патології, яка послаблює захисну функцію імунітету, створює всі умови для негативного впливу на тверді тканини зубів і пародонту. На сьогоднішній день відомі дослідження, які доводять загальний характер системних патогенетичних механізмів при патології внутрішніх органів, асоційованих із стоматологічними захворюваннями[50,51,52,53,54,55,56].

Пародонт – це комплекс тканин, які оточують зуб і забезпечують його фіксацію в кістках щелепи. Цей комплекс включає ясна, періодонтальні зв'язки, що з'єднують корінь зуба з кістковою лункою, кісткову тканину

альвеолярних відростків і цемент кореня зуба. При різних захворюваннях пародонта в патологічний процес може залучатися як частина пародонтального комплексу, так і весь пародонт в цілому. Характер патологічного процесу також буває різним: дистрофічний, запальний або пухлинний. Серед усіх захворювань пародонту 90-95% припадає на запальні, такі як гінгівіт і пародонтит. Гінгівіт є найбільш поширеною формою захворювань тканин пародонта у дітей та підлітків. За даними ВООЗ, у 80% дитячого населення спостерігають певні ознаки або весь комплекс симптомів запалення тканин пародонта. У період змінного прикусу частота розвитку запальних захворювань пародонта досягає 82,2%. У дітей із постійним прикусом цей показник становить 58,2% [57,58,59,60,61,62].

У проведеному Botero J. E. і співав., 2014, обстеженні дітей Латинської Америки виявлено поширеність гінгівіту на рівні 35%. Найвищі показники були виявлені у Колумбії (77%) і Болівії (73%), найнижчі в Мексиці (23%). Частота гінгівіту в дітей з інших країн Латинської Америки становила від 31% до 56%. Дані авторів засновані тільки на декількох дослідженнях. Автори дослідження вважають, що більш точна оцінка поширеності і тяжкості захворювань пародонта у дітей та підлітків у Латинській Америці може допомогти стоматологам залучити більш ефективні заходи для профілактики і лікування захворювання у дітей раннього віку [63].

Висока поширеність захворювань пародонту визначається і в Північній Америці. Так, у 82,1% підлітків США спостерігають гінгівіт, а у 64,7 млн дорослих мешканців США діагностують захворювання пародонта [64].

За результатами стоматологічного обстеження дітей Росії лише у 51,8% дітей віком 12 років не виявлено ознак захворювань тканин пародонта. Кровоточивість ясен діагностовано у 29,6% обстежених дітей, зубний камінь — у 18,6%. Поширеність кровоточивості ясен у підлітків 15-ти років зростала до 31,1%, зубного каменю — до 47,1% [65].

Високими є показники ураженості пародонта у дітей та підлітків в Україні. Поширеність хронічного катарального гінгівіту у 12-річних дітей м. Києва за даними нещодавно проведеного дослідження становила 74,3%, у 15-річних – 98%. За даними стоматологічного обстеження дітей м. Маріуполя Донецької області виявили високий рівень захворюваності тканин пародонта: поширеність хронічного катарального гінгівіту у 12-річних дітей становила 68,5%, у дітей 15 років – 95,4%. У 12-річних дітей м. Херсона та Херсонської області поширеність хронічного катарального гінгівіту досягала 56,0%, у дітей 15-ти років – 68,3%. Найнижчі показники ураження тканин пародонта зареєстрували у дітей та підлітків м. Волочиська Хмельницької області: поширеність хронічного катарального гінгівіту у 12-річних дітей становила 46,7%, у підлітків 15 років дорівнювала 60,0% [66].

Така висока ураженість дітей та підлітків захворюваннями пародонту виводить цю проблему на одне з основних місць в сучасній стоматології. Наукові дослідження довели, щопочаткові патологічні зміни при хронічному катаральному гінгівіті (ХКГ) без своєчасного лікування у дітей призводять до важких форм пародонтиту у дорослому віці [67,68,69].

Важливу роль в патогенезі захворювань пародонту відіграє наявність у дітей хронічних соматичних захворювань різного генезу. Є ряд соматичних захворювань, які майже в 100% випадків супроводжуються ураженням тканин пародонта, до них відноситься цукровий діабет, хвороби шлунка і кишківника, гіпо-, і авітамінози, дисбактеріоз, хвороби органів дихання. Розвиток цих захворювань призводить до зниження реактивності дитячого організму і веде до вторинної імунологічної недостатності, що, в свою чергу, створює умови для зниження резистентності тканин пародонту до пародонтопатогенної мікрофлори [70,71,72,73,74,75,76,77].

За даними Яцкевича Є.Є. і співав., 2007, у дітей з соматичними захворюваннями, такими як затримка психічного розвитку, дитячий

церебральний параліч, епілесія, синдром Елерса-Данлоса, кардіопатії хронічний гінгівіт зустрічається в 66% випадків. Автором дослідження виявлено, що у дітей від 10 до 16 років, на фоні епілепсії та дитячого церебрального паралічу спостерігалось підвищення активності лактатгідрогепази, фосфоліпаз А і С, амілази, що говорить про активність запального процесу в порожнині рота [78].

Доведеним є вплив цукрового діабету 1 типу на розвиток запально-дістрофічних процесів в пародонті у дітей. Бабіна О.О., 2000, провела дослідження у 103 дітей віком 12-16 років, які хворіли інсулінозалежним цукровим діабетом тяжкої форми. За результатами дослідження встановлено, що у 67% хворих на ЦД було виявлені патологічні зміни пародонта, тоді як у дітей без соматичної патології поширеність захворювань пародонту склала 37%. У дітей з ЦД поширеність гінгівіту була вірогідно більшою, ніж у дітей без соматичної патології ($46,6 \pm 4,9\%$ і $36,7 \pm 3,1\%$), частота пародонтиту у дітей з фоною патологією була вірогідно вища ($20,4 \pm 4,0\%$ і $2,5 \pm 1,0\%$ відповідно).

За результатами дослідження прооксидантно-антиоксидантної системи ротової рідини автором встановлено, що ці показники свідчать про значну активацію процесу пероксидації у дітей, хворих на ЦД.

Дослідженням активності лізоциму в ротовій рідині виявлено її зниження при гінгівіті як у дітей, хворих на діабет, так і у соматично здорових ($15,52 \pm 0,86\%$ і $21,71 \pm 1,39\%$). У ротовій рідині дітей з ЦД визначено підвищення вмісту SIgA: при інтактному пародонті – в 2,2 рази, при гінгівіті в 1,7 рази, при пародонтиті – в 1,6 рази в порівнянні з соматично здоровими дітьми.

За результатами проведеного аналізу автор зробила висновок, що розвиток дистрофічно-запальних змін в пародонті при цукровому діабеті супроводжується порушенням прооксидантно-антиоксидантного статусу ротової рідини, дисфункцією імунітету порожнини рота [79].

LópezdelValleLM, і співав., 2011, обстежили 25 дітей з діабетом 1 типу і 25 дітей без діабету (контрольна група) віком від 6 до 12 років. Результати досліджень показали суттєві відмінності в кількості каріозних пошкоджень постійних зубів у дітей з діабетом в порівнянні з кількістю ушкоджень постійних зубів у дітей без діабету (1,43 і 0,56 відповідно; $p < 0,05$). Середня кількість ділянок кровотечі при зондуванні ясен у дітей з діабетом становила 23,9; у дітей без діабету - 4,2. Автори зробили висновок, що діти з діабетом схильні до вищого ризику розвитку карієсу і захворювань тканин пародонту, ніж діти без діабету [80].

Котельбан А.В., 2018, провела обстеження 110 дітей віком від 8 до 16 років, хворих на ЦД типу 1. Автором було визначено, що особливостями клінічних проявів ХКГ у дітей, хворих на ЦД 1 типу, порівняно з ХКГ у дітей без фонові патології є виражений запальний процес тканин пародонту, про це свідчить індекс РМА, який вищий на 24,07% ніж у дітей без соматичної патології, а число Свракова - на 36,53%, кровоточивість ясен більша на 59,20%, ніж у соматично здорових, кількість секстантів із зубним каменем більша на 33,95%. Встановлено, що у дітей з ЦД, хворих на ХКГ, у ротовій порожнині у 2,77 рази вище загальне мікробне число та на 63,8% ширший спектр факультативних мікроорганізмів в порівнянні з соматично здоровими дітьми.

Автором у букальному епітелії дітей, хворих на ХКГ на тлі ЦД, встановлено збільшення рівня експресії мРНК TLR-2, TLR-4 в 5,74 рази в порівнянні з соматично здоровими дітьми.

При вивченні рівня експресії мРНК прозапальних цитокінів IL-1 β і IL-17A виявлено їх підвищення в дітей, хворих на ХКГ на тлі ЦД (8,75 та 10,79 рази ($p < 0,05$)), а також зниження протизапального цитокіну IL-10 у 2,27 рази ($p < 0,05$) в порівнянні з дітьми, хворими на ХКГ, без соматичної патології [81].

За даними різних науковців наявність системних соматичних захворювань призводить до більшої поширеності та інтенсивності захворювань пародонту.

За результатами досліджень Ципан С.Б. і співав., 2014, які провели аналіз стоматологічної захворюваності у дітей з розладами аутичного спектру визначено, що у 62% цих дітей було виявлено гінгівіт, а у 21% - захворювання твердих тканин зубів. Порівнюючи значення захворюваності дітей з ДЦП та дітей з розладами аутичного спектру, автор визначає, що тип інвалідності значно впливає на гігієну порожнини рота, і у дітей з ДЦП вона значно гірше. Автор підкреслює, що головним питанням на сьогоднішній день є організація гігієнічного навчання і підбір засобів індивідуальної гігієни для дітей з розладами аутичного спектру [82].

Аветисян Л.А. і співав., 2014, провівши обстеження дітей з алергічними захворюваннями, визначили, що у 82,1% дітей з бронхіальною астмою виявляються запальні захворювання пародонту. У пацієнтів з бронхіальною астмою присутні різні форми гінгівіту: 68,7-75% становить катаральний, 7,3-17,9% - гіпертрофічний, 1,95-7,1% - виразково-некротичний [83].

За даними Гавриленко М.А., 2014, в місті Запоріжжя у всіх оглянутих дітей з інвалідністю у віці від 2 до 18 років з патологією органів дихання було виявлено незадовільний гігієнічний індекс. Автор показав, що поширеність хронічного катарального гінгівіту у дітей 2-5 років становить 61,2%, у 6-10 річних - 71,2% і у 11-18 річних - 99,2%. Таким чином, в результаті проведеного обстеження визначено, що у дітей з патологією органів дихання визначена висока поширеність і інтенсивність ХГТ, що збільшується з віком [84].

Деякі інші результати отримані у наступному дослідженні. Комплексне клінічне обстеження 126 дітей віком від 5 до 16 років, хворих на алергічні захворювання (бронхіальну астму, атопічний дерматит, алергічний риніт), показало, що середній показник інтенсивності карієсу зубів у дітей із різними нозологіями збільшується з віком, а найвища інтенсивність карієсу

спостерігалася в дітей з алергічним ринітом. Серед дітей, хворих на бронхіальну астму, захворювання пародонта були виявлені в 76,8% випадках. Кровоточивість ясен встановлена в 61,3% обстежених дітей, зубний камінь – у 12,1% обстежених. Найпоширенішою клінічною формою захворювань пародонта, виявлених у дітей із цією нозологією, був катаральний гінгівіт – у 78,3% пацієнтів.

У результаті проведеного обстеження визначено, що 71,6% дітей з atopічним дерматитом мали захворювання пародонту, кровоточивість ясен діагностована в 48,3% дітей, зубний камінь – у 23,3% дітей. Серед клінічних форм проявів захворювань пародонта катаральний гінгівіт був найпоширенішим (75,7%). Дослідниками встановлено, що 78,8% обстежених, хворих на алергічний риніт, мали захворювання тканин пародонта, кровоточивість ясен визначена в 45,8% дітей, а зубний камінь – у 33,0% дітей. Найпоширенішою формою запальних захворювань пародонта був визначений катаральний гінгівіт у (74,6%) у цих дітей.

Проведене обстеження дозволило авторам зробити висновок про високий рівень наявності запальних захворювань тканин пародонта, незадовільний стан гігієни порожнини рота серед дітей із бронхіальною астмою, алергічним ринітом та atopічним дерматитом [85].

Ці дані підтверджуються в дослідженнях Кривенко Л.С., 2018, при обстеженні 221 пацієнта дитячого віку віком від 3 до 18 років з atopічними захворюваннями (бронхіальна астма, алергічний риніт, atopічний дерматит).

Дослідником встановлено, що у дітей з atopічними захворюваннями ступінь запалення тканин пародонту за індексом SBI та PMA був вищий (SBI $2,11 \pm 0,22$ бали, PMA $21,14 \pm 1,86\%$) в порівнянні з соматично здоровими дітьми (SBI $0,48 \pm 0,21$ бали, PMA $6,03 \pm 2,56\%$).

Автором визначені зміни у властивостях ротової рідини, які полягали у підвищенні кислотності до $4,94 \pm 0,49$ од. та збільшення рівня муцину в групах дітей з соматичною патологією.

Також автором показано, що найбільш інформативним біомаркером запалення тканин пародонту у дітей з гінгівітом є рівень відновленого глутатіону, IgA, IgG, що дає змогу прогнозувати ступінь запалення тканин пародонту. Коефіцієнт детермінації залежності рівня запалення тканин пародонту за індексом SBI від рівня IgA дорівнює 87%, від рівня IgG – 82%.

Дані біомаркери рекомендовані до використання для прогнозування запальних захворювань пародонта у пародонтологічно здорових дітей з atopічними захворюваннями [86].

Нещодавні дослідження KumarS., і співав., 2019, 140 дітей віком від 6 до 10 років з бронхіальною астмою та здорових, довели, що у дітей з БА значно вищі показники поширеності карієсу і тяжкості гінгівіту в порівнянні зі здоровими дітьми. Відмічено, що накопичення зубного нальоту і поширеність гінгівіту значно зростали із збільшенням тяжкості і тривалості астми. Автори прийшли до висновку, що бронхіальна астма в цілому згубно впливає на поширеність гінгівіту і тяжкість карієсу, як тимчасових, так і постійних зубів [87].

Порушення ротового дихання також сприяє виникненню стоматологічної патології. Так, за даними Ballikaya E.і співав., 2018, які дослідили стан здоров'я порожнини рота у дітей віком від 3 до 15 років з диханням ротом через гіпертрофію аденотонзілярів, визначено, що поширеність гінгівіту у досліджуваних дітей склала 89,3%. Автори вважають, що для зниження ризику карієсу зубів і захворювань тканин пародонту в дітей з диханням ротом через гіпертрофію аденотонзілярів необхідне регулярне спостереження стоматологами та розробка профілактичних програм для здоров'я порожнини рота [88].

Проведені AndaloroC.і співав., 2018, дослідження 126 дітей з хронічними захворюваннями нирок (ХЗН) показали, що у дітей без соматичної патології спостерігалася більш низька поширеність карієсу як постійних зубів ($p = 0,019$), так і тимчасових зубів ($p = 0,008$), в той час як

поширеність зубного каменю, хронічного катарального гінгівіту у дітей з ХЗН була значно вище ($p < 0,005$), ніж у здорових дітей. У дітей з ХЗН також відзначалося значне зниження швидкості слиновиділення як в нестимульованих ($p = 0,037$), так і в стимульованих ($p = 0,026$) умовах [89].

Захворювання нервової системи, а саме ДЦП є фактором, що впливає на поширеність стоматологічної захворюваності.

За проведеним Боднарук Ю. Б., 2017., дослідженням 221 дитини віком 12-15 років, із них 108 дітей хворих на ДЦП та 113 дітей без соматичної патології, встановлено, що поширеність ХКГ у дітей віком 12 років, хворих на ДЦП складає 89,79% та 93,22% у дітей 15 років, що в 1,4 рази менше відносно дітей із ХКГ без соматичної патології [90].

Ці дані підтверджуються у проведеному SedkyNA., 2018, дослідженні стану здоров'я порожнини рота 62 дітей віком від 3 до 12 років з церебральним паралічем. Автором встановлено, що 14,5% з обстежених дітей мали оголення дентину до 1/3 поверхні, у 22,6% була присутня гіперсалівація, поширеність карієсу складала 54,8%; більш ніж половина дітей мали погану гігієну порожнини рота і 43,6% досліджуваних дітей мали важке запалення тканин пародонту. Визначено, що у більшості дітей з ДЦП був карієс зубів, погана гігієна порожнини рота і сильне запалення ясен. Автор зробила висновки, що діти старшого віку страждали гінгівітом частіше, ніж діти молодшого [91].

Отже, результати багаточисельних наукових досліджень вказують на вплив загальносоматичної патології на стан пародонту у дітей.

Щодо стану стоматологічної захворюваності у дітей з ХГД дані різних дослідників дещо розрізняються.

А. М. Педерсен та співав., 2002, стверджують, що порушення роботи шлунково-кишкового тракту призводять до порушень у роботі великих та малих слинних залоз, таким чином спричиняють кількісні та якісні зміни слини, що в свою чергу призводить до запальних процесів в слизовій оболонці порожнини рота, а саме, найчастіше до розвитку гінгівіту [92].

Т.Д. Дейлі, та співав., 2007, в своїй оглядовій статті висвітлюють прояви захворювань шлунково-кишкового тракту в порожнині рота. Вони приділяють велику увагу тому факту, що прояви на слизовій оболонці порожнини рота можуть бути такими ж, що і на слизовій оболонці шлунку, віддзеркалювати їх (наприклад, виразки), можуть бути і вторинними, тобто проявлятися, як наслідок порушень роботи шлунково-кишкового тракту, як хронічний катаральний гінгівіт при хронічному гастродуоденіті. Слід відзначити, що автори загострюють увагу на тому факті, що прояви в ротовій порожнині можуть існувати навіть після того, як основне захворювання буде виліковано. Автори стверджують, що прояви захворювань шлунково-кишкового тракту в ротовій порожнині, як діагностичний маркер дуже важливі як для лікаря-гастроентеролога, так і для лікаря-стоматолога та потребують детального вивчення, складання індивідуальних програм профілактики та лікування [93].

За даними Маківка І.Л., 2000, у дітей віком від 7 до 14 років з хронічним гастродуоденітом виявлена висока поширеність карієсу у дітей в усі вікові періоди. Автор показала, що розвиток карієсу у цих дітей пов'язаний зі зміною складу і властивостей ротової рідини. У дітей з хронічною гастродуоденальною патологією за даними автора виявлено зниження структурно-функціональної кислотостійкості емалі і найвища поширеність гінгівіту - 89,2%. У обстежених дітей гінгівіт мав хронічний перебіг або діагностувався автором в стадії загострення. Визначений тісний взаємозв'язок між рівнем гігієни та поширеністю запальних явищ у тканинах пародонта [94].

За дослідженнями Вороніна П.А., 2007, у дітей 10-16 років з гастродуоденальною хворобою були визначені більш високі показники стоматологічних захворювань. Поширеність карієсу у таких дітей становить 98%, зміни слизової оболонки порожнини рота діагностовано у 74%, поширеність захворювань пародонту виявлені у 100% обстежених [95].

Пурсанова А.Є. і співав., 2008, з'ясували що у дітей 12-17 років з гастродуоденальної патологією дуже висока частота прояву катарального гінгівіту, яка за результатами дослідження становить 89%. Патологічні зміни в тканинах пародонта визначаються поширеністю патологічного процесу в гастродуоденальній слизовій оболонці за рахунок моторних порушень. Відзначено, що у цих дітей дуже низький рівень гігієни порожнини рота, більш високий індекс РМА[96].

Кабірова М.Ф., і співав., 2015, проводили стоматологічне обстеження 155 пацієнтів віком від 19 до 25 років з хронічним гастродуоденітом. Усі досліджувані пацієнти були поділені на три групи: 1 група – 50 пацієнтів з тривалістю основного захворювання до 1 року; 2 група – 52 пацієнта з тривалістю захворювання від 1 до 3 років; 3 група – 53 людини з тривалістю захворювання більше 3 років та контрольну групу, в яку увійшли 65 пацієнтів без соматичної патології.

За результатами дослідження авторами було виявлено, що стоматологічний статус осіб молодого віку характеризується високою поширеністю захворювання тканин пародонту ($97,65 \pm 1,25\%$) на фоні поганої гігієни порожнини рота, високою поширеністю та інтенсивністю карієсу зубів у всіх трьох груп в незалежно від тривалості соматичної патології, захворювання СОПР складала $65,5 \pm 3,2\%$ у порівнянні з контрольною групою $13,8 \pm 2,4\%$ [97].

Сарбін Ранжіткар та співав., 2012 стверджують, що є суттєвий взаємозв'язок як у дорослих, так і у дітей між стоматологічним статусом та захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Останні здатні змінювати склад ротової рідини, що, в свою чергу, є причиною ряду стоматологічних захворювань, наприклад, рефлюксна хвороба у дітей є причиною виникнення ерозії емалі зубів та ін. Автори стверджують, що вживання деяких препаратів для лікування порушень роботи травного тракту, як-то інгібіторів протонної помпи (ІПП) може спричинити гіпосалівацію, що в свою чергу здатне

призвести до накопичення м'якого зубного нальоту і, відповідно, до розвитку запальних захворювань в пародонті та демінералізації емалі [98].

Романенко О.Г., 2015, за результатами обстеження 279 пацієнтів віком від 12 до 17 років виявила, що у хворих на хронічний катаральний гінгівіт на тлі гастриту і дуоденіту порушена резистентність порожнини рота, що супроводжується зниженням рівня глікопротеїнів ротової рідини на 70% в порівнянні зі здоровими дітьми. Результати аналізу складу клітинних елементів ясен показали, що у дітей з хронічним катаральним гінгівітом відбувається зміщення в бік найменш зрілих клітинних форм, найбільш вагомим він є у дітей з хронічним гастродуоденітом, так само у цих дітей фіксується збільшення складу епітеліальних клітин з явищами цитопатології. Автор довела, що такі патології шлунково-кишкового тракту як гастрит і дуоденіт викликають дистрофічні стромально-судинні зміни в яснах, які виражаються фіброзом і склерозом сосочкового і сітчастого шарів сполучної тканини, зниженням висоти сосочків власної пластинки. Внаслідок гіпоксії порушується диференціювання і дозрівання клітин у всіх шарах епітелію ясен. Всі ці фактори призводять до запальних захворювань тканин пародонта [99].

Копитов А.О. і співав., 2018, проводили стоматологічний огляд 247 учнів 8-9 класів, серед них 103 хлопчика і 144 дівчинки, віком від 14 до 16 років. Дослідниками визначено, що у підлітків з виразковою хворобою шлунка і дванадцятипалої кишки відзначаються зміни на слизовій оболонці порожнини рота. Визначено, що захворювання шлунково-кишкового тракту впливає на розвиток та тяжкість гінгівіту. У дітей з гастритом найчастіше з усіх відмічалися гіпертрофічні зміни сосочків язика. Обстежені діти з хронічним гастроентероколітом мали набряклість слизової оболонки порожнини рота, вогнища гіперемії, кандидозні ураження слизової оболонки порожнини рота та запалення тканин парадонту. Автори відзначають, що підлітки із захворюваннями зубощелепної системи мають в анамнезі захворювання органів травлення [100].

Вивченню стану мікрофлори ПР у дітей з ХГД присвячене дослідження Щербакова А.Ю. і співав., 2014, які обстежили 52 дітей та підлітків з хронічним гастродуоденітом віком від 6 до 17 років та 15 здорових дітей та підлітків. Дослідниками були виявлені достовірні відмінності в мікробіоценозі порожнини рота обстежуваних дітей та підлітків. Частота висіву аеробних Гр+ паличок і анаеробних Гр+ паличок була достовірно вище у дітей з ХГД, але частота висіву грибів у цих дітей була меншою ніж у здорових. Дослідження стану мікрофлори порожнини рота у дітей з ХГД показали зниження колонізації порожнини рота представниками нормальної флори *Neisserialactamica*, *Clostridiumspheooides*, *Clostridiumgramosum*, також було визначено збільшення частоти умовно-патогенних мікроорганізмів *Enterococcusfaecium* і *Streptococcusparvulus*.

За отриманими результатами авторами відмічені дисбіотичні зміни порожнини рота у дітей та підлітків з ХГД: висока частота *H. pylori*, зниження колонізації представників нормобіоти, колонізації мікроорганізмів порожнини рота, більш стійких до низьких значень рН і умовно – патогенної мікрофлори з високими адгезивними властивостями при хронічних гастродуоденітах [101].

Лісецька І.С., і співав., 2018, проводили клінічне стоматологічне обстеження дітей віком від 12 до 18 років із генералізованим катаральним гінгівітом та хронічним гастродуоденітом. До групи порівняння увійшли 25 підлітків аналогічного віку з діагностованим генералізованим катаральним гінгівітом без соматичної патології. Контролем слугували дані аналогічних досліджень, проведених у 20 підлітків відповідного віку безознак запалення ясен та соматичних захворювань.

За результатами клінічного обстеження було визначено, що поширеність катарального гінгівіту у дітей з ГД була вища, ніж серед дітей групи порівняння, — 69,8% проти 52,7%. Перебіг гінгівіту у дітей з хронічним ГД був хронічним або в стадії загострення, середнього ступеня важкості, з основною скаргою на кровоточивість ясен. У групі досліджуваних

дітей без соматичної патології діагностували хронічний катаральний гінгівіт легкого ступеню. Індекс РМА становив $36,8 \pm 1,21\%$ у дітей с ХГ, що відповідає середньому ступеню важкості гінгівіту, та $19,2 \pm 1,07\%$ у дітей без соматичної патології, що відповідає гінгівіту легкого ступеню тяжкості. Результати мікробіологічних досліджень засвідчили істотні зміни якісних і кількісних показників мікробіоценозу слизової оболонки ясен у ділянці ураження у пацієнтів з генералізованим катаральним гінгівітом, порівняно із стоматологічно і соматично здоровими особами контрольної групи.

За думкою авторів одержані результати мікробіологічних досліджень свідчать, що найбільш імовірною причиною виникнення запального процесу в яснах може бути розвиток орального дисбіозу на тлі соматичної патології (хронічного гастродуоденіту) у поєднанні з недостатньою гігієною ротової порожнини. За результатами проведеного дослідження автори визначили, що поширеність катарального гінгівіту серед підлітків із хронічним гастродуоденітом є вищою, ніж у підлітків без супутньої соматичної патології та ці діти мають більш виразні кількісні та якісні зміни мікробіоценозу ясен [102,103].

Є.Г. Романенко та співав., 2016, стверджують, що у дітей з хронічним гастритом та дуоденітом виявлена змінена морфологічно-функціональна властивість ясен з переважанням дегенеративного компонента, який проявляється появою базальних і парабазальних клітин (0,3%), збільшенням проміжного епітелію клітини (84,7%), зменшується кількість поверхневих ядерних епітеліальних клітин (11,7%) і без'ядерних мертвих клітин (4,3%), більшість клітин були з цитопатологічними зсувами (18,2%), поліморфно-ядерні лейкоцити (92,3%) та лімфоцити (20,5%). Дані, отримані в результаті дослідження, показали, що у 23 (21,5%) зразках, відібраних у дітей із хронічним гастритом та дуоденітом, виявили клітини в ранні стадії диференціювання, накопичення лейкоцитів і фібрину, що демонструє

ерозії ясен в епітеліальному шарі. Адгезія епітеліальних клітин з *Candida albicans* у дітей при хронічному гастриті та дуоденіті вказує на зміни функціональних властивостей епітелію клітин на тлі соматичної патології. Поширеність катарального гінгівіту серед підлітків із хронічним гастродуоденітом є вищою, ніж у підлітків без супутньої соматичної патології та ці діти мають більш виразні кількісні та якісні зміни мікробіоценозу ясен [104].

Отже, аналізуючи численні дослідження з вищевикладеної проблеми, можна стверджувати, що різні соматичні патології, серед яких одне з ключових місць займає захворювання ШКТ, безпосередньо впливають на захворювання порожнини рота, і особливо чутливим є пародонт.

1.2. Регуляційна роль транскрипційного ядерного фактора NFκB в патогенезі хронічних запальних процесів

У 1986 р Девідом Балтімором (David Baltimore) був відкритий білок NFκB, що був виділений з зрілих В-лімфоцитів як ядерний білок, пов'язаний з ділянкою легкого ланцюга імуноглобуліну каппа, що лягло в основу його назви [105].

Спочатку його вважали транскрипційним фактором, характерним тільки для В-лімфоцитів, але пізніше було доведено, що він представлений у всіх типах клітин [106,107,108]. NFκB відіграє важливу роль в клітинній проліферації апоптозу, запальній та аутоімунній реакції, тому що він регулює експрес гени, залучені в ці процеси [109].

Основна фізіологічна функція NFκB полягає в швидкому перепрограмуванні експресії великого набору генів при інфекції, запаленні і деяких стресових впливах. Поряд з генами, які контролюють імунну відповідь і ділення клітин, NFκB активує групу генів, продукти яких призупиняють апоптоз [110,111,112,113,114].

NF- κ B представлений комплексом білків сімейства Rel, які в спокої є неактивними і знаходяться в цитоплазмі в комплексі із специфічними інгібіторами - I κ B. NF- κ B, включають в себе 5 білків, що містять загальний ДНК: NF- κ B1 (p50/p105), NF- κ B2 (p52/p100), RelA (p65), RelB і c-Rel. Відомо, що NF- κ B має 7 інгібіторів: I κ B- α , I κ B- β , I κ B- γ , I κ B- ϵ , Bcl-3, p100 і p105 [115,116,117].

Транскрипційний ядерний фактор NF κ B представляє сімейство транскрипційних факторів, що відіграють провідну роль в патогенезі багатьох хронічних запальних процесів. NF- κ B регулює гени, що беруть участь в імунній та запальній реакціях, а також значну кількість генів, що беруть участь в кодуванні цитокінів (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, фактора некрозу пухлини - TNF- α , GM-CSF), хемокінів (IL-8, MIP1, RANTES і еотоксін), білків гострої фази, молекул адгезії, індукцибельних ефекторів ферментів. NF- κ B є центральною ланкою імунних реакцій через можливість активації генів, що кодують регулятори апоптозу і клітинної проліферації [118,119].

Kutolo M., і співав., 2012, досліджували продукцію цитокінів і експресію NF- κ B після обробки CTLA4-Ig (абатацепт) культивованих макрофагів людини. Дослідники встановили, що експресія гена NF- κ B була значно знижена ($p < 0,05$) через 3 і 12 годин після обробки CTLA4-Ig в порівнянні з не обробленими клітинами (cnt). I κ B α значно збільшився в порівнянні з cnt ($p < 0,05$) через 12 годин після обробки CTLA4-Ig [500 мкг / мл]. Через 3 години CTLA4-Ig [100 мкг / мл] індукував значне зниження TNF- α і IL-6 ($p < 0,05$) в порівнянні з cnt і CTLA4-Ig [500 мкг / мл], додатково знижував TNF- α ($p < 0,001$) в порівнянні з cnt. Через 12 годин після обробки CTLA4-Ig все ще було очевидним значне придушення експресії IL-6 і IL1 β ($p < 0,001$) в порівнянні з cnt.

Автори припускають, що шлях NF- κ B бере участь в модуляції CTLA4-Ig експресії цитокінів макрофагів. За результатами дослідження експресія NF- κ B знижувалася, в той час як його цитоплазматичний інгібітор I κ B α підвищувався [120].

Jain. H., та співав., 2016 аналізувавши ряд літературних джерел, зробили висновки, що ядерний фактор каппа В (NF- κ B) є одним з основних індукцибельних білків, який контролює експресію генів у багатьох критичних фізіологічних реакціях, таких як окислювальний стрес, а також відіграє важливу роль в патогенезі раку. Терпеноїди є основними компонентами, присутніми у фруктах, овочах і різних спеціях, які використовуються в їжу, і володіють різною фармакологічною дією, включаючи протиракову активність. Різні терпеноїди, а саме монотерпеноїд, сесквітерпеноїди, дітерпеноїди, сестертерпеноїди, трітерпеноїди, тетратерпеноїди і політерпеноїди інгібують сигнальний шлях NF- κ B допомогою фосфорилування І κ B, зв'язування ДНК, транслокації p65.

Дослідники в своїй роботі розглядають терпеноїди, що зустрічаються в природі та належать до різних хімічних категорій, з потенційною інгібуючою дією на NF- κ B і їх роль в лікуванні раку.

Отже, хімічно різноманітний клас терпеноїдов, здатний пригнічувати передачу сигналів через шлях NF- κ B за допомогою різних механізмів, зокрема, за допомогою фосфорилування І κ B, відкриває багатообіцяючі можливості використання терпеноїдов як інгібіторів NF- κ B з природних джерел для лікування різних патологій людини, включаючи рак [121].

В останні роки набули актуальності дослідження щодо ролі експресії NF- κ B в патогенезі різних захворювань.

Герштейн Є.С. та співав., 2009, стверджують, що NF- κ B відіграє важливу роль не тільки в етіології, патогенезі і прогресії раку молочної залози, але і в формуванні та функціонуванні нормальної молочної залози. У своїх дослідженнях на трансгенних мишах дослідники показали, що фактор NF- κ B необхідний для правильного розвитку залозової тканини: при блокуванні активації NF- κ B спостерігалися серйозні порушення лактації.

Клінічно значущим ефектом NF- κ B виявляється здатність стимулювати утворення остеолітичних метастазів РМЗв кістках. У дослідах *invivo* продемонстровано, що конститутивна активація NF- κ B відіграє важливу роль

в реалізації остеолітичної активності клітин РМЗ шляхом індукування синтезу гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора (ГМ-КСФ).

Автори зробили висновок, що створення протипухлинних агентів, блокуючих NF-κB-сигнального шляху, дозволить підвищити чутливість клітин до існуючих видів терапії і також може мати самостійне терапевтичне значення, в тому числі і для запобігання метастазування в кістки [122].

Шликова О.А. та співав., 2014, проводили експеримент на 3 місячних мишах для дослідження впливу метформіну на рівень глюкози, ліпідного обміну і рівня експресії прозапальних факторів в тканинах печінки мишей.

У групі тварин, які знаходились на дієті з високим рівнем фруктози, збільшувалась експресія мРНК TNFα і практично не змінювалась мРНК IκBα. Під дією метформіна зменшився прояв хронічного запалення за рахунок зменшення рівня церулоплазміну в сироватці крові тварин. Під дією метформіну знижувався рівень експресії мРНК TNFα в клітинах печінки досліджуваних тварин, але метформін практично не впливав на експресію мРНК IκBα.

Дослідники зробили висновки, що отримані дані свідчать про протективний ефект метформіну на вуглеводний та ліпідний обмін, а також рівень експресії прозапальних факторів, зв'язаних з сигнальним шляхом NF-κB в тканинах печінки мишей, які перебували на дієті з високим рівнем фруктози [123].

За даними Кунцевіч Н.В., 2010, активація транскрипційного фактора NF-κB відіграє ключову роль в патогенезі розвитку відторгнення трансплантата. До активації NF-κB призводять ішемічне реперфузійне ушкодження пересаженого органу, наявність антигенів пересаженого органу, а також вплив цитокінів, наприклад, ФНП-α і ІЛ-1.

NF-κB регулює транскрипцію генів, продукти яких значимі при відторгненні пересаженого органу. В кінцевому підсумку активація NF-κB запускає патологічні процеси, що призводять до відторгнення пересаженого

органа: активації ендотеліальних клітин, активації Т-клітин реципієнта, дозрівання дендритних клітин (антиген-передскладових імунних клітин).

Finn P.W., 2007, вдалося домогтися інгібування активації NF-κB за рахунок перенесення доменів, зі зворотною послідовністю до гену IκBα, який кодує недеградуємий білок IκBα, таким чином реакція відторгнення трансплантату при дослідженнях значно зменшувалась [124].

За думкою авторів розробка специфічних інгібіторів активації NF-κB є дуже важливим направленням для лікування відторгнення пересаженого органу [125].

Транскрипційні фактори є факторами, присутніми в цитоплазмі багатьох клітин, і при активації вони транспортуються в ядро, щоб регулювати продукування безлічі медіаторів запалення. Хоча є багато інформації про запальні медіатори руйнування тканин пародонту, але на сьогоднішній день маловідомо про роль транскрипційних факторів у патогенезі захворювань пародонту [126].

Ambili R. і співав., 2017, провели ряд досліджень, метою яких було оцінити експресію активованих факторів транскрипції і їх генів при здорових тканинах пародонта, а так саме при його захворюваннях. Патогени і медіатори можуть активувати фактори транскрипції в клітинах пародонту, викликаючи зміни на рівні генів, тим самим посилюючи процес захворювання пародонту. Ядерний фактор-каппа В (NF-κB) і сигнальні перетворювачі і активатори транскрипції 3 (STAT3) є двома основними факторами транскрипції, залученими в хронічні запальні захворювання. Але їх значення в патогенезі пародонту докладно недосліджено.

Позитивна регуляція транскрипційних факторів і їх генів-мішеней була відзначена при запаленні тканин пародонта в порівнянні зі здоровим. Ліпосахаріди стимулюють індуковану диференціальну експресію NF-κB і STAT3 і їх генів-мішеней при захворюванні пародонту в порівнянні зі здоровим. Імуногістохімічний аналіз виявив значну активацію факторів

транскрипції в уражених тканинах ясен. Отже, роль факторів транскрипції NF-κB і STAT3 важлива в патогенезі пародонту [127].

