

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО КубГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ)

На правах рукописи

ГУЛЕНКО Ольга Владимировна

**СТРАТЕГИЯ КОМПЛЕКСНОЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ
ДЕТЯМ С ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

14.01.14 – стоматология

03.01.04 – биохимия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Гайворонская Татьяна Владимировна;

Заслуженный деятель науки РФ,

доктор медицинских наук, профессор

Быков Илья Михайлович

Краснодар – 2019

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	6
Глава 1. Обзор литературы	28
1.1. Психоневрологические заболевания в детском возрасте: эпидемиология, современные представления об этиологии и факторах риска, классификация, особенности клинических проявлений, уровень комплаенса у детей с основными психоневрологическими заболеваниями	28
1.2. Стоматологическая патология у детей с психоневрологическими заболеваниями, современные представления о причинах её возникновения	37
1.3. Организация стоматологической помощи детям с психоневрологическими заболеваниями в России и за рубежом	42
1.4. Кариез зубов и болезни пародонта как наиболее распространённые представители стоматологической патологии и промоутеры прочих нозологических форм патологии челюстно-лицевой области	45
1.5. Современные представления о роли микроорганизмов в развитии и прогрессировании кариеса и болезней пародонта	51
1.6. Альтернативные мнения об этиологии кариеса и пародонтита	54
1.7. Врожденные пороки развития нервной системы и стоматологическая патология	56
1.8. Генетические факторы, влияющие на индивидуальную восприимчивость к кариесу зубов	59
1.9. Биомаркеры окислительного стресса ротовой жидкости: клиническое и диагностическое применение	66

Глава 2. Материалы и методы исследования	75
2.1. Качественная и количественная характеристика исследования	75
2.2. Основные методы обследования стоматологической патологии у основной и контрольной группы, индексная оценка и клиническая интерпретация	79
2.2.1. Выявление терапевтической патологии	80
2.2.2. Выявление хирургической патологии	96
2.2.3. Выявление ортодонтической патологии	99
2.3. Дополнительные методы обследования пациентов группы ПНЗ и КГ	101
2.3.1. Рентгенографическое исследование	101
2.3.2. Биохимические исследования	104
2.3.2.1. Методы изучения показателей иммунной и прооксидантно-антиоксидантной систем ротовой полости у детей с ПНЗ и контрольной группы в различных возрастных группах	104
2.3.2.2. Методы исследования физико-химических показателей ротовой полости у детей с ПНЗ и контрольной группы в различных возрастных группах	109
2.3.3. Молекулярно-генетическое исследование	111
2.4. Социологические методы исследования	113
2.4.1. Метод анализа медицинских карт участников основной группы исследования	113
2.4.2. Метод анкетирования	114
2.5. Статистические методы исследования	119
Глава 3. Результаты исследований	121
3.1. Анализ терапевтической патологии в основной и контрольной группах исследования	121

3.1.1. Заболевания твёрдых тканей зубов, индексная оценка, экспресс-диагностика	122
3.1.2. Заболевания пародонта, индексная оценка, экспресс-диагностика	151
3.1.3. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ	155
3.1.4. Функциональные нарушения в полости рта у детей основной и контрольной групп исследования	159
3.2. Анализ хирургической патологии в основной и контрольной группах исследования	165
3.3. Анализ ортодонтической патологии в основной и контрольной группах исследования	178
3.4. Медико-социальное анкетирование участников основной и контрольной групп исследования для выявления социально-экономических детерминант стоматологической патологии	186
3.5. Анализ фармакологической нагрузки (превалирующие группы препаратов для лечения психоневрологических заболеваний) по данным школьных медицинских карт	196
3.6. Результаты антиоксидантной терапии при лечении стоматологических заболеваний у детей с психоневрологическими заболеваниями	202
3.7. Разработка и тестирование системы «Визуальных нарративов» – коммуникативного сегмента адаптации детей с психоневрологическими заболеваниями к стоматологическому лечению	209
3.8. Исследование роли полиморфных вариантов генов цитокинов в развитии кариеса зубов у детей основной и контрольной группы исследования	219
3.9. Исследование биохимических показателей ротовой жидкости у детей с психоневрологическими заболеваниями и контрольной группы	232

3.9.1. Изменение биохимических показателей ротовой жидкости у детей с психоневрологическими заболеваниями и контрольной группой в разных возрастных периодах	233
3.9.2. Функционирование прооксидантно-антиоксидантной системы в ротовой жидкости у детей с психоневрологическими патологией и контрольной группы в возрасте от 7 до 12 и от 13 до 17 лет	243
3.9.3. Исследование факторов гуморальной защиты в ротовой жидкости у детей с психоневрологическими заболеваниями и контрольной группы в возрасте от 7 до 12 и от 13 до 17 лет	262
3.9.4. Оценка взаимосвязи различных биохимическими факторов ротовой жидкости у детей с психоневрологической патологией и контрольной группы в разных возрастных периодах	272
Глава 4. Заключение	278
Выводы	305
Практические рекомендации	307
Список сокращений	309
Список литературы	311
Приложения	373

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. В настоящее время во всём мире наблюдается увеличение числа пациентов, в том числе детей, с «другими» возможностями, что создает потребность в знании каждой из патологий и сопутствующего стоматологического статуса для достижения эффективности лечения [Баранов А.А. и соавт., 2012; Гусейнова М.Х. и соавт., 2013; Гузева В.И. и соавт., 2014; Голиков Н.А., 2015; Филиппова Н.В. и соавт., 2015]. По данным Голикова Н.А. (2015) в структуре детской инвалидности в России доминируют (более 60 %) именно психоневрологические заболевания (ПНЗ). Дети с ПНЗ (умственная отсталость (УО), аутизм, синдром Дауна (СД), шизофрения, детский церебральный паралич в сочетании с эпилепсией, УО, задержкой психического развития (ЗПР) или расстройствами аутистического спектра (РАС)), сталкиваются с вынужденными ограничениями во всех сферах жизни, а именно: в интеллектуальном, физическом и социальном функционировании [Гузева В.И. и соавт., 2009, 2014; Сабгайда Т.П. и соавт., 2012; Семина В.И. и соавт., 2015; Гажва С.И. и соавт., 2018; Anders P.L. et al., 2010; Al Habashneh R. et al., 2012]. Исследования последнего десятилетия выявили факт того, что качество жизни, связанное со здоровьем полости рта, в значительной степени зависит от полноценности стоматологического обследования и уровня оказываемой стоматологической помощи [Косюга С.Ю. и соавт., 2016]. Качество жизни – это многоплановое понятие, концептуально представленное субъективной оценкой состояния здоровья, в том числе полости рта, функционального и эмоционального благополучия, удовлетворенности заботой [Батышева Т.Т. и соавт., 2012; Кононова А.Е., 2016]. Измерение качества жизни при стоматологической патологии у ребенка облегчает оценку состояния здоровья полости рта и эффективности его лечения, что, однако, у детей с ПНЗ, в силу часто встречающегося интеллектуального дефицита, возможно провести лишь через «призму» восприятия родителей/опекунов [Вольская Е.А., 2013;

Чвякин В.А. и соавт., 2014; Беликова А.А., 2015; Vaumbusch J. et al., 2014]. Ранее проведенные исследования показывают, что хорошее здоровье полости рта, подразумевающее отсутствие стоматологической патологии, является важным аспектом общего состояния здоровья, особенно значимым для детей с «другими» возможностями [Avraamova O.G. et al., 2016; Bekkema N. et al., 2016; Цинченко Г.М., 2018].

Плохая гигиена полости рта вызывает проблемы с эстетикой и общением, что имеет серьезные биологические, психологические и социальные последствия [Тарасова Н.В. и соавт., 2014]. К сожалению, адекватный уход за полостью рта входит в число наиболее игнорируемых медицинских потребностей этого контингента [Ткаченко Е.С. и соавт., 2017; Bassoukou I.N. et al., 2009]. Стоматологическое здоровье детей с ПНЗ может быть утрачено из-за непосредственно коморбидной патологии или, что наиболее более вероятно, из-за их ограниченного доступа к стоматологической помощи ввиду разного рода причин [Искоростенская О.В. и соавт., 2014; Тарасова Н.В. и соавт., 2014; Данилова М.А. и соавт., 2017; Diab H.A. et al., 2017]. Тем не менее, правильная стратегия, четкая коммуникация врачей всех специальностей, государственная поддержка и всесторонняя оценка ограничений на стоматологические услуги, способны нивелировать или контролировать большинство факторов риска возникновения стоматологических заболеваний у детей с ПНЗ [Косюга С.Ю. и соавт., 2016; Субботин С.И. и соавт., 2016; Цинченко Г.М., 2018; Cohen L. et al., 2017; Grier E. et al., 2018].

Дети с психоневрологическими заболеваниями имеют «особые» потребности в медицинской помощи, в частности, стоматологической [Макаров И.В., 2013; Волобуев В.В., 2017; Скрипник Ю.В. и соавт., 2017; Diéguez-Pérez M. et al., 2016]. Однако детские стоматологи, не имеющие специальной подготовки и знаний особенностей данного вида коморбидной патологии, сталкиваются с серьезными проблемами при лечении: выбор наиболее оптимального вида обезболивания, тайминга проводимых манипуляций одного посещения, понимания возможных рисков при

проведении тех или иных манипуляций, особенности контроля безопасности лечения, техники адаптации к санации и методов повышения стоматологического комплаенса и прочее.

Однако не только отсутствие специальной подготовки детских стоматологов ограничивает детей с психоневрологическими заболеваниями в доступе к коморбидно ориентированной стоматологической помощи. Низкий уровень стоматологического комплаенса [Солондаев В.В. и соавт., 2011; Наумова, Е.А. и соавт., 2012; Елизарова В.М., Баширова Н.В., 2012; Скрипник Ю.В., 2014; Волобуев В.В., 2017; Grier E. et al., 2018] подразумевает диаметрально противоположные стандарты оказания стоматологической помощи детям с ПНЗ: организационный тайминг приёмов, наличие понятия «адаптационного приёма» с прилагающемся к нему «тренажёрным» креслом, создание специальной доступной стоматологической среды с отсутствием излишних световых, звуковых триггеров, пересчёт оценки манипуляций в УЕТ, комплексная работа команды «детский стоматолог-невролог-детский психолог-педиатр» [Прохно О.И., 2012; Куруптурсунов А.А., 2014; Касибина А.Ф., 2014, 2016; Косюга С.Ю. и соавт., 2016; Delli K. et al., 2013]. Отечественные стандарты оказания стоматологической помощи по-прежнему ориентированы на детей, не имеющих физических и/или интеллектуальных ограничений.

В международных научных базах данных имеется множество отчетов об исследованиях здоровья полости рта, проведенных у детей с ПНЗ, однако, в силу отличий по объему выборки, методикам исследований, единицам измерений, клиническим классификациям, социально-экономическим характеристикам стран/регионов проживания участников исследования, приведённые в отчётах данные значительно отличаются, что не позволяет провести качественный поиск корреляций и способствует формированию ошибочных выводов [Михейкина О.В., 2012; Орел В.И. и соавт., 2015; Kumar S. et al., 2014].

Практически все исследования единодушны во мнении о критически низких показателях гигиены полости рта у детей с ПНЗ, что объясняется вполне объективными и понятными причинами: низкий уровень понимания поставленной задачи в связи со сниженным интеллектом, нарушения мелкой и крупной моторики, недостаточная или полное отсутствие родительской мотивации и участия в преодолении физических ограничений, социально-экономический уровень семей, влияющий на качественный и количественный выбор средств гигиены полости рта, отсутствие эмпатии со стороны медицинского персонала и специализированной подготовки для реализации особых стоматологических потребностей данного контингента [Петерсен П.Э. и соавт., 2017]. Поэтому качество проведения стандартных гигиенических мероприятий в домашних условиях напрямую коррелирует со степенью тяжести психоневрологических заболеваний и значимостью интеллектуального дефицита [Османов С.Э., 2010; Митронин А.В. и соавт., 2013; Espinoza K.M. et al., 2016]. Однако ряд исследователей утверждает, что адекватная гигиена полости рта детей с ПНЗ не выступает в роли гаранта стоматологического здоровья [Мухамеджанова Л.Р. и соавт., 2012; Fahlvik-Planefeldt Ch. et al., 2001], что подразумевает возможное участие иных, дополнительных и не менее важных механизмов развития патологии полости рта, вероятно, связанных с особенностями обсуждаемого коморбидного фона.

Большая часть работ, размещенных на платформах PubMed/Medline, Scopus и Cochrane Library, и посвященных проблеме стоматологической заболеваемости у детей с ПНЗ, схожи во мнении о её высоком уровне. Так, например, лишь некоторые исследователи утверждают, распространенность заболеваемости кариесом зубов у детей с ПНЗ ниже, чем в группе контроля [Bassoukou I.H. et al., 2009; Davidovich E. et al., 2010; Jaber M.A., 2011; Rai K. et al., 2012; Al Habashneh R., et al., 2012; El Khabit A.A. et al., 2014; Deps T.D. et al., 2015]. Но большинство авторов считают распространённость кариеса у детей с ПНЗ значительно более высокой в сравнении с детьми без коморбидной

патологии [Османов С.Э., 2010; Савичук Н.О. и соавт., 2011; Тарасова Н.В. и соавт., 2014; Волобуев В.В., 2017; Хагурова С.Б., 2018; Rathnayake N., et al., 2013; Fakroon S. et al., 2015; Niedzielska E., et al., 2015; Seo E. et al., 2017].

Значительная часть исследований склонны считать болезни пародонта часто встречающейся патологией у детей с ПНЗ [Максимовский Ю.М. и соавт., 2009; Бутаева С.А., 2012; Авраимова О.Г. и соавт., 2016; Дониёрова Ф.А., 2017; Фарапонова Е.А., 2017; Гажва С.И., 2018; Jaber M.A., 2011; Mathias M.F. et al., 2011; Al Habashneh R. et al., 2012; Richa, et al., 2014; Singh S. et al., 2015; Zhou N. et al. 2018; Zhou N. et al., 2019]. Единственное найденное в базе данных PubMed исследование, противоречащее мнению большинства авторов, говорит о том, что существенных различий в оценке состояния десен не выявлено у детей с ПНЗ и группой контроля [Fahlvik-Planefeldt Ch. et al., 2001]. Такую высокую частоту заболеваний пародонта у детей с ПНЗ связывают с теми же факторами, которые предрасполагают к кариесу зубов и способствуют накоплению биопленки, а именно проблематичность проведения качественной ежедневной гигиены полости рта ввиду нарушений моторики и когнитивного дефицита, затрудняющего осуществление ухода другими лицами, пищевые особенности (мягкая, углеводистая пища), ротоглоточная моторная дисфункция, гипосаливация.

Лечение детей с ПНЗ связано с использованием в течение всей жизни психотропных веществ, дестабилизирующих вегетативную нервную систему [Османов С.Э., 2010; Савичук Н.О. и соавт., 2011; Тарасова Н.В. и соавт., 2014]. Частым побочным эффектом психотропной терапии является формирование сенсорных нарушений, что нивелирует количество жалоб и болевых синдромов у таких детей и косвенно увеличивает интенсивность и распространённость стоматологической патологии [Бутаева С.А., 2012; Дониёрова Ф.А., 2017; Гажва С.И., 2018]. Ряд авторов, в поиске этиологии заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта у детей с ПНЗ, не считают нужным учитывать фактор психотропной терапии, степень тяжести и стаж основного заболевания [Елизарова В.М. и соавт., 2012; Скрипник Ю.В. и соавт., 2017].

Кариес и преждевременная потеря временных зубов могут привести к вторичным деформациям и неправильному прикусу в постоянном зубном ряду [Кольшклина М.С. и соавт., 2017; Сунцов В.Г., 2017; Vellappally S. et al., 2014]. Сообщается, что распространенность неправильного прикуса выше среди детей с физическими и / или умственными недостатками по сравнению со здоровыми детьми [Рублева И.А. и соавт., 2009, 2010]. Данилова М.А с соавторами (2017) установила связь наиболее тяжёлых зубочелюстных аномалий с ДЦП. Хотя исследования изучали распространенность неправильного прикуса среди детей с ПНЗ [Рублева И.А. и соавт., 2009, 2010; Залазаева Е.А. и соавт., 2012], связь аномалий окклюзии и высокой распространённости кариеса у детей с ПНЗ до настоящего времени не подтверждалась.

Большое количество авторов обзоров упоминает и о других встречающихся стоматологических проблемах у исследуемой категории детей, а именно: травмы зубов, аномалии зубов, некариозные поражения, бруксизм [El Khabit A.A. et al., 2014; Bartolomé-Villar B. et al., 2016; Diéguez-Pérez M. et al., 2016; Zhou N. et al., 2018, 2019]. В обзорах литературы [Ghaith B. et al., 2017; Torales J. et al. 2017] упоминается о том, что аномалии формы очень распространены как у временных, так и постоянных зубов, а у пациентов с синдромом Дауна зубные аномалии встречаются с частотой, в пять раз превышающей этот показатель в здоровой популяции. Во временном прикусе, наиболее часто, первичная адентия представлена боковыми резцами, в то время как в постоянном прикусе наиболее часто подвержены первичной адентии третьи моляры, вторые премоляры и боковые резцы в указанной последовательности [Sixou J.-L. et al., 2017]. Согласно данным Palaska P.K. et al. (2017), наиболее распространенными аномалиями, связанным с аутизмом, умственной отсталостью и синдромом Дауна являются вариации числа зубов и морфологии: часто наблюдаются боковые резцы конической формы, резцы «лопатообразной» формы и тауродонтизм. По мнению тех же авторов, у таких детей прорезывание зубов

задерживается, либо происходить в необычном порядке, а активность и распространённость кариозного процесса не отличается от показателей группы детей без коморбидной патологии [Palaska P.K. et al., 2017].

Несмотря на достаточно большое количество информации о клинических проявлениях основных стоматологических заболеваний у детей с ПНЗ, механизмы их возникновения и развития, по-прежнему, формулируются на уровне гипотез и предположений. Так, стоматологическую патологию у детей с ПНЗ некоторые исследователи считают звеном патогенеза перинатальной патологии нервной системы [Менделевич Б.Д., 2009; Елизарова В.М. и соавт., 2012; Сабгайда Т.П. и соавт., 2012]. Детям с тяжелыми формами ДЦП, характерна высокая интенсивность кариозных поражений. С большой долей вероятности считается, что причина этого в «поражающих» факторах, вызывающих нарушения гистоорганогенеза и процессов минерализации зубов, действующих на разных стадиях пренатального развития. [Менделевич Б.Д., 2009; Елизарова В.М. и соавт., 2012; Сабгайда Т.П. и соавт., 2012].

Выявление вероятных генетических факторов, способствующих формированию врождённых пороков развития ЦНС, проводится в процессе многочисленных исследований [Shang Y. et al., 2009; Pillas D. et al., 2010; Van G. M.M.H.J. et al., 2010; John D. Bartlett et al., 2011; Wang J. et al., 2011; Katsuragi Y. et al., 2013]. Наиболее значительный вклад в формирование и развитие дефектов нервной трубки (ДНТ) вносят генетические и экологические факторы [Shang Y. et al., 2009; Van G. M.M.H.J. et al., 2010]. Wang J. с соавторами (2011) впервые выявил связь между закладкой ДНТ и I/D полиморфизмом (45-bp) в 3'-UTR гена UCP2, кодирующим разобщающий белок 2 и являющимся разновидностью семейства митохондриальных «белков-переносчиков анионов»: частоты аллелей I и генотипов I/D и II были значительно выше в основной группе исследования. К похожему выводу пришла Минайчева Л.И. с соавторами (2009), справедливо полагая,

что полиморфизм гена UCP2 – потенциальный фактор риска развития дефектов нервной трубки. В формировании зуба, эпителия ротовой полости, нервной трубки и нервного гребня участвует эктодерма. Формирование зубных зачатков происходит в процессе взаимодействия эпителия полости рта и клеток эктомезенхимы нейрального гребня. Ротовая эктодерма служит основой для развития эмали с кутикулой. Эктодерма головного отдела нервного гребешка участвует в формировании прочих тканей зуба – дентина, пульпы, цемента и периодонта [Мутовин Г.Р., 2010]. Таким образом, стоматологические заболевания можно рассматривать как закономерный результат перинатальной патологии нервной системы, однако подобная связь патологии полости рта и психоневрологических заболеваний на сегодняшний день не считается доказанной [Тактаров В.Г., 2009; Елизарова В.М. и соавт., 2012; Сабгайда Т.П. и соавт., 2012].

Проводятся обширные исследования по поиску молекулярно-генетических маркеров кариеса с применением самых современных методов, включая как популяционные ассоциативные исследования, так и семейный анализ с применением анализа триад: папа-мама-ребенок, а также полногеномных ассоциативных исследований (GWAS). Установлен спектр маркеров кариеса, включающий гены, связанные с формированием зуба, дентина, формированием зубной эмали, иммунитета [Brancher J.A. et al., 2011; Yarat A. et al., 2011; Buczkowska-Radlińska J. et al., 2012; Olszowski T. et al., 2012; Gasse B. et al., 2013; Yang Y. et al., 2013]. O. Golonzhka и С. Kioussi с соавт. (2009) обнаружили неизвестный ранее ген (Stip2), контролирующей формирование белковых структур. Считается, что этот ген принимает участие в закладке и функционировании иммунной и нервной систем, в образовании эпителия и энамелобластов, включая регуляцию скорости их созревания [Cherrier T. et al., 2013].

Исследователи утверждают, что процесс развития зубов на всех этапах сочетается с ростом и развитием некоторых органов и систем: череп,

челюсти, уши, пальцы рук и ног, сердечно-сосудистая и центральная нервная система. Поэтому, умение контролировать работу таких генов позволит профилактировать и лечить ряд стоматологических заболеваний [Pillas D. et al., 2010; John D. Bartlett. et al., 2011; Wang J. et al., 2011; Katsuragi Y. et al., 2013; Hu J.C. et al., 2014]. Таким образом, изучение связи молекулярно-генетических маркеров генов с возникновением стоматологических заболеваний особенно актуально у детей с ПНЗ. Поиск достоверных маркеров кариеса зубов и заболеваний пародонта (основных стоматологических патологий) даст ключ к пониманию механизмов развития и к доклинической диагностике, что позволит прогнозировать, контролировать и снижать степень тяжести стоматологических заболеваний у детей ПНЗ [Pillas D. et al., 2010; Bartlett J.D. et al., 2013].

В отечественной и зарубежной литературе найдено ограниченное количество исследований, имеющих отношение к клинико-патогенетическим механизмам развития стоматологической патологии у детей с ПНЗ [Савичук Н.О., 2011; Rathnayake N. et al., 2013; Niedzielska E. et al., 2015; Seo E. et al., 2017].

Современные взгляды на этиопатогенез психоневрологических заболеваний говорят о ведущем участии окислительного стресса (ОС) в формировании и развитии данной патологии, причем накопление свободных радикалов выявляется на всех уровнях макроорганизма, в том числе, в полости рта [Нагорная Н.В. и соавт., 2010; Семина В.И. и соавт., 2015; Озорнин А.С. и соавт., 2017; Parisotto E.B. et al., 2014; Muniz F.W. et al., 2015; Tóthová L. et al., 2017]. Более ранние наши исследования [Волобуев В.В., 2017; Фарапонова Е.А., 2017; Хагурова С.Б., 2018] выявили очевидные дефекты функционирования про-/антиоксидантной системы на уровне ротовой полости у детей с ПНЗ, что можно квалифицировать как окислительный стресс в полости рта. Однако мало изучена роль местных факторов, в частности ионного и ферментативного баланса, процессов

перекисного окисления липидов, активности ферментов антирадикальной защиты в слюне детей с психоневрологическими заболеваниями и взаимосвязь местных изменений в ротовой жидкости с окислительным стрессом макроуровня [Salim S., 2014; Smaga I. et al., 2015]. Информативность, неинвазивность, экономическая привлекательность исследований ротовой жидкости [Diéguez-Pérez. et al., 2016; Kaczor-Urbanowicz K.E. et al., 2016] способствует приоритетности этого направления при индивидуальных и скрининговых обследованиях гомеостаза полости рта данного контингента. Патогенетические механизмы стоматологической патологии у детей с ПНЗ могут находиться в сфере изменения физико-химических свойств ротовой жидкости: снижение объёма продукции слюны, кислый рН ротовой жидкости, нарушение микробиоты ротовой полости [Бутаева С.А., Митронин А.В., 2012]. Ряд перекрёстных исследований, посвящённых измерению рН биоплёнки зуба, слюны и здоровья полости рта в целом [Ameer N. et al., 2012; Radha G. et al., 2016] говорят о том, что средние значения рН биоплёнки и слюны у детей с умственной отсталостью и синдромом Дауна значительно отличались от контроля – статистически значимый более низкий уровень рН и более высокая частота заболеваний пародонта и кариеса зубов.

Отдельные исследования показывают снижение уровня антиоксидантов и буферной ёмкости в ротовой жидкости у детей с ПНЗ в сравнении со здоровыми детьми [Bassoukou I.H. et al., 2009; Rai K. et al., 2012]. Снижение антиоксидантной защиты и бесконтрольность перекисного окисления липидов признаны важнейшими составляющими патогенеза психоневрологических болезней, сахарного диабета, заболеваний суставов, ЖКТ и стоматологической патологии [Нагорная Н.В., 2009]. Важнейшее значение имеет изменение антиоксидантного статуса у детей в связи с несовершенством работы практически всех органов и систем и, вследствие этого, нарушений ввиду воздействия различных внешних факторов [Нагорная Н.В., 2010]. На этом фоне

возникают системные и местные (полость рта) нарушения, а стоматологическая патология, вероятно, усиливает функциональные нарушения антиоксидантной системы, в результате чего «порочный круг» замыкается [Salim S., 2014]. Таким образом, изучение патобиохимических механизмов, индуцированных окислительным стрессом и лежащих в основе развития неврологического «дефицита» и повреждения органов полости рта, имеет теоретическую и практическую значимость для определения новых методов донозологической диагностики, патогенетического лечения и профилактики резидуальных явлений и осложнений, вызванных окислительным стрессом [Sudharani A Pyati. et al., 2018].

С учетом всего вышеизложенного является актуальным изучение механизмов формирования стоматологической патологии у детей с ПНЗ и патогенетическое обоснование новых подходов в профилактике, стоматологическом лечении и последующей пожизненной медико-социальной реабилитации данного контингента, включающих разработку инновационных неинвазивных методов диагностики и альтернативного стандарта оказания стоматологической помощи детям с ПНЗ.

Степень разработанности темы исследования. Из приведенного выше анализа наиболее авторитетных научных исследований становится очевидным ряд фактов:

1. Психоневрологическая заболеваемость в детском возрасте является нарастающей и актуальной проблемой в России и за рубежом, а окислительный стресс рассматривается как ведущий этиологический фактор её возникновения [Нагорная Н.В. и соавт., 2010; Денисова Е.Г. и соавт., 2011; Сабгайда Т.П., и соавт., 2012; Сопрунова И.В., 2012; Филлипова Н.В., 2014, 2015; Голиков Н.А., 2015; Семина В.И. и соавт., 2015; Озорнин А.С. и соавт., 2017; Parisotto E.V. et al., 2014; Muniz F.W. et al., 2015; Espinoza K.M. et al., 2016; Bekkema N., 2016; Tóthová L. et al., 2017].

2. Стоматологическая заболеваемость у детей с психоневрологическими заболеваниями интенсивна и разнообразна и затрагивает все нозологические формы стоматологической патологии, в том числе врождённую, однако данные различных исследований имеют значительные отличия [Искоростенская О.В., 2014; Пронина Л.А., 2015; Jaber M.A., 2011; Deps T.D. et al., 2015; Ghaith B. et al., 2017; Palaska P.K. et al., 2017; Sixou J.-L. et al., 2017; Torales J. et al., 2017].

3. Эффективность оказания стоматологической помощи пациентам с психоневрологическими заболеваниями в России и за рубежом достаточно низкая, чтобы являться одной из вероятных причин роста стоматологической заболеваемости у детей с ПНЗ [Османов С.Э., 2010; Горбатова М.А. и соавт., 2011; Вольская Е.А., 2013; Гусейнова М.Х. и соавт., 2013; Тарасова Н.В. и соавт., 2014; Касибина А.Ф., 2014, 2016; Беликова А.А. и соавт., 2015; Галеева Р.Р. и соавт., 2015; Шовкун Н.В. и соавт., 2016; Цинченко Г.М., 2018; Wilkinson J., 2012; Vaumbusch J., 2014; Bekkema N., 2016; Espinoza K.M. et al., 2016; McNeil K. et al., 2018].

4. Группа психоневрологических расстройств не является полностью однородной ни по этиологии, ни по приоритетности поражения тех или иных сфер нервной деятельности, однако ряд патогенетических механизмов и общность клинических проявлений позволяет объединить эти заболевания для исследования общих для данной когорты стоматологических проблем и поиска патогенетических обоснований необходимости создания других, особых стандартов оказания стоматологической помощи детям с ПНЗ [Елизарова В.М., Баширова Н.В., 2012; Баринов А.Н., 2012; Тарасова Н.В. и соавт., 2014; Семина В.И. и соавт., 2015; Salim S., 2014; Smaga I. et al., 2015; Niedzielska E. et al., 2015].

5. Управляемыми факторами риска развития стоматологических заболеваний у детей с ПНЗ крайне сложно «управлять» в силу особенностей коморбидной патологии, социально-экономического статуса пациентов и их семей и особенностей актуальных стандартов оказания стоматологической

помощи детям [Денисова Е.Г. и соавт., 2011; Размахнина Е.М. и соавт., 2015, 2016, 2018; Кононова А.Е., 2016; Петерсен П.Э. и соавт., 2017; Werneck R.I. et al., 2011; Divaris K. et al., 2012; Kumar S. et al., 2014; Meier T. et al., 2017].

6. Стоматологическая патология у детей с ПНЗ характеризуется ранним дебютом, агрессивным проявлением, высокой интенсивностью и резистентностью к лечению [Тактаров В.Г., 2009; Сабгайда Т.П. и соавт., 2012; Бутаева С.А., 2012; Елизарова В.М. и соавт., 2012; Дониёрова Ф.А., 2017; Гажва С.И., 2018].

7. Отсутствует чёткая и доказанная концепция этиологии и патогенеза стоматологической патологии у детей с ПНЗ, которая, по-видимому, включает ряд дополнительных механизмов, отсутствующих у здоровых детей [Савичук Н.О., 2011; Lazarevic V. et al., 2012; Rathnayake N. et al., 2013; Salim S., 2014; Smaga I. et al., 2015; Niedzielska E. et al., 2015; Seo E. et al., 2017].

8. Имеющиеся биохимические исследования при стоматологических заболеваниях у детей с ПНЗ фрагментарны, разрознены, с немногочисленными корреляционными анализами, а молекулярно-генетические исследования крайне немногочисленны и касаются, в основном, лишь детей с синдромом Дауна [Кузьмина Д.А., 2011; Бутаева С.А., Митронин А.В., 2012; Елизарова В.М., Баширова Н.В., 2012; Shang Y. et al., 2009; Pillas D. et al., 2010; Van G. M.M.H.J. et al., 2010; Wang J. et al., 2011; John D. Bartlett et al., 2011; Katsuragi Y. et al., 2013; Torales J. et al., 2017; Ghaith B. et al., 2017; Sudharani A Pyati. et al., 2018].

9. Отсутствуют данные о комплексных исследованиях, содержащих клиническую интерпретацию биохимических и молекулярно-генетических показателей у детей с ПНЗ [Salim S., 2014; Vieira A.R. et al., 2014; Gomez A., Nelson K.E., 2017; Abed. R.M. et al., 2017].

10. Аргументы, представленные в разделе «Актуальность» и «Обзор литературы», подтверждают необходимость дальнейших исследований в трёх основных направлениях: уточнение патогенетических механизмов

стоматологической патологии у детей с ПНЗ, разработка стратегий для улучшения восприятия ребенком с психоневрологическими заболеваниями рутинных стоматологических процедур и разработка эффективных протоколов профилактики, способных минимизировать потребность в стоматологической помощи детям с ПНЗ [Pillas D. et al., 2010; John D. Bartlett et al., 2011; Wang J. et al., 2011; Wang Q. et al., 2013; Katsuragi Y. et al., 2013; Hu J.C. et al., 2014].

Цель исследования: изучение механизмов формирования стоматологической патологии, разработка алгоритма ее лабораторной диагностики и обоснование перспектив развития приоритетных направлений профилактики и лечения, направленных на снижение уровня стоматологической заболеваемости у детей с психоневрологическими заболеваниями.

Задачи исследования:

1. Провести комплексную оценку стоматологической модальности у детей с психоневрологическими заболеваниями 7–17 лет г. Краснодара с оценкой профиля («вклада») врожденной стоматологической патологии.
2. Изучить факторы предрасположенности к основным стоматологическим заболеваниям детей с психоневрологической патологией на основании анализа местных и общих факторов риска.
3. Выявить и проанализировать наиболее значимые биохимические маркеры ротовой жидкости для экспресс-диагностики риска развития стоматологической патологии, персонификации лечебных стандартов, а также прогнозирования течения и исхода стоматологических заболеваний.
4. Изучить молекулярно-генетические маркеры кариеса (VNTR-полиморфизм генов IL1RN и IL4) и выявить возможные ассоциации с активностью кариеса у детей 7–17 лет с психоневрологическими заболеваниями и без таковых.

5. Проанализировать связь клинических, биохимических, молекулярно-генетических и социально-экономических показателей у детей основной и контрольной групп исследования с целью выявления клинико-патогенетических механизмов развития стоматологической патологии у детей с психоневрологическими заболеваниями 7–17 лет.

6. Разработать диагностический алгоритм, определив констелляцию биохимических маркеров, для индивидуальной идентификации риска развития тяжелых и сочетанных форм стоматологической патологии.

7. Обосновать патогенетические механизмы формирования стоматологической патологии у детей с психоневрологическими заболеваниями и перспективы развития приоритетных направлений оптимизации стоматологической помощи.

Новизна исследования. В проведенном исследовании впервые:

1. Представлены результаты комплексного клинико-статистического, лабораторного и социально-медицинского исследования стоматологической патологии у детей с психоневрологическими заболеваниями 7–17 лет.

2. Изучены клинико-патогенетические механизмы развития стоматологической патологии с оценкой прогностической значимости биохимических и молекулярно-генетических маркеров основных стоматологических заболеваний у детей с психоневрологической патологией.

3. Выявлены значимые особенности гомеостаза полости рта и установлена их связь с риском развития тяжелых и сочетанных форм стоматологической патологии у детей с психоневрологическими заболеваниями 7–17 лет.

4. Определены значения ключевых биохимических показателей (коэффициент окислительной модификации биомолекул, концентрация тиоцианата на фоне рН ротовой жидкости, интегральный показатель функционирования ферментов антирадикальной защиты), характеризующих

степень риска прогрессивности стоматологической патологии у детей с психоневрологическими заболеваниями 7–17 лет.

5. Установлена вовлеченность VNTR-полиморфизма генов цитокинов по IL4 (rs8179190) и аллелью A2 (240 bp) VNTR IL1RN (rs2234663) (генотипы с «короткими аллелями») в ассоциацию с развитием кариеса у детей с психоневрологическими заболеваниями и без коморбидной патологии 7–17 лет.

6. Разработана стратегия менеджмента стоматологической помощи в амбулаторных условиях для детей с психоневрологическими заболеваниями как обязательного этапа медико-социальной реабилитации данного контингента.

Теоретическая и практическая значимость исследования:

1. Новые представления об этиологии, патогенезе и распространённости стоматологической патологии у детей с психоневрологическими заболеваниями дают основания для рефрейминга стандартов стоматологической помощи и формированию особых стратегий стоматологического менеджмента в рамках формулы: пациент с «другими» возможностями = пациент с «особыми» потребностями.

2. Выявленные связи высокой стоматологической заболеваемости, особенностей её возникновения и развития, а также социально-экономического статуса семей детей с психоневрологическими заболеваниями, определяют необходимость принятия на федеральном уровне комплекса мер по созданию системы высокотехнологического стоматологического обслуживания детей с психоневрологическими заболеваниями с финансовым обеспечением из бюджета Федерального фонда обязательного медицинского страхования.

3. Новые данные о связи психоневрологических и стоматологических заболеваний требуют высокого уровня компетенций врачей-стоматологов в

сфере изучаемой коморбидной патологии, что диктует необходимость создания дополнительных образовательных программ/модулей «Особенности профилактики и стоматологического лечения детей с психоневрологическими заболеваниями».

4. Перспективы практического использования полученных данных о вовлеченности генов IL1RN и IL4 в ассоциацию с развитием кариеса у детей обеих групп будут более очевидны после дополнительного изучения указанных генов на большей выборке пациентов с учётом их возраста.

5. Установленные особенности взаимосвязей регуляции минерального обмена, прооксидантно-антиоксидантной и противомикробной защиты ротовой жидкости у детей с психоневрологическими заболеваниями 7–17 лет позволили разработать констелляцию дополнительных лабораторных критериев (коэффициент окислительной модификации, концентрация тиоцианата, интегральный показатель функционирования ферментов антирадикальной защиты (ИПФФАРЗ), рН ротовой жидкости, провоспалительный индекс) для повышения эффективности неинвазивного диагностического алгоритма, направленного на выявление нарушений местного гомеостаза, наблюдающихся при развитии основных стоматологических заболеваний, что обеспечит возможность ранжировать выраженность локального дисбаланса (стадии компенсации, суб- и декомпенсации), а, следовательно, персонифицировать лечебно-диагностические мероприятия у таких пациентов.

6. Выявление ключевых биохимических маркеров нарушений функционирования системы, регулирующей гомеостаз полости рта, может служить основанием для разработки специфических диагностических экспресс-тестов для амбулаторного применения в клинике (например, тест-полоски) с целью детекции индивидуального риска возникновения стоматологической патологии у детей с психоневрологическими заболеваниями, а также для оценки эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

7. Разработанная форма «социального паспорта» семей детей с психоневрологическими заболеваниями способствует выявлению социальных детерминант развития стоматологической патологии и позволяет корректировать индивидуальные профилактические и лечебные схемы.

8. Предложенная система «Визуальных нарративов», являющая собой коммуникативный сегмент адаптации детей с психоневрологическими заболеваниями к стоматологическому лечению, способствует повышению уровня медицинского комплаенса и эффективности стоматологического лечения посредством улучшения качества взаимодействия в системе «врач – ребенок с ПНЗ – родитель».

Методология и методы исследования. Методология динамического, проспективного исследования (prospective study), основанного на первичной информации (primary data studies), включала следующие зоны приложения:

- постановка проблемы (стоматологическая заболеваемость у детей с ПНЗ);
- построение предмета исследования как совокупности взаимосвязанных подпроблем (изучение в статике клинико-эпидемиологических характеристик выявленной стоматологической патологии; изучение в статике и в динамике клинических, физико-химических, иммунологических, молекулярно-генетических показателей биологической среды обитания органов полости рта у детей групп сравнения);
- создание научной теории, объясняющей механизм формирования изучаемой проблемы;
- использование теоретической концепции для анализа практических результатов и лабораторных данных, формулирования новых рекомендаций (единство теории и практики);
- интерпретация полученных результатов, характеризующая законченность и цельность исследования, с формированием стратегических путей решения изучаемой проблемы.

Следуя дизайну работы, последовательно использовалась совокупность методов научного познания: *общелогические* (сравнение, анализ, синтез, абстрагирование, обобщение), *клинические, лабораторные* (биохимический анализ РЖ, молекулярно-генетический анализ биоматериала буккального соскоба и крови), *рентгенологические, эмпирические* (контент-анализ медицинских карт, статистический, анализ литературных источников баз данных РГБ, eLibrary, Scopus, Web of Science, Inspec, Cambridge university press, ScienceDirect, Springer Nature), эквивалентные поставленной цели и задачам.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Окислительный стресс, как звено патогенеза психоневрологической патологии, является ведущим фактором риска развития и «провайдером» стоматологической патологии у детей с психоневрологическими заболеваниями.

2. У детей с психоневрологическими заболеваниями 7–17 лет более высокий риск развития тяжелых и сочетанных форм стоматологической патологии и её осложнений, в сравнении с контрольной группой, при определённом соотношении ключевых маркеров окислительного стресса и неспецифической защиты: увеличении КОМБ более 0,5 единиц окислительной активности, понижении концентрации тиоцианата менее 0,63 ммоль/л с одновременным уменьшением рН менее 6,5, снижение интегрального показателя ИПФФАРЗ до 74 % относительно референтных значений в ротовой жидкости (стадия компенсации), при снижении ИПФФАРЗ в интервале от 23 % до 74 % относительно референтных значений (стадия субкомпенсации) и ниже 23 % (стадия декомпенсации), что свидетельствует о несостоятельности защитно-компенсаторных механизмов в полости рта.

3. Риск развития и степень тяжести стоматологической патологии у детей с психоневрологическими заболеваниями возможно контролировать за счёт раннего выявления и коррекции окислительного стресса, коморбидного фона и социально-экономического статуса.

4. Характер взаимосвязи психоневрологических заболеваний и стоматологической патологии – двусторонне-отягощающий, в связи с чем менеджмент стоматологической помощи у детей с психоневрологическими заболеваниями должен основываться на междисциплинарном взаимодействии стоматологов, неврологов и психиатров.

Степень достоверности и апробации работы. Достоверность результатов и выводов настоящего исследования подтверждается эквивалентным количеством клинических наблюдений основной группы ($n = 281$), контрольной группы ($n = 277$), лабораторных анализов (биохимических и молекулярно-генетических), личным участием диссертанта во всех клинических этапах работы, в реализации ее клинико-лабораторного сегмента, в статистической обработке полученных данных и их анализе. Результаты диссертационной работы обсуждались на межкафедральных заседаниях кафедры фундаментальной и клинической биохимии и профильных стоматологических кафедр ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, а также доложены на международных конференциях: «Проблемы генетики населения и этнической антропологии» (г. Москва, 2013), «Образование и наука: современное состояние и перспективы развития» (г. Тамбов, 2015), VI международной конференции «Global Science and Innovation» (г. Чикаго, США, 2015), IV Российско-Европейском конгрессе по детской стоматологии, посвященном 25-летию кафедры детской стоматологии МГМСУ им. Евдокимова (г. Москва, 2015), VI Международной научно-практической конференции «Теоретические и прикладные аспекты современной науки» (г. Белгород, 2015), «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии» (Гурзуф, Крым, 2015), научно-практической конференции с международным участием «Генетика – фундаментальная основа инноваций в медицине и селекции» (Ростов-на-Дону, Россия, 2017), 10th International Symposium of Clinical and Applied Anatomy

Sechenov University (г. Москва, 2018), X Всероссийской конференции с международным участием «Современные аспекты профилактики стоматологических заболеваний» (г. Москва, 2018), всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты комплексной стоматологической реабилитации пациентов с дефектами челюстно-лицевой области» (г. Краснодар, 2019); на общероссийских конгрессах: XIV российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»: XI научно-практическая конференция «Стоматологическое здоровье ребенка» (г. Москва, 2015), V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Врожденная и наследственная патология головы, лица и шеи у детей: актуальные вопросы комплексного лечения» (г. Москва, 2016), VI Всероссийской научно-практической конференции «Остеосинтез лицевого черепа» (г. Москва, 2016), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «50 лет ВОГиС: успехи и перспективы» (г. Москва, 2016), X Всероссийской конференции с международным участием «Современные аспекты профилактики стоматологических заболеваний» (г. Москва, 2018), международной конференции «Scientific Research of the SCO countries: Synergy and Integration» (Beijing, China, 2019), международном конгрессе International Federation of Associations of Anatomists (IFAA 2019) (London, UK).

Внедрение результатов исследования. Полученные результаты внедрены в учебный процесс на профильных стоматологических кафедрах ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, а также в клинико-диагностический процесс ведущих медицинских учреждений г. Краснодара (СП ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, МБУЗ Детская стоматологическая поликлиника № 1, МБУЗ Детская стоматологическая поликлиника № 2) и г. Ростова-на-Дону (стоматологическая поликлиника № 4 и № 5).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 69 печатных работ, из них 44 – в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним, в том числе 6 статей в базах данных Scopus и Web of Science, 5 патентов.

Настоящее исследование было выполнено при частичной поддержке гранта РФФИ проект № 16-44-230636 р_а: «Изучение клинко-патогенетических механизмов развития кариеса у детей с врожденной патологией (психоневрологическими расстройствами и пороками челюстно-лицевой области)».

Личный вклад автора в исследование. Выполнение разработки схемы исследования (100 %), обзор источников литературы, участие в выполнении клинического и биохимического разделов исследования, статистическая обработка полученных результатов (98 %). Соискатель непосредственно наблюдал в клинических условиях пациентов с ПНЗ и осуществлял их лечение (100 %), формулировал выводы и научные положения, разрабатывал практические рекомендации (96 %), участвовал в подготовке к публикации статей (74 %), тезисов (89 %), написании текста и оформлении в целом всей диссертационной работы.

Структура и объем диссертационной работы. Диссертационная работа изложена на 404 страницах машинописного текста, состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследований, заключение, выводы, практические рекомендации. Список литературы включает 498 источников, из которых 133 составляют отечественные и 365 зарубежные авторы. Диссертация содержит 56 таблиц и 190 рисунков.

«Не должно лечить болезнь по одному только ее имени, не должно лечить и самой болезни, для которой часто и названия не находим, не должно лечить и причину болезни, которые часто ни нам, ни больным, ни окружающим не известны, ибо давно уже удалились от больного и не могут быть устранены, должно лечить самого больного, его состав, его органы, его силы».

М.Я. Мудров

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Психоневрологические заболевания в детском возрасте: эпидемиология, современные представления об этиологии и факторах риска, классификация, особенности клинических проявлений, уровень комплаенса у детей с основными психоневрологическими заболеваниями

Большинство исследователей склонны определять понятие здоровья как «...способность человека к оптимальному физиологическому, психологическому и социальному функционированию...». Здоровье индивидуума связано со всеми сферами его жизни, а изменения в любой из них прямо или косвенно отражаются на психосоматическом уровне здоровья. Для оценки здоровья определенного контингента используют ряд показателей – индикаторов: медико-демографические оценки, заболеваемость, инвалидность, физическое здоровье. Для комплексной оценки функционального состояния выделяют пять групп здоровья: I группа – здоровые; II группа – здоровые лица, у которых отсутствует какая-либо хроническая болезнь, но имеются различные функциональные отклонения, снижение иммунологической резистентности, частые острые заболевания и др.; III группа – больные с длительно текущими (хроническими) заболеваниями при сохраненных в основном функциональных

возможностях организма; IV группа – больные с длительно текущими (хроническими) заболеваниями со снижением функциональных возможностей организма; V группа – тяжелые больные, нуждающиеся в соблюдении постельного режима. Согласно этой классификации, детей с психоневрологическими заболеваниями (ПНЗ) во всех случаях и не зависимо от тяжести проявлений можно относить к двум последним группам здоровья, уровень возможностей которых будет кардинально отличаться от трех предшествующих групп.

Моральное здоровье социума оценивается через призму его отношения к детям «с другими возможностями» («differently abled people») или «с особыми потребностями». По данным за 2017 год (Федеральная служба государственной статистики, Росстат), психоневрологическая патология у детей (от 0 до 17 лет) имеет тенденцию к росту: заболеваемость детей психическими расстройствами и расстройствами поведения с впервые установленным диагнозом – 24,1 тыс. человек (на 100 000 человек 1571 заболевших), состоящих на учете в лечебно-профилактических организациях с вышеуказанной патологией – 245,9 тыс. человек (на 100 000 человек 2239,2 заболевших); заболеваемость болезнями нервной системы с впервые установленным диагнозом – 2239,2 человек; инвалидность по обсуждаемой патологии была получена 276,2 тыс. детского населения. Для южного федерального округа психоневрологическая патология у детей является особо актуальной проблемой, так как за период 2016–2017 гг. заболеваемость детей психическими расстройствами и расстройствами поведения у детей для данного региона выросла на 7,8 %, а заболеваемость болезнями нервной системы на 2,1 % и составила 7574,6 человек и 21226 человек соответственно.

Филиппова Н.В. с соавт. (2015) отмечают ряд наиболее важных факторов риска возникновения психоневрологической патологии, а именно: осложненная гестозом беременность, молекулярно-генетические «поломки»,

несбалансированное питание (отсутствие важнейших компонентов-участников роста и развития центральной и периферической нервной систем), нейроинфекции, травмы психологические и черепно-мозговые в постнатальном периоде, хроническая соматическая патология, следствием которой может быть нарушение формирования и созревания нервной системы.

По данным Филлиповой Н.В. (2014, 2015), детям с интеллектуальным дефицитом, в подавляющем большинстве случаев, сопутствовала перинатальная патология (83 % детей с низким интеллектом), а дети с нормальным интеллектом имели перинатальные осложнения лишь в 56 % случаев. В обзоре Прониной Л.А. (2015) конкретизируется понятие «перинатальных осложнений», как факторов риска развития психоневрологической патологии у детей: послеродовая асфиксия, родовые травмы, кесарево сечение при родовспоможении, недоношенность, и перечисленное, может проявлять отрицательное влияние на формирование психоневрологических заболеваний (ПНЗ) в прямой зависимости от своей продолжительности и интенсивности.

Окислительный стресс (ОС) большинство авторов считают важнейшим механизмом повреждения нейрона при формировании патологии нервной системы [Нагорная Н.В. и соавт., 2010; Овсепян Л.М. и соавт., 2010; Баринов А.Н., 2012; Озорнина Н.В., 2012; Чуканова Е.И. и соавт., 2012; Tourneur E. et al. 2013; Salim S., 2014; Smaga I. et al. 2015]. Нервная ткань наиболее чувствительна к изменению редокс-потенциала и повреждению свободными радикалами. В связи с этим, ОС считают первопричиной или ведущим компонентом патологии ЦНС, в том числе нейродегенеративных состояний [Баринов А.Н., 2012]. Объясняется это сочетанием низкой активности ферментов антирадикальной защиты и большого количества субстратов перекисного окисления липидов (ПОЛ) на фоне высокоинтенсивных обменных процессов в мозговой ткани [Pora-Wagner A. et al., 2013].

Открытие феномена эксайтотоксичности (единые механизмы поломки нейрона при разных патологических процессах, англ. excite – возбуждать) и окислительного стресса (ОС) [Чуканова Е.И. и соавт., 2012] позволило установить, что избыточная продукция нейромедиаторов (глутамата и аспартата) – ключевое звено патогенеза большинства видов патологии ЦНС, приводящее ведущих к повреждению мембраны нервной клетки [Tourneur E. et al. 2013]. При многих патологических процессах наблюдается повышение уровня свободнорадикального окисления (СРО) белков и липидов, что способствует появлению продуктов СРО, являющихся прооксидантами, запускающими феномен «снежной лавины» (количество прооксидантов значительно возрастает) [Луцкий М.А. и соавт., 2014].

Ведущими «сценариями» повреждения нейрона являются: усиление энергетического дефицита в условиях ацидоза мозговой ткани, ионный дисбаланс, избыток нейротоксических аминокислот и накопление свободных радикалов, запускающих окислительный стресс (ОС) [Баринов А.Н., 2012]. Активация ПОЛ и снижение уровня собственных антиоксидантов комментируются многими авторами как ведущие механизмы повреждения нервной клетки [Баринов А.Н., 2012].

Накопление в тканях H_2O_2 приводит к инаktivации супероксиддисмутазы (СОД) [Луцкий М.А. и соавт., 2014]. Большое число исследователей считают генетически детерминированной степень активности эндоцеллюлярных антиоксидантных систем, а избыток O_2 -анион-радикала или H_2O_2 есть следствие депрессии участков генома, ответственных за функцию эндогенных антиоксидантных систем. По мнению Чесноковой Н.П. с соавт. (2006), функция синтеза СОД локализована в XXI хромосоме. Айзатулина Д.В. (2009) считает, что в патогенезе детского церебрального паралича (ДЦП) и других ПНЗ ведущим этиологическим фактором является окислительный стресс (ОС), как наиболее вероятный механизм нарушения генома. Во главе этого процесса при ПНЗ стоит

интенсивный мутагенез за счет увеличения продукции свободных радикалов (эндомутагенов) и снижения активности антимутагенной защиты. Наличие окислительного стресса способствует увеличению степени тяжести психоневрологических нарушений [Айзатулина Д.В., 2009].

Статистические данные некоторых обзоров [Блинов Д.В., 2011; Козлова Е.М., 2009; Семина В.И. и соавт., 2015; Hutter D. et al., 2010] указывают на то, что 20–50 % новорожденных с системной гипоксией имеют морфофункциональные изменения нервной системы. Нарушение функций митохондрий заключается в активизации процесса гликолиза, который при гипоксии ассоциирован с накоплением в тканях пировиноградной и молочной кислот, перекисных анионов и нарушением кальциевого обмена [Козлова Е.М., 2009]. Современные литературные данные говорят о том, повышение синтеза молочной кислоты сопутствует гипоксическим состояниям разной этиологии, а психоневрологическая патология не является исключением [Белоусова Т.В., 2010]. Перечисленные метаболические особенности определяют существенный риск патологических нарушений в тканях детского организма, особенно в развивающихся тканях зачатков зубов, что может быть частью этиологии и патогенеза высокой стоматологической заболеваемости при хронической коморбидной патологии у детей, сопровождающейся гипоксическим синдромом [Белоусова Т.В., 2010; Яцкевич Е.Е. и соавт., 2010]. Более того, по данным Hutter D. и соавт. (2010) и Семиной В.И. с соавт. (2015) ведущим эффектом воздействия гипоксии считается нарушение генетически детерминированного роста плода.

Таким образом, компенсаторная постгипоксическая активность анаэробного гликолиза с увеличением синтеза молочной кислоты в тканях и, в частности, ротовой полости и слюнных железах может являться одним из факторов риска развития константного кариесогенного статуса у детей с генетически детерминированной и приобретенной «митохондриальной недостаточностью» [Белоусова Т.В., 2010; Яцкевич Е.Е. и соавт., 2010].

Значимость данного возможного фактора кариезогенного риска практически не изучена. Морфофункциональные изменения у детей с ПНЗ, бесспорно, приводят к гормонально-метаболическим нарушениям, что способствует изменению общей и специфической реактивности макроорганизма и ассоциировано с нарушением защитно-компенсаторных механизмов с формированием стойкой полиорганной патологии. При перинатальном повреждении головного мозга вследствие гипоксии/ишемии тяжелой степени констатируются необратимые повреждения нервной системы, которые проявляются гидроцефалией, микроцефалией, ДЦП, судорожным синдромом и задержкой психомоторного развития [Блинов Д.В., 2011]. У детей, перенесших перинатальную гипоксию, даже легкие формы поражения нервной системы со стертой клинической картиной в раннем возрасте и минимальными неврологическими нарушениями могут способствовать развитию хронического дезадаптационного синдрома, который обуславливает возникновение и тяжелое течение патологии сердечно-сосудистой системы (ишемической болезни сердца, гипотонических и гипертонических состояний), дыхательной системы (бронхиальная астма) и различных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта и функций других органов.

Психоневрологическая патология представлена широким спектром заболеваний на стыке расстройств нервной системы и психической деятельности, либо, наиболее часто, сочетанием патологии ЦНС и нарушений психики. Различные психоневрологические заболевания (ПНЗ), в том числе системные, могут протекать одновременно и коморбидно, имея общую этиологию и патогенез. Однако, для формирования системы учета заболеваемости и причин смертности, а также для обеспечения достоверности и статистики здравоохранения в МКБ-10 психоневрологическая патология разграничена в V и VI классы, а именно психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99) и болезни нервной системы (G00-G99). Наиболее частыми представителями этих двух классов патологии у детей

являются следующие коды заболеваний: умственная отсталость (F70-F79), расстройства психического развития (F80-F89), шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства (F20-F29), церебральный паралич и другие параличические синдромы (G80-G83), эпизодические и пароксизмальные расстройства (G40-G47). Однако, несмотря на патогенетические отличия этих заболеваний, определяющие их отношение к разным кодам по МКБ, у них есть ряд общих клинических признаков, характеризующихся отсутствием или задержкой развития ключевых неврологических функций: речевых, перцептивных, двигательных, коммуникативных, интеллектуальных как в изолированном виде, так и в сочетаниях. Большинство детей с ПНЗ имеют ряд характерных внешних признаков (искаженный морфогенез) или стигмы эмбриогенеза: отставание от нормы физического развития, диспластичность строения лица и тела, диспропорциональность строения туловища и конечностей, искривление позвоночника, нарушения осанки, походки, ожирение, недоразвитие внешних и внутренних половых органов, нарушение сроков формирования вторичных половых признаков, деформации и нарушения размеров ушных раковин, аномалии органа зрения, вторичные деформации черепа (при органических поражениях мозга), аномальные формы носа, недоразвитие верхней челюсти, нарушение развития зубов, «готическое» небо, аномалия размеров и формы языка аномалии строения конечностей, гипомимия, пороки развития сердечно-сосудистой системы, эндокринной и других внутренних органов, нарушения вестибулярного аппарата, заболевания кожи, ломкость ногтей, волос, участки аллопеции. Подавляющему большинству таких пациентов характерна мышечная гипотония и судорожный синдром [Семина В.И. и соавт., 2015]. Таким образом, динамика системных психоневрологических расстройств непосредственно связана с динамикой особенностей личности маленького пациента, имеющих особое значение для формирования адекватного уровня медицинского комплаенса, тесно связанного с эффективностью любой терапии.

Важнейшее значение имеет изменение антиоксидантного статуса у детей в связи с несовершенством работы практически всех органов и систем и, вследствие этого, нарушений ввиду воздействия различных внешних факторов [Нагорная Н.В., 2010]. Вследствие этого, возникают системные и местные (полость рта) нарушения, а стоматологическая патология усиливает функциональные нарушения антиоксидантной системы (АОС), в результате чего «порочный круг» замыкается [Salim S., 2014]. Таким образом, характер взаимосвязи психоневрологических расстройств и стоматологической патологии – двусторонне-отягощающий, что в полной мере отражает термин «коморбидность», а наличие большого количества хронических патологий у детей, как последствий перинатальных нарушений ЦНС, может способствовать развитию стоматологической патологии [Salim S., 2014].

Таким образом, изучение патобиохимических механизмов, индуцированных ОС и лежащих в основе развития неврологического «дефицита» и повреждения органов полости рта, имеет теоретическую и практическую значимость для определения новых методов донозологической диагностики, патогенетического лечения и профилактики резидуальных явлений и осложнений, вызванных ОС [Sudharani A. Pyati et al., 2018]. Отсутствие у детей с психоневрологическими заболеваниями расположенности к лечению стоматологической патологии повышает расходную часть процесса как для семьи отдельно взятого маленького пациента, так и для социума, что в современных экономических условиях весьма проблематично. Предметом обсуждения, в данном вопросе, являются особенности психосоциального «портрета» пациента с ПНЗ, способствующие крайне низкой или полному отсутствию эффективности лечения и усугублению стоматологической патологии. По мнению отечественных авторов, 43 % детей обращаются за стоматологической помощью по причине острой боли и, лишь, 12 % приходят без жалоб с целью профилактического

обслуживания. На уровень комплаенса влияет множество факторов, однако, наиболее значимым, по мнению исследователей, является семейный фактор. Родитель/опекун выполняют роль посредников в процессе взаимодействия врача с ребенком, способствуя выполнению рекомендаций врача, наблюдению за динамикой состояния после проведенного лечения и обеспечению своевременного обращения за помощью.

Для полноценного использования семейного ресурса необходимо правовое и законодательное усиление родительской ответственности за исход лечения. Такой подход будет обеспечивать практическую реализацию «делегирования полномочий», что является важнейшей составляющей лечения и реабилитации и отражает необходимость учёта психосоциального компонента при комплексном лечении детского контингента с ПНЗ. Доступная изучению литература изобилует публикациями, касающимися вопросов взаимодействия пациента с врачом, однако в большинстве своём они затрагивают общемедицинские области, связанные с различной соматической патологией и касающиеся аккуратности в приёме медикаментов. Также есть некоторое ограниченное количество исследований, напрямую связанных с комплаенсом в стоматологической практике, однако подобные проблемы в детской стоматологической сфере освещены очень скромно. Изучению стоматологического комплаенса у детей с ПНЗ было посвящено диссертационное исследование Волобуева В.В. (2017), в котором выявлена прямая корреляционная связь между уровнем стоматологического комплаенса и здоровьем полости рта обследованных детей: у детей с ПНЗ констатирован более низкий уровень стоматологического комплаенса, в отличие от детей без коморбидной патологии, что повлияло на высокую распространенность и большую степень тяжести всех видов патологии полости рта в сравнении с контролем.

1.2. Стоматологическая патология у детей с психоневрологическими заболеваниями, современные представления о причинах её возникновения

За последние годы опубликовано немало отечественных и зарубежных исследований, касающихся стоматологических проблем у детей с психоневрологическими заболеваниями. Стоматологическая заболеваемость у данного контингента – актуальная проблема, препятствующая социализации и формированию адекватного качества жизни. Стоматологическая патология у детей с ПНЗ характеризуется высокой распространенностью и интенсивностью, а также одновременным развитием разных заболеваний: кариеса зубов, патологии пародонта, нарушений окклюзии и пр. [Фарапонова Е.А., 2017; Волобуев В.В., 2017; Хагурова С.Б., 2018]. Также, многие авторы обращают внимание на клинические особенности стоматологических проблем у обсуждаемого контингента: интенсивность, острота патологии и толерантность к традиционной терапии [Османов С.Э., 2010; Савичук Н.О. и соавт., 2011; Тарасова Н.В. и соавт., 2014; Фарапонова Е.А., 2017; Волобуев В.В., 2017; Хагурова С.Б., 2018]. Однако единого мнения о качественных и количественных характеристиках стоматологической патологии у таких детей не сложилось, а большинство опубликованных исследований направлены на изучение стоматологической картины у детей с каким-либо одним видом психоневрологических расстройств. Также, зачастую, исследуется лишь определенное направление стоматологической патологии: терапевтическое (кариес, заболевания пародонта или проблемы гигиены полости рта), хирургическое или ортодонтическое. Важной чертой низкой степени разработанности обсуждаемой темы является отсутствие тождественности эпидемиологических данных разных авторов по основным видам патологии полости рта у детей с ПНЗ. Например, ряд авторов приводит данные об относительно низкой распространённости кариеса и болезней пародонта у

детей с аутизмом и синдромом Дауна [Deps T.D. et al., 2015; Jaber M.A., 2011; Davidovich E. et al., 2010]. Данные по стоматологической патологии у детей с ПНЗ значительно варьируют из-за разного качества исследований и высокого риска предвзятости. Такой подход к изучению не способствует комплексности представлений о стоматологической заболеваемости у детей с ПНЗ в целом, несмотря на ряд клинических и анамнестических характеристик, объединяющих данный вид коморбидной патологии: врожденность заболеваний, нарушение развития ключевых психоневрологических функций.

По данным Касибиной А.Ф. (2014, 2016), стоматологическая помощь детям с психоневрологической патологией плохо оптимизирована, несвоевременна и оказывается в недостаточном объеме, что может быть одной из причин высокого уровня интенсивности и распространенности заболеваний твердых тканей зубов. Высокий уровень стоматологической заболеваемости у детей с ПНЗ также связан со сложностями восприятия информации, нарушением коммуникативной сферы, а в результате, несоблюдением важнейших гигиенических норм ухода за полостью рта [Османов С.Э., 2010]. Значительной сложностью является формирование психоэмоционального контакта врача с такими детьми, следствием чего является невозможность проведения стоматологических манипуляций [Елизарова В.М., Баширова Н.В., 2012]. Кроме того, ПНЗ приводят к формированию вредных привычек, которые в психоневрологии рассматриваются как невротические привычные действия и относятся к группе тревожных расстройств. По данным литературы [Сунцов В.Г., 2017; Кольшкіна М.С. и соавт., 2017] длительно сохраняющиеся вредные привычки у детей приводят к формированию зубочелюстных аномалий, то есть ортодонтической патологии. В доступной литературе отсутствуют сведения о стандартах (регламентирующих документах), профилактике, лечении стоматологических заболеваний и гигиеническом воспитании детей с ПНЗ [Османов С.Э., 2010].

Некоторые исследователи отмечают, что адекватная гигиена полости рта при врожденных психоневрологических заболеваниях, не спасает от формирования стоматологической патологии [Османов С.Э., 2010; Савичук Н.О. и соавт., 2011; Тарасова Н.В. и соавт., 2014; Фарапонова Е.А., 2017; Волобуев В.В., 2017; Хагурова С.Б., 2018]. Лечение детей с ПНЗ связано с использованием в течение всей жизни психотропных веществ, дестабилизирующих вегетативную нервную систему [Османов С.Э., 2010; Савичук Н.О. и соавт., 2011; Тарасова Н.В. и соавт., 2014]. Частым побочным эффектом психотропной терапии является формирование сенсорных нарушений, что нивелирует количество жалоб и болевых синдромов у таких детей и косвенно увеличивает интенсивность и распространённость стоматологической патологии [Гажва С.И., 2018; Бутаева С.А., 2012; Дониёрова Ф.А., 2017]. Ряд авторов, в поиске этиологии заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта у детей с ПНЗ, не считают нужным учитывать фактор психотропной терапии, степень тяжести и стаж основного заболевания [Елизарова В.М. и соавт., 2012].

Стоматологическую патологию некоторые исследователи рассматривают как этап патогенеза перинатальной патологии нервной системы [Менделевич Б.Д., 2009; Сабгайда Т.П. и соавт., 2012; Елизарова В.М. и соавт., 2012]. Детям с тяжелыми формами ДЦП, характерна высокая интенсивность кариозных поражений. Вероятно, причина этого в том, что на разных стадиях пренатального развития действует ряд этиологических факторов, вызывающих нарушения гистоорганогенеза и процессов минерализации зубов [Менделевич Б.Д., 2009; Сабгайда Т.П. и соавт., 2012; Елизарова В.М. и соавт., 2012].

В отечественной и зарубежной литературе найдено ограниченное количество исследований, имеющих отношение к клинико-патогенетическим механизмам развития стоматологической патологии у детей с ПНЗ [Савичук Н.О., 2011; Niedzielska E. et al., 2015; Rathnayake N. et al., 2013;

Seo E. et al., 2017]. Мало изучена роль местных факторов, в частности ионного и ферментативного баланса, процессов ПОЛ, активности ферментов антирадикальной защиты в слюне детей с психоневрологическими заболеваниями [Salim S., 2014; Smaga I. et al., 2015]. Информативность, неинвазивность, экономическая привлекательность исследований ротовой жидкости [Diéguez-Pérez et al., 2016] способствует приоритетности этого направления при индивидуальных и скрининговых обследованиях гомеостаза полости рта данного контингента. Патогенетические механизмы стоматологической патологии у детей с ПНЗ могут находиться в сфере изменения физико-химических свойств ротовой жидкости: снижение объёма продукции слюны, кислый pH ротовой жидкости, нарушение микробиоты ротовой полости [Бутаева С.А., Митронин А.В., 2012].

При обследовании костных структур и остеотропных гормонов у детей с ДЦП, в 89 % случаев констатировались структурные нарушения костной ткани и явления остеопороза [Елизарова В.М., Баширова Н.В., 2012]. Некоторые исследователи считают, что проблема кариеса зубов тесно связана со структурными изменениями генов, регулирующих костный метаболизм [Кузьмина Д.А., 2011]. Найдено много работ, изучивших у взрослых пациентов ассоциации полиморфизма гена, являющегося рецептором витамина Д (VDR) [López M.P., 2012; Trovó de Marqui A.V., 2015], гена остеокальцина [Abed R.M., 2017] с биохимическими маркерами костного метаболизма и деминерализации кости, однако подобные исследования не проводились у детей с ПНЗ. Найдено крайне мало работ, обосновывающих выбор и методики выявления биохимических маркеров кариеса с целью прогнозирования его течения. Выявление корреляции между молекулярно-генетическими, биохимическими маркерами кариеса и стоматологическим статусом особо актуально у детей с ПНЗ в связи с возможностями ранней диагностики кариеса и уточнениями характера доклинических изменений метаболизма у таких детей.

Наши ранние исследования 2017–2018 гг. позволяют утверждать, что распространенность, степень тяжести и полиморфизм стоматологической патологии у детей с психоневрологическими заболеваниями значительно выше, чем в группе контроля: распространенность кариеса и его осложнений, ортодонтической патологии и заболеваний слизистой оболочки полости рта достигает 100 %, болезней пародонта 98 %, а хирургической патологии 60 % [Волобуев В.В., 2017].

В обзорах литературы [Torales J. et al. 2017; Ghaith V. et al., 2017] упоминается о том, что стоматологические аномалии очень распространены как у временных, так и постоянных зубов, а у пациентов с синдромом Дауна зубные аномалии встречаются с частотой, в пять раз превышающей этот показатель в здоровой популяции. Во временном прикусе, наиболее часто, первичная адентия представлена боковыми резцами, в то время как в постоянном прикусе наиболее часто подвержены первичной адентии третьи моляры, вторые премоляры и боковые резцы в указанной последовательности [Sixou J.-L. et al. 2017]. Согласно [Palaska P.K. et al., 2017], наиболее распространенными аномалиями, связанным с аутизмом, умственной отсталостью и синдромом Дауна являются вариации числа зубов и морфологии: часто наблюдаются боковые резцы конической формы, резцы «лопатообразной» формы и тауродонтизм. По мнению тех же авторов, у таких детей прорезывание зубов задерживается, либо происходит в необычном порядке, а активность и распространённость кариозного процесса не отличается от показателей группы детей без коморбидной патологии [Palaska P.K. et al., 2017].

С учетом всего вышеизложенного является актуальным изучение механизмов формирования стоматологической патологии у детей с ПНЗ и поиск путей совершенствования профилактики, стоматологического лечения и последующей медико-социальной реабилитации данного контингента, включающих разработку инновационных неинвазивных методов диагностики, альтернативного стандарта оказания стоматологической помощи, новых эффективных способов профилактики и программы диспансеризации.

1.3. Организация стоматологической помощи детям с психоневрологическими заболеваниями в России и за рубежом

Лечение детей с психоневрологическими заболеваниями объективно сложное и малоэффективное, что обусловлено особенностями клинического течения коморбидной патологии и низкого комплаенса [Вольская Е.А., 2013]. Федеральные стандарты оказания стоматологической помощи детям (тайминг приема, финансовый лимит по ФОМС, материально-технические возможности ЛПУ, отсутствие штатной единицы «ассистент врача-стоматолога детского» в государственных лечебных учреждениях) не способствуют реализации нужного протокола в полном объёме. В доступных анализах публикаций последних лет представлено ограниченное количество рекомендаций, направленных на повышение эффективности стоматологического пособия детям с ПНЗ [Горбатова М.А. и соавт., 2011; Гусейнова М.Х. и соавт., 2013; Беликова А.А. и соавт., 2015; Галеева Р.Р. и соавт., 2015; Волобуев В.В., 2017]. Но упомянутые предложения не имеют системного характера и рекомендованы, в основном, для профилактики стоматологической патологии у детей с ДЦП. Оценка приведенных выше источников в аспекте растущей стоматологической заболеваемости у детей с психоневрологической патологией говорит о неэффективности предложенных методов: уроки гигиены, обучающие игры, «сказка-терапия» и другое не меняет ситуацию в лучшую сторону потому что подобные методы работы с такими детьми не оплачиваются ФОМС, рабочее время врача-стоматолога детского не предназначено классификатором услуг для подобных методов коммуникации, а ирригаторы для полости рта, имеющие регистрационное удостоверение на территории РФ, ввиду высокой стоимости недоступны большей части детей этого контингента. Санация детей с ПНЗ в условиях общего обезболивания имеет ряд противопоказаний и не может являться методикой выбора.

Тарасова Н.В. с соавторами (2014), на основании многолетнего исследования считает, что используемые в России диагностические и лечебные алгоритмы стоматологической патологии не адаптированы и, в связи с этим, малоэффективны для детей с нарушением в психоневрологической сфере, а методики премедикации и психологической коррекции, в которых особо нуждаются дети с ПНЗ, применимы лишь у соматически здорового контингента. Актуальные в России профилактические и гигиенические протоколы также ориентированы на соматически здоровых детей без интеллектуального дефицита и физических ограничений. Также, по мнению Волобуева В.В. (2017), важным фактором эффективности стоматологической помощи детям с ПНЗ является компетентность детских стоматологов в сфере коррекционной педагогики для детей с психоневрологическими проблемами. Глубокие знания всех медицинских особенностей данной группы заболеваний позволяет грамотно и оперативно решать проблемы на этапе лечения этого контингента. Исследование того же автора говорят и о необходимости особой эргономики стоматологического лечения таких детей, как в отношении реализации понятия «доступной стоматологической среды», так и в отношении пересмотра нормативов трудовременных затрат детского стоматолога в сторону их увеличения при оказании помощи детям с ПНЗ [Гажва С.И., 2018; Волобуев В.В., 2017].