Özcan E. І співав., 2017, провели дослідження, метою яких було вивчення експресії вісфатіна, NF-κB (NF-κB 1 і NF-κB 2), PI3k, фактора некрозу пухлини альфа (TNF-α) і інтерлейкіну-1 бета (IL-1β) у пацієнтів із захворюваннями тканин пародонта і у здорових осіб.

У цьому дослідженні матеріали біопсії тканин пародонту були взяті у 21 пацієнта з хронічним запаленням пародонту і 19 здорових людей. Рівень експресії мРНК вісфатіна, NF-κB, PI3k, TNF-α і IL-1β оцінювали за допомогою кількісної ПЛР в реальному часі (КПЦР). Також експресію білка вісфатіна вимірювали методом імуногістохімії.

За даними авторів результати КПЦР і результати імуногістохімії показали, що експресія вісфатіна набула вищих значень у пацієнтів із захворюваннями тканин пародонта, ніж у здорових тканинах ($\beta < 0,01$). Аналогічно, рівні експресії мРНК NF-κB 2, PI3k і IL-1β були вище в тканинах пародонта із запаленням, ніж у здорових осіб ($P < 0,01$). Вісфатін позитивно корелював з рівнями NF-κB 1 ($r = 0,549$, $P < 0,05$), NF-κB 2 ($r = 0,636$, $P < 0,05$), PI3k ($r = 0,682$, $P < 0,01$), TNF-α ($r = 0,558$, $P < 0,05$) і IL-1β ($r = 0,686$, $P < 0,01$) в запалених тканинах пародонту.

Дані результати довели, що підвищений рівень вісфатіна був безпосередньо пов'язаний з експресією NF-κB і PI3k, які відіграють роль в патогенезі періодонтиту. Автори припускають, що підвищений рівень вісфатіна може сприяти інгібуванню апоптозу нейтрофілів через сигнальні шляхи NF-κB і PI3k [128].

Mahendra. J. співав., 2016, провели дослідження вагітних жінок, у 25 з яких всі показники були в нормі. Кровоточивість при зондуванні була значно вище у вагітних з преєклампсією, експресія PPAR-γ була зниженою у цих пацієнтів, тоді як NF-κB був значно активований ($p < 0,05$) у вагітних з преєклампсією в порівнянні з групою здорових вагітних. Це дослідження надає нову інформацію про реакцію пацієнтів на системне запалення, викликане

патогенами пародонту, через механізми, що включають придушення PPAR- γ та підвищену активацію NF- κ B [129].

Проведене Gölz. L., 2015, дослідження було спрямоване на вивчення сигнальних шляхів, які активуються ліпополісахаридом (LPS) *P. gingivalis* (LPS-PG) і гіпоксією в клітинах періодонтальної зв'язки (PDL). Автори визначали фактори транскрипції (ядерний фактор-каппа B (NF- κ B)) і гіпоксії (індуцібельний фактор-1 HIF-1). Так само автори проаналізували експресію інтерлейкіна IL-1 β , матричної металопротеїнази-1 (MMP-1) і фактора росту ендотелію судин (VEGF) в клітинах PDL на рівні мРНК та білка шляхом імуногістохімії здорових і запалених тканин пародонта. При дослідженні була виявлена залежність від часу адитивних ефектів LPS-PG і гіпоксії на активацію NF- κ B і HIF-1 α в клітинах PDL з наступною активацією IL-1 β , MMP-1 і VEGF. Імуногістохімічні дослідження, проведені на зразках тканин при гінгівіті і пародонтиті, показали збільшення імунореактивності NF- κ B, HIF-1 і VEGF відповідно до прогресування захворювання. Це дослідження підкреслює значимість NF- κ B і HIF-1 α і їх цільових генів VEGF, IL-1 β і MMP-1 в *P. gingivalis* і гіпоксії, викликаній запальними процесами пародонту [130].

Lisi S. та співавт., 2013, аналізували експресію I κ B- α в моноцитах пацієнтів з синдромом Шегрена (SS), порівняно зі здоровими пацієнтами, що склали контрольну групу. Моноцити були отримані з периферичної крові 30 пацієнтів з синдромом Шегрена і 23 здорових суб'єктів. Експресію I κ B α вивчали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі. Дослідниками було виявлено пригнічення I κ B α експресії гена і білка в моноцитах SS і у всіх досліджених випадках синдрому Шегрена рівні I κ B α в сироватці крові були значно знижені у порівнянні з контрольною групою.

Отримані результати демонструють зміни в рівнях I κ B α в моноцитах пацієнтів, хворих на SS. Автори припускають, що ослаблена експресія I κ B α може вносити вклад в дерегуляцію шляхів NF- κ B в патогенезі синдрому

Шегрена. Зниження експресії ІкВ α може специфічно посилювати продукцію цитокінів і запальну відповідь, пов'язану з синдромом Шегрена [131].

Аналіз літературних джерел свідчить, що патогени і медіатори можуть активувати фактори транскрипції в клітинах пародонту, викликаючи зміни на рівні генів, тим самим посилюючи процес запалення пародонту. Ядерний фактор-каппа В (NF- κ B) і сигнальні перетворювачі та активатори транскрипції 3 (STAT3) є двома основними факторами транскрипції, залученими в хронічні запальні захворювання. Але на сьогоднішній день значення ядерного фактору NF- κ B і його місце в патогенезі запалення тканин пародонта у дітей докладно не досліджено.

1.3. Значення дисфункції цитокінової регуляції імунологічних процесів в патогенезі захворювань пародонту в дітей

Патогенетична спільність багатьох соматичних процесів і запальних захворювань порожнини рота обумовлена розвитком єдиних для всього організму механізмів клітинного ушкодження тканинних структур з набуттям ними аутоантигенних властивостей [132,133,134]. Провідну роль у виникненні цих змін відіграють збої і дисфункції цитокінової регуляції імунологічних процесів. Взаємозв'язок стану тканин пародонту з прозапальними властивостями і з протизапальною активністю лежить в основі хронізації будь-якого запального процесу [135,136,137,138,139].

Значна кількість науковців активно проводять дослідження ролі прозапальних і протизапальних цитокінів при захворюваннях твердих тканин зубів, пародонту, слизової оболонки порожнини рота [140,141,142,143,144,145,146].

До системи цитокінів в даний час відносять близько 200 поліпептидних речовин. За сучасними уявленнями, цитокіни здійснюють зв'язок між імунною, нервовою, ендокринною, кровотворною та іншими системами і

служать для їх залучення в організацію і регуляцію захисних реакцій [147,148,149,150,151,152,153,154,155].

Відповідно до сучасних уявлень цитокіни поділяють на кілька підгруп, згідно з механізмом їх дії: прозапальні, що забезпечують мобілізацію запальної відповіді (інтерлейкіни 1,6,8, ФНП- α , інтерферон- α , - γ) та протизапальні, що обмежують розвиток запалення (інтерлейкіни 4,10,12, TGF- β), які володіють власними функціями (протівірусними, цитотоксичними) [156,157,158,159].

Цитокіни є початковою ланкою активації імунної відповіді, визначають ефективність і тип імунного реагування на інфекційні та неінфекційні агенти, які беруть безпосередню участь у розвитку та регулювання місцевих запальних та імунних реакцій [160,161,162,163].

Гавриленко М. А., іспівав., 2016, проводили молекулярно-генетичне дослідження прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-17A, толл-рецепторів 2 і 4 типу і NF- κ B епітелію ротової порожнини 93 дітей з особливими потребами та 25 здорових дітей віком від 12 до 18 років. Діти були поділені на групи: 1 група – діти з особливими потребами і захворюваннями центральної нервової системи; 2 група – діти з психічними розладами; 3 група з особливими потребами та захворюваннями крові; 4 група діти з захворюваннями крові і 5 група дітей абсолютно здорових. У всіх досліджуваних дітей з соматичною патологією був діагностований генералізований пародонтит. Для оцінки відносного рівня мРНК дослідники використовували метод полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу (ПЛР).

Дослідниками встановлено, що у дітей з особливими потребами всіх груп істотно збільшений відносний рівень мРНК прозапальних цитокінів IL-17A і NF- κ B в епітелії ротової порожнини. У дітей з захворюванням центральної нервової системи на відміну від дітей з психічними розладами збільшувався рівень мРНК цитокіну IL-1 β толл-подібних рецепторів 2 і 4 типу. У дітей з захворюванням дихальної системи і патології системи крові

при дослідженні збільшувався відносний рівень мРНК прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-17A і NF- κ B епітелію ротової порожнини [164].

Активовані моноцити і макрофаги мають функцію виділення протизапальних цитокінів, що супроводжується їх дисбалансом. Найбільшу пошкоджуючу дію на тканини пародонту надає інтерлейкін-1 β (IL-1 β) і фактор некрозу пухлин (ФНП- α), менш вираженим альтеративним ефектом є дисбаланс інтерлейкіну-4 (IL-4) та інтерлейкіну-10 (IL-10), які в нормі стримують деструктивно-запальний процес у пародонті і пригнічують остеопороз [165].

Показано, що у дітей з хронічним гастродуоденітом знижена колонізаційна резистентність ротової порожнини, яка виражається в значному зниженні вмісту *Neisseriaspp.* Імунітет слизової оболонки порожнини рота у таких дітей схильний до інтенсивного перебігу запальних реакцій, про що свідчить значне підвищення в слині протизапального IL-10 [166].

За даними Хоменко Л.А. і співавт., 2014, рівень прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІФН- γ , іЛІ 6) у соматично хворих дітей перевищує їх вміст у практично здорових дітей, а кількість протизапального цитокіну ІЛ-10 нижче, ніж у здорових дітей (винятком стали діти із захворюванням шлунково-кишкового тракту). Встановлено, що в сироватці крові дітей з хронічним катаральним гінгівітом і патологією шлунково-кишкового тракту відбувається підвищення ІЛ-10 ($68,4 \pm 0,96$), а зниження відбувається у дітей з захворюванням ендокринної системи ($20,20 \pm 0,12$) і захворюванням ЛОР - органів ($30,80 \pm 0,72$). Такі зміни кількості цитокінів свідчать про дисбаланс цитокінової регуляції у дітей з хронічним катаральним гінгівітом. Автори дослідження зробили висновок, що протизапальний інтерлейкін ІЛ-10 безпосередньо бере участь в патогенезі захворювань пародонту в дітей з супутньою соматичною патологією [167].

Guízar-Mendoza J.M. і співавт., 2018, проводили ряд досліджень, метою яких було з'ясувати кореляцію інтерлейкіну-1 β (IL-1 β) і матриксною

металлопротеїнази1 (ММР1) з пародонтальною хворобою у дітей у віці від 9 до 12 років. Автори оцінювали біоплівку, рівень прикріплення, рецесію ясен, зубний камінь і кровоточивість при зондуванні, а також вимірювали рівні ІЛ-1 β і ММР-1.

За результатами проведеного дослідження авторами показано, що відсоток біоплівки, рівні ІЛ-1 β і ММР-1 збільшувалися вміру зростання тяжкості захворювання. Цей клінічний показник корелює з відсотком біоплівки ($r = 0,63$), ІЛ-1 $r = 0,50$) і рівнем ММР-1 (0,45), $P < 0,001$ у всіх випадках. Дослідники показали, що зростання ІЛ-1 β і ММР-1 залежить від тяжкості гінгівіту у дітей [168].

О. В. Спахі, і співавт., 2016, проводили обстеження 45 дітей від 1 до 17 років з інфікованими і гнійними ранами на базі обласної дитячої клінічної лікарні м. Запоріжжя (2015–2016 рр.) з метою вивчення рівня прозапальних і протизапальних цитокінів ІЛ-1 β та ІЛ-10 у динаміці при лікуванні. Проведений аналіз результатів дослідження показав, що рівень ІЛ-1 β на 7 добу в 69,2 % пацієнтів основної групи лікування значно зменшився ($p < 0,05$). Відзначено зростання рівня протизапального ІЛ-10 у 55,2 % хворих основної групи у той час, як у контрольній групі він збільшився тільки у 33,4 %, $p < 0,05$. Такі зміни маркерів запалення відповідали визначеним особливостям клінічного перебігу раньового процесу в дітей груп дослідження. У дітей контрольної групи на 7 добу лікування, незважаючи на збільшення протизапального ІЛ-10, прозапальний ІЛ-1 β залишався також високим. За висновками автора цей факт вказує на «відставання» динаміки цитокінів у дітей, які отримували стандартну терапію, порівняно з дітьми, які отримували запропоноване дослідникам лікування [169].

Маркелова Е.В, і співавт., 2011, проводили ряд досліджень 104 дітей з карієсом і 10 здорових дітей, які були визначені контрольною групою, віком від 6 до 14 років з метою вивчення рівня прозапального (ІЛ-1 β) та протизапального цитокінів (ІЛ-10, ІЛ-13) в змішаній слині дітей в залежності від їх стоматологічного статусу.

При оцінюванні цитокинового профілю змішаної слини у дітей з карієсом встановлено, що рівень всіх досліджених цитокинів статистично вище, ніж в контрольній групі. У дітей з 2-х підгруп - з компенсованою і субкомпенсованою формою карієсу - значущих відмінностей рівня ІЛ-1 β в слині не було, тоді як ІЛ-10 істотно відрізнявся - його рівень в слині був вище при компенсованій формі карієсу, як і у групі санованих, так і у дітей, що потребували лікування.

Дослідниками виявлена активація секреції, що призвела до збільшення рівня цитокинів у ротовій рідині дітей з карієсом зі збільшенням співвідношення про- і протизапальних цитокинів (ІЛ-1 β /ІЛ-10). Гіперпродукція ІЛ-10 і ІЛ-13 виконує захисну функцію, посилюючи гуморальний імунітет. На думку дослідників співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-10 більше 1,5 може служити додатковим діагностичним критерієм субкомпенсованою перебігу карієсу [170].

Безвужко Є.В. і співавт., 2016, було досліджено стан цитокинового статусу ротової рідини у 198 дітей віком 12 та 15 років, мешканців місцевостей, які відрізняються типом забруднення територій проживання. В ротовій рідині всіх обстежуваних дітей визначали рівні інтерлейкінів ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10.

За даними дослідників цитокиновий профіль ротової рідини дітей характеризується дисбалансом, що проявляється підвищеним рівнем інтерлейкінів у дітей, які проживають на забруднених територіях.

У ротовій рідині 12-річних дітей з високим рівнем інтенсивності карієсу зубів (КПВ > 5 зубів) мешканців території радіаційного забруднення ІЛ-6 та ІЛ-10 продукуються більш інтенсивно, ніж у однолітків із території техногенного навантаження. Одночасно, у ротовій рідині дітей з високим рівнем інтенсивності карієсу зубів (КПВ > 5 зубів), мешканців як території техногенного навантаження, так і території радіаційного забруднення, концентрації ІЛ-6, 8, 10 виражено зростають і є статистично вірогідно вищими, ніж у однолітків із умовно чистої території.

У проведеному дослідженні визначено, що у дітей, які проживають на забруднених територіях з високим рівнем інтенсивності карієсу рівень прозапальних інтерлейкінів вищий порівняно з дітьми з низьким рівнем інтенсивності карієсу зубів.

Також визначено, що цитокіновий статус у дітей, які проживають на забруднених територіях і мають вищу інтенсивність карієсу, значно вище ніж у дітей, які проживають на умовно чистій території та мають нижчий показник інтенсивності карієсу [171].

Котельбан А.В. і співавт., 2017, вивчили показники цитокінового профілю в епітелії ротової порожнини дітей із цукровим діабетом 1-го типу з урахуванням наявних метаболічних порушень. Дослідження проводилось у 30 дітей віком 12 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні, 30 соматично здорових дітей з хронічним катаральним гінгівітом та 30 соматично та стоматологічно здорових дітей, які склали контрольну групу порівняння.

Проведений аналіз букального епітелію показав підвищення рівня експресії мРНК генів прозапальних цитокінів ІЛ-1 β і – ІЛ-17, а в дітей, хворих на цукровий діабет, та соматично здорових дітей, які мали хронічний катаральний гінгівіт - зниження мРНК генів протизапального цитокіну ІЛ-10.

В проведеному дослідженні визначено, що рівень ІЛ-1 у дітей, хворих на цукровий діабет, був у 9 разів вищий, ніж у соматично здорових дітей, хворих на хронічний катаральний гінгівіт та в 71,5 раза — від рівня в стоматологічно та соматично здорових дітей.

У дітей (хворих на цукровий діабет) вміст ІЛ-17А у 10,7 раза вищий від вмісту в дітей (хворих на хронічний катаральний гінгівіт) та майже в 17,8 разів ніж в групі здорових.

ІЛ-10 підвищився у 2,6 раза у дітей хворих на цукровий діабет порівняно із соматично здоровими дітьми та зменшилась в 1,8 раза у

порівнянні зі стоматологічно та соматично здоровими, що на думку автора вказує на наявність запального процесу в тканинах пародонта.

Автором показано, що діти, які хворі на цукровий діабет, мають збільшені показники ІЛ-1 і ІЛ-17А та низький рівень експресії мРНК ІЛ-10 в епітелії ротової порожнини.

Отже, перевага прозапальних цитокінів у букальному епітелії над рівнями протизапальних відображає дисбаланс у системі цитокінової регуляції в дітей, хворих на ЦД, та тих, хто має хронічний катаральний гінгівіт [172].

На теперішній час у патогенезі хронічного гастродуоденіту найменш вивчені імунологічні механізми, в тому числі роль цитокінів, не визначена їх діагностична та прогностична значущість.

Дослідження останніх десятиліть довели, що цитокіни є тригерами запального процесу в тканинах пародонта і предикторами прогресування патологічних змін [173,174,175,176,177].

Галова Е.А. і співав., 2010, проводили дослідження 106 дітей віком від 4 до 7 років з хронічним гастродуоденітом для визначення вмісту цитокінів ІЛ-1 β , ФНП- α і ІЛ-4 в порції шлункового соку натщесерце.

Авторами встановлено, що хронічний гастродуоденіт у дітей дошкільного віку супроводжується збільшенням концентрації ІЛ-1 β , ФНП- α і ІЛ-4 в натщесерцевій порції шлункового соку. Ступінь підвищення ІЛ-1 β відзначалась у більшості (86%), вона пов'язана з періодом захворювання ($\gamma = 0,36$; $p = 0,0101$). Рівень ФНП- α визначений як підвищений у половини дітей (51%), він корелює з виразністю ($\gamma = 0,50$; $p = 0,0049$) і активністю запалення ($\gamma = 0,46$; $p = 0,0345$) в слизовій оболонці шлунка. Цитокіновий профіль шлункового соку при ХГД, асоційованому з *H. pylori*, характеризувався підвищенням ІЛ-1 β і ФНП- α , а при ХГД на тлі харчової алергії - збільшенням концентрації ІЛ-1 β і ІЛ-4.

За думкою автора дослідження особливості цитокінового профілю шлункового соку при ХГД, в тому числі в залежності від етіологічного

фактора захворювання відображають не тільки характер взаємозв'язків цитокінів з показниками секреторного імунітету, маркерами алергії і харчової сенсibiliзації, а й пріоритетну спрямованість місцевої імунної відповіді в слизовій оболонці шлунку [178].

Дуднікова Е.В., і співав., 2012, проводили дослідження дітей віком від 8 до 14 років - 64 дитини з хронічним поверхневим гастродуоденітом, в поєднанні з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою 35 дітей, з ерозивним гастродуоденітом в поєднанні з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою - 29 дітей. Всім обстеженим дітям проведено дослідження вмісту інтерлейкіну-4 (ІЛ-4), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-8 (ІЛ-8), інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) і трансформуючого фактора росту- β 1 (ТФР- β 1) в сироватці крові, інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 в слині.

Дослідниками визначено, що діти з хронічним поверхневим гастродуоденітом в поєднанні з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою мали вищий вміст ІЛ-1 β в слині у порівнянні з групою контролю ($P < 0,001$). Відмінностей в концентраціях ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8 та ІЛ-10 в слині в групах дітей з хронічним поверхневим гастродуоденітом і контрольної групи не було. У цих групах характерним було наявність зворотньої кореляції між вмістом в слині ІЛ-8 та ІЛ-10 ($r = -0,47$), а також ІЛ-4 і ІЛ-8 ($r = 0,51$) і прямої кореляції між рівнем ІЛ-4 і ІЛ-10 ($r = 0,64$), а також ІЛ-1 і ІЛ-8 ($r = 0,48$).

У дітей з ерозивним гастродуоденітом автором було виявлено підвищення концентрації ІЛ-1 β і ІЛ-6. Достовірно різниці концентрацій ІЛ-4, ІЛ-8 та ІЛ-10 в слині в групах дітей з ЕГД і групи контролю не відзначено. Для групи ЕГД відзначено наявність прямої кореляції між ІЛ-4 і ІЛ-6 ($r = 0,42$).

У загальній клінічній групі виявлено достовірно нижчий вміст ТФР- β 1 в сироватці крові щодо групи контролю, також поверхневі ураження характеризувалися прямою кореляцією між концентрацією протизапальних ІЛ-4 і ІЛ-10, в той час як в групі контролю відзначалася пряма кореляція між вмістом ІЛ-4 і ІЛ-6.

При ерозивних ураженнях зниження вмісту ТФР- β 1 щодо контролю носило статистично значимий характер, а також відзначалися більш високі концентрації ІЛ-6 в порівнянні з контролем. Різниця в концентраціях ІЛ-8 та ІЛ-10 в сироватці крові при ерозивних і поверхневих гастродуоденітах виявлено не було.

У результаті проведеного дослідження визначено, що при поверхневому гастродуоденіті спостерігалася активація місцевих прозапальних процесів, що демонструє достовірно вищий рівень ІЛ-1 в слині при даній патології. Високий вміст ІЛ-1, який володіє інгібуючою дією на секрецію соляної кислоти в шлунку, не призводить до розвитку важких деструктивних уражень слизової оболонки верхніх відділів травного тракту.

В сироватці крові в групі ПГД відзначався більш високий рівень протизапального ІЛ-4 порівняно з контрольною групою дітей. Концентрація ІЛ-4 мала прямий кореляційний зв'язок з концентрацією протизапального ІЛ-10, тобто локальне зростання концентрацій агресивних прозапальних факторів при ПГД супроводжується системним збільшенням вмісту протизапальних агентів, що також обмежує глибину ураження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту.

За даними авторів у групі з ЕГД виявлені достовірно вищі значення ІЛ-6 і нижчі значення ТФР- β 1, тобто при зростанні прозапальних факторів не тільки не відбувається компенсаторного збільшення факторів захисту, але навпаки спостерігається їх зниження, що і призводить до більш глибокого пошкодження слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки [179].

Сорокман Т.В. і співав., 2016, проводили дослідження цитокінового профілю сироватки крові 54 дітей віком від 8 до 18 років із хронічною гастродуоденальною патологією та гастродуоденальною патологією при поєднанні з інфікуванням паразитами. У 88,9% дітей із гастродуоденітом виявлено підвищення ІЛ-4 ($7,0 \pm 0,5$) щодо показників у дітей контрольної групи ($1,1 \pm 0,1$). Вміст TNF- у дітей із соматичною патологією вірогідно не відрізнявся щодо показників у дітей групи

порівняння. Між вмістом TNF та IL-4 виявлено прямий кореляційний зв'язок. Авторами висловлена думка, що вміст цитокінів впливає на розвиток моторних порушень шлунково-кишкового тракту і розвиток таких ускладнень, як гастроезофагеальний рефлюкс, езофагіт та дуоденогастральний рефлюкс. Так, у дітей із розладами моторики шлунково-кишкового тракту вміст IL-4 не відрізнявся від пацієнтів без діагностованих порушень моторики.

Щодо вмісту IL-4, то він був вищим за показники в групі порівняння в дітей при пангастриті й антральному гастриті, в той час як концентрація TNF не відрізнялася. Вищим був рівень IL-4 у дітей із бульбітом, ніж у пацієнтів із дуоденітом. Вірогідно вищі значення IL-4 та TNF у дітей із виразковим ураженням слизової оболонки, підвищеною кислотоутворюючою функцією шлунка, значною поширеністю ураження (пангастрит) [180].

Отже, дослідження останніх десятиліть довели, що цитокіни є тригерами запального процесу в тканинах пародонта та ШКТ загалом і предикторами прогресування патологічних змін, але і до тепер залишаються маловивченими імунологічні механізми у патогенезі хронічного гастродуоденіту, в тому числі не визначена діагностична роль цитокінів та їх прогностична значущість у активації імунної відповіді та типі імунного реагування на інфекційні та неінфекційні агенти, які беруть безпосередню участь у розвитку та регулюванні місцевих запальних та імунних реакцій в тканинах пародонту у дітей.

1.4. Сучасні підходи до профілактики запалень пародонту у дітей з гастро-дуоденальною патологією

Проблема профілактики стоматологічних захворювань у дітей є актуальним питанням сьогодення. Захворювання тканин пародонту діагностують у 98% дорослого населення і до 70-80% дитячого [181,182].

Незадовільна гігієна порожнини рота є потужним фактором ризику виникнення захворювань пародонту і слизової оболонки порожнини рота, в той час як раціональний догляд за порожниною рота із застосуванням засобів гігієни, спрямованих на профілактичну і лікувальну дію, значно знижує виникнення і розвиток захворювань тканин пародонта [183,184].

Значна кількість науковців пропонували різні схеми лікування та профілактики захворювань пародонту у дітей, застосовуючи для цього складові, що діють на провідні ланки патогенезу.

Маковкою І.Л., 2000, розроблений лікувально-профілактичний комплекс для дітей з хронічним гастродуоденітом, який був спрямований на попередження карієсогенної ситуації та прогресування запальних явищ в тканинах пародонта. Даний комплекс включав в себе: пероральне вживання вітамінізованого препарату з адаптогенними властивостями – пластивці із зародків пшениці, полоскання ротової порожнини розчином «Полімінорала», аплікації пасти глюконату кальцію на дистильованій воді на весь зубний ряд. За даними автора застосування даного комплексу скорочувало терміни лікування гінгівіту, зменшувало запальні явища в тканинах пародонта. Автор рекомендує запропонований комплекс призначати 2 рази на рік з метою профілактики та лікування карієсу і гінгівіту [185].

Для впливу на стан пародонту у дітей з хронічним гастродуоденітом Пурсанов А.Е., 2008, в своїх дослідженнях використовував синтетичний препарат нового покоління «Поліоксидоній», який володіє імуномодельюючою, детоксикуючою, антиоксидантною і мембраностабілізуючою дією. За даними автора в результаті застосування «Поліоксидонія» в комплексній терапії хронічного гастродуоденіту в дітей з катаральним гінгівітом покращився клінічний стан тканин пародонта, імунологічний стан порожнини рота, знизилася концентрація IgG і ІЛ-1 β . Даний препарат рекомендований автором до складу комплексної терапії як

при хронічному катаральному гінгівіті, так і при хронічному гастродуоденіті [96].

Ковач І.В. і співав., 2014, обстежили 441 дитину у віці від 7 до 15 років, які мали стоматологічні патології на тлі захворювань шлунково-кишкового тракту. Дослідниками запропонований спосіб лікування, який включав в себе мукозальний гель «Квертулін», кальційвмісний препарат «Кальціум Д» і пробіотик «Лацидофіл», гігієнічний еліксир «Лізодент». У молодшій та середній вікових групах (7–12 років) після курсу застосування гігієнічного ополіскувача ступінь дисбіозу знижувався у 2–1,9 раз, а у старшій віковій групі (15 років) – у 1,7 разу й залишався таким майже до кінця дослідження, що свідчить про виражений антимікробний ефект застосованого зубного еліксиру «Лізодент». У дітей віком 7 років з стоматологічною патологією на тлі хронічного гастриту та дуоденіту ступінь дисбіозу ефективно знижувало призначення гігієнічного ополіскувача «Лізодент» в комплексі з мукозальним гелем «Квертулін». Так, після курсу лікування ступінь дисбіозу знижувався майже у три рази, а в кінці дослідження був в 1,3 разу менше, ніж вихідні дані.

У пацієнтів цієї ж вікової групи, яким поряд з аплікаціями мукозального гелю призначали препарат «Кальціум Д», ступінь дисбіозу знижувався більш ніж у три рази вже через місяць з початку спостережень і через рік становив $2,45 \pm 0,13$.

Дослідники обґрунтували думку, що зубний еліксир ними запропонований, нормалізує мікробіоценоз у порожнині рота в пацієнтів групи порівняння за рахунок не тільки зниження активності уреаз, а й підвищення активності лізоциму. Даний комплекс у дітей з захворюванням твердих тканин зубів і тканин пародонта на тлі соматичної патології шлунково-кишкового тракту, на думку авторів має ефективну дію, пригнічуючи активність патогенної мікрофлори порожнини рота [53].

Розроблений Романенко О.Г., 2015, комплекс для лікування хронічного катарального гінгівіту у дітей з гастритом і дуоденітом складається з

донатору оксиду азоту, антиоксиданту, імуномодулятору. Комплекс сприяв зниженню дистрофічних і запальних змін в яснах, відновленню системного імунітету. Клінічна ефективність лікувального комплексу досягала 80,4% випадків [186].

Мельник В.С., 2015 року, до складу лікувальних заходів при ХКГ у дітей з гіперацидним гастритом включив композиційний біопрепарат, який дозволив досягти поліпшення гігієнічного стану порожнини рота і тканин пародонту. Даний біопрепарат сприяв нормалізації кількості змішаної слини, покращив її якісні характеристики та клітинний склад вмісту зубоясеневі борозни, сприяв стійкій ремісії протягом 6 місяців [187].

Поліщук Т.В. і співав., 2016, для лікування і профілактики гінгівіту використовували комплекс, який включав антисептичний препарат «Ангілекс-здоров'я», пробіотик «Біогайяпродентіс» і полівітамінний комплекс «КіддіФарматон». Використання даного комплексу для лікування гінгівіту призвело до зниження гігієнічного індексу, індексів РМА та кровоточивості у всіх пацієнтів. Даний комплекс, запропонований дослідниками, сприяє профілактиці запальних захворювань пародонту і не має побічних ефектів [188].

Мисула Н.І. і співав., 2015, провели дослідження для порівняння ефективності лікування запальних захворювань пародонту при використанні ротокану та метрогіл-дента при експериментальному гастродуоденіті.

За результатами авторів при застосуванні гелю «Метрогіл-дента» рівень продуктів ПОЛ підвищувався значно менше, а активність антиоксидантної системи була значно вищою, ніж при застосуванні «Ротокану» [189].

Сидлярук Н.І. і співав., 2016, проводили дослідження ефективності застосування ротокану, метрогіл-дента та ксенодерму для лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота при змодельованому експериментальному гастродуоденіті.

У досліджуваних тварин моделювали запальні захворювання СОПР на фоні гастродуоденіту. За даними результатів проведеного експерименту застосування ротокану, метрогіл-дента та ксенодерму виявило позитивний вплив на морфологічні зміни слизової оболонки ротової порожнини при експериментальному гастродуоденіті. Найбільш виражений ефект відмічався при застосуванні ксенодерму. Автори проведеного дослідження рекомендують ротокан, метрогіл-дента та ксенодерм застосовувати при запальних захворюваннях СОПР на фоні гастродуоденіту [190].

Лісецька І.С. і співав., 2018, розробили комплекс лікування катарального гінгівіту в підлітків з хронічним гастродуоденітом віком від 12 до 18 років. Для комплексного лікування застосовували йогурт внутрішньо 1–2 капсули 3 рази на день під час їжі (тривалість 30 днів), місцево – стоматофіт у вигляді полоскань 15 % водним розчином порожнини рота 3–4 рази на день та аплікації на слизову оболонку ясен та введення в міжзубні проміжки дентагелю 2 рази на добу.

За даними авторів застосування запропонованого ними комплексу сприяло зниженню запалення ясен. Так, індекс РМА значно зменшився з 32,7% до 3,4 % (контрольна група 6,2%). Комплекс мав вплив на стійкість капілярів, що підтверджено зниженням індексу кровоточивості з 1,56 до 0,43 та сприяв зниженню індексу гігієни порожнини рота з 1,83 до 0,25.

Автори підкреслюють, що, застосування запропонованого комплексу знижує кровоточивість ясен, усуває запальний процес у пародонті, покращує трофіку та регенерацію тканин, підвищує ефективність лікування [191,192].

Кабірова М.Ф. і співавт., 2018, вивчали ефективність лікування хронічного гінгівіту у 155 пацієнтів з хронічним гастродуоденітом віком від 19 до 25 років. Усім пацієнтам була проведена професійна гігієна порожнини рота та навчання раціональної гігієни порожнини рота. Лікування 1 групи пацієнтів додатково включало в себе «Клетчатку NATRIELc ламинарией», за схемою протягом 4 тижнів; полоскання порожнини рота еліксиром з

хлорофілом 2 рази на день протягом 4 тижнів. До схеми лікування 2 групи пацієнтів було включено полоскання порожнини рота протягом 1 тижня 0,01% розчином мірамістину.

Комплекс, розроблений дослідниками, показав свою ефективність у пацієнтів з хронічним гастродуоденітом, збільшив термін ремісії у порівнянні з традиційними методами лікування і проведення професійної гігієни порожнини рота [193].

За даними літератури низький рівень гігієни порожнини рота є головним чинником відкладення зубної бляшки і біоплівки, в утворенні яких головна роль відводиться мікроорганізмами продуктам їхньої життєдіяльності, що має високий пародонтопатогенний потенціал і розглядаються як основний фактор етіології у виникненні запальних процесів у тканинах пародонта.

Тому, розробка лікувально-профілактичного комплексу, направленою на основні ланки розвитку хронічного катарального гінгівіту у дітей з хронічним гастродуоденітом є перспективним напрямком.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження

Дослідження проводилося в період з 2017 по 2020 рік на базі кафедри дитячої стоматології Української медичної стоматологічної академії (нині Полтавський державний медичний університет), КП «Міська клінічна дитяча стоматологічна поліклініка Полтавської міської ради», «Полтавської обласної дитячої клінічної лікарні Полтавської обласної ради» та Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Української медичної стоматологічної академії м. Полтава. Перед початком дослідження було отримано схвалення комісії з біоетики Української медичної стоматологічної академії.

Відповідно до поставлених завдань дисертаційна робота проводилась в кілька етапів, що відрізнялась кількістю об'єктів дослідження.

Для встановлення поширеності стоматологічної захворюваності було обстежено 326 дітей віком від 6 до 12 років: здорових, хворих на катаральний гінгівіт без соматичної патології та хворих на катаральний гінгівіт з хронічним гастродуоденітом, які проживають на території Полтавської області.

Наступним етапом у клінічне дослідження було відібрано 50 дітей (критерієм відбору був катаральний гінгівіт) віком від 6 до 12 років – 20 дітей хворих на катаральний гінгівіт без соматичної патології, 20 дітей хворих на катаральний гінгівіт і хронічний гастродуоденіт та 10 здорових дітей, які і склали контрольну групу дослідження.

Обстежені діти відповідали критеріям включення/виключення для дослідження.

Критерії включення: підписання інформаційної згоди, наявність хронічного катарального гінгівіту без соматичної патології, наявність хронічного катарального гінгівіту та хронічного гастродуоденіту, виконання та дотримання рекомендацій лікаря.

Критерії виключення:

1. Алергічні реакції.
2. ГРВІ та інші гострі захворювання на момент обстеження.
3. Декомпенсована форма карієсу.
4. Флюороз чи інші форми гіпоплазії емалі 4-5 ступеню.
5. Наявність протипоказань до запропонованого лікування.
6. Наявність загальної соматичної патології та перебування на диспансерному спостереженні, крім встановленого діагнозу хронічного гастродуоденіту.
7. Участь в інших клінічних дослідженнях.
8. Відсутність інформаційної згоди батьків.
9. Невиконання рекомендації дослідження.

Стоматологічне обстеження, профілактика та спостереження проводилось у здорових дітей, пацієнтів хворих на хронічний катаральний гінгівіт без соматичної патології та у хворих на хронічний катаральний гінгівіт з хронічним гастродуоденітом.

При проведенні профілактичних заходів ці ж пацієнти склали три групи клінічного спостереження.

Перша група (20 дітей) – пацієнти, які отримували стандартне лікування хронічного катарального гінгівіту легкого та середнього ступеню тяжкості (професійна гігієна порожнини рота, антисептичні іригації та аплікації), полоскання порожнини рота розчином Фурациліну 0,02% (розчиняти 1 таблетку на 100 мл води) – 2 рази на день, аплікації на ясна масляного розчину Хлорофіліпту на 5 хвилин – 2 рази на день, чищення зубів зубною пастою ColgateSensetivePro-Relief – 2 рази на день. Комплекс

лікування призначався на 14 днів. Протягом 14 днів дітям було рекомендовано дотримуватися дієти без рафінованих вуглеводів.