Анализируя зарубежный мировой опыт создания доступной лечебной и реабилитационной стоматологической среды для пациентов с психоневрологической патологией, можно констатировать факт присутствия достаточного количества публикаций на эту тему в международных базах данных [Wullink M. et al., 2009; Espinoza K.M. et al., 2016; McNeil K. et al., 2018; Baumbusch J., 2014; Wilkinson J., 2012; Bekkema N., 2016]. Однако, несмотря на многочисленные предложения по улучшению данного вида стоматологических услуг, полноценного решения проблемы не представлено в доступных к анализу публикациях. McNeil K. et al. (2018) в концептуальной модели

подобного сервиса в Канаде предлагает методику «триадной коммуникации», в которой семейный врач выступает в роли супервайзера, обеспечивая основу взаимодействия по пути «общения, сотрудничества и координации». Однако, данный метод в Канаде не является всеобще доступным, так как очевидна проблема финансирования данного проекта. Помимо канадского метода стоматологического обслуживания пациентов с ПНЗ, практически все зарубежные авторы и известные гайдлайны по работе с этой категорией пациентов, упоминают об участии в этом процессе службы семейной медицины. Отличия американского гайдлайна заключаются в том, что предлагается коммуникация пациентов/его семьи в процессе лечения у стоматолога через посредничество работника «службы поддержки» [Wilkinson J., 2012]. Однако, наряду с подобными инновациями, продолжают оставаться актуальными приспособления типа ремней «Posey» для жесткой неподвижной фиксации пациента к стоматологическому креслу (наручные ремни, ограничивающие движения рук ребёнка с ДЦП и прочими ПНЗ), а также подголовника «Papoose Board», накидки «Pedi-Wrap» в виде иммобилизирующего халата и приспособление «Olympic Papoose Board», закрепленное на стоматологическом кресле. Авторы подобных устройств считают данные методы способом минимизации возможных травм данного контингента при стоматологическом лечении. Однако наиболее остро во всех странах стоит вопрос финансирования всех предлагаемых программ и методик, определяющий предел авторских инициатив и врачебных возможностей.

Espinoza K.M. et al. (2016) и Bekkema N. (2016) провели методичный, масштабный опрос-анкетирование членов семей пациентов с ПНЗ, который позволил сформулировать общие для всех стран проблемы и потребности: система стоматологического сервиса для пациентов с ПНЗ должна быть «физически» доступной и понятной; персональный стоматолог должен быть детально ознакомлен с психоневрологическими диагнозами ребенка и его функциональными проблемами; необходимо четкое руководство по

методологии осуществления гигиены полости рта и понимание того, как достичь «конкретной цели в конкретных обстоятельствах»; уход за полостью рта должен быть финансово доступным и не выходить за пределы страховых возможностей; лечение должно быть индивидуализировано основе специфических потребностей и рисков; стоматологическая помощь должна быть «скоординированной, с минимумом поездок, медицинских расходов, боли и страданий для их ребенка» [Шовкун Н.В. и соавт., 2016; Espinoza K.M. et al., 2016; Bekkema N., 2016]. Таким образом, можно констатировать проблему международного уровня в реализации программ доступности и эффективной организации стоматологической помощи детям с психоневрологическими заболеваниями.

1.4. Кариес зубов и болезни пародонта как наиболее распространённые представители стоматологической патологии и промоутеры прочих нозологических форм патологии челюстно-лицевой области

С точки зрения общемировой проблемы стоматологической заболеваемости, лишь скандинавские страны имеют самые низкие показатели основных болезней полости рта – кариеса зубов и пародонтита, несмотря на огромное количество исследований в области этиологии и патогенеза обсуждаемой патологии за последние несколько десятилетий и появление большого количества новых высокотехнологичных средств и методов лечения этих заболеваний [Darveau R.P., 2010; Costalonga M. et al., 2014; Gomez A. et al., 2017]. Кариес зубов и заболевания пародонта – фавориты патологии полости рта по распространённости, разнообразию проявлений и затратам на лечение и профилактику у людей всех возрастных групп [Listl S. et al., 2015].

Основной сферой научных интересов в области стоматологии является значение гигиены полости рта в профилактике данных заболеваний и уточнение роли бактериальной контаминации в этиологии и/или патогенезе

кариеса зубов и пародонтита. В многочисленных исследованиях ведется поиск конкретных микроорганизмов, состава или специфической функции микробиоты полости рта [Takahashi N. et al., 2011], в том числе, особый интерес со стороны учёных проявлен к наддесневому и поддесневому зубному налету, биоплёнке зубов, а также к поиску ассоциаций между некоторыми микроорганизмами и болезнями. В последние годы было предложено много гипотез для объяснения степени участия конкретных микроорганизмов в развитии кариеса и пародонтита [Rosier B.T. et al., 2014], однако роль бактерий в биопленке зуба остается малопонятной.

Различают понятия «микробиота» полости рта (включает живые микроорганизмы) и «микробиом» (включает все геномы микробиоты). Термином «биопленка зуба» обозначаются группы микроорганизмов, адгезивно фиксирующиеся друг к другу и к поверхности эмали, которые одновременно соединяются с внеклеточным матриксом, состоящим из полимерных субстанций и гликопротеинов. Термин «зубной налет» исключительно клинический и употребляется для обозначения мягких отложений на поверхности зубов.

Полость рта является основным входом для микроорганизмов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Каждый отдел ЖКТ имеет специфический микробиом, регулируемый физиологическими и прочими факторами окружающей среды. [Kilian M. et al., 2016]. Микробиом полости рта содержит специфические микробиомы слизистой оболочки полости рта, дорзальной поверхности языка и пришеечной поверхности зубов, в то время как слюна содержит, по существу, смесь микроорганизмов, отделенных от микробных биопленок, присутствующих на всех поверхностях полости рта.

Полость рта в течение всей жизни испытывает постоянное «давление» со стороны «новых» микроорганизмов из вне: от безвредных организмов до первичных патогенов, которые пытаются реализоваться, заняв свою «микробную нишу». Под первичными патогенами понимаются микроорганизмы, которые могут вызывать заболевания у здорового человека, с

адекватно функционирующей иммунной системой. Ранние исследования микробиома полости рта с определением первичной структуры макромолекул генов 16S рРНК выявили ряд неизвестных филотипов, многие из которых еще не были культивированы [Dewhirst F.E. et al., 2010]. Использование таких секвенирующих методик следующего поколения позволило выявить большое новое сообщество микроорганизмов и открыло новое понимание сложного состава и функционирования микробиома полости рта [Nyvad B. et al., 2013]. Предполагается, что оральный микробиом, по мнению большинства исследователей, содержит около 700 видов микробов и 19 000 филотипов (генотипов), меньшая часть авторов утверждает, что в полости рта более чем 1000 видов микроорганизмов, обеспечивающих микробиому полости рта статус самого разнообразного в организме человека [Xu X. et al., 2015]. Кроме того, возраст, диета, уровень гигиены полости рта, условия жизни и культурные привычки влияют на различия оральных микробиомов разных людей. После прорезывания постоянных зубов микробиом стабилизируется и является константой до момента развития дисбактериоза или прочих патологических состояний, связанных с нарушениями иммунитета (например, при лечении антибиотиками) [Crielaard W., 2013].

В микробиоме ротовой полости человека преобладают *Firmicutes*, а также высокий уровень актинобактерий, протеобактерий, бактериоидов, фузобактерий [Zaura E. et al., 2009; Griffen A.L. et al., 2011]. Ротовая полость характеризуется преобладанием видов *Streptococcus* во всех зонах полости рта (слюне, дорзальной поверхности языка, слизистой оболочке полости рта (включая глотку) и зубном налете) у здоровых людей. Стрептококки чрезвычайно хорошо адаптированы к полости рта благодаря множеству рецепторных взаимодействий с клетками-хозяевами (агрегация, коагрегация), гликопротеинами слюны и другими компонентами слюны и сыворотки, посредством агглютинации. И эта исключительно сильная способность к связыванию у стрептококков намного больше, чем у других микроорганизмов, которые могут подключаться к ассоциации микробиоты. Также, стрептококки

обладают очень широким спектром биохимической активности (сахаросолитический и протеолитический метаболизм). Стрептококки продуцируют бактериоцины, которые регулируют состав микробиоты путем блокирования рецепторов для более патогенных бактерий. Кроме того, стрептококки, как правило, хорошо адаптированы и устойчивы к изменениям окружающей среды [Marsh P.D. et al., 2011]. Компоненты ротовой жидкости (муцины, лизоцим, лактоферрин и защитные пептиды (дефензины)) формируют антимикробную защиту (врожденный иммунитет), который играет решающую роль в колонизации и регуляции микробиоты. [Marsh P.D. et al., 2009]. Наибольшее количество микроорганизмов индивид получает от матери и других членов семьи, что объясняет определенные микробные генотипы семей. Микробиота/микробиом полости рта дополнительно характеризуется *Veillonella*, *Haemophilus* и *Neisseria spp.* и такими анаэробами, как *Prevotella* и *Fusobacterium* [Wade W.G., 2013; Costalonga M., Herzberg M.C., 2014]. Анаэробы на регулярной основе присутствуют в поддесневой бляшке, дорзальной поверхности языка и слюне у молодых здоровых людей и часто обнаруживаются у маленьких детей уже в возрасте 6 месяцев как «ранние колонизаторы» [Cephas K.D. et al., 2011]. Другие анаэробы, такие как *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* и *Treponema* являются «поздними колонизаторами» [Siqueira J.F. et al., 2017]. Они не обнаруживаются регулярно в ротовой полости, потому что труднодоступны для культивирования, хотя, вероятнее всего, присутствуют в небольших количествах и по данным ряда авторов, выявляются, иногда, даже у детей младшего возраста [Cephas K.D. et al., 2011; Siqueira J.F. et al., 2017]. Таким образом, стабильность паттерна колонизации может время от времени колебаться [Crielaard W., 2011]. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* рассматривается некоторыми авторами как предполагаемый пародонтопатоген, особенно при агрессивных формах пародонтита у молодых индивидумов. Благодаря анаэробности и отсутствием чувствительности к пероксидам (каталазе), низкому рН и хорошей адгезивности может успешно конкурировать со стрептококками [Dominguez-Bello M.G. et al.,

2010]. Некоторые из них, включая серьезные патогены, такие как *Staphylococcus aureus*, виды *Klebsiella*, виды *Pseudomonas* и *Candida sp.* могут иногда встречаться в полости рта в небольших количествах. Однако они не могут конкурировать со стрептококками и другими микробиомами полости рта, но при определенных обстоятельствах способны вызывать оппортунистические инфекции или суперинфекции [Dahlen G. et al., 2009]. Ряд авторов считают, что указанные патогены могут присутствовать в небольшом количестве у «здоровых носителей» и, следовательно, заболевания пародонта могут рассматриваться как «оппортунистическая инфекция» [Johansson A., Dahlen G., 2017]. Также некоторые резидентные микроорганизмы полости рта, являющиеся «непатогенными комменсалами», способны стать патогенными, находясь в особой среде. Так, например, комменсальные микроорганизмы, находясь в глубоких кариозных полостях, могут проникать в ткани пульпы, вызывая некроз, и далее, распространяясь на периапикальные ткани и окружающую кость, вызывать серозные или гнойные формы воспаления. Обычно, в подобном сценарии участвуют ассоциации анаэробных микроорганизмов с низкой микробиологической специфичностью [Dahlen G. et al., 2017]. Основной микробиом важен в отношении развития иммунного ответа его «носителя» [Chow J. et al., 2010]. Микробиота полости рта закладывается в норме при прохождении плода через родовые пути. Ребенок, родившийся с помощью кесарева сечения, может быть лишён этой возможности, однако остаётся вероятность приобретения микробиоты матери «вертикальным путём» в результате контакта с ней после рождения [Ivanov I.I., Littman D.R., 2011]. Контакт новорожденного с широким спектром антигенов считается важным для стимуляции созревания иммунной системы [Bessman N.J., Sonnenberg G.F., 2016]. Некоторые формы заболеваний пародонта также могут быть результатом снижения толерантности к микроорганизмам, вегетирующим в зубодесневом желобке [Dahlen G. et al., 2012].

Важной функцией иммунной системы является различать «своих» и «чужих». Если основной микробиом является частью макроорганизма и формируется в младенческом возрасте, а также, если иммунитет новорожденного не может отличить «опасные» сигналы от «не опасных», истинные патогены могут вызывать инфекции из-за отсутствия защитного иммунного ответа, поэтому важно, чтобы новорожденный ребенок подвергался воздействию различных микроорганизмов для «стимуляции» собственной иммунной системы. Считается, что иммунная система, унаследованная от матери через плаценту, состоит в основном из антител IgG, и для функционирования собственной иммунной системы требуется от 6 месяцев до 3 лет, хотя период новорожденности, по-видимому, наиболее важен для иммунной адаптации и воздействия микроорганизмов [Tourneur E., Chassin C., 2013]. В результате, большинство микроорганизмов, полученных в раннем возрасте, расцениваются как комменсалы и не вызывают значительного иммунного ответа, пока они колонизируют только кожу, слизистые и зубы и не проникают через слизистую оболочку или не появляются в зонах макроорганизма, не характерных для них.

Микроорганизмы являются высоко иммуногенными, и, таким образом, представляется вероятным, что у людей также развивается толерантность к представителям основного микробиома в полости рта, так же, как это происходит в ЖКТ до созревания иммунитета. Таким образом, колонизированные комменсалы могут «восприниматься» иммунитетом как часть основного микробиома. Даже если первый год жизни наиболее важен для приобретения постоянной резидентной микробиоты, в её составе могут происходить изменения, и новые микроорганизмы могут образовываться в течение всей жизни. Marsh P.D. и Martin M.V. (2009) предположили, что движущей силой для микробиоты является достижение конечного состава микробной ассоциации, являющегося основным защитным барьером от внешних патогенных микроорганизмов. Значительные изменения микробного пейзажа ротовой полости связаны с половым созреванием в результате

гормональных изменений (эстрогены и сывороточные белки значительно стимулируют рост видов *Porphyromonas* и *Treponema* [Dahlen G. et al., 2017]. Итак, два основных заболевания полости рта, кариес зубов и заболевания пародонта, обычно называют инфекционными заболеваниями полости рта, потому что их генез тесно связан с микроорганизмами в биопленке зубов.

1.5. Современные представления о роли микроорганизмов в развитии и прогрессировании кариеса и болезней пародонта

Кариес зубов стал рассматриваться как инфекционное и контагиозное заболевание после экспериментальных исследований на грызунах в середине 20-го века. В течение десятилетий предпринимались многочисленные попытки доказать, что специфические стрептококки являются причиной кариеса и тем не менее, факт исключительно инфекционной этиологии кариеса не был доказан [Mejare I. et al., 2014]. Также полагают, что развитие кариеса следует рассматривать как общий результат метаболических изменений, происходящих в биопленке зуба [Mejare I. et al., 2014]. Зубной налет, в традиционном его понимании, является структурно и функционально организованной биопленкой [Chandki R. et al., 2011]. Абсолютно чистая поверхность зуба в течение нескольких минут после контакта с ротовой жидкостью будет покрыта гликопротеинами слюны, которые затем в течение следующих суток постепенно покрываются биопленкой, которая продолжает «расти» и «созревать», если ее не дезинтегрировать в течение нескольких недель [Fejerskov O. et al., 2013]. Классифицируют биопленку на основании местоположения (супрагингивальная и субгингивальная) и по патогенности (кариесогенные – ацидогенные, грамположительные и периопатогенные – грамотрицательные) [Chandki R., et al., 2011]. Комменсальная микробиота внутри биопленки зуба демонстрирует активный метаболизм и колебания pH между минерализованной поверхностью зуба (эмаль или цемент/дентин) и биопленкой, что приводит к временному нарушению физико-химического

равновесия между тканями зуба и ротовой жидкостью [Fejerskov O. et al., 2015]. Микробный состав зрелой биопленки зуба довольно стабилен, но есть постоянные множественные незначительные колебания pH: более низкий pH способствует деминерализации, в то время как повышенный pH способствует минерализации тканей зуба [Fejerskov O. et al., 2015]. При регулярном воздействии ферментируемых углеводов на поверхность зубов усиливается тенденция к преобладанию низкого pH, а развитие преимущественно кислой среды будет способствовать росту стрептококков в биопленке [Fejerskov O. et al., 2015] (рисунок 1.1).

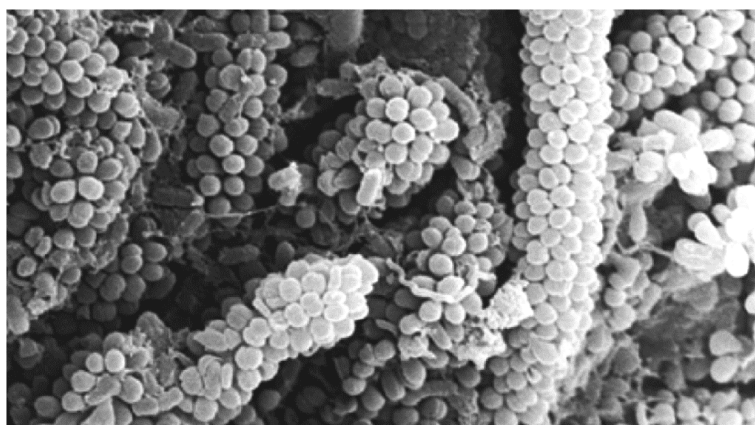


Рисунок 1.1 – Биоплёнка зубного налёта (микрофотография, полученная при электронной микроскопии зубного налета, увеличение $\times 4555$, типичное расположение стрептококков в виде «кукурузного початка», связанных с внеклеточным полисахаридным матриксом, Исследовательский институт стоматологии, Westmead)

По мере того, как потеря минерального компонента в участке деминерализации продолжается, эмаль со временем может стать хрупкой с формированием необратимого дефекта, быстро заполняемого биопленкой с прогрессирующей деминерализацией дентина. После формирования глубоких полостей может возникать стабилизация состава биопленки, поскольку локальный статус с низким pH будет благоприятствовать определенным «кислотным» микроорганизмам. Некоторые микроорганизмы могут проникать в открытые дентинные каналы и частично растворенные наружные слои кариозного дентина, как в полости эмали, так и на открытой

поверхности корня [Fejerskov O. et al., 2015]. Клиницисты называют такое состояние «инфицированным дентином». Бактерии-инвайдеры не вызывают дальнейшего растворения тканей вследствие ацидогенной активности биопленки, которая приводит к развитию кислого рН. В тех случаях, когда биопленка нарушается или удаляется с таких участков, существует большая вероятность усиления минерализации за счет работы одонтобластов, а также в результате присутствия слюны, перенасыщенной по отношению к гидроксиапатиту [Fejerskov O. et al., 2015].

Этиология и определения заболеваний пародонта были предметом серьезных дискуссий на протяжении многих десятилетий [Spangler L. et al., 2012; Lopez P.M. et al., 2015]. Статистическая путаница возникает из-за того, что часто клинически сочетаются проявления гингивита (воспаление десен без потери периодонтального прикрепления) с признаками воспаления десны, связанными с потерей прикрепления. Поскольку разрушение пародонта (потеря прикрепления) обычно сопровождается воспалением десны, считалось, что гингивит (вызванный бактериями) неизменно приводит к пародонтиту при отсутствии лечения. Эта парадигма доминировала в пародонтологии в течение 50 лет [Baelum V., Lopez R., 2013] и на этом основании считалось, что пародонтит является инфекционным заболеванием. В течение последующих десятилетий проводился поиск микроорганизмов, вовлечённых в процесс разрушения связки зуба [Baelum V., Lopez R., 2013].

Было проведено относительно немного популяционных исследований по распространенности заболеваний пародонта [Baelum V., Lopez R., 2013]. Эти исследования указывают на то, что распространенность и тяжесть пародонтологических проблем у населения разных страна одинаковы [Kvarnvik C., 2016]. В популяционных исследованиях, связь между количеством зубной бляшки и степенью разрушения пародонта либо отсутствует, либо незначительная. Метаболическая активность в поддесневой микробиоте связаны с ростом бактерий и выделением продуктов их жизнедеятельности в слабощелочной среде. В поддесневых

участках с ограниченным доступом кислорода бактериальная протеолитическая активность преобладает и выделяет каскад метаболитов, таких как органические кислоты, аммиак и сероводород. Сероводород, который является конечным продуктом протеолитического метаболизма, может продуцироваться некоторыми анаэробными бактериями полости рта [Basic A. et al., 2015]. Было показано, что бактерии, продуцирующие сероводород, преобладают в пародонтальных карманах, что приводит к усилению секреции провоспалительных цитокинов [Basic A., 2017].

Однако, за исключением высоковирулентного клона *A. Actinomyces-temcomitans* [Högberg C.H. et al., 2014], ни одно из исследований до сих пор не позволяет прогнозировать развитие болезни или прогрессирование кариеса/пародонтита путем идентификации одного микроорганизма. Следовательно, этиологическая роль специфических бактерий в развитии и прогрессировании основных заболеваний полости рта остается неясной. Исследования показывают, что микробиом, содержащий резидентные бактерии полости рта (комменсалы), необходим для развития и прогрессирования заболевания, но неясно, какие именно микроорганизмы являются инициаторами [Perez-Chaparro P.G. et al., 2014; Meyle J., Chapple I., 2015].

1.6. Альтернативные мнения об этиологии кариеса и пародонтита

Кариес и пародонтит (в англоязычной литературе – периодонтит) рассматриваются как отдельные заболевания, но, тем не менее, каждое из них связано с одним и тем же микробиомом, содержащим преимущественно комменсальные микроорганизмы. Более 700 видов микроорганизмов и около 19 000 фило типов, составляющих биопленку зубов, а также множество других факторов, связанных с прогрессированием или замедлением процессов болезни (таких как индивидуальное и культурное поведение, различия в гигиене полости рта, различия в диете, активность секреции слюны, иммунологические реакции индивидуума и т.д.) не позволяет с

какой-либо точностью определить, что именно происходит в разные периоды на границе между биопленкой и твердыми тканями (эмалью и дентином) или между биопленкой и тканями пародонта. Большинство исследователей склонны считать, что кариес и болезни пародонта могут возникать на фоне обычной метаболической активности комменсальной микробиоты в биопленке зуба, даже при отсутствии факторов, которые увеличивают или уменьшают вероятность прогрессирования основных стоматологических заболеваний, то есть ткани зуба и пародонт принимают «отраженный эффект» метаболической активности в биопленке.

Поскольку кариес и заболевания пародонта связаны с наличием микробиома полости рта, их можно легко контролировать путем регулярного удаления зубного налета. Знание роли других детерминант может позволить реализовать политику общественного здравоохранения, которая снизит вероятность развития патологии [Meier T. et al., 2017]. В странах с высоким уровнем жизни, например, в Скандинавии, сочетание чистки зубов с фторсодержащей зубной пастой, местное применение фтора, ограничение потребления легко ферментируемых углеводов, а также совершенствование знаний о здоровье полости рта у населения, способствовали успешной борьбе с кариесом и возможности поддерживать естественные функционирующие зубные ряды в течение жизни [Fejerskov O. et al., 2013; Norderyd O. et al., 2015]. При проведении ежедневной тщательной гигиены полости рта, доля пациентов с воспалительными явлениями в пародонте значительно уменьшается [Norderyd O. et al., 2015], но определенный процент людей с прогрессирующим разрушением пародонта остаётся, несмотря на все усилия гигиенистов и пародонтологов.

Кариес и пародонтит могут контролироваться консервативными вмешательствами, являясь обратимыми процессами и, как указывает Cohen et al. (2017), «в большинстве случаев могут контролироваться отдельными лицами и сообществами с помощью простых мер». Прогрессирование

кариеса может быть остановлено даже в зубах с образовавшимися полостями, если воспаление не затронуло пульпу зуба.

Исследования групп населения, практически не имеющих доступа к стоматологической помощи, показывают, что, несмотря на плохую гигиену полости рта, большинству таких пациентов удаётся сохранить зубы интактными. Если 10–15 % населения старше 50 лет страдают от серьезного разрушения пародонта [Cohen et al., 2017], неизбежно возникает вопрос, может ли одна стратегия «контроля биоплёнки» стать экономически эффективной/оправданной, особенно если эта программа не останавливает развитие прогрессирующего разрушения пародонта у вышеназванных 10–15 %?

Массовые профилактические вмешательства (вакцинация), например, очевидно важны, поскольку они обеспечивают сохранность общества в целом, но решение о реализации таких программ принимается на государственном уровне. Поэтому именно государство должно создавать систему здравоохранения, которая оказывает поддержку своему населению от рождения до смерти в виде профилактики кариеса, заболеваний пародонта и прочих заболеваний, в противном случае снижения их распространенности среди наименее обеспеченных слоев населения не произойдёт.

1.7. Врожденные пороки развития нервной системы и стоматологическая патология

В структуре детской заболеваемости и смертности врожденные пороки развития лидируют и по праву считаются индикатором здоровья популяции [Денисова Е.Г. и соавт., 2011]. Значительная часть врождённых пороков развития центральной нервной системы диагностируются в период новорожденности и/или в раннем детском возрасте [Сабгайда Т.П. и соавт., 2012]. По данным Сопруновой И.В. (2012), реальная частота пороков развития нервной системы (ВНР ЦНС) продолжает оставаться неизвестной в

связи с различными сроками их «дебюта», сложностями диагностики и отличиями в подходах к их регистрации.

Выявление вероятных генетических факторов, способствующих формированию ВПР ЦНС, проводится в процессе многочисленных исследований [Shang Y. et al., 2009; Van G. M.M.H.J. et al., 2010; Pillas D. et al., 2010; Wang J. et al., 2011; John D. Bartlett et al., 2011; Katsuragi Y. et al., 2013]. Наиболее значительный вклад в формирование и развитие дефектов нервной трубки (ДНТ) вносят генетические и экологические факторы [Shang Y. et al., 2009; Van G. M.M.H.J. et al., 2010]. Wang J. с соавторами (2011) впервые выявил связь между закладкой ДНТ и I/D полиморфизмом (45-bp) в 3'-UTR гена UCP2, кодирующим разобщающий белок 2 и являющимся разновидностью семейства митохондриальных «белков-переносчиков анионов»: частоты аллелей I и генотипов I/D и I/I были значительно выше в основной группе исследования. К похожим выводам пришла Минайчева Л.И. с соавторами (2009), справедливо полагая, что полиморфизм гена UCP2 – потенциальный фактор риска развития ДНТ.

Во внутриутробном периоде развития выделены критические периоды перестройки, в течение которых развивающийся организм наиболее чувствителен к повреждающему действию внешней среды. I критический период (6–9 день беременности) – период бластогенеза: зародыш реагирует на действие внешних факторов по формуле «все или ничего», т.е. он погибает или продолжает развиваться. II критический период (3–6 неделя беременности): очаговые и диффузные нарушения формирования органов (эмбриопатии) с высоким удельным весом моногенных (МБ) и хромосомных болезней (ХБ). II критический период эмбриогенеза совпадает с периодом формирования нервной трубки и полости рта [Мутовин Г.Р., 2010].

Период эмбриогенеза включает органогенезы, которым предшествует формирование зародышевых листков, обеспечивающих взаимоотношения

между клетками. В формировании зуба, эпителия ротовой полости, нервной трубки и нервного гребня участвует эктодерма. Формирование зубных зачатков происходит в процессе взаимодействия эпителия полости рта и клеток эктомезенхимы нейрального гребня. Ротовая эктодерма служит основой для развития эмали с кутикулой. Эктодерма головного отдела нервного гребешка участвует в формировании прочих тканей зуба – дентина, пульпы, цемента и периодонта [Мутовин Г.Р., 2010]. Таким образом, стоматологические заболевания можно рассматривать как закономерный результат перинатальной патологии нервной системы [Тактаров В.Г., 2009; Елизарова В.М. и соавт., 2012; Сабгайда Т.П. и соавт., 2012]. Наибольшая интенсивность и распространённость кариеса зубов отличает детей с тяжелыми формами ДЦП [Елизарова В.М. и соавт., 2012; Сабгайда Т.П. и соавт., 2012], что, вероятно, объясняется сочетанием нарушения гистоорганогенеза и минерализации зубов. В связи с этим, авторы рекомендуют включать с рождения в группу риска развития основных стоматологических заболеваний детей, анамнез которых содержит пре-, интра- и постнатальные причины развития патологии ЦНС. Изучение стоматологической заболеваемости детей с ПНЗ и медико-социального анамнеза способствовало выявлению управляемых и неуправляемых факторов риска, провоцирующих развитие кариеса зубов и заболевания пародонта [Денисова Е.Г., 2011]. Управляемыми факторами риска развития кариеса у детей с ПНЗ автор считает кариесогенную микрофлору, высокую скорость образования зубной бляшки, низкую резистентность эмали зубов на фоне минимальной реминерализующей способности ротовой жидкости. Неуправляемыми факторами автор называет наличие коморбидной патологии, низкий социально-экономический уровень жизни и генетические факторы [Денисова Е.Г. с соавт., 2011].

1.8. Генетические факторы, влияющие на индивидуальную восприимчивость к кариесу зубов

Сочетание высокой распространенности кариеса среди определенных групп и доказательств того, что воздействие фтора не защищает всех людей, мотивировало исследования по выявлению генетических факторов, ассоциированных с кариесом [Slade G.D. et al., 2013]. В литературе появились работы по изучению как генов – кандидатов, так и всего генома, наглядно демонстрирующие трудности разработки исследования с надежным определением фенотипов и размерами выборки, которые позволяют получить достаточную статистическую мощность для выявления генетических эффектов.

Кроме того, следует обратить внимание на то, что человеческий геном – не единственный геном, участвующий в кариесе, т.е. оральный микробиом очевидно играет роль в патогенезе, и ряд исследовательских групп в настоящее время одновременно работают над метагеномным вкладом в этиологию кариеса зубов. Хотя кариес тесно связан с различиями в рационе питания и факторах окружающей среды, исследование таксономии микробиома слюны у 120 человек, отобранных из 12 различных точек по всему миру (по 10 представителей на место проживания), обнаружило небольшую географическую структуру: только 13,5 % различий, наблюдаемых между популяциями, объяснялись различиями между людьми [Nasidze I. et al., 2009]. Это говорит о том, что одной только таксономии микробов, даже с учётом поправки на воздействие окружающей среды, недостаточно для объяснения индивидуальных, семейных и региональных различий в оральной микробиоте и, в частности, подверженности кариесу [Vieira A.R. et al., 2014].

Биопленка является предпосылкой возникновения кариеса, ее присутствие на твердых поверхностях необязательно приводит к развитию клинически видимых кариозных поражений. Featherstone J.D. (2006) объясняет процесс возникновения кариеса как дисбаланс между повреждающими и защитными факторами. Повреждающие факторы, которые включают в себя

кариогенные бактерии, частое употребление легкоферментируемых углеводов и дисфункцию слюны, приводят запущенный патологический процесс к деминерализации. Защитные факторы, которые включают компоненты слюны, фториды и естественные процессы реминерализации, а также целенаправленный контроль биопленки, направляют начавшийся кариозный процесс к реминерализации, то есть подвергают инволюции [Featherstone J.D., 2006]. Если патологические (повреждающие) факторы перевешивают защитные факторы, как следствие, прогрессирует кариес [Featherstone J.D., 2006]. Регулярная гигиена полости рта, правильный выбор рациона питания и систематический профессиональный уход за полостью рта в ряде случаев не ограждает от возникновения кариеса, в связи с чем определение этих факторов и включение их в анализ биологических основ патологического процесса является серьезной проблемой. Не существует единого теста, который бы учитывал все эти факторы и точно предсказывал восприимчивость человека к кариесу. Риск кариеса может быть определен путем анализа и интеграции нескольких факторов, таких как наличие кариозных поражений (начальные поражения кариеса и выявленные кариозные дефекты, вторичный кариес и текущая активность кариеса), использование фтора, индексная оценка зубного налета, характер питания, бактериальная активность в ротовой жидкости, социальные и поведенческие факторы [Размахнина Е.М. с соавт., 2015, 2016, 2018]. Хотя лучшим инструментом для прогнозирования будущего кариеса являются имеющиеся кариозные полости, этот фактор риска неприемлем для маленьких пациентов из-за необходимости определять риск кариеса до появления заболевания [American Academy of Pediatric Dentistry, 2012].

Понимание генетического вклада в кариес может быть очень ценным для стоматологов. В будущем, возможно, клиницисты смогут объяснить пациентам, что некоторые формы кариеса более тесно связаны с наследственным риском. Это может дать объяснение как пациенту, так и практикующему стоматологу, почему люди с похожим «поведенческим» риском имеют разный риск кариеса и/или его активность [Vieira A.R. et al., 2014].

Существует два основных способа изучения генетики сложного признака, такого как кариес: исследования генов-кандидатов и общегеномные исследования. Большинство генетических исследований кариеса на сегодняшний день подходят к проблеме выявления генетического фактора, способствующего развитию кариеса, путем тестирования генетических вариаций в конкретных генах на основе их предполагаемой или известной функции, которая считается относящейся к заболеванию, с использованием стандартного статистического подхода – тестирование на связь между конкретными вариантами или аллелями в генетическом локусе и кариесом зубов. Основные категории генов-кандидатов, изученные до настоящего времени, включают гены образования эмали, гены иммунного ответа, гены, связанные со слюной, гены, связанные со вкусом и другие [Brancher J.A. et al., 2011; Yarat A. et al., 2011; Buczkowska-Radlińska J. et al., 2012; Olszowski T. et al., 2012; Gasse B. et al., 2013; Yang Y. et al., 2013]. Наиболее изученная группа генов-кандидатов включает гены образования эмали [Shimizu T. et al., 2012; Ergöz N. et al., 2013; Jeremias F. et al., 2013], при исследовании которых были выявлены потенциальные функциональные варианты в хромосоме 5q12.1 – q13.3, возможно влияющие на защитную функцию VTF3 от кариеса [Shimizu T. et al., 2012]. В большинстве исследований сравниваются пациенты без кариеса с пациентами, у которых есть хотя бы один пораженный зуб. Возникает очевидный вопрос – насколько схожи могут быть генотипически пациенты с КПУ = 1 с пациентами, у которых КПУ = 10? Исследования, которые принимают во внимание возраст при оценке КПУ, вероятно, дают лучшую оценку генетических ассоциаций.

Другой интересный для исследования фенотип связан с активностью кариеса. Некоторые пациенты могут иметь более агрессивное поражение дентина, с вовлечением в процесс пульпы и развитием периапикальных осложнений, диагностируемых рентгенологически. Экспрессия MMP2 выше в дентине, пораженном кариесом [Toledano M. et al., 2010]. Когда в качестве

фенотипа использовалось наличие периапикальных поражений, связанных с глубокими кариозными повреждениями, были обнаружены ассоциации с MMP2 и MMP3 [Menezes-Silva R. et al., 2012].

Благодаря исследованию полиморфизмов рестрикционных фрагментов и однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), общегеномные исследования стали идентифицировать области в геноме, которые могут содержать гены риска кариеса. При такой первой попытке идентификации генетических факторов, вызывающих кариес, использовался метод сцепления [Vieira A.R. et al., 2014].

В 2005 году были исследованы гены, связанные с развитием и минерализацией эмали: AMELX, AMBN, TUFT1, ENAM, TFIP11 и KLK4. Маркеры указанных генов-кандидатов были проверены на ассоциацию с использованием биоматериала детей от 3 до 5 лет. Связь между возникновением кариеса и исследованными генами осталась не доказанной, однако была выявлена корреляция гена TUFT1 в сочетании с высоким уровнем *S. Mutans* и высокой интенсивностью кариеса [Werneck et al., 2018]. Другое исследование также исследовали AMELX, AMBN, TUFT1, ENAM и TFIP11 для поиска ассоциаций с кариесом зубов в популяции из Гватемалы. Сильные доказательства ($P = 0,0000001$) для ассоциации были найдены для одного маркера AMELX с высоким КПУ, старшим возрастом и «опытом кариеса», то есть стажем заболевания [Deeley K. et al., 2008]. Тот же ген был изучен в популяции из Стамбула и результаты подтвердили предыдущее исследование (Patir A. et al., 2008). В другом исследовании изучалась связь аллелей HLADRB1 и HLA-DQB1 с чувствительностью к раннему детскому кариесу. Авторы обнаружили значительную связь между HLADRB1 и ранним детским кариесом (Bagherian A. et al., 2008). Между буферной ёмкостью ротовой жидкости и rs2274327 (C/T) была выявлена положительная связь и обнаружен полиморфизм [Peres R.C.R. et al., 2009]. Наконец, в исследовании с участием детей, проводилось тестирование на предмет ассоциации между периапикальными осложнениями кариеса зубов с

полиморфизмом в бактериальном лиганде CD14 (-260), иммунного фактора, отвечающего за модулирование иммунного ответа. Генотип CD14 имел значительную связь с наличием 4 или более кариозных поражений полости рта [De Soet J.J. et al., 2008].

Первые общегеномные исследования в рамках изучения кариеса зубов (для временных зубов [Shaffer J.R. et al., 2012] и для постоянных зубов [Wang X. et al., 2012]) предложили локусы, отличающиеся от вышеприведённых. Геномный анализ, проведённый у 1305 американских детей в возрасте 3–12 лет [Shaffer J.R. et al., 2012], не выявил какой-либо формальной статистически значимой связи, но имел три локуса с наводящими результатами: 1q42–q43, 11p13 и 17q23.1. Анализ был повторен с учетом данных о воздействии фтора в домашних условиях, которые были доступны для 720 детей: обнадеживающие результаты были получены для 22q12.1, когда воздействие фтора было субоптимальным, и для 1p34 и 6q16.1, когда воздействие фтора было оптимальным. Однако, когда эти же локусы были проверены в независимой выборке из 1695 датских детей в возрасте 2–7 лет, не было выявлено никаких ассоциаций со статистической значимостью [Shaffer J.R. et al., 2012].

О. Golonzhka и С. Kioussi с соавт. (2009) обнаружили неизвестный ранее ген (Стр 2), контролирующий формирование белковых структур. Считается, что этот ген принимает участие в закладке и функционировании иммунной и нервной систем, в образовании эпителия и энамелобластов, включая регуляцию скорости их созревания [Cherrier T. et al., 2013]. В долгосрочном проекте Imperial College London, University of Bristol (Великобритания) и университета Oulu (Финляндия) был проанализирован генетический код 6000 участников (Финляндия и Великобритания), на протяжении жизни от момента рождения до периода взросления. Этот проект позволил выявить пять генов, которые, как выяснилось, контролировали формирование и развитие зубов, причем активация определенного гена провоцировала болезни твердых тканей зубов и их более раннюю физиологическую смену, а также увеличивала вероятность

развития ортодонтической патологии. Исследователи утверждают, что процесс развития зубов на всех этапах сочетается с ростом и развитием некоторых органов и систем: череп, челюсти, уши, пальцы рук и ног, сердечно-сосудистая система. Поэтому, умение контролировать работу таких генов позволит профилактировать и лечить ряд стоматологических заболеваний [Pillas D. et al., 2010; John D. Bartlett et al., 2011; Wang J. et al., 2011; Katsuragi Y. et al., 2013; Hu J.C. et al., 2014].

Еще несколько биологических и экологических факторов риска для развития кариеса были определены за последние несколько лет. Общеизвестно, что разрушение зубов, прежде всего, определяется факторами окружающей среды, однако, несмотря на использование различных стратегий для контроля этих факторов и предотвращения заболевания, до сих пор кариес зубов не контролируется и считается глобальной проблемой общественного здравоохранения [Werneck R.I., et al., 2010, 2011]. Характеристика лиц с высоким риском [Wang Q. et al., 2013] может указывать на то, что показатели кариеса могут зависеть от дополнительных переменных, таких как генетический фон индивидуума. При изучении генетики сложных заболеваний, как правило, первая цель состоит в том, чтобы охарактеризовать генетический компонент контроля фенотипов заболевания [Werneck R.I., et al., 2011]. Классические экспериментальные исследования с использованием моделей на животных эффективно продемонстрировали генетическое влияние на исходы кариеса, с участием восприимчивых и устойчивых штаммов [Hunt H.R. et al., 1944, 1955]. А дальнейшие исследования человеческого биоматериала выявили факт генетического влияния на кариес. Однако в эпоху молекулярной генетики и исследования ассоциации всего генома, незначительное количество результатов было достигнуто в направлении уточнения характера генетического компонента, контролирующего восприимчивость к кариесу зубов. В настоящее время, например, нет четких протоколов для генетической оценки индивидуальных рисков возникновения кариеса зубов. В этом контексте

качественный протокол обязан включать сложный сегрегационный анализ, а также содержать начальный формальный набор данных для определения генетической модели наследования при кариесе и определения оптимальных подходов для дальнейших генетических исследований. Более того, это генетическая модель может быть включена в параметрический анализ, быть мощным инструментом генерирования гипотез, способным указать геномное местоположение основных локусов, контролирующих восприимчивость к кариесу зубов. Наконец, данный протокол должен включать в себя не только генетические факторы, но и такие переменные, как уровень гигиены полости рта, характер питания обследуемого, которые при таком сложном заболевании, как кариес, имеют большое значение. На сегодняшний день лишь в одном исследовании использовались параметрический и непараметрический анализы сцепления для выявления геномных областей, содержащие гены-кандидаты для кариеса. К сожалению, авторы не включили в свой отчет результаты сложного сегрегационного анализа, используемого для выявления параметрических связей [Vieira A.R. et al., 2014]. Как наиболее мощный инструмент для выявления генов, связанных с болезнью, в настоящее время широкое исследование генных ассоциаций также может проводиться с учетом фенотипов кариеса и с использованием больших наборов маркеров, охватывающих весь геном. Выявление генов, которые играют роль в контроле восприимчивости к кариесу, необходимо для полного понимания молекулярных основ патогенеза заболевания и будет оказывать потенциальное влияние на разработку новых профилактических и терапевтических стратегий (молекулярные вакцины и генная терапия). У клиницистов появится возможность доклинического скрининга и идентификации кариесвосприимчивых пациентов, с возможностью разработки индивидуальных профилактических программ. Наконец, идентификация генетических факторов риска кариеса помогут сократить расходы, связанные с лечением и профилактикой кариеса зубов и его осложнений.

Таким образом, изучение связи молекулярно-генетических маркеров генов с возникновением стоматологических заболеваний особенно актуально у детей с ПНЗ. Поиск достоверных маркеров кариеса зубов и заболеваний пародонта (основных стоматологических патологий) даст ключ к пониманию механизмов развития и доклинической диагностике, что позволит прогнозировать, контролировать и снижать степень тяжести стоматологических заболеваний у детей с ПНЗ [Pillas D. et al., 2010; Bartlett J.D. et al., 2013].

1.9. Биомаркеры окислительного стресса ротовой жидкости: клиническое и диагностическое применение

Полость рта представляет собой сложную среду (микросоциум), состоящую из множества структур и типов тканей, работающих согласованно, а каждая из её структурных единиц выполняет свою уникальную функцию. Единственной жидкостной структурой, в которую погружены все ткани и органы полости рта является ротовая жидкость, считающаяся важнейшим компонентом пищеварительного процесса, так как служит для первоначального расщепления липидов и крахмалов, благодаря эндогенным ферментам. Однако в последние годы понимание значения ротовой жидкости и полости рта в целом значительно расширилось. Многочисленные исследования показали, что слюна на самом деле содержит различные молекулярные и микробные аналиты [Bonne N. et al., 2012]. Более того, в публикациях утверждается, что эти компоненты слюны могут быть эффективными индикаторами как локальных, так и системных нарушений [Burbelo P.D. et al., 2012]. Эти открытия легли в основу диагностической ценности слюны и, следовательно, сгенерировали исследования, которые привели к выявлению биомаркеров ротовой жидкости при различной патологии [Burbelo P.D. et al., 2012]. Хотя протеомные и транскриптомные индикаторы дали многообещающие результаты на сегодняшний день [Zhang L. et al., 2010], информация, полученная о микробиоте

полости рта и ее иммунологическом компоненте, остается одним из наиболее интригующих аспектов в поиске биомаркеров ротовой жидкости. Хотя механизм, с помощью которого эти показатели заболеваний появляются в слюне, не во всех случаях полностью объяснен, эти данные указывают на то, что ротовая жидкость может представлять значительный источник дискриминационных биомаркеров для локальных, системных и инфекционных заболеваний.

Слюна человека представляет собой прозрачную, слегка кислую (рН 6,0–7,0) гетерогенную биожидкость, состоящую из воды (99 %), белков (0,3 %) и неорганических веществ (0,2 %) [Tiwari M., 2011]. В среднем, индивидуальная продукция слюны может составлять от 0,3 до 0,7 мл слюны в минуту [Tiwari M., 2011], что составляет от 1 до 1,5 литров в день. Слюна многофункциональна и служит не только для облегчения пищеварения, глотания, дегустации и увлажнения слизистых оболочек и прочих органов полости рта, но и в качестве защитного барьера от патогенов. Каждая слюнная железа обладает высокой проницаемостью и покрыта капиллярами (рисунок 1.2), что способствует свободному «молекулярному транспорту» из кровеносных сосудов в ацинарные клетки [Tiwari M., 2011].

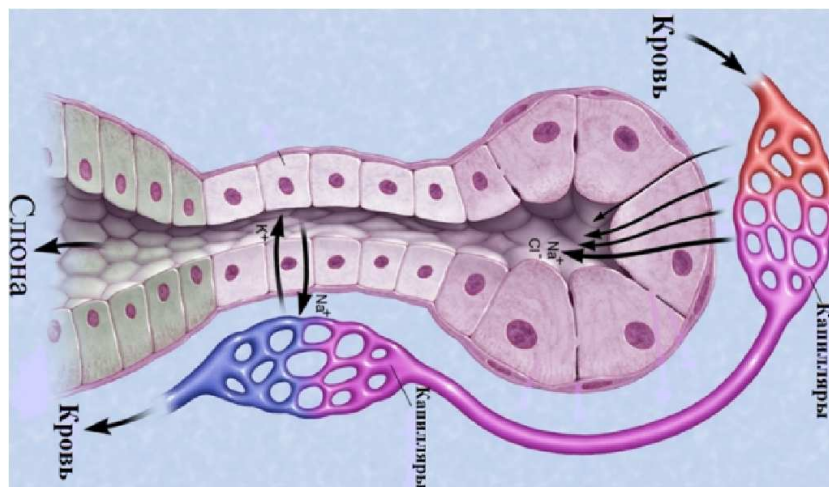


Рисунок 1.2 – Механизм молекулярного транспорта из сыворотки крови в протоки слюнных желез

Исследователи постулируют, что полученные из крови молекулы попадают в ткани железы, и далее, в ротовую жидкость, через межклеточный (например, пассивный и активный транспорт) или параклеточный (например, внеклеточная ультрафильтрация) барьеры [Tiwari M., 2011], что может потенциально влиять на молекулярный состав ротовой жидкости. Это говорит о том, что циркулирующие биомаркеры заболевания, попавшие в слюнные железы, могут изменить биохимический состав слюнного секрета. Следовательно, ротовая жидкость может содержать молекулярную информацию, способную передавать текущее состояние здоровья человека.

Биомаркер является объективно измеренным и оцененным индикатором нормальных биологических процессов, патогенных процессов или фармакологических реакций на терапевтическое вмешательство [Silberring J. et al., 2010]. Набор надежных и воспроизводимых биомаркеров, уникальных для некоторых заболеваний, часто называют «молекулярной сигнатурой». Потенциальные биомаркеры подвергаются всесторонним оценкам, включая доклинические и академические валидации. Обнаружение, проверка и понимание биомаркеров на основе ротовой жидкости может сыграть значительную роль в создании надёжного способа диагностики на основе ротовой жидкости. Правильная интерпретация и использование этой информации могут быть полезны не только для выявления местных и системных расстройств, но и для помощи в разработке и модификации методов лечения.

Оптимальные биомаркеры для диагностики заболеваний, связанных с окислительным стрессом, должны быть стабильными, накапливаться в обнаруживаемых концентрациях, отражать специфические пути окисления и коррелировать с серьезностью заболевания [Huang Y. et al., 2014]. Учитывая, что свободные радикалы обладают высокой реакционной способностью и имеют короткий период полураспада, продукты, образующиеся в результате реакций свободных радикалов и активных форм кислорода/азота с клеточными

макромолекулами, используют, преимущественно, в качестве биомаркеров окислительного повреждения [Andruxhov O. et al., 2013]. Продукты перекисного окисления липидов, окисленные белки, продукты окисления и фрагментации ДНК, используются для оценки окислительного стресса. Измерения различных антиоксидантов или общей антиоксидантной защиты представляют собой еще один вариант анализа антиоксидантного статуса. Тем не менее, использование панели биомаркеров вместо одного параметра обеспечивает более информативные результаты, уменьшает количество ложных результатов и позволяет лучше понять основные патогенетические механизмы. В исследованиях было показано, что маркеры окислительного стресса достоверно выявляются у пациентов с пародонтитом [Barnes V.M. et al., 2014]. Это подтверждает, что исследование маркеров окислительного стресса в ротовой жидкости обосновано. Наиболее изученным маркером перекисного окисления липидов является малоновый диальдегид (МДА), который получают из жирных кислот с двумя или более прерывистыми метиленовыми двойными связями [Ayala A. et al., 2014; Banasová L. et al., 2015]. Протеиновые продукты с высоким уровнем окисления представляют собой чувствительный биомаркер окисления белка, особенно благодаря активации нейтрофилов и ферментативной активности миелопероксидазы [Bonne N. et al., 2012; Bartlett J.D., 2013]. Свободные радикалы реагируют с ДНК, вызывая повреждение пуриновых и пиримидиновых оснований, а также главной цепи дезоксирибозы [Bonne N. et al., 2012]. Продуктами повреждения пурина являются 8-гидроксидезоксигуанозин (8-OHdG), 8-гидроксидезоксиаденозин, формаамидопиримидины и другие продукты окисления пурина [Bonne N. et al., 2012]. Существует сильная связь между концентрациями 8-OHdG в слюне и клиническими показателями состояния пародонта [Villa-Correa Y.A. et al., 2015]. Измерение отдельных антиоксидантов в биологических образцах отнимает много времени, трудоемко, дорого и требует сложных химических методов. Кроме того, антиоксидантные эффекты

являются аддитивными и, следовательно, преимущественно измеряется общая антиоксидантная активность образцов [Dalai C. et al., 2013].

Скорость слюноотделения и состояние антибактериальной защиты ротовой жидкости общепризнана в аспекте патогенеза кариеса зубов [Cummins D., 2013]. Роль окислительного стресса при кариесе зубов менее ясна, но она является предметом интенсивных исследований. В большинстве исследований, посвященных окислительному стрессу в слюне в связи с кариесом зубов, анализируются антиоксидантные свойства ротовой жидкости. В некоторых исследованиях у детей с активным кариесом наблюдалась более высокая общая антиоксидантная активность и это наблюдение было связано с более высокими концентрациями белка у детей с активным кариесом [Preethi V.P. et al., 2010; Dodwad R. et al., 2011]. В следующем исследовании связь между общей антиоксидантной способностью слюны и кариесом зубов была оценена у временных и постоянных зубов детей [Uberos J. et al., 2008]. Это исследование является одним из крупнейших исследований кариеса и маркеров антиоксидантного статуса в ротовой жидкости. Авторы обнаружили более высокую антиоксидантную активность в период временного прикуса у детей с активным кариесом, в сравнении с детьми без признаков поражения зубов. Линейная связь наблюдалась между количеством временных зубов и активностью АОС [Uberos J. et al., 2008]. Hegde A.M. и Kumar D. с соавторами обнаружили, что активность АОС (антиоксидантной системы) у детей с ранним детским кариесом выше, чем в контрольной группе, причем возраст является значительным смешанным фактором [Hegde A.M. et al., 2009; Kumar D. et al., 2011]. Результаты были подтверждены в другом исследовании у очень маленьких детей [Muchandi S. et al., 2015]. Причина более высокого антиоксидантного статуса во всех исследованиях остается неясной. Вероятный механизм может включать ответ индивидуума на инфекцию / воспаление. Исследование с участием 82 детей (4–18 лет) позволило проанализировать маркеры окислительного стресса в корреляции с индексом кариеса у детей: продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-реактивные

продукты), продукты окисления белков и гликирования [Tóthová et al., 2013]. Многофакторный анализ показал, что лишь уровень продуктов окисления белков ротовой жидкости достоверно связан с индексом кариеса (8,6 %). Положительная корреляция между антиоксидантной активностью и тяжестью кариеса была показана в большей части исследований [Ahmadi-Motamayel F. et al., 2013; Hegde A.M. et al., 2013]. Повышенная антиоксидантная способность может быть адаптивным ответом на усиление окислительного стресса. С другой стороны, снижение уровня восстановленного глутатиона может указывать на тенденцию к снижению антиоксидантного статуса. Противоречивые результаты могут быть частично объяснены временными различиями. Очевидно, что для оценки роли окислительного стресса в патогенезе и прогрессировании заболевания необходима группа маркеров окислительного стресса и антиоксидантного статуса. Единственным исследованием, в котором была проанализирована панель маркеров оксидативного стресса и антиоксидантного статуса в ротовой жидкости, было исследование, проведенное у детей Tóthová L. et al. (2013). Несмотря на то, что ассоциативные исследования имеют четкий результат, отсутствуют исследования механизмов действия активных форм кислорода (АФК) или окислительного повреждения ротовой жидкости при кариесе зубов.

Установлено, что слюнная миелопероксидаза выше у пациентов с пародонтитом [Meschiari C.A. et al., 2013; Nizam N. et al., 2014; Syndergaard B. et al., 2014]. Наиболее распространенными параметрами окислительного повреждения при заболеваниях пародонта являются маркеры перекисного окисления липидов (ПОЛ): обнаружено более высокое перекисное окисление липидов в слюне у пациентов с хроническим пародонтитом, выявлена положительная корреляция ПОЛ в ротовой и десневой жидкости, выявлена связь между болезнями пародонта и ТБК-реактивными продуктами слюны [Becerik S. et al., 2010; Kawamoto A. et al., 2012; Dalai C. et al., 2013; Banasová L. et al., 2015]. МДА является наиболее изученным продуктом перекисного окисления липидов. В перекрестном исследовании наблюдалось

усиленное окислительное повреждение ДНК, липидов и белков у пациентов с пародонтитом [Su H. et al., 2009]. В перекрестном исследовании с участием более 200 участников были оценены ТБК-реактивные продукты, продукты окисления белков, продукты гликирования и общая антиоксидантная способность слюны в отношении здоровья зубов, пола и возраста [Celescová V. et al., 2013], где было выявлено, что только ТБК-реактивные продукты и никакие другие проанализированные маркеры окислительного стресса были связаны с пародонтитом [Celescová V. et al., 2013]. Увеличение тяжести заболеваний пародонта коррелирует с увеличением общей антиоксидантной способности, уровня мочевой кислоты и глутатионпероксидазы, а также к снижению активности супероксиддисмутазы [Novakovic N. et al., 2014]. Это открытие было дополнительно подтверждено спектрометрическим анализом ионов у пациентов с пародонтитом, у которых ионы Cu, Zn и Mn, необходимые для изоформ супероксиддисмутазы, были ниже у пациентов по сравнению с контрольной группой. В соответствии с этим были обнаружены более высокие концентрации изопростанов как следствие перекисного окисления липидов [Huang Y. et al., 2014]. Продукты перекисного окисления липидов в ротовой жидкости могут быть обусловлены продукцией свободных радикалов нейтрофилами, генерированными пародонтальными патогенами или из-за прямого производства активных радикалов микроорганизмами [Vlková B., Celes P., 2009]. Особенно, маркеры повреждения ДНК, по-видимому, связаны с наличием и распространенностью специфических пародонтальных патогенов [Almerich-Silla J.M. et al., 2015]. Результаты многочисленных исследований показывают потенциал маркеров окислительного стресса, карбонильного и антиоксидантного статуса в ротовой жидкости, поскольку они связаны с заболеваниями полости рта, степенью тяжести и достаточно чутко реагируют на адекватное лечение (рисунок 1.3).

Биомаркеры слюны, связанные с ...



Рисунок 1.3 – Биомаркеры ротовой жидкости, связанные с кариесом зубов и заболеваниями пародонта

Не исключено, что в будущем для скрининга и мониторинга заболеваний полости рта будут использоваться ротовая жидкость и маркеры окислительного стресса, которые, как представляется, имеют в основном местное происхождение (рисунок 1.4).

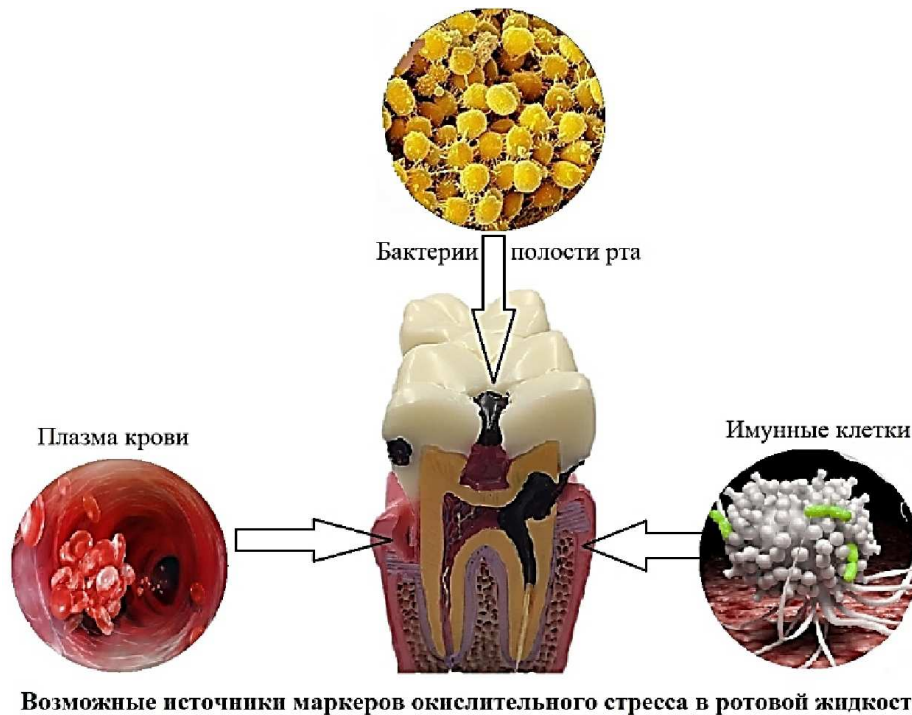


Рисунок 1.4 – Возможное происхождение биомаркеров окислительного стресса в полости рта

Это можно рассматривать как вспомогательный инструмент для мониторинга пациентов с низким уровнем комплаенса, ограниченными возможностями, детского возраста, при беременности или с психоневрологической патологией.

Будущие исследования должны быть сосредоточены на выявлении факторов наблюдаемой изменчивости результатов, расширении палитры доступных маркеров и экспериментах, доказывающих роль окислительного стресса в патогенезе заболеваний полости рта. Потенциал неинвазивной диагностики делает ротовую жидкость и маркеры окислительного стресса очень привлекательными для дальнейших исследований. Поэтому, в скором будущем потребуется изменение парадигмы, так как в исследованиях, вероятно, будут доминировать высокопроизводительные методики и подходы, такие как анализ метаболома слюны [Dame Z.T. et al., 2015].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Качественная и количественная характеристика исследования

Проведено комплексное клинико-лабораторное исследование 281 ребенка 7–17 лет с психоневрологическими заболеваниями (таблица 2.1, рисунок 2.1), учащихся коррекционной школы VIII типа г. Краснодара, на базе детского отделения стоматологической поликлиники КубГМУ г. Краснодара, лабораторные исследования осуществлялись при поддержке лаборатории кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России и ПЦР-лаборатории института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН.

Таблица 2.1 – Количественная характеристика основной группы исследования

Вид ПНЗ	n
детский церебральный паралич (ДЦП) + УО	83
УО (легкая, средняя и тяжелая степень) ± эписиндром	105
синдром Дауна + Расстройства аутистического спектра (РАС)	43
Аутизм + ЗПР/УО	35
Шизофрения	15
Всего	281

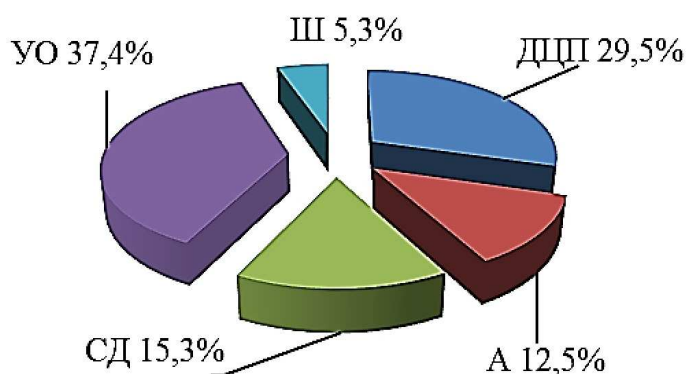


Рисунок 2.1 – Удельный вес коморбидной патологии у детей с ПНЗ

Основные этические принципы исследования: конфиденциальность, наличие информированного согласия по всем методам исследования, уважение к автономии участника исследования и непричинение ему вреда.

Дети с разными психоневрологическими заболеваниями были объединены в одну основную клиническую группу (ПНЗ) по ряду причин:

1. Все ведущие диагнозы исследуемой коморбидной патологии у детей основной группы относятся к категории психических и поведенческих расстройств у детей и подростков (класс F) в соответствии с действующей международной классификацией МКБ-10.

2. Нарушения психофункционального развития являются общими признаками различных психических и поведенческих расстройств, проявляющихся у детей основной группы аномалией или задержкой развития ведущих психоневрологических функций (двигательных, перцептивных, речевых, интеллектуальных, коммуникативных, а также эмоционально-волевой сферы).

3. Все виды исследуемых психоневрологических заболеваний являются врожденными или связанными с перинатальным периодом и относятся к дизнейроонтогенетическим процессам, а окислительный стресс объединяет их этиологию и патогенез, как наиболее допустимый механизм дестабилизации генома нервной клетки.

4. Медикаментозная коррекция коморбидной патологии у детей основной группы проводится одними и теми же группами препаратов (нейролептики, транквилизаторы, антидепрессанты, нормотимики, дегидратационные средства, ноотропы, церебропротекторы, сосудистые препараты).

Таким образом, перечисленные выше аргументы позволили не проводить дополнительных исследований внутри основной группы между разными диагнозами и не перегружать концепцию работы.

Контрольная группа исследования была представлена 277 соматически здоровыми детьми со стоматологической патологией, но без

психоневрологических заболеваний аналогичных возрастных групп. По возрасту основная и контрольная группы были разделены на две подгруппы: 7–12 лет и 13–17 лет с учётом возрастных анатомо-физиологических особенностей стоматогнатической системы (таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Группы исследования

Название группы исследования	Количество человек	Краткая характеристика
ПНЗ 1 7–12 лет	128	дети с психоневрологическими заболеваниями 7–12 лет
ПНЗ 2 13–17 лет	153	дети с психоневрологическими заболеваниями 13–17 лет
КГ 1 7–12 лет	120	дети без сопутствующей патологии, имеющие стоматологические заболевания 7–12 лет
КГ 2 13–17 лет	157	дети без сопутствующей патологии, имеющие стоматологические заболевания 13–17 лет

Критерии включения в группу ПНЗ (1, 2):

- возраст (7–12 лет и 13–17 лет);
- наличие информированного согласия на все виды исследований и лечения;
- наличие физической возможности участия во всех этапах исследования;
- наличие психоневрологической патологии: F-20, 70-79, 84, 80-89; G-40, 80; Q-90.

Критерии исключения из группы ПНЗ (1, 2):

- наличие сопутствующей тяжелой соматической патологии (тиреотоксикоз, сахарный диабет и прочее: E 00-07, 10-14; Q20-Q28);
- возраст до 7 лет.

Критерии включения в группу КГ (1, 2):

- возраст (7–12 лет и 13–17 лет);
- наличие информированного согласия на все виды исследований и лечения.

Критерии исключения из группы КГ (1, 2):

- возраст до 7 лет;
- наличие сопутствующей тяжелой соматической патологии (тиреотоксикоз, сахарный диабет и прочее: E 00-07, 10-14; Q20-Q28).

В концепцию исследования входило комплексное изучение стоматогнатической системы у детей с психоневрологическими заболеваниями. Предыдущие работы, выполненные совместно с Фарапоновой Е.А. (2017), Волобуевым В.В. (2017), Хагуровой С.Б. (2018), в большей мере были ориентированы на эпидемиологическое исследование основных стоматологических заболеваний у детей с ПНЗ меньшей выборки (кариес зубов, заболевания пародонта), изучение биохимических характеристик ротовой жидкости и разработку протоколов лечения и профилактики под контролем динамики биохимических маркеров. Данная работа является резюмирующей и включает этапы, последовательно представленные в дизайне исследования (рисунок 2.2):

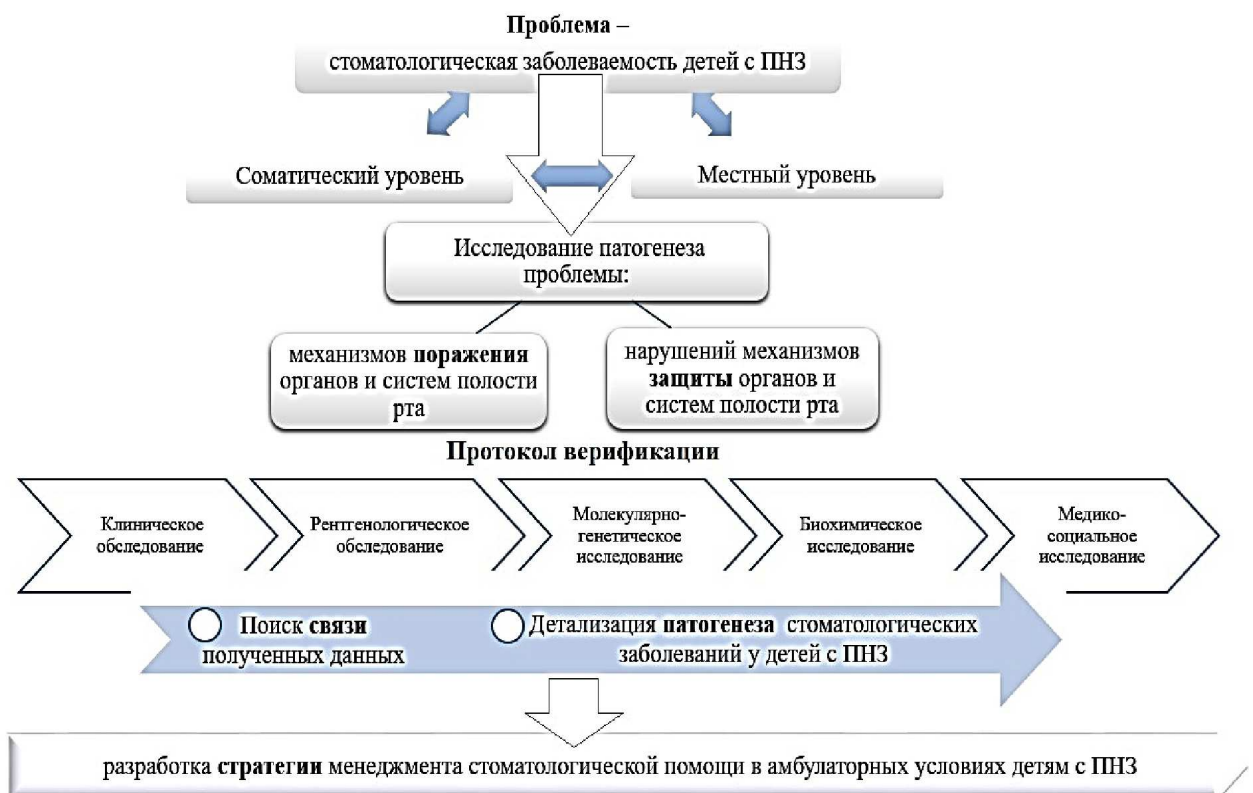


Рисунок 2.2 – Дизайн исследования

Все нозологические формы стоматологической патологии взаимосвязаны [Baelum V., Lopez R., 2013; Kvarnvik C., 2016; Gomez A., Nelson K.E., 2017; Cohen et al., 2017]. Например, наличие гингивита чаще всего обусловлено бесконтрольным присутствием биоплёнки, которая непосредственно влияет на развитие кариеса зубов. Кариес зубов, в свою очередь, может приводить к осложнениям и удалению зубов (в том числе раннему удалению временных зубов), что неизбежно влечёт за собой развитие вторичных деформаций зубного ряда, нарушение окклюзионных соотношений и возникновение дисфункции ВНЧС. Поэтому настоящее исследование основано на комплексном изучении стоматологической патологии у детей с ПНЗ.

2.2. Основные методы обследования стоматологической патологии у основной и контрольной группы, индексная оценка и клиническая интерпретация

Исследование стоматологической модальности проводилось традиционными методами и инструментами по регламенту, описанному в национальном руководстве по детской терапевтической стоматологии [Леонтьев В.К., Кисельникова Л.П., 2017] и включало основные методы обследования (сбор анамнеза, жалоб, комплексный осмотр ЧЛО), дополнительные методы обследования (индексная оценка основных стоматологических заболеваний (КПУ, КПУ + кп, ICDAS II, УИК, Plaque Index PLI, ОНI-S по Green-Vermilion (1964), PMA (Parma, 1960), PBI (Muhleman, 1975), ТЭР, экспресс-тест Saliva-Check Mutans (GC), исследования уровня кариесогенности зубного налета (рН налёта и его давность (Plaque indicator kit, GC)), электроодонтодиагностика, трансиллюминационный метод диагностики кариозных дефектов лампой VALO Translume (Ultradent, США)), рентгенологическое обследование (прицельная внутриротовая рентгенография, конусно-лучевая компьютерная томография, ортопантомография, телерентгенография) и фотопротокол с помощью цифровой камеры Canon EOS 700D kit и макрообъектива Canon EF-S 60mm f/2.8 Macro USM.

2.2.1. Выявление терапевтической патологии

Особенностью сбора анамнеза у детей основной группы являлось то, что непосредственно дети с психоневрологическими заболеваниями крайне редко предъявляли жалобы ввиду интеллектуального дефицита и нарушений сенсорной чувствительности. Поэтому сбор анамнеза и жалоб, в основном, осуществлялся через родителей/опекунов. Повышенный уровень тревожности таких детей не всегда позволял в первое посещение провести полноценный осмотр с полным протоколом диагностических манипуляций.

При внешнем осмотре детей с психоневрологическими расстройствами обращалось внимание на состояние кожных покровов (наличие новообразований, повреждений, мацерации), тонус круговой мышцы рта, полуоткрытый рот в покое (рисунок 2.3, 2.4), тип дыхания (ротовое/носовое), отсутствии контроля положения головы, наличие дроулинга слюны, состояние красной каймы губ и тип смыкания.

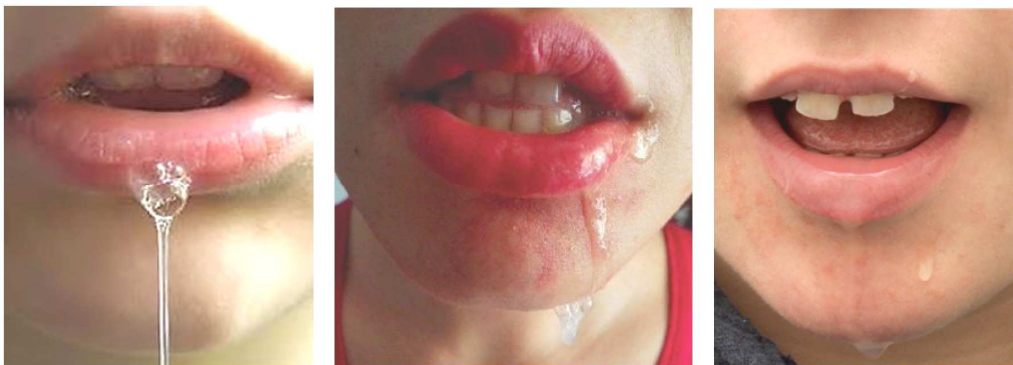


Рисунок 2.3 – Дети старшей возрастной группы (ПНЗ 2) с явлениями дроулинга слюны



А

Б

Рисунок 2.4 – А) Пациент С., 8 лет. УО средней степени. Гипофункция круговой мышцы рта, нарушение архитектоники губ, ангулярный и эксфолиативный хейлит. Б) Пациент В., 11 лет. ДЦП в сочетании с умственной отсталостью легкой степени. Ангулярный хейлит

Также при внешнем осмотре обращали внимание на особенности анатомии кранио-фациальной области, наличие или отсутствие новообразований, или других отклонений от нормальной анатомии, степень открывания рта, равномерность и свободу движений нижней челюсти, сохранность тактильной чувствительности. Вначале осмотра полости рта обращали внимание на размеры и подвижность языка, как предиктора скелетных аномалий прикуса, на форму и высоту твердого нёба, целостность и увлажнённость слизистой оболочки полости рта. Об особенностях диагностики этих нарушений более подробно изложено в разделе 2.2.2. *Выявление хирургической патологии.*

При осмотре зубов обращали внимание на их форму, атипичность которой фиксировали в карте с описанием её особенностей и групповой принадлежности зуба, а также в таблице сводных данных Excel для последующей статистической обработки (рисунок 2.5, 2.6).

Также фиксировали внимание на локализации и глубине начальных форм кариеса и в стадии кавитации (стадия деминерализации), что было важно для дальнейшей оценки активности кариозного процесса по Т.Ф. Виноградовой (рисунок 2.7, 2.8).



Рисунок 2.5 – А) Пациент Е., 9 лет. Синдром Дауна в сочетании с УО. Зубы фронтального отдела шиповидной формы, верхние центральные резцы долотообразной формы, осложнено нарушением сроков физиологической дентации. Б) Пациент С., 7 лет. Синдром Дауна в сочетании с УО. Аномалия формы центрального временного резца (шиповидные зубы), осложнено нарушением сроков физиологической дентации



Рисунок 2.6 – А) Пациент Р., 8 лет. Синдонтия. Б) Пациент А., 11 лет. Умственная отсталость тяжелой степени. Макродонтия 11 зуба. Аномалии окклюзии



Рисунок 2.7 – Пациент Р., 9 лет. СД в сочетании с РАС. Очаги деминерализации, локализованные на участках гипоплазии верхних центральных резцов, покрытых налётом

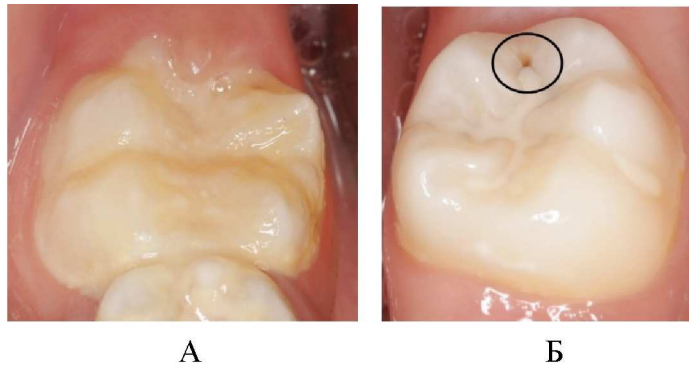


Рисунок 2.8 – А) Пациент А., 7 лет. ДЦП в сочетании с УО. Отсутствие ухода за жевательной группой зубов, 46 зуб покрыт обильными зубными отложениями с участками деминерализации эмали под ними. Б) Пациент И., 8 лет. Аутизм в сочетании с ЗПР. 36 зуб с герметизированными фиссурами, при осмотре через год выявлен дефект герметика в дистальной зоне продольной фиссуры с формированием кариозной полости

Причём, учитывая практически у каждого ребенка с ПНЗ присутствие зубного налёта, в ряде случаев, для обнаружения очагов деминерализации, сомнительные участки зубов обрабатывались ватным тампоном с раствором 3 % H_2O_2 для лучшей визуализации.

Для уточнения локализации острого одонтогенного воспалительного процесса, источника острой боли при осложнениях кариеса (острый пульпит, периодонтит) при наличии 2–3-х рядом стоящих разрушенных или запломбированных зубов, использовался разработанный нами метод экспресс-диагностики, основанный на принципах термографии [Патент на изобретение № 2644688] для дистанционного зондирования теплового излучения в инфракрасной области спектра симметричных зон зубов на челюсти и определения острого воспалительного процесса в зубе и окружающих его тканях, температура в которых выше относительно здоровой симметричной зоны на 2,5–3,5 °С. Учитывая низкую результативность основных методов обследования у детей с ПНЗ, особенно при выраженном болевом синдроме, приведённый метод дополнительной диагностики позволяет быстро, бесконтактно и безболезненно уточнить локализацию причины острого воспаления и минимизировать диагностические ошибки. Особое внимание в процессе осмотра уделялось зубам жевательной группы в дистальных отделах полости рта, в том числе с герметизированными фиссурами, и тщательному зондированию всех поверхностей после их предварительной очистки в процессе поиска кариозных дефектов на разной стадии их развития (рисунок 2.7, 2.8, 2.9).



Рисунок 2.9 – Пациент А., 7 лет. Жевательная группа зубов покрыта обильным налётом, под которым выявляется кариес в стадии кавитации с деминерализованными краями.

36 зуб в завершающей стадии прорезывания, однако кариозная полость острого течения уже сформирована

Также оценивалось качество, количество и преимущественная локализация налёта (рисунок 2.10). Осматривался маргинальный край десны, прикреплённая и свободная слизистая на предмет наличия отверстий свищевых ходов, новообразований, деформаций альвеолярного отростка.



А

Б

Рисунок 2.10 – А) Пациент Р., 15 лет. Умственная отсталость тяжелой степени. Обилие неминерализованных и минерализованных зубных отложений. Катаральный генерализованный гингивит. Б) Пациент М., 16 лет. Аутизм с УО. Минерализованные зубные отложения над- и поддесневые во фронтальном отделе нижней челюсти. Генерализованный катаральный гингивит

Для выявления кариесвосприимчивых пациентов, применялись индексы КПУ и УИК, отражающие «кариозный анамнез» и являющиеся показателями стоматологического здоровья населения. Для оценки интенсивности кариеса зубов использовалось определение индекса КПУ для постоянного прикуса и КПУ + кп для сменного прикуса. Данный индекс подходит для всех уровней исследования: индивидуального, группового и коммунального. Особенностью этих показателей является то, что при расчётах не принимаются во внимание признаки раннего кариеса в виде белых или тёмных пятен, однако методика проста, надёжна и характеризуется доказанной валидностью.

$$\begin{aligned} \text{индекс КПУ(зубов)} &= \\ &= \text{кариозные зубы} + \text{пломбированные зубы} + \\ &+ \text{удалённые зубы индивидуума;} \end{aligned}$$

индекс КПУ + кп (зубов) =

= кариозные зубы + пломбированные зубы + удалённые зубы (постоянные) +
+ кариозные временные зубы + пломбированные временные зубы.

Средняя величина индексов для группы определяла уровень заболеваемости кариесом зубов среди популяции или в когорте населения. Интерпретация данного индекса была предложена ВОЗ лишь для одной возрастной группы (для 12-ти летних детей) интересующего нас контингента, поэтому в данном исследовании была использована методика расчёта активности кариеса Т.Ф. Виноградовой с учётом среднестатистических индексов интенсивности кариеса зубов, рассчитанных для детского контингента г. Краснодара. Суть метода состоит в анализе КПУ₍₃₎ обследованных, средних показателей КПУ соответствующей возрастной группы в зоне проживания и наличия/отсутствия очаговой деминерализации эмали (начальных форм поражения кариесом):

I степень активности кариеса (компенсированная форма) – индекс КПУ или КПУ + кп (в период прорезывания постоянных зубов) не превышает показателей средней интенсивности кариеса соответствующей возрастной группы в зоне проживания группы исследования (данные показателей средней интенсивности кариеса по зоне проживания взяты из источника: Федеральная государственная программа первичной профилактики стоматологических заболеваний среди населения России, 2011), а также в полости рта обследуемого отсутствуют признаки очаговой деминерализации и начального кариеса, выявленные специальными методами.

II степень активности кариеса (субкомпенсированная форма) – отсутствуют активно прогрессирующая очаговая деминерализация и начальные формы кариеса и КПУ, КПУ + кп обследуемых больше среднего значения интенсивности для данной возрастной группы в зоне проживания на определенную, статистически вычисленную величину (3 сигмальных отклонения).

III степень активности кариеса (декомпенсированная форма) – показатели КПУ, КПУ + кп превышают предыдущие показатели т.е. показатели 2-й степени активности кариеса, на три сигмальных отклонения или при любом меньшем значении КПУ обнаруживаются активно прогрессирующие очаги деминерализации и начальный кариес.

По данным последнего национального эпидемиологического стоматологического обследования 2009 г., средняя интенсивность кариеса у детей, соматически здоровых, 12-ти и 15-ти лет, проживающих в г. Краснодаре, составила $2,7 \pm 0,11$ и $4,52 \pm 0,11$ соответственно [Кузьмина Э.М., 2009]. Эти данные использовались для вычислений при расчете степени активности кариеса (таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Среднестатистические показатели активности кариеса в зависимости от индекса его интенсивности

Возраст, в годах	1 степень активности	2 степень активности	3 степень активности
7–10	> 5	6–8	< 6
11–14	> 4	5–8	< 8
15–18	> 7	7–9	< 9

Учитывая необходимость соотношения индекса интенсивности кариеса зубов с возрастом пациента, использовался индекс уровня интенсивности кариеса индекс УИК (Леус П.А., 1990), позволяющий определять индивидуальный и групповой уровень интенсивности кариеса зубов при использовании значения КПУ₍₃₎ в любом возрасте. УИК постоянных зубов у детей 6–18 лет определялся по формуле:

$$\text{УИК} = \frac{\text{КПУ}}{\text{лет} - 5},$$

где КПУ – кариозные, пломбированные и удаленные зубы; лет – возраст пациента в годах; 5 – средний возраст начала прорезывания постоянных зубов (по данным общемировой описательной эпидемиологии) (таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Интерпретация данных УИК

Значения	УИК
$\leq 0,3$	Низкий
0,4–0,6	Средний
0,7–0,9	Высокий
$\geq 1,0$	Очень высокий

Групповой УИК вычислялся путем отношения средней величины индивидуальных значений УИК к количеству обследованных пациентов, причём при вычислении УИК на коммунальном уровне категорически нельзя соединять разные возрастные группы, так как в этом случае полученные данные полностью утрачивают первоначальный смысл данного индекса. Использовались таблицы с индивидуальными значениями кп и КПУ при различных уровнях интенсивности кариеса зубов (таблица 2.5) [Леус П. А., 2009].

Таблица 2.5 – УИК постоянных зубов у детей 7–17 лет в зависимости от КПУ

Возраст (лет)	УИК			
	Низкий	Средний	Высокий	Очень высокий
7	Не определяется	КПУ 1	Не определяется	КПУ ≥ 2
8	КПУ 1	Не определяется	КПУ 2	КПУ ≥ 3
9	КПУ 1	КПУ 2	КПУ 3	КПУ ≥ 4
10	КПУ 1	КПУ 2–3	КПУ 4	КПУ ≥ 5
11	КПУ 1–2	КПУ 3	КПУ 4–5	КПУ ≥ 6
12	КПУ 1–2	КПУ 3–4	КПУ 5–6	КПУ ≥ 7
13	КПУ 1–2	КПУ 3–5	КПУ 6–7	КПУ ≥ 8
14	КПУ 1–3	КПУ 4–5	КПУ 6–8	КПУ ≥ 9
15	КПУ 1–3	КПУ 4–6	КПУ 7–9	КПУ ≥ 10
16	КПУ 1–3	КПУ 4–7	КПУ 8–10	КПУ ≥ 11
17	КПУ 1–4	КПУ 5–7	КПУ 8–11	КПУ ≥ 12

Учитывая, что значимой биологической детерминантой для развития основных стоматологических заболеваний (кариеса и патологии пародонта) является биоплёнка зуба [Sanz M. et al., 2017], в работе использовался индекс

зубного налета Plaque Index PLI (Silness-Loe, 1964), который позволяет расценивать зубной налет как основной этиологический фактор заболеваний пародонта, а также проводить количественную оценку налета в пришеечной зоне зуба. Оценивалась средняя величина индекса для всей полости рта при обследовании зубов из периодонтального индекса PDI (Ramfjord, 1959): 16, 21, 24, 36, 41, 44 (рисунок 2.11).

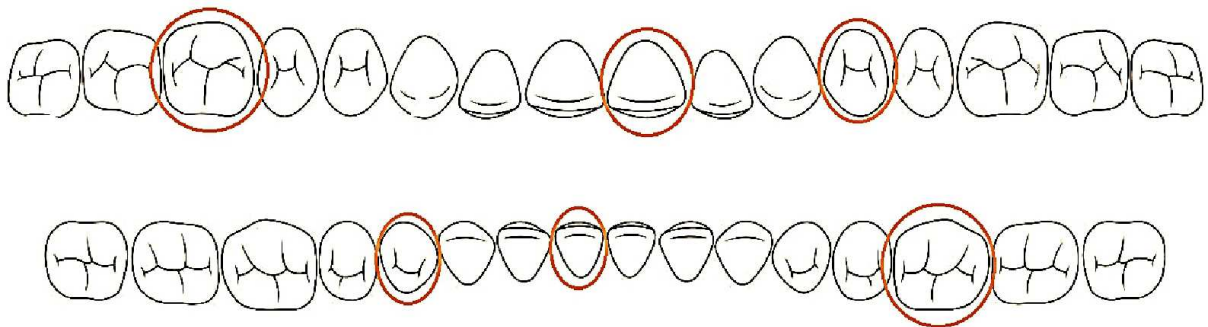


Рисунок 2.11 – Зубы в полости рта, выборочно подлежащие исследованию при определении Plaque Index PLI

Шкала индекса включает четыре пункта (от 0 до 3 баллов), а повышение индекса в баллах символизирует увеличение количества налета. Показатель налета оценивался для четырех пришеечных зон зуба: щечной, язычной, мезиальной и дистальной.

Расчет индекса для одного зуба:

$$PLI \text{ зуба} = (\sum \text{баллов 4-х поверхностей}) / 4.$$

Расчет индекса для группы зубов:

$$PLI \text{ индивидуума} = (\sum \text{зубов}) / n \text{ зубов}.$$

Кодировка индекса в баллах:

0 баллов – пришеечная поверхность зуба достоверно свободна от бляшки. Присутствие налета определяют, проведя кончиком зонда по поверхности зуба у десневой бороздки после того, как зуб тщательно высушен: если налёт не прилипает к кончику зонда – зона считается чистой;

1 балл – визуально бляшка не обнаруживается *in situ*, но становится видимой на кончике зонда после проведения по поверхности зуба у десневой борозды.



2 балла – схематичное изображение пришеечной зоны, покрытой слоем бляшки от тонкого до умеренно толстого.



3 балла – схематичное изображение интенсивного налёта, заполняющего пространство пришеечной поверхности и зубодесневой борозды, межзубной промежутки также заполнен налётом (толщина 1–2 мм).



Выявляли распространённость болезней пародонта, число человек с заболеванием пародонта среди обследованного контингента в %, с учётом критериев: менее 20 % – низкая распространённость, 21 % – 50 % средняя распространённость; 51 % и более – высокая распространённость.

Проводили тест эмалевой резистентности (ТЭР) по методике В.Р. Окушко, в модификации Л.И. Косаревой и И.К. Луцкой (1984), основанный на двух компонентах механизма кислотоустойчивости эмали: структурном (пассивном), который определяется структурной и химической организацией поверхностного слоя и функциональном (активном), связанным с биологической активностью пульпы и движением зубного ликвора. ТЭР-тест предполагал проведение визуальной оценки микродефекта эмали после дозированной «химической травмы» 1Н раствором соляной кислоты и последующей импрегнации полученного дефекта красителем 1 % раствора метиленового синего, который окрашивал с различной интенсивностью участок повреждённой эмали. Интенсивность окраски потравленного участка эмали оценивали с помощью модифицированной шкалы (рисунок 2.12). Шкала представляет собой линейку участков синего цвета с различной интенсивностью окраски (от более светлых к более темным), которые соответствуют цветам участка эмали после аппликации 1Н раствора HCl и окрашивания красителем (рисунок 2.13).

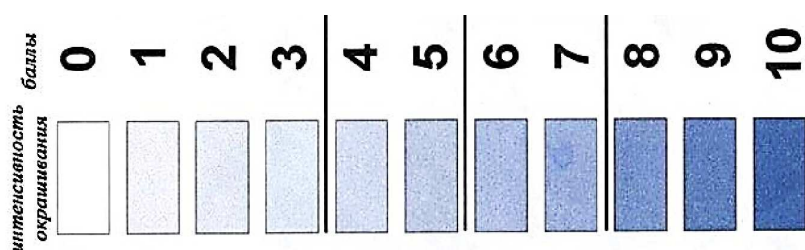


Рисунок 2.12 – Шкала различной интенсивности окраски участков эмали



Рисунок 2.13 – Раствор 1Н соляной кислоты («Нimik123», Россия)

Интерпретация полученных результатов:

1–3 балла – высокая кариесрезистентность,

4–5 баллов – умеренная кариесрезистентность,

6–7 балла – низкая кариесрезистентность,

8–9–10 баллов – очень низкая кариесрезистентность.

Методика проведения: исследуемый зуб очищали от налета щеткой и профилактической пастой без фтора (Cleanic® Mint Fluoride-Free) (рисунок 2.14), после чего высушивали воздухом. На вестибулярную поверхность наносили микропипеткой Пастера (рисунок 2.15) каплю кислоты диаметром 1,5–2 мм. Через 5 секунд каплю снимали ватным сухим тампоном. На обработанную и прилегающую эмаль наносили каплю красителя (рисунок 2.16) на 5 секунд, после чего краситель удаляли сухим тампоном до возвращения прилегающей необработанной эмали к исходной окраске. Оценка результатов проводилась немедленно, ремотерапия обработанного кислотой участка, по рекомендациям авторов методики, не проводилась.

Бактериальная диагностика ротовой жидкости – метод исследования, позволяющий с помощью экспресс-теста Saliva-Check Mutans (GC) определить в слюне уровень концентрации бактерий *S. Mutans*, играющих важнейшую роль в инициации кариозных поражений [Mejare I. et al., 2014; Fejerskov O. et al., 2013, 2015; Meyle J., Chapple I., 2015; Perez-Chaparro P.G. et al., 2014] (рисунок 2.17). Чувствительность и специфичность данного теста, по данным производителя, 90,9 % и 97,4 % соответственно.



Рисунок 2.14 – Профилактическая очищающая паста без фтора (Cleanic® Mint Fluoride-Free, Kerr)



Рисунок 2.15 – Пипетка Пастера пластиковая одноразовая с открытым носиком 1 мл («DELTA LAB», Россия)



Рисунок 2.16 – Водный раствор метиленовый синий 1 % 25мл («Самарамедпром», Россия)



Рисунок 2.17 – Диагностический набор экспресс-тестов Saliva-Check Mutans (GC) для бактериологической диагностики ротовой жидкости на начальном этапе диагностики и в динамике

Метод основан на использовании высокоспецифической иммунохроматографии при участии индикатора иммунного ответа на кариесогенную микрофлору. Экспресс-тест позволяет оценить результат через 15 мин после начала диагностики, при этом нет необходимости в использовании оборудования для культивации бактерий.

Подготовка набора к работе производилась в соответствии с инструкцией производителя (GC), с соблюдением ряда ограничений для получения достоверного результата: не менее, чем за 1 час до исследования

пациентам рекомендовали не употреблять пищу и жидкости, не применять ополаскиватели полости рта и не проводить чистку зубов (рисунок 2.18).

Результат теста считался положительным, если в тестовом окне, строго через 15 минут после внесения образца, появлялась тонкая красная вертикальная линия, говорящая о высоком уровне концентрации *Streptococcus mutans* ($> 5 \times 10^5$ колониеобразующих единиц / мл ротовой жидкости), что свидетельствовало о высокой степени риска развития кариозных поражений. Если через 15 минут красная линия в тестовом окне отсутствовала – уровень концентрации *Streptococcus mutans*, равно как и риск возникновения кариеса, считался низким (рисунок 2.19).

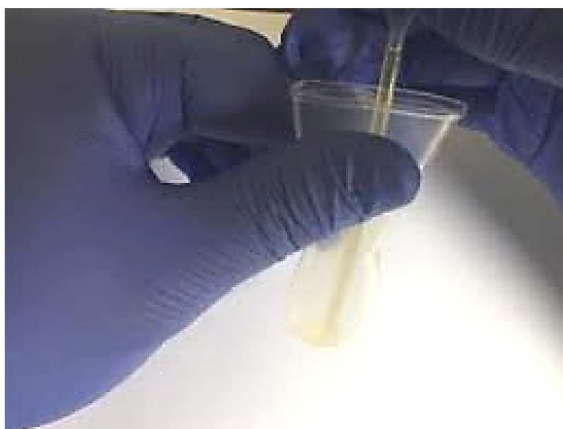


Рисунок 2.18 – Забор слюны микропипеткой из контейнера

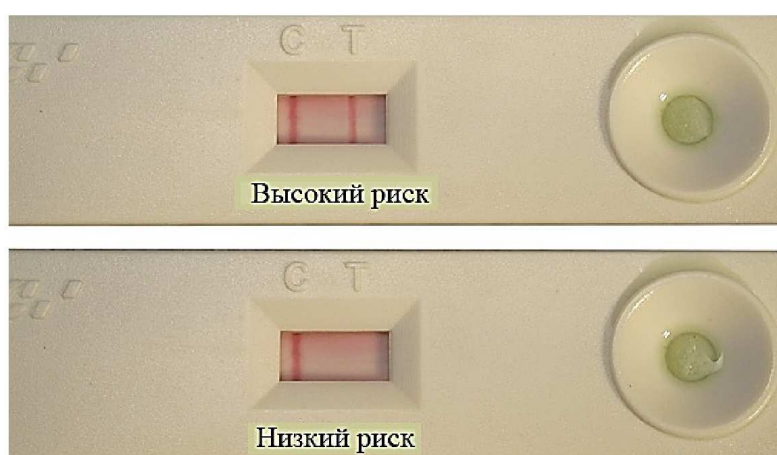


Рисунок 2.19 – Результаты тестирования двух разных пациентов: позитивная реакция в обоих окошках (тестовом (Т) и контрольном (С)) констатирует высокий кариесогенный риск; позитивная реакция только в контрольном окне говорит о низком кариесогенном риске

Исследования уровня кариеогенности зубного налета проводились путём оценки уровня его pH и срока присутствия налёта на зубах (Plaque indicator kit, GC) [Скатова Е.А. и соавт., 2010; Laurence J. Walsh, 2009]. Эти показатели позволили оценить: уровень ацидогенности налета, традиционность его локализации (выявление «слепых» зон при домашней гигиене полости рта) и общий уровень гигиенических навыков пациента. Подготовка набора к работе производилась в соответствии с инструкцией производителя (GC).

При исследовании pH зубного налета активировался индивидуальный блок-палитра (рисунок 2.20) по инструкции производителя (GC) и одноразовой микрощеточкой производился забор зубного налёта с проксимальных участков нижних моляров в области моляров, после чего образец погружался на 1 секунду в 1-й раствор индикатора и цвет образца приобретал зелёный оттенок (рисунок 2.21).



Рисунок 2.20 – Блок-палитра, реагенты и микрощеточки для забора образца зубного налёта

После этого следовал период 5-минутной паузы и по завершении процессов ферментации (происходит повторное изменение цвета образца) оценивался pH образца в соответствии с цветовой таблицей блока (рисунок 2.21, 2.22).

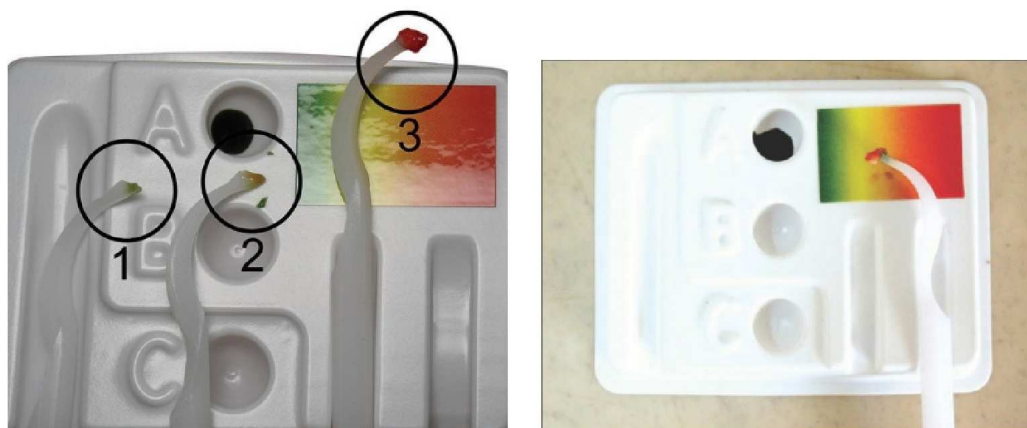


Рисунок 2.21 – Последовательное погружение в двухкомпонентный индикатор тест-системы и оценка результата в соответствии с цветовой палитрой

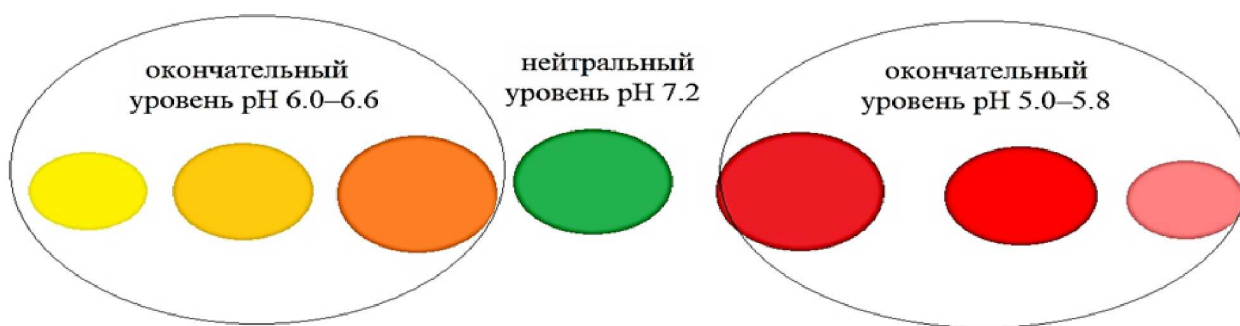


Рисунок 2.22 – Интерпретация динамики цвета образца: нормой можно считать только цвет образца, лежащий в пределах зелёной цветовой гаммы

Данный тест также позволил определить давность присутствия налета на зубах, что имело важное значение в клиническом, прогностическом и мотивационном аспектах. С этой целью гель «Plaque indicator» (рисунок 2.23) наносился на поверхность зубов, после чего незамедлительно смывался водой.



Рисунок 2.23 – Гель – «Plaque indicator», GC

Проводилось ведение фотопротокола клинической ситуации с фиксацией даты снимка. Окрашенные участки зубов осматривались и оценивались по характеру изменения цвета: розовый или красный оттенок геля – «свежий» налёт, менее 48 часов; синий или лиловый оттенок геля – «старый» налет, более 48 часов (рисунок 2.24).

Голубой или лиловый налёт - более 48 часов



Розовый оттенок - свежий налет, менее 48 часов давности

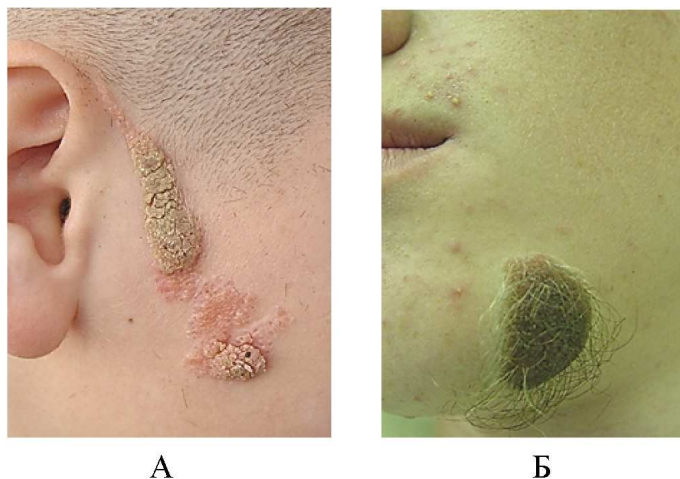
Рисунок 2.24 – Оценка давности зубного налёта

2.2.2. Выявление хирургической патологии

При осмотре кожных покровов обращали внимание на их цвет, тургор, болезненность при пальпации, наличие дефектов, деформаций, асимметрии, новообразований (рисунок 2.25–2.27). Оценивали степень открывания рта и функцию ВНЧС (экскурсия суставных головок, характер движений нижней челюсти, совпадение «центра» обеих челюстей), аускультативно и пальпаторно выявляли наличие/отсутствие «хруста»/«щелчка» в области сустава в движении, наличие/отсутствие девиации нижней челюсти. Определяли состояние жевательной и мимической мускулатуры: пациент по просьбе смыкал и размыкал зубы, вытягивал губы «трубочкой» и зажмуривал глаза.

Осматривая зубные ряды и альвеолярные отростки обращали внимание на их форму, в том числе форму твердого нёба, симметричность контуров, цвет прикрепленной и свободной слизистой оболочки, ее целостность,

непрерывность зубного ряда (в случае отсутствия комплектного зуба необходимо помнить о так называемой первичной адентии или о возможной ретенции зачатка) (рисунок 2.28–2.31).



А

Б

Рисунок 2.25 – А) Пациент Е., 16 лет. Аутизм. Бородавчатый невус околоушно-жевательной области справа. Б) Пациент Д., 17 лет. Пигментированный волосяной невус подбородка слева

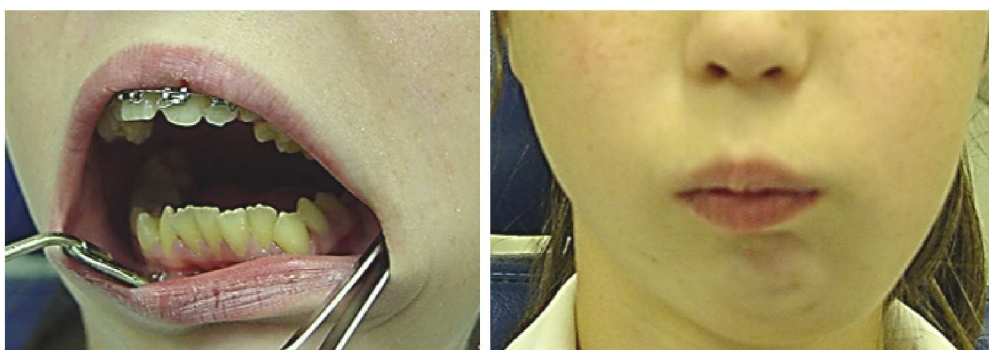
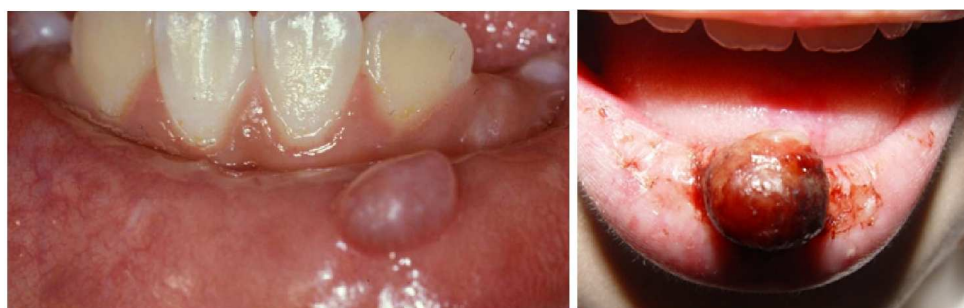


Рисунок 2.26 – Пациент Е., 12 лет. ДЦП в сочетании с УО. Вторичный деформирующий остеоартроз ВНЧС слева



А

Б

Рисунок 2.27 – А) Пациент Е., 9 лет. ДЦП в сочетании УО легкой степени. Ретенционная киста нижней губы слева. Б) Пациент П., 10 лет. ДЦП в сочетании с УО. Ботриомикома нижней губы



А

Б

Рисунок 2.28 – А) Пациент О., 17 лет. Синдром Дауна. Характерная «аркообразная» форма нёба и сужение верхней челюсти. Б) Пациент И., 7 лет. КГ. Обострение хронического периодонтита 75 зуба, субмукозный абсцесс



А

Б

Рисунок 2.29 – А) Пациент П., 17 лет. ДЦП с УО. Устье функционирующего свищевого хода с выбухающими грануляциями в области 26 зуба. Зубоальвеолярное выдвигание 26 зуба. Б) Пациент С., 13 лет. УО легкой степени. Фолликулярная киста, ретенция 33 зуба



А

Б

Рисунок 2.30 – А) Пациент Ф., 13 лет. ДЦП с УО. Ангиоматозный эпюлис в зоне 11, 12 зубов. Б) Пациент О., 13 лет. ДЦП с УО. Фиброзный эпюлис фронтального отдела верхней челюсти слева



Рисунок 2.31 – Пациент Ш., 9 лет. УО с эпилепсией. Фолликулярная киста нижней челюсти слева (Боковая рентгенограмма нижней челюсти)

2.2.3. Выявление ортодонтической патологии

При выявлении ортодонтической патологии в рамках общего осмотра обращали внимание на соответствие психоэмоционального и соматического развития паспортному возрасту. Оценивали выраженность носогубных и супраментальной складок, степень напряжения мимических мышц при их функции, наличие/отсутствие парафункций мышц ЧЛЮ, в том числе симптом «наперстка» в области подбородка в покое при сомкнутых губах. Учитывались результаты клинических функциональных проб по Ильиной-Маркосян и Eschler – Bittner. Оценивались функции стоматогнатической системы, имеющие диагностическое и предикторное значение, а именно функция дыхания, клапанная функция губ (тонус круговой мышцы рта), глотания (наличие/отсутствие «инфальтильного» глотания), речеобразования. Осматривались режущий край и жевательные поверхности зубов в поисках так называемых «фасеток» стираемости, прямо или косвенно свидетельствующих о нарушении окклюзионных соотношений, а также о возможном привычном невротическом действии – «скрежетание зубами» (бруксизм), что может иметь место у детей с психоневрологическими расстройствами (рисунок 2.32, 2.33). Некоторые аномально развитые (с точки зрения анатомии) зоны полости рта способны вызвать функциональные нарушения, которые, в свою очередь, способствуют возникновению

нарушений роста, развития челюстей и препятствуют формированию физиологического прикуса, например: аномально развитые уздечки губ, языка, выраженные, высокоприкреплённые тяжи слизистой оболочки полости рта, мелкое преддверие полости рта (рисунок 2.34–2.36).



Рисунок 2.32 – Пациент Ш., 16 лет. ДЦП в сочетании с УО легкой степени. «Фасетки стираемости» на режущем крае фронтальной группы зубов. Множественные абфракционные дефекты в начальной стадии развития



Рисунок 2.33 – Пациент У., 9 лет. ДЦП в сочетании с УО легкой степени (на фото фронтальный и жевательный сегмент, дающий представление о комплексной патологии: открытый вид прикуса, истинная протрузия фронтальной группы зубов верхней челюсти, тремы и диастемы, патологическая стираемость)



А

Б

Рисунок 2.34 – А) Пациент Ц., 11 лет. УО легкой степени. Аномалия развития уздечки языка. Б) Пациент А., 11 лет. Аутизм. Нормальное развитие уздечки языка



Рисунок 2.35 – А) Пациент М., 7 лет. ДЦП с УО. Аномалия развития уздечки верхней губы. Б) Пациент И., 9 лет. Синдром Дауна с РАС. Нормальное развитие уздечки верхней губы



Рисунок 2.36 – Пациент И., 9 лет. УО легкой степени. Аномалия развития уздечки нижней губы, мелкое преддверие в области фронтального отдела нижней челюсти

При первичном обследовании определяли вид прикуса в сагиттальном, вертикальном и горизонтальном направлениях, что являлось предварительным диагнозом. Далее, в процессе дифференциальной диагностики и выявления этиологических, патогенетических, морфологических и функциональных факторов, способствовавших формированию зубочелюстной аномалии и уровня морфологических отклонений, формулировался окончательный ортодонтический диагноз.

2.3. Дополнительные методы обследования пациентов группы ПНЗ и КГ

2.3.1. Рентгенографическое исследование

Проводилось основными (внутриротовая радиовизиография и внеротовая рентгенография) и специальными методами (ортопантомография (ОПТГ), компьютерная томография (КЛКТ), телерентгенография (ТРГ)).

Внутриротовая рентгенография/радио-визиография незаменима для диагностики начальных форм кариеса, особенно на проксимальных поверхностях (рисунок 2.37), в качестве скринингового исследования периапикальных тканей (стандартная изометрическая проекция), а также для изучения состояния фолликулов (рисунок 2.38, 2.39). Очевидными преимуществами радиовизиографа (в исследовании использовался аппарат CSN RX-2 HP (Италия)) является его мобильность (что важно при проведении диагностики у пациентов с двигательными расстройствами), скорость проведения исследования, значительное снижение лучевой нагрузки и возможность создания электронного архива.



Рисунок 2.37 – Пациент С., 13 лет.
Умственная отсталость легкой степени.
Окклюзионная внутриротовая рентгенография:
кариес дентина на апроксимальных
поверхностях, острое течение



Рисунок 2.38 – Пациент А., 9 лет.
Синдром Дауна. Внутриротовая
радиовизиограмма (мезиально-
эксцентрическая проекция): комплексная
одонтома в зоне 14 фолликула



Рисунок 2.39 – Пациент Д., 10 лет. Аутизм. Внутриротовой снимок и состояние
в полости рта: фолликулярная киста 13 фолликула

Компьютерная томография использовалась для точной диагностики заболеваний орофациальной патологии и стоматогнатической системы в целом: переломов, опухолей, кист, системных заболеваний, патологии слюнных желез, ВНЧС, заболеваний пародонта, периапикальной патологии зубов (рисунок 2.40–2.43). КЛКТ проводилась в рамках диссертационного исследования по показаниям.

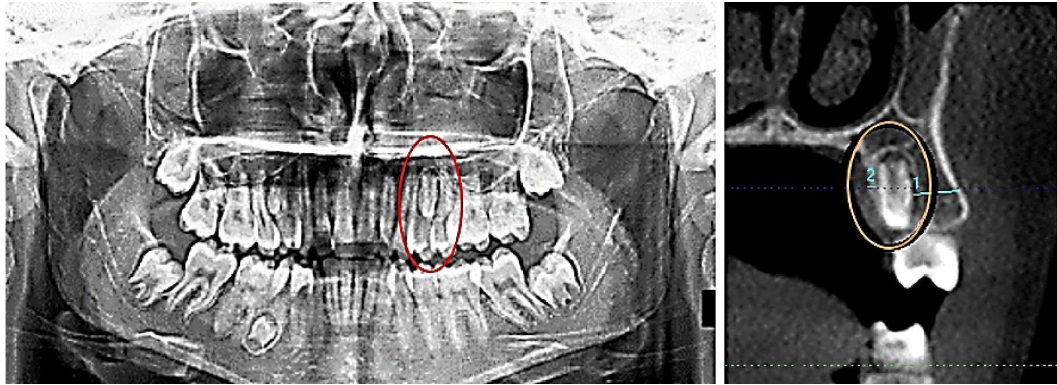


Рисунок 2.40 – Пациент И., 15 лет. Умственная отсталость легкой степени в сочетании с эпилепсией. ОПТГ и корональная проекция зоны интереса спиральной КЛКТ: уточнение топографии сверхкомплектного зуба для оптимизации оперативного доступа

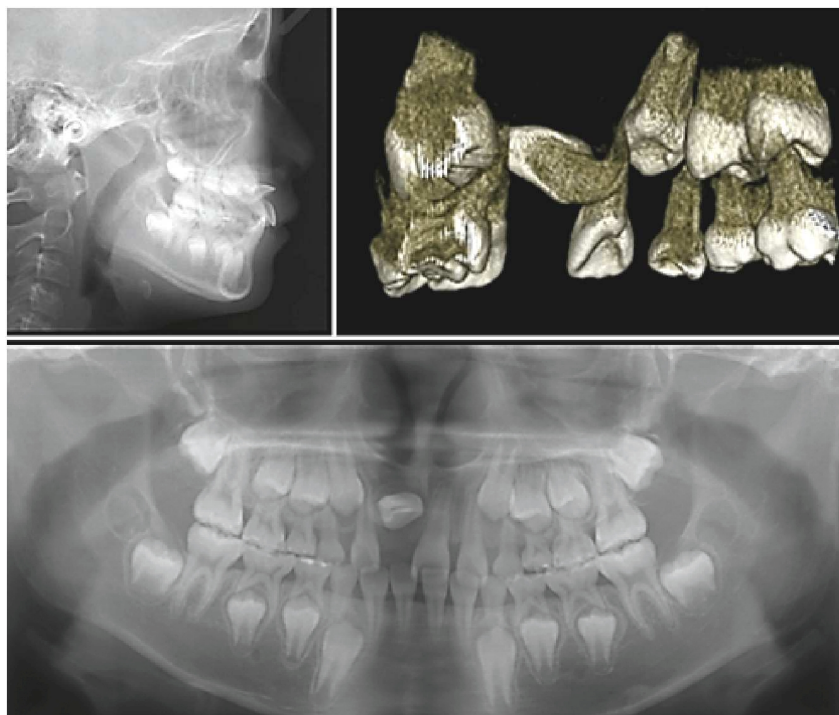


Рисунок 2.41 – Пациент А., 9 лет. ДЦП в сочетании с умственной отсталостью средней степени. ТРГ, реконструкция КЛКТ и панорамная рентгенограмма, дистопия и ретенция 11 фолликула

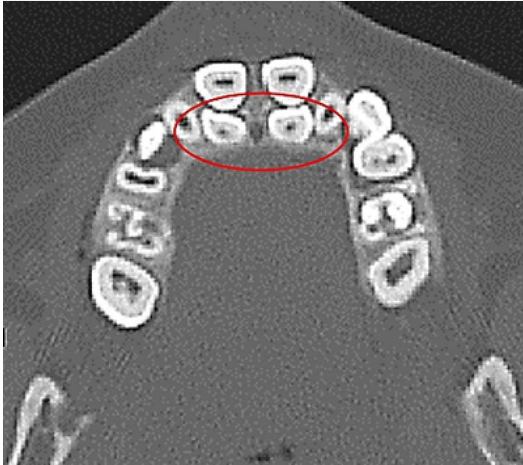


Рисунок 2.42 – Пациент О., 9 лет. Синдром Дауна. Реформат КЛКТ в аксиальной проекции: ретенированные зачатки верхних сверхкомплектных центральных резцов

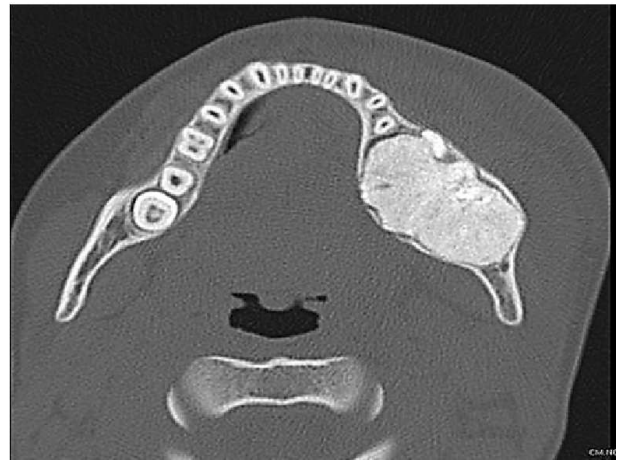


Рисунок 2.43 – Пациент И., 17 лет, КГ. Реформат КЛКТ в аксиальной проекции: сложная одонтома тела и ветви нижней челюсти справа

Телерентгенография (ТРГ) – специальный метод рентгенодиагностики, позволяющий получать изображение структур черепно-лицевой области с минимальным проекционным увеличением. Проводилась по назначению ортодонтв для диагностики и планирования лечения патологии прикуса (особенно скелетных форм аномалий). КЛКТ проводилась для выявления патологии костных структур ЧЛЮ, планирования объёмов хирургического вмешательства и оптимизации оперативного доступа (рисунок 2.41).

В ряде случаев для скрининговой диагностики использовалась внеротовая рентгенография костей лица, а именно, рентгенография нижней челюсти в боковой проекции.

2.3.2. Биохимические исследования

2.3.2.1. Методы изучения показателей иммунной и прооксидантно-антиоксидантной систем ротовой полости у детей с ПНЗ и контрольной группы в различных возрастных группах

Исследование регуляции функционирования иммунной системы на местном уровне проводили, определяя в ротовой жидкости концентрации противо- и провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-2,

интерлейкина-4, интерлейкина-8, интерлейкина-10) с использованием наборов реактивов производства фирмы «Вектор-Бест» (города Новосибирска) для выполнения иммуноферментного анализа на полуавтоматическом анализаторе Multiscan FC (производства Thermo Fisher Scientific), по способу, основанному на 3-х-стадийном твердофазном «сэндвич»-анализе с помощью моно- и поликлональных антител соответственно к интерлейкину-1, интерлейкину-2, интерлейкину-4, интерлейкину-8 и интерлейкину-10 и построением калибровочных графиков, которые создавали на основании экстинкции стандартных растворов. Полученные результаты выражали в нг/л.

Помимо этого, дополнительно вычисляли интегральный индекс, позволяющий оценивать состояние регуляторных факторов иммунной защиты (провоспалительный индекс – ПВИ) как соотношение сумм концентраций провоспалительных (интерлейкина-1, интерлейкина-2, интерлейкина-8 [Wang W. et al., 2019]) и противовоспалительных (интерлейкина-4, интерлейкина-10 [Hellenbrand D.J. et al., 2019]) цитокинов [Сафронова Ю.С. и соавт., 2013], результаты которого представляли в диссертации в условных единицах (усл. ед.).

Также в ротовой жидкости изучали состояние низкомолекулярных прооксидантных (вспышку люминол-зависимой H_2O_2 -индуцированной хемиллюминесценции) и уровень антиоксидантных (концентрация SH-групп) факторов, а, кроме того, содержание продуктов окислительной модификации и тиоцианат-аниона.

Изучение SH-групп проводили по реакции с 5,5'-дитиобис(2-нитробензойной) кислотой, в результате чего идет образование тιο-2-нитробензойной кислоты, измеряемой спектрометрическим способом с максимумом поглощения при длине волны 412 нанометров [Winther J.R., Thorpe C., 2014], данные представляли в виде оптической плотности.

Исследование интенсивности свободнорадикального окисления осуществляли путем оценки в образцах смешанной слюны ($V = 100$ мкл)

максимума вспышки и площади хемилюминесценции с помощью методики, базирующейся на основе определения уровня люминол-зависимой H_2O_2 -индуцированной хемилюминесценции на люминотестере LT-01 (производства «Люмин») с помощью дополнительного специализированного программного обеспечения [Павлюченко И.И. и соавт., 2006]. Для этого окисление раствора люминола ($V = 2,9$ мл) запускали с помощью 3 % раствора пероксида водорода ($V = 50$ мкл) и регистрировали в течение 30 секунд, а затем проводили сравнение с аналогичными показателями стандартного раствора с люминолом на основе трис-HCl буфера с pH равным 6,8 (результаты выражали в условных единицах).

Исследование содержания продуктов окислительной модификации (ПОМ) в ротовой жидкости осуществляли на основе способа, базирующегося на взаимодействии их и тиобарбитуровой кислоты с образованием окрашенных соединений с максимумом поглощения при длинах волн 450 нм и 532 нм [Bhunia K. et al., 2017]. Суммарное количество ПОМ, выражаемое в единицах экстинкции, рассчитывали с помощью формулы:

$$\text{ПОМ} = 0,5 \cdot [(E_{\text{оп-532}} - E_{\text{кон-532}}) + (E_{\text{оп-450}} - E_{\text{кон-450}})],$$

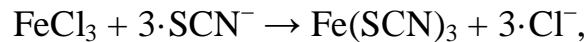
где 0,5 – расчетный коэффициент, $E_{\text{оп-532}}$ и $E_{\text{оп-450}}$ – это показатель оптической плотности пробы с ротовой жидкостью при 532 нм и 450 нм соответственно, $E_{\text{кон-532}}$ и $E_{\text{кон-450}}$ – это показатель оптической плотности контроля при 532 нм и 450 нм соответственно.

Кроме того, с целью интегральной оценки в ротовой полости функционального состояния прооксидантно-антиоксидантной системы был вычислен дополнительный интегральный коэффициент окислительной модификации биомолекул (КОМБ, который выражали в окислительных единицах активности [Павлюченко И.И. и соавт., 2003]), рассчитываемый в следующей модификации:

$$\text{КОМБ} = 100 \cdot (E_{\text{реф-SH}} - E_{\text{оп-SH}}) \cdot \text{ПОМ},$$

где $E_{\text{оп-SH}}$ – экстинкция SH-групп в смешанной слюне обследуемого, $E_{\text{реф-SH}}$ – экстинкция SH-групп в смешанной слюне в соответствующем возрастном референтном диапазоне; 100 – коэффициент.

Исследование содержания тиоцианат-аниона было основано на его способности взаимодействовать с ионами железа (III) в реакции:



с образованием окрашенного в красный цвет комплекса, при этом интенсивность окраски раствора при 480 нм была пропорциональна концентрации тиоцианат-аниона в растворе [Silva Júnior J.J. et al., 2010], полученные результаты выражали в ммоль/л.

Оценку функционального состояния ферментных компонентов системы неспецифической защиты в ротовой жидкости проводили на основании анализа активности супероксиддисмутазы, миелопероксидазы и каталазы.

Изучение активности супероксиддисмутазы осуществляли с помощью способа, базирующегося на измерении выраженности ингибирования аутоокисления кверцетина при нахождении супероксиддисмутазы в растворе, происходящего вследствие дисмутации в присутствии супероксиддисмутазы супероксидного анион-радикала, образующегося при окислении кверцетина, инициируемого в среде, содержащей кислород и N,N,N₁,N₁-тетраметилэтилендиамин [Костюк В.А. и соавт., 1990], активность энзима выражали в ед.·л⁻¹/(1 мг белка).

Определение активности миелопероксидазы осуществляли на основании инкубирования ротовой жидкости с 0,1 мМ хромогенным субстратом (2,2'-азино-бис (3-этилбензотиазолин-6-сульфоновой кислотой), что приводило к окислению хромогенного субстрата кислородом, образующимся при разложении пероксида водорода под действием миелопероксидазы, с изменением окраски инкубационного раствора, измеряемой спектрофотометрически при 412 нм [Кабанова А.А. и соавт.,

2011]. Активность миелопероксидазы, выражаемую в условных единицах активности, находили по экстинкции инкубационного раствора в оптических единицах по калибровочному графику.

По скорости расщепления H_2O_2 оценивали активность каталазы ротовой жидкости, при этом наблюдали понижение оптической плотности при 260 нм [А.И. Карпищенко, 2002]. В инкубационный раствор при 37 °С вносили 0,3 % пероксид водорода ($V = 2,5$ мл) и ротовую жидкость ($V = 200$ мкл), через 10 минут реакцию останавливали добавлением 50 % трихлоруксусной кислоты ($V = 0,3$ мл), затем центрифугировали при 3000 об./мин (10 минут) и надосадочную жидкость фотометрировали при 260 нм против 5 % раствора трихлоруксусной кислоты. В контроль трихлоруксусную кислоту добавляли до внесения образца биологической жидкости. Активность энзима выражали в $mmol \cdot min^{-1} \cdot l^{-1} / (1 \text{ мг белка})$.

Дисбаланс в работе энзимов антиокислительной защиты рассчитывали в условных единицах по интегральному показателю функционирования ферментов антирадикальной защиты (ИПФФАРЗ [А.А. Басов и соавт., 2011]), основанному на определении соотношения активностей супероксиддисмутазы и каталазы с учетом значений максимума вспышки и площади хемилюминесценции (по формуле):

$$\text{ИПФФАРЗ} = 100 \cdot (A_{\text{КАТоп}}/A_{\text{КАТреф}} : A_{\text{СОДоп}}/A_{\text{СОДреф}})^{\text{ПлХЛоп}/\text{ПлХЛреф}} \cdot \text{МаксВХЛоп}/\text{МаксВХЛреф},$$

где $A_{\text{КАТоп}}$ – активность каталазы смешанной слюны обследуемого; $A_{\text{КАТреф}}$ – референтное значение активности каталазы соответствующего возрастного диапазона, 100 – коэффициент, ПлХЛоп – площадь хемилюминесценции смешанной слюны обследуемого, ПлХЛреф – референтное значение площади хемилюминесценции соответствующего возрастного диапазона, МаксВХЛоп – максимум вспышки хемилюминесценции смешанной слюны обследуемого,

$\text{МаксВХЛ}_{\text{реф}}$ – референтное значение максимума вспышки хемилюминес-ценции соответствующего возрастного диапазона, $A_{\text{СОДоп}}$ – активность супероксиддисмутазы смешанной слюны обследуемого, $A_{\text{СОДреф}}$ – референтное значение активности супероксиддисмутазы Р соответствующего возрастного диапазона.

2.3.2.2. Методы исследования физико-химических показателей ротовой полости у детей с ПНЗ и контрольной группы в различных возрастных группах

Оценку состояния минерального обмена в полости рта исследовали по содержанию кальция и фосфора в ротовой жидкости пациентов, также дополнительно изучали рН, вязкость и буферную емкость.

Для установления в ротовой жидкости уровня общего кальция использовали способ [Камышников В.С., 2009], основанный на его реакции в щелочной среде с глиоксаль-бис-(2-гидроксианилом) и приводящий к появлению красной окраски раствора. При этом в опытную пробу вносили боратный буфер ($V = 0,75$ мл), ротовую жидкость ($V = 0,01$ мл), раствор глиоксаль-бис-(2-гидроксианила) ($V = 0,75$ мл), затем инкубировали 10 минут и фотометрировали относительно воды при 540 нм. В контрольной пробе смешивали боратный буфер ($V = 0,75$ мл) и раствор глиоксаль-бис-(2-гидроксианила) ($V = 0,75$ мл), которые инкубировали 10 минут и фотометрировали относительно воды при 540 нм. Кроме того, в стандартной пробе вместо биосубстрата был внесен стандартный с концентрацией 2,5 ммоль/л раствор кальция ($V = 0,01$ мл). Концентрацию кальция в биологическом образце рассчитывали путем умножения содержания кальция в стандартной пробе на соотношение разности экстинкций опытной и контрольной проб к разности экстинкций стандартной и контрольной проб, с выражением результатов в мг/л.

Концентрацию в ротовой жидкости фосфора определяли по реакции с фосфорномолибденовой кислотой [Камышников В.С., 2009]. После

предварительного центрифугирования и осаждения протеинов, находящийся в надосадочной жидкости фосфор вступал в реакцию с молибденовой кислотой, образуя фосфорномолибденовую кислоту, которую раствором аминафтаолсульфоновой кислоты восстанавливали 20 минут до фосфорномолибденового комплекса (синей окраски) и измеряли экстинкцию при 680 нм. После осуществляли сравнение результатов с контрольными значениями, которые получали аналогично опытным за исключением внесения дистиллированной H_2O вместо супернатанта, отбираемого для опытной пробы, полученные результаты выражали в мг/л. Дополнительно проводили расчет кальций-фосфорного соотношения (Ca/P) путем деления концентрации кальция на концентрацию фосфора, что повышало эффективность интегральной оценки минерализующего потенциала смешанной слюны, полученные результаты выражали в долях единицы.

Проведение вискозиметрии биологических образцов осуществляли после предварительного прогревания в течение 6 минут исследуемой ротовой жидкости (до $37\text{ }^{\circ}\text{C}$), а далее с использованием капиллярного стеклянного вискозиметра (ВПЖ-1), имеющего капилляр длиной 100 мм и диаметром 0,54 мм, оценивали относительную кинематическую вязкость (ОКВ) смешанной слюны в сравнении со значениями вязкости воды по ГОСТ 36-66 и рассчитывали по формулам:

(1) $ОКВ = V_1/V_2$, где V_1 – время вискозиметрии биологического образца, V_2 – время вискозиметрии дистиллированной воды, результаты представляли в относительных единицах;

(2) $V_x = (УСП: 9,807) \cdot ПВ \cdot T$, где ПВ – $0,01132\text{ мм}^2/\text{с}^2$ (постоянная для вискозиметра), V_x – кинематическая вязкость дистиллированной воды или смешанной слюны в $\text{мм}^2/\text{с}^2$, T – период истечения жидкости, измеренный в секундах, УСП – ускорение (в $\text{м}/\text{с}^2$) свободного падения, 9,807 – коэффициент.

Значения рН в смешанной слюне определяли потенциометрическим способом, используя рН-метр (рН-150МИ), соответствующий ТУ 4215-051-

35918409-2005 и имеющий стеклянный комбинированный электрод (ЭКС-10603) в соответствии с ГОСТом 22261-94 и ТУ 4215-004-35918409-2009. Для получения данных водородного показателя делали измерение в каждом образце биожидкости минимум 5 раз, с последующим расчетом средней величины.

Кроме того, оценку буферной емкости в образцах смешанной слюны осуществляли по способу, разработанному в 1974 году (Леонтьев В.К.) и рассчитываемому по формуле:

$$\text{Буф.ем.} = 10 / ((\text{pH}_{\text{нач}} - \text{pH}_{\text{кон}}) \cdot V),$$

где Буф.ем. – буферная ёмкость биологического образца по кислоте; $\text{pH}_{\text{нач}}$ – исходная pH биологического образца; $\text{pH}_{\text{кон}}$ – кислотность биологического образца после внесения соляной кислоты с концентрацией хлорид-аниона 0,01 моль·экв/л; V – количество ротовой жидкости, взятое для оценки буферной емкости.

2.3.3. Молекулярно-генетическое исследование

Биологические образцы детей с психоневрологическими заболеваниями и контрольной группы получали в виде буккальных соскобов слизистой оболочки щеки на базе детского стоматологического отделения стоматологической поликлиники КубГМУ, частично в виде образцов крови на базе Краевой детской больницы г. Краснодара. Информированное согласие на забор биологического материала подписали не все родители обследуемых детей: из группы детей с ПНЗ согласие было получено у 120 родителей, а в контрольной группе детей 112 родителей согласились с проведением генетического исследования. Из биологических образцов была выделена геномная ДНК (у детей с ПНЗ – 96 образцов с выделенной ДНК, у детей контрольной группы – 97 образцов с выделенной ДНК) стандартным методом с использованием набора реагентов фирмы «Изоген» (Москва) по

прописи производителя и хранилась в морозильнике при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. В качестве генов для исследования выбрали минисателлитный (VNTR-variable number of tandem repeats – переменное число tandemных повторов) маркер гена IL1RN (rs2234663) и минисателлитный (VNTR) маркер гена IL4 (rs8179190).

Выбранный минисателлитный полиморфный маркер гена IL1RN обусловлен присутствием повтора субъединицы в 86-bp в интроне 2 гена. Полиморфизм гена IL1RN изучали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), условия описаны (Nair et al., 2014). Продукты ПЦР-амплификации анализировали с помощью электрофореза в 2 %-агарозном геле. Для ПЦР-амплификации использовали наборы реагентов для ПЦР фирмы «Изоген» (Москва). Полиморфный участок гена амплифицировали с использованием прямого и обратного праймера: 5'-CTCAGCAACACTCCTAT-3' и 5'-TCCTGGTCTGCAGGТАА-3', соответственно. Праймеры синтезировали в фирме «Литех» (Москва). Протокол ПЦР следующий: денатурация при $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 5 мин, 30 циклов с денатурацией при $94\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 30 с, отжиг праймеров при $57\text{ }^{\circ}\text{C}$ 45 с, элонгация при $72\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1 мин и финальная элонгация при $72\text{ }^{\circ}\text{C}$ 10 мин на приборе фирмы MJ Research (USA). ПЦР-продукты визуализировали в 2 %-агарозном геле, окрашенном бромистым этидием. Ожидаемый спектр полиморфных фрагментов гена IL1RN представлен следующими фрагментами: фрагмент длиной 410bp (base pairs (bp) – пар оснований (п.о.)) – этому фрагменту соответствует четырехкратный повтор субъединицы 86bp (аллель IL1RN1). Аллель IL1RN2 представлен фрагментом 240bp и соответствует двум копиям повтора. Аллель IL1RN3 представлен фрагментом 325 bp (три копии повтора). Аллель IL1RN4 представлен фрагментом 500 bp (пять копий повтора), аллель IL1RN5 – фрагментом 585bp (шесть копий) и IL1RN6 – фрагментом 155 bp (одна копия). В нашей выборке были выявлены не все из возможных аллелей: выявлены IL1RN1, ILRN2, ILRN4 и ILRN6. Аллели IL1RN3 и IL1RN5 не были обнаружены.

Для изучения 70bp VNTR полиморфизма гена IL-4 (rs8179190) применяли ПЦР аналогично (Kalkan et al., 2013) с использованием набора для ПЦР фирмы «Изоген». ПЦР-амплификацию проводили с прямым и обратным праймером: F5' AGG CTG AAA GGGGGA AAG C-3', R 5'-CTG TTC ACC TCA ACT GCT CC-3', соответственно. Праймеры синтезировали в фирме «Литех» (Москва). Протокол ПЦР следующий: денатурация при 95 °С в течение 5 мин, 30 циклов с денатурацией при 94 °С в течение 30 с, отжиг праймеров при 58 °С 45 с, элонгация при 72 °С 1 мин и финальная элонгация при 72 °С 10 мин на приборе фирмы MJ Research (USA). ПЦР-продукты визуализировали в 2 %-агарозном геле, окрашенном бромистым этидием. Для аллеля P1 ПЦР-продукт был длиной 183 bp и для аллеля P2 – длиной 253 bp. Нами был выявлен минорный аллель в 113bp. Для надежности типирования и воспроизводимости метода включали внутренние контроли для каждого генотипа. Для статистической обработки данных использовали алгоритмы программы Statistica 6,0 и алгоритм WinPeri (для определения OR (odds ratio), определяли 95 % интервал разброса величины OR CI (confidence interval) в случае величины вероятности $p < 0,05$ по точному тесту Фишера (two-tailed – для двух распределений). Однако, к сожалению, достоверных оценок OR не выявили. Определяли частоты аллелей, равновесие Хари-Вайнберга, оценку ожидаемой и наблюдаемой гетерозиготности. Выборки сравнивали с помощью G-критерия.

2.4. Социологические методы исследования

2.4.1. Метод анализа медицинских карт участников основной группы исследования

Анализ фармакологической нагрузки (выявление превалирующих групп лекарственных препаратов для лечения психоневрологических заболеваний детей основной группы) проводился ретроспективно, по данным школьных медицинских карт формы «026/у-2000» в количестве 281 карты и

позволил выявить группы медикаментов, используемые детьми на момент исследования для анализа связи лекарственной терапии с изменениями свойств ротовой жидкости у детей с ПНЗ.

2.4.2. Метод анкетирования

Ведущей специфической методикой социологического опроса является анкетирование, которое позволяет получить в письменном виде информацию от большого количества людей (респондентов). Очевидными преимуществами метода являются: возможность привлечения значительного количества респондентов, положительное соотношение «объём информации – промежуток времени», возможность обработки полученной информации в компьютерных программах, анонимность метода позволяет повысить правдивость информации. Отрицательной стороной метода является влияние субъективных факторов на правдивость ответов и зависимость от репрезентативности выбора.

Социально-экономические факторы здоровья включают две основные категории, которые, как казалось можно измерять: экономическая и социальная, определяемые уровнем жизни. Медико-социальное анкетирование было направлено на выявление следующих показателей уровня жизни: размер доходов, обеспеченность жильем и его качество, условия труда и отдыха, особенности питания семьи, уровень образования родителей детей с ПНЗ, уровень комплаенса, стоматологические грамотность. Параметры стоматологического комплаенса у детей с психоневрологическими заболеваниями и без таковых были изучены ранее Волобуевым В.В. (2017) в совместных исследованиях.

В публикациях последних лет обсуждаются значительные различия в состоянии здоровья, обусловленные социально-экономическим неравенством, что некоторые авторы считают «универсальным феноменом» [Кононова А.Е., 2016]. Поиск социально-экономических детерминант здоровья детей тесно связан с характеристиками их семей, и родителей/опекунов, в частности.

В связи с этим, исследования таких социально-экономических факторов, как доход семьи, образование родителей и профессиональная ориентация, обусловлены не «праздным» интересом – это важные индикаторы благополучия детей [Кононова А.Е., 2016; Субботин С.И. и соавт., 2016].

Методика анкетирования. Прежде, чем мы приступили к разработке вопросов для анкетирования, была проведена работа над «понятийным аппаратом исследования», то есть был определен перечень признаков, описывающих изучаемое явление. Эксперты ВОЗ определили, что зависимость состояния здоровья человека от фактора «медицинского обеспечения» составляет лишь 10–15 %, в то время как условия и образ жизни (социально-экономический вектор) определяют уровень здоровья на 50–55 % [Субботин С.И. и соавт., 2016]. В этой связи, целью анкетирования была оценка уровня жизни семей детей основной и контрольной группы с привязкой к общему и стоматологическому здоровью респондентов. В доступной литературе не было найдено анкет-опросников, в полной мере отвечавших нашим целям, что определило необходимость разработки оригинальной анкеты, составленной с учётом «Рекомендации для составления опросников» [Белянин В.П., 2009]. Был определен ряд социальных характеристик – важных индикаторов состояния здоровья ребенка, в том числе стоматологического. По характеру ответов, сформулированные вопросы были «закрытыми»/альтернативными (возможность выбора одного из нескольких предварительно сформулированных ответов), их количество не превысило оптимального максимума (30–40 вопросов), чтобы не увеличивать вероятность роста ошибок. Вопросы были сформулированы просто и чётко, учитывая различные характеристики особенностей памяти, восприятия и IQ респондентов. Для упрощения выбора ответа респондентам было предложено 3 варианта, два из которых противоположны по сути, а третий – промежуточный/неопределённый. После окончания работы было проведено «пилотажное» анкетирование 30 семей, не относящихся к группам исследования, с целью выявления неточностей (некорректностей)

формулировок вопросов и кодирования ответов. В тестировании планировалось к участию семьи в полном составе, однако особенности коморбидной патологии, чаще всего не позволяли ребёнку принять участие в ответах. Испорченные анкеты, с количеством ответов более одного не участвовали в исследовании. Кодировка ответов, благодаря специфическому построению вопроса, весьма проста: ответ «да» – 2 балла, ответ «иногда/возможно/не знаю/» – 1 балл, ответ «нет» – 0 баллов. Таким образом, максимальное количество 74 балла – 100 % показатель уровня жизни. Все 37 вопросов анкеты подразделены на 5 блоков, тесно связанных между собой: общебытовые вопросы, социальные вопросы, вопросы по питанию семьи, вопросы «общего» здоровья семьи и вопросы «стоматологического» здоровья семьи. При необходимости можно проанализировать уровень ответов по отдельно взятому блоку анкеты, а также результаты по разным блокам между собой «внутри анкеты».

**Анкета для выявления социально-экономических детерминант
стоматологического здоровья
(социально-медицинский паспорт семьи)**

Укажите пол Вашего ребёнка (нужное подчеркнуть): женский мужской

Возраст Вашего ребёнка (нужное подчеркнуть): 7–12 лет 13–17 лет

№	Вопросы	Ответы		
		да	нет	иногда / возможно / не знаю /
Общебытовые вопросы				
1.	Ваша семья проживает в собственной квартире?			
2.	Считаете ли Вы удовлетворительными условия проживания? (общая площадь квартиры, наличие санузла, горячей / холодной воды, центрального отопления и прочее)			
3.	Ваши дети имеют собственную комнату?			

Социальные вопросы				
4.	Считаете ли Вы отношения членов семьи доброжелательными и благоприятными?			
5.	В Вашей семье более 1 ребенка?			
6.	Образование мамы Высшее? (закончила университет / институт)			
7.	Образование отца Высшее? (закончил университет / институт)			
8.	Материальный (финансовый) уровень Вашей семьи можно назвать Удовлетворительным? (удовлетворены все жизненно необходимые нужды)			
9.	Общий доход Вашей семьи более 30 тысяч рублей в месяц?			
10.	Общий доход Вашей семьи более 50 тысяч рублей в месяц?			
11.	Можете ли Вы утверждать, что стоимость лекарств для Вашей семьи Не имеет решающего значения?			
12.	Можете ли Вы утверждать, что стоимость средств гигиены (мыло, зубная паста и прочее) для Вашей семьи Не имеет решающего значения?			
13.	Материальный уровень Вашей семьи позволяет получать «платные» медицинские услуги?			
Вопросы питания семьи				
14.	Стоимость продуктов питания Не имеет решающего значения для Вашей семьи?			
15.	Вы приобретаете самые полезные и качественные продукты питания?			
16.	Ваш ребёнок Не злоупотребляет кондитерскими изделиями? (выпечка, конфеты и прочее)			
17.	Ваш ребёнок Не злоупотребляет «вредной» едой? (газированные напитки, чипсы, пицца, нагетсы и прочий «фаст-фуд»)			
18.	Ваш ребёнок регулярно употребляет в пищу свежие овощи и фрукты? (яблоки, морковь, капусту, огурцы)			
Вопросы «общего» здоровья семьи				
19.	Мама / опекун не имеет вредных привычек? (алкогольная и/или наркозависимость)			
20.	Мама здорова? (имеется ввиду отсутствие серьезных общесоматических проблем / тяжёлых хронических заболеваний)			

21.	Отец / опекун не имеет вредных привычек? (алкогольная и/или наркозависимость)			
22.	Папа здоров? (имеется ввиду отсутствие серьезных общесоматических проблем / тяжёлых хронических заболеваний)			
23.	Можно назвать Вашего ребенка здоровым? (имеется ввиду отсутствие серьезных общесоматических проблем / тяжёлых хронических заболеваний)			
24.	У Вашего ребёнка Нормальный уровень интеллекта? (по мнению врачей)			
25.	У Вашего ребёнка психоневрологические заболевания Отсутствуют?			
26.	Ваш ребенок Не имеет инвалидности?			
Вопросы «стоматологического» здоровья семьи				
27.	Верите ли Вы в эффективность профилактики стоматологических заболеваний? (например, кариеса)			
28.	Мама посещает стоматолога для профилактического осмотра? (при отсутствии ощутимых проблем с зубами)			
29.	Папа посещает стоматолога для профилактического осмотра? (при отсутствии ощутимых проблем с зубами)			
30.	Ребёнок посещает стоматолога для профилактического осмотра? (при отсутствии ощутимых проблем с зубами)			
31.	Зубную пасту / ополаскиватель Вы приобретаете в аптеках?			
32.	Зубную пасту / ополаскиватель Вы приобретаете по рекомендации стоматолога?			
33.	Зубная паста / ополаскиватель у ребёнка и родителей разные?			
34.	В Вашей семье принято Регулярно и Качественно (2 раза в день) чистить зубы?			
35.	У Вашего ребёнка нет стоматологических проблем, которые не решены на момент опроса?			
36.	Ваш ребёнок Успешно лечится у стоматолога?			
37.	Вы довольны качеством оказания стоматологической помощи Вашему ребёнку?			

2.5. Статистические методы исследования

Статистические исследования позволяют изучать реальные объекты (генеральные совокупности) и явления, соответствующие этим объектам. Для объектов предметом исследования являются структура объекта и его свойства, которые измеряются показателями. Для явления предметом исследования будут показатели распространенности изучаемого события, его размер, уровень явления, закономерности, причинно-следственные связи.

Организация статистических исследований строилась на основе этапов: составление плана и программы исследований, сбор материала (статистические наблюдения), статистическая группировка и сводка, анализ первичных и полученных данных, формулировка выводов. Первичные данные формировались в электронных таблицах Excel в виде базы данных, в которой затем проводили группировку по критериям включения и исключения [Т. Lang, М. Secic, 2011].

Для анализа данных применяли методы описательной статистики, с помощью которых находили точечные или интервальные оценки параметра центра распределения и параметра вариации распределения.

В случае количественных непрерывных величин (индекс ОНІ-S, индекс зубного налета PLI, индекса КПУ и другие величины) определяли среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD) или среднеквадратичное отклонение (σ). Для некоторых показателей находили среднее значение (M) и ошибку среднего (m). Для количественных дискретных показателей (индекс ТЭР и другие) находили среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD) или медиану (Me) и процентиля 25 % и 75 % [ГОСТ Р 7.0.11-2011].

С помощью метода сравнения гипотез устанавливали различия для средних (M) значений показателей в группах сравнения или различия законов распределения числовых значений исследуемых показателей в группах сравнения. Для независимых выборок осуществляли сравнение с использованием параметрического критерия t-Стьюдента или

непараметрического U-критерия (Манна-Уитни). В случае зависимых выборок применяли или парный критерий Стьюдента или критерий Вилкоксона. Проверку на соответствие выборочного распределения нормальному закону проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Частоту распространенности альтернативного признака (бинарные величины) в выборках сравнивали по таблицам сопряженности с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) с поправками на непрерывность для независимых выборок. В случае сравнения зависимых групп применяли тест МакНемара.

Установление корреляций и определение значимости найденных взаимосвязей при исследовании различных показателей выполняли с использованием ранговой корреляции Спирмена (с расчетом R-коэффициента и его значимости).