Друга група (20 дітей) – пацієнти з хронічним катаральним гінгівітом легкого та середнього ступеня тяжкості, що мали супутню патологію хронічний гастродуоденіт, яким було використано власне розроблене лікування: призначення Євро-Біотику Жерміна по 1 капсулі 2 рази на день після прийому їжі, полоскання порожнини рота розчином Декасану – 2 рази на день, аплікації на ясна Холісалу (0,5 см гелю втирати 2 хвилини у ясна), чищення зубів зубною пастою Splat «Лечебные травы». Комплекс лікування складав 14 днів. Протягом 14 днів дітям було рекомендовано дотримуватися дієти без рафінованих вуглеводів.

Третя група (10 дітей) або контрольна група – пацієнти без соматичної патології, які мали інтактний пародонт та збережені зубні ряди. Даній групі не призначалось лікування. У цій групі проводились уроки гігієни із підбором засобів особистої гігієни ротової порожнини, при потребі проводили лікування карієсу.

Постановку діагнозу та лікування дітей з ХГД здійснювали лікарігастроентерологи Комунального підприємства «Полтавської обласної дитячої клінічної лікарні Полтавської обласної ради» та Комунального підприємства «Полтавської міської дитячої клінічної лікарні Полтавської міської ради»згідно клініко-інструментального обстеження на основі діючих національних та міжнародних протоколів відповідно до «Стандартів надання допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча гастроентерологія», затверджених Наказом МОЗ України від 10.08.2007 року № 471, «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із хронічним гастродуоденітом», затвердженим Наказом МОЗ України від 29.01.2013 року № 59, міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10), класифікації захворювань шлунково-кишкового тракту.

Діагностику ХКГ проводили у відповідності до класифікації хвороб пародонта, прийнятої на XVI пленумі Всесоюзного наукового товариства

стоматологів (1983), яка узгоджена з міжнародною статистичною класифікацією хвороб (МКХ-10) – шифр МКХ-10 К 05.0.Результати стоматологічного обстеження були відображені в медичних картах стоматологічного хворого.

Пацієнтів першої та другої групи повторно оглядали через 1 місяць, 3 місяці, 6 місяців. Ці візити включали в себе огляд пацієнтів, визначення гігієнічних та пародонтальних індексів, проведення уроків гігієни заповнення медичної карти. На першому та другому прийомі у пацієнтів двох груп було отримано слину та букальний епітелій для проведення досліджень.

Характеристика контингенту, проведених досліджень, їх кратність наведений в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Характеристика контингенту дітей та проведених досліджень

Дослідження	Кількість обстежень	Вік дітей (років)	Кількість дітей
Стоматологічний статус			
поширеність карієсу; інтенсивність карієсу; ступінь тяжкості флюорозу; гігієнічний індекс Федорова- Володкіної; гігієнічний індекс Silness –Loe; індекс РМА; індекс кровоточивості сосочків (РВІ)	1	6-12	326
Динамічне спостереження (через 1 міс., 3 міс., 6 міс, 1 рік)			
гігієнічний індекс Федорова- Володкіної; гігієнічний індекс Silness –Loe; індекс РМА; індекс кровоточивості сосочків (РВІ)	4 4 4 4	6-12	40

Визначення рівня експресії мРНК гену ІкВа, вмісту ІЛ-1 β , ІЛ-10			
рівень експресії мРНК гену ІкВа ; визначення цитокінового статусу про- та протизапальних ІЛ-1 β , ІЛ-10;	1	6-12	50
Визначення рівня експресії мРНК гену ІкВа, вмісту ІЛ-1 β , ІЛ-10 після призначеного комплексу			
рівень експресії мРНК гену ІкВа ; визначення цитокінового статусу про- та протизапальних ІЛ-1 β , ІЛ-10;	1	6-12	40

2.2.Методи дослідження

2.2.1 Клінічні методи дослідження. Клінічне обстеження проводили у пацієнтів усіх трьох груп. Для клінічного обстеження використовували суб'єктивні (скарги, анамнез життя, анамнез хвороби) та об'єктивні (огляд, пальпація, зондування, перкусія, індексна оцінка гігієни РП і стану тканин пародонта) методи обстеження та заповнення медичної документації.

Стоматологічний статус хворих фіксували у медичній карті стоматологічного хворого, форма № 43/0 (наказ МОЗ №110 від 14.02.2012 р.) згідно стандартів надання медичної допомоги [194].

Клінічне обстеження порожнини рота й визначення стоматологічного статусу проводили на всіх етапах дослідження. Для визначення остаточного діагнозу визначали гігієнічний індекс Федорова-Володкіної, гігієнічний індекс Silness–Loe, індекс РМА з використанням проби Шилера-Писарева, індекс кровоточивості сосочків (РВІ) [195].

Вивчали стан тканин пародонта, звертаючи увагу на колір, наявність кровоточивості та її ступінь, цілість зубоясеневого з'єднання, болісність, наявність ясенних та пародонтальних кишень.

Інтенсивність карієсу у дітей визначали за показниками індексів кп, КПВ+кп та КПВ, зважаючи, що КПВ зубів - сума каріозних і пломбованих порожнин і видалених постійних зубів у обстежуваного, індекс кп зубів - сума каріозних і пломбованих тимчасових зубів [201].

Для виявлення зубних відкладень в оцінці гігієни порожнини рота використовували сучасні об'єктивні показники (індекси), які характеризували якість і кількість зубних відкладень. Нами було обрано гігієнічні індекси, які оцінюють площу та товщину зубного нальоту: ГІ за Ю.А. Федоровим та В.В. Володкіною (1971) та ГІ Silness –Loe (1967). Гігієнічні індекси проводились за стандартною методикою [196].

Всього визначено ГІ (SL) – 486 разів.

Всього визначено ГІ (ФВ) – 486 разів.

Визначення товщини зубного нальоту за Сілнес-Лоу (Silness, Loe, 1964) включало обстеження 11, 16, 24, 31, 36, 44. Досліджували 4 поверхні зуба: вестибулярну, оральну, дистальну, медіальну; при цьому виявляла наліт в приясенній ділянці.

Наявність нальоту визначали візуально або за допомогою зонда без фарбування. Після висушування емалі кінчиком зонда проводили по її поверхні у ясенній борозні.

Оцінювали рівень гігієни за такими критеріями:

0 - зубний наліт відсутній;

1 - зубна бляшка налипає на вільний ясенний край і прилеглу ділянку зуба, зубний наліт при цьому можна визначити при використанні фарбувального розчину або шляхом зондування зуба;

2 - помірне скупчення м'яких відкладень в зубодесневої кишені, наліт видимий;

3 - інтенсивна кількість нальоту в зубоясенній кишені і у міжзубних проміжках.

Визначення ГІ Федорова-Володкіної включало забарвлення губної поверхні шести нижніх фронтальних зубів: 43 (83), 42 (82), 41 (81), 31 (71), 32 (72), 33 (73), розчином Шиллера-Писарева.

Для оцінки результатів використовували наступні дані:

- 1 бал – відсутність забарвлення;
- 2 бали – забарвлення $\frac{1}{4}$ поверхні коронки;
- 3 бали - $\frac{1}{2}$ коронки;
- 4 бали - $\frac{3}{4}$ коронки;
- 5 балів – вся поверхня коронки зуба.

Сума балів ділили на кількість обстежуваних зубів.

Інтерпретація результатів проводили за такими критеріями:

- 1,1-1,5 - добрий;
- 1,6-2,0 - задовільний;
- 2,1,2,5 - незадовільний;
- 2,6-3,4 – поганий;
- 3,5 – 5,0 – дуже поганий [197].

Для об'єктивної оцінки та клінічної поширеності, ступеня тяжкості, запалення стану тканин пародонту використовували індекс РМА (папілярно-маргінально-альвеолярний) запропонований Masser і модифікований Parma у 1960 р. [198].

Всього визначено РМА – 486 разів.

Для визначення РМА, ясна забарвлювали водним розчином Люголя і оцінювали стан ясен біля кожного зубу.

Шкала оцінки індексу РМА:

- 1 бал - запалення ясенного сосочка (Р);
- 2 бали - запалення краю ясен (М);
- 3 бали - запалення альвеолярних ясен (А).

Індекс РМА обчислювали у відсотках за формулою: сума балів÷3×на кількість зубів×100%.

Критерії оцінки: 25% - легкий ступінь тяжкості гінгівіту; 25-50% - середній ступінь тяжкості гінгівіту; вище 51% - тяжкий ступінь тяжкості гінгівіту.

Для визначення ступеня запалення ясен використовували також індекс кровоточивості сосочків (РВІ) за Saver и Miihlemann (1975).

Всього визначено ІК – 486 разів.

Зондування здійснювали біля язикової поверхні зубів першого і третього квадрантів і вестибулярних поверхнях зубів другого і четвертого квадрантів. Значення індексу визначали окремо для кожного квадранта і потім виводили середнє значення для всього прикусу. Результати оцінювали протягом 30 с. після зондування. В індексі РВІ прийнята наступна оцінка ступеня кровоточивості:

0 ступінь: кровоточивість відсутня;

1 ступінь: поява окремих точкових кровотеч;

2 ступінь: наявність численних точкових кровотеч або лінійної кровотечі;

3 ступінь: заповнення кров'ю міжзубного ясенного трикутника;

4 ступінь: після зондування з'являється інтенсивна кровоточивість (кров тече по зубу або яснах).

Для визначення ураженості зубів флюорозом та ступеня його тяжкості використовували класифікацію I. Moller(1965):

1 ступінь – сумнівний флюороз - на емалі виявляють ледве помітні білі плями чи краплинки;

2 ступінь – дуже слабкий флюороз – на поверхні емалі розкидані маленькі непрозорі білі плями, які займають не більше 25%поверхні коронки зуби;

3 ступінь – слабкий флюороз – білі непрозорі плями на поверхні зуба більш обширні, але процес охоплює не більше 50% поверхні емалі;

4 ступінь – помірний флюороз – характеризуються наявністю коричневих плям, потертостей, що псують звичайний вигляд поверхні емалі;

5 ступінь – тяжкий флюороз – всі поверхні зуба уражені, відмічаються обшірні ділянки коричневої пігментації і деструкція емалі.

До початку застосування комплексу у дітей були взяті зішкряби ясен для визначення рівня експресії мРНК гену ІкВа методом ПЛР та ротова рідина для визначення цитокінового статусу про- та протизапальних ІЛ-1 β та ІЛ-10.

Безпосередня оцінка ефективності лікування проводилась після закінчення комплексу через 1 міс за наступною схемою:

1. Огляд порожнини рота з визначенням гігієнічних та пародонтальних індексів.

2. Визначення рівня експресії мРНК гену ІкВа методом ПЛР в режимі “реального часу” (Real-time PCR) за допомогою комплекту реагентів «РИБО-золь-В» (AmpliSens, Росія). Порівняння з вихідним рівнем.

3. Визначення цитокінового статусу про- та протизапальних ІЛ-1 β , ІЛ-10 в ротовій рідині дітей за допомогою комплекту «Інтерлейкин -10-ИФА-Бест» (Росія); «Інтерлейкин -1- ИФА-Бест» (Росія). Порівняння з вихідним рівнем.

Проміжна та остаточна оцінка впливу запропонованого комплексу проводилась шляхом порівняння індексної оцінки рівня гігієни порожнини рота та стану пародонту через 3 місяці, 6 місяців, 1 рік після призначеного комплексу.

2.2.2. Методики первинної та вторинної профілактики хронічного катарального гінгівіту у дітей з хронічним гастродуоденітом шляхом застосування запропонованого комплексу. Лікування пацієнтів з ХКГ та ХКГ на фоні ХГД розпочинали з усунення зубного нальоту та професійного чищення зубів. Індивідуально підбирали зубні щітки в залежності від тяжкості ступеня хронічного катарального гінгівіту. Перевагу надавали м'яким зубним щіткам на період кровоточивості ясен. Під час спостереження контролювали засвоєння навичок з індивідуальної гігієни порожнини рота. Навчання гігієні порожнини рота проводили за методикою Bass[198].

Пацієнтам першої групи дітям без соматичної патології, які мали хронічний катаральний гінгівіт був призначений стандартний комплекс, що включав в себе:

- 1) проведення професійної гігієни порожнини рота;
- 2) призначення для індивідуальної гігієни порожнини рота зубної пасти Colgate Sensitive Pro-Relief;
- 3) полоскання порожнини рота розчином Фурациліну 0,02%;
- 4) аплікації на ясна масляного розчину Хлорофіліпту на 5 хв 2 рази на день після чистки зубів.

Пацієнтам другої групи, дітей, які мали хронічний катаральний гінгівіт та хронічний гастродуоденіт ми призначали власно запропонований комплекс, що включав в себе:

- 5) проведення професійної гігієни порожнини рота;
- 6) призначення Євро-Біотик Жерміна по 1 капсулі 2 рази на день після прийому їжі протягом 14 днів;
- 7) призначення для індивідуальної гігієни порожнини рота зубної пасти Splat «Лечебные травы»;
- 8) полоскання порожнини рота Декасаном;
- 9) аплікації на ясна гелю Холісал протягом хвилини 2 рази на день після чистки зубів.

Контроль гігієни порожнини рота і професійне чищення зубів проводили на другому, третьому та четвертому прийомі, тобто через 1 місяць, 3 місяці, 6 місяців.

Всім пацієнтам 1 та 2 групи надавали пам'ятку для дотримання комплексного лікування в домашніх умовах.

2.2.3.Методика визначення рівня експресії мРНК гену IκBα в епітелії ясен в режимі реального часу. У фіксований час до прийому їжі проводили забір епітелію з маргінальної частини ясен одноразовим пластмасовим шпателем. Стерильними ножицями відрізували кінчик одноразового шпателью та переносили в стерильний Eppendorf. Зберігали і

транспортували зразки протягом 2 годин. Транспортування партій епіндорфівв лабораторію здійснювали в термоконтейнерах з холодоагентом.

Визначали рівень експресії мРНК гену ІкВа методом ПЛР в режимі “реального часу” (Real-time PCR).

Загальну РНК виділяли з біологічного зразку за допомогою комплекту реагентів «РИБО-золь-В» (AmpliSens, Росія). Для отримання ДНК використовували набір реагентів для проведення реакції оберненої транскрипції (СИНТОЛ, Росія). Реакційна суміш містила: 10 x буфер для оберненої транскрипції, 5 мМ дезоксинуклеотидтрифосфати, 15 ОД/мл праймера оліго(dT)₁₅, 50 од/мкл оберненої транскриптази MMLV-RT, 5 од/мкл інгібітора РНКаз, 1-2 мкг тотальної РНК та деіонізуючу воду вільну від РНКаз.

Визначення експресії мРНК гену ІкВа проводили методом ПЛР в реальному часі з використанням детектувального ампліфікатора ДТ-Лайт («ДНК-Технология», Росія) в реакційній суміші:

- 10 x Buf для ампліфікації з барвником SYBR Green I;
- 25 мМ хлорид магнію;
- 2,5 мМ дезоксинуклеотидтрифосфатів;
- по 10 пмоль кожного праймера (SibEnzyme, Росія):

F: 5' - GGCTGAAGAAGGAGCGGCTA - 3'

R: 5' - CCATCTGCTCGTACTCCTCG -3'

- 2,5 од. ДНК-полімерази Tag;
- 20-50 нг к-ДНК.

Режим ампліфікації: 95,0 -5 хвилин – 1 цикл;62,0 – 40 секунд, 95,0 – 15 секунд - 40 циклів.

В якості референтного гену використовували ген GAPDH. Для аналізу даних застосовували відносний Ct метод з розрахунком за формулою: $2^{-\Delta Ct}$ та $2^{-\Delta\Delta Ct}$.

2.2.4.Методика визначення рівнів прозапального ІЛ-1 β та протизапального ІЛ-10 в ротовій рідині. Для характеристики запалення у органах порожнини рота визначали вміст ІЛ-1 β та ІЛ-10у ротовій рідині. У фіксований час, вранці, натще здійснювали забір нестимульованої ротової рідини. Пацієнтам попередньо пропонували прополоскати порожнину рота. Забір ротової рідини шляхом спльовування по 4мл у пластикові стерильні пробірки, що герметично закриваються проводили через 30 хвилин. Зібрану ротову рідину доставляли в лабораторію. Визначення ІЛ-10 та ІЛ-1 β у ротовій рідині проводили шляхом полімеразної ланцюгової реакції.

Усі лунки полістирольного планшету з іммобілізованими на ньому антитілами до ІЛ-10 та ІЛ-1 β вносили по 100 мкл розчину для розведення зразків. У паралелі вносили по 100 мкл калібрувальних зразків 0; 5; 15; пг/мл. Потім в усілунки вносили по 100 мкл ротової рідини. Інкубацію здійснювали при температурі 37⁰С впродовж 120 хвилин.

Після інкубації проводили відмивання зразків розчином фосфатно-сольового буферу (ФСБ-Т) 5 разів. Після цього в усі лунки планшету додавали по 100 мкл кон'югату №1, що містить антитіла до ІЛ-10 людини з біотипом та інкубували при температурі 37⁰С 60 хвилин з наступним відмиванням розчином ФСБ –Т 5 разів. Далі в усі лунки планшету вносили по 10 мкл кон'югату №2, що містить стрептавідин з пероксидазою хрому та інкубували при температурі 37 ⁰С 30 хвилин з наступним відмиванням. У подальшому, в усі лунки вносили 100 мкл розчину субстрату тетраметилбензадину, який формує комплекс блакитного кольору та інкубували при температурі 18-25 ⁰С 25 хвилин у захищеному від світла місці. Заключною стадією було додавання до всіх лунок планшету 100 мкл стоп-регенту,що містить Іn НСl. Вимір оптичної щільності, яка автоматично перераховується у концентрацію, проводили при довжині хвилі 450 мм на імуноферментному аналізаторі STATFax 303 Plus(США).

2.2.5. Статистична обробка отриманих результатів досліджень. Аналіз кількісних показників, отриманих у процесі обстеження пацієнтів,

проводили методами математичної статистики з розрахунком середніх вибірових значень (M), дисперсії (σ) та помилок середніх значень (m). Для напівкількісних показників будували частотні таблиці.

Для оцінки вірогідності результатів вибірових досліджень визначали середню похибку відносної величини.

Достовірність результатів статистичного дослідження визначали за формулою $T = \frac{M1 - M2}{\sqrt{m1 + m2}}$,

де : $M1, M2$ – середні арифметичні показники;

$m1, m2$ – середні похибки середньої арифметичної.

Відмінності вважали статистично значимими при загальноприйнятій у медико-біологічних дослідженнях імовірності помилки $p < 0,05$. Імовірність помилки оцінювали за таблицями Стюдента з урахуванням розміру експериментальних груп.

Для оцінки статистичної значимості відмінностей кількісних результатів, які не мали нормального розподілу, напівкількісних та якісних показників розраховували непараметричний критерій U Манна-Уїтні як непараметричний аналог t-критерію Стюдента [199, 200]. Відмінності вважали статистично значимими при загальноприйнятій у медико-біологічних дослідженнях імовірності помилки $p < 0,05$.

Для аналізу взаємозв'язків кількісних параметрів, які вивчалися, визначали коефіцієнт парної кореляції r Пірсона. Коефіцієнт кореляції вважали статистично значимим у разі імовірності помилки $p < 0,05$, яка визначалась шляхом співставлення із критичним значенням за таблицею залежності розмірів дослідної групи, коефіцієнтів кореляції та імовірності помилок [201, 202].

Значення коефіцієнта кореляції характеризують ступінь близькості залежності між величинами до лінійної функціональної, якій відповідають

значення ± 1 коефіцієнта кореляції. Якщо $r_{xy} > 0$, то кореляція позитивна; це означає, що при зростанні однієї з величин друга також у середньому зростає. У випадку $r_{xy} < 0$ кореляція негативна, коли при зростанні однієї з величин друга в середньому знижується. При відсутності статистичного зв'язку між величинами коефіцієнт кореляції дорівнює нулю. Рівень р-критерію (імовірність помилки) залежить як від величини коефіцієнта кореляції, так і від розміру експериментальної групи, для якої проводиться визначення коефіцієнта кореляції. Чим більша група, тем менші значення коефіцієнта кореляції забезпечують статистичну значимість оцінки знака залежності на заданому рівні імовірності помилки.

Для визначення взаємозв'язків напівкількісних та якісних показників розраховували непараметричний критерій кореляції R Спірмена стандартних пакетів Spearman Rank Order Correlation, Kendall Tau Correlations, програми STATISTICA. Коефіцієнти кореляції вважали статистично значимими у разі імовірності помилки $p < 0,05$.

Обчислення проводили на персональному комп'ютері із використанням програм «Microsoft Excel 2007», «NCSS 2004» та «SPSS for Windows. Release 13.0».

Загальні відомості про матеріали, методи та обсяг дослідження представлені у таблиці 2.2

Таблиця 2.2

Матеріали, методи та обсяг досліджень

№ п/п	Методика	Об'єкт	Кількість дослід- жень	Джерела
1	Ураженість карієсом зубів – огляд - поширеність карієсу	діти	326	ВООЗ, 1989

	- інтенсивність карієсу		<i>Продовження табл.2.2</i>	
2	Ураженість зубів флюорозом у дітей	діти	326	ВООЗ, 1989
3	Гігієнічний індекс порожнини рота за Федоровим-Володкіною	діти	486	Федоров Ю.А., Володкіна В.В., 1971
4	Гігієнічний індекс порожнини рота за Silness –Loe	діти	486	Silness –Loe, 1967
5	Індекс РМА	діти	486	Parma, 1960
7	Індекс кровоточивості сосочків (РВІ)	діти	486	Saver и Miihlemann 1975
8	Визначення рівня експресії мРНК гену ІкВа методом ПЛР	епітелій ясен	90	ПЛР в режимі “реального часу” (Real-time PCR), комплект реагентів «РИБО-золь-В» (AmpliSens, Росія)
9	Визначення цитокінового статусу про- та протизапальних ІЛ-1β, ІЛ-10	ротова рідина виміри	90	Комплект «Інтерлейкин -10-ИФА-Бест» (Росія); «Інтерлейкин -1-ИФА-Бест» (Росія)

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ТА ІМУНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНІЧНОГО КАТАРАЛЬНОГО ГІНГІВІТУ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ ГАСТРОДУОДЕНІТОМ

3.1. Стоматологічний статус дітей з хронічним гастродуоденітом

Для визначення поширеності хронічного катарального гінгівіту були оглянуті 208 учнів середніх навчальних закладів м. Полтава віком 6-12 років, які були поділені на 2 групи: 1ша група - соматично здорові діти без ознак запалення тканин пародонта у кількості 104 дитини, така ж кількість соматично здорових дітей із наявністю хронічного катарального гінгівіту склали 2-гу групу. Також протягом 2018-2019 рр. нами були оглянуті діти, які перебували на плановому стаціонарному лікуванні у відділенні гастроентерології Комунального підприємства «Полтавська обласна дитяча клінічна лікарня Полтавської обласної ради». З цих дітей була сформована третя група у кількості 118 осіб, які мали діагноз хронічний гастродуоденіт (ХГД) та ознаки хронічного катарального гінгівіту (ХКГ). Таким чином, всього у дослідження включено 326 дітей.

Контингент оглянутих дітей та їх розподіл за віком представлений у таблиці 3.1.1.

Кожна із сформованих груп була розділена на 3 підгрупи відповідно до віку дитини: 6-7 років, 8-9 років та 10-12 років. Середній вік обстежених здорових дітей склав $8,34 \pm 0,18$ років, соматично здорових з ХКГ - $8,48 \pm 0,19$ років та $9,31 \pm 0,19$ років у групі дітей з ХГД та ХКГ.

Таблиця 3.1.1

Вікова та кількісна характеристика оглянутих дітей, (M±m)

Вік	Здорові діти		Соматично здорові діти з хронічним катаральним гінгівітом		Діти з хронічним гастродуоденітом та хронічним катаральним гінгівітом	
	Група 1		Група 2		Група 3	
	кількість	середній вік	Кількість	середній вік	кількість	середній вік
6-7	43	6,7±0,07	37	6,57±0,08	33	6,7±0,08
8-9	36	8,33±0,08	41	8,44±0,08	32	8,75±0,08
10-12	25	11,16±0,17	26	11,27±0,17	53	11,26±0,11
Всього	104	8,34±0,18	104	8,48±0,19	118	9,31±0,19

За результатами проведених досліджень ми визначили, що стан гігієни порожнини рота у дітей, що мали запалення пародонту, був незадовільним (таблиця 3.1.2).

Таблиця 3.1.2

Стан гігієни ротової порожнини за індексами Silness- Loe та Федорова-Володкіної у обстежених дітей,(M±m)

Вік	Здорові діти		Соматично здорові діти з хронічним катаральним гінгівітом		Діти з хронічним гастродуоденітом та хронічним катаральним гінгівітом	
	Група 1		Група 2		Група 3	
	SL	ФВ	SL	ФВ	SL	ФВ
6-7	1,07±0,04	1,19±0,02	2,62±0,08 *	2,12±0,03 *	2,36±0,09 ** ***	2,09±0,03 ***
8-9	1,03±0,03	1,18±0,02	2,44±0,08 *	2,24±0,04 *	2,28±0,08 ** ***	2,26±0,04 ***
10-12	1,08±0,06	1,21±0,1	2,15±0,07 *	2,18±0,04 *	2,11±0,04	2,14±0,02 ***
середня	1,06±0,02	1,19±0,01	2,43±0,05 *	2,18±0,02 *	2,23±0,04 *****	2,16±0,02 ***

Примітка:

- * - різниця вірогідна при порівнянні між групами 1 та 2, $p < 0,05$
- ** - різниця вірогідна при порівнянні між групами 2 та 3, $p < 0,05$
- *** - різниця вірогідна при порівнянні між групами 1 та 3, $p < 0,05$

Так, за індексом Федорова-Володкіної стан гігієни порожнини рота у них нами оцінений як незадовільний ($2,16 \pm 0,02$ та $2,18 \pm 0,02$ бали відповідно). У дітей, які мали здоровий пародонт і не мали соматичної патології ми визначили добрий стан гігієни порожнини рота ($1,19 \pm 0,01$ бали). Такий стан гігієни порожнини рота демонструють і дані визначення індекса Silness-Loe. Так, у дітей групи 2 та 3 вони були вищими, ніж у здорових соматично дітей, які не мали ознак запалення ясен. До того ж, діти без соматичної патології мали вірогідно гірші показники, ніж діти із ХГД та ХКГ ($2,43 \pm 0,05$ та $2,23 \pm 0,04$ балів відповідно, $p < 0,05$). Таку різницю можна пояснити тим, що діти, які знаходяться на неодноразовому плановому стаціонарному лікуванні, більш медично та стоматологічно освічені.

Найгірший стан гігієни порожнини рота за даними індексу S-L нами визначений при захворюванні пародонту у дітей віком 6-7 років. Він був вірогідно гіршим за середній у групі соматично здорових дітей ($2,62 \pm 0,08$ бали та $2,43 \pm 0,05$ балів відповідно, $p < 0,05$) та дещо гіршому дітей з ХГД ($2,36 \pm 0,09$ бали та $2,23 \pm 0,04$ бали). Вік 6-7 років є, на нашу думку, віком найбільшого дезадаптування у зв'язку з переходом дітей з дитячого садка до школи, і найгірший стан гігієни у дітей саме цього віку спонукає до більшої уваги до них з боку стоматолога для формування сталих гігієнічних звичок.

Соматично здорові діти з ХКГ скаржились на наявність незначної кровотечі під час чищення зубів та відчуття напруженості в тканинах ясен.

Характерна клінічна картина: ясна набряклі, гіперемовані з ціанотичним відтінком, маргінальний край валикоподібно потовщений біля фронтальних зубів нижньої або верхньої щелеп, на поверхнях фронтальних зубів наявний м'який зубний наліт, при зондування зубоясеневі борозни відмічалось крапкова кровоточивість.

Діти з ХКГ та ХГД скаржились на постійну кровотечу під час чищення зубів, відчуття напруги, свербіжу, дискомфорту у яснах, хоча ці діти також мали зубощелепні аномалії, але запалення пародонту характеризувалося у них як генералізоване, а не локальне.

Клінічний стан характеризувався: набряклістю ясен, їх гіперемією з ціанотичним відтінком, валікоподібним потовщенням маргінального краю ясен верхньої та нижньої щелеп, міжзубні пиптики набрякли, мають заокруглену верхівку, на повернях зубів наявний м'який зубний наліт, при зондування зубоясеневі борозни відмічалось лінійна кровоточивість.

Запалення ясен в групі дітей, які були хворі на хронічний гастродуоденіт, було найбільш виражено та за даним індексу РМА визначено як гінгівіт середнього ступеня тяжкості ($32,13 \pm 0,053\%$) Соматично здорові діти з хронічним катаральним гінгівітом мали його легку ступінь тяжкості ($25,58 \pm 0,31\%$). Більш виражене запалення ясен у дітей з хронічним гастродуоденітом підтверджено і вищими показниками папілярного індексу кровоточивості ($2,42 \pm 0,05$ бали). Соматично здорові діти мали нижчу ступінь кровоточивості папілярної ділянки ясен, а саме $0,18 \pm 0,04$ бали, $p < 0,05$ (таблиця 3.1.3).

Таблиця 3.1.3

Стан тканин пародонту в обстежених дітей за результатами індексів РМА та кровоточивості, (M±m)

Вік	Здорові		Соматично здорові діти з хронічним катаральним гінгівітом		Діти з хронічним гастродуоденітом та хронічним катаральним гінгівітом	
	Група 1		Група 2		Група 3	
	РВІ	РМА	РВІ	РМА	РВІ	РМА
6-7	0,0	0 %	0,0 *	$25,95 \pm 0,43\%$ *	$2,45 \pm 0,09$ ** ***	$29,76 \pm 0,92\%$ ** ***
8-9	0,0	0 %	$0,22 \pm 0,07$ *	$25,61 \pm 0,5 \%$ *	$2,44 \pm 0,09$ ** ***	$33,13 \pm 1,09\%$ ** ***

10-12	0,0	0 %	0,38±0,1*	25,0±0,73 % *	2,4±0,07 ** ***	33,0±0,73% ** ***
Серед- не	0,0	0 %	0,18±0,04 *	25,58±0,31 % *	2,42±0,05 ** ***	32,13±0,053 ** ***

Примітка:

* - різниця вірогідна при порівнянні між групами 1 та 2, $p < 0,05$

** - різниця вірогідна при порівнянні між групами 1 та 3, $p < 0,05$

*** - різниця вірогідна при порівнянні між групами 2 та 3, $p < 0,05$

Слід зауважити, що індекс кровоточивості у дітей з ХКГ та ХГД у всіх вікових групах був більш ніж в 10 разів вищим, ніж у соматично здорових дітей з ХКГ. Тобто, для дітей з ХГД характерною є наявність численних або точкових кровотеч при зондуванні, що притаманна 2 ступеню кровоточивості до заповнення кров'ю міжзубного ясенного трикутника (3 ступінь), адже середній ступінь кровоточивості у цих дітей визначений як $2,42 \pm 0,05$ балів. Більш ніж половина з обстежених соматично здорових дітей мали нижчу ступінь кровоточивості папілярної ділянки ясен, а саме $0,18 \pm 0,04$ балів ($p < 0,05$).

Більшість з обстежених нами дітей мали зубощелепні аномалії та прояви флюорозу (таблиця 3.1.4).

Таблиця 3.1.4

Поширеність зубощелепних аномалій та ступінь тяжкості флюорозу в обстежених дітей, ($M \pm m$)

Вік	Здорові діти		Соматично здорові діти з хронічним катаральним гінгівітом		Діти з хронічним гастродуоденітом та хронічним катаральним гінгівітом	
	Група 1		Група 2		Група 3	
	ЗЩА	Флюороз	ЗЩА	Флюороз	ЗЩА	Флюороз
6-7	41,8%	0,95± 0,12	56,7%	1,11±0,21	57,5%	1,21±0,25
8-9	41,6%	1,06± 0,13	60,9%	1,10±0,17	65,6%	1,38±0,2 ** ***
10-12	88%	0,32 ±0,13	65,3%	1,38±0,15*	75,4%	1,57±0,13

						**
Всього	52,8%	0,84±0,08	60,5%	1,17±0,11*	67,7%	1,42±0,11 ** ***

Примітка:

* - різниця вірогідна при порівнянні між групами 1 та 2, $p < 0,05$

** - різниця вірогідна при порівнянні між групами 1 та 3, $p < 0,05$

*** - різниця вірогідна при порівнянні між групами 2 та 3, $p < 0,05$

У 60,5% соматично здорових дітей з хронічним катаральним гінгівітом діагностований аномалійний прикус, більшість з них мали скупченість зубів на нижній та верхній щелепі, аномалії прикріплення вуздечок верхньої губи, язика та мілке присіння порожнини рота.

Серед обстежених нами дітей, що знаходилися на плановому стаціонарному лікуванні з приводу хронічного катарального гастродуоденіту та мали запалення ясен у 67,7% виявлений дисгнатичний прикус.

Обстежені нами діти в більшості своїй були мешканцями м.Полтави. Лише біля 30% з них постійно проживають в різних районах Полтавської області. Саме ці діти більш ніж на 70% склали групу 3, тобто вони були обстежені під час планового стаціонарного лікування в гастроентерологічних відділеннях міської та обласної дитячих лікарень. Відомо, що деякі райони Полтавської області мають підвищений вміст фтору в питній воді. Саме цим ми можемо пояснити вищу інтенсивність флюорозу в групі дітей з хронічним гастродуоденітом та хронічним катаральним гінгівітом (1,42±0,11 ступінь) у порівнянні з групами 1 та 2, яку склали школяри м.Полтави (0,84±0,081 ступінь та 1,17±0,11 ступінь відповідно).

Ми визначили різний рівень ураженості карієсом серед обстежених нами дітей. У соматично здорових дітей без ознак запалення тканин пародонту інтенсивність карієсу як тимчасових, так і постійних зубів значно нижча, ніж в групі соматично здорових дітей з запаленням ясен та серед дітей з хронічним гастродуоденітом та хронічним катаральним гінгівітом (таблиця 3.1.5).

Таблиця 3.1.5

Інтенсивність карієсу зубів у обстежених дітей, (M±m)

Вік	Здорові діти		Соматично здорові діти з хронічним катаральним гінгівітом		Діти з хронічним гастродуоденітом та хронічним катаральним гінгівітом	
	КПВ	кп+КПВ	КПВ	кп+КПВ	КПВ	кп+КПВ
6-7	0,67±0,11	1,47±0,21	0,32±0,1*	1,65±0,31	0,48±0,1	1,58±0,2
8-9	0,67±0,13	1,36±0,22	1,9±0,28*	2,73±0,33 *	2,44±0,26 ** ***	2,69±0,26 ***
10-12	0,88±0,13	0,88±0,13	2,54±0,24*	2,85±0,28	2,74±0,14 ***	2,98±0,15 ***
Всього	0,72±0,07	1,23±0,13	1,5±0,16*	2,38±0,19 *	2,03±0,13 ** ***	2,51±0,12 ***

Примітка:

- * - різниця вірогідна при порівнянні між групами 1 та 2, $p < 0,05$
- ** - різниця вірогідна при порівнянні між групами 2 та 3, $p < 0,05$
- *** - різниця вірогідна при порівнянні між групами 1 та 3, $p < 0,05$

У дітей 6-7 років нами визначена зворотня тенденція: найвища ураженість карієсом постійних зубів визначена у здорових дітей, у дітей з ХКГ вона була в 2,1 раза нижче, а у дітей з ХКГ з ХГД в 1,4 рази.

В групі дітей 8-9 років показник інтенсивності карієсу в групі дітей з ХКГ був в 2,15 рази, а в групі дітей з ХКГ та ХГД в 3,64 рази вища ніж в групі здорових дітей.

Така ж тенденція зберігається в віковій групі 10-12 років, а саме здорові діти з ХКГ мають в 2,88 рази вищу інтенсивність карієсу, а у дітей з ХКГ та ХГД – в 3,11 рази.

Тобто, діти з хронічним гастродуоденітом та хронічним катаральним гінгівітом починаючи з віку 8-9 років мають вищу інтенсивність карієсу постійних зубів, ніж діти соматично здорові, діти з хронічним запаленням ясен та здорові діти без проявів запалення пародонта. Загалом, вона в 2,8 разів перебільшує інтенсивність карієсу постійних зубів у здорових дітей та в

2,1 разів в групі соматично здорових дітей з хронічним катаральним гінгівітом.

Отже, в результаті проведеного нами дослідження ми визначили, що діти з ХКГ що хворіють на гастродуоденіт, мають найвищий рівень ураженості карієсом постійних зубів у порівнянні з соматично здоровими та дітьми з ХКГ (Рис. 3.1), а також вищу ступінь запалення ясен.