Статистически значимыми считали различия, для которых вероятность ошибки была меньше 0,05, то есть вероятность возможной ошибки была ниже 5 %.

В ходе выполнения анализа данных и графического представления результатов анализа использовали стандартные статистические процедуры программного обеспечения Excel MS Office 2013, а также надстроек для Excel «Пакет анализа» и «AtteStat». Кроме этого, применяли для анализа статистическую программу Statistica v.10 и статистический онлайн-калькулятор (<http://medstatistic.ru/calculators/calchit.html>).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Прежде чем приступить к детальному анализу полученных результатов, было проведено сравнение возраста пациентов в группе ПНЗ и контрольной группе в целом, а также сравнение средних возрастных значений в младших и старших подгруппах с ПНЗ и КГ. Полученные средние значения не имели статистически значимых различий с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок ни среди подгрупп соответствующего возраста ($p > 0,05$), ни среди группы ПНЗ и КГ ($p > 0,05$) (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Средние значения возраста ($M \pm SD$) пациентов в подгруппах и группах сравнения

Группы и подгруппы	Средние значения возраста (лет)	Уровень достоверности различий
ПНЗ (n = 281)	12,45 ± 3,17	p = 0,563
КГ (n = 277)	12,60 ± 3,13	
ПНЗ 1 (n = 128)	9,42 ± 1,68	p = 0,718
КГ 1 (n = 120)	9,50 ± 1,71	
ПНЗ 2 (n = 153)	14,98 ± 1,42	p = 0,971
КГ 2 (n = 157)	14,97 ± 1,41	

3.1. Анализ терапевтической патологии в основной и контрольной группах исследования

Терапевтическая стоматологическая патология – это самый обширный контент настоящего исследования как в аспекте разнообразия клинических проявлений, так и в отношении индексных оценок и экспресс-методов клинической диагностики. В целях упорядочивания материала по терапевтической патологии, вся информация структурирована по разделам:

1. Заболевания твёрдых тканей зубов, индексная оценка, экспресс-диагностика.

2. Заболевания пародонта, индексная оценка, экспресс-диагностика.
3. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ.
4. Функциональные нарушения в полости рта.

3.1.1. Заболевания твёрдых тканей зубов, индексная оценка, экспресс-диагностика

Более ранние совместные исследования [Фарапонова Е.А., 2017; Волобуев В.В., 2017; Хагурова С.Б., 2018] на меньшей выборке детей с ПНЗ выявили высокие показатели интенсивности, распространенности и тяжести стоматологической заболеваемости в сравнении с КГ. Однако в настоящем исследовании, ввиду более значимого количества её участников, сочли за необходимость уточнить ранее определённые показатели.

Таким образом, средние значения индекса ОНІ-S у детей группы ПНЗ обоих возрастов составили $2,93 \pm 0,97$ усл.ед., в контрольной группе $1,13 \pm 0,50$ усл.ед., что демонстрирует неудовлетворительную гигиену полости рта ($p < 0,0001$) у детей с ПНЗ в сравнении с контрольной группой (рисунок 3.1, 3.2).



Рисунок 3.1 – Пациент И., 13 лет. КГ, компенсированная форма кариеса, РLI-индекс – 1,1, ретенция клыков верхней челюсти



Рисунок 3.2 – Пациентка Л., 13 лет. ДЦП, спастическая форма, РLI-индекс – 2,9, декомпенсированная форма кариеса, катаральный гингивит средней степени тяжести, обильное количество неминерализованных и минерализованных зубных отложений

Показатель ОНІ-S сравнивали в группе ПНЗ и КГ в целом, но также проводили сравнение средних значений ОНІ-S в младших и старших подгруппах с различными видами ПНЗ. Полученные средние данные имели статистически значимые различия с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок среди подгрупп соответствующего возраста ($p < 0,0001$), а также среди групп с ПНЗ и контроля ($p < 0,0001$). Не выявлено статистически значимого различия для индекса ОНІ-S при сравнении возрастных групп пациентов с ПНЗ, т.е. ПНЗ 1 и ПНЗ 2, и при сравнении возрастных групп пациентов в КГ, т.е. КГ 1 и КГ 2, с уровнями достоверности $p_{\text{ПНЗ}} = 0,478$ и $p_{\text{КГ}} = 0,107$ соответственно (таблица 3.2, рисунок 3.3).

Сравнивали значения показателя ОНІ-S в группе ПНЗ для подгрупп с различными видами психоневрологических заболеваний. Статистически значимого различия между подгруппами не установлено ($p > 0,05$) (рисунок 3.4). Для количественной оценки зубного налёта в пришеечной области дополнительно определяли индекс зубного налета Plaque Index PLI, и он составил у группы ПНЗ 1 и ПНЗ 2 ($2,63 \pm 0,61$) усл.ед. и ($2,75 \pm 0,90$) усл.ед. соответственно, что говорит о неудовлетворительной гигиене полости рта, незначительно ухудшающейся с возрастом ($p = 0,1632$), клинически характеризуется умеренно толстым слоем бляшки, заполняющей пространство пришеечной поверхности и зубодесневой борозды, а в ряде

Таблица 3.2 – Средние значения показателя ОНІ-S ($M \pm SD$) пациентов в подгруппах и группах сравнения

Группы и подгруппы	Средние значения ОНІ-S (усл.ед.)	Уровень достоверности различий	
ПНЗ (n = 281)	$2,93 \pm 0,97$	$p < 0,0001$	Между ПНЗ 1 и ПНЗ 2 $p = 0,478$
КГ (n = 277)	$1,13 \pm 0,50$		
ПНЗ 1 (n = 128)	$2,89 \pm 1,04$	$p < 0,0001$	Между КГ 1 и КГ 2 $p = 0,107$
КГ 1 (n = 120)	$1,18 \pm 0,47$		
ПНЗ 2 (n = 153)	$2,97 \pm 0,91$	$p < 0,0001$	
КГ 2 (n = 157)	$1,08 \pm 0,51$		

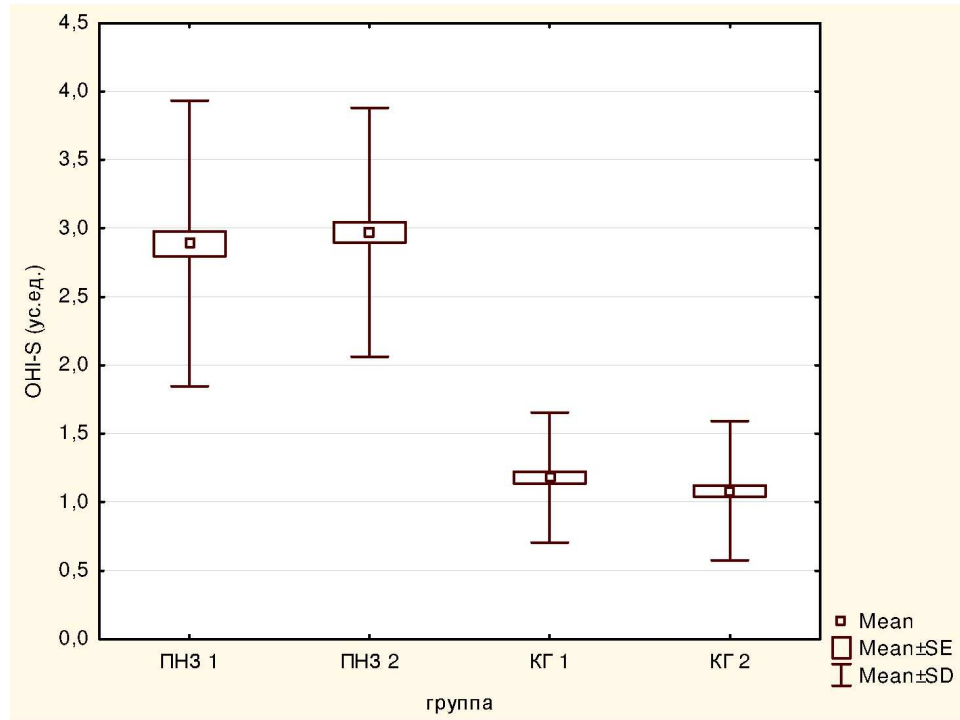


Рисунок 3.3 – Средние значения показателя ОНІ-S в возрастных подгруппах ПНЗ и КГ

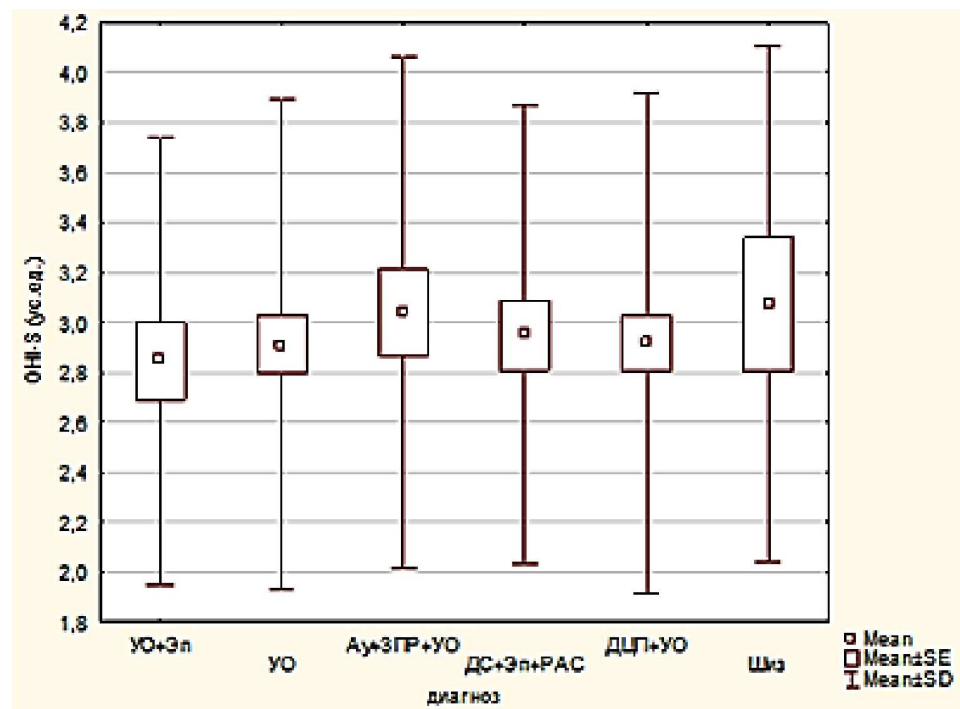


Рисунок 3.4 – Средние значения показателя ОНІ-S в подгруппах ПНЗ с различными видами психоневрологических заболеваний

случаев и межзубной промежутков. В КГ 1 и КГ 2 этот показатель составил $(2,31 \pm 0,77)$ и $(1,96 \pm 0,65)$ усл.ед. соответственно (таблица 3.3, рисунок 3.5), что соизмеримо с показателем ОНІ-S (рисунок 3.6) и характеризуется как

удовлетворительная гигиена полости рта, причем показатель PLI улучшается статистически значимо с возрастом участников контрольной группы ($p < 0,0001$) (рисунок 3.5, 3.6).

Распространенность кариеса временных зубов у детей с ПНЗ 7–12 лет составила 97,7 % (в контрольной группе детей аналогичного возраста 77,5 %). Распространенность кариеса постоянных зубов у детей с ПНЗ также преобладала над показателями контрольных групп: 49,2 % и 34,2 % (основная и контрольная группы 7–12 лет соответственно) и 99,3 % и 80,3 % (основная и

Таблица 3.3 – Средние значения показателя PLI ($M \pm SD$) пациентов в подгруппах и группах сравнения

Группы и подгруппы	Средние значения PLI (усл.ед.)	Уровень достоверности различий	
ПНЗ (n = 281)	$2,70 \pm 0,78$	$p < 0,0001$	Между ПНЗ 1 и ПНЗ 2 $p = 0,1632$
КГ (n = 277)	$2,11 \pm 0,72$		
ПНЗ 1 (n = 128)	$2,63 \pm 0,61$	$p = 0,0004$	Между КГ 1 и КГ 2 $p < 0,0001$
КГ 1 (n = 120)	$2,31 \pm 0,77$		
ПНЗ 2 (n = 153)	$2,75 \pm 0,90$	$p < 0,0001$	
КГ 2 (n = 157)	$1,96 \pm 0,65$		

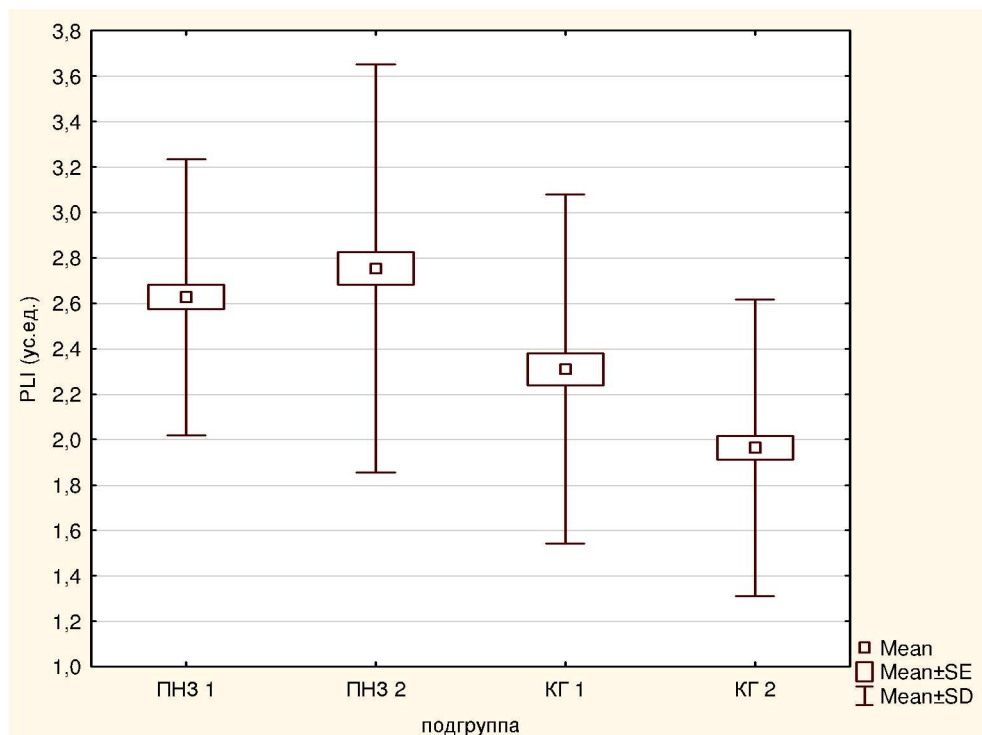


Рисунок 3.5 – Средние значения показателя PLI в возрастных подгруппах ПНЗ и КГ

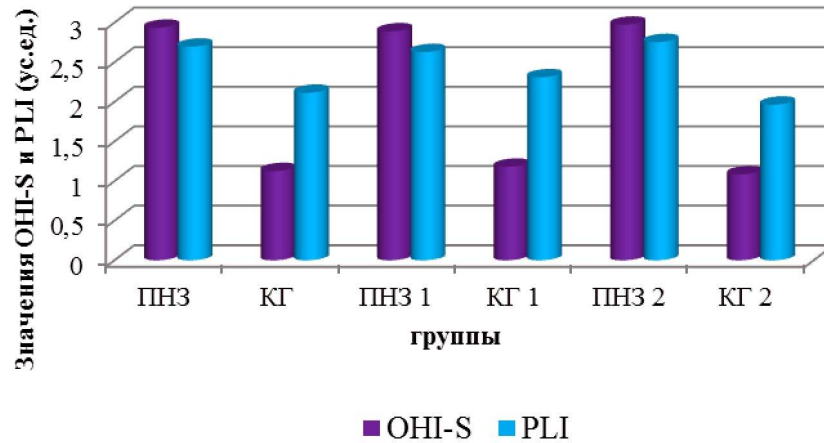


Рисунок 3.6 – Средние значения индексов ОHI-S и PLI в возрастных подгруппах ПНЗ и КГ

контрольная группы 13–17 лет соответственно). В целом распространенность кариеса постоянных зубов у детей с ПНЗ обеих возрастных групп достигает 76,5 %, однако в контрольной группе она значительно ниже (60,3 %) ($p < 0,0001$) (таблица 3.4, рисунок 3.7). Данные показатели оказались незначительно выше определенных ранее, в совместных исследованиях с Волобуевым В.В. (2017) и Хагуровой С.Б. (2018), однако эти отличия статистически не значимы.

Средний индекс интенсивности кариеса у всех детей основной группы соответствовал «очень высокому» уровню ($6,54 \pm 1,21$) усл.ед. В группе контроля средний индекс КПУ составил $4,36 \pm 0,94$ усл.ед., что соответствует «среднему» уровню интенсивности кариеса (рисунок 3.8, таблица 3.5). Отличие показателей КПУ группы ПНЗ и КГ статистически значимо ($p < 0,001$).

Таблица 3.4 – Количество пациентов с кариесом временных и постоянных зубов в подгруппах и группах сравнения и их относительная доля

Группы и подгруппы	Временные зубы		Критерий χ^2	Постоянные зубы		Критерий χ^2
	Абс.	Отн. %		Абс.	Отн. %	
ПНЗ (n = 281)				215	76,5	$p < 0,0001$
КГ (n = 277)				167	60,3	
ПНЗ 1 (n = 128)	125	97,7	$p < 0,001$	63	49,2	$p = 0,0164$
КГ 1 (n = 120)	93	77,5		41	34,2	
ПНЗ 2 (n = 153)				152	99,3	$p < 0,0001$
КГ 2 (n = 157)				126	80,3	

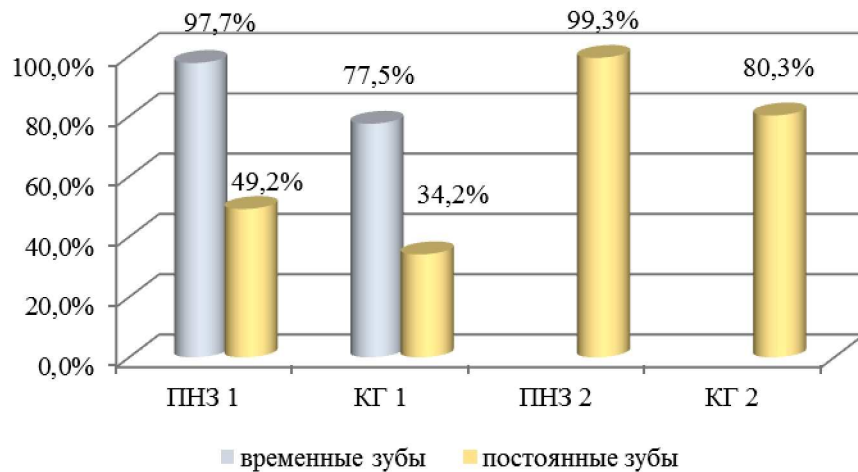


Рисунок 3.7 – Распространенность кариеса среди пациентов в возрастных подгруппах ПНЗ и КГ

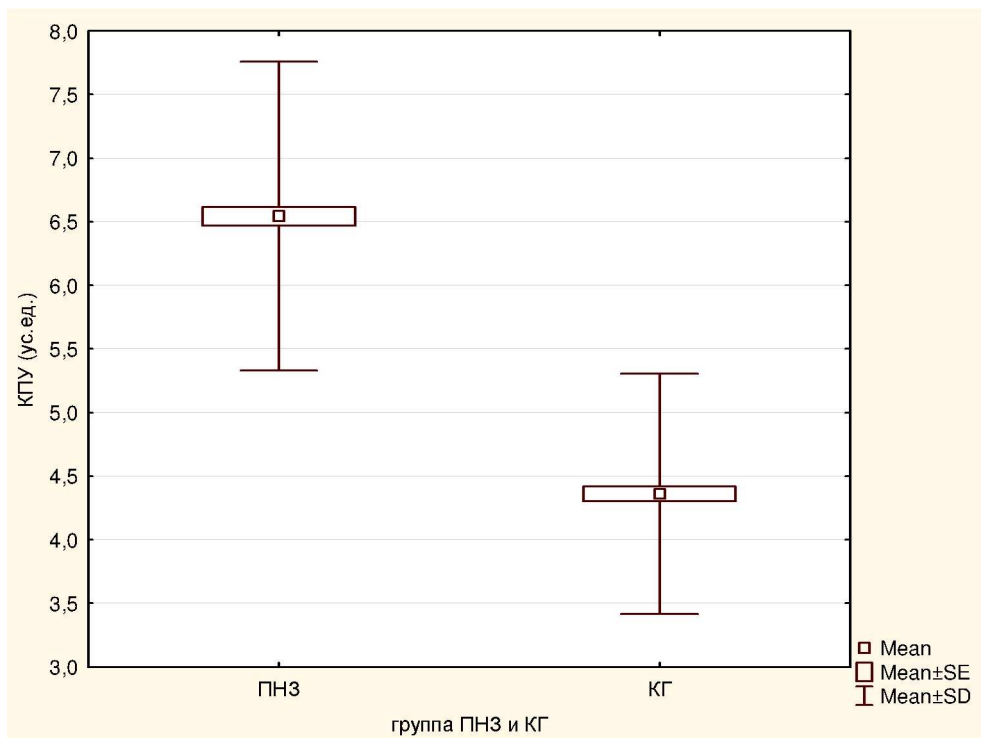


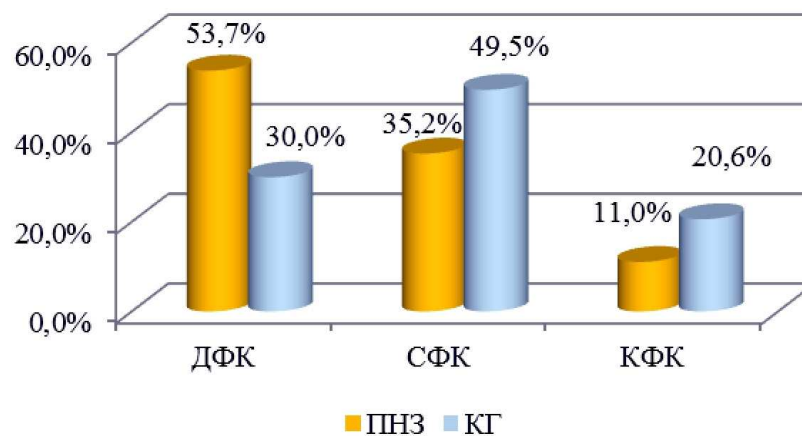
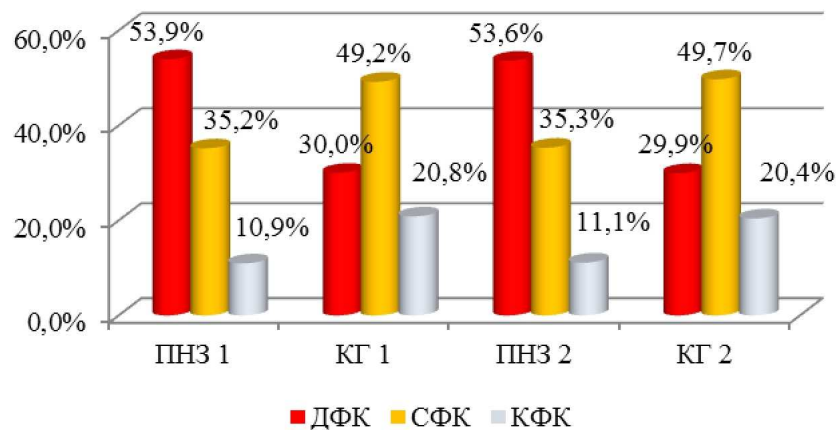
Рисунок 3.8 – Средние значения показателя индекса КПУ в группах ПНЗ и КГ

Значения показателя КПУ у детей с различными видами психоневрологических заболеваний отличались, однако статистически значимые различия выявлены только для наибольшего и наименьшего значений индекса. Было показано для детей с синдромом Дауна $7,44 \pm 3,30$ усл.ед., и с шизофренией $5,68 \pm 2,39$ усл.ед. ($p < 0,05$) (таблица 3.5). Среди остальных видов ПНЗ значимых различий не установлено ($p > 0,05$).

Таблица 3.5 – Средние значения показателя индекса КПУ ($M \pm SD$) для каждого вида ПНЗ

Вид ПНЗ	КПУ	n
Умственная отсталость (УО)	$6,23 \pm 2,09$	72
Умственная отсталость в сочетании с эпилепсией	$6,96 \pm 3,30$	33
Детский церебральный паралич в сочетании с УО	$6,75 \pm 4,22$	83
Аутизм (в сочетании с ЗПР и УО)	$6,57 \pm 2,01$	35
Синдром Дауна (в сочетании с эпилепсией и РАС)	$7,44 \pm 3,30$	43
Шизофрения	$5,68 \pm 2,39$	15

Анализ активности кариеса по Т.Ф. Виноградовой (1988) у детей с ПНЗ демонстрирует преобладание декомпенсированной формы кариеса (53,7 %), у детей контрольной группы преобладала (49,5 %) субкомпенсированная форма (рисунок 3.9–3.11). Компенсированная форма кариеса у детей с ПНЗ выявлена лишь у 11,1 % обследованных детей, а в группе контроля у 20,5 %.

**Рисунок 3.9** – Доля распространённости различных форм кариеса среди пациентов в группах ПНЗ и КГ**Рисунок 3.10** – Доля распространённости различных форм кариеса среди пациентов в возрастных подгруппах ПНЗ и КГ

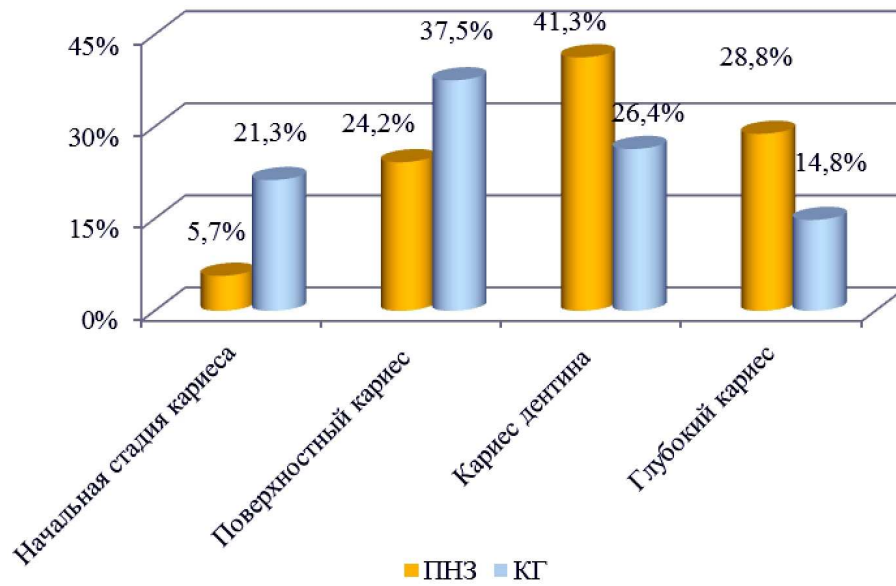


Рисунок 3.11 – Доля распространённости различных стадий развития кариеса среди пациентов в группах ПНЗ и КГ

Частота встречаемости пациентов с различной формой кариеса различна со статической значимостью во всех рассмотренных случаях (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Количество пациентов с различной формой кариеса в подгруппах и группах сравнения и их относительная доля

Группы и подгруппы	ДФК		Критерий χ^2	СФК		Критерий χ^2	КФК		Критерий χ^2
	Абс.	Отн. %		Абс.	Отн. %		Абс.	Отн. %	
ПНЗ (n = 281)	151	53,7	p < 0,01	99	35,2	p < 0,001	31	11,1	p = 0,02
КГ (n = 277)	83	30,0		137	49,5		57	20,5	
ПНЗ 1 (n = 128)	69	53,9	p < 0,01	45	35,2	p = 0,025	14	10,9	p = 0,032
КГ 1 (n = 120)	36	30,0		59	49,2		25	20,8	
ПНЗ 2 (n = 153)	82	53,6	p < 0,001	54	35,3	p = 0,01	17	11,1	p = 0,025
КГ 2 (n = 157)	47	29,9		78	49,7		32	20,4	

Индекс ICDAS II выявил здоровые зубы с герметизированными фиссурами и начальные стадии кариеса у 5,69 % детей с ПНЗ и 21,30 % детей группы контроля. Поверхностный кариес или зубы с композитными пломбами выявлены у 24,20 % детей с ПНЗ и у 37,55 % детей контрольной группы (таблица 3.7). Различия статистически значимы.

Таблица 3.7 – Количество пациентов, имеющих начальные стадии кариеса и поверхностный кариес, в подгруппах и группах сравнения и их относительная доля

Группы и подгруппы	Начальная стадия кариеса		Критерий χ^2	Поверхностный кариес		Критерий χ^2
	Абс.	Отн. %		Абс.	Отн. %	
ПНЗ (n = 281)	16	5,69	p < 0,0001	68	24,20	p = 0,0006
КГ (n = 277)	59	21,30		104	37,55	
ПНЗ 1 (n = 128)	7	5,47	p = 0,0002	31	24,22	p = 0,0234
КГ 1 (n = 120)	26	21,67		45	37,50	
ПНЗ 2 (n = 153)	9	5,88	p < 0,0001	37	24,18	p = 0,0108
КГ 2 (n = 157)	33	21,02		59	37,58	

Кариес дентина был выявлен у 41,28 % детей основной группы и 26,35 % пациентов контрольной группы. Глубокие кариес или удаленные зубы выявлены у 28,83 % детей с ПНЗ и у 14,80 % детей группы контроля (таблица 3.8). Различия статистически значимы. Показатели индекса ICDAS II также подтверждают неблагоприятную ситуацию в полости рта у детей с ПНЗ. Анализ этого индекса даёт возможность предположить достаточно стремительное развитие кариеса у детей основной группы (об этом говорит низкий процент начальных стадий кариеса), а также это можно косвенно квалифицировать в пользу низкого уровня стоматологического комплаенса (высокие показатели количества удалённых зубов, глубокого кариеса и низкий показатель герметизированных фиссур в здоровых зубах) (рисунок 3.12–3.17).

Таблица 3.8 – Количество пациентов, имеющих кариес дентина и глубокий кариес, в подгруппах и группах сравнения и их относительная доля

Группы и подгруппы	Кариес дентина		Критерий χ^2	Глубокий кариес		Критерий χ^2
	Абс.	Отн. %		Абс.	Отн. %	
ПНЗ (n = 281)	116	41,28	p = 0,0002	81	28,83	p < 0,0001
КГ (n = 277)	73	26,35		41	14,80	
ПНЗ 1 (n = 128)	53	41,41	p = 0,0145	37	28,91	p = 0,0049
КГ 1 (n = 120)	32	26,67		17	14,17	
ПНЗ 2 (n = 153)	63	41,18	p = 0,005	44	28,76	p = 0,0042
КГ 2 (n = 157)	41	26,11		24	15,29	



А

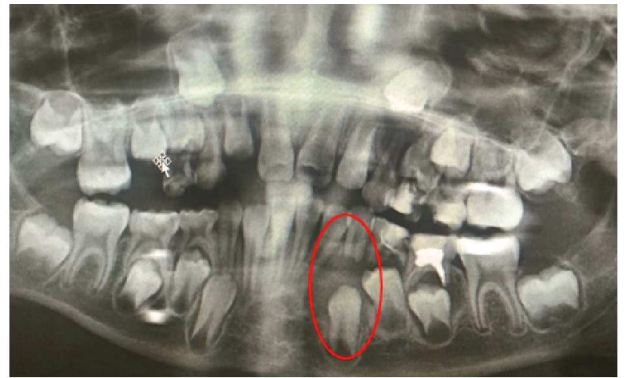


Б

Рисунок 3.12 – А) Пациентка А., 13 лет. Аутизм. Острое течение кариеса 37 зуба.
 Б) Пациент С., 13 лет. Умственная отсталость легкой степени. Кариес дентина на аппроксимальных поверхностях премоляра, острое течение



А



Б

Рисунок 3.13 – А) ОПТГ 7 лет, ДФК, ранняя потеря временных моляров, вторичные деформации зубного ряда. Б) ОПТГ 8 лет, ДФК, осложнения кариеса, фолликулярная киста в зоне зачатка 33 зуба



Рисунок 3.14 – Пациент А., 7 лет. ДЦП с УО легкой степени тяжести.
 Ранний кариес дентина 46 зуба, острое течение: фото до и после препарирования



Рисунок 3.15 – Пациент Е., 7 лет. Аутизм. Декомпенсированная форма кариеса, задержка физиологической смены зубов



Рисунок 3.16 – Пациент Н., 11 лет. Умственная отсталость средней степени тяжести, декомпенсированная форма кариеса

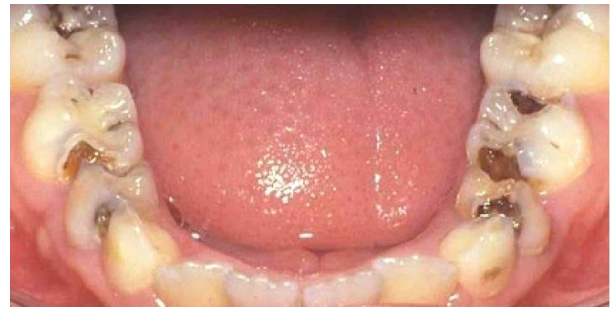


Рисунок 3.17 – Пациент Ж., 9 лет. Синдром Дауна, декомпенсированная форма кариеса

Индекс УИК (Леус П.А., 1990) для всех возрастов группы ПНЗ квалифицировался как «очень высокий», так как его значения во всех случаях были $> 1,0$. Уровень интенсивности кариеса у детей группы контроля в зависимости от возраста варьировал от «среднего» ($0,42 \pm 0,008$) до «высокого» ($0,61 \pm 0,004$).

Учитывая столь высокие показатели распространённости, активности и интенсивности кариозных поражений у детей группы ПНЗ, возникла необходимость оценить кариесрезистентность эмали (кислотоустойчивость) зубов у детей этой группы, как общепризнанного предиктора кариесогенной ситуации, с помощью теста эмалевой резистентности (ТЭР) (таблица 3.9).

Одним из ведущих звеньев патогенеза кариеса зубов является локальная деминерализация эмали вследствие кислотопродуцирующего эффекта зубного налёта, вследствие ферментации углеводов кариесогенной микрофлорой. В связи с этим, для исследования оказался весьма важным параметр кислотоустойчивости эмали зубов (или кариесрезистентности) участников обеих групп исследования, определявшийся тестом эмалевой резистентности.

Таблица 3.9 – Средние значения показателя различной степени кариесрезистентности эмали ($M \pm SD$) в баллах по ТЭР у пациентов в подгруппах и группах сравнения

Группы и подгруппы	Средние значения показателя по степени кариесрезистентности эмали КР, (баллы)			
	Высокая КР	Умеренная КР	Низкая КР	Очень низкая КР
ПНЗ (n = 281)	2,7 ± 0,6	4,8 ± 0,4	6,9 ± 0,3	8,3 ± 0,6
КГ (n = 277)	2,1 ± 0,6	4,8 ± 0,4	6,9 ± 0,2	9,0 ± 0,8
ПНЗ 1 (n = 128)	2,7 ± 0,6	4,6 ± 0,5	6,9 ± 0,3	8,3 ± 0,7
КГ 1 (n = 120)	2,6 ± 0,5	4,6 ± 0,5	6,9 ± 0,3	8,5 ± 0,7
ПНЗ 2 (n = 153)	0	4,9 ± 0,3	6,9 ± 0,3	8,2 ± 0,5
КГ 2 (n = 157)	1,9 ± 0,5	4,9 ± 0,2	6,9 ± 0,2	9,5 ± 0,7

Количество детей с ПНЗ младшего возраста с низкой/очень низкой кариесрезистентностью в 1,59 раза (75 пациентов против 47 пациентов) превышало аналогичный показатель в контрольной группе того же возраста (таблица 3.10), а количество детей с высокой/умеренной кариесрезистентностью контрольной группы было в 1,38 раза (73 участника против 53 участников) больше, чем в младшей группе детей с ПНЗ (таблица 3.11).

Таблица 3.10 – Количество пациентов, имеющих низкую и очень низкую кариесрезистентность эмали, в подгруппах и группах сравнения и их относительная доля

Группы и подгруппы	Низкая КР		Критерий χ^2	Очень низкая КР		Критерий χ^2
	Абс.	Отн. %		Абс.	Отн. %	
ПНЗ (n = 281)	140	49,8	p = 0,0004	31	11,0	p < 0,0001
КГ (n = 277)	97	35,0		4	1,4	
ПНЗ 1 (n = 128)	63	49,2	p = 0,0629	12	9,4	p = 0,0086
КГ 1 (n = 120)	45	37,5		2	1,7	
ПНЗ 2 (n = 153)	77	50,3	p = 0,0021	19	12,4	p < 0,0001
КГ 2 (n = 157)	52	33,1		2	1,3	

Таблица 3.11 – Количество пациентов, имеющих высокую и умеренную кариесрезистентность эмали, в подгруппах и группах сравнения и их относительная доля

Группы и подгруппы	Высокая КР		Критерий χ^2	Умеренная КР		Критерий χ^2
	Абс.	Отн. %		Абс.	Отн. %	
ПНЗ (n = 281)	3	1,1	p < 0,0001	107	38,1	p = 0,1782
КГ (n = 277)	55	19,9		121	43,7	
ПНЗ 1 (n = 128)	3	2,3	p < 0,0001	50	39,1	p = 0,4945
КГ 1 (n = 120)	21	17,5		52	43,3	
ПНЗ 2 (n = 153)	0	0	p < 0,0001	57	37,3	p = 0,2303
КГ 2 (n = 157)	34	21,6		69	43,9	

С возрастом, показатели кариесрезистентности эмали в группе с ПНЗ 2 в 1,2 раза ухудшились, что выражалось в значительно большем дисбалансе по данному показателю в сравнении с контролем (количество детей в группе ПНЗ 2 с низкой/очень низкой кариесрезистентностью было в 1,8 раза больше, чем в КГ 2). Количество детей КГ 2 с высокой/умеренной кариесрезистентностью было в 1,4 раза больше чем в группе ПНЗ 2. Полученные результаты крайне низкой кислотоустойчивости эмали у детей с ПНЗ (рисунок 3.18) побудили к изучению уровня кариесогенности зубного налета в аспекте значений его рН и характеристики «давности присутствия налёта на зубах» (рисунок 3.19).

Эти параметры изучались экспресс-методами при стоматологическом клиническом обследовании, что объясняет определение рН зубного налёта однократно, без повтора теста при «сахарной нагрузке», учитывая особенности и ограниченные физические возможности изучаемого контингента. Применяемый экспресс-метод осуществлялся при условии отсутствия гигиены полости рта перед обследованием (чистка зубов проводилась только предшествующим вечером) и обеспечивался набором «Plaque indicator kit» (GC), который не даёт возможности получения высокоточных цифровых результатов, однако позволяет составить

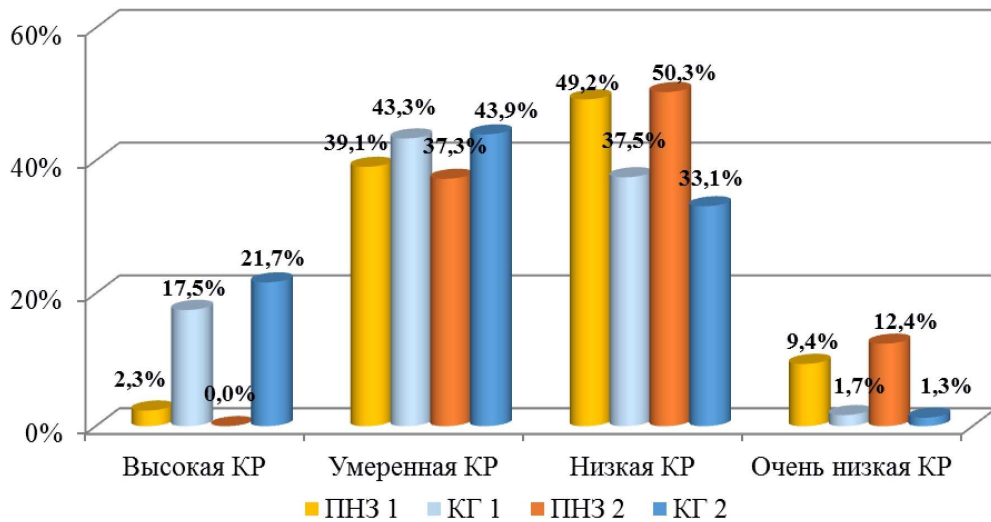


Рисунок 3.18 – Доля распространённости различных степени кариесрезистентность эмали среди пациентов в возрастных подгруппах ПНЗ и КГ



Рисунок 3.19 – Пациент В., 11 лет. Аутизм с УО. Результат обработки зубов индикатором зубного налёта «Plaque indicator» (GC)

представление о диапазоне рН измеряемого субстрата: цветовое поле «жёлто-оранжевое» означало, что уровень рН находится в пределах 6,6–6,0 усл.ед., цветовое поле «розово-красное» характеризовало уровень рН в границах 5,8–5,0, поле «зеленых оттенков» – нейтральный рН 7,0–7,2. Забор субстрата для исследования проводился одновременно, одним и тем же инструментом для забора в мезиальных контактных пунктах 36 и 46 зубов.

Критической «точкой отсчёта» величины рН, при которой запускается процесс разрушения эмали является величина 4,5 усл.ед., однако активный рост кариесогенных бактерий запускается уже при рН налёта = 5,2 [Hassan H., et al., 2014]. Поэтому вполне закономерно считать третий из возможных вариантов

показателя рН в данной тест-системе критическим, характеризующим зубной налёт как ацидогенный и рассматриваемый как предиктор кариеса зубов.

Результаты, приведенные в таблице 3.12, свидетельствуют о преобладании критических цифр рН зубного налёта у детей в обеих возрастных группах с ПНЗ, с тенденцией к увеличению данного количественного показателя в старшей группе. Объяснение данного факта, полагаем, лежит в контексте «стажа» коморбидной патологии, а именно: более длительного воздействия фоновой фармакотерапии ПНЗ, прогрессивного течения основного заболевания и стоматологической патологии в целом. Между возрастными группами с ПНЗ не выявлено статистически значимого различия долей среднего рН и низкого рН ($p = 0,0723$).

Таблица 3.12 – Количество пациентов с различными показаниями экспресс-тестирования рН зубного налёта в подгруппах и группах сравнения и их относительная доля

Группы и подгруппы	Нейтральный 7,0–7,2		Критерий χ^2	Средний 6,6–6,0		Критерий χ^2	Низкий 5,8–5,0		Критерий χ^2
	Абс.	Отн. %		Абс.	Отн. %		Абс.	Отн. %	
ПНЗ (n = 281)	0	0	$p < 0,001$	45	16,0	$p < 0,001$	236	84,0	$p < 0,001$
КГ (n = 277)	35	12,6		170	61,4		72	26,0	
ПНЗ 1 (n = 128)	0	0	$p < 0,001$	26	20,3	$p < 0,001$	102	79,7	$p < 0,001$
КГ 1 (n = 120)	19	15,8		65	54,2		36	30,0	
ПНЗ 2 (n = 153)	0	0	$p < 0,001$	19	12,5	$p < 0,001$	134	87,5	$p < 0,001$
КГ 2 (n = 157)	16	10,2		105	66,9		36	22,9	

Противоположная картина наблюдается в контрольной группе обеих возрастов: больший процент детей имеет рН налёта в пределах 6,6–6,0, а количество детей с критическими значениями показателя в 1,3 раза меньше в старшей группе. Это различие статистически значимо ($p = 0,0313$). Данный факт напрямую коррелирует с улучшением индексов ОНI-S и PLI у детей 13–17 лет и объясняется, по-видимому, улучшением качества домашних гигиенических процедур в связи с взрослением и социализацией.

В клинической оценке уровня риска возникновения кариеса зубов важны не только показатели наличия «опыта» кариеса или кариозного анамнеза, качества ежедневных гигиенических мероприятий (индексов гигиены), но и характеристика «давности пребывания» биоплёнки на зубах, так как чем дольше налёт (биоплёнка) фиксирован на зубе, тем интенсивнее увеличивается процент ацидогенных бактерий, особенно стрептококков (*Str. mutans* и *Str. sobrinus*), а также лактобацилл, способных косвенно участвовать в деминерализации эмали [Marsh P.D. et al., 2009; Cummins D., 2013]. Эти бактерии могут весьма быстро метаболизировать простые углеводы в кислоту, создавая местную среду с низким рН, являющуюся гарантом выживания этих видов микроорганизмов. Среди ацидогенной микрофлоры *S. mutans* очевидно лидирует по степени вовлеченности в патогенез кариеса зубов, что обусловило интерес к её количественным показателям в ротовой жидкости участников исследования. Таким образом, уровень рН биоплёнки зуба, очевидно, тесно связан не только с характером пищи, но и с длительностью метаболической активности ацидогенных бактерий, а также с их количеством, которое должно увеличиваться прямо пропорционально времени экспозиции биоплёнки зуба, что может быть представлено своеобразной схемой «порочного круга» (рисунок 3.20).

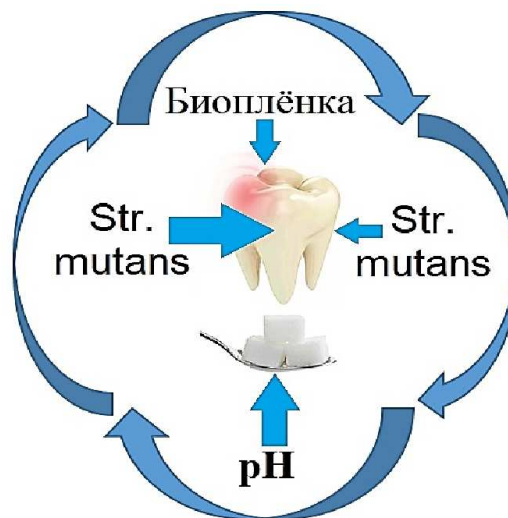


Рисунок 3.20 – Схема «порочного круга»

Налёт давностью более 48 часов, с высоким уровнем «ацидогенности», по данным исследования превалировал у 76,6 % детей группы ПНЗ 1 с тенденцией к увеличению числа его обладателей в группе ПНЗ 2 (83,7 %), хотя статистической значимости в различии 76,6 % и 83,7 % не выявлено ($p = 0,1353$). Налёт, давностью менее 48 часов, был выявлен у 23,4 % группы ПНЗ 1 с тенденцией к уменьшению его обладателей в группе ПНЗ 2 (16,3 %), хотя различие не значимо. Данный факт также можно связать со «стажем» основного заболевания и прогрессивностью его течения.

Противоположная картина наблюдается у детей без психоневрологической патологии: в группе КГ 1 преимущественно выявляли налет, давностью до 48 часов (47,5 %), у детей старшего возраста его выявляли в меньшем проценте случаев (40,1 %). Превалировал к старшей возрастной группе контроля свежий зубной налет 40,8 % (до 24 часов), в группе КГ 1 его выявили у 20,8 % детей. Налёт с высоким уровнем ацидогенности выявили лишь у 31,7 % у детей КГ 1 и у 19,1 % КГ 2 (таблица 3.13), и такое уменьшение доли статистически значимо $p = 0,0161$. Факт снижения в 1,66 раза количества детей с «ацидогенным» налётом в группе КГ 2 указывает на фактор социализации и повышения уровня стоматологического комплаенса. Показатели «давности» биоплёнки коррелируют с гигиеническими индексами и более низкой распространённостью кариеса, в сравнении с основной группой.

Таблица 3.13 – Количество пациентов с различными показаниями экспресс-идентификации длительности пребывания налёта на зубах в подгруппах и группах сравнения и их относительная доля

Группы и подгруппы	Свежий (до 24 часов)		Критерий χ^2	Старый 1 (до 48 часов)		Критерий χ^2	Старый 2 (более 48 часов)		Критерий χ^2
	Абс.	Отн. %		Абс.	Отн. %		Абс.	Отн. %	
ПНЗ (n = 281)	0	0,0	$p < 0,001$	55	19,6	$p < 0,001$	226	80,4	$p < 0,001$
КГ (n = 277)	89	32,1		120	43,3		68	24,5	
ПНЗ 1 (n = 128)	0	0,0	$p < 0,001$	30	23,4	$p < 0,001$	98	76,6	$p < 0,001$
КГ 1 (n = 120)	25	20,8		57	47,5		38	31,7	
ПНЗ 2 (n = 153)	0	0,0	$p < 0,001$	25	16,3	$p < 0,001$	128	83,7	$p < 0,001$
КГ 2 (n = 157)	64	40,8		63	40,1		30	19,1	

Экспресс-тестирование ротовой жидкости у детей с ПНЗ на предмет критического уровня её контаминации *S. Mutans* ($> 5 \times 10^5$ КОЕ / мл) выявила высокий процент инфицированных детей (97,9 % и 100 %) в обеих возрастных группах. В группе контроля также у подавляющего большинства участников наблюдался критически высокий уровень *S. Mutans* (86,7 % и 93,6 % обеих возрастных групп соответственно), однако эти показатели на 11,2 % и 6,4 % значимо ниже, чем у детей с ПНЗ обеих возрастных групп соответственно (таблица 3.14). Длительность налета и рН среды в возрастных подгруппах соответствуют друг другу (рисунок 3.21–3.24).

Таблица 3.14 – Количество пациентов с различными показаниями экспресс-тестирования критического уровня *S. mutans* в слюне пациентов в подгруппах и группах сравнения и их относительная доля

Группы и подгруппы	Высокий		Критерий χ^2	Низкий		Критерий χ^2
	Абс.	Отн. %		Абс.	Отн. %	
ПНЗ (n = 281)	278	98,9	p < 0,001	3	1,1	p < 0,001
КГ (n = 277)	251	90,6		26	9,4	
ПНЗ 1 (n = 128)	125	97,9	p < 0,001	3	2,1	p < 0,001
КГ 1 (n = 120)	104	86,7		16	13,3	
ПНЗ 2 (n = 153)	153	100,0	p < 0,001	0	0,0	p < 0,001
КГ 2 (n = 157)	147	93,6		10	6,4	

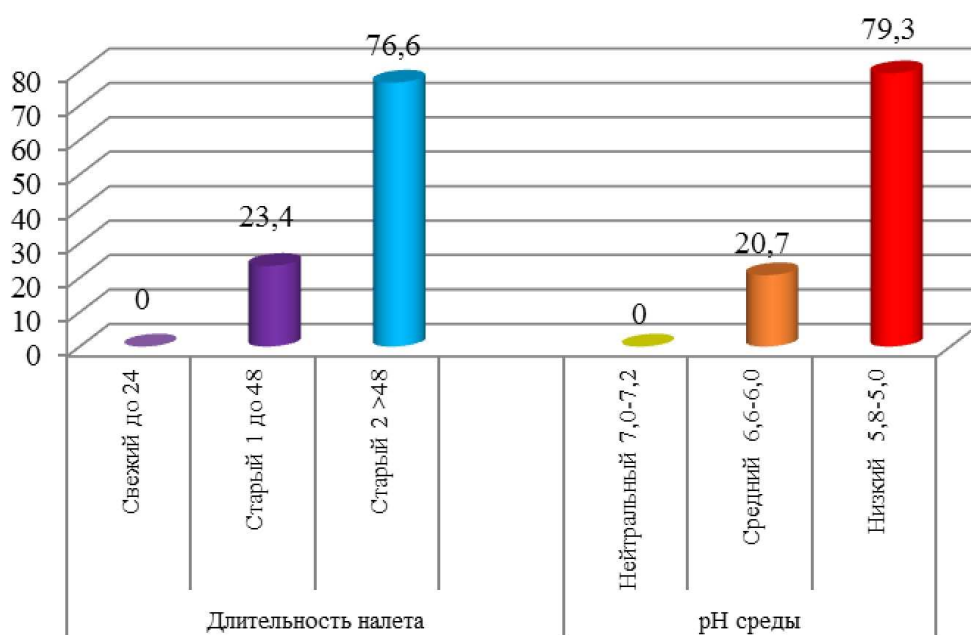


Рисунок 3.21 – Длительность присутствия налёта и его рН в подгруппе ПНЗ 1

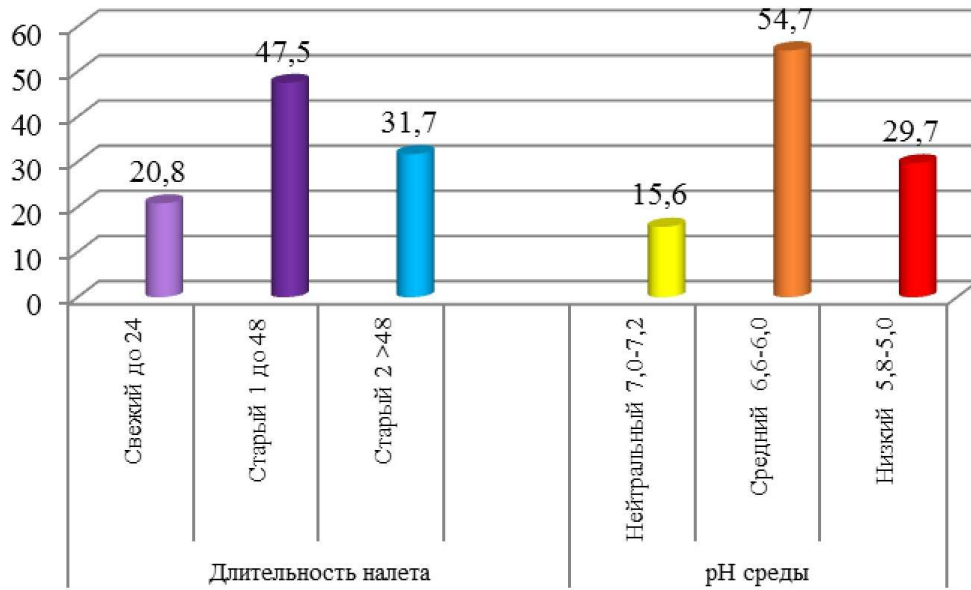


Рисунок 3.22 – Длительность присутствия налёта и его pH в подгруппе КГ 1

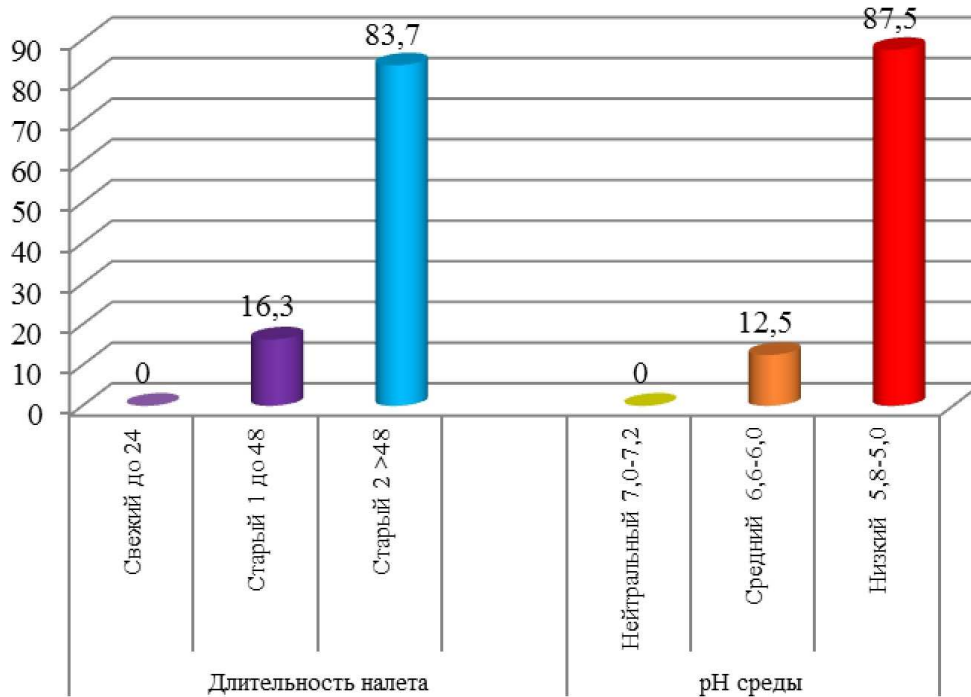


Рисунок 3.23 – Длительность присутствия налёта и его pH в подгруппе ПНЗ 2

Диаграмма, представленная на рисунке 3.25, позволяет графически подтвердить соответствие клинической ситуации в полости рта всех участников исследования приведённой выше схеме «порочного круга»: количество ацидогенных бактерий увеличивается прямо пропорционально времени экспозиции биоплёнки зуба и достигает критического уровня контаминации у 100 % детей группы ПНЗ 2. В контрольной группе

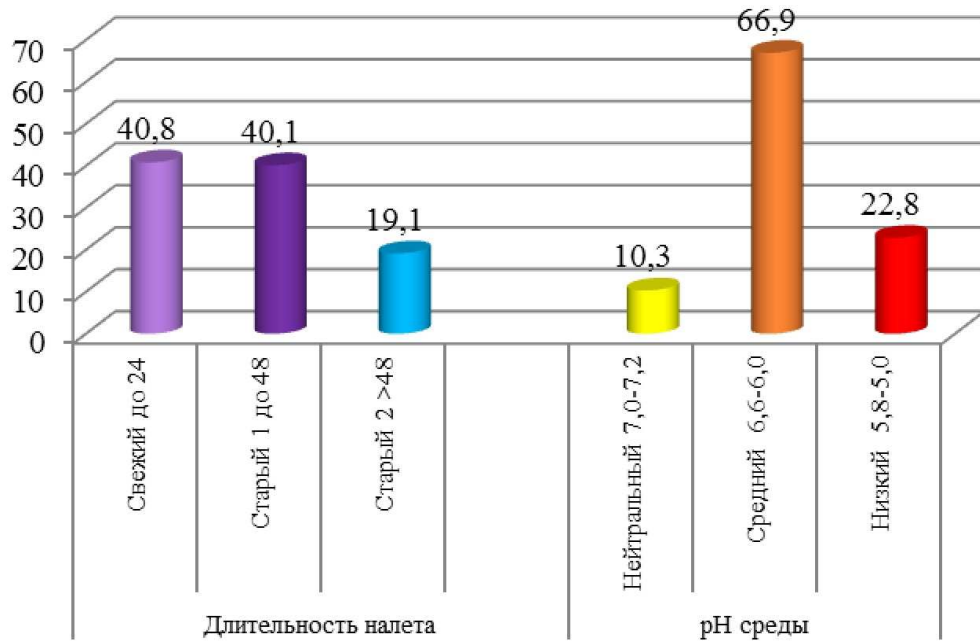


Рисунок 3.24 – Длительность присутствия налёта и его рН в подгруппе КГ 2

прослеживается тенденция к снижению количества детей с критическим уровнем *S. Mutans* в слюне, однако у детей старшей возрастной группы контроля отмечено незначительное увеличение (на 7,2 %) количества человек с критическим уровнем *S. Mutans*, несмотря на существенное снижение в этой же группе обладателей «ацидогенного» зубного налёта (на 11,9 %) в сравнении с КГ 1.

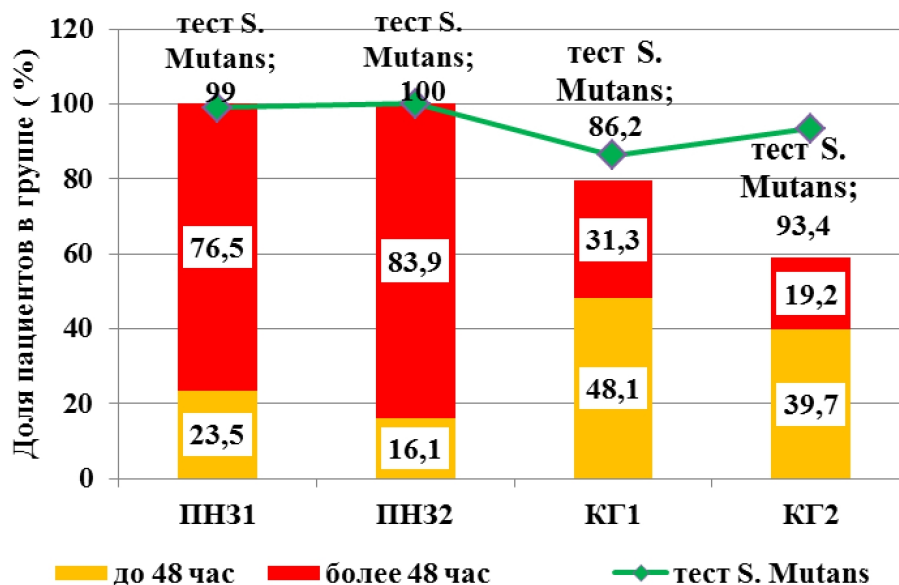


Рисунок 3.25 – Доли детей в группах сравнения с различными сроками «давности» зубного налёта и критического уровня *S. Mutans* в слюне (доля детей с «+» тестом)

Данную особенность можно объяснить тем, что, несмотря на очевидное совершенствование гигиенических навыков, контактный путь инфицирования этим видом бактериальных патогенов продолжает быть актуальным, а также этот факт может указывать на нарушение нормальной микробиоты полости рта «хозяина» в момент исследования, что способствовало изменению баланса микроорганизмов в сторону данного вида патогенов.

Однако, несмотря на наличие критического уровня *S. Mutans* в полости рта у 86,2 % и 93,4 % детей КГ 1 и КГ 2 соответственно, распространённость и интенсивность поражения кариесом в группе контроля значительно ниже, чем в основной группе исследования (рисунок 3.26). Это можно объяснить состоятельностью механизмов защиты, а именно высокими показателями кислотоустойчивости/кариесрезистентности (КР) эмали. Диаграмма на рисунке 3.27 наглядно демонстрирует взаимодействие механизма поражения (рН биоплёнки зубов) и механизма защиты (КР эмали) на фоне показателя распространённости кариеса зубов в обеих группах исследования.

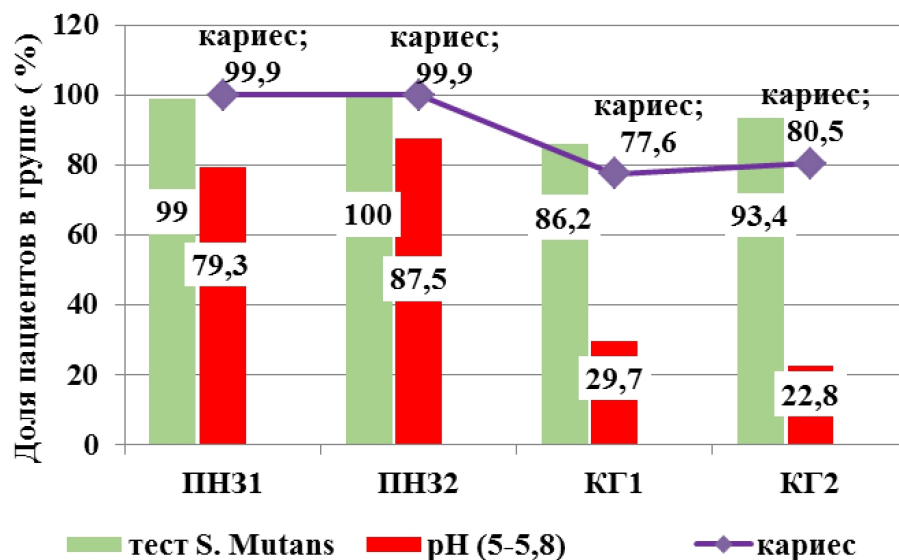


Рисунок 3.26 – Доли детей с «местными» предикторами кариеса зубов (тест *S. Mutans* и рН (5–5,8) слюны и доля распространённости кариеса у детей групп исследования

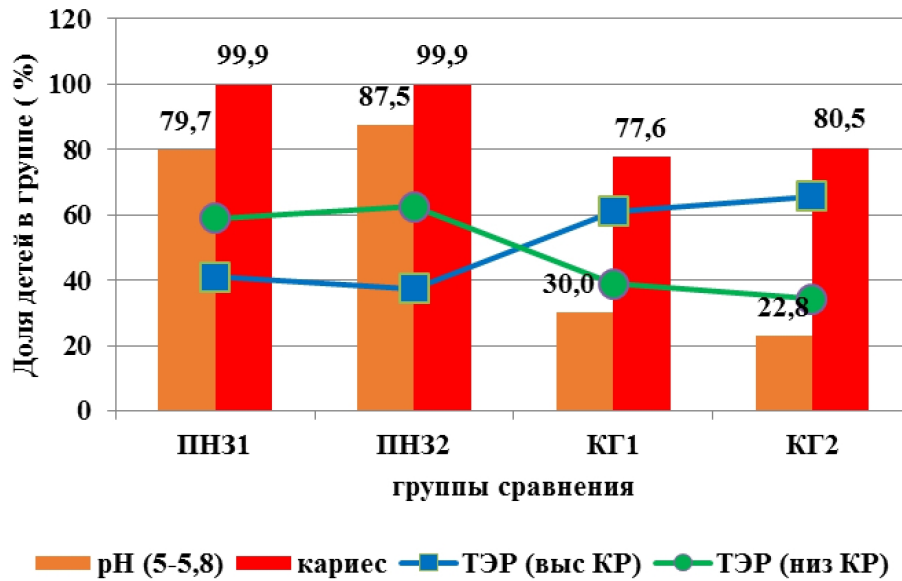


Рисунок 3.27 – Доля детей в группах сравнения с показателем pH (5–5,8) зубного налёта, с высокой и низкой кариесрезистентностью эмали (КР) и доли детей с кариесом зубов

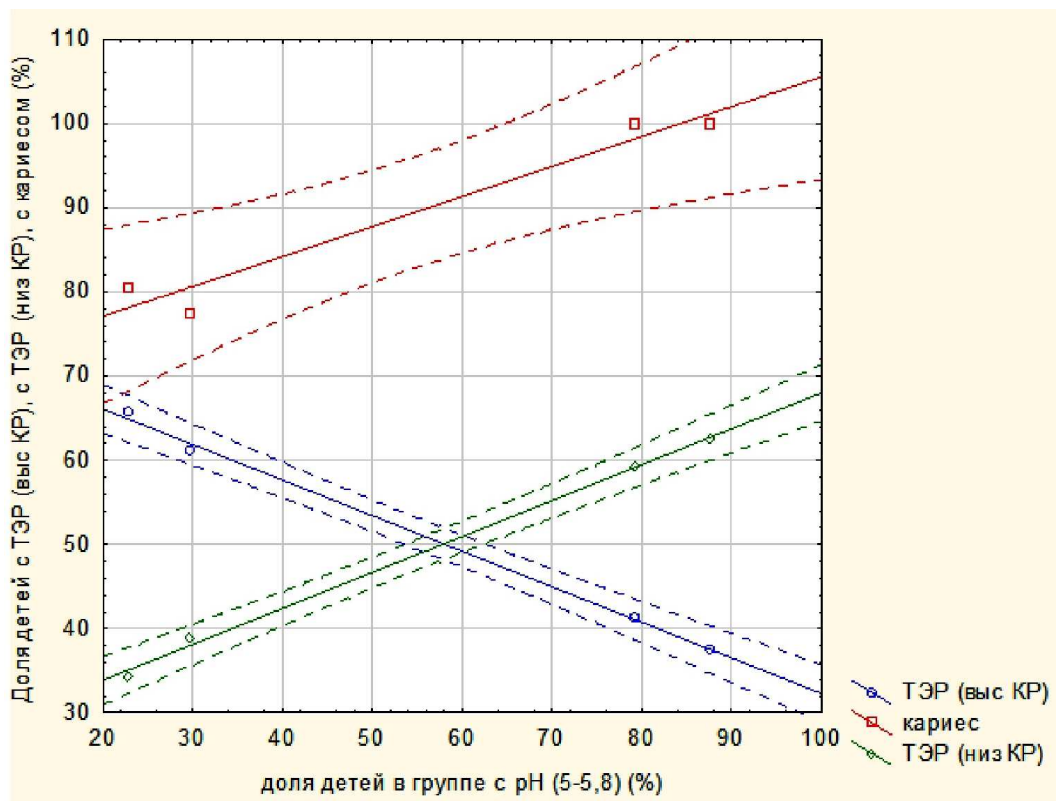


Рисунок 3.27а – Связь доли детей в группе с высокой и низкой кариесрезистентностью эмали (КР) и доли детей, имеющие кариес зубов, с долей детей с показателем pH зубного налёта (5–5,8) с 95 % доверительным интервалом

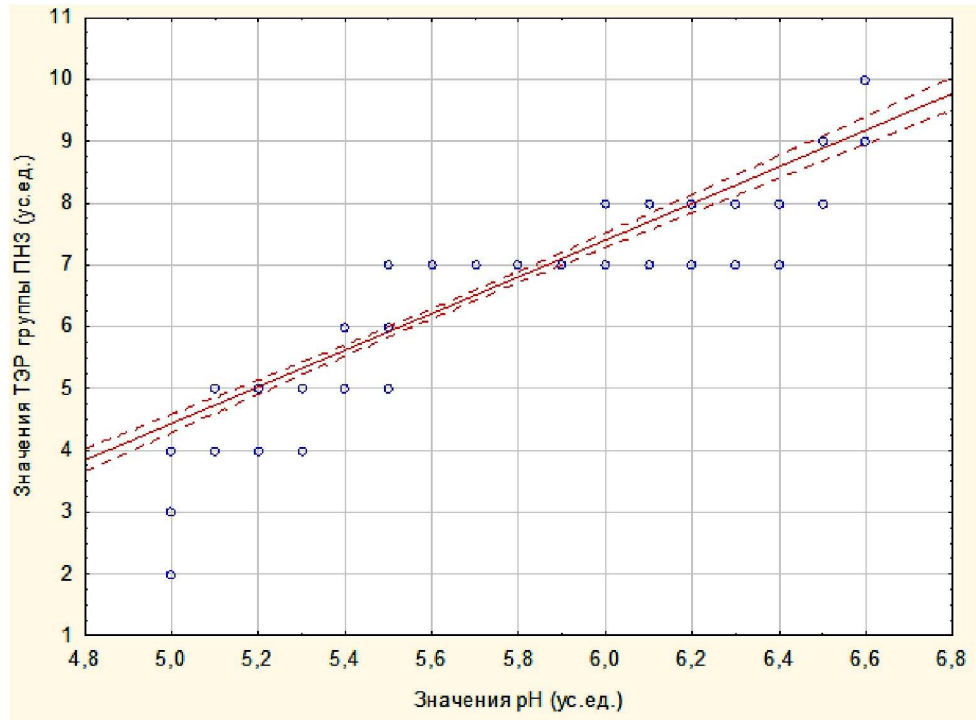


Рисунок 3.27б – Корреляционная связь значений ТЭР с параметром рН налета (коэффициент корреляции Спирмена $r = 0,86$ при $p < 0,0001$) с 95 % доверительным интервалом для группы ПНЗ

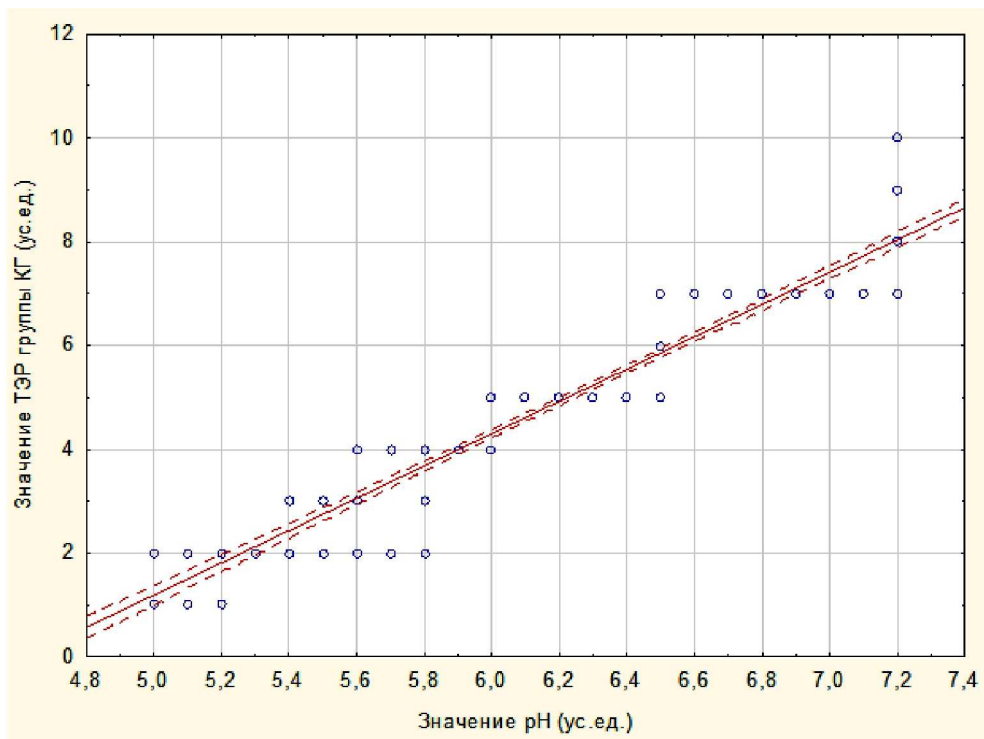


Рисунок 3.27в – Корреляционная связь значений ТЭР с параметром рН налёта (коэффициент корреляции Спирмена $r = 0,91$ при $p < 0,0001$) с 95 % доверительным интервалом для КГ пациентов

Если в группах ПНЗ 1 и ПНЗ 2 тест квалифицировал резистентность эмали у 58,7 % и 62,5 % соответственно, как «низкую и очень низкую», то в КГ 1 и КГ 2 констатировалась «высокая и умеренная» резистентность эмали к повреждению кислотой у 61,1 % и 65,7 % участников обеих контрольных групп. Причем, в контрольной группе с повышением возраста наблюдалось увеличение числа обладателей «высокой и умеренной» резистентности, то среди детей с ПНЗ наблюдалась обратная тенденция: в старшей возрастной группе количество детей с «низкой и очень низкой» резистентностью было больше на 3,8 % (рисунок 3.27). График на рисунке 3.27 демонстрирует наличие некоторой связи между параметрами КР эмали, кариесом зубов и показателем критического рН зубного налёта, что побудило к продолжению изучения характера и силы связи через упомянутые параметры. В результате нами установлена прямая положительная корреляционная связь между значениями ТЭР и рН зубного налёта в обеих группах исследования (рисунок 3.27б, 3.27в). В группах ПНЗ и КГ зависимость указанных признаков однонаправленная, по характеру связь одинаково сильная, однако у детей КГ коэффициент корреляции Спирмена несколько выше ($r = 0,91$), чем у детей с ПНЗ ($r = 0,86$), что позволяет предположить участие дополнительных механизмов в развитии кариеса, связанных с особенностями психоневрологических заболеваний и требует дальнейшего детального изучения (рисунок 3.27б, 3.27в).