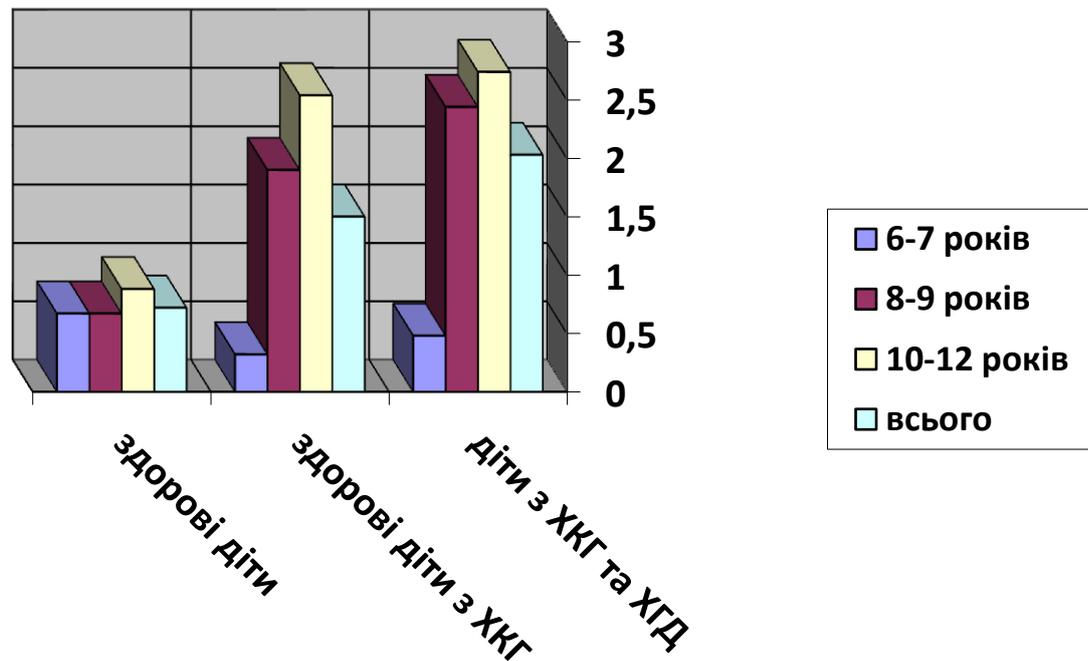


Рис 3.1. Інтенсивність карієсу постійних зубів у обстежених дітей

3.2. Стан балансу ІЛ-1 β , ІЛ-10 та рівня експресії ІкВа у дітей з хронічним запаленням ясен на тлі хронічного гастродуоденіту

Для визначення рівня ІЛ-1 β , ІЛ-10 та ІкВа проведено дослідження ротової рідини та зішкрябу ясен 50 дітей 6-12 років, які були розділені на 3 групи. 1 групу (контрольну) склали 10 школярів, що мали здоровий пародонт за даними клінічного стоматологічного обстеження та не мали соматичних захворювань за даними педіатра. 2-га група з 20 дітей мали встановлений нами діагноз хронічний катаральний гінгівіт та були соматично здорові за даними педіатра. 3-я група (20 дітей) діти мали встановлений педіатрами

діагноз ХГД та встановлений нами діагноз хронічний катаральний гінгівіт. Діти з ХГД знаходилися на плановому стаціонарному лікуванні у Полтавській обласній дитячій клінічній лікарні та лікувалися згідно наказу МОЗ України № 59 від 29.01.2013 року «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення».

Стоматологічне обстеження проводили за методикою ВООЗ, 1989, отримані результати заносили до карт обстеження. Визначення рівня експресії ІкВ α проводили у матеріалі зішкрябу маргінальної частини ясен. Для характеристики запалення у органах порожнини рота визначали вміст ІЛ-1 β , ІЛ-10 в ротовій рідині.

Стан балансу про- та протизапальних ІЛ-1 β , ІЛ-10 в залежності від рівня експресії ІкВ α представлений у таблиці 3.2.1.

Таблиця 3.2.1

Вміст ІЛ-1 β , ІЛ-10 в ротовій рідині та рівень експресії Ік-В α у дітей молодшого шкільного віку, (M \pm m)

Контингент дітей	Кількість дітей	ІЛ-1 β , пг/мл	ІЛ-10, пг/мл	ІкВ α 2 ^{-Δct}
Здорові діти	10	3,72 \pm 1,12	1,44 \pm 0,17	0,045 \pm 0,07
Соматично здорові діти з хронічним катаральним гінгівітом	20	183,82 \pm 15,76*	1,07 \pm 0,14*	0,022 \pm 0,003*
Діти з хронічним гастродуоденітом та хронічним катаральним гінгівітом	20	282,33 \pm 6,82** ***	0,57 \pm 0,16** ***	0,026 \pm 0,04***

Примітка:

- * - різниця вірогідна при порівнянні між групами 1 та 2, p<0,05
- ** - різниця вірогідна при порівнянні між групами 2 та 3, p<0,05
- *** - різниця вірогідна при порівнянні між групами 1 та 3, p<0,05

За результатами проведеного дослідження нами визначено, що вміст прозапального ІЛ-1 β у ротовій рідині дітей молодшого шкільного віку мав різні рівні відповідно до стану стоматологічного та соматичного здоров'я. Так, у соматично здорових дітей без ознак запалення пародонту він був найнижчим - $3,72 \pm 1,12$ пг/мл. В групі дітей, що мали запалення пародонта у вигляді хронічного катарального гінгівіту легкого ступеня, нами визначена значно вища концентрація ІЛ-1 β , яка досягала $183,82 \pm 15,76$ пг/мл, тобто була майже в 45 разів вища. У третій групі обстежених дітей, що мали хронічний гастродуоденіт та визначений нами хронічний катаральний гінгівіт середнього ступеня важкості, рівень ІЛ-1 β був у 1,5 рази вищим, ніж у соматично здорових дітей з ХКГ та в 76 разів вищим ніж у здорових дітей і досягав $282,33 \pm 6,82$ пг/мл.

Щодо вмісту ІЛ-10, який має протизапальні властивості, ми виявили зворотню тенденцію, ніж концентрація ІЛ-1 β у ротовій рідині дітей обстежених груп. Так, у здорових дітей визначена нами концентрація становила $1,44 \pm 0,17$ пг/мл, а з наростанням ступеня важкості запалення пародонту вона падала в 1,3 рази (до $1,07 \pm 0,14$ пг/мл) у здорових соматично дітей з наявністю хронічного катарального гінгівіту легкого ступеня важкості ($p < 0,05$). У дітей, які знаходилися на плановому стаціонарному лікуванні з приводу хронічного гастродуоденіту та мали хронічний катаральний гінгівіт середнього ступеня важкості вміст ІЛ-10 падав майже в 2 рази у порівнянні з дітьми 2-ї групи та в 3 у порівнянні зі здоровими дітьми та становив $0,57 \pm 0,16$ пг/мл ($p < 0,05$, $p < 0,05$).

Нами обраховане співвідношення рівня прозапального ІЛ-1 β до рівня протизапального ІЛ-10 в ротовій рідині дітей обстежених нами груп. Співвідношення вище зазначених інтерлейкінів у ротовій рідині здорових дітей складало 2,6, у дітей соматично здорових з ХКГ – 172. Найвищий коефіцієнт нами визначений в групі дітей з хронічним катаральним гінгівітом на тлі хронічного гастродуоденіту - 496,2. Аналіз співвідношення інтерлейкінів свідчить про значно вищий рівень запального процесу в групі

дітей з ХГД та ХКГ у порівнянні з соматично здоровими дітьми, що мали ХКГ.

Аналіз експресії Ік-В α дозволив виявити її пригнічення у дітей другої та третьої групи у порівнянні із здоровими дітьми ($0,022 \pm 0,003$ $2^{-\Delta ct}$ та $0,026 \pm 0,04$ $2^{-\Delta ct}$ у порівнянні з $0,045 \pm 0,07$ $2^{-\Delta ct}$). Тобто, і соматично здорові діти і діти з хронічним гастродуоденітом при наявності хронічного катарального гінгівіту мали нижчий рівень експресії Ік-В α ($p < 0,05$).

Результати проведеного нами обстеження дітей дозволили визначити особливості стоматологічного стану дітей з ХКГ, що хворі на ХГД, а саме, вони мають незадовільний рівень гігієни порожнини рота за даними гігієнічних індексів, найгірші показники визначені у дітей 6-7 років. Запалення ясен в групі дітей, які були хворі на хронічний гастродуоденіт, було найбільш виражено та за даним індексу РМА визначено як гінгівіт середнього ступеня тяжкості ($32,13 \pm 0,053\%$). Індекс кровоточивості у дітей з ХКГ та ХГД у всіх вікових групах був більш ніж в 10 разів вищим, ніж у соматично здорових дітей з ХКГ ($2,42 \pm 0,05$ балів). Діти з хронічним гастродуоденітом та хронічним катаральним гінгівітом, мають вищу в 2.8 разів інтенсивність карієсу постійних зубів порівняно із здоровими дітьми та в 2,1 разів вищу, ніж у соматично здорових дітей з хронічним запаленням ясен.

У обстежених нами дітей, що мали хронічний гастродуоденіт та хронічний катаральний гінгівіт середнього ступеня важкості рівень ІЛ-1 β був у 1,5 рази вищим, ніж у соматично здорових дітей з ХКГ та в 76 разів вищим ніж у здорових дітей і досягав $282,33 \pm 6,82$ пг/мл.

У дітей з встановленим діагнозом хронічного гастродуоденіту та хронічним катаральним гінгівітом вміст ІЛ-10 був майже майже в 2 рази нижчим у порівнянні з соматично здоровими дітьми з ХКГ та в 3 рази при порівнянні зі здоровими дітьми та становив $0,57 \pm 0,16$ пг/мл ($p < 0,05$, $p < 0,05$).

Ми визначили пригнічення експресії Ік-В α у дітей з ХКГ як соматично здорових, так і з ХГД ($0,022 \pm 0,003 \cdot 2^{-\Delta ct}$ та $0,026 \pm 0,04 \cdot 2^{-\Delta ct}$ у порівнянні з $0,045 \pm 0,07 \cdot 2^{-\Delta ct}$, $p < 0,05$).

Виходячи з отриманих даних ми зосередили нашу увагу на розробці лікувально-профілактичного комплексу для нормалізації стану гомеостазу та балансу про- та протизапальних ІЛ у цих дітей.

РОЗДІЛ 4

ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ВПЛИВУ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ НА СТАН ГІГІЄНИ ПОРОЖНИНИ РОТА, ТКАНИН ПАРОДОНТУ, БАЛАНС ІНТЕРЛЕЙКІНІВ ІЛ-1В, ІЛ-10 ТА ЕКСПРЕСІЮ ІКВА У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ КАТАРАЛЬНИМ ГІНГІВІТОМ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ГАСТРОДУОДЕНІТУ

4.1. Обґрунтування і реалізація методу

Запальні захворювання шлунково-кишкового тракту супроводжуються ураженням зубо-щелепної системи[203,204]. Оскільки порожнина рота є початковим відділом шлунково-кишкового тракту, вона функціонально тісно пов'язана з усім організмом людини і безпосередньо – з ШКТ, та являє собою окрему екологічну нішу, заселену мікроорганізмами, які, в свою чергу, відповідають за формування місцевого імунітету і здатні забезпечувати колонізаційну резистентність цього біотопу. Слизова оболонка порожнини рота має рефлекторний вплив на різні відділи шлунково-кишкового тракту і в той же час рецептори СОПР впливають на секреторну і моторну діяльність останнього. На сьогодні питання поєднаних уражень порожнини рота і внутрішніх органів займають чільне місце серед проблем стоматології, оскільки дозволяють відобразити сутність генезу багатьох захворювань, що виявляються в порожнині рота.

При вивченні стоматологічного статусу в дітей із захворюваннями шлунково-кишкового тракту нами була виявлена висока інтенсивність ураження зубів карієсом та запальними захворюваннями пародонту [205,206]. Численні клінічні спостереження свідчать про те, що у 92-100% дітей захворювання гастродуоденальної ділянки супроводжуються патологічними змінами тканин пародонта. Особлива актуальність цієї проблеми пов'язана із вибором препаратів для комплексного лікування та

профілактики запальних захворювань пародонта у дітей з хронічними гастродуоденітами.

За результатами проведеного нами дослідження ми виявили деякі особливості перебігу ХКГ та балансу цитокінів у дітей 6- 12 років з та ХГД та порівнювали отримані данні з такими у дітей соматично здорових без патології пародонта.

Стан гігієни у дітей із хронічним катаральним гінгівітом за даними індекса Федорова-Володкіної у дітей з гастродуоденітом нами визначений, як «незадовільний».

Вихідний рівень індексу РМА свідчив про легку ступінь запалення ясен у соматично здорових дітей та середню у дітей з ХГД ($22,25 \pm 0,57\%$ та $34,85 \pm 1,23\%$ відповідно, $p < 0,05$).

У дітей з ХГД зменшена щільність капілярів ясен про що свідчить те, що індекс кровоточивості сосочків групі дітей з ХГД був вірогідно вищим, ніж у соматично здорових дітей ($p < 0,05$) і перебував в межах від численних крапкових/лінійних кровотеч до заповнення кров'ю міжзубного приясневого трикутника.

Характерним для дітей з ХГД та запаленням ясен був визначений нами значний дисбаланс про- та протизапальних цитокінів. Визначений значно вищий вміст ІЛ-1 β у ротовій рідині дітей з ХГД та запаленням ясен, ніж у соматично здорових дітей з хронічним катаральним гінгівітом ($282,33 \pm 6,822$ пг/мл та $183,815 \pm 15,759$ пг/мл відповідно, $p < 0,05$). В той же час, визначений нами рівень протизапального ІЛ-10 у ротовій рідині дітей з хронічним катаральним гінгівітом на тлі ХГД був значно нижчим, ніж у дітей без соматичної патології з хронічним катаральним гінгівітом ($1,068 \pm 0,137$ пг/мл та $0,569 \pm 0,157$ пг/мл відповідно, $p < 0,05$).

Проведений нами аналіз експресії ІкВ α виявив її пригнічення у дітей соматично здорових з ХКГ та у дітей з гастродуоденітом і хронічним катаральним гінгівітом у порівнянні із здоровими дітьми ($0,022 \pm 0,003 2^{-\Delta ct}$ та $0,026 \pm 0,04 2^{-\Delta ct}$ та $0,045 \pm 0,07 2^{-\Delta ct}$).

На підставі отриманих результатів ми розробили комплекс лікувально-профілактичних заходів для дітей із хронічним катаральним гінгівітом, що мали хронічний гастродуоденіт. Він поєднує заходи, спрямовані на зниження шкідливого впливу мікроорганізмів зубної бляшки та пов'язаного з ним хронічного запалення ясен, впливу на мікробіоценоз ШКТ, підвищення резистентності тканин порожнини рота до несприятливих факторів зовнішнього середовища.

Комплекс реалізується наступним чином.

Для вироблення навичок щодо гігієни порожнини рота усі діти були навчені методу чистки зубів за Басс, їм проведена контрольована чистка зубів з демонстрацією результатів. Дітям рекомендовано до сніданку та протягом дня після кожного прийому їжі ополіскування порожнини рота водою. У зв'язку з низькою гігієною ротової порожнини усім дітям була рекомендовано після сніданку та на ніч, після останнього прийому їжі чищення зубів зубною пастою Splat «Лечебные травы», («SPLAT», Росія) активними компонентами якої екстракти лікувальних трав і рослин та масло герані.

Паста Splat «Лечебные травы» була обрана завдяки поєднанню екстрактів ромашки, шавлії і глоду, які забезпечують комплексну антибактеріальну, протизапальну, зміцнюючу і тонізуючу дію на ясна.

Зокрема, екстракт ромашки вміщує ефірні олії, а саме хамазулен, що має високу біологічну активність, зменшує протеолітичну активність пепсину, має протизапальну дію, пригнічує перекисне окислення ліпідів, чим обумовлена його антиоксидантна дія.

Ще одна складова зубної пасти – ефірна олія герані – має спазмолітичну, протизапальну, протимікробну дію (щодо *Staphylococcus spp.* і *Candida spp.*), а також дезодорує порожнину рота, покращує процеси регенерації тканин. Ефірна олія герані є антисептиком, що має бактерицидну, противірусну, спазмолітичну, в'яжучу, кровоспинну, протинабрякову дію, стимулює крово- і лімфообіг, покращує мікроциркуляцію, усуває явища

ішемії – цівластивості забезпечують профілактику кровоточивості ясен і запалень слизової оболонки порожнини рота.

Екстракт обліпихи, що входить до складу пасти, завдяки високому вмісту вітамінів А, С і Е надає антиоксидантну дію.

Ще одна ефірна олія – шавлії (сальвін) – багатокomпонентна сполука, антисептичні та антиоксидантні властивості якої обумовлені флавоноїдами та дитерпеновими похідними. Сальвін стимулює регенеративні процеси в тканинах, має протимікробну, протигрибкову, протизапальну та протинабрякову дію.

До складу пасти входить Кальцис®, отриманий з яєчної шкаралупи, який сприяє процесам мінералізації та дозрівання емалі, тобто сприяє збільшенню карієсрезистентності.

В склад розробленого нами комплексу лікувально-профілактичної дії для дітей з гастродуоденітом введено полоскання порожнини рота розчином Декасану (ТОВ «Юрія-Фарм», Україна), діючою речовиною якого є декаметоксин, що має виражену антимікробну, протигрибкову дію, концентрується на цитоплазматичній мембрані (ЦПМ) мікробної клітини і з'єднується з фосфатидними групами ліпідів мембрани, порушуючи проникність ЦПМ для мікроорганізмів. Декаметоксин має виражений бактерицидний вплив на стафілококи, стрептококи, дифтерійну та синьогнійну палички, капсульні бактерії та фунгіцидну дію на дріжджі, дріжджоподібні гриби, деякі види пліснявих грибів (аспергили, пеніцили), протистоцидну дію на трихомонади, лямблії, вірусоцидну дію на віруси. Декаметоксин є високоактивним відносно мікроорганізмів, стійких до антибіотиків. Стійкі до декаметоксину форми при тривалому застосуванні утворюються повільно і в незначній кількості. Бактеріостатичні (фунгістатичні) концентрації подібні до його бактерицидних (фунгіцидних), вірусоцидних, протистоцидних концентрацій. У процесі лікування препаратом підвищується чутливість антибіотикорезистентних мікроорганізмів до антибіотиків. Препарат практично не всмоктується

слизовими оболонками, неушкодженою шкірою та раневою поверхнею. Декасан показаний для застосування при стоматологічних захворюваннях (стоматит, виразково-некротичний гінгівіт дистрофічно-запальна форма, захворювання пародонта в стадії загострення).

Наступною складовою лікувально-профілактичного комплексу стали аплікації на ясна гелю «Холісал» (Сльфа А.Т./PharmaceuticalWorksJelfaS.A. Poland.), діючими речовинами якого є холіну саліцилати та цеталконію хлорид. Препарат чинить протизапальну, знеболювальну та антисептичну дії. Основна діюча речовина у препараті - холіну саліцилат - чинить місцеву протизапальну і слабку знеболювальну дію. Холіну саліцилат швидко всмоктується зі слизових оболонок (приблизно у 2 рази швидше ацетилсаліцилової кислоти). Саліцилати легко проникають у більшість тканин та рідин організму, мають високе споріднення з білками крові та тканинами, зв'язуючись у межах від 50 % до 80 % з альбумінами плазми крові.

Механізм знеболювальної, жарознижувальної та протизапальної дії саліцилатів пов'язаний із пригніченням активності циклооксигенази, а також з активністю тромбоксансинтетази. Як результат цієї дії пригнічується синтез простаноїдів, у першу чергу простагландинів E та P у змінених запалених тканинах, у стінці травного тракту та у нирках. Препарат застосовують місцево, у звичайних дозах він не чинить загальної дії.

Хлорид цеталконію, що входить до складу холісалу, посилює знеболювальну та протизапальну, метилпарабен та пропілпарабен (у концентраціях відповідно 0,15 % та 0,08 %), чинять антибактеріальну дію.

Як складова лікувально-профілактичного комплексу, враховуючи те, що основна група дітей мала запалення ШКТ, а саме ХГД, внутрішньо призначався Євро-БіотикЖерміна (Алліанз Біосайнсіз Прайвіт ЛТД, Індія) до складу якого входять: *Streptococcus faecalis* T-110 30 x 10⁶ КОУ, *Clostridium butyricum* TO-A 2 x 10⁶ КОУ, *Bacillus mesentericus* TO-A 1 x 10⁶

КОУ, *Lactobacillus sporogenes* 50 x 10⁶ Коу; по 1 капсулі 2 рази на день після прийому їжі.

Bacillus clausii є однією з найбільш вивчених пробіотичних бактерій. Сімейство *Bacillus* утворено групою аеробних або факультативно-анаеробних грампозитивних мікроорганізмів паличковидної форми, здатних утворювати ендоспори, і налічує 77 видів бактерій. У природних умовах представники роду *Bacillus* не колонізують травний тракт і виступають в якості транзиторної мікрофлори.

Зв'язування бактерій *Bacillus clausii* з епітелієм слизової оболонки кишечника і аферентними сайтами GALT блокує адгезію ротавірусів, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Enterococcus faecium*. Пригнічення адгезії патогенів запобігає колонізації кишечника інфекційними збудниками і ймовірний розвиток запальної реакції.

Бактерії *Bacillus clausii* модулюють функціонування механізмів неспецифічного протиінфекційного захисту: посилюють їх активність в ранній період інфікування і пригнічують в пізній період інфікування. Модуляція імунної системи дозволяє вважати *Bacillus clausii* ідеальним кандидатом для відновлення фазового профілю цитокінових змін при інфекційному процесі.

Bacillus clausii – асоційована експресія кількох дефензинів і інтерферону І типу, обумовлює посилення антибактеріальної і противірусної відповіді при інфекційних захворюваннях.

Запропонований нами лікувально-профілактичний комплекс призначався дітям з ГД та ХКГ протягом 14 днів.

Пацієнти з ХКГ без соматичної патології призначали стандартний комплекс лікування згідно протоколу. Всім пацієнтам до початку лікування надавали пам'ятку, для дотримання комплексного лікування в домашніх умовах. Лікувальний комплекс включав в себе: навчання індивідуальної гігієни порожнини рота та її контроль; професійну гігієну порожнини рота; призначення для індивідуальної гігієни порожнини рота зубної пасти

ColgateSensetivePro-Relief у поєднанні з полосканням рота розчином Фурациліну 0,02%; аплікації на ясна масляним розчином Хлорофіліпту по 5 хв; протягом двох тижнів пацієтам рекомендовано дотримуватись дієти без вмісту рафінованих вуглеводів; надавали рекомендації з приводу збалансованого харчування. Лікування проводили протягом 14 днів.

4.2.Динаміка стану пародонта,гігієни порожнини рота, балансу про-та протизапальних інтерлейкінів ІЛ-1 β , ІЛ-10 та експресіїІк-Ва

Результати проведеного комплексного дослідження впливу запропонованого нами лікувально-профілактичного комплексу у дітей молодшого шкільного віку з хронічним катаральним гінгівітом на фоні хронічного гастродуоденіту та дітей з ХКГ без соматичної патології у різні терміни спостереження наведені у таблицях 4.2.1 - 4.2.2.

Зокрема, стан гігієни порожнини рота у дітей за даними індексів Федорова-Володкіної та Silness-Loe у дітей в залежності від застосованих методів представлена в таблиці 4.2.1.

Таблиця 4.2.1

Динаміка стану гігієни порожнини рота у дітей в залежності від застосованих методів лікування у різні терміни спостереження (M \pm m)

Терміни дослідження	ГІ за Федоровим-Володкіної, бали			ГІ за SL, бали		
	Група 1	Група 2	Група 3	Група 1	Група 2	Група 3
До лікування	1,18 \pm 0,04	2,22 \pm 0,06	2,2 \pm 0,04	1,18 \pm 0,01	2,3 \pm 0,10	3,3 \pm 0,11
Через 1 місяць	-	1,58 \pm 0,02*	1,63 \pm 0,02*	-	0,8 \pm 0,16*	1,05 \pm 0,21*
Через 3 місяці	-	1,42 \pm 0,02*	1,38 \pm 0,05*	-	1,35 \pm 0,10*	1,45 \pm 0,17*

Через 6 місяців	-	1,24±0,01 *	1,47±0,02 * **	-	1,25±0,09 *	1,7±0,12* **
-----------------	---	----------------	----------------------	---	----------------	-----------------

Примітка:

* - $p < 0,05$ - різниця значень вірогідна стосовно даних до лікування в однойменній групі

** - $p < 0,05$ - різниця значень вірогідна стосовно даних в один термін спостереження між різними групами

Навчання дітей алгоритму догляду за порожниною рота, контрольована чистка зубів зубною пастою «Лікарські трави» та рекомендація м'якої зубної щітки після проведення лікувально-профілактичного комплексу протягом 14 днів сприяла нормалізації гігієнічного стану порожнини рота відповідно від $2,22 \pm 0,06$ бали до $1,58 \pm 0,02$ бали у соматично здорових та з $2,2 \pm 0,04$ бали до $1,63 \pm 0,02$ бали, ($p < 0,05$) у дітей з ХГД.

Динамічне спостереження свідчить про позитивний вплив лікувально-профілактичного комплексу. Так, після проведення лікувально-профілактичних заходів стан гігієни за даними індексу Федорова-Володкіної суттєво покращився в обох групах дітей – з незадовільного до задовільного через місяць спостереження.

При наступному контрольному огляді, який проводили через 3 місяці, ми відмітили подальше покращення рівня гігієни до значення «добрий» (до $1,42 \pm 0,02$ та $1,38 \pm 0,05$). Такий же стабільний стан гігієни порожнини рота нами зафіксований і через 6 місяців після проведення комплексу лікувально-профілактичних заходів. У групі дітей з ХГД показник ГІ за Ф-В через 6 міс спостереження вірогідно був вищим ($p < 0,05$), ніж в групі соматично здорових дітей, але у дітей обох груп він залишався у межах, що інтерпретувався як гарний.

Позитивна динаміка впливу на стан гігієни порожнини рота нами підтверджена при аналізі показників індексу Silness-Loe – через місяць після застосування комплексу в групі соматично здорових дітей ми спостерігали покращення стану гігієни порожнини рота за даними цього індексу в 3 рази –

від $2,3 \pm 0,1$ до $0,8 \pm 0,16$ балів та в 2 рази (з $3,3 \pm 0,11$ до $1,05 \pm 0,21$ балів) у дітей з ХГД. Тобто, рівень гігієни порожнини рота за даними цього індексу досяг рівня здорових дітей у порівнянні з початковим рівнем.

Стійке покращення гігієни порожнини рота відмічено і через 3 місяця, воно було вірогідно краще, ніж вихідний рівень в обох групах дітей без достовірної різниці між ними.

Після застосування лікувально-профілактичного комплексу через півроку за даними цього ж індексу стан гігієни порожнини рота в контрольній групі дітей залишався на рівні здорових дітей, а в групі дітей з ХКГ дещо понизився, але ж залишився на кращому рівні ніж до лікування ($p < 0,05$).

Стан тканин пародонта у дітей молодшого шкільного віку, яким застосований запропонований та стандартний метод лікування в різні періоди спостереження, представлений в таблиці 4.2.2.

Таблиця 4.2.2

Динаміка індексів кровоточивості ясен та РМА в дітей в залежності від застосованих методів лікування у різні терміни спостереження ($M \pm m$)

Терміни дослідження	Індекс кровоточивості сосочків (РВІ)		РМА, %	
	Група 2	Група 3	Група 2	Група 3
До лікування	$1,35 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,12^{**}$	$22,25 \pm 0,57$	$34,85 \pm 1,232^{**}$
Через 1 місяць	$0,5 \pm 0,15^*$	$1,1 \pm 0,18^*$ **	$13,4 \pm 0,56^*$	$16,8 \pm 0,64^*$ **
Через 3 місяці	$0,7 \pm 0,3^*$	$1,3 \pm 0,13^*$ **	$14,1 \pm 0,8^*$	$18,2 \pm 0,27^*$ **
Через 6 місяців	$1,1 \pm 0,04^*$	$1,7 \pm 0,17^*$ **	$16,1 \pm 0,25^*$	$20,1 \pm 0,33^*$ **

Примітка:

* - $p < 0,05$ - різниця значень вірогідна стосовно даних до лікування в однойменній групі

** - $p < 0,05$ - різниця значень вірогідна стосовно даних в один термін спостереження між різними групами

До призначення лікувально-профілактичного комплексу індекс кровоточивості сосочків у групі дітей з ХГД був у 1,85 рази вищим, ніж у соматично здорових дітей ($p < 0,05$) і перебував в межах, що характеризуються численними крапковими/лінійними кровотечами до заповнення кров'ю міжзубного приясневого трикутника. Через місяць після призначення лікувально-профілактичного комплексу індекс кровоточивості ясен зменшився в 2,7 рази в контрольній групі дітей ($p < 0,05$) та в 2,3 рази у дітей з ХГД ($p < 0,05$).

Через 3 місяці ми спостерігали, що стан стійкості капілярів вірогідно покращився в обох групах дітей, хоча в групі соматично здорових дітей запалення пародонту продовжувало бути виражено менше, $0,7 \pm 0,3$ балів та $1,3 \pm 0,13$ балів відповідно ($p < 0,05$).

Проведене нами обстеження через 6 місяців від початку лікування свідчило, що за нашими спостереженнями індекс кровоточивості сосочків залишився вірогідно нижчим, ніж до лікування, але визначена тенденція до його погіршення в обох групах дітей у порівнянні з даними попереднього обстеження (через 3 місяці).

Стан тканин пародонта також нами був оцінений за динамікою значень індексу РМА. Динаміка значень індексу РМА була однорідною за напрямком в обох групах обстежених дітей та свідчила про нормалізуючий вплив лікувально-профілактичного комплексу (Таблиця 4.2.2). Так, вихідний рівень індексу свідчив про легку ступінь запалення у соматично здорових дітей та середню у дітей з ХГД ($22,25 \pm 0,57\%$ та $34,85 \pm 1,23\%$ відповідно, ($p < 0,05$)). Через місяць після призначення лікувально-профілактичних комплексів стан запалення ясен покращився, індекс РМА в групі дітей без соматичних захворювань знизився в 1,7 рази, а в групі дітей з ХГД - в 2,1 рази і свідчив про легку ступінь запалення ($13,4 \pm 0,56\%$ та $16,8 \pm 0,64\%$ $p < 0,05$).

Починаючи з 3-го місяця спостереження ми фіксували деяке підвищення індексу РМА в обох групах дітей. Так, через 3 місяці після початку лікування вірогідного погіршення стану ясен в контрольній та основній групі спостереження при порівнянні з результатами через 1 місяць спостереження виявлено не було ($p < 0,05$). Хоча величина індексу РМА в групі дітей з ХГД була вірогідно вища, ніж у соматично здорових ($1,82 \pm 0,3\%$ та $14,1 \pm 0,8\%$, $p < 0,05$), він свідчив про легку ступінь важкості. За нашими спостереженнями індекс РМА і до 6 міс спостережень був вірогідно нижче, ніж до початку лікування ($p < 0,05$). В групі соматично здорових дітей він залишався у 1,4 рази нижчим, ніж до лікування, а у дітей з ХГД – у 1,7 разів ($p < 0,05$).

Така динаміка на нашу думку свідчить про позитивну дію лікувально-профілактичного комплексу протягом 6 місяців після призначення. Виходячи з того, що через 6 місяців стан запалення ясен у дітей з ХГД був за нашими даними на межі легкого та середнього ступеню запалення доцільно призначати повторний курс саме через 6 місяців.

Також, нормалізуючий вплив лікувально-профілактичного комплексу на стан запалення в пародонті підтверджено динамікою змін балансу ІЛ-1 β та ІЛ-10 в ротовій рідині дітей з ХГД.

Так, початковий вміст ІЛ-1 β у ротовій рідині дітей з ХГД та запаленням ясен був значно вищим, ніж у соматично здорових дітей з хронічним катаральним гінгівітом ($183,815 \pm 15,759$ пг/мл та $282,33 \pm 6,822$ пг/мл відповідно, ($p < 0,05$) (таблиця 4.2.3).

Рівень ІЛ-1 β у ротовій рідині здорових дітей був майже у 50 разів вище у соматично здорових дітей з хронічним катаральним гінгівітом та в 76 разів дітей з ХГД та запаленням ясен.

Таблиця 4.2.3

Рівень ІЛ-1 β в ротовій рідині обстежених дітей в залежності від застосованих методик лікування, (M \pm m)

Групи дітей	Кількість дітей	ІЛ-1 β ,пг/мл	
		до лікування	після лікування
1 група	10	3,720 \pm 1,116	3,720 \pm 1,116
2 група	20	183,815 \pm 15,759*	17,909 \pm 3,526* ****
3 група	20	282,33 \pm 6,822** ***	59,619 \pm 6,714** *** ****

Примітка:

- * - різниця вірогідна при порівнянні між групами 1 та 2, p<0,05
- ** - різниця вірогідна при порівнянні між групами 2 та 3, p<0,05
- *** - різниця вірогідна при порівнянні групами 1 та 3, p<0,05
- **** - різниця вірогідна при порівнянні в однойменній групі до та після лікування, p<0,05

Після проведення лікувально-профілактичних заходів в обох групах рівень ІЛ-1 β вірогідно знизився – до 17,91 \pm 3,53 пг/мл у групі соматично здорових дітей та до 59,62 \pm 6,71 пг/мл у дітей з ХГД та ХКГ. Хоча після лікування цей прозапальний інтерлейкін нами визначений у рівнях, що перебільшував показник здорових дітей, але ми визначили суттєве його падіння від початкових рівнів (в 4,7 разів у дітей з ХГД та в 10 разів у соматично здорових дітей). Така динаміка свідчить про позитивний вплив проведених заходів лікувального спрямування в обох групах та дещо сповільнену нормалізацію стану в групі соматично обтяжених дітей та підтверджує вплив загально соматичної патології, а саме ХГД на місцеве запалення в пародонті.

Позитивний вплив запропонованого нами лікувально-профілактичного комплексу підтверджується динамікою змін рівня протизапального інтерлейкіну-10 в ротовій рідині обстежених дітей після застосування лікувально-профілактичних комплексів наведена у таблиці 4.2.4

Таблиця 4.2.4

Рівень ІЛ-10 в ротовій рідині обстежених дітей в залежності від застосованих методик лікування, (M±m)

Групи дітей	Кількість дітей	ІЛ-10, пг/мл	
		до лікування	після лікування
1 група	10	1,436±0,168	1,436±0,168
2 група	20	1,068±0,137*	2,426±0,154* ****
3 група	20	0,569±0,157* ** ***	1,731±0,184** ****

Примітка:

- * - різниця вірогідна при порівнянні між групами 1 та 2, $p < 0,05$
- ** - різниця вірогідна при порівнянні між групами 2 та 3, $p < 0,05$
- *** - різниця вірогідна при порівнянні групами 1 та 3, $p < 0,05$
- **** - різниця вірогідна при порівнянні в однойменній групі до та після лікування, $p < 0,05$

Визначений нами вихідний рівень протизапального ІЛ-10 у ротовій рідині дітей з хронічним катаральним гінгівітом на тлі ХГД був значно нижчим, ніж у соматично здорових дітей з хронічним катаральним гінгівітом (1,068±0,137 пг/мл та 0,569±0,157 пг/мл відповідно, $p < 0,05$). При чому, в обох групах дітей з запаленням ясен він був нижчим, у соматично здорових на 25%, а у дітей з ХГД майже на 60%.

Після проведення лікування рівень ІЛ-10 в обох групах дітей вірогідно збільшився (2,426±0,154 пг/мл та 1,731±0,184 пг/мл відповідно, $p < 0,05$). Дія лікувально-профілактичних комплексів призвела до зростання рівня цього

інтерлейкіну в обох групах дітей з хронічним катаральним гінгівітом. Після застосування стандартного комплексу вміст ІЛ-10 зріс в 2,3 рази від початкового та в 1,7 разів у порівнянні, з визначеним в групі соматично здорових дітей.

В групі дітей з ХКГ та ХГД за результатами проведеного дослідження рівень ІЛ-10 після застосування лікувально-профілактичного комплексу досяг рівня здорових дітей ($1,731 \pm 0,184$ пг/мл та $1,436 \pm 0,168$ пг/мл) відповідно, та зріс у 3 рази порівняно з вихідним.

Після проведення комплексу лікувально-профілактичних заходів на тлі падіння рівня ІЛ-1 β відбувається зростання рівня ІЛ-10 в обох групах дітей – без соматичної патології та у дітей з ХГД.

Якщо розглянути вихідний рівень співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-10 та такий же після застосування лікувально-профілактичного комплексу в групах досліджуваних то можна визначити нормалізуючий вплив комплексу на баланс про-та протизапальних лейкінів, які ми визначали в ротовій рідині у обстежених дітей(таблиця 4.2.5).

Тобто, баланс про- та протизапальних інтерлейкінів 1 β та 10 після застосування стандартного та запропонованого нами лікувально-профілактичних комплексів свідчить про пригнічення запалення в яснах обстежених дітей.

Таблиця 4.2.5

Баланс –про та протизапальних ІЛ-1 β та ІЛ-10 в ротовій рідині дітей до та після лікування

Групи дітей	Кількість дітей	Баланс ІЛ-1 β /ІЛ-10 до лікування	Баланс ІЛ-1 β /ІЛ-10 після лікування
1 група	10	2,6	2,6
2 група	20	172,1	7,38
3 група	20	496,186	34,44

Проведений нами аналіз експресії Ік-Ва виявив її пригнічення у дітей з ($0,022 \pm 0,003$ $2^{-\Delta ct}$; $0,026 \pm 0,04$ $2^{-\Delta ct}$; $0,045 \pm 0,07$ $2^{-\Delta ct}$ відповідно $p < 0,05$), (таблиця 4.2.6). За нашими даними соматично здорові діти і діти з хронічним гастродуоденітом з хронічним запаленням ясен мали в 2 рази нижчий рівень експресії Ік-Ва ($p < 0,05$).

Таблиця 4.2.6

Рівень експресії Ік-Ва в обстежених дітей в залежності від застосованих методик лікування ($M \pm m$)

Контингент дітей	Кількість дітей	Ік-Ва, $2^{-\Delta ct}$	
		до лікування	після лікування
1 група	10	$0,045 \pm 0,007$	$0,045 \pm 0,07$
2 група	20	$0,022 \pm 0,003^{**}$	$0,051 \pm 0,007$
3 група	20	$0,026 \pm 0,004^{***}$	$0,059 \pm 0,008^*$

Примітка:

* - різниця вірогідна при порівнянні всередині групи до та після лікування, $p < 0,05$

** - різниця вірогідна при порівнянні між групами 1 та 2, $p < 0,05$

*** - різниця вірогідна при порівнянні між групами 1 та 3, $p < 0,05$

Після застосування лікувально-профілактичних комплексів (стандартного та запропонованого нами) у дітей з хронічним катаральним запаленням ясен соматично не обтяжених та на тлі хронічного гастродуоденіта ми визначили зростання рівня експресії Ік-Ва до значень здорових дітей.

Нормалізуючий вплив запропонованого нами лікувально-профілактичного комплексу, що передбачає професійну гігієну порожнини рота, навчання гігієні порожнини рота дитини, використання зубної пасти Splat «Лесные травы», ополіскування розчином Декасану, аплікації на ясна гелю Холісалу, внутрішній прийом Євро-Біотика Жерміна реалізується у позитивному балансі про- та протизапальних інтерлейкінів, зростанні

експресії Ік-Ва, вираженому покращенні стану гігієни порожнини рота та зменшенню запалення ясен.

Для ілюстрації впливу лікувально-профілактичного комплексу наведено клінічні ілюстрації.

04.02.2019 р. Пацієнтка Дар'я Ю., 2007 року народження. На момент обстеження виповнилося 12 років.

Знаходиться на стаціонарному лікуванні в Комунальному підприємстві «Полтавська обласна дитяча клінічна лікарня Полтавської обласної ради» з приводу лікування хронічного гіпертрофічного гастродуоденіту.

Дитина скаржиться на періодичну появу кровоточивості ясен під час чищення зубів, відчуття дискомфорту в яснах.

Проведено огляд: Конфігурація обличчя не змінена, шкіра і видимі слизові оболонки звичайного кольору без патологічних змін. ГІ (ФВ) – 2,2; Г–І (SL) – 2,1; РМА – 35%; ІК – 2,0; КПВ –2. Слизова оболонка альвеолярного відростку нижньої та верхньої щелеп набрякла, гіперемована з ціанотичним відтінком. Маргінальний край ясен валикоподібно потовщений, на зубах наявний м'який зубний наліт, після зондування зубо-ясеневі борозни відмічається кровоточивість (рис. 4.1).



Рис. 4.1 Вигляд зубних рядів та ясен пацієнтки Дар'ї Ю., 12 років,

Ds: Хронічний катаральний гінгівіт середнього ступеню тяжкості. Флюороз 2 ступеня. Аномалійний прикус, тортоаномалія зубу 12.

Складено план заходів:

1. Навчання гігієні ротової порожнини.
2. Контроль гігієни порожнини рота.
3. Професійна гігієна порожнини рота.
4. Призначення лікувально-профілактичного комплексу на 14 днів.
5. Контрольний огляд через 14 днів після призначення лікувально-профілактичного комплексу.
6. Диспансерне спостереження через 1, 3, 6 місяців.

Лікування:

Перед початком лікування дитина навчена методу чищення зубів за Басс.

Проведено забір ротової рідини для дослідження стану балансу про та протизапальних інтерлейкінів ІІ-1 β , ІІ-10, проведено зішкряб з ясен для визначення рівня експресії субодиноці ядерного фактору транскрипції Ік-В α .

Проведено полоскання порожнини рота розчином Декасану, професійна гігієна порожнини рота, антисептична обробка, аплікації на ясна гелю Холісал. Надані рекомендації та пам'ятка пацієнту, призначено лікувально-профілактичний комплекс:

- Зранку: до сніданку, полоскання рота чистою водою
- Євро-Біотик Жерміна по 1 капсулі 2 рази на день після прийому їжі.
- Після сніданку: чищення зубів зубною пастою Splat «Лечебные травы», полоскання порожнини ротарозчином «Декасану», аплікації на ясна «Холісалу» (0,5 см гелю видавити на чистий палець та втирати 2 хв у ясна).
- Протягом дня: після кожного прийому їжі порожнину рота ополіскувати водою.
- Увечері, після останнього прийому їжі: чищення зубів зубною пастою Splat «Лечебные травы», полоскання порожнини ротарозчином

«Декасану», апплікації на ясна «Холісалу» (0,5 см гелю видавити на чистий палець та втирати 2 хв. у ясна). Комплекс лікування становить 14 днів.

18.03.2019 р. контрольний огляд після завершення лікувально-профілактичного комплексу (через 1 місяць), (рис 4.2).



Рис. 4.2 Вигляд зубних рядів та ясен пацієнтки Дар'ї Ю., 12 років, через 1 місяць після проведення комплексу засобів.

Скарги відсутні, при об'єктивному обстеженні ясна блідо-рожевого кольору, щільні, безболісні, ГІ (ФВ) – 1,8; Г–І (SL) – 2,0; РМА –15%; ІК –0.

Проведено контроль гігієни порожнини рота. Надані рекомендації по догляду за порожниною рота. Контрольний огляд через 3 місяці.

22.05.2019 р. контрольний огляд через 3 місяці.

Скарги відсутні, при об'єктивному обстеженні ясна блідо-рожевого кольору, щільні, безболісні, ГІ (ФВ) – 1,6; Г–І (SL) – 1,8; РМА –17%; ІК –0.

Проведено контроль гігієни порожнини рота. Надані рекомендації по догляду за порожниною рота. Контрольний огляд через 3 місяці (6 місяців після лікування).

05.09.2019 р. контрольний огляд через 6 місяць після застосування лікувально-профілактичного комплексу (рис. 4.3).

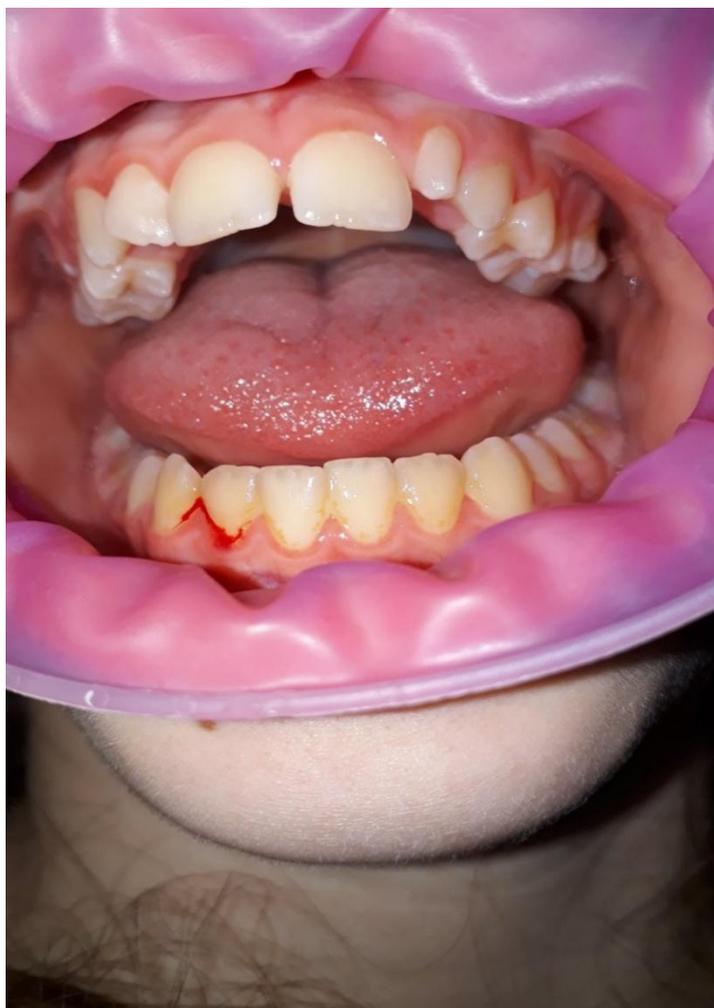


Рис. 4.3 Вигляд зубних рядів та ясен пацієнтки Дар'ї Ю., 12 років, через 6 місяців після проведення комплексу засобів

Скарги: на незначну кровоточивість під час чищення зубів.

Проведено огляд: Конфігурація обличчя не змінена, шкіра і видимі слизові оболонки звичайного кольору без патологічних змін. ГІ (ФВ) – 1,4; Г–І (SL) – 1,6; РМА – 21%; ІК – 1,0. Слизова оболонка нижньої та верхньої щелеп набрякла, гіперемована з ціанотичним відтінком. Маргінальний край ясен валикоподібно потовщений, на окремих зубах в пришийковій ділянці

наявний м'який зубний наліт, після зондування зубо-ясеневі борозни, відмічається кровоточивість.

Проведено полоскання порожнини рота розчином «Декасану», професійна гігієна порожнини рота, антисептична обробка, аплікації на ясна гелю «Холісал». Надані рекомендації та пам'ятка пацієнту, призначено лікувально-профілактичний комплекс:

- Зранку: до сніданку, полоскання рота чистою водою
- Євро-Біотик Жерміна по 1 капсулі 2 рази на день після прийому їжі.
- Після сніданку: чищення зубів зубною пастою Splat «Лечебные травы», полоскання порожнини рота розчином «Декасану», аплікації на ясна «Холісалу» (0,5 см гелю видавити на чистий палець та втирати 2 хв у ясна).
- Протягом дня: після кожного прийому їжі порожнину рота ополіскувати водою.
- Увечері, після останнього прийому їжі: чищення зубів зубною пастою Splat «Лечебные травы», полоскання порожнини рота розчином «Декасану», аплікації на ясна «Холісалу» (0,5 см гелю видавити на чистий палець та втирати 2 хв. у ясна). Комплекс лікування становить 14 днів.

Надані рекомендації по догляду за порожниною рота. Контрольний огляд через 6 місяців.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У структурі захворювань дитячого населення одне з головних місць належить захворюванням верхніх відділів травного тракту (гастрит, гастродуоденіт, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба), які діагностується майже у 30% дітей. Перше місце серед них посідає хронічний гастродуоденіт, поширеність якого складає 58-74%.Ряд досліджень свідчать про те, що захворювання тканин пародонта серед дитячого контингенту займають провідне місце середстоматологічної патології.Анатомо-фізіологічна близькість, спільність іннервації і гуморальної регуляції створюють передумови залучення органів порожнини рота в патологічний процес при захворюваннях органів шлунково-кишкового тракту.

Доведеним є механізм впливу на стан пародонта дисбалансу про – та протизапальних цитокінів. Активовані моноцити і макрофаги мають функцію виділення протизапальних цитокінів, що супроводжується їх дисбалансом. Ядерний фактор- κB (NF- κB) є цитокініндуцибельним фактором, який відіграє значну роль в транскрипційній регуляції генів, що беруть участь у запальних реакціях і виживанні клітин. Стан балансу про- та протизапальних цитокінів IL-1 β та IL-10 може залежати від рівня експресії I κB - α .Рівень експресії інгібіторної субодиниці NF- κB - I κB - α при запаленнях парадонту в дітей до теперішнього часу не визначений.

Саме такий стан проблеми і визначив мету нашої роботи - підвищити ефективність первинної та вторинної профілактики хронічного катарального гінгівіту у дітей з хронічним гастродуоденітом шляхом визначення прогностичних критеріїв та обґрунтування на цій основі диференційованої індивідуалізованої профілактики.

Для визначення особливостей стоматологічного статусу нами було обстежено 326 дітей віком від 6 до 12 років: 104 здорових, 104 хворих на катаральний гінгівіт без соматичної патології та 118 хворих на катаральний

гінгівіт з хронічним гастродуоденітом, які проживають на території Полтавської області.

У результаті проведених досліджень нами встановлений незадовільний рівень гігієни порожнини рота у дітей, що мали запалення пародонта. (рис. 5.1;5.2).

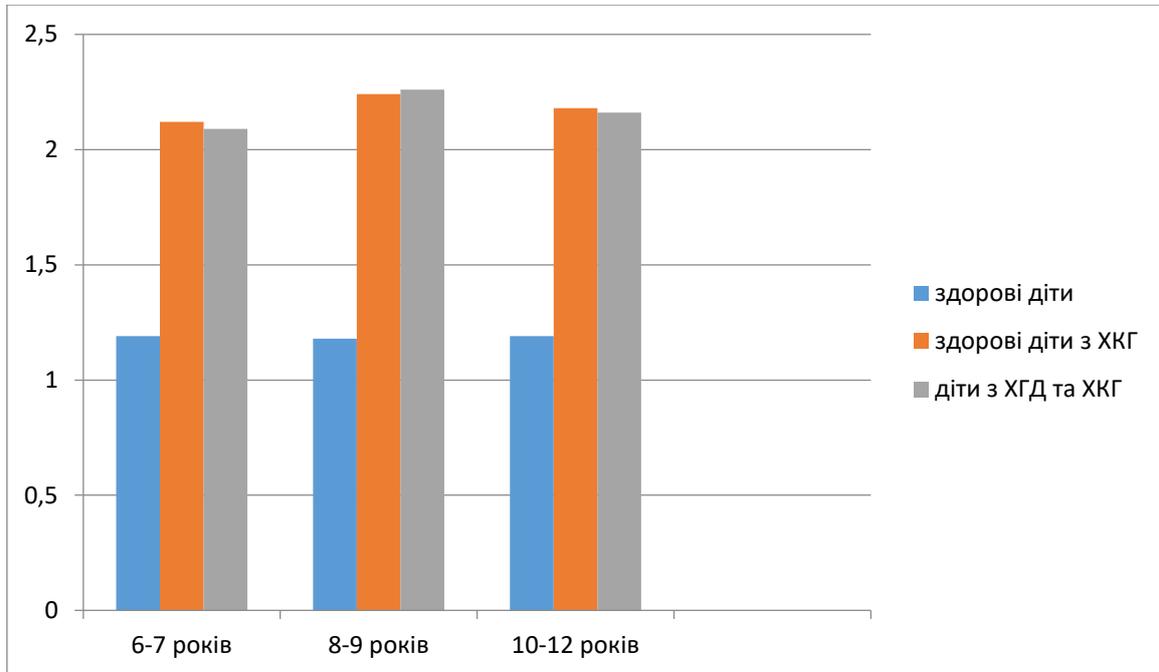


Рис. 5.1. Стан гігієни ротової порожнини за індексом Федорова-Володкіної у обстежених дітей. У дітей, які мали здоровий пародонт і не мали соматичної патології нами визначений добрий стан гігієни порожнини рота як за індексом Федорова-Володкіної, так і за індексом Silness-Loe. Діти з ХКГ і без соматичної патології

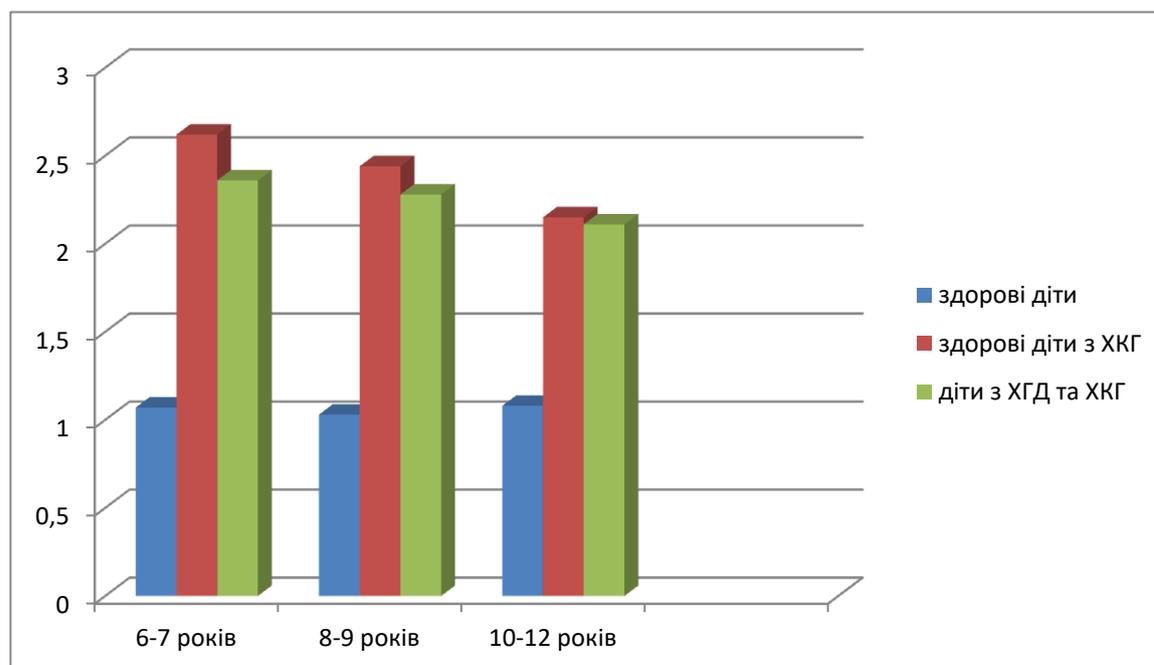


Рис. 5.2 Стан гігієни ротової порожнини за індексом Silness- Loe у обстежених дітей

Найвищі значення індексу Silness- Loe, тобто найгірший стан гігієни порожнини рота нами визначений у дітей віком 6-7 років з ХГД. Як соматично здорові, так і діти з ХГД потребують особливої уваги лікаря-стоматолога в цей віковий період для формування у них ефективних навичок догляду за порожниною рота. Отримані нами результати підтверджують і дані інших досліджень [94, 96, 97]

Запалення ясен в групі дітей, які були хворі на хронічний гастродуоденіт, було виражено сильніше і визначено як гінгівіт середнього ступеня тяжкості за даним індексу РМА (Рис 5.3). У дітей, які не були соматично обтяжені, але мали хронічний катаральний гінгівіт ми виявили його легку ступінь тяжкості ($25,58 \pm 0,31\%$). Отримані нами показники індексу РМА у дітей з ХГД є нижчими, ніж у роботах інших дослідників [102, 103]. На нашу думку це пояснюється тим, що обрана нами вікова група дітей була молодша (6-12 років та 12-18 відповідно).

Вищий ступінь запалення ясен у дітей з хронічним гастродуоденітом підтверджений і вищими показниками папілярного індексу кровоточивості

(рис 5.4). Соматично здорові діти мали вірогідно нижчу ступінь кровоточивості папілярної ділянки ясен.

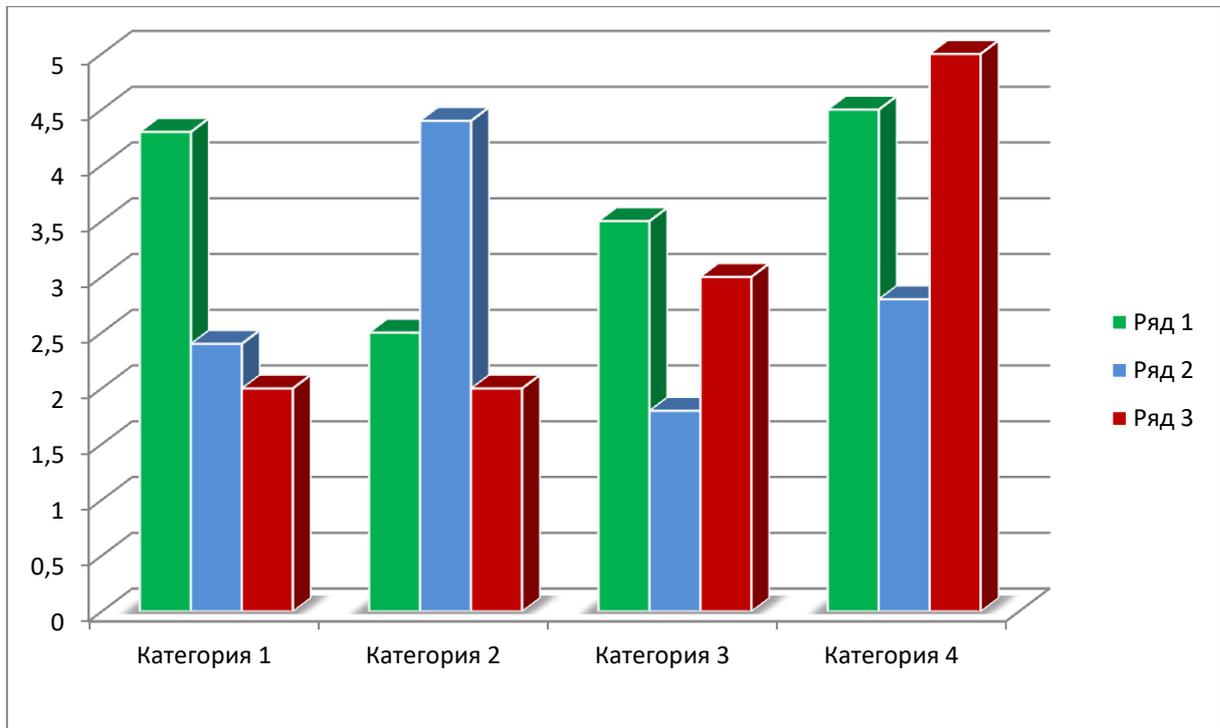


Рис. 5.3 Стан тканин пародонту в обстежених дітей за результатами індексу РМА

Характерним є те, що індекс кровоточивості у дітей з ХКГ та ХГД у всіх вікових групах був більш ніж в 10 разів вищим, ніж у соматично здорових дітей з ХКГ.

У 60,5% соматично здорових дітей з хронічним катаральним гінгівітом 67,7% дітей, що знаходилися на плановому стаціонарному лікуванні з приводу хронічного катарального гінгівіту та мали запалення ясен нами діагностований аномалійний прикус, більшість з них мали скученість зубів на нижній та верхній щелепі, аномалії прикріплення вуздечок верхньої губи, язика та м'який присінок порожнини рота.

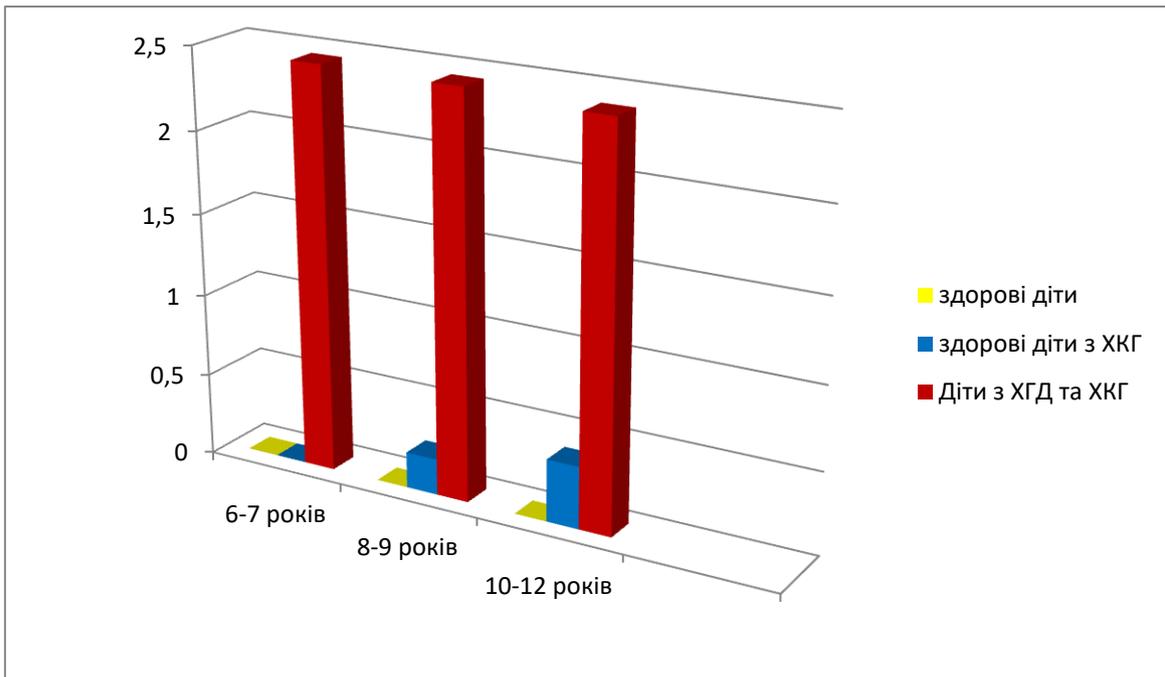


Рис. 5.4 Стан тканин пародонту в обстежених дітей за результатами індексу РВІ

У соматично здорових дітей без ознак запалення тканин пародонту інтенсивність карієсу як тимчасових, так і постійних зубів значно нижча, ніж в групі соматично здорових дітей з запаленням ясен та серед дітей з хронічним гастродуоденітом та хронічним катаральним гінгівітом.

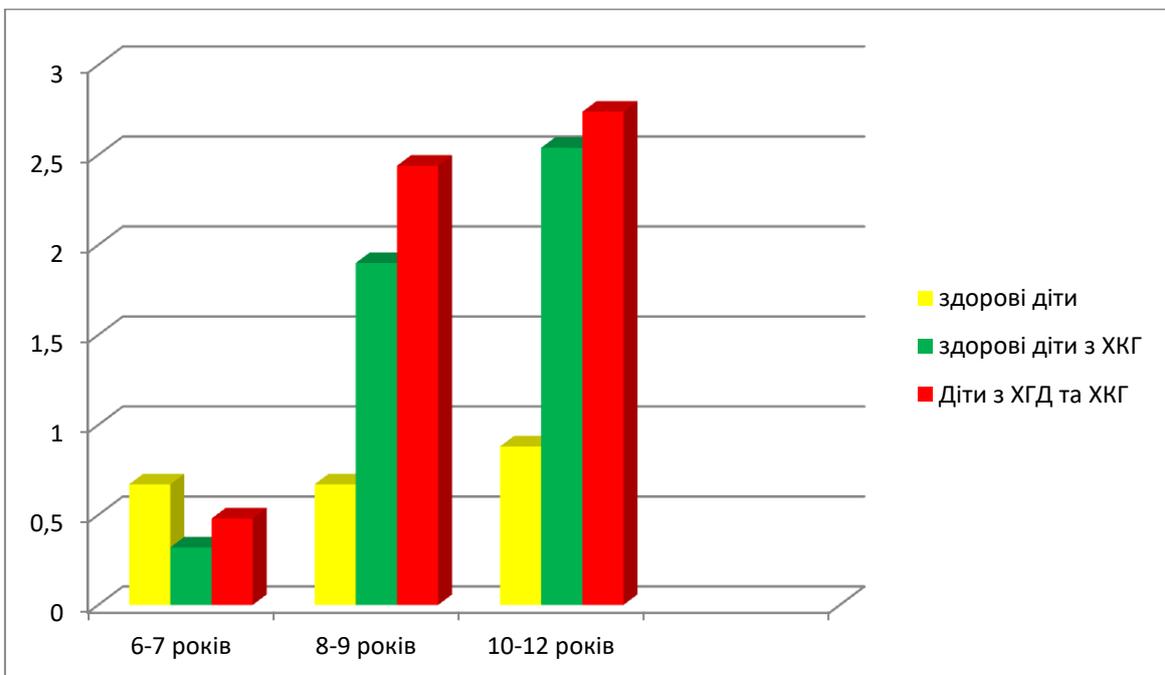


Рис. 5.5 Інтенсивність карієсу постійних зубів у обстежених дітей.

Нами визначено, що діти з хронічним гастродуоденітом та хронічним катаральним гінгівітом, починаючи з віку 8-9 років мають вищу інтенсивність карієсу постійних зубів 2,1 рази вищу, ніж соматично здорові діти з хронічним запаленням ясен та в 2.8рази, ніж здорові діти без проявів запалення пародонту. Вищу поширеність карієсу у дітей з ХГД визначали і інші дослідники [95, 97, 98]. Нами отримані результати, що доповнюють і розширюють дані про інтенсивність карієсу у дітей, хворих на ХГД.

Для визначення провідних ланок патогенезу хронічного катарального гінгівіту у дітей з ХГД нами було відібрано 50 дітей (критерієм відбору був катаральний гінгівіт) віком від 6 до 12 років – 20 дітей, хворих на катаральний гінгівіт без соматичної патології, 20 дітей, хворих на катаральний гінгівіт і хронічний гастродуоденіт та 10 здорових дітей, які склали контрольну групу дослідження.

За результатами проведеного поглибленого дослідження нами визначено, що вміст прозапального ІЛ-1 β у ротовій рідині обстежених нами дітей відрізнявся у відповідності до їхнього стану стоматологічного та соматичного здоров'я (рис. 5.6.).

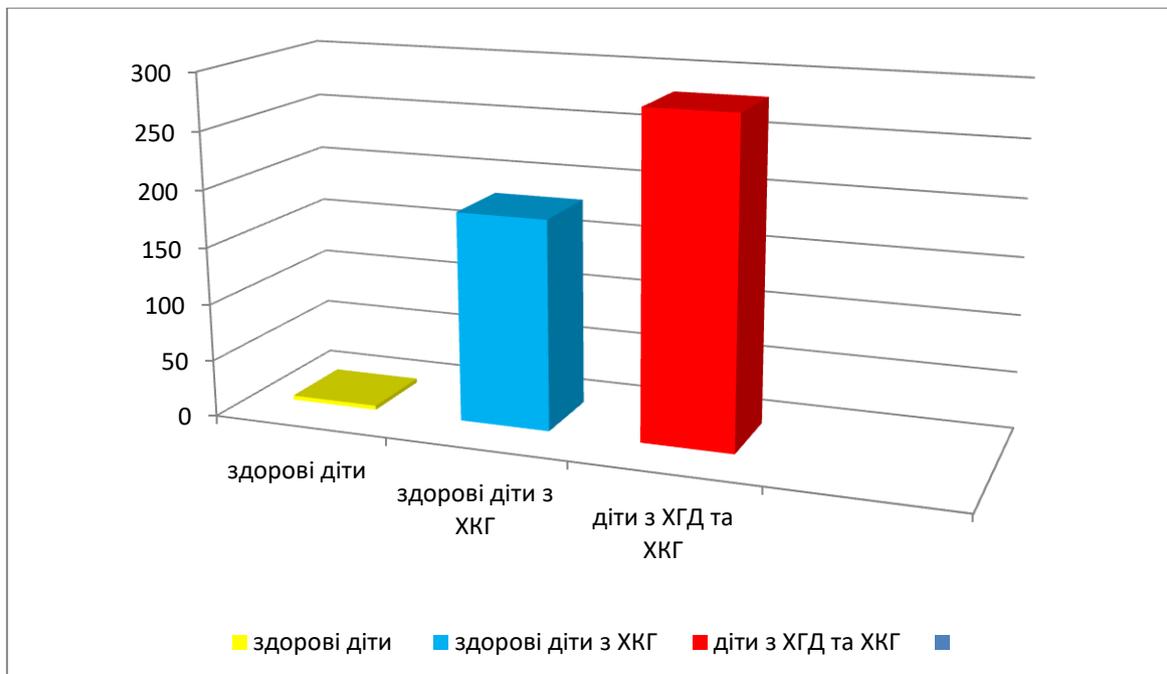


Рис. 5.6 Вміст ІЛ-1 β у дітей молодшого шкільного віку

Соматично здорові діти без ознак запалення ясен мали його найнижчий рівень ($3,72 \pm 1,12$ пг/мл), у дітей, що мали хронічний катаральний гінгівіт легкої ступені, нами визначена майже в 45 разів вища концентрація ІЛ-1 β ($183,82 \pm 15,76$ пг/мл). Обстежені діти з хронічним гастродуоденітом та хронічний катаральний гінгівітом середнього ступеня важкості мали у 1,5 рази вищий рівень ІЛ-1 β , ніж у соматично здорових дітей з ХКГ та в 76 разів вищий, ніж у здорових дітей ($282,33 \pm 6,82$ пг/мл). Наші дослідження розширюють отримані іншими дослідниками дані про те, що зростання ІЛ-1 β залежить від загально соматичного захворювання та тяжкості гінгівіту у дітей [128, 168, 172, 178, 179].

Визначення вмісту протизапального ІЛ-10 показало зворотню тенденцію, ніж концентрація ІЛ-1 β у ротовій рідині дітей обстежених груп (Рис. 5.7). У здорових дітей його концентрація була найвищою ($1,44 \pm 0,17$ пг/мл), з наростанням ступеня важкості запалення пародонта вона падала в 1,3 рази (до $1,07 \pm 0,14$ пг/мл) у здорових соматично дітей з наявністю ХКГ ($p < 0,05$), та майже в 2 рази у порівнянні з дітьми 2-ї групи та в 3 у порівнянні зі здоровими дітьми у дітей з ХГД та ХКГ ($0,57 \pm 0,16$ пг/мл, $p < 0,05$, $p < 0,05$). Наші дані суперечать результатам, що отримані [167] можливо тому, що ті дослідження проводили в сироватці крові дітей з хронічним катаральним гінгівітом і патологією шлунково-кишкового тракту. Ми визначили нижче падіння концентрації ІЛ-10 в слині дітей з ХКГ та ХГД у порівнянні зі здоровими дітьми, ніж при порівнянні його концентрації у дітей з цукровим діабетом та ХКГ та здоровими дітьми [172].

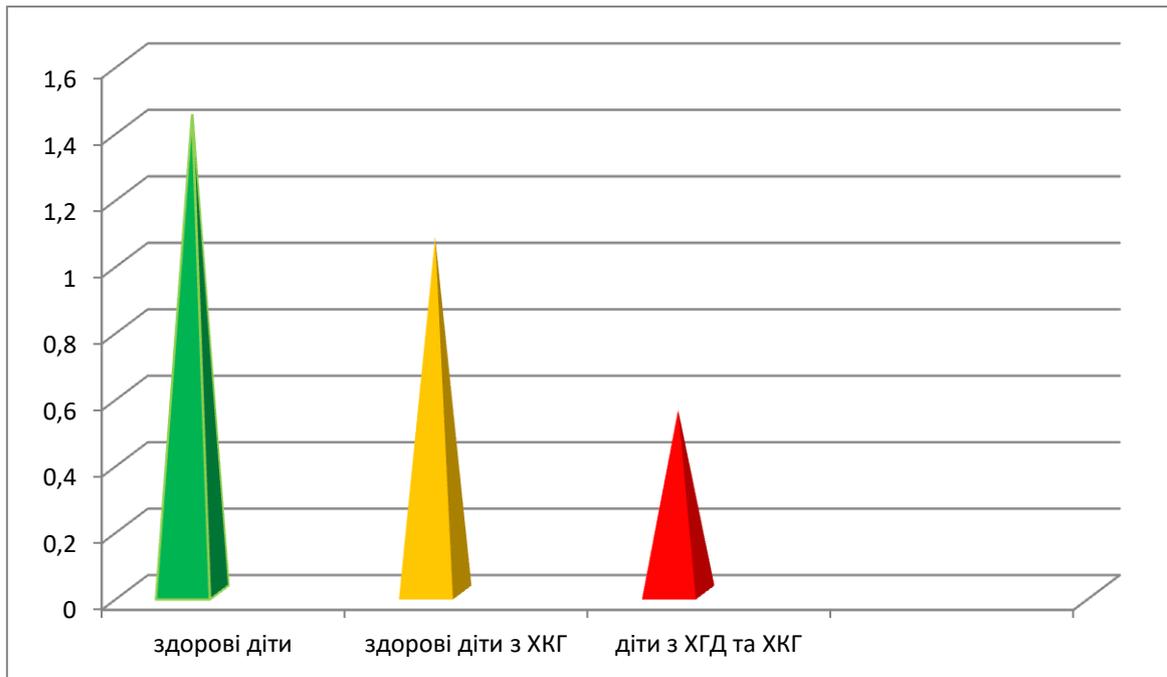


Рис. 5.7 Вміст IL-10у дітей молодшого шкільного віку

Аналіз експресії ІкВ α дозволив виявити її пригнічення у соматично здорових дітей і дітей з хронічним гастродуоденітом при наявності хронічного катарального гінгівіту ($0,022 \pm 0,003 \cdot 2^{-\Delta ct}$ та $0,026 \pm 0,04 \cdot 2^{-\Delta ct}$ у порівнянні з $0,045 \pm 0,07 \cdot 2^{-\Delta ct}$, $p < 0,05$) (рис 5.1.8). Наші дані корелюють з дослідженнями [128, 130], що показали збільшення імунореактивності NF- κ B відповідно до прогресування захворювання в тканинах пародонту.

Виходячи з отриманих даних, що характеризують стан гомеостазу та баланс про- та протизапальних інтерлейкінів у цих дітей ми зосередили увагу на розробці лікувально-профілактичного комплексу щодо нормалізації стану ясен.