Результаты клинического исследования свидетельствуют о преобладании механизмов поражения (рН биоплёнки зуба, инфицирование полости рта *S. Mutans*, уровень гигиены, степень ацидогенности зубного налёта) над механизмами защиты (резистентность эмали зубов). В данном разделе рассмотрена только часть указанных механизмов, выявляемых при клиническом обследовании. Необходимо учитывать возможные неблагоприятные эффекты фоновой медикаментозной терапии, назначаемой пожизненно детям с некоторыми психоневрологическими заболеваниями. Существует противоречие относительно поражаемости кариесом зубов у

пациентов с ПНЗ, и в частности, с судорожным анамнезом. В ряде последних зарубежных исследований было указано, что у детей с ПНЗ, имеющих судороги в анамнезе, выявлялись множественные кариозные поражения, особенно когда жидкие лекарственные средства на основе сахара использовались для длительного лечения [Goyal A. et al., 2016], однако в некоторых исследованиях более позднего периода у детей с эпилепсией не было выявлено более высокого риска развития кариеса зубов по сравнению со здоровыми субъектами [Percival T. et al., 2009]. Данный вопрос о возможной предикторной роли лекарственных средств относительно стоматологической патологии будет рассмотрен более подробно в соответствующем разделе настоящего исследования.

Некариозные поражения зубов по результатам обследования были довольно широко представлены в группе детей с ПНЗ, и в большей степени это были поражения, возникающие в прееруптивном периоде: гипоплазия (МРГ), микродонтия, тауродонтизм, конические зубы, олигодонтия, эндемический флюороз, смещение среднестатистических сроков дентации временных и постоянных зубов (рисунок 3.28–3.36). В среднем, частота проявлений всех видов аномалий зубов у детей с ПНЗ в 5,8 раз превышает данный показатель у детей группы контроля (таблица 3.15). Подобные поражения приводят не только к развитию нарушений окклюзии: нарушения анатомии зубов ухудшает их самоочищение, снижает эффективность эндодонтического лечения вследствие аномальных особенностей внутреннего строения зубов, а также ухудшает эстетику улыбки, речь, что отрицательно влияет на и без того проблематичную социализацию данного контингента.

Нарушение сроков дентации временных и постоянных зубов наблюдалось у 47 % детей группы ПНЗ и лишь у 13,7 % группы контроля, первичная адентия у 44,5 % детей основной группы и у 25,3 % детей КГ, аномалии комплектности зубов диагностировались у 63,9 % детей с ПНЗ и у 17,3 % детей КГ ($p < 0,0001$) (таблица 3.15, 3.16).

Таблица 3.15 – Структура некариозных поражений зубов у детей основной и контрольной группы (относительные доли распространенности, %)

Поражения зубов	ПНЗ (n = 281)	КГ (n = 277)	Критерий χ^2
Поражения зубов, возникающие в преэруптивный период:			
Гипоплазия	55 (19,5 %)	32 (11,6 %)	p = 0,009
Нарушение сроков дентации	132 (47,0 %)	38 (13,7 %)	p < 0,0001
Аномалии анатомии зубов	113 (40,2 %)	2 (0,7 %)	p < 0,0001
Эндемический флюороз зубов	5 (2,1 %)	3 (1,0 %)	p = 0,007
Поражения зубов, возникающие в постэруптивный период:			
Стирание твердых тканей зубов	21 (7,8 %)	(0 %)	p < 0,0001
Травмы зубов	63 (22,7 %)	24 (9,0 %)	p < 0,0001
Некроз эмали	14 (4,9 %)	3 (1,0 %)	p = 0,007
Эрозия эмали	34 (12,1 %)	(0 %)	p < 0,0001

Примечание: p < 0,05.

Особого внимания требуют пороки развития органов полости рта, в частности зубов, способствующие повышению риска развития и усугубления степени тяжести стоматологических проблем (таблица 3.16).

Таблица 3.16 – Частота встречаемости аномалий зубов у детей с разными видами ПНЗ (относительные доли распространенности, %)

Аномалии зубов	Вид ПНЗ				
	ДЦП (n = 83)	А (n = 35)	СД (n = 43)	УО (n = 105)	Ш (n = 15)
Аномалии анатомии зубов	7 (8,7 %)	21 (58,9 %)	39 (90,7 %)	46 (43,6 %)	0 %
Нарушение сроков дентации	59 (71,1 %)	19 (54,3 %)	15 (34,9 %)	39 (37,1 %)	0 %
Первичная адентия	30 (36,1 %)	20 (57,1 %)	28 (65,1 %)	47 (44,8 %)	0 %
Аномалии комплектности	36 (43,4 %)	18 (51,4 %)	31 (72,1 %)	21 (89,5 %)	0 %

Примечание: ДЦП – детский церебральный паралич; А – аутизм; СД – синдром Дауна; УО – умственная отсталость; Ш – шизофрения. Частота встречаемости приведена в % доле от каждого вида психоневрологической патологии (p < 0,05).

Измерение высоты, толщины и ширины коронковой части зубов позволило выявить у детей с ПНЗ макродонтию центральных резцов, микродонтию боковых резцов, клыков и моляров обеих челюстей в 74 % случаев, центральных резцов верхней челюсти в 65 % случаев (p < 0,05)

(рисунок 3.30). Важно отметить, что 83 % выявленных случаев микродонтии приходились на детей с УО, аутизмом и синдромом Дауна (рисунок 3.31). В группе контроля микродонтия отдельных зубов была выявлена в 24 % случаев ($p < 0,05$). Нарушения формы зубов в группе детей с ПНЗ проявлялись тауродонтизмом (моляры обеих челюстей в 53 % случаев, из них 87 % приходилось на детей с синдромом Дауна), коническими и шиповидными зубами (боковые резцы и клыки) в 63 % случаев, олигодонтией в 6,7 % случаев ($p < 0,05$) (рисунок 3.32, 3.33).

Из преэруптивных нарушений развития зубов у 40,2 % детей с психоневрологическими заболеваниями были выявлены *amelogenesis imperfecta*, шизодонтия и синодонтия (рисунок 3.34–3.36). Причем, два последних вида не встретились в группе контроля, лишь *amelogenesis imperfecta* была выявлена у двух детей из группы контроля.



Рисунок 3.28 – Пациент Г., 8 лет, КГ.
Местная гипоплазия резцов, первичная адентия боковых резцов, диастема



Рисунок 3.29 – Пациент 12 лет, КГ.
Молярно-резцовая гипоплазия (МРГ)



Рисунок 3.30 – Пациент А., 13 лет.
Умственная отсталость тяжелой степени. Макродонтия 21 зуба.
Аномалии окклюзии



Рисунок 3.31 – Пациент О., 10 лет.
С. Дауна, микродонтия,
amelogenesis imperfecta



Рисунок 3.32 – Пациент С., 7 лет.
Аутизм, аномалия формы центрального
резца (шиповидные зубы)



Рисунок 3.33 – Пациентка С., 13 лет.
Аутизм. Аномалия формы боковых резцов
и клыков (шиповидные зубы)



Рисунок 3.34 – Пациентка У., 7 лет.
Синдром Дауна,
amelogenesis imperfecta



Рисунок 3.35 – Пациент Р., 7 лет.
Синдром Дауна. Синодонтия (фото во рту
и внутриротовая визиограмма,
демонстрирующая слияние двух временных
резцов со сверхкомплектным зубом)

Некроз эмали встретился в контрольной группе старшего возраста лишь у троих детей, которые, как выяснилось при сборе анамнеза, систематически и в больших количествах употребляли сладкие газированные напитки (рисунок 3.37).



Рисунок 3.36 – Пациентка С., 13 лет.
Аутизм. Шизодонтия верхних
центральных резцов



Рисунок 3.37 – Пациент И., 17 лет, КГ.
Пришеечный некроз зубов

Однако, у детей с ДЦП некроз эмали был выявлен у 14 пациентов, а эрозия эмали у детей с той же коморбидной патологией была диагностирована у 34 пациентов, причём родители пациентов указывали на наличие у детей гастроэзофагального рефлюкса. Стоит упомянуть о еще одном виде поражения зубов, возникающем после их прорезывания – стирание твердых тканей зубов. Данная патология была диагностирована у 7,8 % детей основной группы, в группе контроля патологическое стирание тканей зубов не обнаружено (более подробно данный вид некариозных поражений зубов рассмотрен в *главе 3.3. Анализ ортодонтической патологии в обеих группах исследования*).

Травматические повреждения зубов преимущественно отмечались в группе ПНЗ 1 по типу мелких сколов в пределах эмали зубов фронтальной группы. В группе контроля чаще диагностировали последствия острой травмы зубов (спортивные занятия, подвижные игры) фронтального отдела в виде косых или поперечных переломов коронки зуба в пределах дентина или с обнажением рога пульпы. В среднем, травматические повреждения зубов встречались в основной группе исследования в 2,5 раза чаще, в сравнении с контролем. Следует отметить, что частота встречаемости выявленных пороков зубов в группе детей с ПНЗ сопоставима для верхней и нижней челюсти. Учитывая, что прямым следствием аномалий размеров и формы зубов может быть формирование окклюзионных нарушений, выявленный дисморфизм может рассматриваться, как предиктор ортодонтической патологии.

Высокую частоту некариозных поражений зубов можно рассматривать как неуправляемую (врожденную) детерминанту в развитии кариеса, так как резервы кариесрезистентности эмали значительно истощаются при пороках прееруптивного развития зубов. Следует отметить, что, несмотря на относительную малочисленность подгруппы с шизофренией, у этих детей аномалии развития зубов выявлены не были. Данный факт, возможно, связан с наименьшим значением индекса КПУ у детей с шизофренией (в сравнении с другими видами ПНЗ).

3.1.2. Заболевания пародонта, индексная оценка, экспресс-диагностика

Более ранние совместные исследования с соавторами Фарапоновой Е.А. (2017) и Волобуевым В.В. (2017) выявили заболевания пародонта у 100 % детей с ПНЗ. Большая выборка настоящего исследования подтвердила эту распространённость, однако показатели индексов ОНІ-S, РМА и РВІ потребовали уточнения (таблица 3.17) (данные индекса РІІ приведены в главе 3.1.1. *Заболевания твёрдых тканей зубов, индексная оценка, экспресс-диагностика*). Показатели распространённости заболеваний пародонта у детей с различными видами психоневрологических заболеваний отличались достоверностью ($p < 0,05$) и относительной сопоставимостью, однако наивысшая степень тяжести, гипертрофические формы гингивита и локальный пародонтит были характерны детям с тяжёлой формой умственной отсталости в сочетании с эпилепсией и детям с ДЦП в сочетании с УО.

Таблица 3.17 – Индексная оценка состояния пародонта у детей обеих групп исследования

Показатель	Группа исследования (М ± σ)			
	ПНЗ 1	ПНЗ 2	КГ 1	КГ 2
РМА, %	39,89 ± 13,01*	59,06 ± 23,15*	39,21 ± 9,18	31,04 ± 19,82
ОНІ-S, усл.ед.	2,81 ± 0,30*	3,01 ± 1,02*	1,59 ± 0,57	1,51 ± 0,38
РВІ, баллы	2,78 ± 0,87*	3,49 ± 0,61*	1,21 ± 0,76	1,02 ± 1,03

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению со средними значениями контрольных групп (КГ); σ – среднеквадратичное отклонение; ОНІ-S – индекс гигиены полости рта; РМА – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс; РВІ – индекс кровоточивости десневой борозды.

Признаки воспаления пародонта были выявлены в 100 % случаев в группе ПНЗ обоих возрастов, в КГ распространённость заболеваний пародонта была в 1,48 раза ниже и составила 67,5 %. Структура пародонтальной патологии у детей с ПНЗ характеризовалась значительным многообразием: в обеих возрастных группах преимущественно констатировали наличие хронического генерализованного катарального гингивита различной степени тяжести – 92,2 % и 83,7 % соответственно, гипертрофическую форму гингивита у 7,8 % и 12,8 %

соответственно (преимущественно был характерен детям с ДЦП в сочетании с умственной отсталостью), локальный пародонтит наблюдался у 3,5 % детей старшей возрастной группы у детей с тяжелыми формами УО в сочетании с эпилепсией, при этом в КГ основной проблемой пародонтального комплекса был хронический катаральный гингивит легкой и средней степени тяжести (рисунок 3.38 а, б – 3.43).

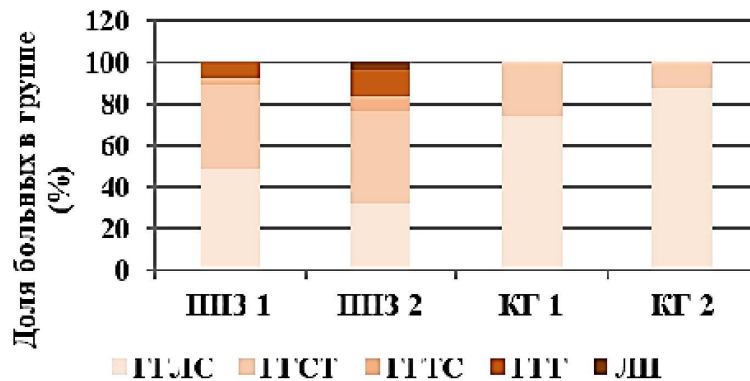


Рисунок 3.38а – Структура различных патологий пародонта в группе у обследованных участников четырех групп исследования: ГГЛС – генерализованный гингивит легкой степени тяжести; ГГСТ – генерализованный гингивит средней степени тяжести; ГГТС – генерализованный гингивит тяжелой степени тяжести; ГГГ – генерализованный гипертрофический гингивит; ЛП – локальный пародонтит

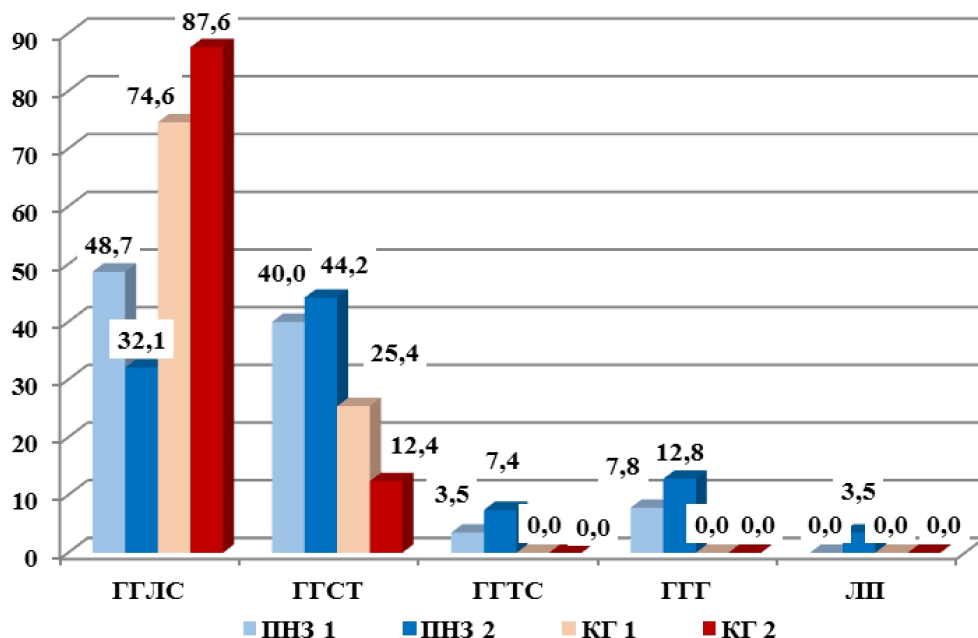


Рисунок 3.38б – Доля различных патологий пародонта у обследованных участников четырех групп исследования: ГГЛС – генерализованный гингивит легкой степени тяжести; ГГСТ – генерализованный гингивит средней степени тяжести; ГГТС – генерализованный гингивит тяжелой степени тяжести; ГГГ – генерализованный гипертрофический гингивит; ЛП – локальный пародонтит

Диаграмма на рисунке 3.39 наглядно демонстрирует снижение распространённости заболеваний пародонта однонаправленно с уменьшением индексных показателей гингивита и гигиены полости рта.

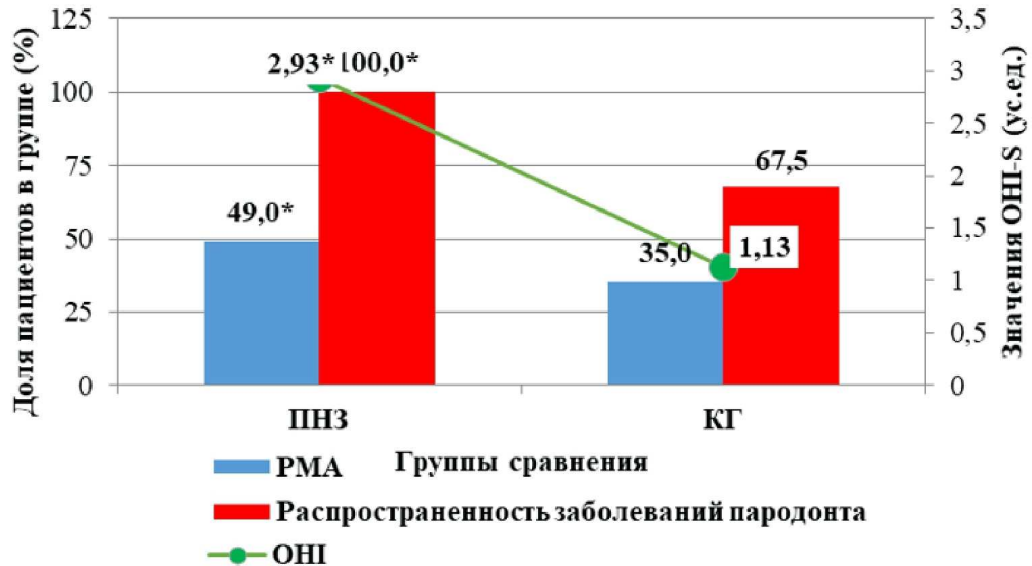


Рисунок 3.39 – Распространённость заболеваний пародонта, индексной оценки состояния тканей пародонта (РМА) и гигиены (ОИ-S) у детей обеих групп исследования:

* – статистически значимые различия от значений аналогичных показателей группы КГ ($p < 0,05$)



Рисунок 3.40 – Пациент Р., 16 лет.
Детский церебральный паралич, спастическая форма. Локализованный гипертрофический гингивит фронтального отдела нижней челюсти



Рисунок 3.41 – Пациент С., 16 лет.
Детский церебральный паралич, спастическая форма, умственная отсталость средней степени тяжести. Генерализованный гипертрофический гингивит



Рисунок 3.42 – Пациентка А., 13 лет.
Генерализованный хронический катаральный гингивит легкой степени тяжести. Аномалии окклюзии



Рисунок 3.43 – Пациент Я., 9 лет.
ДЦП в сочетании с УО. Потеря прикрепления связки 42 зуба, рентгенологические признаки деструкции вершин межзубных перегородок, подвижность 1–2 степени. Локальная гипоплазия 31 зуба, сколы эмали в области режущего края 31 и 83 зуба

При сопоставлении уровня показателей индексов ОНІ-S, РМА и РВІ, степени тяжести и распространённости заболеваний пародонта в обеих группах, обращает на себя внимание факт полной ассоциации условий для развития патологии. Например, распространённость болезней пародонта в группе ПНЗ превышала таковую в КГ в 1,4 раза (средний показатель по обеим возрастным группам). А некоторые индексы в основной группе были несравненно выше, чем в контроле: ОНІ-S выше в 2,5 раза, РВІ выше в 2,8 раза и, лишь, индексы РМА и РІІ были сопоставимы с показателем распространённости: выше в 1,4 и 1,3 раза соответственно. Высокий показатель индекса РВІ, в данном контексте, характеризует тяжесть воспалительного процесса у детей с ПНЗ, а отличие групп ПНЗ 1 и КГ 1 по индексам ОНІ-S и РМА может свидетельствовать о том, что, по всей вероятности, плохая гигиена полости рта не является основным и ведущим фактором поражения в патогенезе заболеваний пародонта, в том числе, у детей с ПНЗ.

Известно, что некоторые лекарственные препараты имеют побочные эффекты, которые оказывают прямое негативное влияние на состояние

здоровья полости рта. Например, фенитоин вызывает гиперплазию десны, и это наблюдается, по данным литературы, у 50 % пациентов, принимающих это лекарство в течение 3 месяцев [Morgan H.I., et al., 2018]. В соответствующем разделе настоящего исследования вопрос о фоновой медикаментозной терапии и ее возможном влиянии на стоматологическую заболеваемость у детей основной группы будет рассмотрен более подробно.

3.1.3. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ

На сегодняшний день нет ни одной классификации заболеваний губ у детей и подростков, учитывающей возрастные морфофункциональные особенности губ у детей. В процессе исследования для диагностики и классификации заболеваний губ была использована классификация *G. Laskaris*. Патология губ и слизистой оболочки полости рта у детей с психоневрологической патологией встречалась в 2,4 раза чаще в сравнении с контрольной группой (таблица 3.18). Наиболее распространенными заболеваниями губ были эксфолиативный и ангулярный хейлит, а также хейлит при облизывании губ. Для заболеваний «herpes labialis» и «Хронические рецидивирующие афты» статистически значимого различия в частоте нет ($p = 0,8421$ и $p = 0,1003$). Для остальных заболеваний различие статистически значимо. Причём ангулярный хейлит и срединная трещина губ в 57 % случаев встречались у детей с синдромом Дауна, а травматические поражения в 9 раз чаще встречались у детей с умственной отсталостью в сочетании с эпилепсией и у детей с ДЦП в сочетании с УО (в 100 % случаев) (рисунок 3.44–3.55).

Частоту травматических поражений слизистой оболочки полости рта у детей с ПНЗ, в сравнении с контролем, можно объяснить сенсорными нарушениями, в частности снижением сенситизации мягких тканей полости рта на фоне систематического приёма психотропных препаратов.

Таблица 3.18 – Структура патологии слизистой оболочки полости рта и губ у обеих групп исследования

Диагноз	Группа	ПНЗ (n = 281)		КГ (n = 277)		Критерий χ^2
		Абс.	Отн. %	Абс.	Отн. %	
Хейлиты						
Эксфолиативный хейлит (ЭХ)		108	38,4 %	33	11,9 %	< 0,0001
Хейлит при облизывании губ (Хог)		58	20,6 %	25	9,0 %	0,00011
Ангулярный хейлит (АХ)		61	21,7 %	32	11,6 %	0,00129
Срединная трещина губ (СТГ)		39	13,9 %	0	0,0 %	< 0,0001
Инфекционные поражения губ						
herpes labialis		26	9,3 %	27	9,7 %	0,8421
Заболевания СОПР						
Хронические рецидивирующие афты		21	7,5 %	32	11,6 %	0,1003
Травматические поражения СОПР		81	28,8 %	9	3,2 %	< 0,0001

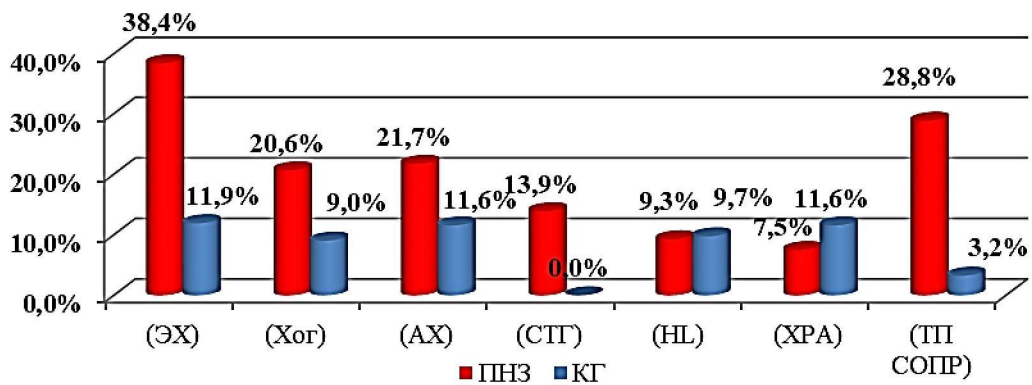


Рисунок 3.44 – Частота встречаемости нозологических форм патологии СОПР и губ у детей группы ПНЗ, %



Рисунок 3.45 – Пациент Т., 16 лет. ДЦП с УО. Травматическое поражение слизистой оболочки щёк по линии смыкания



Рисунок 3.46 – Пациент Д., 12 лет. ДЦП с УО средней степени тяжести. Травматическое повреждение слизистой оболочки полости рта



Рисунок 3.47 – Пациент И., 7 лет.
Детский церебральный паралич,
спастическая форма. Травматическое
повреждение нижней губы



Рисунок 3.48 – Пациент Р., 8 лет.
Аутизм с УО. Ангулярный хейлит

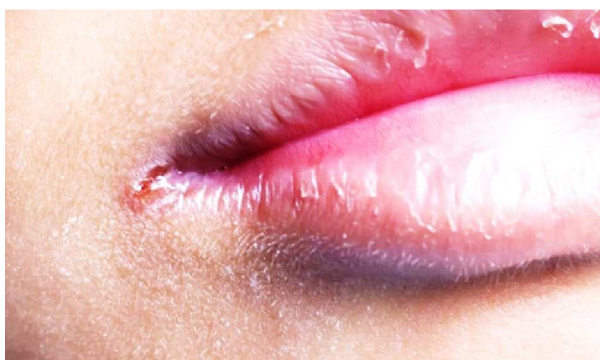


Рисунок 3.49 – Пациент А., 13 лет.
КГ. Ангулярный хейлит



Рисунок 3.50 – Пациент Р., 14 лет.
Аутизм. Хейлит при облизывании губ
и ангулярный хейлит



Рисунок 3.51 – Пациент О., 9 лет.
ДЦП с УО. Эксфолиативный хейлит



Рисунок 3.52 – Пациент П., 10 лет.
УО. Ангулярный хейлит

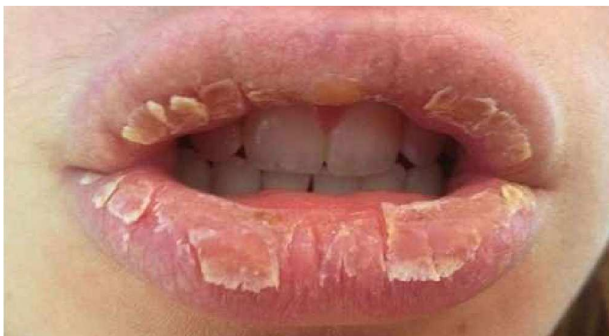


Рисунок 3.53 – Пациент П., 14 лет.
Шизофрения. Эксфолиативный хейлит



Рисунок 3.54 – Пациент О., 9 лет.
КГ. Хейлит облизывания губ



Рисунок 3.55 – Пациент И., 15 лет. Синдром Дауна. Срединная трещина губ

Этиологию собственно неспецифических хейлитов исследователи чаще всего связывают с нарушением архитектоники губ. У детей с ПНЗ существует достаточно много неконтролируемых факторов, провоцирующих возникновение заболеваний губ. В первую очередь, это так называемые привычные невротические действия или тики (моторные), проявляющиеся в «закусывании», облизывании, сосании губ, а также регулярном самоповреждении губ пальцами самого пациента. Ротовой тип дыхания, общая гипотония мышц вследствие как коморбидной патологии, так и действия фоновой лекарственной терапии приводит к постоянному состоянию несомкнутых губ, вследствие чего нарушается физиологический баланс степени гидратации красной каймы и линии Клейна. Причём, следует отметить, что нарушение физиологического смыкания губ (архитектоники губ) регистрировалось достаточно часто в обеих группах, однако в группе ПНЗ этот показатель всё же был выше в 1,5 раза (90,0 % и 57,0 %

соответственно). Этот факт неизменно приводит к поражению красной каймы губ и присоединению патогенной и условно патогенной флоры.

Нарушения анатомии органов полости рта, такие как макроглоссия и микростомия также провоцируют состояние постоянно «открытого рта», дреулинг ротовой жидкости и мацерацию тканей со всеми вытекающими последствиями. Нарушение прикуса, такие как перекрестная окклюзия, скученность зубов тортоаномалии в боковом сегменте, а также эпизоды эпилепсии или эписитатус, способствуют постоянной травматизации слизистой оболочки полости рта, губ и зубов.

Безусловно, не только механические, анатомические и патофизиологические причины задействованы в этиологии таких поражений: иммунологические, микробиологические, биохимические нарушения, а также банальные особенности питания, приводящие к нехватке витаминов А и группы В, могут быть активными участниками цепочки патогенеза заболеваний губ у детей с ПНЗ.

3.1.4. Функциональные нарушения в полости рта у детей основной и контрольной групп исследования

Кроме изложенной выше стоматологической патологии, непосредственно связанной с зубами и пародонтом, в процессе исследования у детей с ПНЗ было выявлено два значимых функциональных нарушения стоматогнатической системы: парафункции жевательных мышц / бруксизм и дреулинг ротовой жидкости.

Бруксизм, как известно, способствует гипертрофии жевательной мышцы, появлению головных болей, возникновению патологии височно-нижнечелюстного сустава и истиранию твёрдых тканей зубов. В этиологию этого вида парафункциональной активности могут быть вовлечены многие факторы: общая спастичность мышц, несбалансированные миофункциональные нарушения ротовой полости, нарушения осанки с проецированной вперед

головой (меняется контакт между зубами, что предрасполагает к гиперактивности основных жевательных мышц (височной и жевательной мышц)), отсутствие контроля положения нижней челюсти, ухудшающееся в периоды эмоционального стресса, нарушения сна, использование нейролептиков и неправильного прикуса. Некоторые из этих факторов широко представлены у детей с ПНЗ. Клинически интраоральное обследование выявляло выраженные в той или иной степени фасетки стираемости в области режущего края фронтальных зубов и бугров жевательной группы зубов. Также анамнез, изложенный родителями/опекунами, свидетельствовал о явлениях «скрипа зубов» ночью.

У большей части детей с ПНЗ (таблица 3.21) был выявлен дроулинг слюны («drooling of saliva», син.: птиализм, сиалорея) – непроизвольное изливание ротовой жидкости из полости рта. Причинами дроулинга могут быть: чрезмерное выделение слюны, невозможность удержать слюну во рту или нарушение акта глотания ротовой жидкости. Дроулинг приводит к функциональным и клиническим последствиям для организма на общем и местном уровне (в полости рта). Физические и психосоциальные осложнения включают мацерацию кожи вокруг рта, вторичную бактериальную инфекцию, плохой запах от тела пациента, возможное обезвоживание и социальную стигматизацию. Пациенты с проблемой дроулинга слюны, особенно дети, также подвергаются повышенному риску аспирации слюны, пищи или жидкостей в дыхательный тракт, особенно когда нарушаются физиологические рефлексорные механизмы, такие как глотание и кашель. В полости рта дроулинг слюны может способствовать: ухудшению процессов самоочищения полости рта, нарушению процессов третичной минерализации зубов, снижению концентрации компонентов РЖ, необходимых для поддержания гомеостаза полости рта и прочее. Активный рост микрофлоры из-за снижения защитного действия слюны (в результате уменьшения общего количества секрета слюнных желез, вероятно, снижается концентрация

защитных факторов) приводит к воспалению слизистой оболочки, травмам при приеме пищи, возникновению эрозий, язв. У пациентов с длительной гипосаливацией увеличивается количество зубного налета, возникает множественный кариес зубов.

Однако не следует объединять понятия «дрюлинг слюны» и «гиперсаливация», они не всегда тождественны. Точнее, этиология дрюлинга слюны, конечно, может быть представлена гиперсекрецией, однако это далеко не первая и не единичная причина данного явления. Нормальный или пониженный уровень саливации может сопровождаться явлением дрюлинга при: неспособности сохранить слюну в пределах ротовой полости (гипофункция круговой мышцы рта), отсутствии контроля положения головы, постоянно открытом рте, специфической форме нёба («аркообразное») и патологическом прикусе, нарушении подвижности языка, снижении тактильной чувствительности, макроглоссии, обструкции носовых ходов гипертрофированными миндалинами или слизистой полости носа. В норме индивидуум может компенсировать повышенное слюноотечение путем глотания. При ПНЗ, сенсорная дисфункция снижает способность пациента распознавать гиперсаливацию, а анатомическая или моторная дисфункция глотания препятствует возможности управлять ротовой жидкостью. Таким образом, дрюлинг слюны, в основном, обусловлен неврологическими нарушениями и носит хронический характер. Возможность того, что психоневрологический статус способен угнетать саливацию, было доказано опытами И.П. Павлова. Снижающий слюноотделение эффект, при повышенной тревожности, может быть обратимым. При хронической депрессии продолжительность ухудшения саливации сопоставима с длительностью депрессии. В литературе присутствуют данные о том, что различные психические состояния могут способствовать возникновению ксеростомии, однако механизмы такого действия до сих пор детально не раскрыты. Все перечисленное формирует высокие риски патологических

изменений в тканях растущего организма ребенка, в том числе, в развивающихся тканях органов полости рта у детей с ПНЗ. Учитывая важность состава и количества РЖ для гомеостаза и здоровья полости рта, проблема дробления у детей с ПНЗ требовала детального изучения. В настоящем исследовании проводилось определение скорости нестимулированной секреции ротовой жидкости (НСРЖ) у детей с ПНЗ в разных возрастных группах и выявление взаимосвязи с показателями стоматологического здоровья этих пациентов. Показатели стоматологических индексов объективно соответствуют степени распространённости и интенсивности кариозного процесса в обеих группах исследования. Показатель уровня НСРЖ у детей группы ПНЗ всех возрастов был ниже, чем в КГ в 1,2 раза (таблица 3.19, 3.20). Снижение показателя НСРЖ способствует формированию условий для ухудшения процессов самоочищения полости рта и, соответственно, снижение этого показателя может косвенно влиять на снижение показателей индекса гигиены. Факт снижения данного показателя РЖ у детей с ПНЗ можно объяснить воздействием регулярной медикаментозной терапии или следствием вегетативной дисфункции, характерной для психоневрологических заболеваний.

Таблица 3.19 – Показатели стоматологических индексов и НСРЖ у детей обеих групп исследования в возрасте 7–12 лет

Показатель	Клиническая группа (M ± σ)	
	ПНЗ 1	КГ 1
НСРЖ, мл/мин	0,28 ± 0,05*	0,34 ± 0,07*
ОНИ-S, усл.ед.	2,81 ± 0,80*	1,59 ± 0,74*
РМА, %	39,89 ± 13,01*	39,21 ± 9,18*
Распространенность кариеса зубов, %	98,91 ± 2,32 %*	77,56 ± 2,23 %*
Показатель интенсивности кариеса КПУ + кп, усл.ед.	6,75 ± 0,197*	5,133 ± 0,205*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению со средними значениями группы КГ 1 (контроль); НСРЖ – скорость нестимулированной секреции ротовой жидкости; ОНИ-S – индекс гигиены полости рта; РМА – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс.

Таблица 3.20 – Показатели стоматологических индексов и НСРЖ у детей обеих групп исследования в возрасте 13–17 лет

Показатель	Клиническая группа (M ± σ)	
	ПНЗ 2	КГ 2
НСРЖ, мл/мин	0,26 ± 0,07*	0,33 ± 0,09*
ОНИ-S, усл.ед.	3,01 ± 1,02*	1,51 ± 0,38*
РМА, %	59,06 ± 23,15*	31,04 ± 19,82*
Распространенность кариеса зубов, %	99,98 ± 1,04 %*	80,54 ± 2,43 %*
Показатель интенсивности кариеса КПУ, усл.ед.	6,556 ± 0,556*	3,75 ± 0,364*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению со средними значениями группы КГ2 (контроль); НСРЖ – скорость нестимулированной секреции ротовой жидкости; ОНИ-S – индекс гигиены полости рта; РМА – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс.

В процессе исследования установлено, что все дети ОГ систематически использовали лекарственные средства определённых групп: ноотропы, нейролептики, транквилизаторы, антидепрессанты ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), противосудорожные препараты. Из перечисленных препаратов все, кроме ноотропных, обладают способностью снижать уровень секреции слюнных желез. Полученные данные демонстрируют зависимость индекса ОНИ-S и РМА от уровня продукции НСРЖ: чем выше показатель НСРЖ, тем ниже индекс ОНИ-S и РМА и лучше гигиеническое состояние полости рта у детей 7–12 лет обеих групп исследования. В старшей возрастной группе данная зависимость также очевидна, несмотря на то, что показатели индекса гигиены в полости рта у детей КГ были несколько хуже. Таким образом, показатель НСРЖ был снижен у детей с ПНЗ в 1,2 раза в сравнении с контролем и составил 0,28–0,26 мл/мин, что можно квалифицировать как легкую степень ксеростомии, поэтому дроулинг слюны у детей с ПНЗ на фоне снижения показателя НСРЖ можно назвать «ложной гиперсаливацией», причинами которой, по-видимому, являются анатомические и функциональные нарушения, свойственные ПНЗ (нарушения акта глотания, гипофункция круговой мышцы рта, патология прикуса, форма нёба, дисфункция вегетативной нервной системы и прочее). У детей с ПНЗ дроулинг слюны усугубляется снижением показателя НСРЖ, что может нарушать гомеостаз

полости рта в целом и являться важнейшим из рисков развития стоматологической патологии.

Частота встречаемости бруксизма была наиболее высокой у детей с ДЦП (89,4 %), а дроулинг ротовой жидкости чаще всего выявлялся у детей с УО (89,2 %), однако средние цифры частоты проявлений данных функциональных расстройств в ОГ 50,4 % и 69,5 % соответственно, у детей КГ эти нарушения не были выявлены. Явления бруксизма способны усугублять ортодонтическую патологию и способствовать формированию миофункциональных нарушений (таблица 3.21). Дроулинг слюны, возникает, по-видимому, в раннем постнатальном периоде вследствие дисфункций вегетативной нервной системы, что вполне закономерно для детей с ПНЗ. Однако усиливать это явление в дальнейшем способны и другие анатомо-функциональные нарушения и аномалии, описанные выше: нарушения акта глотания, снижение функции круговой мышцы рта, нарушения окклюзии, аркообразное нёбо. Статистически значимы различия в частотах встречаемости «Дроулинга слюны» и «Бруксизма» наблюдается в подгруппах детей с ДЦП, СД и УО. В подгруппах детей с аутизмом и шизофренией значимого различия не выявлено (таблица 3.21).

Явления дроулинга у детей с ПНЗ, в совокупности с ксеростомией, способствуют нарушениям гомеостаза полости рта в целом, и являться важнейшим из факторов риска развития стоматологической патологии.

Таблица 3.21 – Частота встречаемости функциональных нарушений полости рта у детей с разными видами ПНЗ (относительные доли распространенности, %)

Функциональные нарушения полости рта	Вид ПНЗ				
	ДЦП (n = 83)	А (n = 35)	СД (n = 43)	УО (n = 105)	Ш (n = 15)
Дроулинг слюны	68,7 %	42,9 %	76,7 %	89,5 %	0,0 %
Бруксизм	89,2 %	22,9 %	32,6 %	56,2 %	0,0 %
Критерий χ^2	0,001	0,0745	< 0,0001	< 0,0001	

Примечание: ДЦП – детский церебральный паралич; А – аутизм; СД – синдром Дауна; УО – умственная отсталость; Ш – шизофрения. Частота встречаемости приведена в % доле от каждого вида психоневрологической патологии.

3.2. Анализ хирургической патологии в основной и контрольной группах исследования

В процессе клинического обследования проводилась систематизация пороков развития ЧЛЮ и органов полости рта у детей с ПНЗ для определения их возможных предиктивных свойств в формировании и протекции стоматологической патологии. Большая часть выявленной патологии может быть квалифицирована как орофациальные аномалии развития, что отражает их врожденный характер и, возможно, обусловлено дизэмбриогенезом в период, общий для формирования нервной трубки и полости рта (5–6 неделя). Хирургическая патология у детей с ПНЗ встречалась в 100 % случаев, что в 1,5 раза превосходит показатели контрольной группы (65,9 %), а некоторые нозологические формы не были выявлены у здоровых детей (таблица 3.22–3.25). Клинико-рентгенологическое обследование выявило у детей с ПНЗ высокий уровень врожденной хирургической патологии (деформации черепа, аномалии формы и размера мягкотканых структур и органов полости рта и пр.) в сравнении с КГ (таблица 3.24, 3.25).

Таблица 3.22 – Структура приобретённой хирургической патологии у детей основной и контрольной группы (относительные доли распространенности, %)

Вид патологии	Группа ПНЗ (n = 281)	КГ (n = 277)	Критерий χ^2
Патология ВНЧС			
Дисфункция ВНЧС	223 (79,3 %)	63 (22,7 %)	p < 0,0001
Вторичный деформирующий остеоартроз	10 (3,5 %)	(0 %)	p = 0,0081
Травматические повреждения кожных покровов и СОПР			
Острые травмы СОПР	23 (8,1 %)	1 (0,3 %)	p < 0,0001
Воспалительные заболевания ЧЛЮ			
Хронический периодонтит, периостит, лимфаденит	72 (25,6 %)	21 (7,5 %)	p = 0,009

Примечание: статистически значимо при p < 0,01.

Таблица 3.23 – Частота встречаемости приобретённой хирургической патологии у детей с разными видами ПНЗ (относительные доли распространенности, %)

Вид патологии	Виды ПНЗ				
	ДЦП (n = 83)	А (n = 35)	СД (n = 43)	УО (n = 105)	Ш (n = 15)
Функциональные аномалии органов полости рта					
Дисфункция ВНЧС	60 (75,7 %)	19 (54,9 %)	42 (98,3 %)	94 (89,9 %)	(0 %)
Вторичный деформирующий остеоартроз ВНЧС	10 (12,4 %)	(0 %)	(0 %)	(0 %)	(0 %)
Травматические повреждения кожных покровов и СОПР					
Острые травмы СОПР	18 (21,7 %)	(0 %)	(0 %)	6 (6,1 %)	(0 %)
Воспалительные заболевания ЧЛО					
Хронический периодонтит, периостит, лимфаденит	27 (32,2 %)	(0 %)	(0 %)	36 (34,4 %)	10 (71,4 %)

Примечание: ДЦП – детский церебральный паралич; А – аутизм; СД – синдром Дауна; УО – умственная отсталость; Ш – шизофрения. Частота встречаемости приведена в % доле от каждого вида психоневрологической патологии ($p < 0,01$).

Таблица 3.24 – Структура врождённой хирургической патологии у детей группы ПНЗ и КГ (относительные доли распространенности, %)

Вид патологии	ПНЗ (n = 281)	КГ (n = 277)	Критерий χ^2
Аномалии челюстно-лицевого скелета			
Деформации черепа	135 (48,0 %)	2(0,72 %)	$p < 0,0001$
Аркообразное твердое небо	53 (18,9 %)	0	$p < 0,0001$
Расщелина нёба	7 (2,5 %)	0	$p = 0,0082$
Аномалии мягких и костных тканей			
Микростомия	35 (12,5 %)	0	$p < 0,0001$
Новообразования ЧЛО	107 (38,1 %)	21 (7,6 %)	$p < 0,0001$
Аномалии строения языка	110 (39,1 %)	3 (1,1 %)	$p < 0,0001$
Аномалии уздечек языка и губ	159 (56,6 %)	52 (18,8 %)	$p < 0,0001$

Аномалии костных структур в подавляющем большинстве случаев были представлены деформациями черепа и высоким аркообразным твердым небом. Высокое аркообразное твердое небо и расщелина нёба присутствовали лишь в ОГ, а количество случаев с деформациями черепа в ОГ значительно преобладали над аналогичным показателем КГ (в 58,7 раза).

Таблица 3.25 – Частота встречаемости врожденной хирургической патологии у детей с разными видами ПНЗ (относительные доли распространенности, %)

Вид патологии	Виды ПНЗ				
	ДЦП (n = 83)	А (n = 35)	СД (n = 43)	УО (n = 105)	Ш (n = 15)
Аномалии челюстно-лицевого скелета					
Деформации черепа	44 (53,0 %)	6 (17,1 %)	20 (46,5 %)	65 (61,9 %)	0 %
Высокое аркообразное небо	10 (12,1 %)	0 %	24 (55,8 %)	19 (18,1 %)	0 %
Расщелина нёба	0 %	0 %	0 %	7 (6,7 %)	0 %
Аномалии мягких и костных тканей					
Микростомия	0 %	0 %	17 (39,5 %)	18 (17,1 %)	0 %
Новообразования костей и мягких тканей ЧЛЮ	27 (32,5 %)	5 (14,3 %)	10 (23,3 %)	65 (61,9 %)	0 %
Аномалии строения языка	38 (45,8 %)	11 (31,4 %)	24 (55,8 %)	37 (35,2 %)	0 %
Аномалии уздечек языка и губ, преддверия	24 (28,9 %)	8 (22,8 %)	23 (53,5 %)	94 (89,5 %)	10 (66,7 %)

Примечание: ДЦП – детский церебральный паралич; А – аутизм; СД – синдром Дауна; УО – умственная отсталость; Ш – шизофрения. Частота встречаемости приведена в % доле от каждого вида психоневрологической патологии ($p < 0,01$).

Причём, расщелина нёба была представлена лишь в 2,5 % случаев детьми с УО на фоне синдромальной патологии (синдром Апера, Патау, Франческетти, Крузона, Коллинза) (рисунок 3.56, 3.57). Наличие врожденных деформаций черепа может быть этиологической составляющей последующего формирования нарушений прикуса, а также способствовать развитию миофункциональных проблем, генерирующих дисбаланс в стоматогнатической системе детей с ПНЗ.

Микростомия, в основном, была характерной чертой габитуса пациентов с умственной отсталостью и с синдромом Дауна в 17,1 % и 39,5 % случаев, и значительно осложняла процесс стоматологического лечения и диагностики в аспекте «доступа» к объектам лечения, а также домашнюю гигиену полости рта. Микростомия может оказывать существенное влияние на недоразвитие челюстных костей, что позволяет её рассматривать в качестве возможного

этиологического фактора при ортодонтических нарушениях. При внешнем осмотре обращает внимание значительное количество выявленных новообразований и опухолеподобных процессов, количество которых в 5 раз превышало этот показатель в группе контроля, и преимущественно выявлялось у детей с умственной отсталостью (рисунок 3.58–3.64).



Рисунок 3.56 – Пациент О., 8 лет. Синдром Коллинза, УО средней степени тяжести. Черепно-лицевой дизостоз, скрытая расщелина нёба



Рисунок 3.57 – Пациент Е., 7 лет. Синдром Патау (глубокая умственная отсталость). Расщелина нёба с частичной срединной расщелиной губы



Рисунок 3.58 – Пациент М., 9 лет. ДЦП с РАС. Ангиоматозный эпюлис в зоне 21 зуба, «агрессивное» низкое прикрепление слизистых тяжей в зоне верхних временных моляров, низкий уровень гигиены полости рта. Внутриротовой снимок «зоны интереса» для оценки костных структур

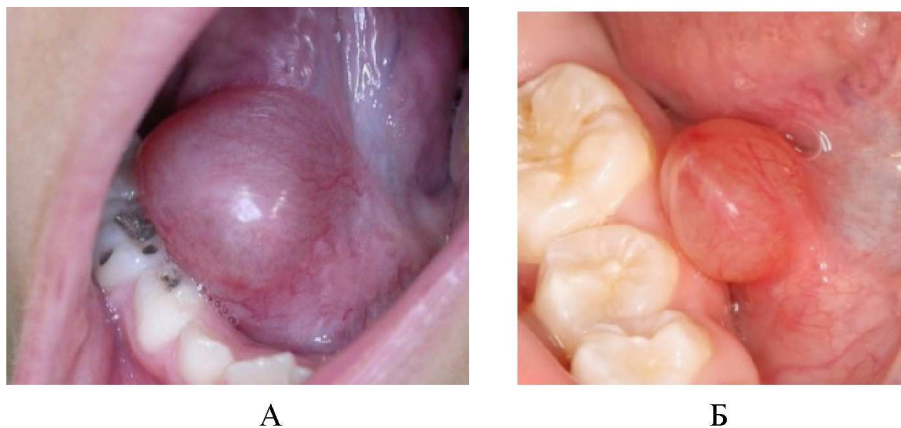


Рисунок 3.59 – А) Пациент И., 8 лет. Аутизм.
Б) Пациент Е., 12 лет. Синдром Дауна с УО. Ранула

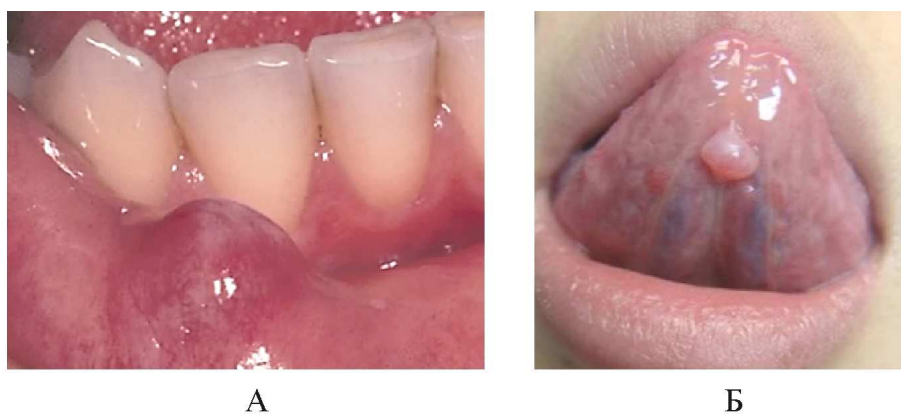


Рисунок 3.60 – А) Пациент Г., 13 лет. ДЦП с УО легкой степени. Мукоцеле нижней губы справа. Б) Пациент Е., 11 лет. ДЦП с УО средней степени тяжести. Ретенционная киста слизистой железы дорзальной поверхности языка



Рисунок 3.61 – Пациент Т., 11 лет. УО легкой степени тяжести в сочетании с эпилепсией. Нейрофиброматоз дёсен (ОПТГ и в полости рта)

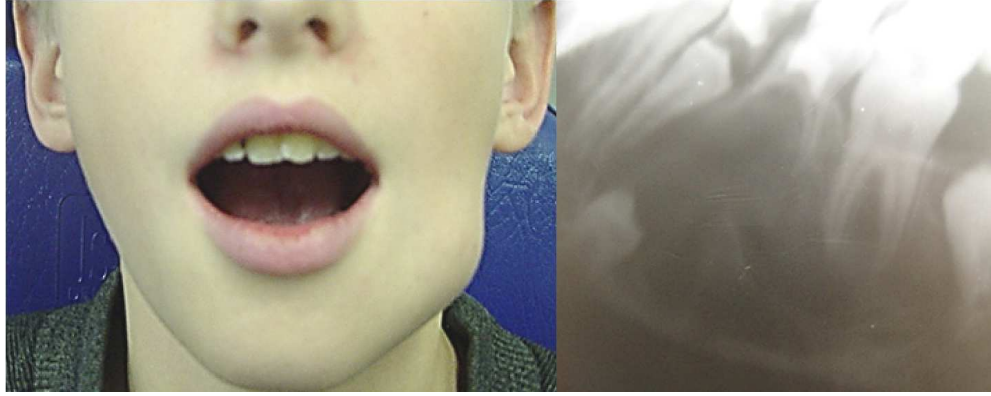


Рисунок 3.62 – Пациент В., 9 лет. КГ. Фолликулярная киста нижней челюсти слева (на фрагменте боковой рентгенограммы нижней челюсти наблюдается секвестрация зачатка 35 зуба в связи с бесконтрольным ростом кисты; на фото габитуса пациента наблюдается хорошо видимая асимметрия за счёт деформации тела нижней челюсти, симптом Дюпоитрена положительный)



Рисунок 3.63 – Пациент И., 15 лет. Синдром Дауна. Новообразование ушной раковины справа (дисплазия кожи ушной раковины)



Рисунок 3.64 – Пациент П., 10 лет. ДЦП с УО средней степени тяжести. Ботриомикрома нижней губы

Из аномалий мягких тканей ЧЛЮ у детей с ПНЗ заслуживают внимания особенности строения языка, проявляющиеся в макроглоссии и складчатости, что в 35,6 раз превышает аналогичные показатели, выявленные у детей КГ и, преимущественно, они были выявлены у детей с синдромом Дауна и УО (рисунок 3.65, 3.66). Макроглоссию многие авторы считают значимым предиктором развития скелетных аномалий прикуса, связанных с неконтролируемым ростом нижней челюсти.



А

Б

Рисунок 3.65 – А) Пациент Р., 12 лет. Синдром Дауна. Географический язык.

Б) Пациент Э., 13 лет. Синдром Дауна, складчатый язык

Аномалии зубов подробно рассмотрены в главе *«Результаты исследований. 3.1. Анализ терапевтической патологии в основной и контрольной группах исследования»*.

Нарушения ротового дыхания и дисфункция ВНЧС, являющиеся, в некоторых случаях, следствием описанных выше орофациальных аномалий, представлены в обеих группах исследования, однако данные показатели достоверно выше аналогичных КГ (в 1,9 и 3,5 раза соответственно).

В ряде случаев, у 12,4 % детей с ДЦП, выявлялся вторичный деформирующий остеоартроз ВНЧС, являющийся, вероятно, следствием недиагностированной родовой травмы (рисунок 3.67).

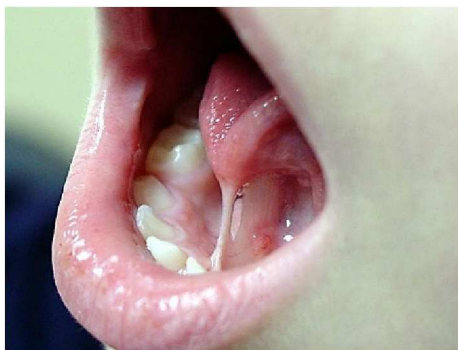


Рисунок 3.66 – Пациент У., 16 лет. Синдром Дауна. Складчатый язык с элементами десквамации



Рисунок 3.67 – Пациент А., 11 лет. Аутизм. Вторичный деформирующий остеоартроз ВНЧС слева

Этот вид хирургической патологии, относясь к первично-костным заболеваниям сустава, подразумевает остановку продольного роста нижней челюсти вследствие травмы ростковой зоны мышелка, и как следствие, провоцирует нарушения роста и развития лицевого скелета, нарушение функции открывания рта, вплоть до полной её блокады, что логично будет способствовать формированию пищевых пристрастий (мягкая пища), снижению адекватной функциональной нагрузки на жевательный аппарат, ухудшению процессов самоочищения полости рта, усложнению домашних гигиенических процедур в полости рта и, наконец, ограничению доступа для стоматолога в процессе лечебных мероприятий со всеми вытекающими последствиями. Уровень распространённости аномалий развития уздечек губ и языка среди детей группы ПНЗ и контроля составил 56,6 % и 18,8 % соответственно (рисунок 3.68–3.70). Аномалии развития этих структур, в зависимости от степени выраженности, могут приводить к стагнации роста и развития челюстных костей во фронтальном отделе и считаться этиологическим фактором ортодонтической патологии. Аномалии зубов и зубных рядов превышали более чем в 2 раза частоту распространённости у детей с ПНЗ: нарушение сроков прорезывания временных и постоянных зубов чаще всего наблюдалось у детей с ДЦП, первичная адентия чаще выявлялась у детей с синдромом Дауна и аутизмом, нарушения



А



Б

Рисунок 3.68 – А) Пациент С., 9 лет. ДЦП с УО средней степени тяжести. Аномалия уздечки языка (дупликация слизистой, укорочение). Б) Пациент Т., 14 лет. УО легкой степени тяжести. Аномалия уздечки языка (широкая и короткая)



Рисунок 3.69 – Пациенты с УО легкой степени тяжести: а) 9 лет; б) 11 лет.
Аномалия уздечки верхней губы: а) широкая и короткая; б) короткая



Рисунок 3.70 – Пациент И., 13 лет, ДЦП с УО средней степени тяжести.
Отсутствие преддверия фронтального отдела верхней челюсти, уздечка верхней челюсти полностью перекрывает 11 зуб (зуб под мягкими тканями)

комплектности зубов явились самой распространённой из этой категории аномалий и в группе детей с ПНЗ встречались в 63,9 % случаев (в 3,8 раза чаще, чем в контроле), и, в большей степени были характерны детям с УО и синдромом Дауна, а ретенция зубов (временных и постоянных) и фолликулярные кисты чаще обнаруживались у детей с УО и аутизмом (рисунок 3.71–3.77).

Помимо вышеперечисленных анатомических нарушений также фиксировались острые травматические повреждения слизистой оболочки полости рта, зубов (Глава 3.1. Анализ терапевтической патологии в обеих группах исследования) и губ, полученных в период эпилептических припадков (рисунок 3.78). Соответственно, чаще всего такие повреждения фиксировались у детей с ДЦП, сочетающейся с УО, с синдромом Дауна и УО, сочетающимися с эпистатусом.



Рисунок 3.71 – Пациент И., 10 лет. Умственная отсталость. ОПТГ демонстрирует полный набор временных зубов с отсутствующими центральным и правым боковым резцом в/ч и первичную адентию зачатков постоянных зубов



Рисунок 3.72 – Пациент О., 15 лет. ДЦП. ОПТГ демонстрирует отсутствие зачатков 35, 45, 38 зубов



Рисунок 3.73 – Пациент С., 14 лет. Аутизм. ОПТГ демонстрирует отсутствие зачатков 25, 35, 45 зубов

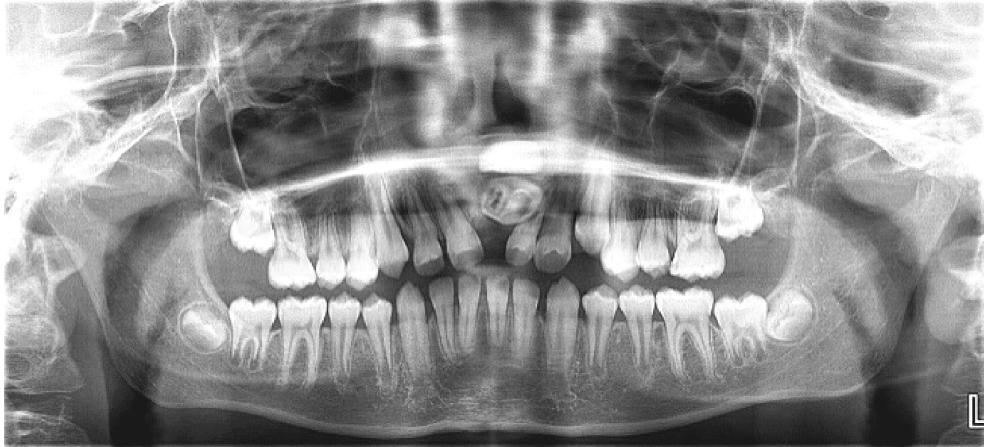


Рисунок 3.74 – Пациент Е., 13 лет. Синдром Дауна.
Ретенция комплектного зачатка 21 зуба, сверхкомплектный зуб в той же зоне

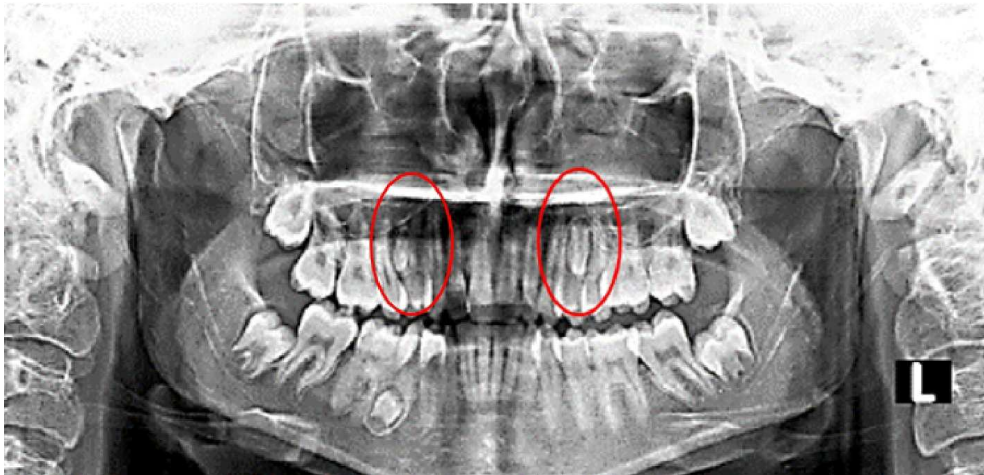


Рисунок 3.75 – Пациент Р., 13 лет. УО средней степени. ОПТГ.
Сверхкомплектные зачатки в зоне премоляров верхней челюсти с обеих сторон



Рисунок 3.76 – Пациент Е., 9 лет. Синдром Дауна. Мезиоденс

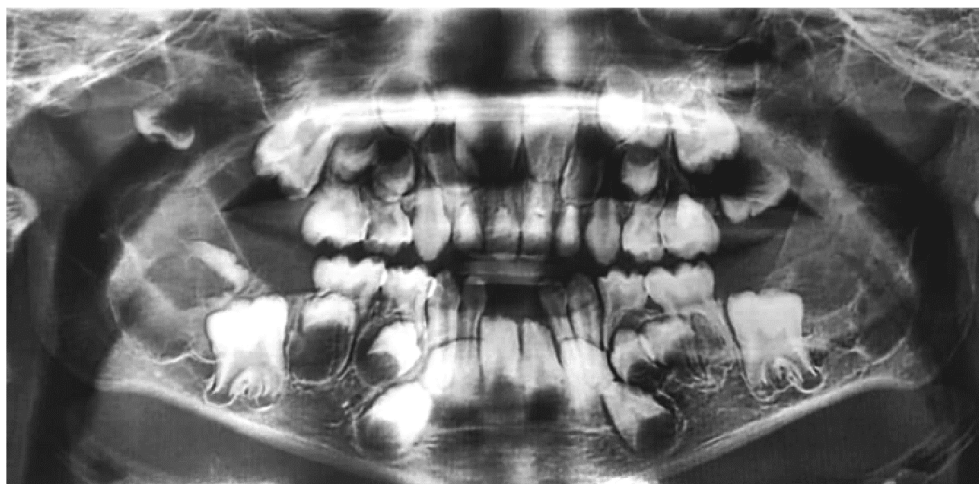


Рисунок 3.77 – Пациент О., 7 лет. Аутизм и ЗПР. Херувизм



Рисунок 3.78 – Пациент Ч., 7 лет. ДЦП с УО лёгкой степени.
Травма нижней губы (получена в период эпилептического припадка)

Учитывая предельно высокий уровень заболеваемости кариесом зубов у пациентов группы ПНЗ (*Глава 3.1. Анализ терапевтической патологии в обеих группах исследования*), настоящее исследование выявило значительное количество воспалительных заболеваний челюстных костей, являющихся, по сути, осложнениями кариеса зубов, а именно: обострения хронического периодонтита, острый периостит, лимфаденит, что в 3,2 раза больше, чем в группе контроля. Лишь одна из форм ПНЗ, самая малочисленная в основной группе, шизофрения, характеризовалась меньшим количеством хирургической патологии, из врожденных форм которой встречались лишь скелетные формы окклюзионных аномалий (у половины всех детей с шизофренией), нарушения анатомии уздечек губ и языка 66,7 % детей и 71,4 % – воспалительные заболевания ЧЛЮ. Скрининг врожденных

заболеваний ЧЛЮ, как «анатомических условий» для развития высокого уровня стоматологической заболеваемости, должен составлять важную часть первоначального обследования этого контингента у врача-стоматолога, потому что только нормальная морфология ЧЛЮ обеспечивает адекватные, в физиологическом понимании, условия существования и функционирования ЧЛЮ и органов полости рта, в частности. Проводя анализ с помощью произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат для скелетных аномалий (4 фактора) при различных заболеваниях ПНЗ (5 результативных признака) установлено, что связь между факторным и результативным признаками статистически значима при уровне значимости $p < 0,01$. Аналогичный анализ аномалий мягких тканей (4 фактора вида аномалии) при различных заболеваниях ПНЗ (5 результативных признака) установлено, что связь между факторным и результативным признаками статистически значима при уровне значимости $p < 0,01$. С помощью произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат для аномалий зубных рядов и зубов (6 факторов вида аномалии) при различных заболеваниях ПНЗ (5 результативных признака) установлено, что связь между факторным и результативным признаками статистически значима при уровне значимости $p < 0,01$ (таблица 3.24, 3.25). Распространенность различных аномалий (скелетных, мягких тканей, зубных рядов и зубов) статистически значимо отличаются в группах с разными заболеваниями ПНЗ. Выявленная врожденная патология у детей с ПНЗ может рассматриваться как врожденные морфологические предикторы стоматологической заболеваемости, а её статистически значимая распространённость даёт основания предполагать присутствие генетических механизмов, участвующих в ее формировании у детей с ПНЗ.

Таким образом, систематизация и выявление причинно-следственных механизмов дисморфогенеза ЧЛЮ у детей с ПНЗ будет способствовать разработке превентивных и практических стратегий для управления стоматологической заболеваемостью в целом у данного контингента.

3.3. Анализ ортодонтической патологии в основной и контрольной группах исследования

Окклюзионные нарушения большей или меньшей степени выраженности были выявлены у детей всех возрастов с ПНЗ в 92,9 % случаев, в группе контроля патология выявлялась в среднем в $40,8 \pm 3,65$ % случаев. Различия статистически значимы для всех патологий в сторону увеличения в группе ПНЗ по сравнению с группой КГ (таблица 3.26). Возникновение патологии прикуса у детей с ПНЗ можно объяснить в первую очередь, значительной выраженностью орофациальных дисфункций, привычными патологическими невротическими действиями (тиками), нарушением функции глотания, гипотонусом мышц при разных формах ПНЗ, преждевременным удалением временных зубов ввиду осложнений кариеса. Наличие скелетных форм аномалий диагностировались, на основании расчётов ТРГ, в 47,6 % случаев. Этот показатель даёт основания предполагать присутствие генетических механизмов, участвующих в формировании некоторой части патологии прикуса у детей с ПНЗ, а также морфологических изменений в краниофациальном комплексе. Нарушения окклюзионных взаимоотношений, в сочетании с неудовлетворительной гигиеной полости рта, высокими показателями заболеваемости кариесом зубов и интермиттирующей фармакотерапией коморбидной патологии представляют собой общие и местные предикторы болезней пародонта у детей с ПНЗ, выявленные в процессе обследования. Явления бруксизма способны усугублять ортодонтическую патологию и способствовать формированию и/или усугублению миофункциональных нарушений.

У детей с психоневрологическими заболеваниями преобладали дистальная окклюзия (48,7 %), перекрестная окклюзия (32,7 %), нейтральная окклюзия (29,7 %), глубокая резцовая окклюзия (27,4 %) и глубокая резцовая дизокклюзия (22,4 %). Среди аномалий зубных дуг лидировали сужение нижнего зубного ряда и скученность зубов на нижней челюсти (52,0 % и

42,5 %), диастемы и тремы (24,9 % и 23,1 %) (рисунок 3.79–3.98, таблица 3.26). Отличия статистически значимы для всех видов патологии, кроме «глубокой резцовой окклюзии».

Скелетные формы нарушения окклюзии встречались у 47,5 % детей с ДЦП, 42,8 % детей с аутизмом, 48,8 % детей с с. Дауна, 48,5 % детей с УО и у 26,6 % детей с шизофренией.