Дітям з хронічним катаральним гінгівітом, що мали супутню патологію хронічний гастродуоденіт, було запропоновано власно розроблене лікування: призначення Євро-Біотику Жерміна по 1 капсулі 2 рази на день після прийому їжі, полоскання порожнини рота розчином «Декасану»– 2 рази на день, аплікації на ясна «Холісалу» (0,5 см гелю втирати 2 хвилини у ясна), чищення зубів зубною пастою Splat «Лечебные травы». Комплекс лікування складав 14 днів. Протягом 14 днів дітям було рекомендовано дотримуватися дієти без рафінованих вуглеводів.

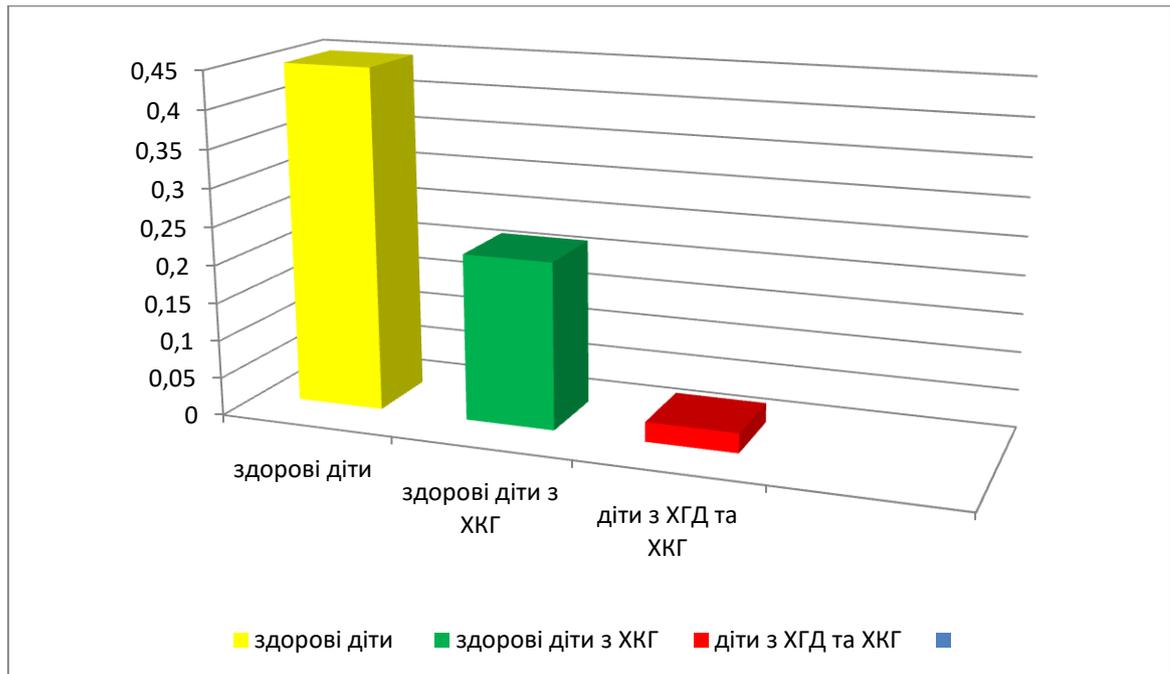


Рис. 5.8 Рівень експресії IκBα у дітей молодшого шкільного віку

Групою порівняння стали 20 соматично здорових дітей з ХКГ, які отримували стандартне лікування (професійна гігієна порожнини рота, антисептичні іригації та аплікації), полоскання порожнини рота розчином «Фурациліну» 0,02% (розчиняти 1 таблетку на 100 мл води) – 2 рази на день, аплікації на ясна масляного розчину «Хлорофіліпту» на 5 хвилин – 2 рази на день, чищення зубів зубною пастою «ColgateSensetivePro-Relief» – 2 рази на день. Комплекс лікування призначався на 14 днів. Протягом 14 днів дітям було рекомендовано дотримуватися дієти без рафінованих вуглеводів.

В контрольній групі дітей без соматичних патологій, які мали інтактний пародонт та збережені зубні ряди, не призначали лікування. У цій групі проводились уроки гігієни із підбором засобів особистої гігієни ротової порожнини, при потребі проводили лікування карієсу.

Динамічне спостереження свідчить про позитивний вплив лікувально-профілактичного комплексу. Так, після проведення лікувально-профілактичних заходів стан гігієни за даними індексу Федорова-Володкіної

суттєво покращився в обох групах дітей – з незадовільного до задовільного через місяць спостереження (рис. 5.9).

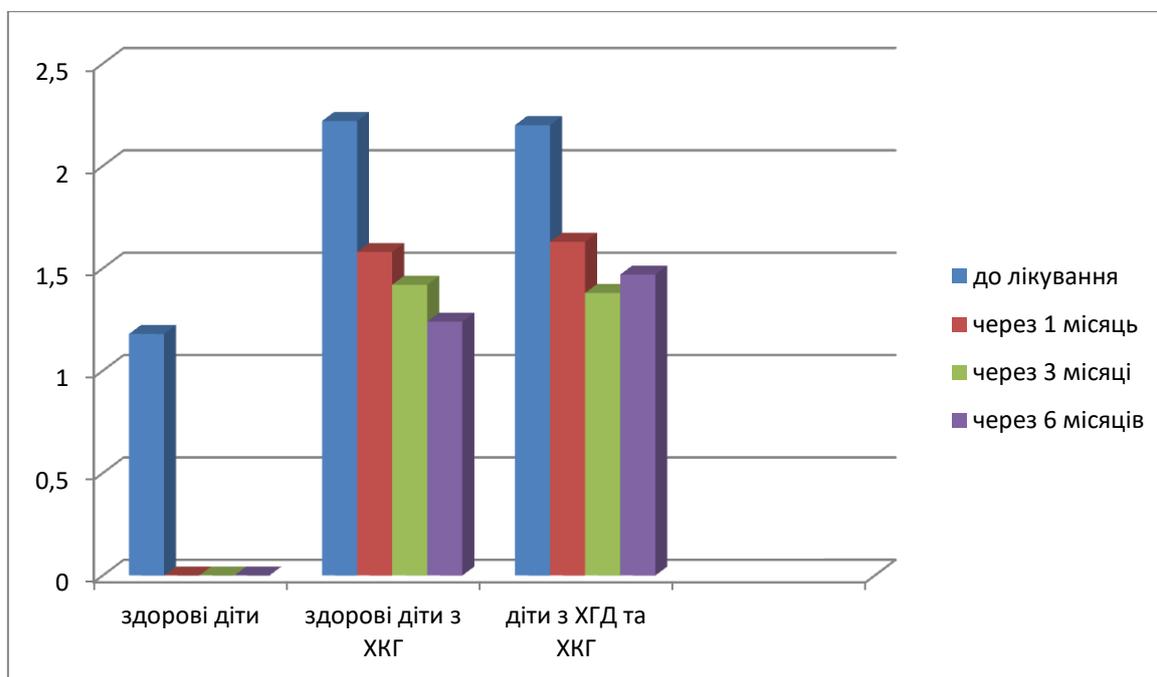


Рис. 5.9 Динаміка стану гігієни порожнини рота у дітей в залежності від застосованих методів лікування у різні терміни спостереження за ГІ за Федоровим –Володкіної

Через 3 місяці ми відмітили подальше покращення рівня гігієни до значення «добрий» (до $1,42 \pm 0,02$ та $1,38 \pm 0,05$), через 6 місяців після призначення комплексу визначений стабільно гарний стан гігієни порожнини рота.

Позитивний вплив на стан гігієни порожнини рота лікувально-профілактичного комплексу підтверджений динамікою показників індексу Silness-Loe (Рис.5.10). Через місяць після застосування комплексу визначене падіння в 2 рази (з $3,3 \pm 0,11$ до $1,05 \pm 0,21$ балів) у дітей з ХГД і рівень гігієни порожнини рота за даними цього індексу досяг рівня здорових дітей у порівнянні з початковим рівнем.

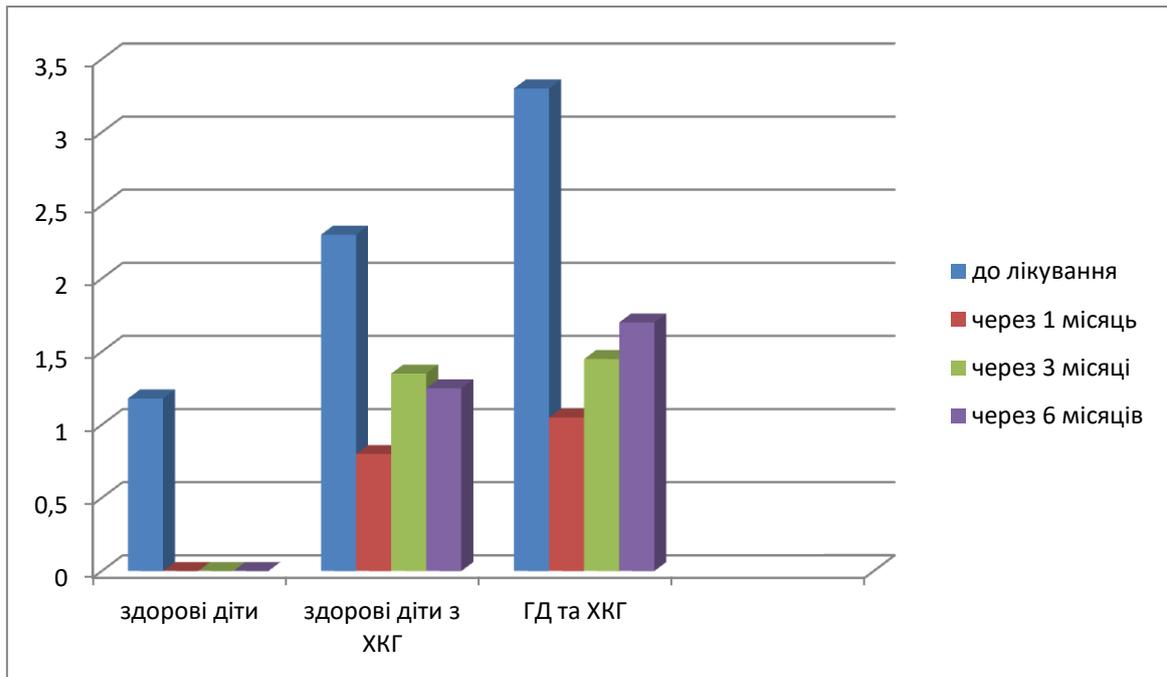


Рис. 5.10 Динаміка стану гігієни порожнини рота у дітей в залежності від застосованих методів лікування у різні терміни спостереження за ГІ за SL.

Стійке покращення гігієни порожнини рота відмічено і через 3 місяця, воно було вірогідно краще, ніж вихідний рівень в обох групах дітей без достовірної різниці між ними.

Після застосування лікувально-профілактичного комплексу через півроку за даними цього ж індексу стан гігієни порожнини рота в контрольній групі дітей залишався на рівні здорових дітей, а в групі дітей з ХКГ дещо понизився, але ж залишився на кращому рівні ніж до лікування ($p < 0,05$).

Позитивний вплив лікувально-профілактичного комплексу на стан запалення ясен підтверджується динамікою індексу кровоточивості ясен (Рис. 5.11). Через місяць після призначення лікувально-профілактичного комплексу він зменшився в 2,7 рази в контрольній групі дітей ($p < 0,05$) та в 2,3 рази у дітей з ХГД ($p < 0,05$).

Стабільно кращі показники індексу спостерігалися і через 3 місяці спостереження, хоча в групі соматично здорових дітей запалення пародонту

продовжувало бути виражено менше ($0,7\pm0,3$ та $1,3\pm0,13$ відповідно ($p<0,05$)).

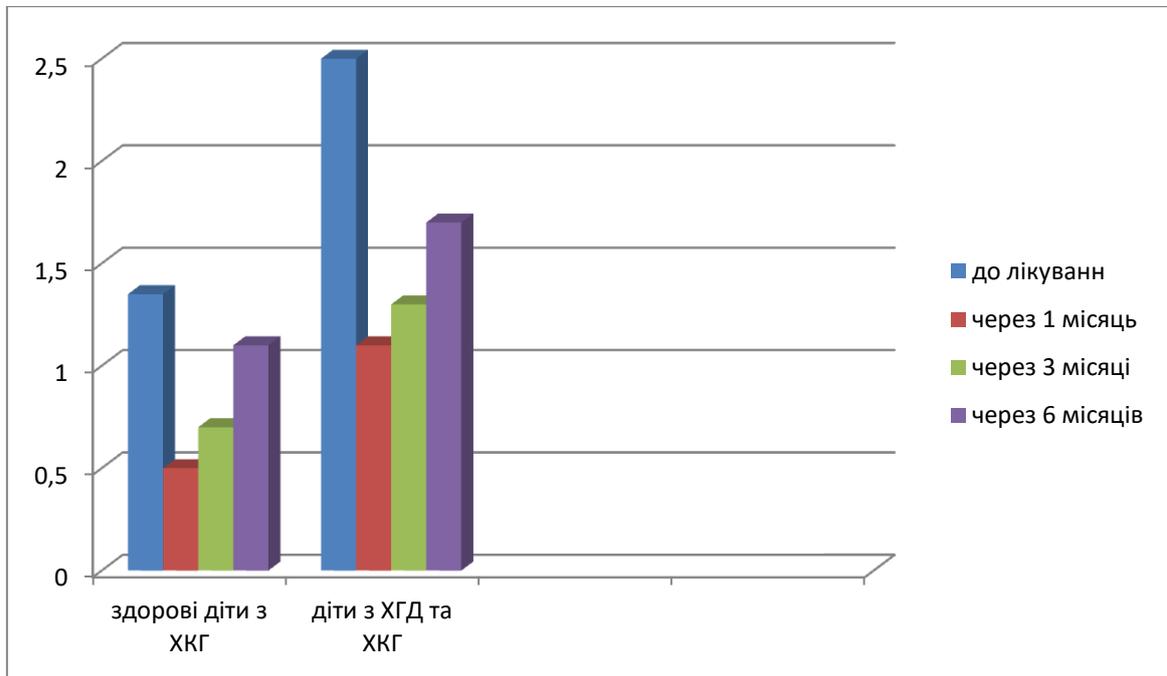


Рис. 5.11 Динаміка індексу кровоточивості ясен (РВІ) кровоточивості сосочків в дітей в залежності від застосованих методів лікування у різні терміни спостереження

Через 6 місяців від призначення комплексів обстеження показало, що індекс кровоточивості сосочків залишився вірогідно нижчим, ніж до лікування, але визначена тенденція до його погіршення в обох групах дітей у порівнянні з даними обстеження через 3 місяці.

Динаміка значень індексу РМА демонструє нормалізуючий вплив лікувально-профілактичного комплексу (Рис.5.12). Через місяць після проведеного впливу стан запалення ясен покращився, а індекс РМА в групі дітей без соматичних захворювань знизився в 1,7 рази, в групі дітей з ХГД - в 2,1 рази.

Починаючи з 3-го місяця спостереження ми фіксували деяке підвищення індексу РМА в обох групах дітей. Показник індексу РМА в групі дітей з ХГД був вірогідно вищим, ніж у соматично здорових ($1,82\pm0,3\%$ та $14,1\pm0,8\%$, $p<0,05$), та свідчив про легку ступінь важкості.

Значення РМА індексу і до 6 міс спостережень були вірогідно нижче, ніж до початку лікування ($p<0,05$), у соматично здорових дітей він залишався у 1,4 рази нижчим, ніж до лікування, а у дітей з ХГД – у 1,7 разів ($p<0,05$).

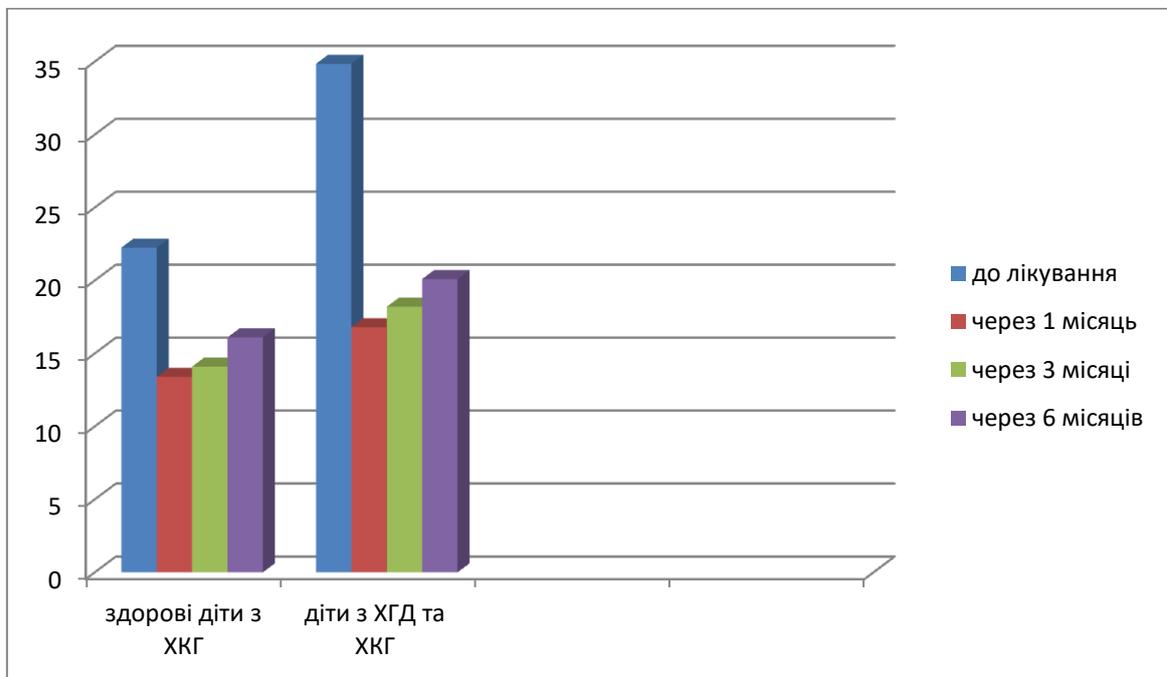


Рис. 5.12 Динаміка індексу РМА в дітей в залежності від застосованих методів лікування у різні терміни спостереження

Така динаміка свідчить про позитивну та нормалізуючу дію лікувально-профілактичного комплексу протягом 6 місяців після призначення. Виходячи з того ми вважаємо, що доцільно призначати повторний курс призначення комплексу саме через 6 місяців.

Вихідний рівень IL-1 β у ротовій рідині здорових дітей був майже у 50 разів вище, ніж у соматично здорових дітей з хронічним катаральним гінгівітом та в 76 разів - дітей з ХГД та запаленням ясен (рис.5.13).

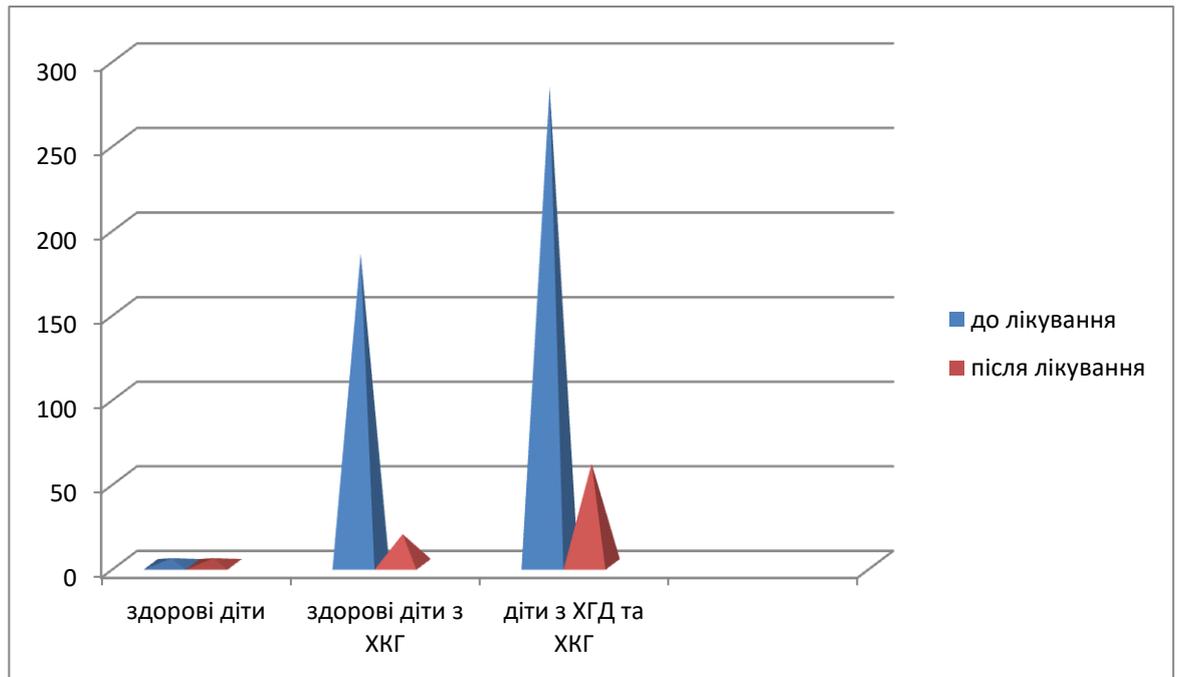


Рис. 5.13 Рівень ІЛ-1β в ротовій рідині обстежених дітей до та після лікування

Через місяць після призначення лікувально-профілактичних комплексів рівень ІЛ-1β в обох групах значно знизився ($17,91 \pm 3,53$ пг/мл у групі соматично здорових дітей; $59,62 \pm 6,71$ пг/мл у дітей з ХГД та ХКГ). Зважаючи на те, що і після впливу лікувально-профілактичного комплексу ІЛ-1β, що має прозапальний вплив визначений у рівнях, що перебільшував показник здорових дітей, та те, що ми визначили суттєве його падіння від початкових рівнів (в 4,7 разів у дітей з ХГД та в 10 разів у соматично здорових дітей) вважаємо, що така динаміка свідчить про позитивний вплив проведених заходів лікувального спрямування в обох групах. Однак, ми отримали сповільнену нормалізацію стану ІЛ-1β в групі соматично обтяжених дітей, що підтверджує вплив ХГД на місцеве запалення в пародонті та потребує неодноразового призначення комплексу.

Вплив лікувально-профілактичного комплексу також оцінювали за результатами змін вмісту ІЛ-10 в ротовій рідині. Через місяць після лікування рівень ІЛ-10 в обох групах дітей вірогідно збільшився - зріс в 2,3

рази від початкового та в 1,7 разів у порівнянні з визначеним в групі соматично здорових дітей (рис.5.14).

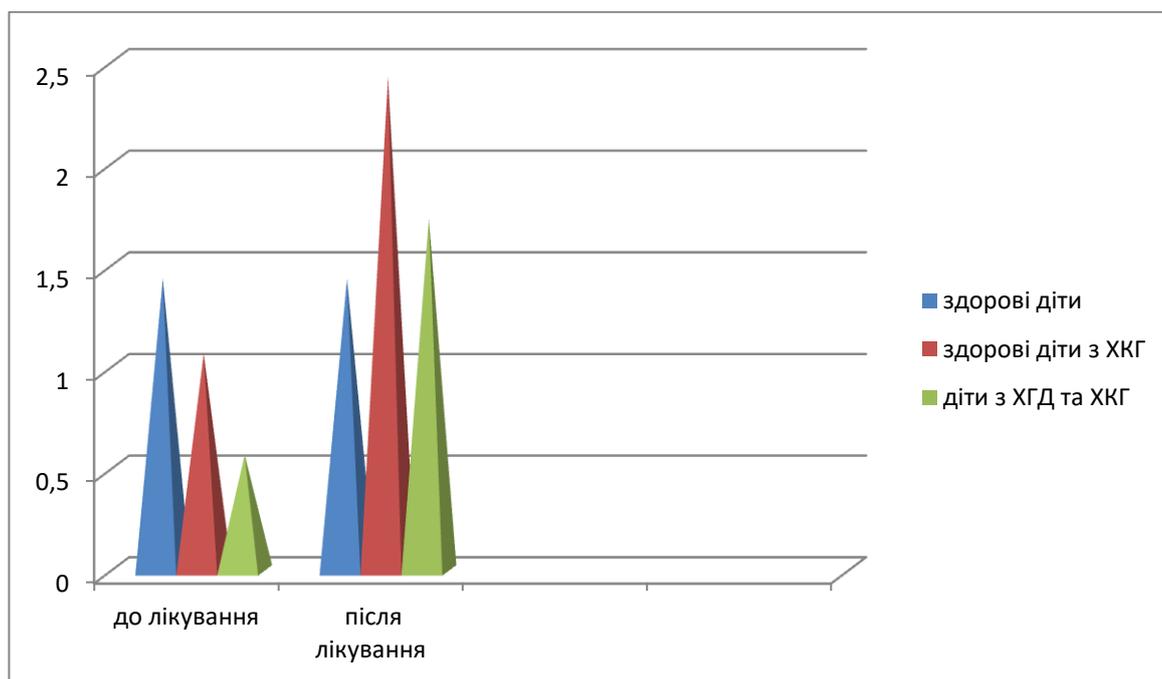


Рис. 5.14 Рівень ІЛ-10 в ротовій рідині обстежених дітей в залежності від застосованих методик лікування

У дітей з ХКГ та ХГД рівень ІЛ-10 після застосування лікувально-профілактичного комплексу зріс у 3 та досяг рівня здорових дітей ($1,731 \pm 0,184$ пг/мл та $1,436 \pm 0,168$ пг/мл).

Ми визначили, що після проведення комплексу запропонованих нами лікувально-профілактичних заходів відбувається зростання рівня ІЛ-10 на фоні падіння рівня ІЛ-1 β в соматично здорових дітей та у дітей з ХГД (Рис 5.15).

Вихідний рівень співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-10 в обох групах дітей з ХКГ свідчить про переважання впливу прозапального інтерлейкіну. Після застосування лікувально-профілактичного комплексу в обох досліджуваних групах можна визначити нормалізуючий вплив комплексу на баланс про-та протизапальних лейкінів, які ми визначали у обстежених дітей. Отримані нами результати можна порівняти з даними, отриманими О. В. Спахі, і

співавт., 2016, які оцінювали рівні ІЛ-10 та ІЛ-1 β як зміни маркерів запалення та перебігу раньового процесу у дітей [169]. За отриманими нами результатами ми вважаємо, що співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-10 може бути прогностичною ознакою розвитку чи посилення тяжкості запалення в яснах – чим воно вище, тим більший рівень запалення в пародонті.

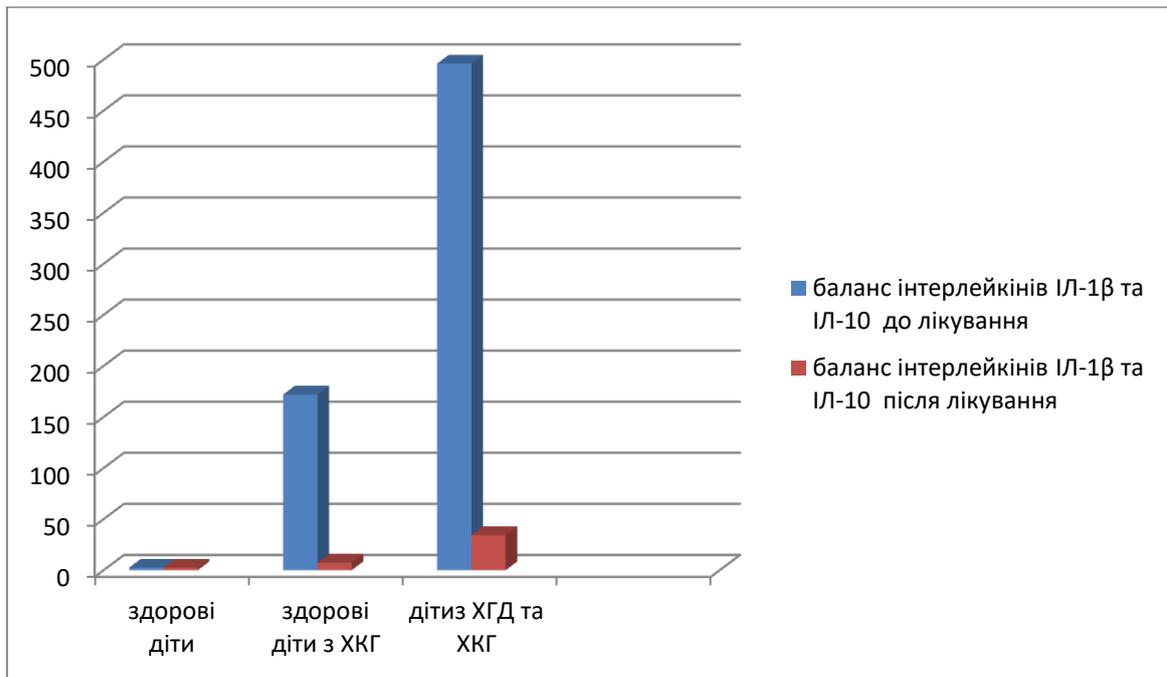


Рис. 5.15 Баланс –про та протизапальних ІЛ-1 β та ІЛ-10 до та після лікування

Тобто, баланс про- та протизапальних інтерлейкінів 1 β та 10 після застосування запропонованого нами лікувально-профілактичних комплексів свідчить про пригнічення запалення в яснах обстежених дітей.

Проведений нами аналіз експресії Ік-Ва виявив її пригнічення у дітей з хронічним катаральним гінгівітом у порівнянні із здоровими дітьми ($0,022 \pm 0,003 \cdot 2^{-\Delta ct}$; $0,026 \pm 0,04 \cdot 2^{-\Delta ct}$; $0,045 \pm 0,07 \cdot 2^{-\Delta ct}$ відповідно $p < 0,05$). За нашими даними соматично здорові діти і діти з хронічним гастродуоденітом з хронічним запаленням ясен мали в 2 рази нижчий рівень експресії Ік-Ва ($p < 0,05$).

Після застосування лікувально-профілактичних комплексів (стандартного та запропонованого нами) у дітей з хронічним катаральним

запаленням ясен не обтяжених соматично та на тлі хронічного гастродуоденіта ми визначили зростання рівня експресії ІкВа до значень здорових дітей.

Позитивний вплив запропонованого нами лікувально-профілактичного комплексу, який передбачає професійну гігієну порожнини рота, навчання гігієні порожнини рота дитини за методом Басс, використання зубної пасти Splat«Лесные травы», ополіскування розчином Декасану, аплікації на ясна гелю Холісал, внутрішній прийом Євро-Біотика Жерміна реалізується у позитивному балансі про- та протизапальних інтерлейкінів, зростанні експресії Ік-Ва, вираженому покращенні стану гігієни порожнини рота та зменшенню запалення ясен.

Аналізуючи отриманні данні, щодо виявлення факторів ризику виникнення та провідних ланок патогенезу ХКГ у дітей із захворюваннями шлунково кишкового тракту ми розробили клінічний метод прогнозування ХКГ у цих дітей.

З метою визначення ризику розвитку ХКГ у дітей із ХГД пропонуємо у конкретної дитини визначати наявність наступних предикторів ХКГ, оцінюючи їх у балах (1,2 та 3 бали):

- 1- Стан гігієни ротової порожнини за ГІ за Федоровим-Володкіної (значення індексу від 1 до 3-х балів, де 1,1-1,5 – 1 бал; 1,6-2,5 – 2 бали; 2,6 та більше – 3 бали);
- 2- Стан гігієни ротової порожнини за ГІ Silness–Loe (значення індексу від 0 до 1 балу – 1 бал; від 1 до 2 балів – 2 бали, від 2 та більше – 3 бали);
- 3- Рівень експресії мРНК гену Ік-Ва (від 0,051 до 0,067 – 0 балів; 0,038 – 0,05 – 1 бал; 0,22 -0,037 – 2 бали) ;
- 4- Порушення функції органів ШКТ(скарги, що виникають періодично – 1 бал; гострий гастродуоденіт – 2 бали; ХГД – 3 бали);

5- Баланс - про та протизапальних цитокінів ІЛ -1 β , ІЛ -10 (1-2,6 – 1 бал; 2,7- 34,4 – 2 бали; 34,5 та вище – 3 бали);

6- Індекс кровоточивості – (0 балів – 1 бал; від 0 до 1,33 бали – 2 бали; 1,34 та вище – 3 бали).

Схематично алгоритм оцінювання прогностичних критеріїв представлений на рисунку 5.16.

За сумою балів можемо визначити очікуваний ризик розвитку ХКГ від низького (6-8 балів) до середнього (9-12 балів) та високого 13 та більше балів.

Для дітей, які не мають клінічних проявів ХГД на тлі періодичних скарг щодо ШКТ та мають низький рівень ризику розвитку ХКГ (3-7 балів) ми рекомендуємо у якості первинної профілактики розвитку хронічного катарального гінгівіту запропонований нами комплекс, а саме: проведення професійної гігієни порожнини рота; навчання індивідуальній гігієні порожнини рота за методом Bass з використанням зубної пасти Splat «Лечебные травы»; прийом внутрішньо Євро-Біотик Жерміна по 1 капсулі 2 рази на день після прийому їжі протягом 14 днів.

Дітям із середнім рівнем ризику ХКГ (9-12 балів) ми рекомендуємо призначати у якості вторинної профілактики ХКГ розроблений нами лікувально-профілактичний комплекс 2 рази на рік.

Дітям з високим рівнем ризику розвитку ХКГ ($13 \geq$ балів) рекомендуємо застосовувати вищезазначений комплекс тричі на рік.

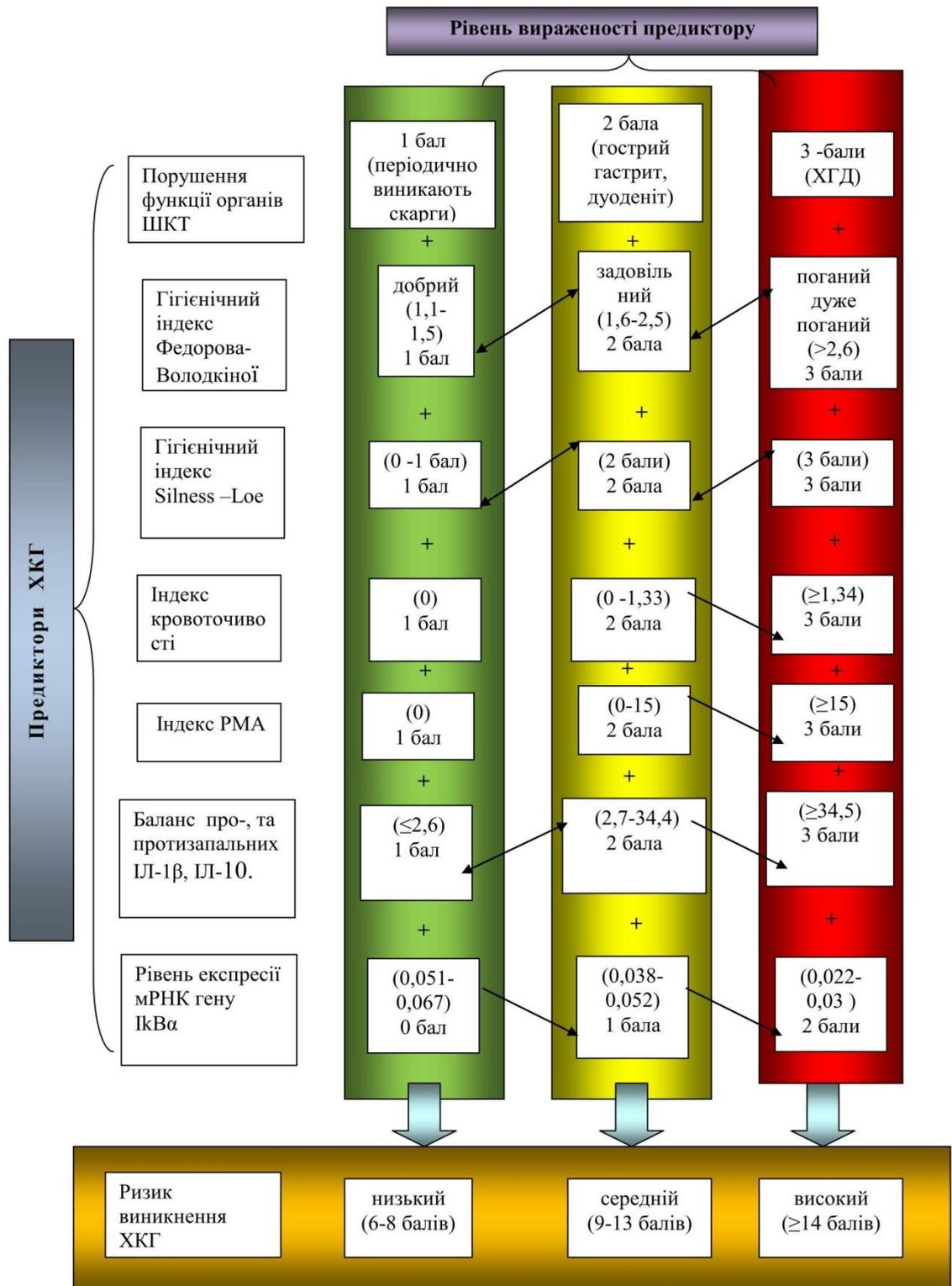


Рис. 5.16 Клінічний метод прогнозування ХКГ у дітей із ХГД

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і розв'язання наукової задачі, що полягала у підвищенні ефективності профілактики хронічного катарального гінгівіту в дітей молодшого шкільного віку з хронічним гастродуоденітом шляхом розробки прогностичних критеріїв та обґрунтування диференційованої індивідуалізованої профілактики.

1. У 32,1% дітей з хронічним гастродуоденітом за даними індексу РМА визначено хронічний катаральний гінгівіт середнього ступеня тяжкості, 25,6% соматично здорових дітей мали хронічний катаральний гінгівіт легкогоступеню тяжкості. Більш виражене запалення ясен у дітей з хронічним гастродуоденітом підтверджено показником папілярного індексу кровоточивості ($2,42 \pm 0,05$ бали), соматично здорові діти з ХКГ мали нижчу ступінь кровоточивості папілярної ділянки ясен ($0,18 \pm 0,04$ бали, $p < 0,05$).

2. Клінічний перебіг у дітей з ХКГ та ХГД характеризувався більшим ступенем набряклості ясен, їх гіперемією з ціанотичним відтінком, валикоподібним потовщенням маргінального краю ясен верхньої та нижньої щелеп, набряклі міжзубні сосочки мали заокруглену верхівку, на поверхнях зубів наявний м'який зубний наліт (ГІ(Ф-В) $2,2 \pm 0,046$; ГІ(SL) $3,3 \pm 0,116$), при зондування зубоясеневі борозни відмічалася лінійна кровоточивість.

3. Аналіз експресії ІкВа дозволив виявити її пригнічення у дітей з ХКГ так і дітей з ХКГ на фоні ХГД у порівнянні із здоровими дітьми ($0,022 \pm 0,003 \cdot 2^{-\Delta ct}$ та $0,026 \pm 0,04 \cdot 2^{-\Delta ct}$ у порівнянні з $0,045 \pm 0,07 \cdot 2^{-\Delta ct}$). Соматично здорові діти і діти з хронічним гастродуоденітом при наявності хронічного катарального гінгівіту мали нижчий рівень експресії ІкВа ($p < 0,05$), ніж здорові діти.

4. У дітей з хронічним гастродуоденітом та хронічним катаральним гінгівітом середнього ступеня важкості рівень ІЛ-1 β був у 1,5 рази вищим, ніж у соматично здорових дітей з ХКГ та в 76 разів вищим, ніж у здорових дітей ($3,72 \pm 1,12$ пг/мл) і досягав ($282,33 \pm 6,82$) пг/мл. У дітей з ХКГ на тлі ХГД

вміст ІЛ-10 становив ($0,57 \pm 0,16$ пг/мл) і був майже в 2 рази нижчим у порівнянні з соматично здоровими дітьми з ХКГ ($1,07 \pm 0,14$ пг/мл) та в 3 рази нижче при порівнянні зі здоровими дітьми ($1,44 \pm 0,17$ пг/мл).

5. Співвідношення ІЛ-1 β та ІЛ-10 можна розглядати, як предиктор розвитку ХКГ у дітей з хронічним гастродуоденітом. У дітей з ХКГ на фоні ХГД співвідношення прозапального ІЛ-1 β до протизапального ІЛ-10 було 426,19, в той час, як у соматично здорових дітей він склав 2,6. Після застосування запропонованого комплексу баланс цих цитокінів склав 34,44, що свідчить про пригнічення запалення в яснах дітей з ХКГ на фоні ХГД.

6. Застосування запропонованого лікувально-профілактичного комплексу дозволило покращити стан гігієни порожнини рота (ГІ(Ф-В) $1,63 \pm 0,02$ $p < 0,05$); (ГІ(SL) $1,05 \pm 0,21$ $p < 0,05$). Ступень запалення ясен зменшувався з середнього до легкого (РМА з $34,85 \pm 1,23\%$ до $16,8 \pm 0,64\%$ індекс кровоточивості ясен з $2,5 \pm 0,126$ до $1,1 \pm 0,186$, відповідно, $p < 0,05$).

Застосування розробленого комплексу в дітей з ХКГ на фоні ХГД призвело до вірогідного зниження рівня ІЛ-1 β до $59,62 \pm 6,71$ пг/мл, $p < 0,05$, що в 4,7 разів нижче в порівнянні з вихідними даними; рівень ІЛ-10 зріс у 3 рази порівняно з вихідним рівнем та досяг рівня здорових дітей ($1,731 \pm 0,184$ пг/мл та $1,436 \pm 0,168$ пг/мл, відповідно, $p < 0,05$). Після застосування запропонованого комплексу в дітей з ХКГ на фоні ХГД визначили зростання рівня експресії Ік-Ва до значень здорових дітей (з $0,026 \pm 0,004$ $2^{-\Delta ct}$ до $0,059 \pm 0,008$ $2^{-\Delta ct}$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Діти з хронічним гастродуоденітом є групою ризику щодо розвитку хронічного катарального гінгівіту. Вони потребують спільного з гастроентерологом нагляду для проведення профілактичних заходів, спрямованих на запобігання розвитку хронічного катарального гінгівіту та загострення хронічного гастродуоденіту .
2. З метою первинної профілактики ХКГ у дітей з ХГД рекомендуємо призначати комплекс, який включає в себе:
 - Зранку: до сніданку, полоскання рота чистою водою
 - Після сніданку: чищення зубів зубною пастою Splat «Лечебные травы», полоскання порожнини рота розчином Декасану, аплікації на ясна Холісалу (0,5 см гелю видавити на чистий палець та втирати 2 хв у ясна).
 - Протягом дня: після кожного прийому їжі порожнину рота слід ополіскувати водою.
 - Увечері, після останнього прийому їжі: чищення зубів зубною пастою Splat «Лечебные травы», полоскання порожнини рота розчином Декасану, аплікації на ясна Холісалу (0,5 см гелю видавити на чистий палець та втирати 2 хв у ясна).
3. Прогнозування ризику виникнення ХКГ у дитини з ХГД необхідно оцінити (в балах) таких предикторів: стан гігієни ротової порожнини за ГІ за Федоровим-Володкіної та за ГІ Silness –Loe; рівень експресії мРНК гену Ік-Ва; порушення функції органів ШКТ; баланс -про та протизапальних цитокінів ІЛ -1 β , ІЛ -10. Дітям, які мають низький рівень ризику розвитку ХКГ (6-7 балів) зі скаргами на ШКТ для первинної профілактики ХКГ ми рекомендуємо вищезазначений комплекс призначати 1 раз на рік протягом 14 днів. Дітям, яким визначений середній рівень ризику ХКГ (9-12 балів) з метою вторинної профілактики ми рекомендуємо призначати розроблений нами комплекс 2 рази на рік. Дітям високим рівнем ризику розвитку ХКГ (13 \geq балів) доцільно призначати розроблений комплекс тричі на рік.

СПИСОК ВИКОРИСТОВАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ang D, Fock KM, Law NM, Ang TL. Current tatus of functional gastrointestinal evaluation in clinical practice. Singapore MedJ. 2015;56(2):69-80.
2. Гурова ММ, Циркунова ВВ. Сопутствующие заболевания органов пищеварения у детей подросткового возраста с хроническим гастродуоденитом. Вестник Новгородского государственного университета. 2014;78:37-43.
3. Воробьева АВ. Особенности течения хронического гастродуоденита у детей (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий [Интернет]. 2016 [цитировано 2021 Апр 30];(1):229-34. Доступно: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/8-2.pdf>.
4. Степанов ЮМ, Скирда ЮЮ, Петішко ОП. Хвороби органів травлення – актуальна проблема клінічної медицини. Епідеміологія хвороб органів травлення. 2019;53(1):1-2.
5. Корочанская НВ, Дурлештер ВМ, Ковалевская ОВ, Серикова СН, Попандопуло КИ. Показатели заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения в Краснодарском крае и качество оказания медицинской помощи гастроэнтерологическим пациентам. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(4):30-7.
6. Пересипкіна ТВ. Стан здоров'я та прогноз поширеності захворювань серед підлітків України. Здоровье ребенка. 2014;(8):12-5.
7. Моїсеєнко РО, Дудіна ОО, Гойда НГ. Аналіз стану захворюваності та поширеності захворювань у дітей в Україні за період 2011-2015 роки. Современная педиатрия. 2017;(2):17-27.
8. Малий ДЮ, Антоненко МЮ. Епідеміологія захворювань пародонта: віковий аспект. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2013;(3):41-3.

9. Хоменко ЛО, Біденко НВ, Остапко ОІ, Голубєва ІМ. Дитяча пародонтологія: стан проблем у світі та Україні. Новини стоматології. 2016;3(88):67-71.
10. Ерёмин ОВ, Лепилин АВ, Козлова ИВ. Коморбидность болезней пародонта и желудочно-кишечного тракта. Саратовский научно-медицинский журнал. 2009;3(5):393-8.
11. Трухан ДИ, Голошубина ВВ, Трухан ЛЮ. Изменения со стороны органов и тканей полости рта при гастроэнтерологических заболеваниях. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;115(3):90-3.
12. Копытов АА, Никишаева АВ, Пащенко ЛБ, Федорова ИЕ, Куницына НМ, Козырева ЗК. Проблема сочетанной патологии полости рта и органов пищеварения у подростков. Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2018;41(2):220-7.
13. Клітинська ОВ, Мочалов ЮО, Пупена НВ. Особливості стоматологічного статусу дітей із хронічною гастродуоденальною патологією (огляд літератури). Проблеми клінічної педіатрії. 2014;1:53-9.
14. Крупей ВЯ, Ковач ІВ. Стан неспецифічної резистентності порожнини рота в дітей, які мають карієс і хронічний катаральний гінгівіт на тлі захворювань шлунково-кишкового тракту, у динаміці лікування. Современная стоматология. 2014;(1):70-3.
15. Петрушанко ТА, Иленко НН. Психосоматические аспекты сочетанной патологии пародонта и слизистой рта. Український стоматологічний альманах. 2018;1:32-4.
16. Гасюк НВ, Левандовский РА, Клітинська ОВ, Бородач ВО. Особливості перебудови клітинного складу слизової оболонки

- порожнини рота у хворих на генералізований пародонтит. Україна. Здоров'я нації. 2018;(1):100-5.
- 17.Ємельянова НЮ. Прояви клітинних аномалій епітелію ясен у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Львівський клінічний вісник. 2017;(2-3):8-13.
18. Гасюк НВ. Цитологічні і цитогенетичні особливості слизової оболонки порожнини рота людини в нормі та при запальному процесі [автореферат]. Київ: Нац. мед. ун-т;2015. 38 с.
- 19.Голицына АА, Югай ЮВ, Маркелова ЕВ.Анализ локальных показателей цитокинового статуса у пациентов с пародонтитом на фоне сахарного диабета II типа. Актуальные научные исследования в современном мире. 2017;(8-3):22-7.
- 20.Isaza-Guzmán DM, Cardona-Vélez N, Gaviria-Correa DE, Martínez-Pabón MC, Castaño-Granada MC, Tobón-Arroyave SI. Association study between salivary levels of interferon (IFN)-gamma, interleukin (IL)-17, IL-21, and IL-22 with chronic periodontitis. Arch Oral Biol. 2015;60(1):91-9.
- 21.Balaji A, Chandrasekaran SC, Subramaniam D, Fernz AB. Salivary Interleukin-6 –A pioneering marker for correlating diabetes and chronic periodontitis: A comparative study. Indian J Dent Res. 2017;28(2):133-7.
- 22.Когина ЭН, Герасимова ЛП, Кабирова МФ, Саптарова ЛМ.Цитокиновый профиль ротовой жидкости у пациентов с хроническим апикальным периодонтитом зубов.Успехи современной науки. 2016;1(6):24-7.
- 23.Сабирова АВ. Цитокиновый статус у больных генерализованным пародонтитом и метаболическим синдромом. Вестник Киргизско-Российского славянского университета. 2016;16(7):102-5.
- 24.Ambili R, Janam P, Saneesh Babu PS, Prasad M, Vinod D, Anil Kumar PR, et al. Differential expression of transcription factors NF-κB and STAT3 in

- periodontal ligament fibroblasts and gingiva of healthy and diseased individuals. *Arch Oral Biol.* 2017 Oct;82:19-26.
25. Кайдашев ИП. NF- κ B-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза. *Международный. эндокринологический журнал.* 2011;3(35): 35-8.
26. Wang L, Chen K, Liu K, Zhou Y, Zhang T, Wang B, Mi M. DHA inhibited AGEs-induced retinal microglia activation via suppression of the PPAR γ /NF κ B pathway and reduction of signal transducers in the AGEs/RAGE axis recruitment into lipid rafts. *Neurochem Res.* 2015;40(4):713-22.
27. Білий ОМ, Мітряєва НА, Красносельський МВ, Гребіник ЛВ. Вміст ядерного транскрипційного фактора NF- κ B у сироватці крові хворих на вторинно-набряковий рак грудної залози. *Клінічна онкологія.* 2020;10(1-2):50-3.
28. Бажанова ЕД, Теплый ДЛ, Хужахметова ЛК, Анисимов ВН. АКТ-, ERK-, NF- κ B-сигнальные каскады в нейронах супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса при старении у мышей со сверхэкспрессией HER2/NEU. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии.* 2020;56(6):447-55.
29. Моїсеєнко РО, Дудіна ОО, Гойда НГ. Аналіз стану захворюваності та поширеності захворювань у дітей в Україні за період 2011-2015 роки. *Современная педиатрия.* 2017;(2):17-27.
30. Степанов ЮМ, Скирда ІЮ, Петішко ОП. Хвороби органів травлення – актуальна проблема клінічної медицини. *Епідеміологія хвороб органів травлення.* 2019;53(1):1-2.
31. Бекетова ГВ. Хронічний гастродуоденіт у дітей і підлітків: епідеміологія, етіологія, патогенез, діагностика (частина I). *Дитячий лікар.* 2012;(6):20-4.

- 32.Пересипкіна ТВ. Стан здоров'я та прогноз поширеності захворювань серед підлітків України. Здоров'є ребенка. 2014;(8):12-5.
- 33.Бекетова ГВ, Нехаєнко МІ, Масляних ЮМ. Екозалежна патологія: хронічний гастродуоденіт у дітей і підлітків (причини виникнення, особливості клінічного перебігу, діагностика, дієта, медикаментозне лікування, профілактика) (клінічна лекція). В: Бандажевський ЮІ, редактор. Чорнобиль: екологія і здоров'я: наук.-практ.зб. Вип. 4. Іванків; 2016. с. 58-72.
- 34.Репецкая МН, Бурдина ОМ. Современные особенности течения хронического гастродуоденита у детей. Пермский медицинский журнал. 2017;34(3);19-24.
- 35.Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U, Gold BD, Kato S, Koletzko S, et al. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. Am J Gastroenterol. 2009;104(5):1278-95.
- 36.Броева МИ. Сурков АН. Черников ВВ. Современные проблемы диагностики и лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей. Педиатрическая фармакология. 2017; 14 (6): 527–534.
- 37.Мошинская МВ. Суржик АВ. Основные подходы к коррекции функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта у детей. Фарматека. 2014;11;63-68.
- 38.Сапожников ВГ. Воробьева АВ. Клинические проявления хронических болезней органов пищеварения у детей. Вестник новых медицинских технологий. 2015;22(1); 23-27.
- 39.Chopra J, Patel N, Basude D. Abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in children. Br J Nurs. 2017;26(11):624-631.

40. Нехаєнко МІ. Клініко-ендоскопічна характеристика хронічного гастродуоденіту у підлітків при хронічному кандидозі травного тракту. *Современная педиатрия*. 2018;(2):52-8.
41. Шадрин ОГ, Зайцева НЕ, Гарынычева ТА. *Helicobacter pylori* у дітей: сучасні підходи до діагностики та шляхи оптимізації терапії. *Современная педиатрия*. (2014);(5):119-27.
42. Бабеня АА. Особливості проявлення стоматологічної патології у осіб з захворюваннями шлунково-кишкового тракту (огляд літератури). *Інновації в стоматології*. 2015;(1):72-5.
43. Бандрівський ЮЛ, Бандрівська ОО, Бандрівська НН. Стан органів порожнини рота при деструктивно-запальних захворюваннях гастродуоденальної зони (огляд літератури). *Клінічна стоматологія*. 2014;(2):12-6.
44. Падалка АІ. Прояви захворювань органів шлунково-кишкового тракту в порожнині рота у дітей. Актуальні проблеми сучасної медицини: *Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2015;15(1):237-40.
45. Мацко НВ, Бондаренко ЮІ. Хелікобактерна інфекція у розвитку і перебігу захворювань тканин пародонта при гастродуоденальних виразках. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2013;(2):137-9.
46. Мацко НВ, Бондаренко ЮІ. Особливості порушень неспецифічних та специфічних факторів імунітету у пацієнтів із патологією тканин пародонта та гастродуоденальних виразок. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014;1(2):248-50.
47. Сафронова СВ, Мельник ВМ. Карієс зубів у дітей з отягощеним перинатальним періодом і кислотозависимих захворювань асоційованими з *Helicobacter pylori*. В: Петров ВІ, редактор. *Актуальні питання сучасної стоматології*. Матеріали

- конференции, посвященной 75-летию Волгоградского государственного медицинского университета, 45-летию кафедры терапевтической стоматологии и 40-летию кафедры ортопедической стоматологии. Волгоград: ООО «Бланк»; 2010. с.248.
- 48.Каньовська ЛВ, Каушанська ОВ, Бедик НМ, Новицька ІО. Helicobacterpylogi як актуальна проблема сучасної гастроентерології (огляд літератури). Молодий вчений. 2016;2(29):156-60.
- 49.Мамедов ФЮ, Ердоган И. Патогенетическая активность микрофлоры полости рта больных с соматической патологией. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2016;16(4 Ч 1):22-6.
- 50.Трухан ДИ, Голошубина ВВ, Трухан ЛЮ. Изменения со стороны органов и тканей полости рта при гастроэнтерологических заболеваниях. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;115(3):90-3.
- 51.Бабеня ГО. Особливості прояву стоматологічної патології у осіб із захворюваннями шлунково-кишкового тракту (огляд літератури). Інновації в стоматології. 2015;(1);72-5.
- 52.Титаренко МА, Столярова ВА, Сысолятин ПГ, Байдик ОД. Роль гастроинтестинальной патологии в развитии и тяжести течения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. Бюллетень сибирской медицины. 2018;17(3):151-6.
- 53.Ковач ИВ, Крупей ВЯ. Микробиоценоз полости рта в динамике лечения кариеса зубов и хронического катарального гингивита у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Современная стоматология. 2014;(3);50-4.
- 54.Богату СИ. Сочетанная патология: заболевания пародонта и гастродуоденальной зоны (обзор литературы). Інновації в стоматології. 2017;3(4);40-6.

- 55.Осипова ЮЛ, Булкина НВ, Токмакова ЕВ, Башкова ЛВ. Патогенетическая взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Фундаментальные исследования. 2015;(1-7):1397-400.
- 56.Клітинська ОВ, Мочалов ЮО, Пупена НВ. Сучасні погляди на вплив окремих представників мікрофлори на розвиток стоматологічних захворювань та уражень шлунково-кишкового тракту. Молодий вчений. 2014;(11):217-20.
- 57.Hugar SM, Deshpande SD, Shigli A, Ravindranath Reddy P. An overview of gingival and periodontal diseases in 12 to 15 years using gingivitis and periodontitis site prevalence index (WHO, 1978). World Journal of Dentistry. 2011;2(3):175-81.
- 58.Кузенко ЄВ, Романюк АМ. Запальні захворювання пародонта: патогенез та морфогенез: монографія. Суми: Сумський державний університет; 2016. 137 с.
- 59.Зюлькина ЛА, Сабаева МН, Иванов ПВ, Шастин ЕН. Микроциркуляция тканей пародонта: причины нарушений и механизмы коррекции. Современные проблемы науки и образования[Интернет]. 2017 [цитировано 2021 Апр 30];(2):61. Доступно: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26259>
- 60.Жулев ЕН, Кочубейник АВ, Лапшин РД. Экспериментальное моделирование воспалительных заболеваний пародонта. Фундаментальные исследования. 2015;(1-4):744-7.
- 61.Вольф ГФ, Ратейцхак ЭМ, Ратейцхак К. Пародонтология. Москва: Издательство Медпресс-информ; 2014. 548 с.
- 62.Леус ПА, Юдина НА. Заболевание пародонта. Минск: Энергопресс; 2016. 350 с.
- 63.Botero JE, Rösing CK, Duque A, Jaramillo A, Contreras A. Periodontal disease in children and adolescents of Latin America. Periodontol 2000. 2015 Feb;67(1):34-57.

- 64.Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *J Clin Periodontol.*2018;45(2):138-49.
- 65.Микляев СВ, Леонова ОМ, Глазьев ВК. Сущенко АВ, Олейник ОИ. Изучение качества жизни у пациентов, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями пародонта. *Вестник Тамбовского университета. Серия Естественные и технические науки.* 2017;22(1):187-92.
- 66.Хоменко ЛО, Біденко НВ, Остапко ОІ, Голубєва ІМ. Дитяча пародонтологія: стан проблем у світі та Україні. *Новини стоматології.* 2016;3(88):67-71.
- 67.Хоменко ЛА, Дуда ОВ. Стоматологический и иммунный статус детей с хроническими соматическими заболеваниями. *Стоматология детского возраста и профилактика.* 2013;12(4):57-60.
- 68.Савичук НО. Коррекция микрoэкологических нарушений в составе лечебно-профилактических мероприятий у детей с хроническим генерализованным катаральным гингивитом. *Дельта Дайджест.* 2015;1: 5-8.
- 69.Bergström J. Tobacco smoking and risk for periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2003 Feb;30(2):107-13.
- 70.Бандрівський ЛЮ, Бандрівська ОО, Бандрівська НН. Стан органів порожнини рота при деструктивно запальних захворюваннях гастродуоденальної зони. *Клінічна стоматологія.* 2014;(2):12-6.
- 71.Мосеева МВ, Хохлачева НА. Стоматологические жалобы пациентов с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны. *Вятский медицинский вестник.* 2019;2(62):13-7.

72. Гончарук ЛВ, Косенко КН, Гончарук СФ. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта и соматической патологии. Современная стоматология. 2011;(1):37-40.
73. Проданчук АИ. Заболевания пародонта и соматическая патология. Молодой учёный. 2015;6(86):290-3.
74. Ярова СП, Алексеева ВС. Особенности распространения и течения воспалительно-дистрофических процессов в пародонте на фоне заболеваний желудочно-кишечного тракта. Український стоматологічний альманах. 2014;(2):105-7.
75. Chumakova Y, Vishnevskaya A, Kakabadze A, Karalashvili L, Kakabadze Z. Clinical and biochemical analysis of ligature-induced periodontitis in rats. Georgian Med News. 2014;(235):63-9.
76. Гончарук ЛВ, Косенко КН, Гончарук СФ. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта и соматической патологии. Современная стоматология. 2011;(1):37-40.
77. Суховолець ІО, Мацко НВ. Вплив серцево-судинної патології на перебіг запально-дистрофічних захворювань тканин пародонта. Клінічна стоматологія. 2014;(4):18-21.
78. Яцкевич ЕЕ, Осокина ГГ. Хронический гингивит у детей с наследственной и врожденной соматической патологией. Стоматология для всех. 2007;(1):4-7.
79. Бабіна ОО. Особливості клініки та лікування пародонтального синдрому у дітей, хворих на цукровий діабет[автореферат]. Полтава: УМСА; 2000. 18 с.
80. López del Valle LM, Ocasio-López C. Comparing the oral health status of diabetic and non-diabetic children from Puerto Rico: a case-control pilot study. PR Health Sci J. 2011 Sep;30(3):123-7.
81. Котельбан АВ. Клініко-імунологічна характеристика хронічного катарального гінгівіту у дітей, хворих на цукровий діабет, та шляхи

- його корекції [автореферат]. Івано-Франківськ: Івано-Франків. нац. мед. ун-т; 2018; 21 с.
- 82.Ципан СБ, Василенко ОІ, Якубова П. Аналіз стоматологічної захворюваності дітей з розладами аутистичного спектру. Сучасна стоматологія. 2014;(1):79-82.
- 83.Аветисян ЛА, Мартынова НА, Михайлова ЛС, Бакиева КМ. Распространенность основных стоматологических заболеваний у детей с сочетанной общесоматической патологией. Бюллетень медицинских Интернет-конференций [Интернет]. 2014 [цитировано Апр 30];4(12): 1363-64. Доступно: <https://medconfer.com/files/archive/2014-12/2014-12-5-A-4427.pdf>
- 84.Гавриленко МА. Особливості стану слизової оболонки порожнини рота і тканин пародонта в дітей-інвалідів із патологією органів дихання. Український стоматологічний альманах. 2014;(5-6):67-9.
- 85.Назарян РС, Кривенко ЛС. Комплексний аналіз стоматологічного статусу дітей, хворих на алергічні захворювання. Український стоматологічний альманах. 2016;2(1):76-9.
- 86.Кривенко ЛС. Гінгівіт у дітей з atopічними захворюваннями (клініка, діагностика, профілактика та лікування)[автореферат]. Харків: Харківський нац. мед. ун-т; 2018. 36 с.
- 87.Kumar S, Kalra N, Tyagi R, Faridi MMA, Khatri A, Satish VNV. Evaluation of oral health of 6 to 10-year-old asthmatic children receiving bronchodilator through inhaler. IndianJDentRes. 2019;30(5):670-7.
- 88.Ballikaya E, Guciz Dogan B, Onay O, Uzamis Tekcicek M Oral health status of children with mouth breathing due to adenotonsillar hypertrophy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2018 Oct;113:11-5.
- 89.Andaloro C, Sessa C, Bua N, Mantia I. Chronic kidney disease in children: Assessment of oral health status. Dent Med Probl. 2018 Jan-Mar;55(1):23-8.
- 90.Боднарчук ЮБ. Особливості перебігу та лікування хронічного катарального гінгівіту у дітей хворих на дитячий церебральний параліч

- [автореферат]. Івано-Франківськ: Івано-Франків. нац. мед. ун-т; 2017. 21 с.
- 91.Sedky NA. Assessment of oral and dental health status in children with cerebral palsy: An exploratory study. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2018 Jan-Feb;12(1):4-14.
- 92.Pedersen AM, Bardow A, Jensen SB, Nauntofte B. Saliva and gastrointestinal functions of taste, mastication, swallowing and digestion. *Oral Dis*. 2002;8(3):117-29.
- 93.Daley TD, Armstrong JE. Oral manifestations of gastrointestinal diseases. *Can J Gastroenterol* 2007;21(4):241-44.
- 94.Каськова ЛФ, Маковка ІЛ. Показатели перекисного окисления липидов в смешанной слюне детей с заболеваниями тканей пародонта на фоне гастродуоденальной патологии. *Проблеми екології та медицини*. 2000;4(1):12-4.
- 95.Воронин ПА. Влияние жевательной резинки на состояние полости рта и эрадикацию *Helicobacter pylori* у детей 10-16 лет, страдающих гастродуоденальной патологией[автореферат]. Волгоград: Волгоград.гос. мед. ун-т Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию; 2007. 23 с.
- 96.Пурсанова АЕ. Применение Полиоксидония и тантум Верде в комплексном лечении гингивита у детей с хроническим гастродуоденитом[автореферат]. Н. Новгород: Нижегород. гос. мед. акад.; 2008.24 с.
- 97.Кабирова МФ, Герасимова ЛП, Усманова ИН, Каримова СР. Стоматологический статус лиц молодого возраста с хроническим гастродуоденитом. *Современные проблемы науки и образования*[Интернет]. 2015[цитировано Апр 30];(5):51-7. Доступно:<https://www.science-education.ru/pdf/2015/5/567.pdf>

98. Ranjitkar S, Smales RJ, Kaidonis JA. Oral manifestations of gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Jan;27(1):21-27.
99. Романенко ЕГ. Характер и частота изменений в полости рта у детей с хроническим гастродуоденитом. *Здоровье ребенка.* 2012;(1):70-73.
100. Копытов АА, Никишаева АВ, Пащенко ЛБ, Федорова ИЕ, Куницына НМ, Козырева ЗК. Проблема сочетанной патологии полости рта и органов пищеварения у подростков. *Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация.* 2018;41(2):220-7.
101. Щербакова АЮ, Иванова МВ, Кузьмина ДА, Новикова ВП, Оришак ЕА, Шабалов АМ. Микробный спектр ротовой полости у подростков с хроническим гастродуоденитом. *Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация.* 2014;28/1(24/1):42-7.
102. Лісецька ІС, Рожко ММ, Куцик РВ. Клінічний стан та особливості мікробіоценозу тканин пародонта у підлітків із катаральним гінгівітом та хронічним гастродуоденітом. *Современная педиатрия.* 2018;(5):20-5.
103. Лісецька ІС, Рожко ММ. Особливості клінічного стану тканин пародонту в підлітків із хронічними гастродуоденітами. В: *Інноваційні технології в сучасній стоматології. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2015 Бер 19-21; Івано-Франківськ, Україна. Івано-Франківськ; 2015. с. 98-99.*
104. Romanenko YeG, Matveeva AD. Peculiarities of the gingival cellular composition and functional activity of the epithelial cells among the children patients with chronic gastritis and duodenitis. *Journal of Biomimetics, Biomaterials and Biomedical Engineering.* 2016;29:54-62.
105. Aggarwal BB. Nuclear factor- κ B: the enemy within. *Cancer Cell.* 2004;6(3):203-8.
106. Умезава К, Ганцев ШХ, Кзыргалин ШР, Ямиданов РС, Ганцев КШ, Амиров РА, и др. Транскрипционный фактор NF- κ B как

- терапевтическая мишень в лечении злокачественных опухолей. Креативная хирургия и онкология. 2014;(4):69-75.
107. Дудник ВМ, Куцак ОВ. Вміст ядерного транскрипційного фактора NF-κB у сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від важкості та рівня контролю захворювання. Современная педиатрия. 2018;(3):8-11.
108. Успенская ЮА, Комлева ЮК, Пожиленкова ЕА, Салмин ВВ, Лопатина ОЛ, Фурсов АА, и др. Лиганды RAGE-белков: роль в межклеточной коммуникации и патогенезе воспаления. Вестник РАМН.2015;70(6);694-704.
109. Biswas DK, Shi Q, Baily S, Strickland I, Ghosh S, Pardee AB, et al. NF-κB activation in human breast cancer specimens and its role in cell proliferation and apoptosis. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101(27):10137-42.
110. Ahn KS, Aggarwal BB. Transcription factor NF-κB: a sensor for smoke and stress signals. Ann N Y Acad Sci. 2005 Nov;1056:218-33.
111. Jain H, Dhingra N, Narsinghani T, Sharma R. Insights into the mechanism of natural terpenoids as NF-κB inhibitors: an overview on their anticancer potential. Exp Oncol. 2016;38(3):158-68.
112. Тронько НД, Пушкарёв ВМ, Соколова ЛК, Пушкарёв ВВ. Участие ядерного фактора NF-κB в трансформации хронического воспаления в диабет 2 типа. Журн. НАМН України. 2017;23(1-2):23-39.
113. Xia Y, Shen S, Verma IM. NF-κB, an active player in human cancers. Cancer Immunology Research. 2014;2(9):823-30.
114. Натрус ЛВ, Мироненко ОІ, Панова ТІ, Лабудзинський ДО. Особливості сполучнотканинного синтезу NF-κB-залежних протеїнів у стадію ремоделювання опікової рани шкіри щурів. Восточно Европейский Научный Журнал. 2019;(50Pt3):40-7.
115. Kim HJ, Hawke N, Baldwin AS. NF-κB and IKK as therapeutic targets in cancer. Cell Death Differ. 2006;13(5):738-47.

116. Prajoko YW, Aryandono T. The effect of P-glycoprotein (P-gp), Nuclear factor-kappa B (NF-kB), and Aldehyde Dehydrogenase-1 (ALDH-1) expression on metastases, recurrence and survival in advanced breast cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019 May 25;20(5):1511-8.
117. Ambrozova N, Ulrichova J, Galandakova A. Models for the study of skin wound healing. The role of NRF2 and NF-kB. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2017;161(1):1-13.
118. Karin M, Greten FR. NF-kappaB: linking inflammation and immunity to cancer development and progression. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(10):749-59.
119. Шапочка ДО, Залеток СП, Гнидюк МІ. Особливості експресії NF-kB та ODC у пухлинах хворих на рак молочної залози зрізним молекулярним профілем. *Онкологія*. 2014;16(1):33-9.
120. Cutolo M, Soldano S, Contini P, Sulli A, Seriola B, Montagna P, Brizzolara R. Intracellular NF-kB-decrease and IKB α increase in human macrophages following CTLA4-Ig treatment. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Nov-Dec;31(6):943-6.
121. Jain H, Dhingra N, Narsinghani T, Sharma R. Insights into the mechanism of natural terpenoids as NF-kB inhibitors: an overview on their anticancer potential. *Exp Oncol*. 2016 Sep;38(3):158-68.
122. Герштейн ЕС, Платова АМ, Лetyгин ВП, Кушлинский НЕ. Клинические перспективы исследования ядерного транскрипционного фактора NF-kB при раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2009;(3-4):39-42.
123. Шлыкова ОА, Микитюк МВ, Боброва НЛ, Измайлова ОВ, Мамонтова ТВ., Баранова АФ, и др. Влияние метформина на липидный обмен и хроническое воспаление в тканях печени мышей при диете с высоким содержанием фруктозы. *Проблеми екології і медицини*. 2014;18(3-4):64-7.

124. Finn PW, Stone JR, Boothby MR, Perkins DL. Inhibition of NF- κ B-dependent T-cell activation abrogates acute allograft rejection. *J Immunol.* 2001;167(10):5994-6001.
125. Кунцевич НВ. Роль нуклеарного фактора транскрипции NF- κ B в развитии отторжения трансплантата. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2010;12(1);72-7.
126. Ambili R, Janam P. A critique on nuclear factor-kappa B and signal transducer and activator of transcription 3: The key transcription factors in periodontal pathogenesis. *J Indian Soc Periodontol.* 2017 Sep-Oct;21(5): 350-56.
127. Ambili R, Janam P, Saneesh Babu PS, Prasad M, Vinod D, Anil Kumar PR, et al. Differential expression of transcription factors NF- κ B and STAT3 in periodontal ligament fibroblasts and gingiva of healthy and diseased individuals. *Arch Oral Biol.* 2017 Oct;82:19-26.
128. Özcan E, Saygun NI, Ilıkcı R, Karşlıođlu Y, Muşabak U, Yeşillik S. Increased visfatin expression is associated with nuclear factor-kappa B and phosphatidylinositol 3-kinase in periodontal inflammation. *Clin Oral Investig.* 2017 May;21(4):1113-21.
129. Mahendra J, Parthiban PS, Mahendra L, Balakrishnan A, Shanmugam S, Junaid M, et al. Evidence linking the role of placental expressions of peroxisome proliferator-activated receptor- γ and nuclear factor-kappa B in the pathogenesis of preeclampsia associated with periodontitis. *J Periodontol.* 2016 Aug;87(8):962-70.
130. Gölz L, Memmert S, Rath-Deschner B, Jäger A, Appel T, Baumgarten G, et al. Hypoxia and *P. gingivalis* synergistically induce HIF-1 and NF- κ B activation in PDL cells and periodontal diseases. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:438085.
131. Lisi S, Sisto M, Lofrumento DD, D'Amor M. Altered I κ B α expression promotes NF- κ B activation in monocytes from primary Sjögren's syndrome patients. *Pathology.* 2012 Oct;44(6):557-61.

132. Сергиенко ДФ, Башкина ОА, Галимзянов ХМ, Янкина ГН, Шашина МС. Особенности цитокиноопосредованного воспаления у детей с муковисцидозом при хронической колонизации бронхиального дерева *Pseudomonas Aeruginosa*. Астраханский медицинский журнал. 2011;6(1):107-10.
133. Гилязева ВВ. Роль цитокинов в развитии кариеса зубов. Вестник Биомедицина и социология. 2018;3(3):8-11.
134. Siregar GA, Halim S, Sitepu RR. Comparison of IL-6, IL-8 concentrations in *H. pylori*- and non-*H. pylori*-associated gastritis. Indones. Biomed. J., 2014;6(3):163-6.
135. Исамулаева АЗ, Кунин АА. Современные аспекты предупредительных методов диагностики и профилактики заболеваний пародонта. Астраханский медицинский журнал. 2013;8(1):108-11.
136. Ерокина НЛ, Лепилин АВ, Миронов АЮ, Захарова НБ, Фищев СБ. Роль цитокинов, хемокинов и факторов роста в заживлении лунок удаленных зубов. Пародонтология. 2021;26(1):58-63.
137. Паскова ЕВ, Маркелова ЕВ, Шахгельдян КИ, Гельцер БИ, Кригер АБ. Роль цитокин-опосредованных механизмов в развитии посттравматического остеомиелита нижней челюсти. Медицинская иммунология. 2019;21(5):953-958.
138. Исамулаева АЗ, Спицына АВ, Магомедов ШШ, Шатуева СЗ, Исамулаева АИ. Значимость цитокиновой регуляции в патогенезе заболеваний полости рта. Современные проблемы науки и образования [Интернет]. 2014 [цитировано Апр 30];6:18-24. Доступно: <https://www.science-education.ru/pdf/2014/6/138.pdf>.
139. Агеева ЕС. Эффекты цитокинов в патогенезе *Helicobacter pylori*-ассоциированных хронического гастрита и язвенной болезни. Сибирский медицинский журнал. 2014;125(2):5-8.
140. Кетлинский СА, Симбирцев АС. Цитокины. Москва: Фолиант; 2008. 552 с.