Таблица 3.26 – Структура ортодонтической патологии у пациентов обеих групп исследования (относительные доли распространенности в группе, %)

Ортодонтический диагноз	ПНЗ (n = 281)	КГ (n = 277)	Критерий χ^2
Нарушения окклюзии	92,9	40,8	p < 0,001
Нарушения в сагитальной плоскости			
I класс по Энгля (нейтральная окклюзия)	29,7	13,5	p < 0,0002
II класс по Энгля (дистальная окклюзия)	48,7	29,9	p < 0,0002
III класс по Энгля (мезиальная окклюзия)	20,2	9,0	p = 0,0002
Нарушения в вертикальной плоскости			
Глубокая резцовая окклюзия	27,4	21,3	p = 0,0931
Открытая резцовая дизокклюзия	13,8	2,8	p < 0,0002
Глубокая резцовая дизокклюзия	22,4	9,3	p < 0,0002
Нарушения в трансверзальной плоскости			
Перекрестная окклюзия	32,7	10,8	p < 0,0002
Аномалии зубных дуг			
Сужение верхнего зубного ряда	21,2	8,3	p < 0,0001
Скученность зубов на верхней челюсти	18,1	9,3	p = 0,0027
Сужение нижнего зубного ряда	52,0	20,9	p < 0,0001
Скученность зубов на нижней челюсти	42,5	18,4	p < 0,0001
Диастемы	24,9	12,9	p = 0,0003
Тремы	23,1	11,5	p = 0,0019
Аномалии положения зубов			
Тортоаномалии	24,2	12,9	p = 0,0007
Орофациальные дисфункции			
Инфантильный тип глотания	45,1	20,2	p < 0,0001
Ротовой тип дыхания	54,8	14,0	p < 0,0001
Низкий тонус круговой мышцы рта, языка, жевательных мышц	98,9	19,4	p < 0,0001
Наличие патологических привычных действий (тиков)	98,2	8,3	p < 0,0001



Рисунок 3.79 – Пациент В., 14 лет.
Умственная отсталость, легкая степень.
Нейтральная открытая резцовая
дезокклюзия. Сужение и укорочение
зубных дуг, тесное положение зубов на
обеих челюстях во фронтальном участке



Рисунок 3.80 – Пациент И., 15 лет.
Аутизм. Нейтральная глубокая резцовая
окклюзия. Сужение и укорочение обеих
зубных дуг. Тесное положение зубов на
обеих челюстях, лингвопозиция 22, 42
зубов. Перекрестная окклюзия во
фронтальном участке



Рисунок 3.81 – Пациентка М., 16 лет.
Задержка психического развития. Сужение
и укорочение верхней зубной дуги.
Тесное положение зубов.
Палатинопозиция 15, 12, 22, 25 зубов



Рисунок 3.82 – Пациентка О., 13 лет.
Задержка психического развития.
Вестибулопозиция 23 зуба и
палатинопозиция 22 зуба. Укорочение
сегмента верхней зубной дуги



Рисунок 3.83 – Пациент Ш., 11 лет.
Синдром Дауна. Мезиальная окклюзия



Рисунок 3.84 – Пациент Л., 10 лет.
УО. Сужение верхнего зубного ряда



Рисунок 3.85 – Пациент Р., 15 лет.
КГ. Тортоаномалия латерального резца
на верхней челюсти



Рисунок 3.86 – Пациент А., 12 лет.
КГ. Сужение нижнего зубного ряда.
Тортоаномалия резцов на нижней челюсти,
диастема



Рисунок 3.87 – Пациент Л., 14 лет.
КГ. Скученность зубов во фронтальном
отделе обеих челюстей



Рисунок 3.88 – Пациент Е., 16 лет.
Аутизм. Дистальная окклюзия



Рисунок 3.89 – Пациент Е., УО.
Открытая резцовая дизокклюзия, диастема,
ротовой тип дыхания, инфантильное
глотание



Рисунок 3.90 – Пациент Н., 17 лет.
Шизофрения. Дистальная окклюзия



Рисунок 3.91 – Пациент В., 14 лет.
Аутизм. Сужение верхнего зубного ряда,
скученность зубов во фронтальном отделе



Рисунок 3.92 – Пациент О., 14 лет.
УО. Перекрёстная окклюзия



Рисунок 3.93 – Пациент М., 10 лет.
Синдром Дауна. Парафункция языка,
инфантильный тип глотания



Рисунок 3.94 – Пациент Д., 9 лет.
ДЦП с УО. Глубокая резцовая
дизокклюзия



Рисунок 3.95 – Пациент Н., 15 лет.
Аутизм. Сужение и укорочение
зубных дуг челюстей



Рисунок 3.96 – Пациент Ч., 16 лет.
КГ. Сужение в/ч во фронтальном отделе,
вестибулопозиция клыка



Рисунок 3.97 – Пациент Е., 14 лет. ДЦП с УО. Скученность зубов на обеих челюстях

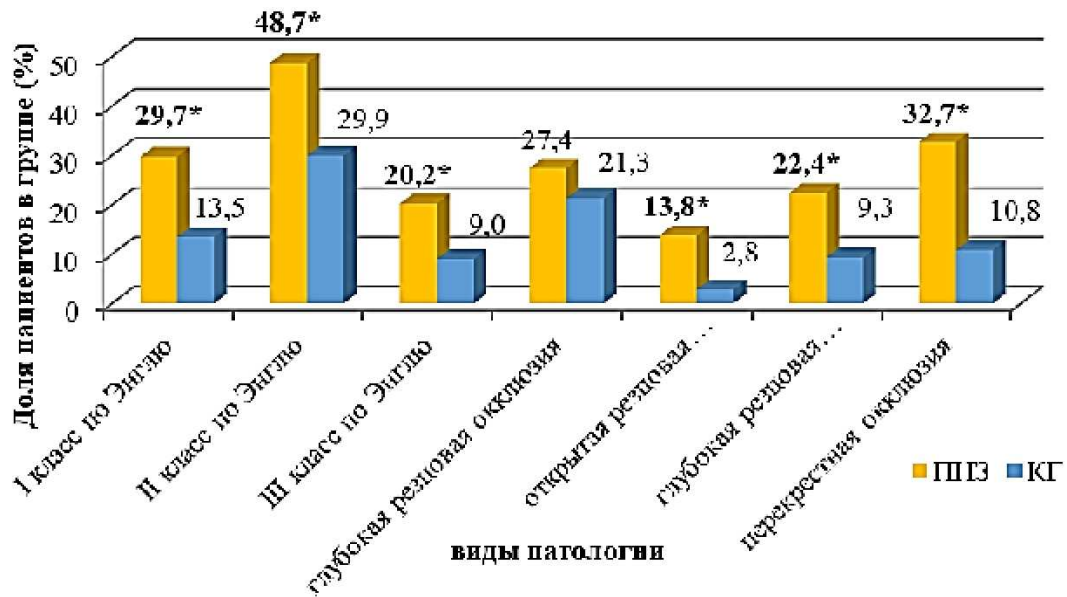


Рисунок 3.98 – Структура аномалий окклюзии в вертикальном, сагиттальном и трансверсальном направлениях у пациентов обеих групп исследования (%):

* – статистически значимое отличие между долями в группах ПНЗ и КГ ($p \leq 0,0002$);
отсутствие * – отличие статистически не значимо ($p > 0,05$)

Частота распространённости у детей с ПНЗ орофациальных дисфункций была высокой и превышала таковую в группе контроля в 3,7 раза. В 98,9 % случаев имел место низкий тонус круговой мышцы рта, языка и жевательных мышц. Обращают внимание нарушения позиционирования языка в полости рта у детей с ПНЗ, превышающие в 5 раз частоту возникновения аналогичной функциональной проблемы у детей КГ. Указанные нарушения могут объяснять высокую частоту ортодонтических нарушений, хейлитов и дроулинг РЖ у детей группы ПНЗ. Также у детей ОГ в подавляющем числе случаев наблюдалось наличие патологических привычных действий или тиков (травмирование зубами ногтей, кожи пальцев, сосание и закусывание губ и щёк, сочетание тиков), что в 11,8 раз превышало данный показатель у детей КГ. Так как сниженный мышечный тонус и нервные тики являются характерной особенностью клинических проявлений изучаемых психоневрологических заболеваний, с большой долей вероятности можно считать самую коморбидную патологию предиктором окклюзионных нарушений у детей группы ПНЗ (рисунок 3.99).

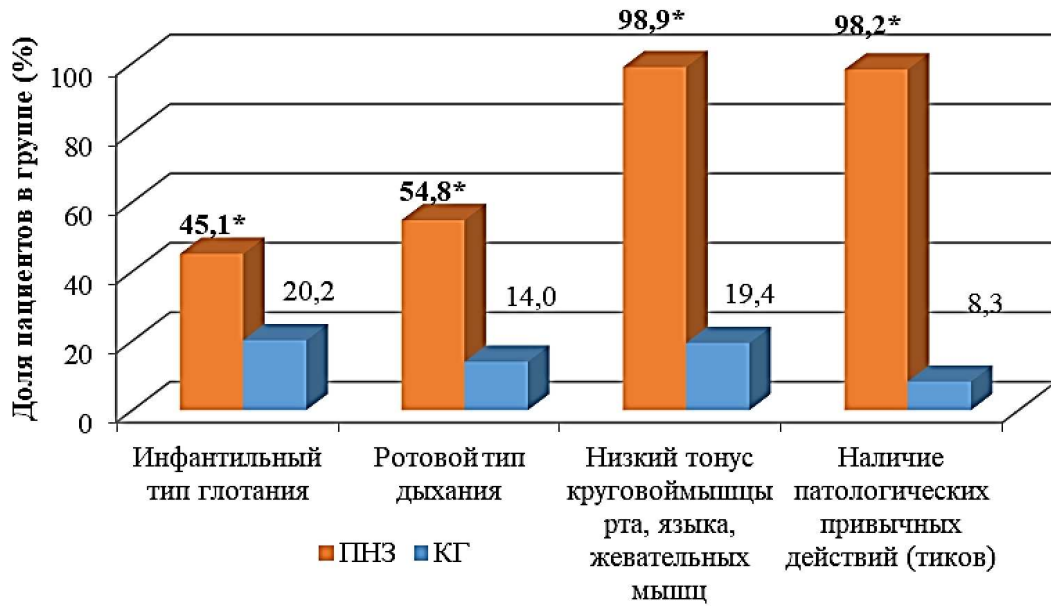


Рисунок 3.99 – Доли пациентов с различными орофациальными дисфункциями в обеих группах исследования (%): * – статистически значимые различия между долями групп ПНЗ и КГ ($p < 0,05$)

Еще одной особенностью ортодонтической патологии у детей с ПНЗ явилось сочетание аномалий в разных плоскостях с аномалиями зубных дуг, положения отдельных зубов и, безусловно, орофациальными дисфункциями. Сочетанная ортодонтическая патология имела более выраженные морфологические и функциональные нарушения, что значительно осложняет и удлиняет лечение детей с ПНЗ. Нарушения окклюзионных взаимоотношений, в сочетании с неудовлетворительной гигиеной полости рта, высокими показателями заболеваемости кариесом зубов и интермиттирующей фармакотерапией коморбидной патологии представляют собой общие и местные предикторы болезней пародонта у детей с ПНЗ, выявленные в процессе обследования. Нарушения окклюзии играют важную роль в общем функционировании полости рта человека, поскольку физиологичность окклюзии тесно связана с заболеваниями пародонта, твердых тканей зубов, височно-нижнечелюстными расстройствами и может осложняться нарушениями питания. Нормальная морфология лица и ее компоненты необходимы для гармоничной эстетики черепно-лицевого комплекса.

Аномалии прикуса являются частым сопровождением ПНЗ, что приводит к неправильному функционированию стоматогнатического комплекса. Так, например, у пациентов с ДЦП, констатируется сопутствующий неврологический синдром – псевдобульбарный паралич, который проявляется триадой: дисфония, дисфагия и патологические псевдобульбарные рефлекс (оральный автоматизм). Однако, в клинической характеристике ПНЗ существует еще один важный аспект – это нарушения сенсомоторной интеграции различной степени выраженности, оказывающих прямое и основное влияние на постуральный контроль, состоящий из двух процессов: биомеханического и сенсорной интеграции. Постуральный контроль – это способность сохранять устойчивость в меняющихся условиях окружающей среды, или, если сформулировать более доступно, это механизм поддержания осанки человеческого тела. В ряде зарубежных источников, в последнее время весьма активно обсуждается вопрос взаимосвязи постурального контроля и окклюзии, а значительное количество авторов считает доказанным факт наличия атипичности паттернов церебральной моторной активации при психоневрологической патологии: от минимальной моторной дипраксии до дефицита постурального контроля [Johnson S., 2013; Memari A.H. et al., 2014; Lim Y.H. et al., 2017]. Поэтому дефицит постурального контроля у детей с ПНЗ можно рассматривать как еще один важный предиктор ортодонтической патологии у основной группы исследования. В последние годы, современные протоколы обследования и лечения ортодонтической патологии в обязательном порядке включают постурографические тесты, проводимые ортопедами, позволяющие диагностировать как скрытые, так и степень явных нарушений постурального контроля у детей [Брагин С.Е., 2015]. Однако, никто из родителей детей группы ПНЗ не выразил желания и согласия провести подобное обследование.

Таким образом, лечение окклюзионных аномалий у детей с ПНЗ должно включать не только местное ортодонтическое и функциональное

лечение, но и общее, совместно с профильными специалистами, направленное на коррекцию коморбидной патологии, расстройств речи, двигательной и постуральной дисфункции.

3.4. Медико-социальное анкетирование участников основной и контрольной групп исследования для выявления социально-экономических детерминант стоматологической патологии

В процессе анкетирования из 281 семьи детей группы ПНЗ согласие на участие дали 252 семьи, однако 21 анкета не соответствовала требованиям заполнения, поэтому в статистическую обработку полученных данных по группе ПНЗ включили 231 анкету. В группе контроля из 277 семей согласились на участие в опросе 263 семьи, но 20 анкет были выбракованы по тем же причинам, что и в основной группе. Таким образом в статистической обработке полученных данных по КГ приняли участие 243 анкеты. Сводные данные с общей суммой полученных ответов приведены в таблицах (таблица 3.27, 3.28).

Таблица 3.27 – Результаты анкетирования группы ПНЗ

№	Вопросы	Ответы (общее количество по группе ПНЗ)		
		да	нет	иногда / возможно / не знаю /
1	2	3	4	5
Общебытовой профиль				
1.	Ваша семья проживает в собственной квартире?	167	64	0
2.	Считаете ли Вы удовлетворительными условия проживания? (общая площадь квартиры, наличие санузла, горячей/холодной воды, центрального отопления и прочее)	110	121	0
3.	Ваши дети имеют собственную комнату?	30	180	21

Продолжение таблицы 3.27

1	2	3	4	5
Социальные – экономический профиль				
4.	Считаете ли Вы отношения членов семьи доброжелательными и благоприятными?	124	56	51
5.	В Вашей семье более 1 ребенка?	145	86	0
6.	Образование мамы Высшее? (закончила ниверситет/институт)	71	160	0
7.	Образование отца Высшее? (закончил университет/институт)	34	197	0
8.	Материальный (финансовый) уровень Вашей семьи можно назвать Удовлетворительным? (удовлетворены все жизненно необходимые нужды)	108	99	24
9.	Общий доход Вашей семьи более 30 тысяч рублей в месяц?	111	98	22
10.	Общий доход Вашей семьи более 50 тысяч рублей в месяц?	69	131	31
11.	Можете ли Вы утверждать, что стоимость лекарств для Вашей семьи Не имеет решающего значения?	29	202	0
12.	Можете ли Вы утверждать, что стоимость средств гигиены (мыло, зубная паста и прочее) для Вашей семьи Не имеет решающего значения?	28	203	0
13.	Материальный уровень Вашей семьи позволяет получать «платные» медицинские услуги?	33	174	24
Профиль питания				
14.	Стоимость продуктов питания Не имеет решающего значения для Вашей семьи?	29	202	0
15.	Вы приобретаете самые полезные и качественные продукты питания?	67	107	57
16.	Ваш ребёнок Не злоупотребляет кондитерскими изделиями? (выпечка, конфеты и прочее)	37	151	43
17.	Ваш ребёнок Не злоупотребляет «вредной» едой? (газированные напитки, чипсы, пицца, нагетсы и прочий «фаст-фуд»)	131	81	19
18.	Ваш ребёнок регулярно употребляет в пищу свежие овощи и фрукты? (яблоки, морковь, капусту, огурцы)	42	112	77
Профиль «общего» здоровья				
19.	Мама/опекун не имеет вредных привычек? (алкогольная и/или наркозависимость)	198	0	33
20.	Мама здорова? (имеется в виду отсутствие серьезных общесоматических проблем/тяжёлых хронических заболеваний)	89	142	0

Окончание таблицы 3.27

1	2	3	4	5
21.	Отец/опекун не имеет вредных привычек? (алкогольная и/или наркозависимость)	87	21	123
22.	Папа здоров? (имеется ввиду отсутствие серьезных общесоматических проблем/тяжелых хронических заболеваний)	76	101	54
23.	Можно назвать Вашего ребенка здоровым? (имеется ввиду отсутствие серьезных общесоматических проблем/тяжелых хронических заболеваний)	12	219	0
24.	У Вашего ребёнка Нормальный уровень интеллекта? (по мнению врачей)	0	231	0
25.	У Вашего ребёнка психоневрологические заболевания Отсутствуют?	0	231	0
26.	Ваш ребенок Не имеет инвалидности?	0	231	0
Профиль «стоматологического» здоровья				
27.	Верите ли Вы в эффективность профилактики стоматологических заболеваний? (например, кариеса)	32	199	0
28.	Мама посещает стоматолога для профилактического осмотра? (при отсутствии ощутимых проблем с зубами)	38	172	21
29.	Папа посещает стоматолога для профилактического осмотра? (при отсутствии ощутимых проблем с зубами)	31	182	18
30.	Ребёнок посещает стоматолога для профилактического осмотра? (при отсутствии ощутимых проблем с зубами)	45	162	24
31.	Зубную пасту/ополаскиватель Вы приобретаете в аптеках?	2	228	1
32.	Зубную пасту/ополаскиватель Вы приобретаете по рекомендации стоматолога?	27	179	25
33.	Зубная паста/ополаскиватель у ребёнка и родителей разные?	13	218	0
34.	В Вашей семье принято Регулярно и Качественно (2 раза в день) чистить зубы?	36	171	24
35.	У Вашего ребёнка нет стоматологических проблем, которые не решены на момент опроса?	2	229	0
36.	Ваш ребёнок Успешно лечится у стоматолога?	7	211	13
37.	Вы довольны качеством оказания стоматологической помощи Вашему ребёнку?	19	180	32

Таблица 3.28 – Результаты анкетирования контрольной группы

№	Вопросы	Ответы (общее количество по группе контроля)		
		да	нет	иногда / возможно / не знаю /
1	2	3	4	5
Общебытовой профиль				
1.	Ваша семья проживает в собственной квартире?	198	45	0
2.	Считаете ли Вы удовлетворительными условия проживания? (общая площадь квартиры, наличие санузла, горячей/холодной воды, центрального отопления и прочее)	173	70	0
3.	Ваши дети имеют собственную комнату?	181	54	8
Социальные – экономический профиль				
4.	Считаете ли Вы отношения членов семьи доброжелательными и благоприятными?	199	34	10
5.	В Вашей семье более 1 ребенка?	161	82	0
6.	Образование мамы Высшее? (закончила университет/институт)	178	65	0
7.	Образование отца Высшее? (закончил университет/институт)	181	62	0
8.	Материальный (финансовый) уровень Вашей семьи можно назвать Удовлетворительным? (удовлетворены все жизненно необходимые нужды)	175	43	25
9.	Общий доход Вашей семьи более 30 тысяч рублей в месяц?	243	0	0
10.	Общий доход Вашей семьи более 50 тысяч рублей в месяц?	221	17	5
11.	Можете ли Вы утверждать, что стоимость лекарств для Вашей семьи Не имеет решающего значения?	189	54	0
12.	Можете ли Вы утверждать, что стоимость средств гигиены (мыло, зубная паста и прочее) для Вашей семьи Не имеет решающего значения?	189	51	3
13.	Материальный уровень Вашей семьи позволяет получать «платные» медицинские услуги?	218	21	4
Профиль питания				
14.	Стоимость продуктов питания Не имеет решающего значения для Вашей семьи?	181	35	27
15.	Вы приобретаете самые полезные и качественные продукты питания?	191	31	21

Продолжение таблицы 3.28

1	2	3	4	5
16.	Ваш ребёнок Не злоупотребляет кондитерскими изделиями? (выпечка, конфеты и прочее)	143	43	57
17.	Ваш ребёнок Не злоупотребляет «вредной» едой? (газированные напитки, чипсы, пицца, нагетсы и прочий «фаст-фуд»)	179	36	28
18.	Ваш ребёнок регулярно употребляет в пищу свежие овощи и фрукты? (яблоки, морковь, капусту, огурцы)	201	12	20
Профиль «общего» здоровья				
19.	Мама/опекун не имеет вредных привычек? (алкогольная и/или наркозависимость)	243	0	0
20.	Мама здорова? (имеется ввиду отсутствие серьезных общесоматических проблем/тяжёлых хронических заболеваний)	179	64	0
21.	Отец/опекун не имеет вредных привычек? (алкогольная и/или наркозависимость)	231	2	10
22.	Папа здоров? (имеется ввиду отсутствие серьезных общесоматических проблем/тяжёлых хронических заболеваний)	201	42	0
23.	Можно назвать Вашего ребенка здоровым? (имеется ввиду отсутствие серьезных общесоматических проблем/тяжёлых хронических заболеваний)	243	0	0
24.	У Вашего ребёнка Нормальный уровень интеллекта? (по мнению врачей)	243	0	0
25.	У Вашего ребёнка психоневрологические заболевания Отсутствуют?	213	30	0
26.	Ваш ребенок Не имеет инвалидности?	240	3	0
Профиль «стоматологического» здоровья				
27.	Верите ли Вы в эффективность профилактики стоматологических заболеваний? (например, кариеса)	137	106	0
28.	Мама посещает стоматолога для профилактического осмотра? (при отсутствии ощутимых проблем с зубами)	193	33	17
29.	Папа посещает стоматолога для профилактического осмотра? (при отсутствии ощутимых проблем с зубами)	113	73	57
30.	Ребёнок посещает стоматолога для профилактического осмотра? (при отсутствии ощутимых проблем с зубами)	215	8	20

Окончание таблицы 3.28

1	2	3	4	5
31.	Зубную пасту/ополаскиватель Вы приобретаете в аптеках?	124	20	99
32.	Зубную пасту/ополаскиватель Вы приобретаете по рекомендации стоматолога?	189	49	5
33.	Зубная паста/ополаскиватель у ребёнка и родителей разные?	213	16	14
34.	В Вашей семье принято Регулярно и Качественно (2 раза в день) чистить зубы?	196	8	39
35.	У Вашего ребёнка нет стоматологических проблем, которые не решены на момент опроса?	204	39	0
36.	Ваш ребёнок Успешно лечится у стоматолога?	201	13	29
37.	Вы довольны качеством оказания стоматологической помощи Вашему ребёнку?	197	40	6

Анализ профильной структуры уровня жизни семей группы ПНЗ дал понимание наиболее «слабых звеньев» в цепочке социально-экономических факторов, принимающих несомненное участие в формировании высокого уровня стоматологической патологии у детей с ПНЗ. Самое низкое количество баллов (2,7 и 2,8 балла) были зафиксированы у семей этой группы по профилям «общебытовой» и «стоматологического здоровья». Концепция кодирования анкеты, изложенная в гл. Материалы и методы, предполагает 100 % уровень жизни для 74 баллов (максимально возможное количество). Однако, для лучшего понимания причинно-следственных связей, вначале была произведена оценка уровня «внутри» каждого профиля: ниже представлен ряд диаграмм с количественным распределением ответов на вопросы «внутри» каждого профиля (рисунок 3.100–3.104).

Учитывая, что в каждом профиле разное количество вопросов, а соответственно, и разное количество баллов, которое возможно набрать, «внутрипрофильные» уровни в группе ПНЗ распределились следующим образом: наименьшее количество процентов от максимально возможных по профилю зафиксировано в профиле «стоматологического здоровья» (12,7 %), а наилучшими для группы ПНЗ стали показатели «общебытового» и «социально-экономического» профилей (45 % и 38 % соответственно) (рисунок 3.105).

Общебытовой профиль ПНЗ (2,7 балла)

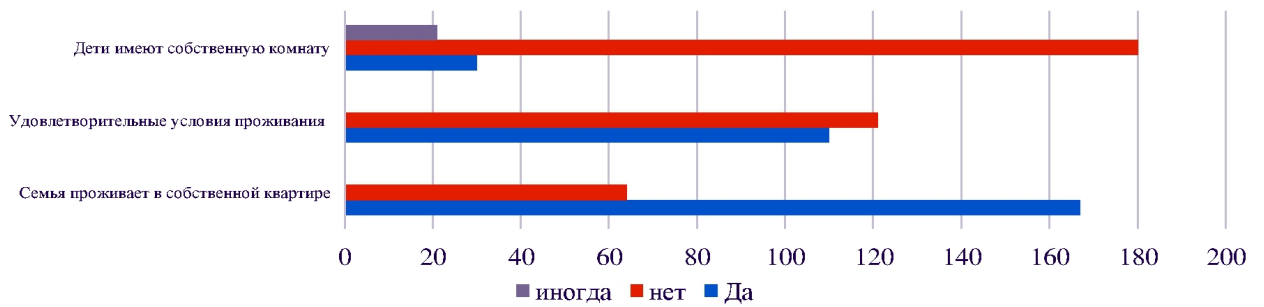


Рисунок 3.100 – «Общебытовой» профиль уровня жизни группы ПНЗ

Социально-экономический профиль ПНЗ (7,16 баллов)

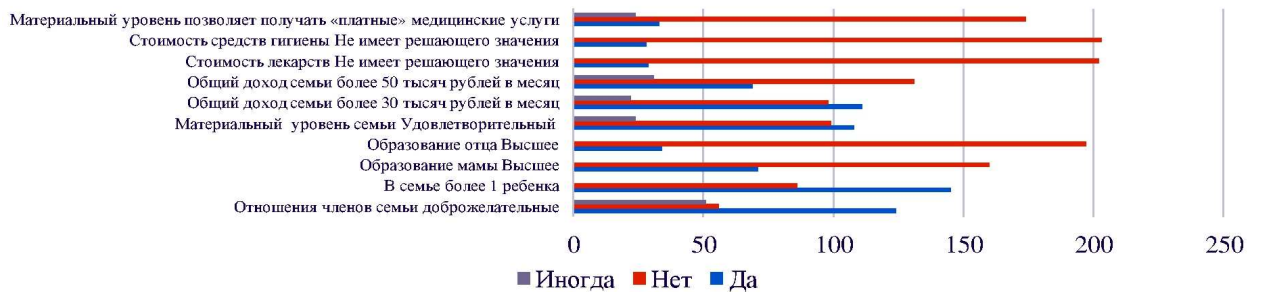


Рисунок 3.101 – «Социально-экономический» профиль уровня жизни группы ПНЗ

Профиль питания ПНЗ (3,49 баллов)

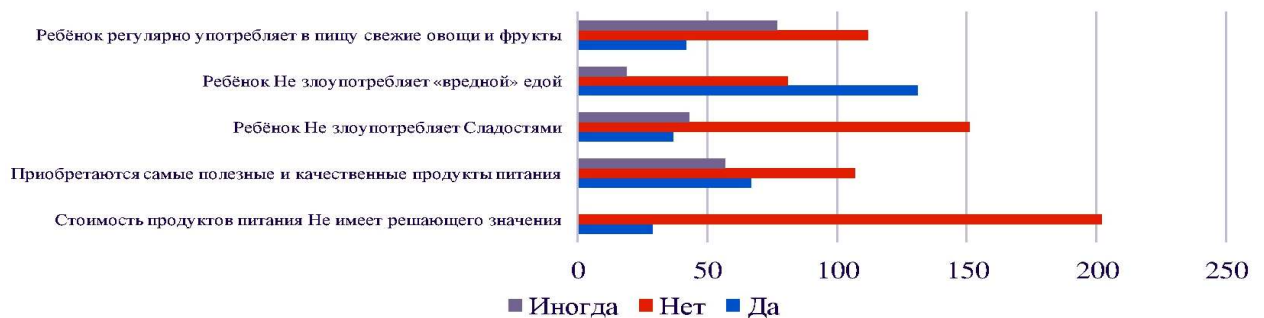


Рисунок 3.102 – Профиль «питания» уровня жизни группы ПНЗ

Профиль общего здоровья ПНЗ (4,9 балла)

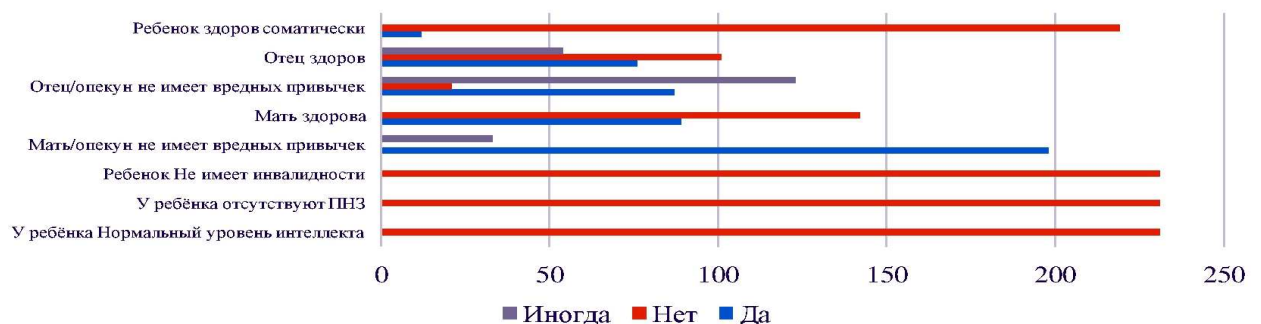


Рисунок 3.103 – Профиль «общего здоровья» уровня жизни группы ПНЗ

Профиль стоматологического здоровья ПНЗ (2,8 балла)

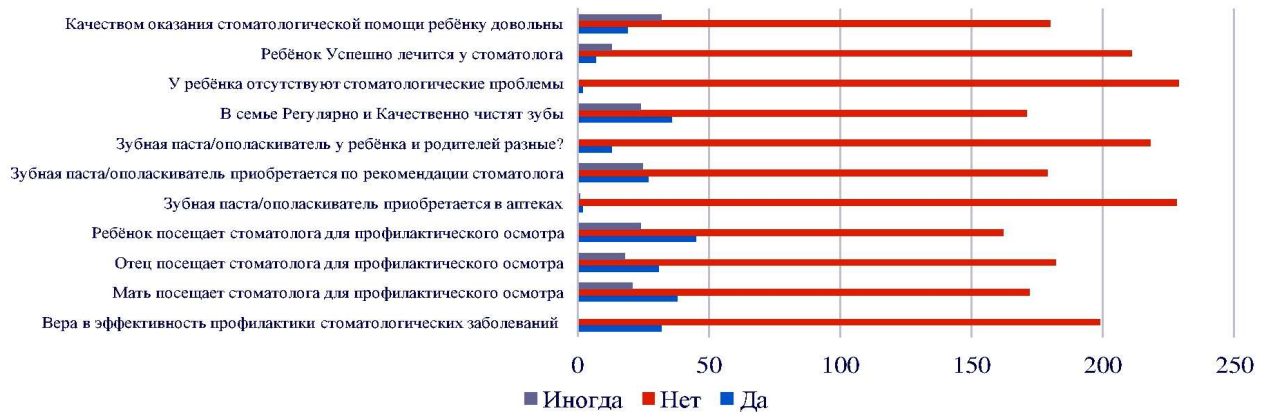


Рисунок 3.104 – Профиль «стоматологического здоровья» уровня жизни группы ПНЗ

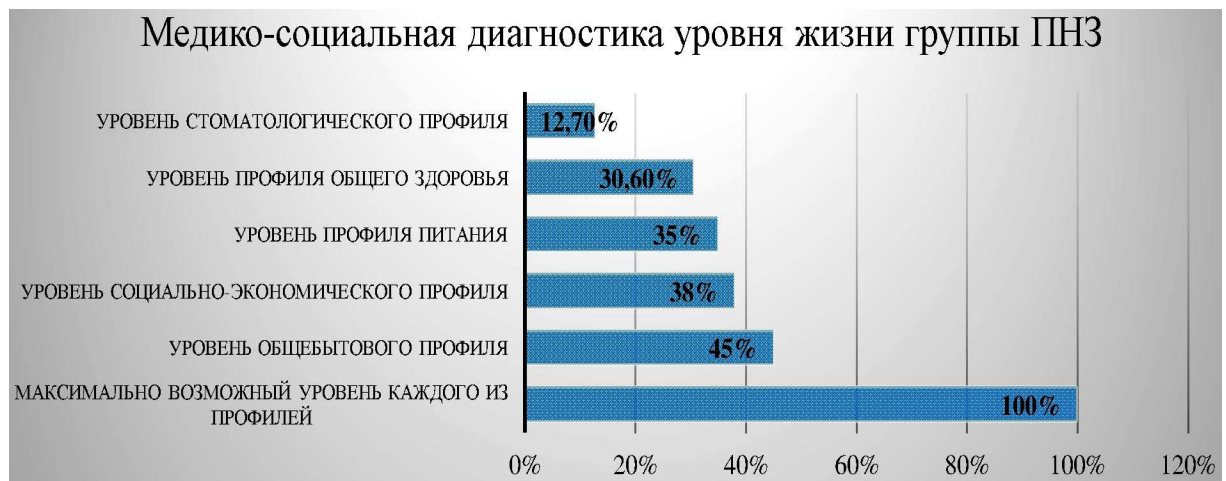


Рисунок 3.105 – Медико-социальная диагностика уровня жизни группы ПНЗ

Детализация исследования уровня жизни семей контрольной группы дало прямо противоположные результаты: все полученные значения не опускались ниже 76 %, а наиболее сильными «звеньями» стали профили «общего здоровья» и «социально-экономический» (92,4 % и 83,35 %) (рисунок 3.106). Самый низкий результат был получен по профилю «стоматологического здоровья» и составил 79,5 %, однако и этот показатель был значительно выше, чем в группе ПНЗ (в 6,2 раза). Сравнительная характеристика профилей уровня жизни семей обеих групп исследования приведена на рисунке 3.107.



Рисунок 3.106 – Медико-социальная диагностика уровня жизни КГ

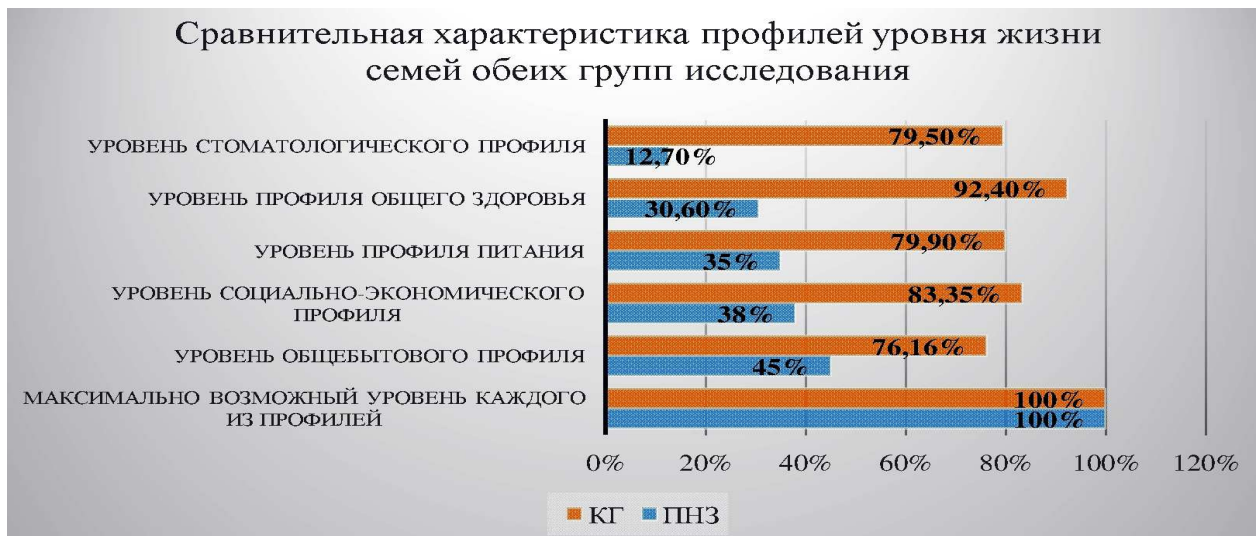


Рисунок 3.107 – Сравнительная характеристика профилей уровня жизни семей обеих групп исследования

Проводили анализ корреляционных связей между стоматологическими индексами КПУ и ОНI-S и суммарными баллами «отрицания» для отдельных профилей социально-экономического анкетирования двух возрастных групп пациентов с ПНЗ (таблица 3.29, рисунок 3.108, 3.109). Коэффициенты корреляции статистически значимы. Наибольшее значение коэффициента корреляции наблюдается для профиля «стоматологическое» здоровье (рисунок 3.108).

Анализ ситуации по количеству баллов, без детализации «вклада» каждого профиля в конечный результат, говорит о превышении уровня

жизни контрольной группы в 2,9 раза, в сравнении с основной группой исследования (рисунок 3.110). Существует еще достаточное количество различных показателей, характеризующих качество и уровень жизни населения, применительно к показателям здоровья, однако в этом исследовании удалось провести достаточно информативный социально-экономический «срез», позволяющий утверждать наличие чёткой и достоверной связи уровня жизни семей детей с психоневрологическими заболеваниями с уровнем стоматологической заболеваемости в этой группе.

Таблица 3.29 – Коэффициенты корреляции между стоматологическими индексами КПУ и ОНІ-S и суммарными отрицательными баллами для отдельных профилей социально-экономического анкетирования

Профиль	Коэффициент Спирмена	
	Индекс КПУ	Индекс ОНІ-S
«Стоматологического» здоровья	0,874	0,947
Социальные – экономический	0,871	0,943
Питания	0,852	0,925
«Общего» здоровья	0,831	0,889
Общебытовой	0,807	0,886

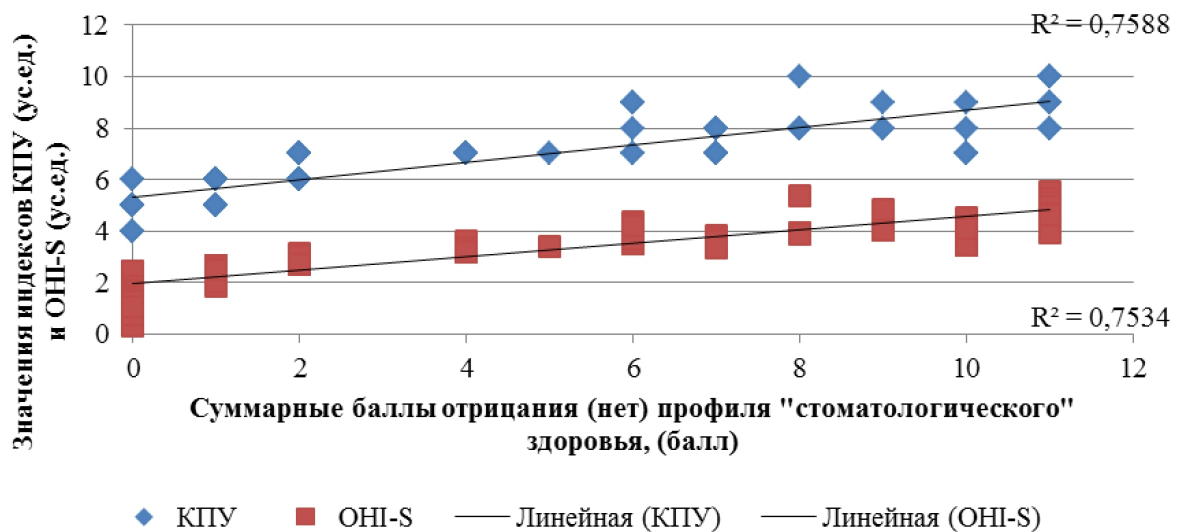


Рисунок 3.108 – Зависимость индексов КПУ и ОНІ-S от суммарного балла отрицания профиля «стоматологического» здоровья

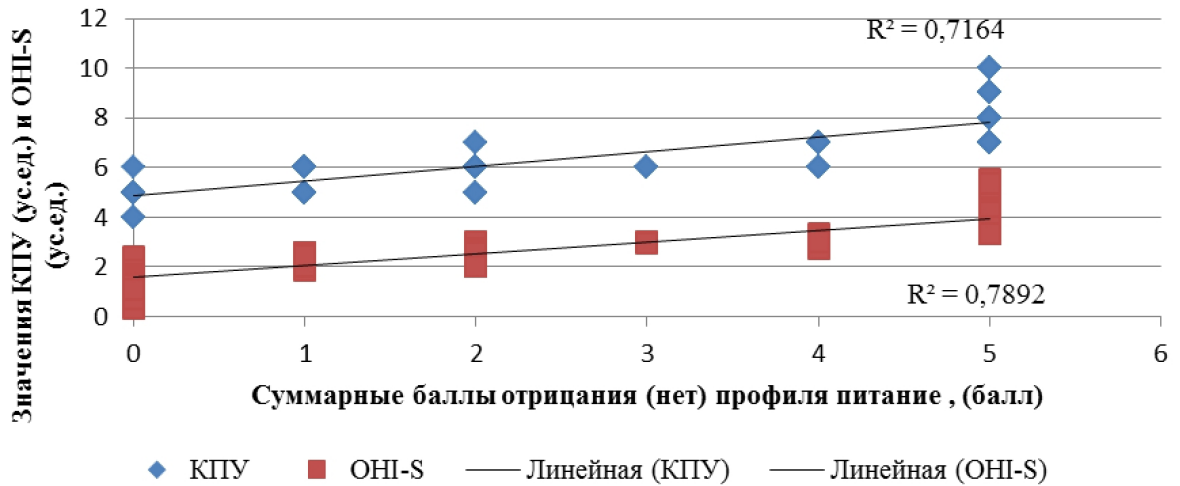


Рисунок 3.109 – Зависимость индексов КПИУ и ОНІ-S от суммарного балла отрицания профиля «общего» здоровья

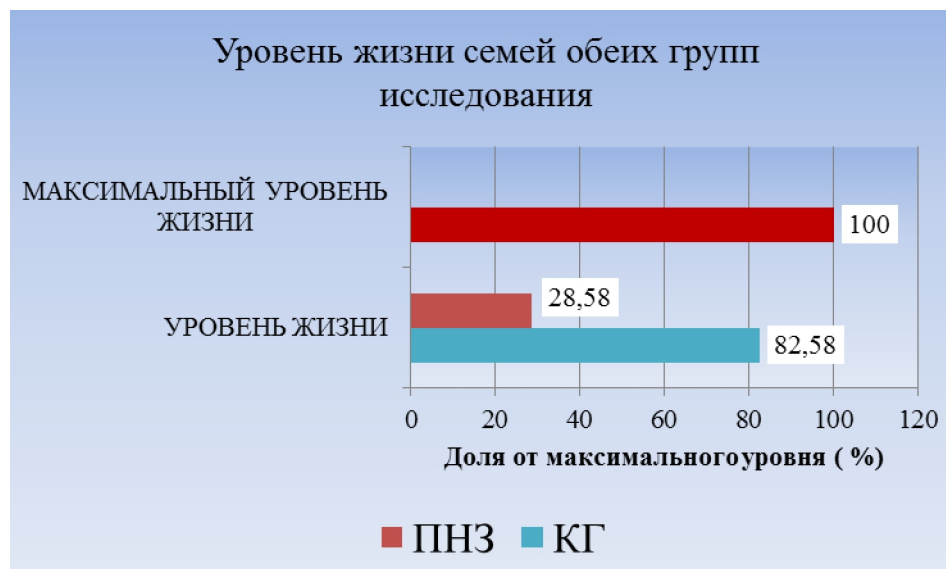


Рисунок 3.110 – Уровень жизни семей обеих групп исследований

3.5. Анализ фармакологической нагрузки (превалирующие группы препаратов для лечения психоневрологических заболеваний) по данным школьных медицинских карт

Большинство исследователей стоматологической заболеваемости детей с ПНЗ не учитывают факт интермиттирующего воздействия психотропных препаратов, дестабилизирующих вегетативную нервную систему и вызывающих метаболические нарушения, в том числе в полости рта.

Известно, что психотропные препараты способны вызывать ксеростомию, однако недостаточно исследований влияния этой группы лекарственных средств на pH, буферную емкость и скорость саливации у детей с ПНЗ. Так как состояние органов полости рта находится в прямой зависимости от среды их функционирования, в настоящем исследовании некоторые физические параметры ротовой жидкости (РЖ) у детей с ПНЗ соотносили с особенностями медикаментозного лечения коморбидной патологии в поиске взаимосвязи со стоматологической патологией. Настоящее исследование выявило высокие рейтинги интенсивности, распространенности и тяжести стоматологической заболеваемости у детей с ПНЗ, значительно превышающие аналогичные показатели контрольной группы. Анализ медицинских карт выявил преимущественно сочетанный характер всех видов коморбидных расстройств у детей ОГ, перечисленных в главе «*Материалы и методы*», что, несомненно, значительно отягощает психоневрологическую патологию у отдельно взятого пациента. Основные группы лекарственных препаратов и их представителей, наиболее часто фигурировавших в медицинской документации детей с ПНЗ, представлены в таблице 3.30. Медикаментозные назначения производились неврологами в соответствии с клинически рекомендуемыми терапевтическими дозировками, согласно возрастным показаниям, и в большем проценте случаев использовалась комбинация ниже приведенных лекарственных препаратов. По данным разных исследований, именно противэпилептические медикаменты (нормотимики) чаще других вызвали гипертрофические процессы в области кератинизированной десны. По нашим данным подавляющей части детей группы ПНЗ была назначена монотерапия нормотимиками, однако информация, полученная из медицинских карт некоторых пациентов, свидетельствовала о комбинации нескольких нормотимиков с разным механизмом действия (таблица 3.31). Несмотря на огромный прогресс в

лечении эпилепсии в последнее десятилетие, препарат фенитоин (дифенин) по-прежнему является ведущим в лечении судорожной активности. Фенитоин/вальпроат натрия/амлодипин – индуцированный чрезмерный рост десны – одно из наиболее часто встречающихся поражений десны, возникающее примерно у половины пациентов [Arya R. et al., 2011; Joshipura V., 2012; Dhalkari C.D. et al., 2014; Tripathi A.K. et al., 2015]. Бензодиазепины, в свою очередь, вызывают гипосаливацию и ксеростомию со снижением стимулированной скорости слюноотделения, что приводит к увеличению заболеваемости кариесом зубов [de Almeida, Patrícia Del Vigna et al., 2008; Niklander S. et al., 2017]. Патогенез такого эффекта до конца не ясен, однако большая часть авторов связывает возникновение гиперплазии в период приема противоэпилептических препаратов с такими факторами риска как возраст, дозы лекарств, генетические факторы, наличие воспаления десневого края, вызванное плохой гигиеной [Naik K.N. et al., 2015]. Одним из свойств, общих для нормотимиков, является то, что все они напрямую влияют на клеточный метаболизм кальция. Поскольку клеточная продукция коллагеназы модулируется притоком кальция, фибробласты, на фоне приёма нормотимиков, могут продуцировать неактивную форму коллагеназы, ответственную за увеличение внеклеточного матрикса. Недавние исследования предполагают, что эти нарушения, по-видимому, вызваны нарушением гомеостаза в синтезе коллагена и деградацией соединительной ткани десны, главным образом посредством ингибирования фагоцитоза коллагена фибробластами десны. Интегрины представляют собой большое семейство гетеродимерных трансмембранных рецепторов для молекул внеклеточного матрикса. Интегрин $\alpha 2\beta 1$ служит специфическим рецептором для коллагена типа I на фибробластах, и было показано, что интегрин $\alpha 2$ играет решающую роль в фагоцитозе коллагена. Актиновые филаменты, которые собираются из мономеров и олигомеров, участвуют в клеточном метаболизме коллагена после связывания с интегринами.

Таблица 3.30 – Лекарственные средства, преваляровавшие в лечении психоневрологических заболеваний у детей основной группы

Фармакологическая группа	Представители
Нейролептики	галоперидол, левомепромазин, хлорпромазин, клозапин, рисперидон, алимемазин, тиоридазин, перициазин
Транквилизаторы	диазепам, клоназепам, гидроксизин, адаптол
Антидепрессанты	амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, сертралин, флувоксамин
Нормотимики	фенитоин, фенобарбитал, вальпроевая кислота, карбамазепин, ламотриджин
Дегидратационные средства	диакарб
Ноотропы / церебропротекторы	(гамма-амино-бетафенилмасляной кислоты гидрохлорид (фенибут), магне вб, глицин, гамма-аминомасляная кислота (аминалон, гаммалон), пирацетам + циннаризин (фезам, омарон), тенотен детский, гопантеновая кислота, церебролизин, полипептиды коры головного мозга скота (кортексин)
Сосудистые препараты	кавинтон, циннаризин

Таблица 3.31 – Режим использования противоэпилептических препаратов детьми с психоневрологическими заболеваниями (%)

Режим использования	n	%
1 препарат	96	65,7
2 препарата	42	28,7
3 препарата	5	3,4
4 препарата	3	2,2
Общее количество детей, принимающих нормотимики	146	100

Однако с возрастом, процентное соотношение перечисленных препаратов (с точностью до 1 %) менялось в сторону преимущественного использования психотропных препаратов (нейролептиков, транквилизаторов, антидепрессантов, нормотимиков): у детей основной группы 7–12 лет доля психотропных препаратов составила 73 % от общего количества назначаемых лекарств (рисунок 3.111), в группе 13–17 лет показатель вырос до 91 % (рисунок 3.112).

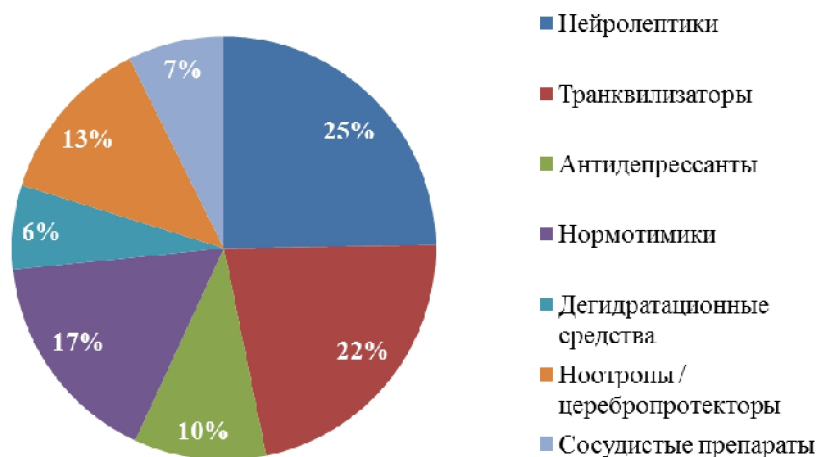


Рисунок 3.111 – Процентное соотношение разных лекарственных групп для лечения коморбидной патологии у детей группы ПНЗ 1 (%)

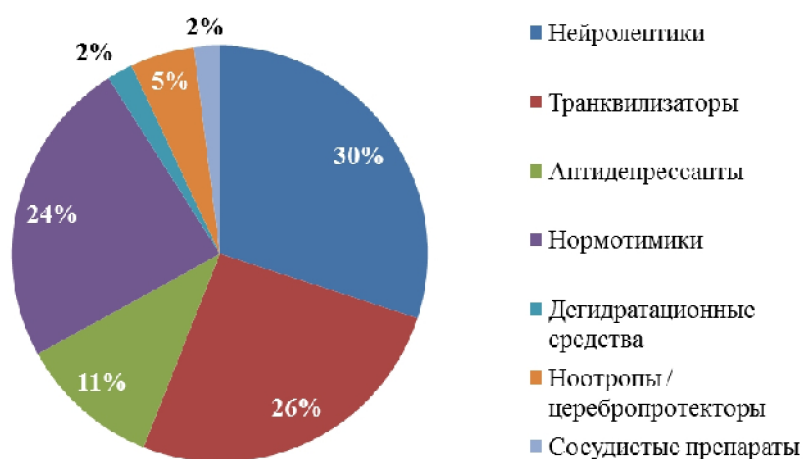


Рисунок 3.112 – Процентное соотношение разных лекарственных групп для лечения коморбидной патологии у детей группы ПНЗ 2 (%)

Скорость саливации (НСРЖ) у детей с ПНЗ 7–12 лет и 13–17 лет была ниже, чем в КГ: в 1,21 и 1,27 раза соответственно (таблица 3.32, 3.33). Снижение скорости слюноотделения в данном случае характеризуется как легкая степень ксеростомии, что приводит к нивелированию физиологических возможностей самоочищения ротовой полости.

Исследование водородного показателя РЖ и буферной емкости констатировало явления местного ацидоза в полости рта у детей основной группы (таблица 3.32, 3.33). И хотя в обеих возрастных группах детей с ПНЗ рН был снижен относительно референтных значений всего на 11,8 % и 13,4 % соответственно, буферная емкость была снижена уже на 48,4 % и

59,3 % ($p < 0,05$), что подразумевает достоверные хронические нарушения кислотно-щелочного равновесия на местном уровне у детей с ПНЗ.

Таблица 3.32 – Физические параметры ротовой жидкости у детей обеих групп (в возрасте от 7 до 12 лет)

Показатель	Единицы измерения	Группа	
		ПНЗ	КГ
Вязкость	отн.ед.	$2,39 \pm 0,26^*$	$2,24 \pm 0,25$
НСРЖ	мл/мин	$0,28 \pm 0,05^*$	$0,34 \pm 0,07$
pH	ед.	$6,54 \pm 0,41^*$	$7,01 \pm 0,39$

Примечание: $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы.

Таблица 3.33 – Физические параметры ротовой жидкости у детей обеих групп (в возрасте от 13 до 17 лет)

Показатель	Единицы измерения	Группа	
		ПНЗ	КГ
Вязкость	отн.ед.	$3,18 \pm 0,36^*$	$2,31 \pm 0,27$
НСРЖ	мл/мин	$0,26 \pm 0,07^*$	$0,33 \pm 0,09$
pH	ед.	$6,32 \pm 0,40^*$	$6,88 \pm 0,46$

Примечание: $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы.

Эти нарушения усугубляются высокой вязкостью РЖ и ксеростомией у детей с ПНЗ, в отличие от контроля (таблица 3.32, 3.33): вязкость слюны у детей основной группы 7–12 лет и 13–17 лет была выше в 1,52 и 2,18 раза в сравнении с референтными значениями ($p < 0,05$), что может обуславливать «неадекватный ответ» в форме развития патологии пародонта и твердых тканей зубов, а также снижения адаптационных возможностей полости рта.

Достоверно диагностированные ухудшения физических параметров ротовой жидкости имеют высокую степень ассоциативности от ПНЗ, лечения и стажа основного заболевания. Снижение скорости саливации, сдвиг в кислую сторону водородного показателя и увеличение вязкости ротовой жидкости можно рассматривать как предиктор стоматологической патологии у детей с ПНЗ. Ухудшение физических характеристик РЖ у детей с ПНЗ

можно объяснить воздействием специфической медикаментозной терапии, усугубляемой вегетативной дисфункцией, характерной для данной коморбидной патологии. Установлен факт регулярного использования лекарственных препаратов, причем с возрастом доля психотропных медикаментов возрастала, что может являться причиной значительного ухудшения физических ротовой жидкости.

Таким образом, следствием воздействия психотропных препаратов на функционирование полости рта может быть развитие метаболических осложнений, запускающих формирование, развитие и декомпенсацию стоматологической патологии.

3.6. Результаты антиоксидантной терапии при лечении стоматологических заболеваний у детей с психоневрологическими заболеваниями

В последние годы потенциальная роль окислительного стресса была подчеркнута в патогенезе психоневрологических заболеваний. Совокупность клинических и доклинических данных свидетельствует о том, что психические заболевания характеризуются более высоким уровнем окислительных биомаркеров и более низким уровнем антиоксидантных биомаркеров в мозге и периферических тканях, в том числе, в полости рта [Salim S., 2014; Kitajima H. et al., 2015; Smaga I. et al., 2015; Hassan W. et al., 2016]. Было установлено, что генетические и другие факторы вызывают повышение клеточных уровней активных форм кислорода, превышающих возможности механизма антиоксидантной защиты у пациентов с психическими заболеваниями. Эти факторы вызывают окислительное клеточное повреждение липидов, белков и ДНК, что приводит к аномальному росту и дифференцировке нейронов. Следовательно, присутствие антиоксидантов в протоколе лечения может повысить успешность лечения нервно-психических расстройств [Patel V. et al.,

2012; Pandya C.D. et al., 2012]. Ранее было выявлено, что дефекты функционирования про-/антиоксидантной системы на уровне ротовой полости у детей с ПНЗ можно квалифицировать как окислительный стресс в полости рта [Smaga I. et al., 2015]. Причем наиболее выражены были изменения в старшей возрастной группе, что говорит о прогрессивном характере ОС [Tóthová L. et al., 2017]. Также установлена прямая сильно выраженная корреляция между тяжестью стоматологической патологии и выраженностью проявлений ОС [Kochurova E.V. et al. 2017].

Соединения витамина Е могут различаться по биологической активности и биодоступности, а большинство клинических данных исследований у детей доступны лишь для эфиров α -токоферола или токоферола. Современные рекомендации основаны на количественном выражении витамина Е в миллиграммах, но для уточнения дозы следует учитывать происхождение токоферола (натуральный или синтетический) и цель использования [Mehvari J. et al. 2016]. Для коррекции метаболических нарушений вследствие ОС рекомендовано ориентироваться на верхний допустимый уровень потребления токоферола, не представляющий опасности развития отрицательных воздействий [Maria Pacifici G., 2016]. Витамин С имеет огромное значение для правильного функционирования нервной системы, и его основная роль в мозге заключается в его участии в антиоксидантной защите. Внутриклеточный витамин С помогает поддерживать целостность и функционирование нескольких процессов в центральной нервной системе (ЦНС), включая созревание и дифференцировку нейронов, образование миелина, синтез катехоламинов, модуляцию нейротрансмиссии и антиоксидантную защиту. Важность витамина С для функции ЦНС была доказана тем фактом, что целенаправленная делеция ко-переносчика натрия-витамина С у мышей приводит к широко распространенному кровоизлиянию в мозг и смерти в первый день после родов [Hassan W. et al., 2016]. Поскольку неврологические

заболевания характеризуются повышенным образованием свободных радикалов, а самые высокие концентрации витамина С в организме обнаруживаются в мозге и нейроэндокринных тканях, предполагается, что витамин С может изменить течение неврологических заболеваний и проявить потенциальную терапевтическую роль [Hassan W. et al., 2016].

За последние несколько десятилетий ученые обнаружили, что дефицит витаминов С и Е может привести к моторному дефициту, когнитивным нарушениям и нарушениям поведения, в то время как их включение в схему лечения обладает потенциальным профилактическим и терапевтическим воздействием на психические заболевания [Ambrogini P. et al., 2016]. В ряде публикаций было показано, что при психоневрологической патологии уровни витамина С и Е в плазме и моче были заметно снижены относительно контроля [Pandya S.D. et al., 2012]. Хотя несколько исследований подтверждают возможную роль витамина С в борьбе с психическими расстройствами, необходимы дополнительные исследования для ускорения знаний и изучения механизма в этой области. В связи с этим, очевидной необходимостью являются научный анализ клинических эффектов природных и синтетических антиоксидантов и подбор иных лекарственных средств, способных защитить метаболические процессы от последствий гипоксии [Traber M.G. et al., 2011]. Также, существуют данные о том, что витамин Е способен усиливать эффекты антиконвульсантов, которые, в свою очередь, способны снижать уровень токоферола в плазме [Carocho M. et al., 2013]. Однако при выборе терапевтической дозы витамина Е, необходимой для коррекции ОС исследователи сталкиваются с рядом противоречий, причинами которых являются: различные рекомендуемые уровни потребления; отличия между натуральными и синтетическими формами токоферола; оперирование различными единицами измерения витамина Е. По данным Westergren T. и Kalikstad B. (2010) рекомендуемыми регулярными дозами витамина Е считаются 2,8 МЕ/кг/сут (максимум 7 МЕ/кг/сут), а Parisotto E.V. и соавт. (2014)

считает эффективными дозы витамина С 500 мг/сут и витамина Е 400 мг/сут у детей от 3 до 12 лет для антиоксидантной терапии при синдроме Дауна [Westergren T. et al., 2010; Parisotto E.B. et al., 2014]. Schurks M. и соавт. (2010) на основании метаанализа рандомизированных контролируемых исследований считает допустимым суточным верхним уровнем потребления для α -токоферола у детей 1–3 лет 200 мг, 4–8 лет 300 мг, 9–13 лет 600 мг, 14–18 лет 800 мг, 19 лет и старше 1000 мг [Schurks M. et al., 2010]. Поэтому выбор терапевтической дозы для реализации максимального антиоксидантного эффекта не следует основывать на показателях физиологической суточной потребности витаминов. Lott I.T. (2012) показал, что антиоксидантная терапия в комбинации витаминов Е и С эффективна и безопасна для пациентов с синдромом Дауна, а их комбинированное использование способствует усилению активности витамина Е [Lott I.T., 2012]. Альфа-токоферол при ежедневных дозах 200 мг в течение пяти месяцев демонстрирует нейропротекторные эффекты, что может быть полезным при антиоксидантной терапии стоматологической патологии у пациентов с ПНЗ [Ambrogini P. et al., 2016]. Решение этого вопроса очень важно для понимания этиологии и патогенеза нарушений метаболизма при окислительном стрессе на всех уровнях и, как следствие, для формирования инновационных методов лечения. В связи с этим очевидна необходимость исследования эффективности антиоксидантной терапии в составе комплексного лечения стоматологической патологии у детей с ПНЗ. В данном сегменте исследования оценивали динамику маркеров окислительного стресса ротовой жидкости детей с психоневрологической патологией после пероральной антиоксидантной терапии витаминами С и Е.

Из группы ПНЗ участниками стали 72 ребёнка (7–12 лет и 13–17 лет). Критериями включения детей с ПНЗ в данный сегмент исследования являлись исключение патологии со стороны желудочно-кишечного тракта и отсутствие на момент исследования в схеме лечения антигипоксантов и ноотропных препаратов. Основные группы лекарственных препаратов и их представителей,

наиболее часто фигурировавших в медицинской документации детей с ПНЗ, были представлены: нейролептиками (галоперидол, левомепромазин, хлорпромазин, клозапин, рисперидон, алимемазин, тиоридазин, перициазин); транквилизаторами (диазепам, клоназепам, гидроксизин, адаптол); антидепрессантами (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, сертралин, флувоксамин); нормотимиками (фенитоин, фенобарбитал, вальпроевая кислота, карбамазепин, ламотриджин); дегидратационными средствами (диакарб). В схеме лечения детей ОГ на период исследования не присутствовали ноотропы и антигипоксанты, которые могут обладать антиоксидантным эффектом (лечение этими видами лекарственных средств было прекращено как минимум за 6 месяцев до настоящего исследования). Также известно, что два препарата из группы антидепрессантов обладают невыраженным антиоксидантным эффектом (Мексиприм и Пароксетин), однако эти лекарственные средства не фигурировали в назначениях психоневрологов у детей основной группы и их периферическое антиоксидантное действие не считается доказанным. Указанные в документации схемы лечения соответствовали клинически рекомендуемым терапевтическими дозировками в соответствии с возрастом и в большем проценте случаев использовалась комбинация нижеприведенных лекарственных препаратов. Все родители/опекуны получили информацию об исследовании и подписали информированное согласие.

На старте исследования у детей группы ПНЗ оценивали уровни маркеров ОС в образцах РЖ. При выявлении ОС в РЖ назначали витамин С (аскорбиновая кислота) и витамин Е (токоферол) ежедневно в течение четырёх месяцев. Выбор указанных препаратов обоснован, во-первых, наличием синергизма между ними, что позволяет не превышать безопасные дозы без потери эффективности воздействия. Во-вторых, оптимальностью соотношения «эффективность-безопасность» витаминов С и Е, являющихся природными эндогенными веществами, доступными в приобретении без рецепта и с минимальными финансовыми затратами для семей детей-участников

исследования [Miller S.L. et al., 2012; Kitajima H. et al., 2015; Hassan W. et al., 2016]. Также указанные природные антиоксиданты не имеют возрастных ограничений и рекомендованы национальным руководством «Педиатрия» (2009) для нормализации метаболических процессов в ЦНС. Более выраженный эффект можно получить при добавлении к указанному сочетанию витамина А (ретинола), однако исследование проводилось в летний период, что представляет определённые ограничения для его приёма внутрь в связи с риском фотосенсибилизации кожи. Дозировки для участников исследования определялись в соответствии с клиническими рекомендациями по назначению витаминов С и Е, приведёнными в национальном руководстве «Педиатрия». Дозы для детей 7–12 лет составили: токоферол 300 мг/сут, аскорбиновая кислота 250 мг/сут (1 раз в сутки); для детей 13–17 лет доза аскорбиновой кислоты не менялась, а количество токоферола увеличили до 400 мг/сут (раз в сутки) [Traber M.G. et al., 2011; Parisotto E.V. et al., 2014; Mehvari J. et al., 2016]. Для аскорбиновой кислоты была выбрана лекарственная форма драже, содержащая 50 мг активного вещества, а для токоферола – капсулы, содержащие 100 мг альфа-токоферола ацетата. Через четыре месяца провели повторный забор образцов слюны для тестирования на предмет изменений антиоксидантного статуса ротовой жидкости (РЖ). Ключевыми биохимическими маркерами ОС в данном исследовании выступили: активность КАТ (каталазы) и СОД (супероксиддисмутаза), показатели интенсивности свободнорадикального окисления (хемилюминесценции), позволяющие рассчитывать ИПФФАРЗ (интегральный показатель функционирования ферментов антирадикальной защиты). В процессе исследования проявлений возможных побочных эффектов вследствие приёма витаминов С и Е не было выявлено у 100 % детей ОГ. Стартовое исследование образцов РЖ выявило значительные изменения показателей основных маркеров ОС у детей с ПНЗ: повышение активности КАТ в 1,4 раза, активности СОД в 1,8 раза, максимума вспышки хемилюминесценции в 4,2 раза, площади хемилюминесценции

в 2,1 раза и снижение интегрального показателя ИПФФАРЗ в 3,7 раза в сравнении с референтными возрастными значениями ($p < 0,05$). После антиоксидантной терапии активность ферментов АОЗ и показателей состояния низкомолекулярного звена значительно уменьшалась, максимально приближаясь к референтным значениям со снижением активности КАТ на 16,5 %, активности СОД на 33,8 %, максимума вспышки хемилюминесценции на 66,4 % и площади хемилюминесценции на 42,6 % ($p < 0,05$). Значение интегрального показателя ИПФФАРЗ после антиоксидантной терапии у детей с ПНЗ возрастало в 3,8 раза (таблица 3.34).

Таблица 3.34 – Интенсивность свободнорадикального окисления и состояние ферментативного звена антиоксидантной защиты ротовой жидкости у детей с психоневрологическими заболеваниями

Показатели АО	Единицы измерения	Дети с ПНЗ	
		До АО	После АО
		М ± σ	М ± σ
КАТ	(мкмоль·мин ⁻¹ г(белка) ⁻¹)	40,6 ± 5,4	33,95 ± 3,7
СОД	(акт.·г(белка) ⁻¹)	29,9 ± 3,7	19,95 ± 3,5
ИПФФАРЗ	(усл.ед. КАТ/СОД)	27,7 ± 12,1	105,2 ± 26,4
МаксВХЛ	(у.е.)	0,146 ± 0,029	0,049 ± 0,006
ПлХЛ	(у.е.)	0,284 ± 0,023	0,163 ± 0,007

Примечание: $p < 0,05$ при сравнении с референтными показателями; КАТ – каталаза; СОД – супероксиддисмутаза; ИПФФАРЗ – интегральный показатель функционирования ферментов антирадикальной защиты; МаксВХЛ – максимум вспышки хемилюминесценции; ПлХЛ – площадь хемилюминесценции, референтное значение активности супероксиддисмутаза в возрастном диапазоне от 7 до 17 лет – $16,5 \pm 2,4$ ед.·л⁻¹/(1 мг белка), референтное значение площади хемилюминесценции в возрастном диапазоне от 7 до 17 лет – $0,134 \pm 0,013$ усл. ед., референтное значение активности каталазы в возрастном диапазоне от 7 до 17 лет – $28,7 \pm 4,5$ ммоль·мин⁻¹·л⁻¹/(1 мг белка), референтное значение ИПФФАРЗ в возрастном диапазоне от 7 до 17 лет – $101,9 \pm 19,8$ усл. ед., референтное значение максимума вспышки хемилюминесценции в возрастном диапазоне от 7 до 17 лет – $0,035 \pm 0,016$ усл. ед.

Таким образом, антиоксидантная терапия комбинацией витаминов Е и С на протяжении 4 месяцев ежедневного применения восстанавливает активность каталазы, СОД и интегрального показателя функционирования ферментов

антирадикальной защиты ИПФФАРЗ до цифр, близких к референтным возрастным значениям, тем самым снижая уровень ОС ($p < 0,05$). Спектр психотропных лекарственных препаратов, используемых детьми с ПНЗ в период оценки динамики биохимических маркеров ОС на фоне ежедневного приёма витаминов С и Е, не мог влиять на полученные результаты исследования в силу отсутствия у них антиоксидантных эффектов. Учитывая отсутствие абсолютных возрастных противопоказаний, доступную стоимость и потенциальную терапевтическую роль при лечении психоневрологических заболеваний, витамины Е и С могут быть рекомендованы у детей с ПНЗ в возрасте от 7 до 17 лет в составе комплексной терапии для снижения уровня окислительного стресса в полости рта.

Приведенные данные обосновывают необходимость более широкого включения антиоксидантов в комплексную терапию стоматологических заболеваний у детей с ПНЗ. Выбор лекарственного средства, суточная доза и длительность применения переменны и зависят от вида патологии и степени распространенности и тяжести процесса. Дальнейшие исследования, касающиеся поиска эффективных возрастных дозировок и возможностей применения природных антиоксидантов в раннем детском возрасте, необходимы для разработки рекомендаций с высоким уровнем доказательности для лечения и профилактики стоматологической патологии у детей с ПНЗ.

3.7. Разработка и тестирование системы «Визуальных нарративов» – коммуникативного сегмента адаптации детей с психоневрологическими заболеваниями к стоматологическому лечению

Грамотное и эффективное стоматологическое лечение детей с различными видами психоневрологических заболеваний обязывает к глубокому пониманию поведенческого и соматического профиля таких пациентов. Коморбидные состояния обладают взаимоиндукционными

способностями и обоюдным патоморфозом, что вполне объясняет прямую корреляцию степени тяжести стоматологической заболеваемости со стажем ПНЗ. Попытки отечественных исследователей оценить качество и эффективность стоматологической помощи детям с ПНЗ привели к чёткому осознанию крайне низкого уровня стоматологического лечения, получаемого, в основном, по системе ОМС. Такой результат обусловлен принципами работы обязательного медицинского страхования в рамках существующих стандартов оказания стоматологической помощи детям. Однако все последние отечественные и зарубежные исследования, лежащие в плоскости поиска паттерна качества и эффективности стоматологической помощи исследуемому контингенту, пришли к единой формуле: «детям с особыми потребностями – особые стандарты оказания помощи». Спектр необходимой стоматологической патологии детям с ПНЗ разнообразен и значителен, а процесс лечения столь сложен или невозможен, что возникает необходимость разработки особого стоматологического менеджмента для детей с особыми потребностями.

Основной проблемой, влияющей на низкий уровень стоматологического комплаенса у детей с ПНЗ, выявленный в более ранних совместных исследованиях [Волобуев В.В., 2017], был и остаётся низкий уровень интеллекта участников основной группы исследования. Детские психологи считают, что интуитивное распознавание рисунков и фотографий и моделирование своих действий в соответствии с сюжетом является одной из особенностей детского возраста, к особенностям детского возраста. Существует концепция эффективного представления визуальной информации, однако особенности восприятия, а точнее уровень понимания информационного посыла, заложенного в картинке/схеме связан с физиологическими, психологическими и интеллектуальными возможностями индивидуума. В связи с этим, в рамках настоящей работы была разработана система «Визуальных нарративов» 3-х типов, являющихся частью коммуникативного сегмента

адаптации детей с психоневрологическими расстройствами к стоматологическому лечению. Суть предложенной системы «Визуальных нарративов» первых 2-х типов, для домашнего использования, заключалась в дроблении необходимого сложного навыка на мелкие блоки. Вначале ребенок осваивает отдельное действие, которые после соединяются в более сложный навык. Родитель/опекун управляет процессом освоения. Полностью освоенным навык считается в случае его безошибочного выполнения в 80 % случаев вне зависимости от ситуации. Визуальный нарратив для клинического применения использовался стоматологом на адаптивных приемах с целью графического объяснения планируемых к проведению манипуляций.

Качество восприятия графических изображений и степень их понимания, безусловно, зависит от базового уровня IQ и качества иконичности рисунка, причём психологами доказаны более широкие познавательные и эмоциональные возможности цветных изображений. Учитывая, что термин «понимание» реализуется через процессы «мышления», степень сохранности которого у детей с ПНЗ крайне низкая, на качество понимания графических изображений будет влиять степень их сложности. В связи с этим, при создании 3-х базовых комплектов нарративов, соблюдался ряд особенностей, построенных на понимании особенностей психики детей с ПНЗ, а также на базовых правилах эффективного дизайна «информационных инструментов» (получен приоритет и регистрационный № заявки на изобретение 2018142057/14(070110) от 30.11.18., а также уведомление о положительном результате формальной экспертизы от 22.01.19 «Способ обучения детей с психоневрологическими расстройствами подготовке к санации полости рта»):

1. Простота сюжета с явным смыслом (понятен «с первого взгляда»).
2. Минимальное количество объектов, задействованных в сюжете одной картинке.
3. Минимальное количество «деталей» на картинке.
4. Использование символов «простых» эмоций в сюжете, преимущественно, положительных.

5. Компактность сюжета по форме и содержанию, воспроизведение которого возможно за 5 секунд осмысления ребенком с нормальным уровнем интеллекта (принцип «посмотри – воспроизведи»).

6. Изображение должно быть полностью лишено текста.

7. Единая цветовая гамма всех изображений и единый графический формат (разрешение 2000px × 2000px (300 dpi), формат .png, цветовая палитра Adobe RGB, изображения растровые, отрисованные с помощью графического планшета Intuos PRO L, программа Adobe Photoshop CC).

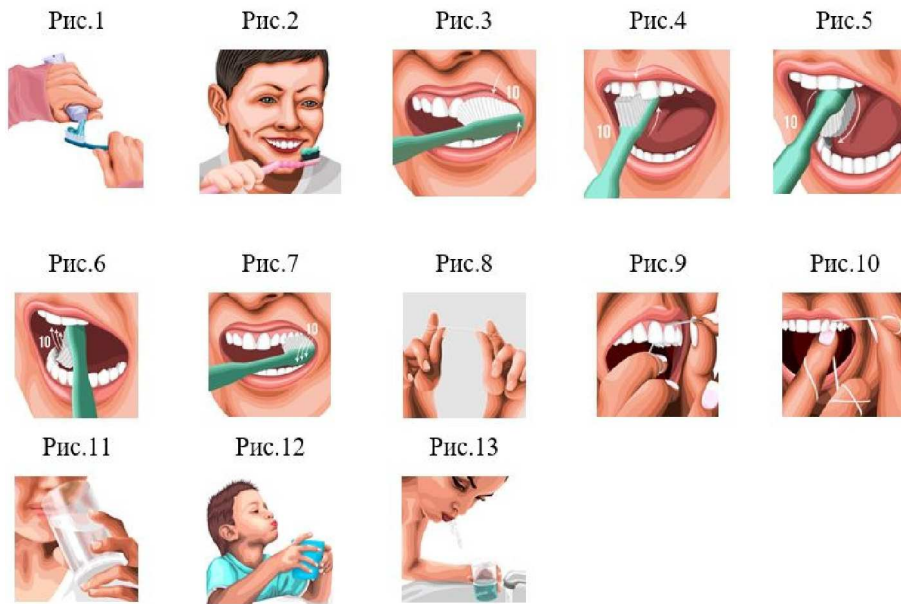
Предложенный комплекс нарративов для детей с ПНЗ рекомендовано использовать в совокупности с дополнительными комментариями родителей, облегчающими объединение отдельных элементов материала в интегральный образ. Базовые нарративы – это последовательность событий в картинках, помещённых в отдельные рамки, каждая из которых выхватывает момент времени и действий/событий (рисунок 3.113):

1. Визуальный нарратив «Гигиена полости рта» – пошаговая инструкция по самостоятельной чистке зубов. Комплект предназначен для родителей и детей (использовать в домашних условиях).