141. Lacey DC, Simmons PJ, Graves SE, Hamilton JA. Proinflammatory cytokines inhibit osteogenic differentiation from stem cells: implications for bone repair during inflammation. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(6):735-42.
142. Deo V, Bhongade ML. Pathogenesis of periodontitis: role of cytokines in host response. *Dent Today*. 2010;29(9):60-2.
143. Santos JC, Ladeira MS, Pedrazzoli JJr, Ribeiro ML. Relationship of IL-1 and TNF- α polymorphisms with *Helicobacter pylori* in gastric diseases in a Brazilian population. *Braz J Med Biol Res*. 2012 Sep;45(9):811-7.
144. Lopes AI, Quiding-Jarbrink M, Palha A, Ruivo J, Monteiro L, Oleastro M, et al. Cytokine expression in pediatric *Helicobacter pylori* infection. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2005;12:994-1002.
145. Сабитова РИ, Кабирова МФ., Шакиров ДФ. Роль цитокинов в механизме развития воспалительных заболеваний пародонта у работников нефтехимического производства. *Проблемы стоматологии*. 2017;13(4):28-32.
146. Игнатенко ГА, Немсадзе ИГ, Минович ЕД, Чурилов АВ, Майлян ЭА, Глазков АЭ, и др. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенезе постменопаузального остеопороза. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(2):6-18.
147. Маркелова ЕВ, Милехина СА, Шушанян ЛС. Роль локального цитокинового дисбаланса в патогенезе кариеса у детей. *Фундаментальные исследования*. 2011;(5):104-8.
148. Бугаков ІЄ, Горбуліч ОВ, Клімова ОМ, Велигоцький ММ. Стан цитокінової реактивності у пацієнтів, які отримували озонотерапію при комплексному лікуванні гнійних захворювань та ран кінцівок. *Science Rise. Medical science*. 2015;6(4):73-7.
149. Martin SJ. Cell death and inflammation: the case for IL-1 family cytokines as the canonical DAMPs of the immune system. *FEBS J*. 2016;283(14):2599-615.

150. Борисова ЕЮ, Лаврова АЕ, Толкачева НИ, Воеводина АН. Особенности цитокинового профиля у детей с патологией желудочно-кишечного тракта при пищевой аллергии в различные возрастные периоды. Цитокины и воспаление. 2015;14(1):91-5.
151. Глазанова ТВ, Розанова ОЕ, Павлова ИЕ., Бубнова ЛН. Цитокины при острых миелоидных лейкозах. Гематология и трансфузиология. 2018;63(4):352-62.
152. Виноградова ТВ, Чуслева АА, Варламов ЕЕ, Ружицкая ЕА, Сухоруков ВС, Пампура АН. Современная оценка цитокинового статуса детей при атопическом дерматите. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014;59(1):76-80.
153. Головкин АС, Матвеева ВГ, Хуторная МВ, Понасенко АВ, Шукевич ДЛ, Григорьев ЕВ. Роль сывороточных цитокинов в патогенезе системного воспалительного ответа после аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Цитокины и воспаление. 2015;14(2):48-55.
154. Ираклионова НС, Белан ЭБ, Туркина СВ, Доценко АМ. Особенности продукции провоспалительных цитокинов у пациентов с сочетанием аллергического ринита и *Helicobacter pylori*-ассоциированной патологии. Инфекция и иммунитет. 2021;11(2):383-8.
155. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Malfertheiner P. on behalf of faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut. 2015 Sep;64(9):1353-67.
156. Каштальян ОА, Ушакова ЛЮ. Цитокины как универсальная система регуляции. Медицинские новости. 2017;(9):3-7.
157. Верлан НВ. Использование интерферонов: иммунологические и клинические аспекты. Цитокины и воспаление. 2016;15(1):12-21.
158. Сарапульцев ПА, Сарапульцев АП. Стресс и иммунная система. Цитокины и воспаление. 2014;13(4):5-10.

159. Сенников СВ, Лопатникова ЮА, Киреев ФД, Голикова ЕА. Аутоантитела к цитокинам: биологическая и патогенетическая роль. Цитокины и воспаление. 2015;14(2):5-11.
160. Koensgen D, Bruennert D, Ungureanu S, Sofroni D, Braicu EI, Sehouli J, et al. Polymorphism of the IL-8 gene and the risk of ovarian cancer. Cytokine. 2015;71(2):334-8.
161. Stronach EA, Cunnea P, Turner C, Guney T, Aiyappa R, Jeyapalan S, et al. The role of interleukin-8 (IL-8) and IL-8 receptors in platinum response in high grade serous ovarian carcinoma. Oncotarget. 2015 Oct 13; 6(31):31593-603.
162. Johnson CL, Green DS, Zoon KC. Human monocytes in the presence of interferons alpha2a and gamma are potent killers of serous ovarian cancer cell lines in combination with paclitaxel and carboplatin. J Interferon Cytokine Res. 2015;35:55-62.
163. Pizza O, Leggiero E, De Benedictis G, Pastore L, Salvatore F, Tufano R, et al. S100B induces the release of pro-inflammatory cytokines in alveolar type I-like cells. Int J Immunopathol Pharmacol. 2013;26(2):383-91.
164. Гавриленко МА, Камишний ОМ. Зміни експресії мРНК TLR II і IV типу, ядерного чинника κB і прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-17A епітелію ротової порожнини у дітей з особливими потребами. Сучасна стоматологія. 2016;(1):64-7.
165. Сабирова АВ. Цитокиновый статус у больных генерализованным пародонтитом и метаболическим синдромом. Вестник КРСУ, 2016;16(7):102-5.
166. Шестопалова МА. Особенности микрофлоры желудочно-кишечного тракта при H. Pylori-ассоциированных хронических воспалительных заболеваниях верхних отделов органов пищеварения у детей: [автореферат]. Ростов-на-Дону: Рост. гос. мед. ун-т; 2012. 22 с.

167. Хоменко ЛА, Дуда ОВ. Стоматологический и иммунный статус детей с хроническими соматическими заболеваниями. Стоматология детского возраста. 2013;12(4):57-60.
168. Guízar-Mendoza JM, López-Ayuso CA, Anguiano-Flores L, Fajardo-Araujo ME, Amador-Licon N. Correlation between interleukin-1 β and matrix metalloproteinase-1 levels in crevicular fluid with a proposed periodontal disease index in children. J Indian Soc Periodontol. 2018 May-Jun;22(3):209-14.
169. Спахі ОВ, Пахольчук ОП. Динаміка зміни рівнів цитокінів при комплексному лікуванні інфікованих і гнійних рану дітей. Запорізький медичний журнал. 2016;(6):67-71.
170. Маркелова ЕВ, Милехина СА, Шушанян ЛС. Роль локального цитокинового дисбаланса в патогенезе кариеса у дітей. Фундаментальные исследования. 2011;(5):104-8.
171. Безвушко ЄВ, Лагода ЛС, Лаповець ЛЄ. Зміни рівнів інтерлейкінів 6, 8, 10 у ротовій рідині дітей, які проживають на територіях із різними рівнями забруднення. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. 2017;17(4 Ч 1):197-201.
172. Котельбан АВ, Годованець ОІ, Коваль ГД, Камишний ОМ. Особливості експресії мРНК ІЛ-1 β , ІЛ-17А та ІЛ-10 епітелію ротової порожнини дітей, хворих на цукровий діабет. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017;13(1):56-60.
173. Yaghobe S, Khorsand A, Paknejad M. Comparison of interleukin-1 β levels in gingival crevicular fluid and peri-implant crevicular fluid and its relationship with clinical indexes. Journal of Dentistry of Tehran University of Medical Sciences. 2013 Jan;10(1):1-9.
174. Антонова ИН, Левин МЯ, Косова ЕВ, Николаева ЕН, Назаров ПГ. Регулирующая роль цитокинов в развитии воспалительного процесса при острой фазе хронического катарального гингивита у спортсменов. Цитокины и воспаление. 2014;13(4):56-60.

175. Ошноков АК, Брагин ЕА, Барычева ЛЮ. Цитокиновый профиль у пациентов с хроническим пародонтитом на фоне лечения с использованием Vector-методики. Современные проблемы науки и образования [Интернет]. 2015 [цитировано Апр 30];(5):48-54. Доступно: <https://www.science-education.ru/pdf/2015/5/590.pdf>
176. Кушлинский НЕ, Соловых ЕА, Караогланова ТБ, Баяр У, Герштейн ЕС, Трошин АА, та ін. Матриксные металлопротеиназы и воспалительные цитокины в ротовой жидкости больных хроническим генерализованным пародонтитом с различными конструкционными материалами. Бюлетень экспериментальной биологии и медицины. 2012;153(1):82-7.
177. Локтионов АЛ, Конопля АИ, Лунев МА, Караулов АВ. Иммунные и оксидантные нарушения в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта. Иммунология. 2015;36(5):319-28.
178. Галова ЕА, Сазанова НЕ. Новые механизмы патогенеза хронического гастродуоденита у детей дошкольного возраста (иммунологические аспекты). Современные технологии в медицине. 2010;(1):49-50.
179. Дудникова ЭВ, Шестопалова МА, Трофименко ОВ, Шестопалов АВ, Сависько АА. Система про - и противовоспалительных цитокинов при хронических гастродуоденитах у детей. Современные проблемы науки и образования [Интернет]. 2012 [цитировано Апр 30];(1):53-8. Доступно: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5468>
180. Сорокман ТВ, Сокольник СВ, Попелюк МВ. Цитокиновый статус у дітей із хронічною гастродуоденальною патологією. Гастроентерологія. 2016;3(61):46-9.
181. Roberts MW. Dental health of children: where we are today and remaining challenges. Clinical Pediatric Dentistry. 2008;32(3):231-4.
182. Дурягина ЛХ, Колесник ВМ, Дегтярева ЛА, Седых ВП, Андрианова ИИ, Прийма НВ, и др. Некоторые аспекты течения

- заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта при сочетании с соматической патологией: обзор литературы. Крымский терапевтический журнал. 2020;(1):43-8.
183. Каськова ЛФ, Новикова СЧ, Аноприева НМ, Новиков ЕМ, Моргун НН. Неудовлетворительная гигиена полости рта – основной фактор гингивитов у детей. В: Актуальные проблемы стоматологии детского возраста. Сб. науч. статей VI региональной науч.-практ. конф. с междунар. участием по детской стоматологии. Хабаровск; 2016:84-7.
184. Каськова ЛФ, Бережна ОЕ, Новікова СЧ. Проблеми виникнення хронічного катарального гінгівіту у дітей та шляхи їх вирішення. Полтава: ТОВ НВП «Укпромторгсервіс»; 2015. 86 с.
185. Маковка ІЛ. Вплив лікувально-профілактичного комплексу на процеси ліпопероксидації у ротовій рідині дітей з хронічним гастродуоденітом. Вісник стоматогії. 2000;(5);95-6.
186. Романенко ОГ. Хронічний катаральний гінгівіт у дітей з гастритом и дуоденітом (патогенез, діагностика та лікування) [автореферат]. Харків: Харків. нац. мед. ун-т; 2015. 29 с.
187. Мельник ВС. Оптимізація комплексного лікування хронічного катарального гінгівіту у дітей 12-15 років з хронічним гіперацидним гастритом [автореферат]. Полтава: УМСА; 2015. 25 с.
188. Поліщук ТВ, Шешукова ОВ, Труфанова ВП, Семененко ЮІ. Клінічні результати лікування еруптивного гінгівіту комплексом із пробіотичною дією у дітей. Вісник проблем біології і медицини. 2016;2(3):171-3.
189. Мисула НІ, Авдєєв ОВ. Зміни про- й антиоксидантної систем організму при корекції гінгівіту, викликаного експериментальним гастродуоденітом. Клінічна стоматологія. 2015;(1):52-6.
190. Сидлярук НІ, Авдєєв ОВ. Морфологічні зміни слизової оболонки рота експериментальних тварин при гастродуоденіті та вплив на них різних методів лікування. Клінічна стоматологія. 2016;(2):4-7.

191. Лісецька ІС, РожкоММ. Ефективність комплексного лікування генералізованого катарального гінгівіту в підлітків з хронічним гастродуоденітом. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2018;18(3):223-6.
192. Лісецька ІС, Рожко ММ. Ефективність комплексного лікування катарального гінгівіту в підлітків із хронічними гастродуоденітами. В: Матеріали VII наук.-практ. конф. Інноваційні технології в стоматології; 2015 Вер 25; Тернопіль, Україна. Клінічна стоматологія. 2015;(3-4):157.
193. Кабирова МФ, Каримова СР, Герасимова ЛП, Баширова ТВ, Чемикосова ТС. Эффективность комплекса лечебных мероприятий хронического гингивита у пациентов с хроническим гастродуоденитом. Проблемы стоматологии. 2018;14(2):25-9.
194. Хоменко ЛА, Чайковский ЮБ, Савичук АВ, Савичук НО, Остапко ЕИ, Шматко ВИ, и др. Терапевтическая стоматология детского возраста. Хоменко ЛА, редактор. Киев: Книга плюс; 2010. 805 с.
195. Стоматологические обследования. Основные методы. 4-е изд. Женева: ВОЗ; 1997. 76 с.
196. Хоменко ЛО, Шматко ВІ, Остапко ОІ, Біденко НВ, Антонишин БВ, Пушенко АІ, та ін. Стоматологічна профілактика у дітей: навч. посіб. Київ:ІСДО; 1993. 192 с.
197. Хоменко ЛО, Чайковский ЮБ, Савичук АВ, Савичук НО, Остапко ЕИ, Шматко ВИ, и др. Терапевтическая стоматология детского возраста. Хоменко ЛО, редактор. Киев: Книга плюс; 2007. 808с.
198. Данилевский НФ, Борисенко АС. Заболевания пародонта. Киев: Здоров'я; 2000. 461 с.
199. Machoy ME, Szyszka-Sommerfeld L, Vegh A, Gedrange T, Woźniak K. The ways of using machine learning in dentistry. Adv Clin Exp Med. 2020 Mar;29(3):375-84.
200. Боровиков ВП. Искусство анализа данных на компьютере (для профессионалов). 3-е изд. СПб.: Питер; 2003.688 с.

201. Turner SL, Karahalios A, Forbes AB, Taljaard M, Grimshaw JM, Cheng AC, et al. Design characteristics and statistical methods used in interrupted time series studies evaluating public health interventions: protocol for a review. *BMJ Open*. 2019 Jan 28;9(1):e024096.
202. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика; 1998. 459 с.
203. Мельник ВС, Дячук ЭИ, Левчук ОБ, Казакова РВ. Микробиота ротовой полости детей с заболеваниями тканей пародонта и кариесом зубов. В: Материалы 14-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2012»; 2012 май 14-16; Санкт-Петербург. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2012;2-3:58.
204. Русакова ЕЮ. Повышение эффективности стоматологической реабилитации у детей с хронической соматической патологией [автореферат]. Москва: Моск. гос. мед.-стоматолог. ун-т им. А. И. Евдокимова; 2014. 45 с.
205. Бауман СС, Шешукова ОВ. Поширеність хронічного катарального гінгівіту в дітей різного віку з гастродуоденітом. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020;1(155):17-20.
206. Шешукова ОВ, Бауман СС. Стоматологічний статус дітей з хронічним гастродуоденітом. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020;3(157):370-3.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. **Бауман СС, Шешукова ОВ.** Вплив запальних захворювань шлунково-кишкового тракту на стан пародонту у дітей. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української стоматологічної академії. 2019;19(4);118-122.
(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, написання і підготовка публікації до друку).
2. **Бауман СС, Шешукова ОВ, Єрошенко ГА.** Цитологічна характеристика клітинного складу слизової оболонки ясен у дітей шкільного віку. Вісник Української медичної стоматологічної академії "Актуальні проблеми сучасної медицини". 2019;2;19(66);146-149.
(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, написання і підготовка публікації до друку).
3. **Бауман СС, Шешукова ОВ.** Поширеність хронічного катарального гінгівіту у дітей різного віку з гастродуоденітом. Вісник проблем біології і медицини. 2020;1(155);17-20.
(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, написання і підготовка публікації до друку).
4. **Шешукова ОВ, Бауман СС.** Стоматологічний статус у дітей з хронічним гастродуоденітом. Вісник проблем біології і медицини. 2020;3(157);370-373.
(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, написання і підготовка публікації до друку).
5. **Бауман СС, Шешукова ОВ.** Оцінка впливу лікувально-профілактичного комплексу на стан тканин пародонту та місцевого імунітету у дітей з

хронічним катаральним гінгівітом, хворих на хронічний гастродуоденіт. Вісник проблем біології і медицини. 2020;4(158);325-329.

(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, написання і підготовка публікації до друку).

6. Sheshukova OV, **Bauman SS**, Avetikov DS, Stavitskiy SO. The balance of IL-1 β , IL-10 and the level of IKBA expression in children with chronic catarrhal gingivitis and gastroduodenitis. Wiadomości Lekarskie. 2020;LXXIV(1) cz II; 90–93.

(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, написання і підготовка публікації до друку).

7. **Бауман С.С.** Роль захворювань стравоходу у виникненні стоматологічної патології у дітей / **С.С. Бауман**, О.В. Шешукова. // Materials of the international scientific and practical medical conference. Modern medicine: Trends and prospects for development. - Rzeszow, Poland, - 2018. – С. 110 - 115.

8. **Бауман С.С.** Сучасні данні про вплив езофагітів на стан органів порожнини рота у дітей. / **С.С. Бауман**, О.В. Шешукова. // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до профілактики, діагностики та лікування захворювань тканин пародонту і слизової оболонки порожнини рота». – Тернопіль, 2018 – С.11 - 13.

9. **Бауман С.С.** Доклінічне визначення вірогідності запалення тканин пародонту у дітей. / **С.С. Бауман**, О.В. Шешукова. // Матер. Всеукр. наук.-практ. конф. Молодих учених. Медична наука – Полтава, - 2018. – С. 6 - 7. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, написання і підготовка публікації до друку).*

10. **Бауман С.С.** Стан стоматологічного здоров'я у дітей з гастродуоденальною патологією. / **С.С. Бауман**, О.В. Шешукова. // Матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Сучасні аспекти теоретичної та практичної стоматології. – Чернівці, - 2020. – С. 44 - 45.

11. Sheshukova O.V. Cytokine profile and role of nuclear transcription factor KB in children with gingivitis/periodontitis and somatic diseases. / O.V. Sheshukova, **S.S. Bauman**, I.O. Kuz // The IX Annual International Scientific-Practical Conference. Medical Pressing Questions. - Baku, Azerbaijan, - 2020. P. 5. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, написання і підготовка публікації до друку).*
12. Шешукова О.В. Стоматологічна захворюваність у дітей хворих на хронічний гастродуоденіт. / О.В. Шешукова, **С.С. Бауман**. // Матер. Всеукр. наук.-практ. конф. Медична наука в практику охорони здоров'я. – Полтава, - 2020. С. 10 - 11.
13. **Bauman S.S.** Dental profile of children with chronic gastroduodenitis. International scientific and practical conference. / **S.S. Bauman**, O.V Sheshukova, S.O. Stavytskyi. // New trends and unresolved issues of preventive and clinical medicine. - Lublin, Republic of Poland, - 2020. P. 21 - 24. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, написання і підготовка публікації до друку).*
14. Sheshukova O. The level of interleukin-18, 1B, 10 in the oral fluid primary school children with chronic catarrhal gingivitis and somatic diseases. / Sheshukova O., Kuz I., **Bauman S.** // Матеріали міжнародної наук.-практ. конференції «Досягнення медичної науки як чинник стабільності розвитку медичної практики». – Дніпро, - 2021. С.52 – 54. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, написання і підготовка публікації до друку).*
15. Sheshukova O. The level of interleukin-18, 1B, 10 in the oral fluid primary school children with chronic catarrhal gingivitis and somatic diseases. / Sheshukova O., Kuz I., **Bauman S.** // Матеріали міжнародної наук.-практ. конференції «Сучасні тенденції та перспективи розвитку стоматологічної освіти, науки та практики». – Харків, - 2021. С.52 – 54. *(Особистий внесок*

здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, написання і підготовка публікації до друку).

16. Пат. UA 130471. Спосіб доклінічного визначення вірогідності запалення тканин пародонту у дітей. / О.В Шешукова, Г.А. Єрошенко, В.П. Труфанова, К.С. Казакова, **С.С Бауман**, Т.В. Поліщук; опубл. 10.12.2018. - Бюл. № 23. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, підготовка публікації до друку).*
17. Свід. UA 102078. Алгоритм лікування хронічного катарального гінгівіту дітей віком 6-12 років з хронічним гастродуоденітом. / **С.С Бауман**, О.В Шешукова, В.П. Труфанова; опубл. 27.01.2021. *(Особистий внесок здобувача: набір матеріалу, аналіз результатів, підготовка публікації до друку).*

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення дисертаційної роботи викладено й обговорено на: обласній науково-практичній конференції „Сучасні методи профілактики та лікування в дитячій стоматології” (Полтава 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до профілактики, діагностики та лікування захворювань тканин пародонта і слизової оболонки порожнини рота» (Тернопіль 2018), міжнародній науково-практичній медичній конференції «Сучасна медицина: тенденції та перспективи розвитку» (Жешув 2018), обласній науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої стоматології», присвяченій пам’яті к.мед.н., доцента Павленко Л.Г. (Полтава 2018), обласній науково-практичній конференції «Сучасні досягнення в дитячій стоматології», (Полтава 2019), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в сучасній стоматології» (Івано-Франківськ 2020), науково-практичній конференції з міжнародною участю "Сучасні аспекти теоретичної та практичної стоматології" (Чернівці 2020), науково-практичній конференції з міжнародною участю « The IX Annual International Scientific-Practical Conference “Medicine Pressing Questions” (Baku 2020), всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров’я» (Полтава 2020).



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
роботи Буковинського державного
медичного університету

доцент І.В. Геруш

6 листня

2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Оцінка впливу лікувально-профілактичного комплексу на стан тканин пародонту та місцевого імунітету у дітей з хронічним катаральним гінгівітом, хворих на хронічний гастродуоденіт».
2. **Установа, автори:** Українська медична стоматологічна академія, кафедра дитячої стоматології, здобувач С.С. Бауман.
3. **Джерело інформації:** Бауман С. С. Оцінка впливу лікувально-профілактичного комплексу на стан тканин пародонту та місцевого імунітету у дітей з хронічним катаральним гінгівітом, хворих на хронічний гастродуоденіт / Бауман С. С., Шешукова О. В. // Вісник проблем біології і медицини // Полтава. – 2020. - № 4(158). – С. 325-329.
4. **Впроваджено:** в навчальний процес на кафедрі стоматології дитячого віку Буковинського державного медичного університету.
5. **Включено:** в матеріали лекцій та практичних занять для студентів, лікарів-інтернів.
6. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження в навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів та лікарів-інтернів з питань особливостей ефективності запропонованого комплексу лікування і профілактики хронічного катарального гінгівіту в дітей з гастродуоденітом.
7. **Термін впровадження:** з 2020 р., продовжує впроваджуватись.
8. **Обговорено і затверджено:** на засіданні кафедри стоматології дитячого віку Буковинського державного медичного університету (протокол № 31 від 30.11.2020 р.).
9. **Зауваження та пропозиції:** зауважень не має.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри стоматології дитячого віку
д.мед.н., проф.

О.І. Годованець

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
роботи Буковинського державного
медичного університету

доцент

І.В. Геруш

2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Стоматологічний статус дітей з хронічним гастродуоденітом».
2. **Установа, автори:** Українська медична стоматологічна академія, кафедра дитячої стоматології, здобувач С.С. Бауман.
3. **Джерело інформації:** Шешукова О. В. Стоматологический статус детей с хроническим гастродуоденитом / Шешукова О. В., Бауман С. С. // Вісник проблем біології і медицини // Полтава. – 2020. - № 3(157). – С. 370-373.
4. **Впроваджено:** в навчальний процес на кафедрі стоматології дитячого віку Буковинського державного медичного університету.
5. **Включено:** в матеріали лекцій та практичних занять для студентів, лікарів-інтернів.
6. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження в навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів та лікарів-інтернів з питань особливостей стоматологічного статусу та перебігу хронічного катарального гінгівіту в дітей молодшого шкільного віку із хронічним гастродуоденітом.
7. **Термін впровадження:** з 2020 р., продовжує впроваджуватись.
8. **Обговорено і затверджено:** на засіданні кафедри стоматології дитячого віку Буковинського державного медичного університету (протокол № 31 від 30.11.2020 р.).
9. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри стоматології дитячого віку
д.мед.н., проф.

О.І. Годованець

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

з науково-педагогічної роботи

Української медичної

стоматологічної академії

Дворник В.М.



20__ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Стоматологічний статус дітей з хронічним гастродуоденітом.
 2. **Установа, автори:** Українська медична стоматологічна академія, кафедра дитячої стоматології, здобувач Бауман С.С.
 3. **Джерела інформації:** Шешукова О.В. Стоматологічний статус дітей з хронічним гастродуоденітом / О.В.Шешукова, С.С.Бауман // Вісник проблем біології і медицини. - №3(157). – С.370-373.
 5. **Впроваджено:** в учбовий процес кафедри дитячої терапевтичної стоматології з профілактикою стоматологічних захворювань Української медичної стоматологічної академії.
 6. **Термін впровадження:** березень 2020 року – листопад 2020 року.
- Цей акт складений у тому, що у березні 2020 року – листопаді 2020 року на кафедрі дитячої терапевтичної стоматології з профілактикою стоматологічних захворювань впроваджено спосіб визначення функціональної компоненти структурно-функціональної кислотостійкості емалі зубів О.В.Шешукової, С.С.Бауман у матеріали практичних занять студентів 4 курсу «Етіологія та патогенез карієсу. Розповсюдженість та інтенсивність карієсу в дітей у віковому аспекті. Чинники, що впливають на рівень захворюваності карієсом» та 5 курсу «Клініка, діагностика, диференційна діагностика, лікування катарального, гіпертрофічного, виразково-некротичного гінгівітів у дітей» для студентів 5 курсу. Інформація щодо особливостей стоматологічного статусу дітей з

хронічним гастродуоденітом дозволяє визначати ризик карієсу зубів з метою обґрунтування диференційованих профілактичних заходів.

Результати дослідження обговорені на кафедральному засіданні (протокол №6 від 11.11.2020р.) та рекомендовані до впровадження в навчальний процес.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри дитячої стоматології
з профілактикою стоматологічних захворювань

Української медичної
стоматологічної академії

доктор медичних наук, професор



Каськова Л.Ф.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор Національної
медичної академії післядипломної
освіти імені П.Л. Шупіка



Проректор НАМН України
д.мед.н., професор Ю.П. Вдовиченко
_____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Стоматологічний статус дітей з хронічним гастродуоденітом».
2. **Установа, автори:** Українська медична стоматологічна академія, кафедра дитячої стоматології, здобувач С.С. Бауман.
3. **Джерело інформації:** Шешукова О. В. Стоматологический статус детей с хроническим гастродуоденитом / Шешукова О. В., **Бауман С. С.** // Вісник проблем біології і медицини // Полтава. – 2020. - № 3(157). – С. 370-373.
4. **Впроваджено:** в навчальний процес на кафедрі стоматології дитячого віку Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупіка.
5. **Включено:** в матеріали лекцій та практичних занять для лікарів-інтернів, слухачів.
6. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження в навчальному процесі дозволяє поглибити знання лікарів-інтернів, лікарів-стоматологів з питань особливостей стоматологічного статусу та перебігу хронічного катарального гінгівіту в дітей молодшого шкільного віку із хронічним гастродуоденітом.
7. **Термін впровадження:** з 2020р., продовжує впроваджуватись.
8. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри стоматології дитячого віку
д.мед.н., доцент.



І.О. Трубка

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар КП «Полтавський обласний
 центр стоматології –стоматологічна клінічна поліклініка
 Полтавської обласної ради»
 Скрипников П.М.
 « 16 » вересень 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оцінка впливу лікувально-профілактичного комплексу на стан тканин пародонту та місцевого імунітету у дітей з хронічним катаральним гінгівітом, хворих на хронічний гастродуоденіт.

Найменування пропозиції для впровадження

2. Українська медична стоматологічна академія, вул. Шевченка 23, Полтава, Україна 36011, Бауман С.С., Шешукова О.В.,

Установа-розробник, його поштова адреса, П.І.П. авторів

3. Джерела інформації: Стаття Бауман С. С. Оцінка впливу лікувально-профілактичного комплексу на стан тканин пародонту та місцевого імунітету у дітей з хронічним катаральним гінгівітом, хворих на хронічний гастродуоденіт / Бауман С. С., Шешукова О. В. // Вісник проблем біології і медицини // Полтава. – 2020. - № 4(158). – С. 325-329.

4. Впроваджено по плану впровадження 2020 р.

КП «Полтавський обласний центр стоматології –стоматологічна клінічна поліклініка Полтавської обласної ради»

Найменування лікувально-профілактичної установи

5. Строки впровадження: вересень 2020 р. – вересень 2021 р.

6. Загальна кількість спостережень 50

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, що містяться в джерелі інформації.

Показники	По даним	
	Розробників	Організація, що впроваджує
Скорочення		
- строків лікування	14 днів	14 днів
- тимчасової неприцездатності		
Зменшення		
- летальності		
- інвалідності		
- захворюваності	Збільшення терміну ремісії на 20%	Збільшення терміну ремісії на 20%
- частота розходження діагнозів		
- економічні показники	Зменшення витрат на 20%	Зменшення витрат на 20%

8. Зауваження, пропозиції: немає.

Головний лікар КП «Полтавський обласний центр стоматології –стоматологічна клінічна поліклініка Полтавської обласної ради»



Скрипников П.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор Української
Медичної стоматологічної академії

д.мед.н., професор В.М. Дворник

*7 Березня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Стоматологічний статус дітей з хронічним гастродуоденітом».
2. **Установа, автори:** Українська медична стоматологічна академія, кафедра дитячої стоматології, здобувач С.С. Бауман.
3. **Джерело інформації:** Шешукова О. В. Стоматологічний статус дітей з хронічним гастродуоденітом / Шешукова О. В., Бауман С. С. // Вісник проблем біології і медицини // Полтава. – 2020. - № 3(157). – С. 370-373.
4. **Впроваджено:** в навчальний процес на кафедрі дитячої стоматології Української медичної стоматологічної академії.
5. **Включено:** в матеріали лекцій та практичних занять для лікарів-інтернів та слухачів циклів стажування та спеціалізації з фаху «Дитяча стоматологія».
6. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження в навчальному процесі дозволяє поглибити знання лікарів з питань особливостей стоматологічного статусу та перебігу хронічного катарального гінгівіту в дітей молодшого шкільного віку із хронічним гастродуоденітом. Результати дослідження обговорені на засіданні кафедри (протокол № 6 від 02.11.2020р.) та рекомендовані до впровадження в навчальний процес.
7. **Термін впровадження:** з 2020 р., продовжує впроваджуватись.
8. **Зауваження та пропозиції:** зауважень не має.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри дитячої стоматології
д.мед.н., проф.

О.В. Шешукова

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Оцінка впливу лікувально-профілактичного комплексу на стан тканин пародонту та місцевого імунітету у дітей з хронічним катаральним гінгівітом, хворих на хронічний гастродуоденіт».
2. **Установа, автори:** Українська медична стоматологічна академія, кафедра дитячої стоматології, здобувач С.С. Бауман.
3. **Джерело інформації:** Бауман С. С. Оцінка впливу лікувально-профілактичного комплексу на стан тканин пародонту та місцевого імунітету у дітей з хронічним катаральним гінгівітом, хворих на хронічний гастродуоденіт / Бауман С. С., Шешукова О. В. // Вісник проблем біології і медицини // Полтава. – 2020. - № 4(158). – С. 325-329.
4. **Впроваджено:** в навчальний процес на кафедрі дитячої стоматології Української медичної стоматологічної академії.
5. **Включено:** в матеріали лекцій та практичних занять для лікарів-інтернів та слухачів циклів стажування та спеціалізації з фаху «Дитяча стоматологія».
6. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження в навчальному процесі дозволяє поглибити знання лікарів з питань особливостей стоматологічного статусу та перебігу хронічного катарального гінгівіту в дітей молодшого шкільного віку із хронічним гастродуоденітом. Результати дослідження обговорені на засіданні кафедри (протокол № 7 від 26.11.2020р.) та рекомендовані до впровадження в навчальний процес.
7. **Термін впровадження:** з 2020 р., продовжує впроваджуватись.
8. **Зауваження та пропозиції:** зауважень не має.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри дитячої стоматології
д.мед.н., проф.

О.В. Шешукова



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Стоматологічний статус дітей з хронічним гастродуоденітом
Найменування пропозиції для впровадження _____
2. Українська медична стоматологічна академія, вул. Шевченка 23, Полтава, Україна 36011, Шешукова О.В., Бауман С.С.
Установа-розробник, його поштова адреса, П.І.П. авторів
3. Джерела інформації: Стаття Шешукова О. В. Стоматологический статус детей с хроническим гастродуоденитом / Шешукова О. В., Бауман С. С. // Вісник проблем біології і медицини // Полтава. – 2020. - № 3(157). – С. 370-373.
4. Впроваджено по плану впровадження 2020 р.
КП «МДКСП ПМР»
Найменування лікувально-профілактичної установи _____
5. Строки впровадження: вересень 2020 р. – вересень 2021 р.
6. Загальна кількість спостережень 50
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, що містяться в джерелі інформації.

Показники	По даним	
	Розробників	Організація, що впроваджує
Скорочення		
- строків лікування	5-7 дні	5-7 дні
- тимчасової непрацездатності		
Зменшення		
- летальності		
- інвалідності		
- захворюваності	Зниження на 20%	Зниження на 20%
- частота розходження діагнозів		
- економічні показники	Зменшення витрат на 20%	Зменшення витрат на 20%

8. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:
Директор КП «МДКСП ПМР»

В.І. Харченко



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оцінка впливу лікувально-профілактичного комплексу на стан тканин пародонту та місцевого імунітету у дітей з хронічним катаральним гінгівітом, хворих на хронічний гастродуоденіт.

Найменування пропозиції для впровадження

2. Українська медична стоматологічна академія, вул. Шевченка 23, Полтава, Україна 36011, Бауман С.С., Шешукова О.В.

Установа-розробник, його поштова адреса, П.І.П. авторів

3. Джерела інформації: Стаття Бауман С. С. Оцінка впливу лікувально-профілактичного комплексу на стан тканин пародонту та місцевого імунітету у дітей з хронічним катаральним гінгівітом, хворих на хронічний гастродуоденіт / Бауман С. С., Шешукова О. В. // Вісник проблем біології і медицини // Полтава. – 2020. - № 4(158). – С. 325-329.

4. Впроваджено по плану впровадження 2020 р.
КП «МДКСП ПМР»

Найменування лікувально-профілактичної установи

5. Строки впровадження: вересень 2020 р. – вересень 2021 р.

6. Загальна кількість спостережень 50

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, що містяться в джерелі інформації.

Показники	По даним	
	Розробників	Організація, що впроваджує
Скорочення		
- строків лікування	14 днів	14 днів
- тимчасової непрацездатності		
Зменшення		
- летальності		
- інвалідності		
- захворюваності	Збільшення терміну ремісії на 20%	Збільшення терміну ремісії на 20%
- частота розходження діагнозів		
- економічні показники	Зменшення витрат на 20%	Зменшення витрат на 20%

8. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:
Директор КП «МДКСП ПМР»

В.І. Харченко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету
д.мед.н., професор І.П. Вакалюк

2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** спосіб лікування і профілактики хронічного катарального гінгівіту у дітей, хворих на хронічний гастродуоденіт.
2. **Установа, автори:** Українська медична стоматологічна академія, кафедра дитячої стоматології, здобувач Бауман С.С.
3. **Джерело інформації:** Бауман С.С. Оцінка впливу лікувально-профілактичного комплексу на стан тканин пародонту та місцевого імунітету у дітей з хронічним катаральним гінгівітом, хворих на хронічний гастродуоденіт / С.С. Бауман, О.В. Шешукова // Вісник проблем біології і медицини. – 2020. – № 4 (158). – С. 325-329.
4. **Впроваджено:** у навчальний процес на кафедрі дитячої стоматології Івано-Франківського національного медичного університету.
5. **Включено:** у матеріали лекцій і практичних занять.
6. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження в навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів щодо ефективності запропонованого комплексу лікування і профілактики хронічного катарального гінгівіту в дітей з гастродуоденітом.
7. **Термін впровадження:** із 2020 р., продовжує впроваджуватися.
8. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

к.мед.н., доцент кафедри дитячої стоматології
ІФНМУ



Ю.В. Оксисюк