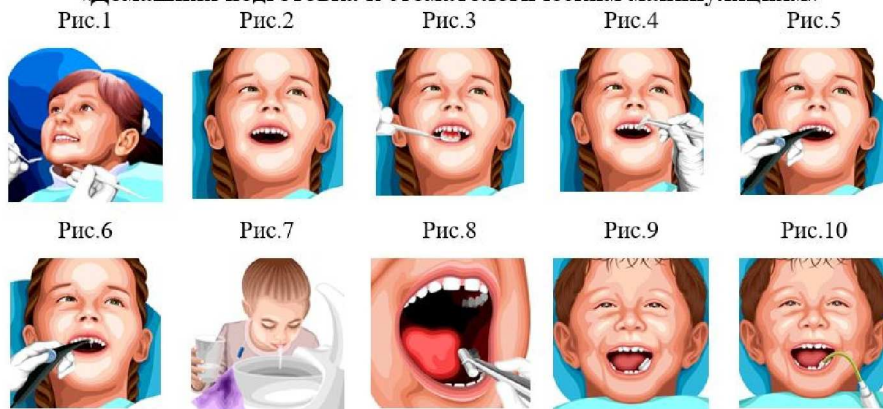
2. Визуальный нарратив «Домашняя подготовка к стоматологическим манипуляциям» – детально знакомит с объёмом требований врача к пациенту во время лечения и позволяет ребёнку с ПНЗ в домашних условиях с участием родителей усвоить основные принципы взаимодействия со стоматологом, сформировать адекватную реакцию на стоматологические манипуляции и требования стоматолога. Комплект предназначен для родителей и детей (использовать в домашних условиях).

3. Визуальный нарратив «Стоматологическое лечение» – подробное ознакомление в домашних условиях с предстоящими основными стоматологическими манипуляциями и возможными способами лечения. Комплект предназначен для стоматолога (использовать в условиях клиники).

Визуальный нарратив № 1 «Гигиена полости рта»



**Визуальный нарратив № 2
«Домашняя подготовка к стоматологическим манипуляциям»**



Визуальный нарратив № 3 «Стоматологическое лечение»

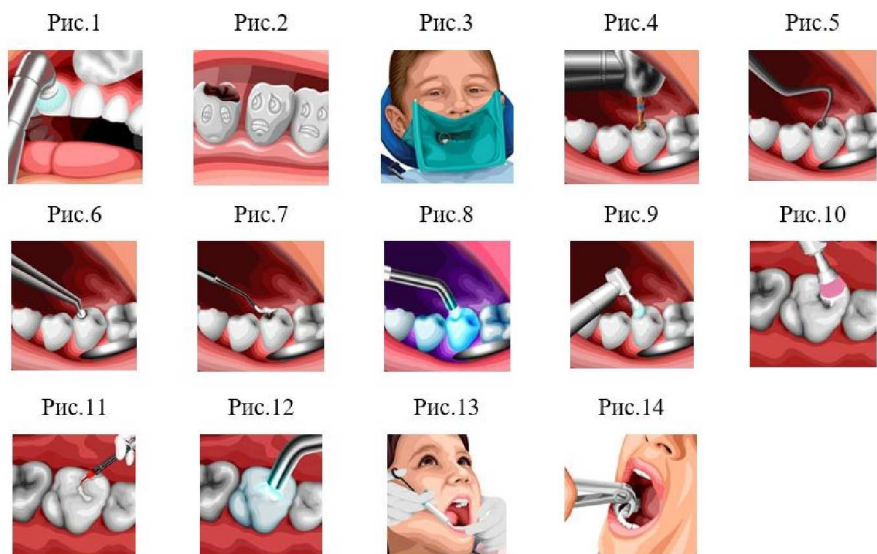


Рисунок 3.113 – Базовые визуальные нарративы

В базовых нарративах представлен весь необходимый объем информации, необходимый для приобретения минимальных навыков взаимодействия со стоматологом. Комплекты изображений могут иметь место как в печатной форме (рисунок 3.114), так и в электронной, например, возможно создание специальных приложений для iPad.

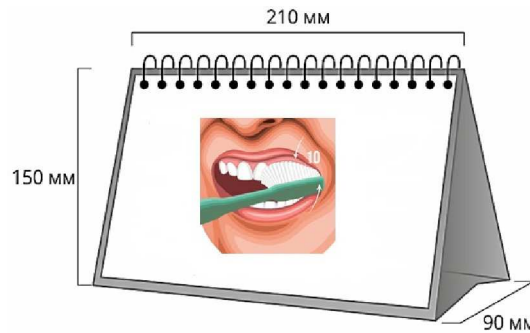


Рисунок 3.114 – Внешний вид отдельно взятого визуального нарратива по типу «Домика» с перекидными ламинированными листами

Изображения совершенствовались в течение года сначала в среде учащихся 1-х классов без психоневрологических расстройств в соответствии с принципом «посмотри – воспроизведи». Полученный результат (безошибочное правильное воспроизведение сюжета детьми без ПНЗ за 15 секунд осмысления картинки) продолжил тестирование среди учеников коррекционной начальной школы VIII типа (дети группы ПНЗ) и дополнительно был подвергнут 3-х кратной коррекции.

Технология использования нарративов в клинической практике выглядела следующим образом: на этапе первичной консультации родителей и оформления амбулаторной стоматологической карты пациента с акцентом на анамнез ПНЗ и описание эпизодов стоматологического лечения в прошлом производится выявление в разговоре с родителями отрицательных и положительных триггерных факторов ребенка с ПНЗ, влияющих на поведенческие реакции.

Далее производится инструктаж родителей (устно с письменным комментарием) для домашнего обучения навыкам стоматологической направленности (поведение и ответные действия ребенка в кресле

стоматолога, процедура самостоятельной (или с помощью родителей) чистки зубов). Предоставляются необходимые образовательные материалы (комплект базовых нарративов № 1 и № 2 по всем этапам планируемых стоматологических манипуляций) для ребенка с ПНЗ. Далее производится подготовка детей в домашних условиях, в результате которой происходит программирование (родителями) поведения ребенка с ПНЗ для выработки навыков усидчивости (приветствуется любая, допустимая общепринятыми нормами форма воздействия, определяемая родителем) и ликвидация фобии «открыть рот» для стоматологических манипуляций (ежедневно, не менее 15 минут в день в течение 2 недель): обучение (родителями) навыкам гигиены полости рта и адаптация к «стоматологической среде» и всем предстоящим манипуляциям с использованием комплектов № 1 и № 2 по принципу «Визуальное изучение рисунка ребенком – объяснение родителя сюжета рисунка – выполнение действия, изображённого на рисунке, ребенком». Далее, после 2-х недельной подготовки дома, с ребенком проводят подготовительные занятия по тем же принципам в клинике, знакомя с особенностями предполагаемых стоматологических манипуляций на долечебном этапе (занятие проводится в течение 1 часа, кратностью 8 раз, 2 раза в неделю, в течение 1 месяца) и с задействованием врачебной техники (стоматологической установки) и инструментария.

Оценка эффективности домашнего взаимодействия родителей / опекунов с детьми с ПНЗ и с использованием комплекта № 1 в течение 2 месяцев проводилась на части группы детей с ПНЗ 7–12 лет ($n = 35$) по динамике пародонтальных индексов (таблица 3.35). Количество участников данного теста обусловлено желанием и готовностью родителей/опекунов следовать требованиям исследования.

В число участников вошли дети с практически всеми исследуемыми нозологическими единицами психоневрологических заболеваний, за исключением тяжелой степени УО и ДЦП с выраженными двигательными нарушениями. Результат использования комплекта нарративов № 1 (таблица

3.35) в течение 2 месяцев свидетельствует о значительном улучшении гигиены полости рта до уровня «удовлетворительная», снижении воспалительного процесса в области маргинальной десны по индексу РВІ (кровоточивость) в 2,4 раза и уменьшении индекса РМА в 1,5 раза, что интерпретируется как пограничные значения легкого и средней тяжести гингивита.

Таблица 3.35 – Динамика состояния пародонта детей с психоневрологическими расстройствами при использовании Визуальных нарративов (комплект № 1)

Показатель	Группа исследования (М ± σ) (n = 35)	
	ПНЗ 1 до использования	ПНЗ 1 после использования
РМА, %	39,89 ± 5,6*	27,01 ± 4,1*
ОНИ-S, усл.ед.	2,81 ± 0,3*	1,32 ± 0,6*
РВІ, баллы	2,78 ± 0,8*	1,12 ± 0,3*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению со средними значениями обеих контрольных групп (КГ); σ – среднеквадратичное отклонение; РМА – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс; ОНИ-S – индекс гигиены; РВІ – индекс кровоточивости десневой борозды.

Оценка эффективности использования комплектов № 2 и № 3 производилась экспресс-методикой с использованием модифицированной визуально-аналоговая шкалы оценки эмоционального компонента стоматологического лечения детьми с психоневрологическими заболеваниями. Группа участников осталась прежняя, дети с ПНЗ 7–12 лет в количестве 35 человек. Стартовый «срез» проводился до использования комплектов нарративов, сразу после первичного обследования, с целью определения эмоционального компонента стоматологического лечения, используя предельно простой критерий привлекательности: «нравится-не знаю-не нравится». В качестве группы сравнения использовались результаты аналогичного тестирования у сопоставимого количества детей той же группы и того же возраста, родители которых отказались от использования визуальных нарративов для адаптации к лечению в домашних условиях ввиду «занятости и отсутствия времени». Учитывая интеллектуальный дефицит, как

сопутствующий фактор всех участников группы ПНЗ, детям предлагалось перед приёмом и в конце стоматологического приёма выбрать наиболее подходящий сиюминутным эмоциям смайл из трех возможных вариантов (рисунок 3.115). Финальный «срез» проводился в обеих группах в конце плановой санации: до и после завершающего стоматологического приёма. Кодировка критериев: «нравится» – 3 балла, «не знаю» – 2 балл, «не нравится» – 1 балл. Максимальный общий балл 3 прямо пропорционален максимальной «привлекательности» стоматологического лечения.

Следует отметить, что чрезмерная простота критериев и вариантов выбора была обусловлена интеллектуальными особенностями основной группы исследования.



Рисунок 3.115 – Модифицированная визуально-аналоговая шкала оценки эмоционального компонента стоматологического лечения детьми с психоневрологическими заболеваниями

Таблица 3.36 – Средние значения эмоционального компонента ($M \pm \sigma$) стоматологического лечения у детей с ПНЗ 7–12 лет в зависимости от применения адаптационных технологий

Группы сравнения	До применения (баллы)		После применения (баллы)	
	перед лечебным приёмом	после лечебного приёма	перед лечебным приёмом	после лечебного приёма
Дети, использовавшие визуальные нарративы (n = 35)	1,8 ± 2,3	1,6 ± 2,2	1,8 ± 2,1	2,9 ± 2,2*
Дети, НЕ использовавшие визуальные нарративы (n = 35)	2,5 ± 2,6	1,4 ± 2,4	1,6 ± 2,9	1,4 ± 3,2

Примечание: * – статистически значимое отличие значения компонента от значений компонента «до применения» технологий перед и после приема и от значений компонента «после применения» перед приемом для детей, использовавших визуальные нарративы ($p < 0,05$).



Рисунок 3.116 – Значения эмоционального компонента у детей с ПНЗ 7–12 лет в зависимости от участия адаптационных технологий: * – статистически значимое отличие от остальных значений компонента для детей, использовавших визуальные нарративы

Приведённые выше рисунок 3.116 и таблица 3.36 наглядно демонстрируют исходные (стартовые) показатели эмоционального компонента («привлекательности») стоматологического лечения у детей с ПНЗ 7–12 лет перед плановой санацией полости рта. Причём, в обоих случаях, при тестировании перед плановой санацией, данный показатель после стоматологического приёма снижается в среднем в 1,7 раза. Однако в группе детей, использовавших для домашней адаптации к стоматологическому приёму визуальные нарративы, через 2 месяца показатель «привлекательности» стоматологического лечения при финальном тестировании, после завершающего приёма санации полости рта оказался даже выше исходных цифр. В группе детей, не использовавших визуальные нарративы для адаптации, финальный «срез» перед последним стоматологическим приёмом показал результат, в 1,5 раза ниже исходных цифр, а после завершающего санацию стоматологического приёма

показатель «привлекательности» лечения снизился еще больше и достиг первоначальных стартовых цифр. Подобная диагностика позволяет утверждать, что применение такого способа адаптации к стоматологическому лечению у детей с ПНЗ позволяет повысить медицинский комплаенс и эффективность стоматологического лечения посредством улучшения качества взаимоотношений в системе «врач – ребенок с ПНЗ».

3.8. Исследование роли полиморфных вариантов генов цитокинов в развитии кариеса зубов у детей основной и контрольной группы исследования

Роль цитокинов в патогенезе кариеса зубов не ясна, однако некоторые исследования показали, что компоненты *S. mutans*, ведущей бактерии-инвайдера, стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов [Cogulu D. et al., 2015]. Система интерлейкина 1 играет важную роль в защите от микробной колонизации, инфекции и злокачественной трансформации. Ген антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN) кодирует белок, принадлежащий к семейству цитокинов IL1 и функционирует как конкурентоспособный ингибитор в регуляции провоспалительной активности, индуцированной IL1. Описано вариабельное количество tandemных повторов (VNTR) с субъединицей в 86 bp (rs2234663), присутствующих в интроне 2 гена IL1RN и выявлено шесть аллелей, среди которых присутствует короткий аллель с двумя повторами (VNTR/2) и длинные аллели (VNTR/L), содержащие от 3 до 6 повторов. 86-bp VNTR полиморфизм привлек большой интерес исследователей. Установлено, что провоспалительный иммунный ответ индивидуумов, гомозиготных по аллелю VNTR/2 IL1RN более продолжительный и более сильный по сравнению с носителями других VNTR генотипов по гену IL1RN [Witkin S.S. et al., 2002]. В этой связи влияние аллеля VNTR/2 IL1RN широко изучали при различных заболеваниях, включая

аутоиммунные [Witkin S.S. et al., 2002; Fang F. et al., 2016]. В частности, изучали роль этого маркера при развитии сепсиса и смертности от этого заболевания. Проведен метаанализ по изучению роли данного маркера, который объединил шесть обширных исследований, включивших 1731 случая сепсиса и 2199 случаев контроля, с тем, чтобы обеспечить более надежные выводы о влиянии 86-bp VNTR IL1RN на риск развития сепсиса и возможной роли в смертности от этого заболевания [Fang F. et al., 2016]. В результате метаанализа выявлена роль 86-bp VNTR полиморфизма гена IL1RN в развитии сепсиса, но не в смертности от него, причем в качестве аллеля риска установлен аллель VNTR/2 [Fang F. et al., 2016]. Изучена роль 86-bp VNTR полиморфизма гена IL1RN и полиморфных вариантов других цитокинов в развитии кариеса, особенностях его течения [Cogulu D. et al., 2015; Dill A. et al., 2015] и других стоматологических заболеваний, в частности, в развитии различных типов пародонтальной патологии [Silveira M. et al., 2016; Kurushima Y. et al., 2019]. Выявлены ассоциации отдельных аллелей и генотипов VNTR IL1RN с различными видами заболеваний пародонта, таким образом, VNTR полиморфизм гена IL1RN является кандидатом в биомаркеры этого заболевания. В этой связи изучение VNTR полиморфизма в интроне 2 гена IL1RN включено в наше исследование по изучению развития кариеса у детей с психоневрологическими заболеваниями (ПНЗ) и в контрольной группе детей без коморбидной патологии с учетом того, что у детей с ПНЗ установлен чрезвычайно низкий уровень гигиены и, в этой связи, не исключена роль генов цитокинов в кариозном процессе у детей этой группы, а возможно и у детей группы контроля с учетом ранее выявленных связей полиморфизмов этого гена со стоматологическими и другими заболеваниями.

IL4 – интерлейкин-4 действует как противовоспалительный агент, ген интерлейкина-4 (IL4) локализуется на длинном плече хромосомы 5 (q23-31) вместе с другими генами цитокинов. Этот ген содержит тандемный повтор в 70-bp с переменным количеством тандемных повторов – (VNTR) или

минисателлитный повтор, который находится в интроне 3 и ассоциируется с продукцией IL4. Обнаружены два основных аллеля, обусловленные VNTR полиморфизмом: один с делецией 70-bp, а другой с инсерцией 70-bp, которые обозначают как P1 и P2, соответственно [Kalkan G. et al., 2013]. P2P2 генотипы гена IL4 ассоциированы с более низкими концентрациями IL4. С помощью различных исследований предположили, что аллель P1 индуцирует более высокую экспрессию гена IL4 по сравнению с P2 аллелем, а также, что аллель P2 может быть протективным при некоторых заболеваниях [Kalkan G. et al., 2013]. Проведен целый ряд исследований по ассоциации VNTR полиморфизма гена IL4 в различных популяциях, включая иммунные и аутоиммунные заболевания, например, рецидивирующий афтозный стоматит [Kalkan G. et al., 2013]. В нашем исследовании анализировали возможную ассоциацию этого полиморфизма с кариесом как у детей с ПНЗ, так и без коморбидной патологии (рисунок 3.117, 3.118).

В таблицах 3.37–3.40 представлены результаты анализа VNTR полиморфизма в интроне 3 гена IL4 в изученных группах – у детей с ПНЗ и в контрольной группе суммарно и подразделенных в зависимости от активности кариеса. Предполагали, что сравнение особенностей ассоциаций в каждой из изученных групп по спектру анализируемых генетических маркеров позволит уточнить некоторые особенности развития кариеса как у детей без коморбидной патологии, так и у детей с ПНЗ. Установлены частоты аллелей VNTR IL4 в изученных группах, различий по частоте аллелей или генотипов в двух изученных группах при сравнении друг с другом не отмечено (таблица 3.37). В этой связи на отдельных этапах анализа это позволило объединять соответствующие подвыборки двух изученных выборок (таблица 3.40). В таблицах 3.38 и 3.39 представлен сравнительный анализ группДФК, СФК и КФК и обобщенных группДФК + СФК (с постоянным и смешанным прикусом) по распределению аллелей изученного локуса как у детей без патологии, так и у детей с ПНЗ.

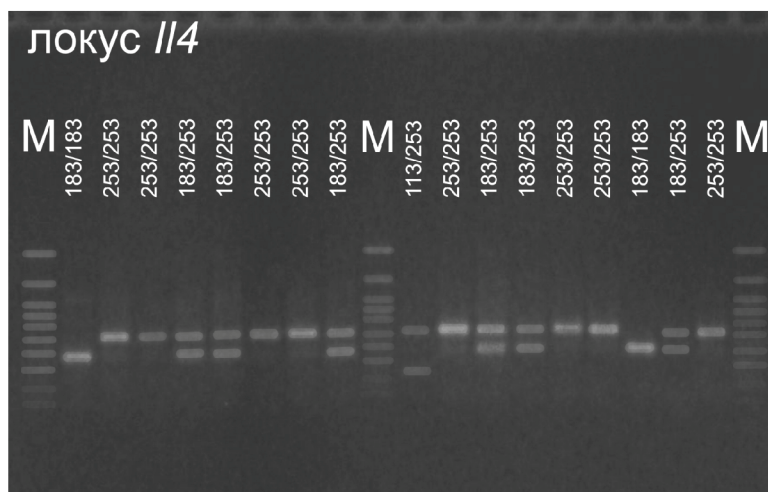


Рисунок 3.117 – IL4. Электрофореграмма анализа VNTR полиморфизма IL4. На крайних дорожках и по центру представлен маркер молекулярного веса с указанием длин фрагментов в п.о. (bp). На остальных дорожках представлены результаты анализа VNTR полиморфизма по изученному локусу с различными генотипами. Цифрами указаны длины выявленных аллелей в п.о. Гомозиготным генотипам соответствует одна полоса, гетерозиготным – две. Показаны аллели 183bp (P1), 253bp (P2) и 113bp (P3), различающиеся по присутствию тандемного повтора в 70bp

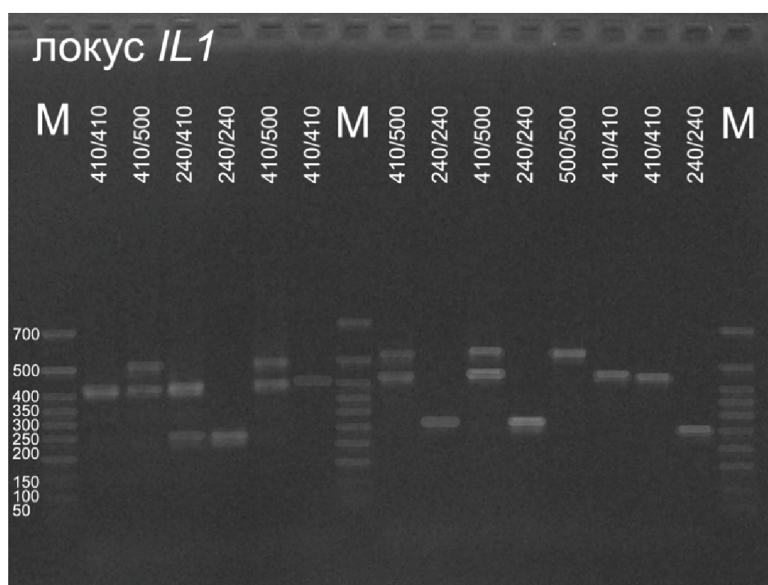


Рисунок 3.118 – IL1. Электрофореграмма анализа микросателлитного (VNTR) локуса IL1N в 2 %-агарозном геле. На крайних дорожках и по центру представлен маркер молекулярного веса с указанием длин фрагментов в п.о. (bp). На остальных дорожках представлены результаты анализа VNTR полиморфизма по изученному локусу с различными генотипами. Цифрами указаны длины выявленных аллелей в п.о. Гомозиготным генотипам соответствует одна полоса, гетерозиготным – две. Показаны аллели длиной 410bp (IL1RN1), 500bp (IL1RN4) и 240bp (IL1RN2), несущие 4, 5 и 2 тандемных повтора в 86-bp, соответственно

Таблица 3.37 – Распределение полиморфных вариантов VNTR IL4 (rs8179190) у детей с ПНЗ и в контрольной группе исследования

Контрольная группа (суммарно)							
VNTR	Генотип	N.O.	F.O.	Частота аллеля	N.E.	χ^2	Параметры гетерозиготности
rs8179190	P1/P1	10	0,1031	P1 = 0,2629 ± 0,0316	6,70	2,9833 d.f. = 1 p > 0,05	He = 0,3876 ± 0,0300, Ho = 0,3196 ± 0,0473, D = - 0,1754 ± 0,0427, td = 1,2131, p > 0,05
	P1/P2	31	0,3196		37,59		
	P2/P2	56	0,5773	52,70			
	Σ	97	1,0000	P2 = 0,7371 ± 0,0316 ne = 1,6328 ± 0,0300			
Дети с ПНЗ (суммарно)							
VNTR	Генотип	N.O.	F.O.	Частота аллеля	N.E.	χ^2	Параметры гетерозиготности
rs8179190	P1/P1	5	0,0521	P1 = 0,2344 ± 0,0306	5,27	0,0242 d.f. = 1 p < 0,05	He = 0,3589 ± 0,0324, Ho = 0,3646 ± 0,0491, D = 0,0159 ± 0,1017, td = 0,0968, p < 0,05
	P1/P2	35	0,3646		34,45		
	P2/P2	56	0,5833	56,27			
	Σ	96	1,0000	P2 = 0,7656 ± 0,0306 ne = 1,5598 ± 0,0324			
Сравнение детей с ПНЗ с контрольной группой: G = 1,8558, d.f. = 2; p > 0, 05.							

Примечание: N.O. – наблюдаемое число генотипов; N.E. – теоретически ожидаемое число генотипов; F.O. – наблюдаемая частота фенотипов; He – ожидаемая гетерозиготность; Ho – наблюдаемая гетерозиготность; d.f. – число степеней свободы; D = (Ho – He)/He; ne – эффективное число аллелей.

Достоверных различий между сравниваемыми группами выявлено не было. Тем не менее, особенности распределения параметров гетерозиготности: недостаток гетерозигот у детей с ДФК или ДФК + СФК формами кариеса – предполагает вероятную роль изученного маркера в развитии кариеса в обеих группах. Следует отметить, что у детей с КФК недостатка гетерозигот не выявлено.

Таблица 3.38 – Распределение полиморфных вариантов VNTR IL4 (rs8179190) у детей в контрольной группе исследования в зависимости от степени активности кариеса зубов

Контрольная группа (ДФК + СФК, смешанный и постоянный прикус)							
VNTR	Генотип	N.O.	F.O.	Частота аллеля	N.E.	χ^2	Параметры гетерозиготности
rs8179190	P1/P1	7	0,1273	P1 = 0,2636 ± 0,0420	3,82	4,8702 d.f. = 1 p < 0,05	He = 0,3883 ± 0,0397, Ho = 0,2727 ± 0,0601, D = - 0,2976 ± 0,1127, td = 1,642, p > 0,05
	P1/P2	15	0,2727		21,35		
	P2/P2	33	0,6000	29,82			
	Σ	55	1,0000	P2 = 0,7364 ± 0,0420	ne = 1,6347 ± 0,0397		
Контрольная группа (КФК, смешанный и постоянный прикус)							
VNTR	Генотип	N.O.	F.O.	Частота аллеля	N.E.	χ^2	Параметры гетерозиготности
rs8179190	P1/P1	3	0,0714	P1 = 0,2616 ± 0,0480	2,89	0,0090 d.f. = 1 p > 0,05	He = 0,3866 ± 0,0456, Ho = 0,3810 ± 0,0749, D = 0,0147 ± 0,1534, td = 0,0646, p < 0,05
	P1/P2	16	0,3810		16,24		
	P2/P2	23	0,5476	22,88			
	Σ	42	1,0000	P2 = 0,7381 ± 0,0480	ne = 1,6303 ± 0,0456		
Сравнение детей контрольной группы с разной активностью кариеса зубов (декомпенсированная (ДФК), субкомпенсированная (СФК) и компенсированная форма кариеса (КФК) в смешанном и постоянном прикусе: G = 1,4800, d.f. = 2; p > 0, 05.							
Контрольная группа (ДФК, смешанный и постоянный прикус)							
VNTR	Генотип	N.O.	F.O.	Частота аллеля	N.E.	χ^2	Параметры гетерозиготности
rs8179190	P1/P1	3	0,857	P1 = 0,6067 ± 0,0490	1,61	1,9554 d.f. = 1 p > 0,05	He = 0,3367 ± 0,0557, Ho = 0,2571 ± 0,0739, D = - 0,2364 ± 0,1596, td = 0,8605, p > 0,05
	P1/P2	9	0,2571		11,74		
	P2/P2	23	0,6571	21,61			
	Σ	35	1,0000	P2 = 0,3933 ± 0,0490	ne = 1,5077 ± 0,0557		
Сравнение детей контрольной группы с ДФК + СФК с детьми с КФК + не имеющими кариеса в смешанном и постоянном прикусе: G = 1,2795, d.f. = 2; p > 0, 05. ДФК – декомпенсированная форма кариеса; СФК – субкомпенсированная форма кариеса; КФК – компенсированная форма кариеса							

Таблица 3.39 – Распределение полиморфных вариантов VNTR IL4 (rs8179190) у детей с ПНЗ в зависимости от степени активности кариеса зубов

Дети с ПНЗ (ДФК + СФК, смешанный и постоянный прикус)							
VNTR	Генотип	N.O.	F.O.	Частота аллеля	N.E.	χ^2	Параметры гетерозиготности
rs8179190	P1/P1	3	0,0556	P1 = 0,2130 ± 0,0394	2,45	0,2001 d.f. = 1 p > 0,05	He = 0,3352 ± 0,0450, Ho = 0,31481 ± 0,0632, D = - 0,0609 ± 0,1355, t _d = 0,2629, p > 0,05
	P1/P2	17	0,3148		18,10		
	P2/P2	34	0,6296	P2 = 0,7870 ± 0,0394	33,45		
	Σ	54	1,0000		n _e = 1,5043 ± 0,0450		
Дети с ПНЗ (КФК, смешанный и постоянный прикус)							
VNTR	Генотип	N.O.	F.O.	Частота аллеля	N.E.	χ^2	Параметры гетерозиготности
rs8179190	P1/P1	2	0,0476	P1 = 0,2619 ± 0,0480	2,88	0,4945 d.f. = 1 p > 0,05	He = 0,3866 ± 0,0456, Ho = 0,4286 ± 0,1466, D = 0,1085 ± 0,1466, t _d = 0,4717, p > 0,05
	P1/P2	18	0,4286		16,24		
	P2/P2	22	0,5238	P2 = 0,7381 ± 0,0480	22,88		
	Σ	42	1,0000		n _e = 1,6303 ± 0,0456		
Сравнение детей с ПНЗ с ДФК + СФК (смешанный и постоянный прикус) с детьми с ПНЗ с КФК (смешанный и постоянный прикус): G = 1,2426, d.f. = 2; p > 0, 05. ДФК – декомпенсированная форма кариеса; СФК – субкомпенсированная форма кариеса; КФК – компенсированная форма кариеса							

В таблице 3.40 проведен обобщенный анализ для детей с ПНЗ и детей из контрольной группы в отношении изученного маркера VNTR IL4 в зависимости от интенсивности кариеса. Аналогично, различий по распределению аллелей VNTR IL4 между детьми с ДФК + СФК и детьми с КФК или здоровыми установлено не было. Между тем, недостаток гетерозигот в группе детей с ДФК + СФК по сравнению с детьми с КФК

Таблица 3.40 – Распределение полиморфных вариантов VNTR LL4 (rs8179190) у детей с ПНЗ и в контрольной группе (суммарно) исследования в зависимости от активности кариеса

Дети с ПНЗ и дети контрольной группы суммарно (ДФК + СФК, смешанный и постоянный прикус)							
VNTR	Генотип	N.O.	F.O.	Частота аллеля	N.E.	χ^2	Параметры гетерозиготности
rs8179190	P1/P1	10	0,0917	P1 = 0,2385 ± 0,0436	6,20	4,0117 d.f. = 1 p < 0,05	He = 0,3633 ± 0,0301, Ho = 0,2936 ± 0,0436, D = - 0,1918 ± 0,0890, td = 1,3194, p > 0,05
	P1/P2	32	0,2936		39,60		
	P2/P2	67	0,6147	63,20			
	Σ	109	1,0000	P2 = 0,7615 ± 0,0436	ne = 1,5705 ± 0,0301		
Дети с ПНЗ и дети контрольной группы суммарно (КФК + не имеющие кариеса, смешанный и постоянный прикус)							
VNTR	Генотип	N.O.	F.O.	Частота аллеля	N.E.	χ^2	Параметры гетерозиготности
rs8179190	P1/P1	5	0,0602	P1 = 0,2590 ± 0,0340	5,57	0,1060 d.f. = 1 p > 0,05	He = 0,3839 ± 0,0327, Ho = 0,3976 ± 0,0537, D = 0,0357 ± 0,1081, td = 0,2181, p > 0,05
	P1/P2	33	0,3976		31,86		
	P2/P2	45	0,5422	45,57			
	Σ	83	1,0000	P2 = 0,7410 ± 0,0340	ne = 1,6230 ± 0,0327		
Сравнение детей с ПНЗ и детей контрольной группы суммарно (ДФК + СФК, смешанный и постоянный прикус) с детьми с ПНЗ и детей контрольной группы суммарно (КФК + не имеющие кариеса, смешанный и постоянный прикус): G = 2,4778, d.f. = 2; p > 0,05. ДФК – декомпенсированная форма кариеса; СФК – субкомпенсированная форма кариеса; КФК – компенсированная форма кариеса							

сохраняется, хотя и не достигает порога достоверности. Полученный результат может служить доказательством о вероятной вовлеченности VNTR полиморфизма по LL4 в ассоциацию с развитием данного заболевания. Несомненно, можно сделать вывод о полезном дальнейшем изучении VNTR LL4 в связи с кариесом на большей выборке и более детально. Представленная разбивка материала с объединением некоторых групп

отчасти вынужденная, так как, в противном случае, выборки будут слишком маленькими и не позволят провести достойный анализ.

В таблице 3.41 представлено распределение полиморфных вариантов VNTR IL1RN (rs2234663) у детей с ПНЗ и у детей контрольной группы исследования. В силу особенностей сбора выборок наблюдаем различие в частотах по этому маркеру у детей с ПНЗ и детей контрольной группы, что не позволит нам на отдельных этапах анализа объединять соответствующие классы, однако, не исключает анализа отдельных подвыборок внутри изученных групп.

Таблица 3.41 – Распределение полиморфных вариантов VNTR IL1RN (rs2234663) у детей с ПНЗ и у детей контрольной группы исследования

Дети контрольной группы (суммарно)							
VNTR	Генотип	N.O.	F.O.	Частота аллеля	N.E.	χ^2 , n_e	Параметры гетерозиготности
rs2234663	A1/A1	49	0,5764	$P_{A1} = 0,7529 \pm 0,0331$	48,19	9,3094 d.f. = 3 $p > 0,05$	$H_e = 0,3870 \pm 0,0518,$ $H_o = 0,3529 \pm 0,0376,$ $D = -0,0880 \pm 0,1050,$ $t_d = 0,5115,$ $p > 0,05$
	A1/A2	26	0,3059		27,11		
	A2/A2	5	0,0588	$P_{A2} = 0,2118 \pm 0,0313$	3,81		
	A1/A4	4	0,0471		4,52		
	A4/A4	1	0,0118	$P_{A4} = 0,0353 \pm 0,0142$	0,11		
	A2/A4	0			1,27		
	Σ	85	1,0000			$n_e = 1,6313 \pm 0,0376$	
Дети с ПНЗ (суммарно)							
VNTR	Генотип	N.O.	F.O.	Частота аллеля	N.E.	χ^2 , n_e	Параметры гетерозиготности
rs2234663	A1/A1	65	0,8125	$P_{A1} = 0,8937 \pm 0,0244$	63,90	2,3045 d.f. = 3 $p > 0,05$	$H_e = 0,1912 \pm 0,0387,$ $H_o = 0,1625 \pm 0,0412,$ $D = -0,1500 \pm 0,1366,$ $t_d = 0,4505,$ $p > 0,05$
	A1/A2	12	0,1500		14,30		
	A2/A2	2	0,0250	$P_{A2} = 0,1000 \pm 0,0237$	0,80		
	A1/A4	1	0,0125		0,89		
	A4/A4	0		$P_{A4} = 0,0063 \pm 0,0062$	0,10		
	A2/A4	0			0		
	Σ	80	1,0000			$n_e = 1,2364 \pm 0,0387$	

Примечание. N.O. – наблюдаемое число генотипов; N.E. – теоретически ожидаемое число генотипов; F.O. – наблюдаемая частота фенотипов; H_e – ожидаемая гетерозиготность; H_o – наблюдаемая гетерозиготность; d.f. – число степеней свободы; $D = (H_o - H_e)/H_e$; n_e – эффективное число аллелей.

В таблице 3.42 представлено распределение полиморфных вариантов VNTR IL1RN (rs2234663) у детей контрольной группы исследования в зависимости от степени активности кариеса.

Таблица 3.42 – Распределение полиморфных вариантов VNTR IL1RN (rs2234663) у детей контрольной группы исследования в зависимости от степени активности кариеса

Дети контрольной группы (суммарно смешанный и постоянный прикус) ДФК + СФК							
VNTR	Генотип	N.O.	F.O.	Частота аллеля	N.E.	χ^2 , n_e	Параметры гетерозиготности
rs2234663	A1/A1	24	0,5333	$P_{A1} = 0,7222 \pm 0,0472$	23,47	0,6935 d.f. = 3 $p > 0,05$	$H_e = 0,4072 \pm 0,0443$, $H_o = 0,3778 \pm 0,0723$, $D = -0,0722 \pm 0,1433$, $t_d = 0,3447$, $p > 0,05$
	A1/A2	16	0,3556		17,33		
	A2/A2	4	0,0889	$P_{A2} = 0,2667 \pm 0,0466$	3,20		
	A1/A4	1	0,0222		0,72		
	A4/A4	0		$P_{A4} = 0,0111 \pm 0,01110$	0,27		
	A2/A4	0			1,27		
	Σ	45	1,0000				
Дети контрольной группы (суммарно смешанный и постоянный прикус) КФК + не имеющие кариеса							
VNTR	Генотип	N.O.	F.O.	Частота аллеля	N.E.	χ^2 , n_e	Параметры гетерозиготности
rs2234663	A1/A1	25	0,6250	$P_{A1} = 0,7875 \pm 0,0457$	24,81	5,5741 d.f. = 3 $p > 0,05$	$H_e = 0,3534 \pm 0,0603$, $H_o = 0,3250 \pm 0,0741$, $D = -0,0805 \pm 0,1530$, $t_d = 0,2979$, $p > 0,05$
	A1/A2	10	0,2500		9,45		
	A2/A2	1	0,0250	$P_{A2} = 0,1500 \pm 0,0349$	0,90		
	A1/A4	3	0,0750		3,94		
	A4/A4	1	0,0250	$P_{A4} = 0,0625 \pm 0,0274$	0,75		
	A2/A4	0			0,16		
	Σ	40	1,0000				
Сравнение детей контрольной группы: с ДФК и КФК + не имеющие кариеса (постоянный и смешанный прикус): $G = 4,6315$, $df = 3$, $p > 0,05$; сравнение по генотипам с «короткими» аллелями $G = 2,9980$, $df = 1$, $p > 0,05$							

Окончание таблицы 3.42

Дети контрольной группы (суммарно смешанный и постоянный прикус) ДФК							
VNTR	Генотип	N.O.	F.O.	Частота аллеля	N.E.	χ^2 , n_e	Параметры гетерозиготности
rs2234663	A1/A1	12	0,4615	$P_{A1} = 0,6538 \pm 0,0660$	11,12	1,5294 d.f. = 3 $p > 0,05$	$H_e = 0,4652 \pm 0,0474$, $H_o = 0,3846 \pm 0,0954$, $D = -0,1733 \pm 0,1685$, $t_d = 0,7567$, $p > 0,05$
	A1/A2	9	0,3462		11,12		
	A2/A2	4	0,1538	$P_{A2} = 0,3269 \pm 0,0651$	2,78		
	A1/A4	1	0,0385		0,65		
	A4/A4	0		$P_{A4} = 0,0193 \pm 0,0190$	0,33		
	A2/A4	0			0,01		
	Σ	26	1,0000			$n_e = 1,8700 \pm 0,0474$	
Сравнение детей контрольной группы: с ДФК и КФК + не имеющие кариеса (постоянный и смешанный прикус): $G = 5,1573$, $df = 3$, $p > 0,05$; сравнение по генотипам с короткими аллелями $G = 3,3372$, $df = 1$, $p > 0,05$							

Проведено сравнение внутри контрольной группы между детьми: не имеющими кариеса + КФК и ДФК, а также СФК + ДФК суммарно в смешанном и постоянном прикусе. Достоверных различий по распределению генотипов изученного маркера выявлено не было. Наибольший интерес представляет сравнение по присутствию количества генотипов в группах с генотипами, содержащими короткие аллели (что обусловлено описанными выше особенностями экспрессии рассматриваемого гена в зависимости от разных аллелей изучаемого полиморфизма). В этом сравнении различия также не достигли уровня значимости, наиболее высокая оценка получена при сравнении контрастирующих групп детей с ДФК и КФК, соответственно ($G = 3,3372$, $df = 1$, $p > 0,05$). Однако прослеживается рост частоты аллеля A2 в ряду от $P_{A2} = 0,1500 \pm 0,0349$ у детей контрольной группы с КФК и без кариеса, к детям контрольной группы с ДФК + СФК $P_{A2} = 0,2667 \pm 0,0466$ и до $P_{A2} = 0,3269 \pm 0,0651$ у детей контрольной группы с ДФК. Таким образом, максимальные различия по частоте аллеля A2 наблюдаем в контрольной группе между детьми с КФК и с ДФК с различиями частот практически в два раза. Полагаем, что при

увеличении выборки рассматриваемые различия могут достигнуть порога достоверности. Следовательно, можно заключить, что действительно генотипы с «короткими аллелями» или иначе присутствие аллеля A2 является фактором риска развития кариеса. «Длинные» аллели в генотипе обуславливают устойчивость к кариесу, а «короткие» – чувствительность.

В таблице 3.43 представлено распределение полиморфных вариантов VNTR IL1RN (rs2234663) у детей с ПНЗ в зависимости от степени активности кариеса. Сравнение альтернативных групп не выявило достоверных различий между ними. Таким образом, не наблюдается специфических особенностей по распределению генотипов у детей с ПНЗ в зависимости от степени активности кариеса. Особенности, отмеченные для аналогичного анализа у детей контрольной группы, в целом, сохраняются и здесь. В силу относительной малочисленности выборок не удалось достигнуть порога достоверности по отмеченным особенностям. Необходимо дальнейшее изучение рассматриваемого маркера в связи с кариесом на больших выборках.

Полученные результаты могут служить доказательством о вероятной вовлеченности VNTR полиморфизма по IL4 (rs8179190) в ассоциацию с развитием кариеса, так как гетерозиготы по VNTR IL1RN вероятно более устойчивы к кариесу, что подтверждается особенностями распределения параметров гетерозиготности у детей с высокой активностью кариеса (ДФК + СФК) в сравнении с низкой активностью кариеса (КФК). Отличительных особенностей, указывающих на особую роль VNTR гена IL4 в развитии кариеса у детей с ПНЗ в сравнении с детьми контрольной группы установить не удалось. Однако, несомненно, можно сделать вывод о полезном дальнейшем изучении VNTR IL4 в связи с кариесом на большей выборке и более детально с учетом прикуса. Однако, можно заключить, что генотипы с «короткими аллелями» или иначе присутствие аллеля A2 (240 bp) VNTR IL1RN (rs2234663) является фактором риска развития кариеса. «Длинные» аллели в генотипе (500 и 410bp) обуславливают устойчивость к

Таблица 3.43 – Распределение полиморфных вариантов VNTR IL4 (rs8179190) у детей с ПНЗ в зависимости от степени активности кариеса

Дети с ПНЗ (суммарно смешанный и постоянный прикус) ДФК + СФК							
VNTR	Генотип	N.O.	F.O.	Частота аллеля	N.E.	χ^2 , n_e	Параметры гетерозиготности
rs2234663	A1/A1	31	0,7381	$P_{A1} = 0,8690 \pm$ 0,0368	31, 72	0,9536, d.f. = 3 $p > 0,05$	$H_e = 0,2304 \pm$ 0,0554, $H_o = 0,2619 \pm$ 0,0678, $D = 0,1365 \pm$ 0,1740, $t_d = 0,3591,$ $p > 0,05$
	A1/A2	10	0,2381		8,69		
	A2/A2	0		$P_{A2} = 0,1190 \pm$ 0,0353	0,60		
	A1/A4	1	0,0238		0,89		
	A4/A4	0		$P_{A4} = 0,0119$ $\pm 0,0118$	0,12		
	A2/A4	0			0,01		
	Σ	42	1,0000			$n_e = 1,2994 \pm$ 0,0554	
Дети с ПНЗ (суммарно смешанный и постоянный прикус) КФК							
VNTR	Генотип	N.O.	F.O.	Частота аллеля	N.E.	χ^2 , n_e	Параметры гетерозиготности
rs2234663	A1/A1	34	0,8948	$P_{A1} = 0,9211 \pm$ 0,0309	32,29	15,5741, d.f. = 1 $p < 0,01$	$H_e = 0,1454 \pm$ 0,0515, $H_o = 0,0526 \pm$ 0,0362, $D = 0,6381 \pm$ 0,2093, $t_d = 1,4742,$ $p > 0,05$
	A1/A2	2	0,0526		5,53		
	A2/A2	2	0,0526	$P_{A2} = 0,0789$ $\pm 0,0309$	0,24		
	A1/A4	0					
	A4/A4	0					
	A2/A4	0					
	Σ	38	1,0000			$n_e = 1,1702 \pm$ 0,0515	
Сравнение детей с ПНЗ: с ДФК + СФК и КФК с постоянным и смешанным прикусом: $G = 5,5194$, $df = 2$, $p > 0,05$. Сравнение по генотипам с «короткими» аллелями $G = 2,4270$, $df = 1$, $p > 0,05$							

кариесу, а «короткие» – чувствительность. Детекция генетических предикторов подверженности кариесу зубов позволит аргументированно формировать группы «повышенного риска» для реализации в них стратегий по профилактике развития кариеса. Анализ молекулярно-генетических предикторов в совокупности с клиническими и биохимическими показателями позволит планировать лечение с учетом территориальных и генетических особенностей пациентов.

3.9. Исследование биохимических показателей ротовой жидкости у детей с психоневрологическими заболеваниями и контрольной группы

Известно, что многоуровневая регуляция адаптационных процессов слюварного гомеостаза осуществляется в результате цельного взаимодействия отдельных компонентов антиоксидантной системы и гуморальной защиты при обеспечении постоянства биохимического состава и биофизических показателей РЖ. При врожденной, в том числе психоневрологической патологии, существенное воздействие на развитие явления локальной дизадаптации оказывают формирующиеся устойчивые патогенетические механизмы, обеспечивающие стабильно высокую распространенность различных стоматологических заболеваний в популяции таких пациентов. Выраженные морфофункциональные нарушения в работе жизненно важных органов и систем быстро приводят к возникновению патологических гормональных и дисметаболических сдвигов. При поражении нервной системы запускается каскад патологических реакций, приводящих к возникновению гипоксических нарушений, сопровождающихся дисбалансом окислительно-восстановительных процессов как во всем организме, так и на местном уровне [Subramanyam D. et al., 2018], что характеризуется усилением пероксидации, снижением факторов неспецифической защиты, ослаблением минерализующего потенциала ротовой жидкости, создавая предпосылки для размножения патогенных штаммов микроорганизмов, формирования воспалительных заболеваний пародонта и кариеса зубов. Причем все эти осложнения, развиваются наиболее быстро и часто при дисбалансе компенсаторно-адаптивного потенциала именно в период взросления молодого организма. В связи с чем скрининг и своевременная диагностика патобиохимических изменений на местном уровне с четкой градацией тяжести их проявлений, констелляцией дополнительных лабораторных критериев для создания эффективной

неинвазивной экспресс-диагностики описанных нарушений представляет особую актуальность для специалистов стоматологического профиля, курирующих данную группу пациентов.

3.9.1. Изменение биохимических показателей ротовой жидкости у детей с психоневрологическими заболеваниями и контрольной группой в разных возрастных периодах

При исследовании концентрации кальция в РЖ детей с ПНЗ было установлено снижение его уровня относительно показателей соответствующей по возрасту контрольной группы (рисунок 3.119): в группе ПНЗ 1 – на 27,3 %, а в группе ПНЗ 2 – на 39,5 %. Тогда как у детей КГ наблюдалось возрастание показателей кальция относительно референтных значений на 31,2 % (группа КГ 1) и 46,5 % (группа КГ 2).

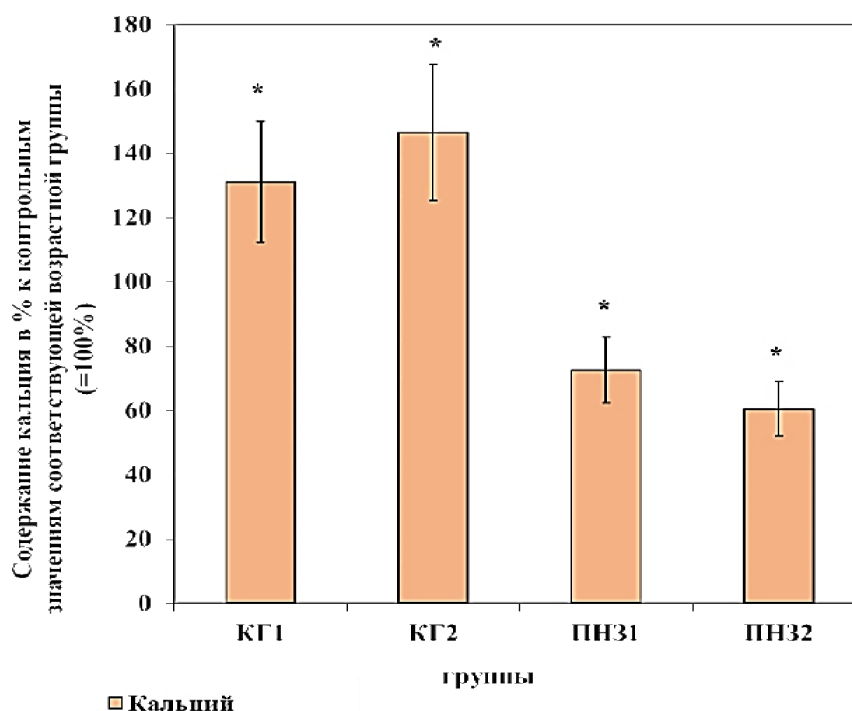


Рисунок 3.119 – Показатели кальция, содержащегося в ротовой жидкости детей с психоневрологическими заболеваниями и контрольной группы в разных возрастных периодах: * – $p < 0,05$ в сравнении с референтным значением соответствующей возрастной группы; референтное значение концентрации кальция в возрастном диапазоне от 7 до 12 лет – $49,4 \pm 4,62$ мг/л; референтное значение концентрации кальция в возрастном диапазоне от 13 до 17 лет – $51,4 \pm 6,03$ мг/л

При этом наибольшее понижение уровня кальция отмечено в группе ПНЗ 2, где он был достоверно ниже на 13,4 % и 58,7 %, чем в группах ПНЗ 1 и КГ 2 соответственно ($p < 0,05$). В тоже время различия в возрастном диапазоне от 7 до 12 лет между детьми с ПНЗ и КГ были не столь выражены, что проявлялось по сравнению с группами ПНЗ 2 и КГ 2, менее существенным понижением содержания кальция в группе ПНЗ 1 по сравнению с группой КГ 1 на 44,6 % (таблица 3.44).

Таблица 3.44 – Показатели минерального обмена в ротовой жидкости у детей с психоневрологическими заболеваниями и контрольной группы в разных возрастных периодах

Показатель	Группа			
	КГ 1	КГ 2	ПНЗ 1	ПНЗ 2
Са, мг/л	64,8 ± 9,29	75,3 ± 10,92 [^]	35,9 ± 5,07*	31,1 ± 4,38*,#
Р, мг/л	140,5 ± 16,82	152,1 ± 17,7 [^]	108,2 ± 12,01*	84,5 ± 10,06*,#
Са/Р, д.е.	0,46 ± 0,09	0,50 ± 0,11	0,33 ± 0,06*	0,37 ± 0,07*

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателем группы без коморбидной патологии соответствующего возрастного диапазона; [^] – $p < 0,05$ в сравнении с показателем группы КГ 1; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателем группы ПНЗ 1; д.е. – доли единицы; Са – кальций; Р – фосфор.

Рассматривая одновременно в РЖ у детей этих же групп изменение показателей фосфора, стоит отметить отсутствие статистически достоверных различий между референтным значением для возрастной группы в диапазоне от 7 до 12 лет и группой КГ 1 ($p = 0,67$), (рисунок 3.120), тогда как в других обследуемых группах детей установлено снижение этого показателя на 10,1 % (в группе КГ 2), 20,3 % (в группе ПНЗ 1) и 49,9 % (в группе ПНЗ 2) в сравнении с референтными значениями соответствующего возрастного диапазона ($p < 0,05$), что отражает в целом существенные нарушения минерального обмена на местном уровне, более глубоко выраженные у детей с ПНЗ и ведет к падению минерализующего потенциала смешанной слюны, обеспечивающей в том числе и резистентность к кариозному процессу для твердых тканей зуба, путем включения кальция и фосфатов в состав гидроксиапатитов эмали.

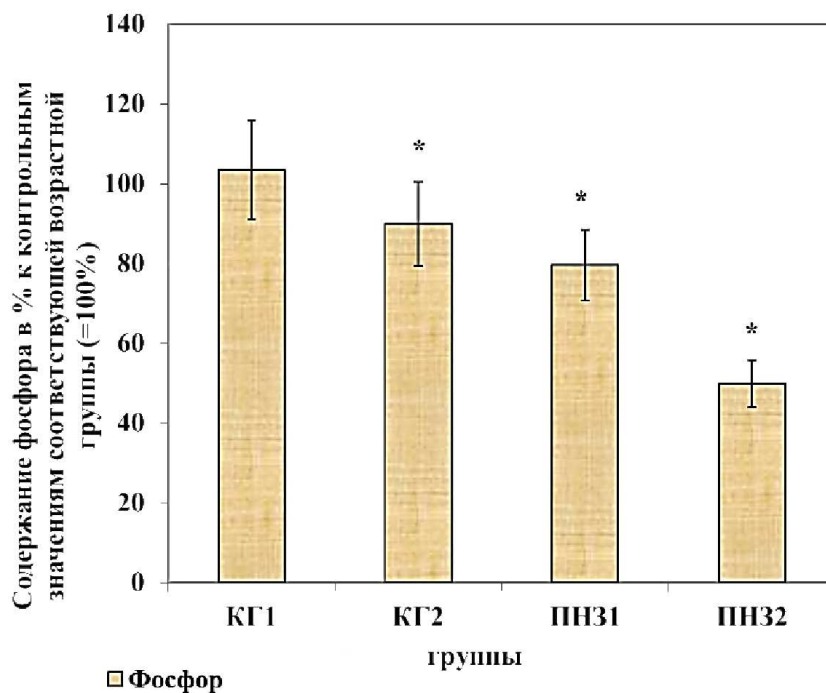


Рисунок 3.120 – Показатели фосфора, содержащегося в ротовой жидкости детей с психоневрологическими заболеваниями и контрольной группы в разных возрастных периодах: * – $p < 0,05$ в сравнении с референтным значением референтным значением соответствующей возрастной группы, референтное значение концентрации фосфора в возрастном диапазоне от 7 до 12 лет – $135,8 \pm 26,6$ мг/л; референтное значение концентрации фосфора в возрастном диапазоне от 13 до 17 лет – $169,2 \pm 24,0$ мг/л

Необходимо отметить, что в РЖ детей групп ПНЗ 1 и ПНЗ 2 содержание фосфора было сниженным по сравнению с группами КГ 1 и КГ 2 на 22,9 % и 44,4 % соответственно (таблица 3.45). Также более существенные патологические изменения на местном уровне у детей с ПНЗ подтверждаются прогрессирующим по мере их взросления уменьшением содержания фосфора на 21,8 % в отличие от детей КГ, у которых с возрастом наблюдается увеличение фосфатов в слюне на 8,3 %. Описанная ситуация достаточно полно объясняется возникающим феноменом дробления смешанной слюны [Damle S.G. et al., 2012], усугубляющего у детей с ПНЗ потерю биологически активных компонентов РЖ, участвующих во многих физиологически важных функциях на местном уровне (в ротовой полости). Поэтому возникающий в результате данного феномена дефицит фосфатсодержащих соединений может сопровождаться не только ожидаемым падением реминерализующей функции слюны (за счет потери

кальция и фосфора), но и дисбалансом всего ее ионного состава, в том числе с нарушением работы буферной системы, включающей ионы дигидро- и гидрофосфата, а также затруднением синтеза содержащих фосфор в своем составе органических соединений полости рта.

Явление дроулинга смешанной слюны является ожидаемым нарушением, широко встречающимся у детей ПНЗ [Soham V. et al., 2016; Rarra E. et al., 2019]. Основным признаком его является, ввиду нарушения глотания, непроизвольное излитие слюны из полости рта, что в конечном итоге приводит к возникновению кариеса зубов, а также усилению местных воспалительных процессов. Последние обусловлены значительным нарушением гомеостаза ротовой полости в связи с существенным понижением скорости ее очищения, падением концентрации ряда гуморальных эссенциальных компонентов, преобладанием процесса деминерализации над реминерализацией [Raurale A. et al., 2013; Ozkan G., 2015], приводящих постепенно к истощению целого комплекса локальных защитных систем, контролирующей размножение микроорганизмов, при возрастании количества которых усиливаются процессы воспаления и токсического воздействия на структуры полости рта, приводящие к основным стоматологическим заболеваниям [Miranda-Rius J. et al, 2015; Choi J.-S., Lim J.-Y., 2016].

В связи с вышеизложенным развитие локальной дизадаптации защитных систем, обусловленное снижением ряда макроэргических и белковых компонентов, требующих для своего полноценного функционирования включения в состав фосфатов и ионов кальция (в качестве кофактора), является объяснимым и требует адекватных мероприятий для коррекции возникающего дисбаланса в полости рта.

При исследовании изменений соотношения кальция и фосфора в РЖ детей КГ было выявлено отсутствие достоверных изменений этого показателя в группе КГ 1 по сравнению с группой КГ 2 (таблица 3.44), хотя их изменение относительно референтных значений являлось значимым, что, по всей видимости, также отражает нарастающий дисбаланс минерализующей функции слюны по мере возрастания стажа патологического процесса (рисунок 3.121).

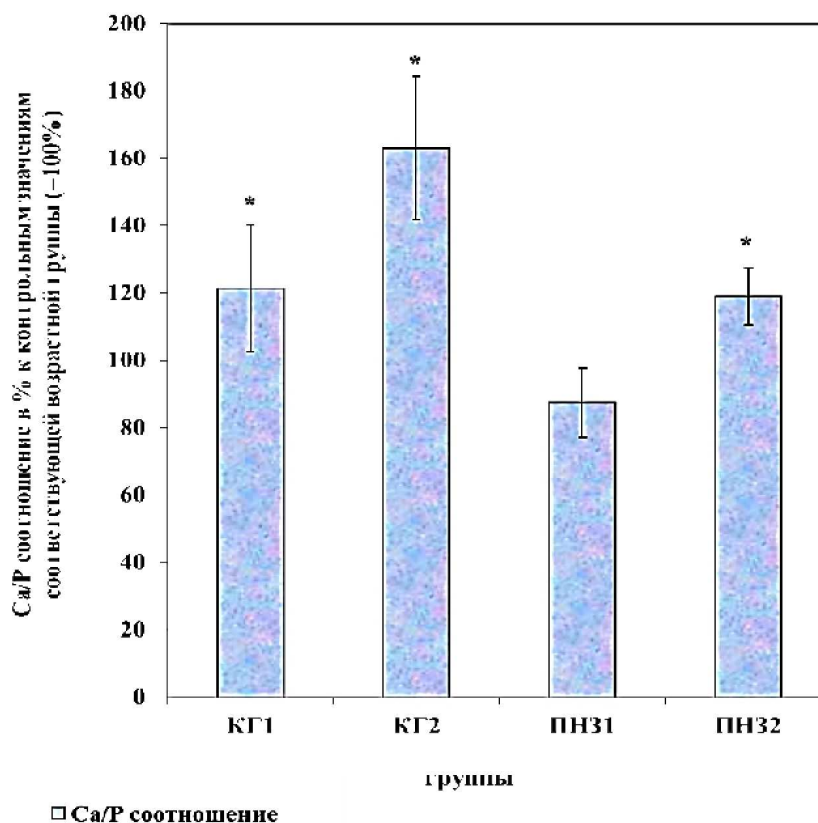


Рисунок 3.121 – Показатели кальций-фосфорного соотношения ротовой жидкости детей с психоневрологическими заболеваниями и контрольной группы в разных возрастных периодах: * – $p < 0,05$ в сравнении с референтным значением соответствующей возрастной группы; референтное значение Ca/P соотношения в возрастном диапазоне от 7 до 12 лет – $0,38 \pm 0,096$ (д.е.); референтное значение Ca/P соотношения в возрастном диапазоне от 13 до 17 лет – $0,31 \pm 0,055$ (д.е.); д.е. – доли единицы; Ca – кальций; P – фосфор

Кроме того, было установлено существенное различие изменений Ca/P соотношения у детей с ПНЗ и КГ, которое характеризовалось достоверным увеличением в сравнении с референтными значениями Ca/P соотношения в группах КГ 1 (на 21,4 %) и КГ 2 (на 63,0 %), тогда как в группе ПНЗ 1 статистически значимых изменений не было выявлено ($p = 0,174$), а в группе ПНЗ 2 отмечено его небольшое, относительно ожидаемого для данной возрастной категории, возрастание на 19,0 %. При этом показатель Ca/P соотношения в группе КГ 1 был выше, чем в группе ПНЗ 1 на 39,4 % ($p < 0,05$), а в группе КГ 2 относительно значений группы ПНЗ 2 – на 35,1 % ($p < 0,05$) (таблица 3.44).

При изучении кислотно-основного состояния смешанной слюны были выявлены патологические изменения ее показателя рН и буферной емкости (рисунок 3.122, 3.123), которые характеризовались снижением рН относительно референтных значений во всех обследованных группах детей.

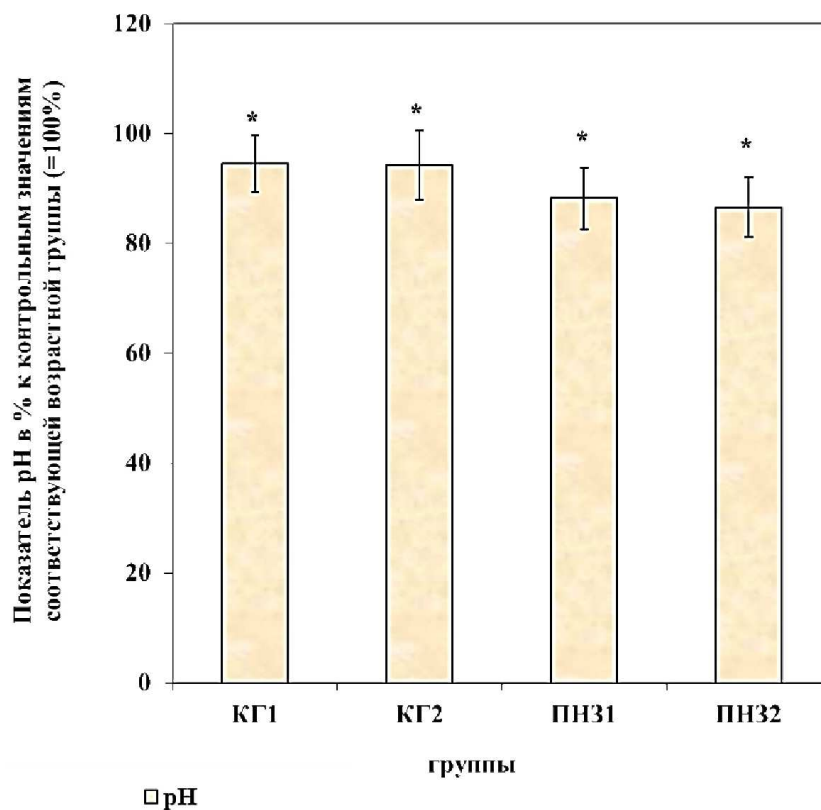


Рисунок 3.122 – Показатели рН в ротовой жидкости детей с психоневрологическими заболеваниями и контрольной группы в разных возрастных периодах: * – $p < 0,05$ в сравнении с референтным значением соответствующей возрастной группы; референтное значение рН в возрастном диапазоне от 7 до 12 лет – $7,42 \pm 0,25$ (ед.); референтное значение рН в возрастном диапазоне от 13 до 17 лет – $7,30 \pm 0,22$ (ед.)

Более существенное снижение рН отмечено у детей с ПНЗ, у которых уменьшение рН составило в сравнении с референтными значениями соответствующих возрастных диапазонов на 11,8 % (в группе ПНЗ 1) и 13,4 % (в группе ПНЗ 2), что обусловлено, вероятно, хроническим воспалительным процессом в ротовой полости, вызванным активным размножением кариесогенной микробиоты на фоне сниженной функциональной активности местных защитных систем. Хотя в группах контроля аналогичные изменения

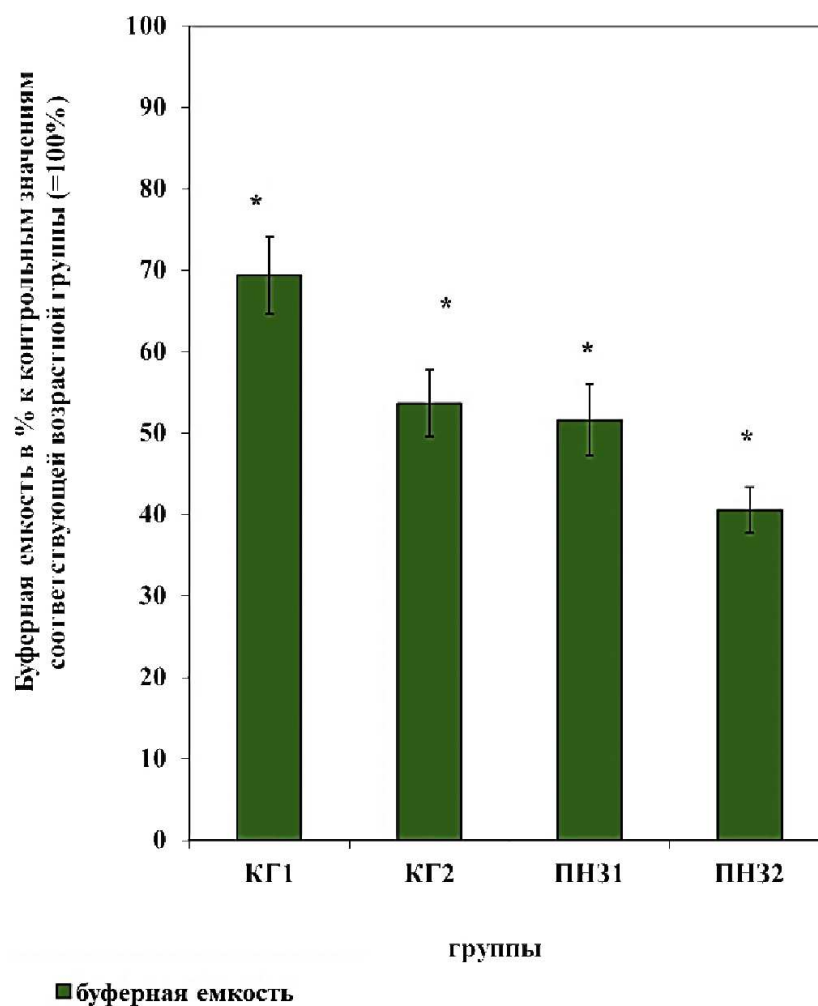


Рисунок 3.123 – Буферная емкость ротовой жидкости детей с психоневрологическими заболеваниями и контрольной группы в разных возрастных периодах: * – $p < 0,05$ в сравнении с референтным значением соответствующей возрастной группы; референтное значение рН в возрастном диапазоне от 7 до 12 лет – $7,42 \pm 0,25$ (ед.); референтное значение рН в возрастном диапазоне от 13 до 17 лет – $7,30 \pm 0,22$ (ед.)

были выражены и в меньшей степени (понижение рН в группах КГ 1 и КГ 2 составило 5,4 % и 5,8 % соответственно), тем не менее даже такое возрастание концентрации протонов в ротовой жидкости способны усиливать выход ионов кальция из гидроксиапатита, ускоряя повреждение эмали зубов. Важно указать на более существенное закисление ротовой полости у детей в возрастном диапазоне от 13 до 17 лет по сравнению с пациентами младшей возрастной группы (таблица 3.45). Так, в группе КГ 1 показатель рН превышал среднее значение группы КГ 2, а в группе ПНЗ 1 аналогичная тенденция была в сравнении с группой ПНЗ 2.

Таблица 3.45 – Физико-химические показатели ротовой жидкости у пациентов с психоневрологическими заболеваниями и контрольной группы в разных возрастных периодах

Показатель	Группа			
	КГ 1	КГ 2	ПНЗ 1	ПНЗ 2
Вязкость, относит. ед.	2,24 ± 0,258	2,31 ± 0,270	2,39 ± 0,262*	3,18 ± 0,36*,#
pH, д.е.	7,01 ± 0,389	6,88 ± 0,458 [^]	6,54 ± 0,413*	6,32 ± 0,395*,#
Буферная емкость, усл. ед.	4,3 ± 0,30	3,7 ± 0,28 [^]	3,2 ± 0,27*	2,8 ± 0,19*,#

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателем контрольной группы соответствующего возрастного диапазона; [^] – $p < 0,05$ в сравнении с показателем группы К1; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателем группы ПНЗ1; д.е. – доли единицы.

Последнее, по всей вероятности, может быть связано не только с большей длительностью заболевания у детей старших возрастных групп, но также и с недостаточно высокой комплаентностью у таких пациентов. Еще более значимые изменения были установлены при исследовании буферной емкости, которая оказалась пониженной относительно референтных значений соответствующих возрастных групп в большей степени у пациентов с психоневрологическими заболеваниями на 48,4 % (в группе ПНЗ 1) и 59,3 % (в группе ПНЗ 2), что в целом подтверждает наличие стойкого нарушения кислотно-основного состояния в ротовой полости при хроническом поражении нервной системы [Davidovich E. et al, 2010].

Необходимо иметь в виду, что дисбаланс буферных систем обусловлен, вероятно, не только потерей ионных компонентов, участвующих в регуляции pH, но также напрямую связан с падением скорости саливации, усугубляющей повреждение структур полости рта за счет замедленного механического и химического очищения последней. Подтверждением данного предположения может служить увеличение вязкости РЖ во всех группах обследованных детей относительно референтных значений соответствующих возрастных диапазонов (рисунок 3.124).

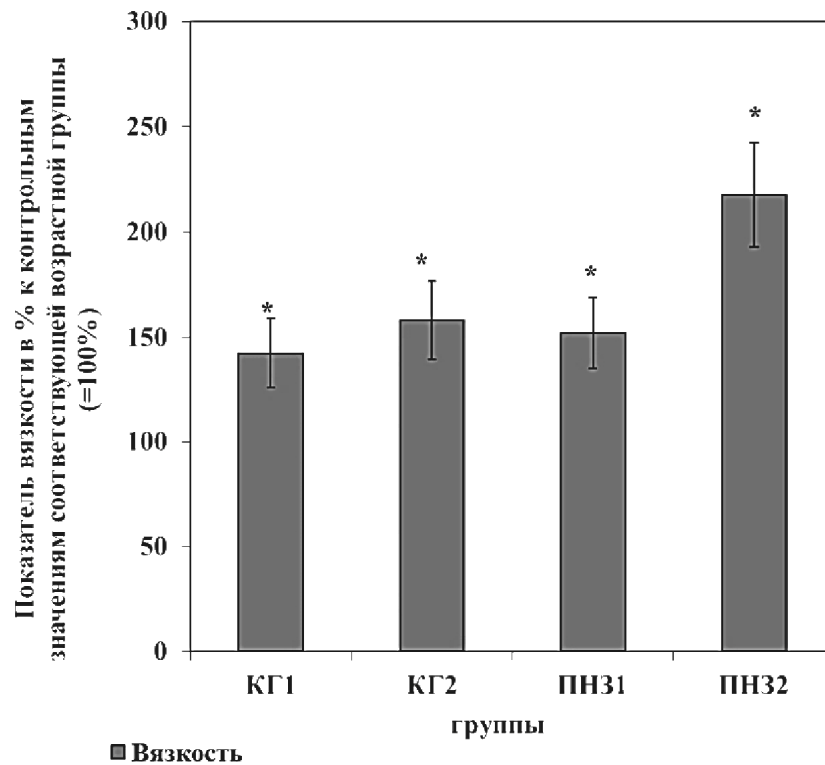


Рисунок 3.124 – Показатель вязкости ротовой жидкости у детей с психоневрологическими заболеваниями и контрольной группой в разных возрастных периодах:

* – $p < 0,05$ в сравнении с референтным значением соответствующей возрастной группы; референтное значение вязкости ротовой жидкости в возрастном диапазоне от 7 до 12 лет – $1,57 \pm 0,206$ (отн. ед.); референтное значение вязкости ротовой жидкости в возрастном диапазоне от 13 до 17 лет – $1,46 \pm 0,290$ (отн. ед.)

Причем увеличение вязкости смешанной слюны характеризовалось большими ее патологическими изменениями у детей с коморбидной патологией, в группах которых ее средние значения были повышены на 52,2 % (в группе ПНЗ 1) и 117,8 % (в группе ПНЗ 2). Тогда как в группах контроля возрастание вязкости РЖ было несколько меньше – на 42,7 % и 52,3 % в группах КГ 1 и КГ 2 соответственно ($p < 0,05$).

Стоит отметить, что имелись достоверные различия в вязкости РЖ между младшей и старшей группами детей с ПНЗ, которые свидетельствуют о более выраженных нарушениях продукции слюны по мере прогрессирования патологического процесса, обусловленного поражением нервной системы.

При этом вязкость РЖ возрастала в группе ПНЗ2 относительно показателей ПНЗ 1 на 33,1 % (таблица 3.45). Таким образом, повышение вязкости смешанной слюны (например, на фоне гипосаливации) можно рассматривать одним из ключевых факторов, вызывающих развитие кариозного процесса в полости рта и приводящего к воспалению его слизистой оболочки, что требует обязательной коррекции описанных выше нарушений в процессе лечения данных категорий пациентов. В целом проведенный анализ физико-химических и минеральных сливарных показателей (снижение кальция, фосфора, рН и буферной емкости, повышение вязкости слюны), свидетельствует о значительном повышении риска кариеса зубов и воспалительных заболеваний у детей с ПНЗ старших возрастных групп в сравнении с более младшими пациентами как из-за меньшего контроля со стороны взрослых членов семьи за назначаемой терапией стоматологической патологии, так и в связи с большим стажем основного заболевания.

Целесообразно отметить, что группы контроля также имели существенные нарушения минерального обмена и физико-химического состояния полости рта, однако выражены они были в сравнении с детьми с ПНЗ, либо в меньшей степени (показатель рН, буферная емкость, вязкость слюны), либо характеризовались в ряде случаев даже иной направленностью изменений (концентрация кальция, фосфора, Са/Р соотношение), что отражает несколько различные механизмы развития стоматологической патологии у обследованных групп пациентов, а также позволяет использовать эти биохимические показатели как при создании диагностического алгоритма, так и для оценки степени тяжести патологического процесса на местном уровне [Ngamchuea K. et al., 2018].

3.9.2. Функционирование прооксидантно-антиоксидантной системы в ротовой жидкости у детей с психоневрологическими патологией и контрольной группы в возрасте от 7 до 12 и от 13 до 17 лет

В качестве одной из составляющих неспецифической защиты организма традиционно принято рассматривать показатели прооксидантно-антиоксидантного баланса [Wang J. et al., 2015], в том числе для клеток, тканей, органов и всего организма в целом, поэтому ее исследование представляется актуальным при изучении адаптации на местном уровне у детей с коморбидной патологией. Кроме того, для скрининговых исследований применение смешанной слюны в качестве биологического материала дополнительно обосновано в связи с возможностью неинвазивного забора и безопасностью проводимых наблюдений [Baliga M.S. et al., 2017].

Известно, что при нарушениях функционирования антиоксидантной защиты наблюдается увеличение продукции свободных радикалов, в связи с чем в первую очередь в РЖ была проведена оценка содержания восстановленных SH-групп, продуктов окислительной модификации и показателей хемилюминесценции. В результате анализа полученных данных было установлено, что уменьшение содержания восстановленных SH-групп относительно референтных значений соответствующего возрастного диапазона наблюдалось во всех обследованных группах (рисунок 3.125).

При этом наиболее существенной снижением данного показателя отмечено у детей с ПНЗ – на 60,5 % в группе ПНЗ 1 и на 61,8 % в группе ПНЗ 2, что было значительно больше, чем у детей КГ, у которых аналогичный показатель был меньше на 43,4 % (в группе КГ 1) и на 54,3 % (в группе КГ 2). Обращает на себя внимание тот факт, что различия между младшей и старшей возрастными группами сохраняются в некоторой степени между детьми КГ (на 38,7 %), тогда как между детьми разных возрастных групп с ПНЗ подобных различий не было выявлено (таблица 3.46).

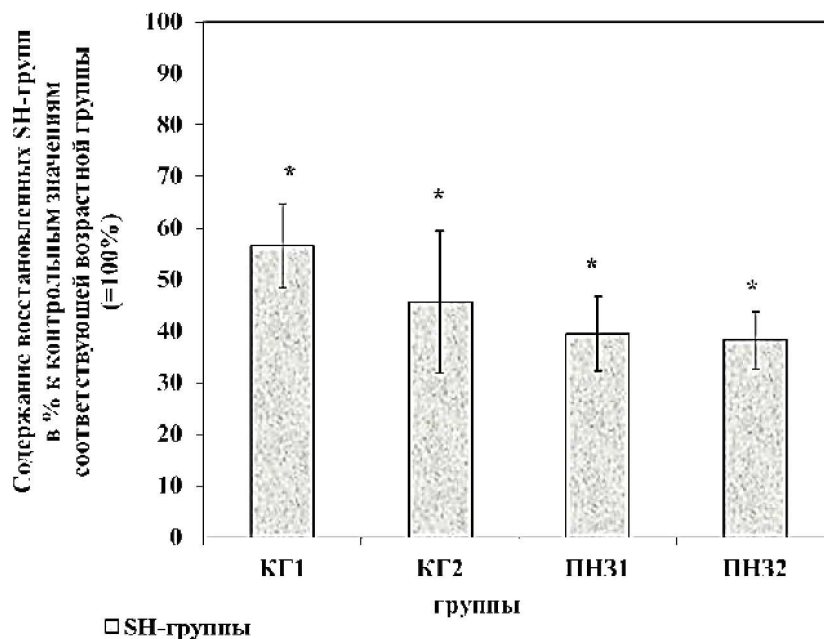


Рисунок 3.125 – Содержание восстановленных SH-групп в ротовой жидкости детей с психоневрологическими заболеваниями и контрольной группы в разных возрастных периодах: * – $p < 0,05$ в сравнении с референтным значением соответствующей возрастной группы; референтное значение восстановленных SH-групп в возрастном диапазоне от 7 до 12 лет – $0,076 \pm 0,015$ опт. ед.; референтное значение восстановленных SH-групп в возрастном диапазоне от 13 до 17 лет – $0,068 \pm 0,009$ опт. ед.;
опт. ед. – оптические единицы

Таблица 3.46 – Состояние низкомолекулярного звена прооксидантно-антиоксидантного баланса ротовой жидкости у детей с психоневрологическими заболеваниями и контрольной группы в возрастных периодах от 7 до 12 и от 13 до 17 лет

Показатель	Группа			
	КГ1	КГ2	ПНЗ1	ПНЗ2
S-XЛ, усл. ед.	$0,161 \pm 0,024$	$0,189 \pm 0,030^{\wedge}$	$0,246 \pm 0,057^*$	$0,328 \pm 0,079^{*},\#$
МаксВХЛ, усл. ед.	$0,094 \pm 0,018$	$0,107 \pm 0,022$	$0,112 \pm 0,026$	$0,190 \pm 0,041^{*},\#$
SH-группы, опт. ед.	$0,043 \pm 0,006$	$0,031 \pm 0,009^{\wedge}$	$0,030 \pm 0,005^*$	$0,026 \pm 0,004^*$
ПОМ, опт. ед.	$0,094 \pm 0,013$	$0,127 \pm 0,020^{\wedge}$	$0,156 \pm 0,023^*$	$0,218 \pm 0,029^{*},\#$

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателем группы без коморбидной патологии соответствующего возрастного диапазона; \wedge – $p < 0,05$ в сравнении с показателем группы КГ 1; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателем группы ПНЗ 1; опт. ед. – оптические единицы; S-XЛ – площадь хемилюминесценции; ПОМ – продукты окислительной модификации; МаксВХЛ – максимум вспышки хемилюминесценции.

Подобная ситуация может быть связана с полным истощением восстановленных SH-групп при длительно протекающих патологических процессах и отражает выраженную локальную дизадаптацию и дисфункцию низкомолекулярного звена локальной антиоксидантной защиты, что подтверждается значительным увеличением (на 165,9 %) продуктов окислительной модификации в смешанной слюне пациентов из группы ПНЗ 2 по сравнению с референтными значениями соответствующей возрастной группы (рисунок 3.126).

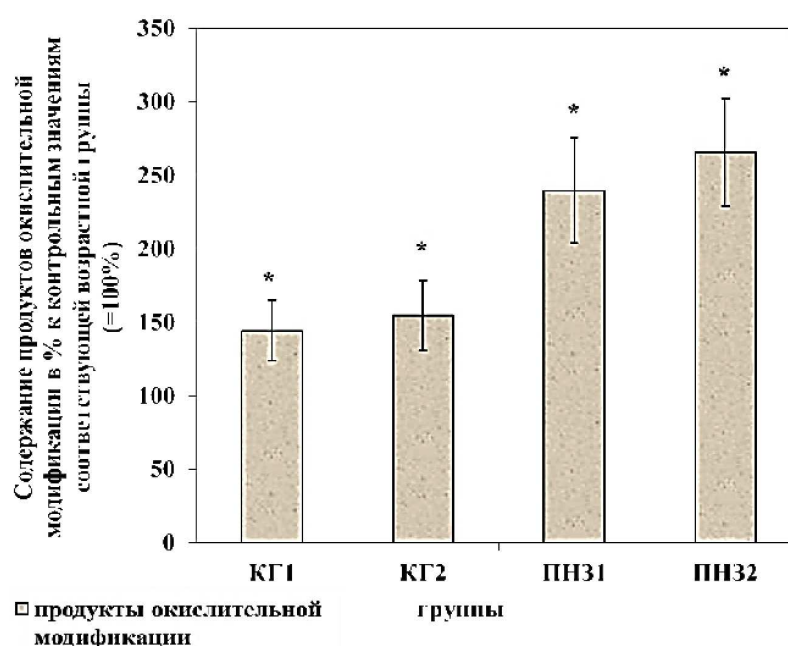


Рисунок 3.126 – Содержание продуктов окислительной модификации в ротовой жидкости детей с психоневрологической патологией и контрольной группой в разных возрастных периодах: * – $p < 0,05$ в сравнении с референтным значением соответствующей возрастной группы; референтное значение продуктов окислительной модификации в возрастном диапазоне от 7 до 12 лет – $0,065 \pm 0,011$ опт. ед.; референтное значение продуктов окислительной модификации в возрастном диапазоне от 13 до 17 лет – $0,082 \pm 0,012$ опт. ед.; опт. ед. – оптические единицы

При этом уровень продуктов окислительной модификации в смешанной слюне пациентов в группах КГ 1, КГ 2 и ПНЗ 1 также был достоверно выше соответствующих референтных значений на 44,6 %, 54,9 % и 139,8 % ($p < 0,05$). Выявлено существенное преобладание окислительных процессов и уязвимость биомолекул ротовой полости у детей с ПНЗ в сравнении с детьми КГ (таблица 3.46). Так в группе ПНЗ 1 в сравнении с

группой КГ 1 этот показатель был повышен на 65,9 %, тогда как в группе ПНЗ 2 в сравнении с группой КГ 2 он был еще выше – 71,6 %, что указывает на необходимость коррекции антиоксидантными средствами биохимических нарушений на местном уровне при патогенетическом лечении пациентов с психоневрологическими заболеваниями. Кроме того, в группе ПНЗ 2 содержание продуктов окислительной модификации было на 39,7 % более высоким, чем в группе ПНЗ 1, что отражает усугубление окислительного стресса по мере увеличения стажа заболевания у таких детей.

При исследовании интенсивности процессов свободнорадикального окисления было установлено, возрастание интенсивности образования свободных радикалов и реактивных молекул во всех обследованных группах (рис. 3.127), в том числе максимум вспышки хемилюминесценции в сравнении с референтными значениями соответствующих возрастных групп был повышен в 3,36 раза (в группе КГ 1), 2,38 раза (в группе КГ 2), 4,01 раза (в группе ПНЗ 1), 4,22 раза (в группе ПНЗ 2).

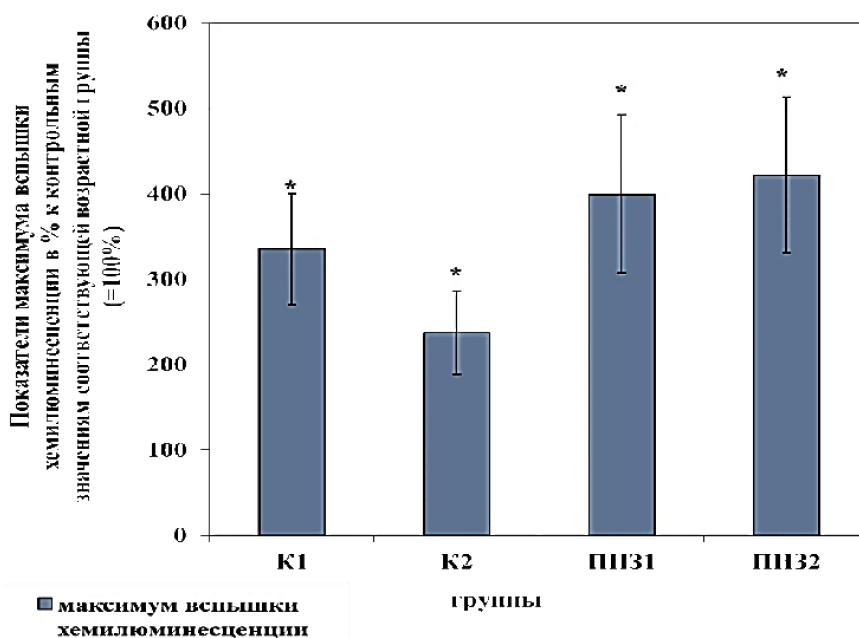


Рисунок 3.127 – Интенсивность свободнорадикального окисления в ротовой жидкости детей с психоневрологической патологией и контрольной группой в разных возрастных периодах: * – $p < 0,05$ в сравнении с референтным значением соответствующей возрастной группы; референтное значение максимума вспышки хемилюминесценции в возрастном диапазоне от 7 до 12 лет – $0,028 \pm 0,004$ усл. ед.; референтное значение максимума вспышки хемилюминесценции в возрастном диапазоне от 13 до 17 лет – $0,045 \pm 0,006$ усл. ед.

Помимо этого, показатели максимум вспышки хемилюминесценции в старшем возрастном диапазоне, в отличие от младшего, были достоверно выше у детей с ПНЗ в сравнении с показателями у детей КГ. Так, в группе ПНЗ2 в сравнении с группой КГ 2 максимум вспышки хемилюминесценции был повышен на 77,6 % ($p < 0,05$), (таблица 3.46). Последнее отражает большую чувствительность даже к краткосрочным воздействиям прооксидантных факторов у детей при хронизации патологических процессов в ротовой полости, а особенно при наличии системных заболеваний. Исследование площади хемилюминесценции выявило схожие изменения у пациентов обеих возрастных групп (рисунок 3.128). Повышение площади хемилюминесценции составило в сравнении с референтными значениями соответствующих возрастных диапазонов у детей в группе КГ 1 в 1,30 раза, в группе КГ 2 – 1,19 раза, в группе ПНЗ 1 – 2,01 раза, в группе ПНЗ 2 – 2,06 раза, что свидетельствует о возможных нарушениях в работе ферментного звена антирадикальной защиты, прежде всего нейтрализующей образование супероксидного анион-радикала.

Кроме того, необходимо отметить более значительное ослабление долговременных механизмов антирадикальной системы у детей с ПНЗ в сравнении с детьми КГ того же возраста. Так в группе ПНЗ 1 площадь хемилюминесценции была выше на 52,8 %, чем в группе КГ 1, а в группе ПНЗ2 выше на 73,5 %, чем в группе КГ2 ($p < 0,05$), (таблица 3.46). При анализе интегрального показателя (КОМБ), отражающего функционирование низкомолекулярного звена прооксидантно-антиоксидантной системы было установлено его достоверное повышение у пациентов всех обследованных групп (рисунок 3.129). При этом возрастание его в целом соответствовало клиническим нарушениям в этих группах, что позволяет рекомендовать данный коэффициент для объективной оценки степени выраженности биохимических нарушений в работе низкомолекулярного звена системы неспецифической защиты на местном уровне. Так, в группах КГ 2 и ПНЗ 1,

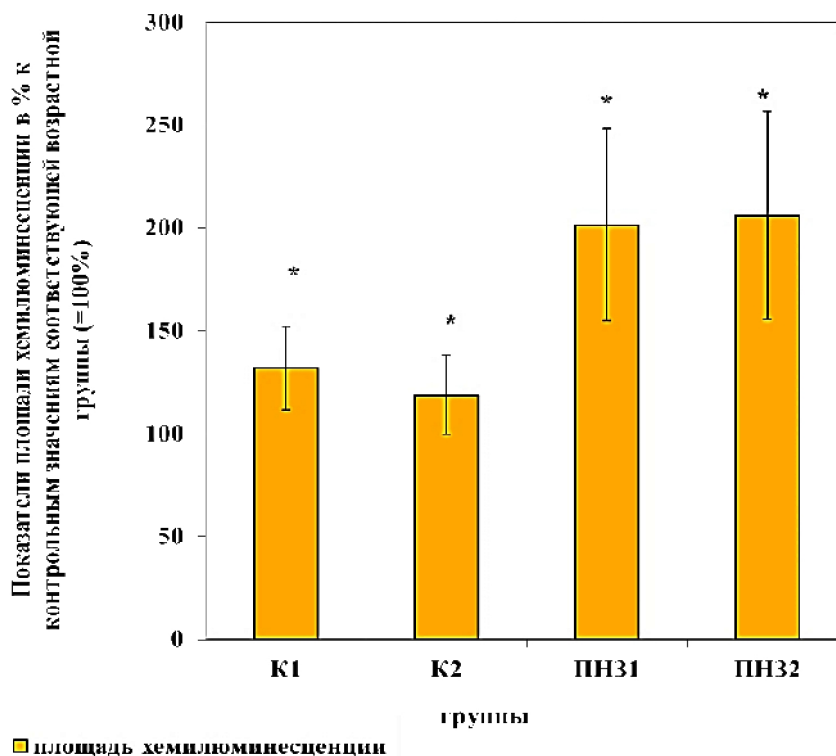


Рисунок 3.128 – Показатель площади хемилюминесценции ротовой жидкости детей с психоневрологической патологией и контрольной группой в разных возрастных периодах: * – $p < 0,05$ в сравнении с референтным значением соответствующей возрастной группы; референтное значение площади хемилюминесценции в возрастном диапазоне от 7 до 12 лет — $0,122 \pm 0,014$ усл. ед.; референтное значение площади хемилюминесценции в возрастном диапазоне от 13 до 17 лет – $0,159 \pm 0,023$ усл. ед.

он был выше, чем в группе КГ 1 на 51,4 % и 91,9 % соответственно ($p < 0,05$), в группе ПНЗ 2 был выше, чем в группах КГ 2 и ПНЗ 1, на 95,1 % и 53,9 % соответственно ($p < 0,05$), (рисунок 3.129). Поэтому увеличение показателя КОМБ в смешанной слюне до 0,3 единиц окислительной активности говорит об адаптивном напряжении компенсаторных механизмов антиоксидантной защиты, а повышение его более чем на 0,5 единиц окислительной активности следует рассматривать как неблагоприятный прогностический признак, указывающий на декомпенсацию ферментативно неконтролируемых окислительных процессов на местном уровне, что требует применения более активной тактики ведения таких пациентов с использованием средств местного действия, обладающих антиоксидантной активностью и содержащих низкомолекулярные антиоксидантные факторы. При

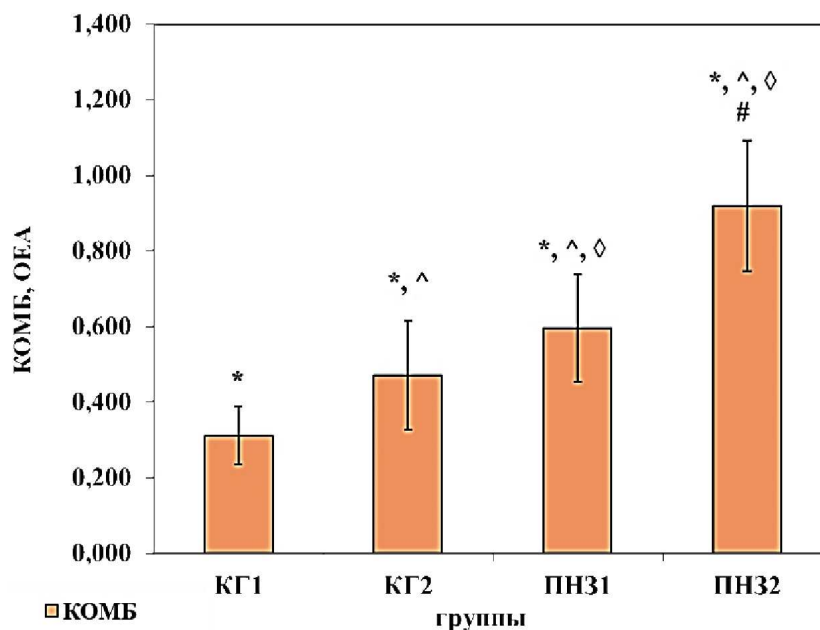


Рисунок 3.129 – Показатель состояния низкомолекулярного звена прооксидантно-антиоксидантной системы в ротовой жидкости детей с психоневрологической патологией и контрольной группой в разных возрастных периодах: * – $p < 0,05$ в сравнении с референтным значением соответствующей возрастной группы; \diamond – $p < 0,05$ в сравнении с показателем контрольной группы соответствующего возрастного диапазона; ^ – $p < 0,05$ в сравнении с показателем группы КГ 1; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателем группы ПНЗ 1; референтное значение КОМБ в возрастном диапазоне от 7 до 12 лет – $0,0 \pm 0,10$ ОЕА; референтное значение КОМБ в возрастном диапазоне от 13 до 17 лет – $0,0 \pm 0,08$ ОЕА; КОМБ – коэффициент окислительной модификации биомолекул в смешанной слюне; ОЕА – окислительные единицы активности

исследовании реактивных окислительных молекул (тиоцианатов) и ферментов, повышающих окислительный потенциал слюны (миелопероксидазы), а также функциональной активности энзимов антиокислительной защиты (каталазы и супероксиддисмутазы) в ротовой жидкости дополнительно удалось выявить ряд изменений, характерных для отдельных категорий пациентов в зависимости от их возраста и наличия коморбидной патологии.

В том числе было установлено, что у пациентов старших возрастных групп чаще наблюдались более выраженные нарушения, чем у пациентов младшего возраста. При этом у детей с ПНЗ иногда наблюдались разнонаправленные изменения в сравнении с показателями КГ.

Отличительной особенностью изменения активности миелопероксидазы являлось ее, видимо, компенсаторное повышение в группах детей КГ, отражающее адаптационные изменения данного фермента, тогда как для детей с ПНЗ было характерно снижение данного показателя (рисунок 3.130), вероятно, свидетельствующее о декомпенсации защитных механизмов, обеспечивающих первую линию противомикробной резистентности на местном уровне.

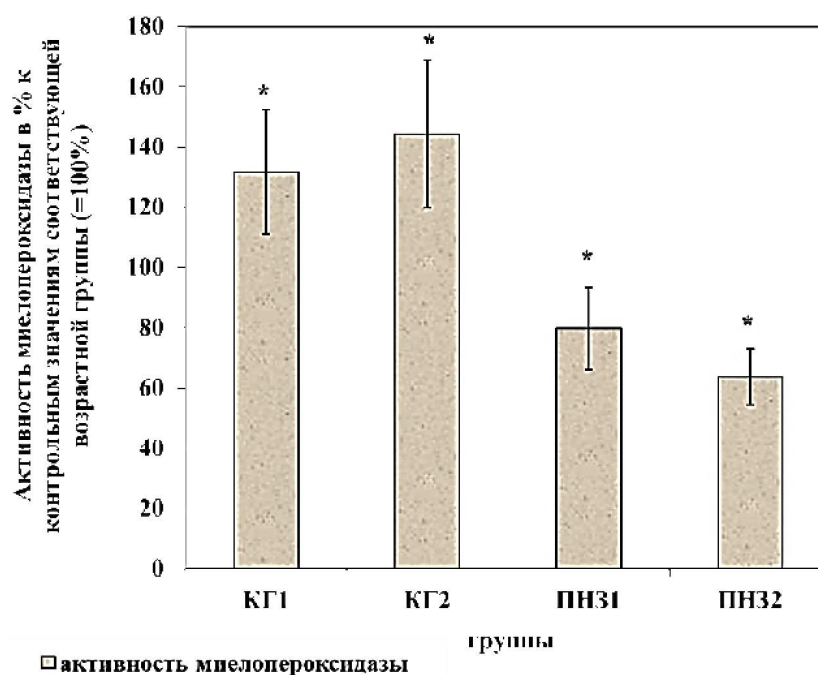


Рисунок 3.130 – Активность миелопероксидазы в ротовой жидкости детей с психоневрологической патологией и контрольной группой в разных возрастных периодах: * – $p < 0,05$ в сравнении с референтным значением соответствующей возрастной группы; референтное значение активности миелопероксидазы в возрастном диапазоне от 7 до 12 лет – $3,72 \pm 0,68$ ед. акт.; референтное значение активности миелопероксидазы в возрастном диапазоне от 13 до 17 лет – $4,06 \pm 0,54$ ед. акт.

Последнее можно объяснить снижением функционального потенциала нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов и макрофагов при хронизации инфекционного процесса на местном уровне на фоне большой длительности системного заболевания. Поэтому среди класса оксидоредуктаз в ротовой полости особое значение придается изменениям функциональной активности

миелопероксидазы, участвующей в работе микробоцидной миелопероксидазной системы [Sakamoto W. et al., 2008], и лактопероксидазы, обеспечивающей окисление тиоцианат-анионов (SCN^-) в гипотиоцианат-анион (OSCN^-). В связи с этим повышение миелопероксидазной активности у детей КГ на 31,7 % (в группе КГ 1) и 44,3 % (в группе КГ 2) говорит об адаптивной перестройке в прооксидантной системе антимикробной защиты полости рта и ускорении реакции:



приводящей к накоплению в РЖ гипохлорит-аниона, который наиболее активно проявляет свои эффекты при величине $\text{pH} \geq 7$, модифицируя аминокислотные остатки в протеинах патогенных микроорганизмов до реакционноспособных альдегидов и ряда других токсичных субстратов.

Все это в целом согласуется с изменениями кислотно-основного состояния ротовой полости, описанными ранее (таблица 3.47), в тоже время больше совпадающими с целевыми значениями для pH слюны у детей младшей возрастной группы.

Таблица 3.47 – Показатели активности ферментов прооксидантно-антиоксидантной защиты в ротовой жидкости у детей с психоневрологической патологией и контрольной группой в разных возрастных периодах

Показатель	Группа			
	КГ 1	КГ 2	ПНЗ 1	ПНЗ 2
КАТ, ммоль·мин ⁻¹ ·л ⁻¹ /(1 мг белка)	35,2 ± 5,56	33,8 ± 7,13	42,9 ± 7,02*	40,5 ± 6,68*,#
МПО, ед. акт.	4,90 ± 0,77	5,86 ± 0,99 [^]	2,97 ± 0,51*	2,59 ± 0,36*,#
СОД, ед.·л ⁻¹ /(1 мг белка)	19,4 ± 1,80	18,6 ± 2,54	31,4 ± 3,2*	36,2 ± 3,57*,#

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателем группы контроля соответствующего возрастного диапазона; [^] – $p < 0,05$ в сравнении с показателем группы КГ 1; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателем группы ПНЗ 1; ед. акт. – единицы активности; КАТ – каталаза; МПО – миелопероксидаза; СОД – супероксиддисмутаза.

В свою очередь, понижение активности миелопероксидазы у детей с ПНЗ на 20,2 % (в группе ПНЗ 1) и 36,1 % (в группе ПНЗ 2) (рисунок 3.130) указывает

на декомпенсацию в работе первой линии противомикробной защиты, что особенно очевидно при сравнении этих показателей со средними значениями в КГ (таблица 3.47). При этом уровень миелопероксидазной активности был ниже в РЖ в группе ПНЗ 1 в сравнении с КГ 1 на 39,4 %, а в старшей возрастной группе (ПНЗ 2 и КГ 2) эти различия достигали еще большей величины (на 55,8 %), что отражает более выраженную декомпенсацию местного гомеостаза у детей с ПНЗ в возрасте от 13 до 17 лет.

При изучении функционирования другой оксидоредуктазной защитной системы полости рта, включающей окисление тиоцианат-аниона, также было установлено выраженное в различной степени изменение его концентрации у детей основной и контрольной группы (рисунок 3.131).

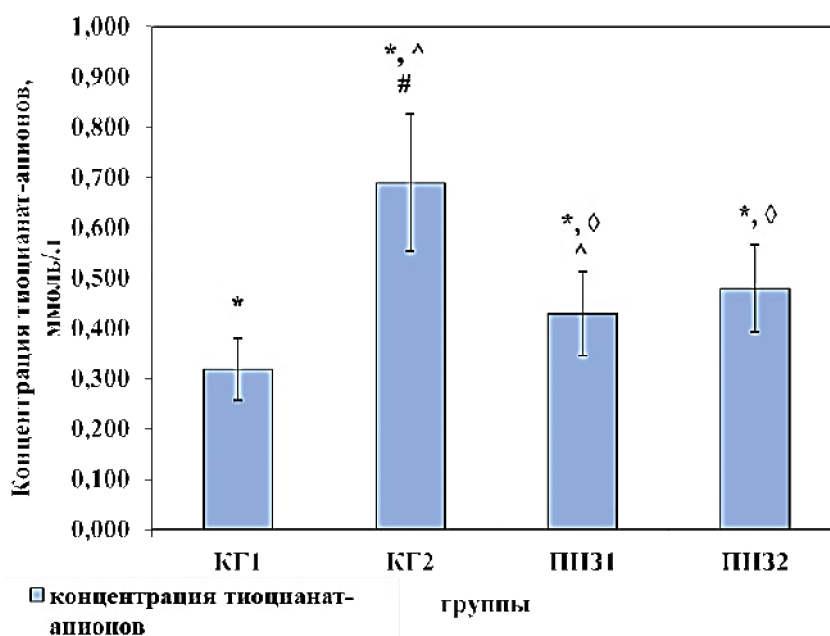


Рисунок 3.131 – Содержание тиоцианат-анионов в ротовой жидкости детей с психоневрологической патологией и контрольной группой в разных возрастных периодах: * – $p < 0,05$ в сравнении с референтным значением соответствующей возрастной группы; ◇ – $p < 0,05$ в сравнении с показателем группы контроля соответствующего возрастного диапазона; ^ – $p < 0,05$ в сравнении с показателем группы КГ 1; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателем группы ПНЗ 1; референтное значение тиоцианат-анионов в возрастном диапазоне от 7 до 12 лет – $0,24 \pm 0,026$ ммоль/л; референтное значение тиоцианат-анионов в возрастном диапазоне от 13 до 17 лет – $0,27 \pm 0,034$ ммоль/л

Наиболее резкое его увеличение в сравнении с референтными значениями соответствующего возрастного диапазона наблюдалось в старшей контрольной группе детей – на 155,6 % (в группе КГ 2), которое превышало показатели в группе КГ 1 и ПНЗ 2 на 115,7 % и 43,8 % соответственно ($p < 0,05$). Полученные результаты возможно объяснить, как большей интенсивностью воспалительного процесса в полости рта у детей этой группы (гингивита [Hegde S. et al., 2016]), что на фоне умеренного закисления ротовой жидкости служит дополнительным механизмом, препятствующим размножению кариесогенных микроорганизмов, так и, вероятно, имеющимися вредными привычками, прежде всего табакокурением, которое также может существенно увеличивать концентрацию SCN^- в смешанной слюне [Kalburgi C.V. et al., 2014].

Первое объясняется усилением противомикробного эффекта в системе «лактопероксидаза-тиоцианат-гипотиоцианат» при сниженных (< 7) показателях pH, когда синтезируемый $OSCN^-$ наиболее эффективно подавляет рост кариесогенных штаммов, оказывая при этом на порядок более мощное действие, чем миелопероксидазная система. Поэтому ожидаемым при воспалении слизистой оболочки ротовой полости является возрастание активности миелопероксидазы при $pH \geq 7$, с последующей активацией системы «тиоцианат-лактопероксидаза» при снижении $pH < 7$. Возрастание концентрации тиоцианат-анионов в смешанной слюне у детей группы контроля младшего возраста было менее выражено (на 33,2 %) и отражает скорее адаптивные изменения местного гомеостаза при воспалительных процессах в полости рта. В тоже время у пациентов младшего возраста с ПНЗ было еще более выраженное возрастание данного показателя в сравнении с референтными значениями соответствующего возрастного диапазона, которое достигало 79,2 %, а также являлось увеличенным относительно группы КГ 1 на 34,4 % ($p < 0,05$), что в целом указывает на усиление воспалительного процесса на местном уровне при коморбидной патологии,

но с относительно сохранным функционированием системы бактерицидной защиты, в том числе при уменьшении pH в полости рта. Относительно умеренное возрастание концентрации тиоцианат-анионов в РЖ детей старшей возрастной группы с ПНЗ в сравнении с референтными значениями соответствующего возрастного диапазона (на 77,8 % в группе ПНЗ 2) может свидетельствовать о нарушении интенсивности протекания химической реакции, катализируемой лактопероксидазой (ЛПО):

[при $\text{pH} < 7$]



Принимая во внимание наиболее выраженное снижение pH в ротовой полости у таких пациентов, а, следовательно, недостаточную эффективность миелопероксидазной системы при инактивации кариесогенных патогенов, подобные изменения можно расценивать как проявления локальной дизадаптации в работе систем неспецифической окислительной защиты. Кроме того, концентрация S-CN^- может зависеть и от рекреторной способности слюнных желез, которые могут в значительных количествах выделять тиоцианат-анионы, скорости слюноотделения, а также явлений дреулинга. В целом, значение описанных оксидоредуктаз в смешанной слюне определяется как их способностью генерировать гипотиоцианат- и гипохлорит-анионы, которые ингибируют патогенные микроорганизмы при различных значениях pH ротовой жидкости, так и возможностью их препятствовать токсическому воздействию пероксида водорода на клеточные структуры слизистой ротовой полости. Существенное увеличение на местном уровне реакционноспособного гипохлорит- и гипотиоцианат-анионов в свою очередь также может сопровождаться усилением оксидативных процессов в полости рта [Magacz M. et al., 2019], повреждая структуры слизистой оболочки, поэтому эффективное функционирование высокомолекулярных компонентов АОС является необходимым условием поддержания стоматологического здоровья [M.C. De Sousa et al., 2015].

При исследовании активности СОД установлено ее увеличение относительно соответствующих возрастных референтных значений во всех группах обследованных пациентов (рисунок 3.132). При этом наиболее значительное повышение отмечено в группах детей с ПНЗ – на 138,2 % (в группе ПНЗ 2) и 75,4 % (в группе ПНЗ 1), тогда как у детей КГ увеличение данного параметра составило 8,4 % (в группе КГ 1) и 22,5 % (в группе КГ 2).

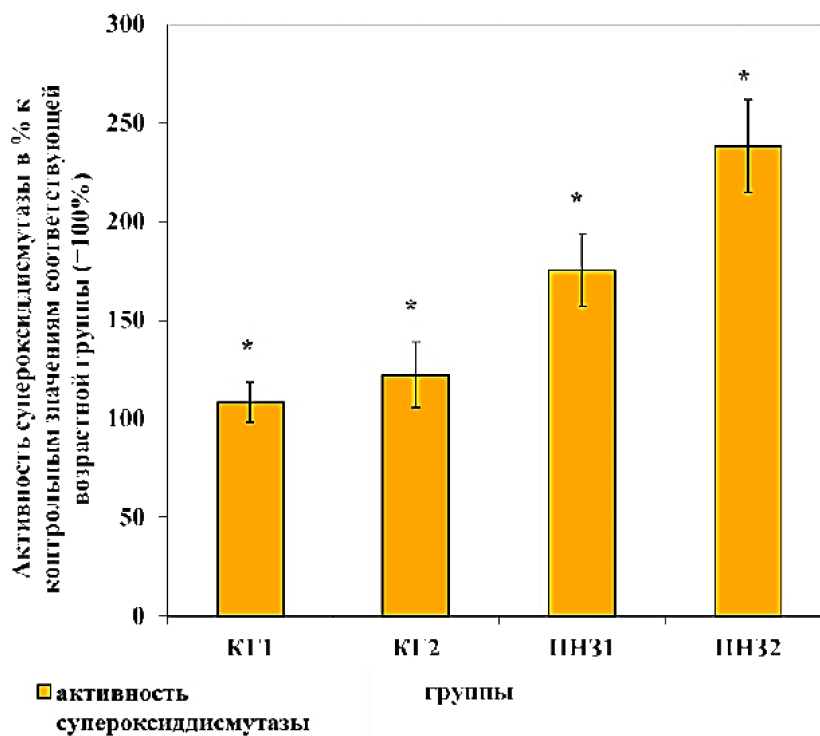


Рисунок 3.132 – Активность супероксиддисмутазы в ротовой жидкости детей с психоневрологической патологией и контрольной группой в разных возрастных периодах:
 * – $p < 0,05$ в сравнении с референтным значением соответствующей возрастной группы; референтное значение активности супероксиддисмутазы в возрастном диапазоне от 7 до 12 лет – $17,9 \pm 2,28$ ед. \cdot л⁻¹/(1 мг белка); референтное значение активности супероксиддисмутазы в возрастном диапазоне от 13 до 17 лет – $15,2 \pm 2,17$ ед. \cdot л⁻¹/(1 мг белка)

Наибольшие различия в пределах одного возрастного диапазона отмечены между группами ПНЗ 2 и КГ 2 (на 94,6 %), хотя в младшей возрастной группе аналогичные различия были примерно в 1,5 раза меньше (61,9 %), (таблица 3.46). Полученные данные указывают, видимо, на избыточную локальную продукцию супероксидного анион-радикала, что

может быть связано как с активацией клеточного мембрано-связанного мультимолекулярного энзимного комплекса (НАДФН-оксидазы) фагоцитирующих клеток в полости рта, при усилении микробной инвазии, так и с неконтролируемыми реакциями свободнорадикального окисления в результате нарушения проницаемости гемато-саливарного барьера на фоне декомпенсации системного патологического процесса у детей с ПНЗ. Отличительной особенностью функционирования ферментного звена антиокислительной защиты в физиологических условиях является ее взаимодействие между основными ферментами: дисмутирующим супероксидным анион-радикалом (СОД) и разрушающим пероксид водорода без образования токсичных продуктов (КАТ), взаимосвязь которых объясняется способностью продуктов этих химических реакций выполнять для упомянутых энзимов роль аллостерических регуляторов (как положительных, так и отрицательных).

Целесообразность подобного сопряжения объясняется способностью пероксида водорода, синтезируемого в ходе дисмутации двух супероксидных анионов-радикалов, легко взаимодействовать с металлами переменной валентности и степени окисления (Me^{n+}/Me^{m+}), акцептируя электроны с образованием $\cdot OH$, проявляющего высокую цитотоксичность по отношению к здоровым клеткам. В связи с чем быстрая нейтрализация H_2O_2 , после участия его в регуляторных процессах и иммунологической защите, обеспечивает сохранность интактных тканей ротовой полости. При оценке активности каталазы было выявлено ее возрастание относительно соответствующих возрастных референтных значений во всех группах обследованных пациентов, за исключением группы КГ 1 ($p = 0,061$), (рисунок 3.133). Следует отметить, что наибольшее увеличение показано в группах пациентов с ПНЗ, которое составило 55,2 % (в группе ПНЗ 2) и 30,8 % (в группе ПНЗ 1). При этом у детей КГ повышение этого показателя было достоверным только в группе КГ 2 (на 29,5 %).

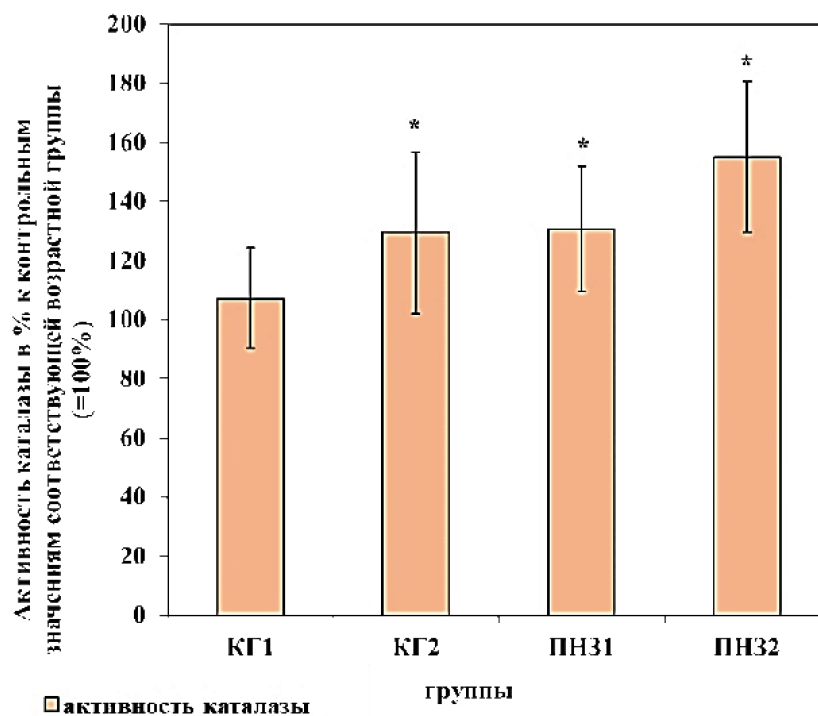


Рисунок 3.133 – Активность каталазы в ротовой жидкости детей с психоневрологической патологией и контрольной группы в разных возрастных периодах:

* – $p < 0,05$ в сравнении с референтным значением соответствующей возрастной группы; референтное значение активности каталазы в возрастном диапазоне от 7 до 12 лет – $32,8 \pm 4,63$ ммоль·мин⁻¹·л⁻¹/(1 мг белка); референтное значение активности каталазы в возрастном диапазоне от 13 до 17 лет – $26,1 \pm 3,74$ ммоль·мин⁻¹·л⁻¹/(1 мг белка)

Различия в пределах одного возрастного диапазона были в отличие от изменений активности СОД были примерно сопоставимы между старшей (19,8 %) и младшей (на 21,9 %) возрастными группами (таблица 3.46). Соразмерные колебания активностей антиокислительных ферментов в младших возрастных группах указывают на адаптивную перестройку локальной системы неспецифической защиты для обезвреживания избыточно генерируемого пероксида водорода, способного легко инициировать перекисную модификации макромолекул клеточных структур в полости рта. В тоже время выраженный дисбаланс в утилизации продуктов неполного одно- и двухэлектронного восстановления кислорода, который, помимо, хемилюминесцентного анализа, также косвенно подтверждается и по

существенному возрастанию активности антиокислительных энзимов в смешанной слюне, у детей старших возрастных групп указывает на значимые патологические сдвиги в продукции не только пероксидов, но первичного свободного кислородсодержащего радикала, способных совместно усиливать прогрессирующее как заболеваний слизистой оболочки полости рта, так и активизировать течение кариозного процесса в твердых тканях зубов, особенно на фоне описанного ранее снижения рН и падения минерализующего потенциала РЖ.

В связи с вышеизложенным было решено рассмотреть возможность интегрального определения нарушений интенсивности свободнорадикального окисления с учетом оценки вклада дисбаланса ферментативных антиокислительных процессов в формирование нарушений окислительного метаболизма на местном уровне. Для этого рассчитывали и интегральный показатель функционирования ферментов антирадикальной защиты ротовой жидкости, который был достоверно снижен у детей с ПНЗ относительно референтных значений ($p < 0,05$) (рисунок 3.134).

При этом наибольшее понижение данного интегрального показателя наблюдалось у детей старшей возрастной группы (ПНЗ 2 на 96,2 %), что отражает глубокий дисбаланс в работе ферментного звена антиокислительной защиты при формировании окислительного стресса, тогда как в младшей возрастной группе (ПНЗ 1) его уменьшение составило 49,1 %, что говорит об умеренных нарушениях в работе каталазы и супероксиддисмутазы при формировании нарушений окислительного метаболизма на местном уровне.

В обоих случаях снижение данного интегрального показателя свидетельствует о преобладании дисмутазной активности на местном уровне над активностью КАТ и указывает на возникающий риск избыточного образования и аккумуляции пероксида водорода, способного разлагаться в присутствии доноров электронов с генерацией цитотоксичного

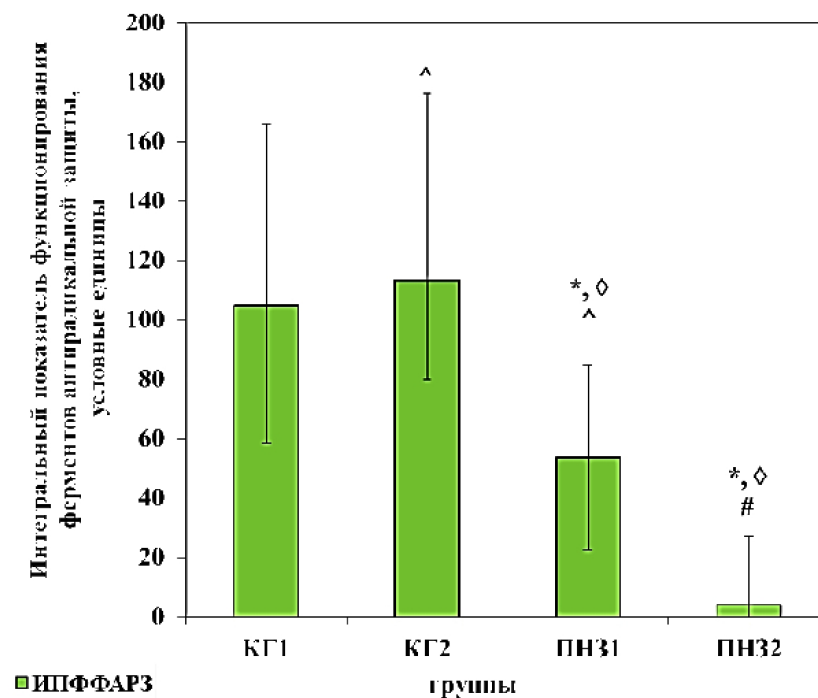


Рисунок 3.134 – Интегральный показатель функционирования ферментов антирадикальной защиты ротовой жидкости детей с психоневрологической патологией и контрольной группы в разных возрастных периодах: * – $p < 0,05$ в сравнении с референтным значением соответствующей возрастной группы; \diamond – $p < 0,05$ в сравнении с показателем контрольной группы соответствующего возрастного диапазона; ^ – $p < 0,05$ в сравнении с показателем группы КГ1; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателем группы ПНЗ 1; референтное значение ИПФФАРЗ в возрастном диапазоне от 7 до 12 лет: Me [P₂₅–P₇₅] – 104,1 [93,8–115,4] усл. ед.; референтное значение ИПФФАРЗ в возрастном диапазоне от 13 до 17 лет: Me [P₂₅–P₇₅] – 105,4 [80,8–113,9] усл. ед.; ИПФФАРЗ – интегральный показатель функционирования ферментов антирадикальной защиты

гидроксильного радикала. В свою очередь необходимость локального усиления продукции пероксида водорода может быть связана с попытками организма у детей с ПНЗ ограничить размножение микробиоты полости рта, что можно рассматривать как приспособительную реакцию, направленную на адаптацию в условиях имеющегося системного заболевания, формируя, как следствие, состояние, называемое стадией компенсации, которое при отсутствии мероприятий, корригирующих описанные местные нарушения метаболизма и резистентности, с течением времени может вести уже к срыву компенсаторной стадии, переводя ее в стадию субкомпенсации или

декомпенсации, при которой наиболее ожидаемо развитие различных (вплоть до самых тяжелых) стоматологических осложнений. Поэтому только слаженная работа всех звеньев местной неспецифической резистентности, включающих прооксидантно-антиоксидантную и иммунную составляющие [Pedersen A.M.L., Belstrom D., 2019], способна поддержать гомеостаз полости рта. При этом ряд антиокислительных ферментов и активных формы кислорода напрямую участвует в обеспечении противомикробной защиты полости рта (рисунок 3.135).

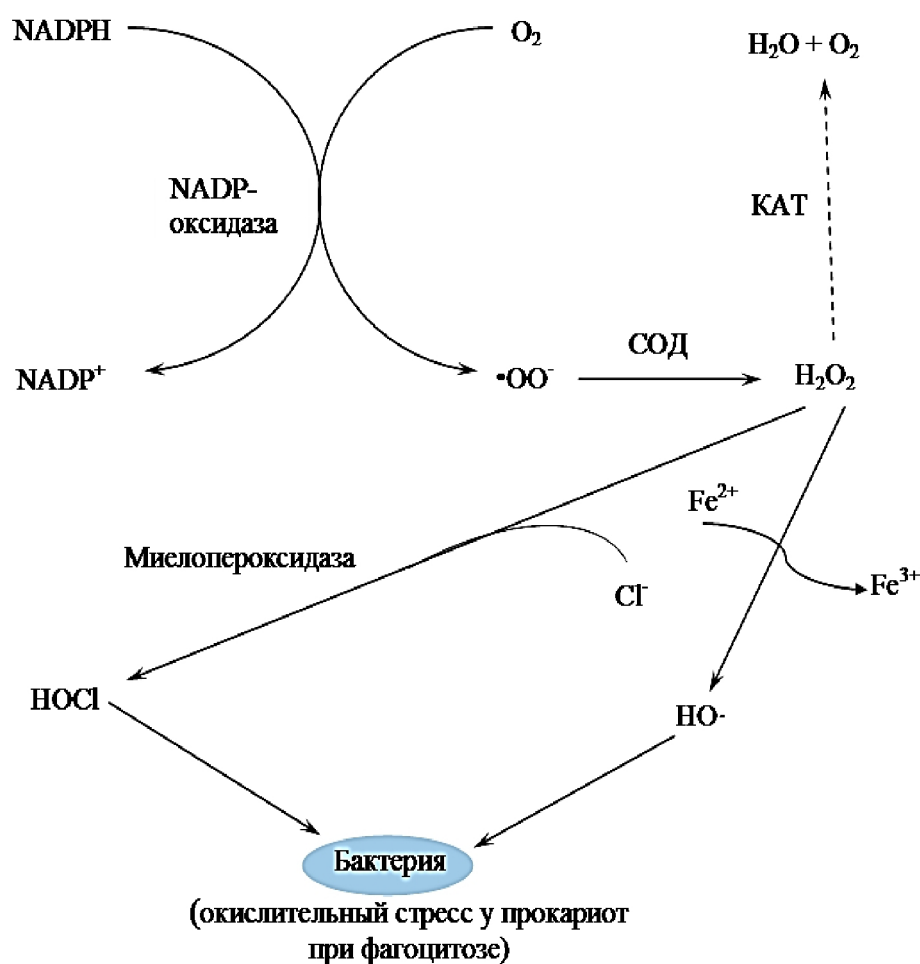


Рисунок 3.135 – Участие активных форм кислорода и ферментов антиокислительной защиты при $\text{pH} \geq 7$ в обеспечении неспецифической резистентности полости рта:

NADPH – восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотидфосфата;

СОД – супероксиддисмутаза; NADP^+ – окисленная форма никотинамидадениндинуклеотидфосфата; КАТ – каталаза;

NADP-оксидаза – никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидаза

Учитывая столь тесную их взаимосвязь не вызывает сомнений целесообразность разработки четких диагностических критериев с целью своевременного выполнения мероприятий, выявляющих переход стадии компенсации в субкомпенсацию и декомпенсацию. На основании проведенных ранее исследований было установлено, что снижение этого интегрального показателя (ИПФФАРЗ) до 74 % относительно референтных значений в ротовой жидкости свидетельствует о слабовыраженных нарушениях утилизации H_2O_2 и компенсаторно-адаптивных изменениях в работе ферментов антиокислительной защиты при усилении свободнорадикального окисления в полости рта; при снижении его от 74 % до 23 % относительно референтных значений в ротовой жидкости можно говорить об умеренном дисбалансе (субкомпенсации) в работе ферментов антиокислительной защиты с патологическим усилением генерации H_2O_2 ; тогда как снижение ИПФФАРЗ менее 23 % указывает на выраженную локальную дисфункцию в работе ферментов, утилизирующих продукты неполного одно- и двухэлектронного восстановления кислорода, приводящую к декомпенсации окислительного стресса на местном уровне, сопровождающегося неконтролируемым образованием различных продуктов свободнорадикального окисления, активно повреждающих клеточные структуры и ткани ротовой полости.

При субкомпенсации и тем более в стадии декомпенсации целесообразно использование местной терапии, включающей средства с антиоксидантными свойствами.

Отсутствие статистически значимых различий интегрального показателя функционирования ферментов антирадикальной защиты у пациентов контрольной группы, относительно референтных значений соответствующего возрастного диапазона (для группы КГ 1 $p = 0,85$, для группы КГ 2 $p = 0,17$), указывает на реализацию адаптационных механизмов у большинства обследованных в этих группах, направленных на ускорение

утилизации образующегося в избытке пероксида водорода при формировании стоматологической патологии, например, вследствие активной микробной инвазии. В тоже время имеющиеся достоверные различия интегрального показателя (ИПФФАРЗ) между старшей и младшей возрастной группами ($p = 0,023$) показывают большую вероятность срыва компенсаторно-приспособительных реакций у детей в возрастном диапазоне от 13 до 17 лет, а, следовательно, на необходимость более тщательной диагностики и коррекции выявляемых нарушений местного гомеостаза.

3.9.3. Исследование факторов гуморальной защиты в ротовой жидкости у детей с психоневрологическими заболеваниями и контрольной группы в возрасте от 7 до 12 и от 13 до 17 лет

Известно, что ключевыми компонентами системы иммунной защиты во всех органах и тканях, являются интерлейкины, представляющие собой обширное семейство цитокинов и участвующие в организации согласованной работы практически всех звеньев иммунитета (рисунок 3.136), в том числе активации и ингибировании большинства клеток (например, антигенпрезентирующих, а также выполняющих регуляторные и эффекторные функции). Все это позволяет интерлейкинам активно проводить не только инициацию иммунного ответа, но и обеспечивать поддержание его выраженности и длительности. В связи с чем при хронизации воспалительного процесса велика вероятность повреждения не только чужеродных элементов, но и собственных клеток организма, особенно при гиперпродукции провоспалительных цитокинов и сонаправленных нарушениях генерации свободных радикалов и патологических сдвигах кислотно-основного равновесия. Это обусловлено, например, тем, что биоплёнка зуба, создавая благоприятные условия для роста и размножения микроорганизмов, также сорбирует продукты их жизнедеятельности, способствуя тем самым гиперпродукции многих иммунных факторов.

Поэтому при инициации хронического гингивита/пародонтита несомненно велика роль макрофагов и Т-хелперов (рисунок 3.136), высвобождающих при триггерном воздействии патогенной микрофлоры такое количество биологически активных веществ, что они, чрезмерно стимулируя нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, эозинофилы, фибробласты, тучные клетки, вызывают со временем их деструкцию за счет каскадного запуска продукции иммунных гуморальных факторов: интерлейкинов, простагладина, лизосомальных ферментов.

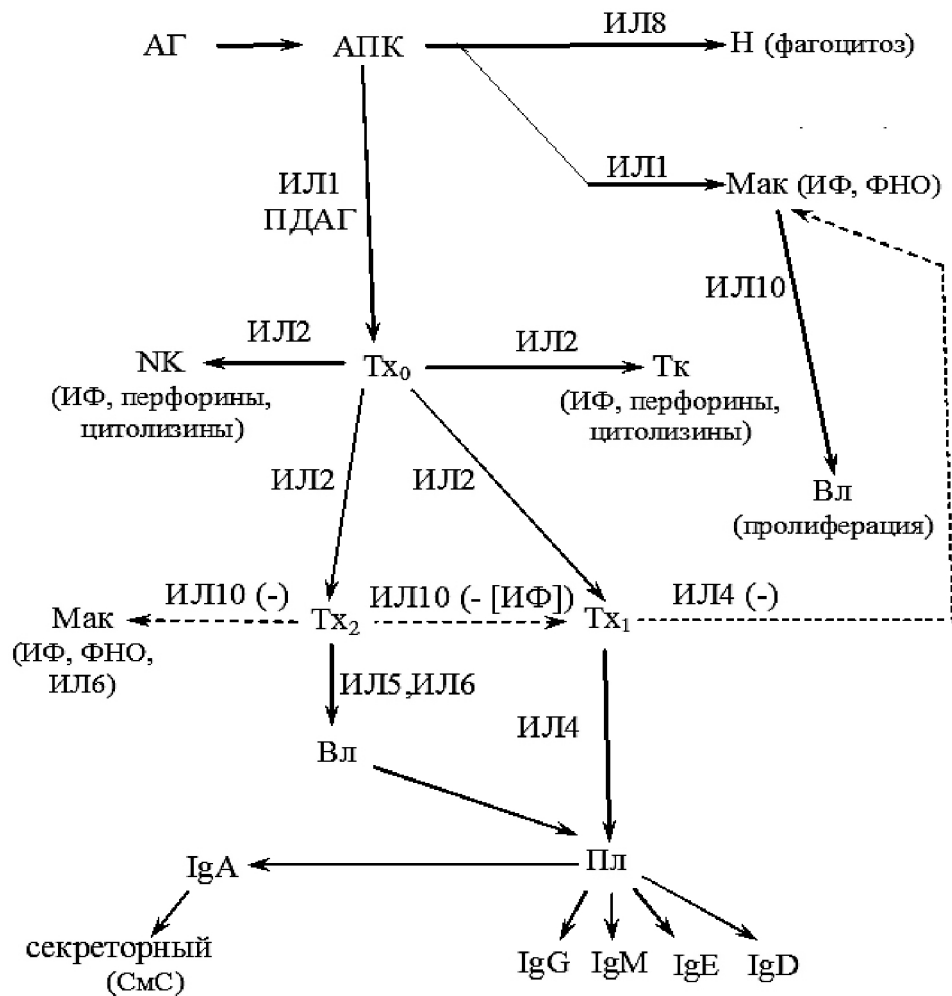


Рисунок 3.136 – Основные этапы взаимодействия иммунной системы с различными патогенами: СмС – смешанная слюна; ИЛ – интерлейкин; Н – нейтрофил; АГ – антиген; Тк – Т-киллер; Тх₀ – Т-хелпер нулевого порядка; АПК – антигенпрезентирующая клетка; Мак – макрофаг; Ig – иммуноглобулин; НК – натуральный киллер; ИФ – интерферон; Пл – плазматическая клетка; ФНО – фактор некроза опухоли; Вл – В-лимфоцит; ПДАГ – продукты деградации антигена; Тх – Т-хелпер; (-) – ингибирующие влияния

При исследовании особенностей продукции интерлейкина-1 в ротовой полости наблюдаемых пациентов было выявлено его увеличение во всех группах (рисунок 3.137), однако несколько большее при наличии у детей ПНЗ.

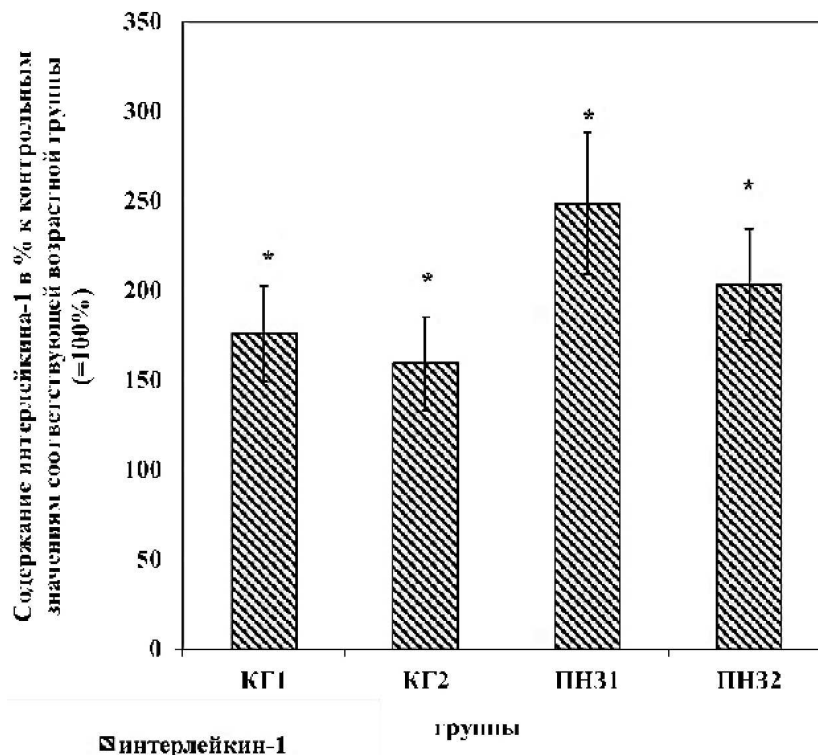


Рисунок 3.137 – Содержание интерлейкина-1 в ротовой жидкости детей с психоневрологической патологией и контрольной группы в разных возрастных периодах: * – $p < 0,05$ в сравнении с референтным значением соответствующей возрастной группы; референтное значение интерлейкина-1 в возрастном диапазоне от 7 до 12 лет – $16,8 \pm 1,9$ нг/л; референтное значение интерлейкина-1 в возрастном диапазоне от 13 до 17 лет – $21,4 \pm 2,6$ нг/л

Принимая во внимание тот факт, что интерлейкин-1 является инициатором запуска цитокинового каскада в СОПР, усиливая при этом не только собственный синтез, но и продукцию интерлейкинов (ИЛ-6 и ИЛ-8) и фактора некроза опухоли, увеличение его в РЖ относительно референтных значений, соответствующих по возрасту, у детей в группе КГ 1 (на 76,2 %), КГ 2 (на 59,3 %), ПНЗ 1 (на 148,7 %), ПНЗ 2 (на 103,4 %) может приводить при массивной инвазии патогенных микроорганизмов к повышению провоспалительной активности со стимуляцией остеокластов, приводящих к

резорбции костной ткани. Последнее особенно прогностически неблагоприятно при снижении на местном уровне концентрации интерлейкина-4 и может вести к хронизации воспалительного процесса при длительном повышении синтеза интерлейкина-1.

Увеличение продукции интерлейкина-1 в соответствующих возрастных группах у детей с ПНЗ было выше, чем у детей КГ: в группе ПНЗ 1 в сравнении с группой КГ 1 на 41,2 %, в группе ПНЗ 2 в сравнении с группой КГ 2 на 27,6 %, что подтверждает более активную инвазию микрофлоры в ткани пародонта у данной категории пациентов (таблица 3.48).

Таблица 3.48 – Содержание интерлейкинов в ротовой жидкости у детей психоневрологической патологией и контрольной группы в разных возрастных периодах

Показатель	Группа			
	КГ 1	КГ 2	ПНЗ 1	ПНЗ 2
ИЛ-1, нг/л	29,6 ± 4,5	34,1 ± 5,6 [^]	41,8 ± 6,7*	43,5 ± 6,6*,#
ИЛ-2, нг/л	42,5 ± 5,6	60,4 ± 8,5 [^]	68,1 ± 9,3*	92,7 ± 11,9*,#
ИЛ-8, нг/л	81,3 ± 10,7	86,7 ± 12,4 [^]	104,9 ± 14,8*	126,1 ± 16,2*,#
ИЛ-4, нг/л	11,4 ± 2,6	10,3 ± 2,5 [^]	17,8 ± 3,9*	18,5 ± 3,8*,#
ИЛ-10, нг/л	5,7 ± 1,4	5,9 ± 1,6	9,0 ± 2,2*	12,3 ± 2,9*,#

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателем контрольной группы соответствующего возрастного диапазона; [^] – $p < 0,05$ в сравнении с показателем группы КГ1; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателем группы ПНЗ1; ИЛ – интерлейкин.

При исследовании другого провоспалительного цитокина (интерлейкина-2) также наблюдалось повышение его концентрации в РЖ относительно референтных значений во всех группах обследованных, в большей степени у детей с ПНЗ: в группе КГ 1 – на 11,3 %, в группе КГ 2 – на 31,6 %, в группе ПНЗ 1 – на 78,4 %, в группе ПНЗ 2 – на 202,0 % (рисунок 3.138), что отражает усиление пролиферации В-лимфоцитов и активацию цитотоксических Т-лимфоцитов [Grover H.S. et al., 2015]. Кроме того, интерлейкин-2 стимулирует продукцию ряда лимфокинов: интерлейкина-4,

интерлейкина-6, γ -интерферона, факторов некроза опухолей и колоний-стимулирующего фактора. Его возрастание в ротовой полости у детей КГ может быть связано с рядом причин, среди которых возрастание в смешанной слюне определенных цитокинов (факторов некроза опухолей, ИЛ-1, ИЛ-6). Помимо этого, увеличение внутриклеточного уровня ионов кальция, также усиливают продукцию указанного интерлейкина, что может быть связано с нарушениями баланса компонентов минерального обмена в слюне.

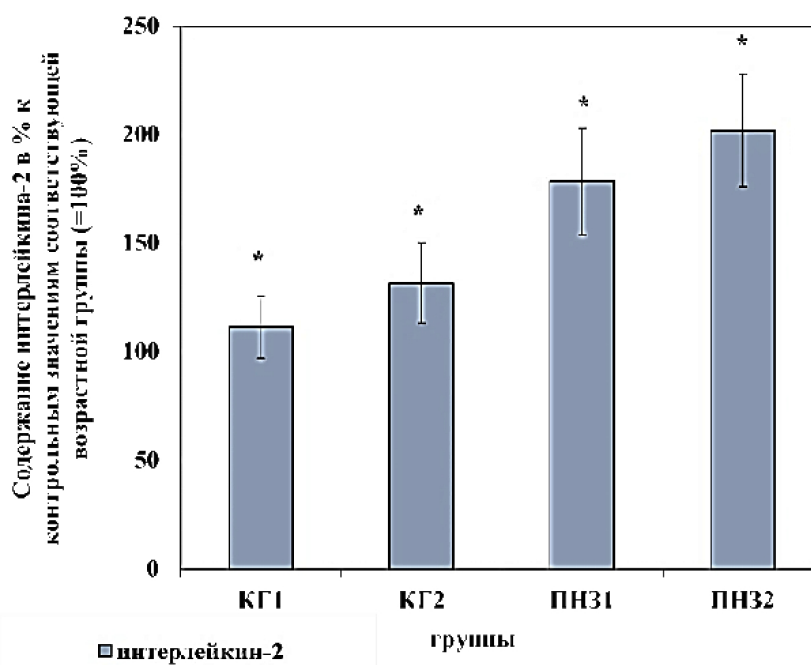


Рисунок 3.138 – Содержание интерлейкина-2 в ротовой жидкости детей с психоневрологической патологией и контрольной группы в разных возрастных периодах: * – $p < 0,05$ в сравнении с референтным значением соответствующей возрастной группы; референтное значение интерлейкина-2 в возрастном диапазоне от 7 до 12 лет – $38,2 \pm 3,6$ нг/л; референтное значение интерлейкина-2 в возрастном диапазоне от 13 до 17 лет – $45,9 \pm 8,8$ нг/л

Еще один провоспалительный цитокин (интерлейкин-8), тоже играющий важную роль в развитии и прогрессировании воспалительного процесса при стоматологической патологии, был достоверно повышен в РЖ относительно референтных значений у всех обследованных групп пациентов:

в группе КГ 1 – на 25,3 %, в группе КГ 2 – на 48,0 %, в группе ПНЗ 1 – на 61,6 %, в группе ПНЗ 2 – на 115,2 %, но достоверно сильнее при коморбидной патологии (таблица 3.48).

Учитывая, что интерлейкин-8 вырабатывается активированными макрофагами и представляет собой мощный хемокин для нейтрофилов, можно говорить о возрастании активности воспалительного процесса в ротовой полости по мере увеличения концентрации этого интерлейкина (рисунок 3.139). Чрезмерная продукция клетками полости рта интерлейкина-2 и интерлейкина-8 неизбежно сопровождается существенными сдвигами в работе прооксидантно-антиоксидантного звена неспецифической защиты организма, зачастую с формированием окислительного стресса на местном уровне.

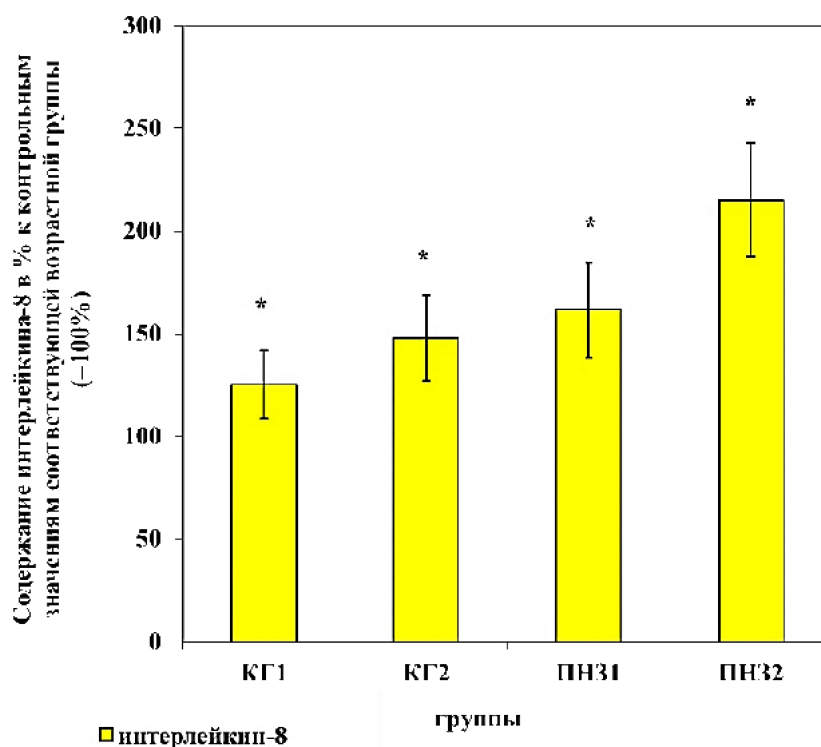


Рисунок 3.139 – Содержание интерлейкина-8 в ротовой жидкости детей с психоневрологической патологией и контрольной группы в разных возрастных периодах:
 * – $p < 0,05$ в сравнении с референтным значением соответствующей возрастной группы;
 референтное значение интерлейкина-8 в возрастном диапазоне
 от 7 до 12 лет – $64,9 \pm 10,2$ нг/л; референтное значение интерлейкина-8
 в возрастном диапазоне от 13 до 17 лет – $58,6 \pm 1,7$ нг/л

Повышенный уровень интерлейкина-8 высоко коррелирует с инфильтрацией слизистой оболочки полости рта гранулоцитами. При этом в очаге воспаления образование интерлейкина-8 начинается следом за поступлением интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли, приводя к формированию аутоиммунных процессов. Выполняя стимуляцию нейтрофилов, именно интерлейкин-8 значительно усиливает генерацию активных форм кислорода в тканях пародонта, нередко разрушая здоровые клетки слизистой.

В тоже время не следует забывать о возможностях целого спектра интерлейкинов за счет их способности модулировать интенсивность большинства биохимических реакций, осуществлять регенерацию практически всех клеток и тканей, в том числе в полости рта [Grover H.S. et al., 2016]. Описанные эффекты прежде всего касаются синтезируемых CD4 + лимфоцитами интерлейкина-4 и интерлейкина-10, которые увеличивают адаптационные возможности на местном и системном уровнях. Поэтому неоднократно демонстрировалось взаимозависимость между дисбалансом продукции интерлейкинов и патологическими нарушениями в работе прооксидантно-антиоксидантной системы в полости рта. Исследование содержания интерлейкина-4, являющегося плейотропным регулятором за счет чего он обладает способностью восстанавливать как клеточный, так и гуморальный иммунитет, показало его разнонаправленное изменение у детей группы ПНЗ и КГ (рисунок 3.140). Отмечено снижение интерлейкина-4 относительно референтных значений у пациентов КГ на 22,4 % (в группе КГ 1) и 14,2 % (в группе КГ 2), тогда как у детей с ПНЗ наблюдалось возрастание его концентрации на 21,1 % (в группе ПНЗ 1) и 54,3 % (в группе ПНЗ 2), что отражает в целом недостаточную мощность контррегуляции иммунных реакций при хроническом течении воспаления в полости рта и следует рассматривать как неблагоприятный признак. Так, при участии интерлейкина-4 происходит блокирование спонтанной и индуцированной продукции интерлейкина-1, интерлейкина-8 и фактора

некроза опухоли, усиливается экспрессия адгезивных молекул на макрофагальных клетках, способствуя их апоптозу. Наибольшее различие содержания интерлейкина-4 выявлено в старших по возрасту группах (на 79,6 % выше в группе ПНЗ2, чем в группе КГ2), (таблица 3.48).

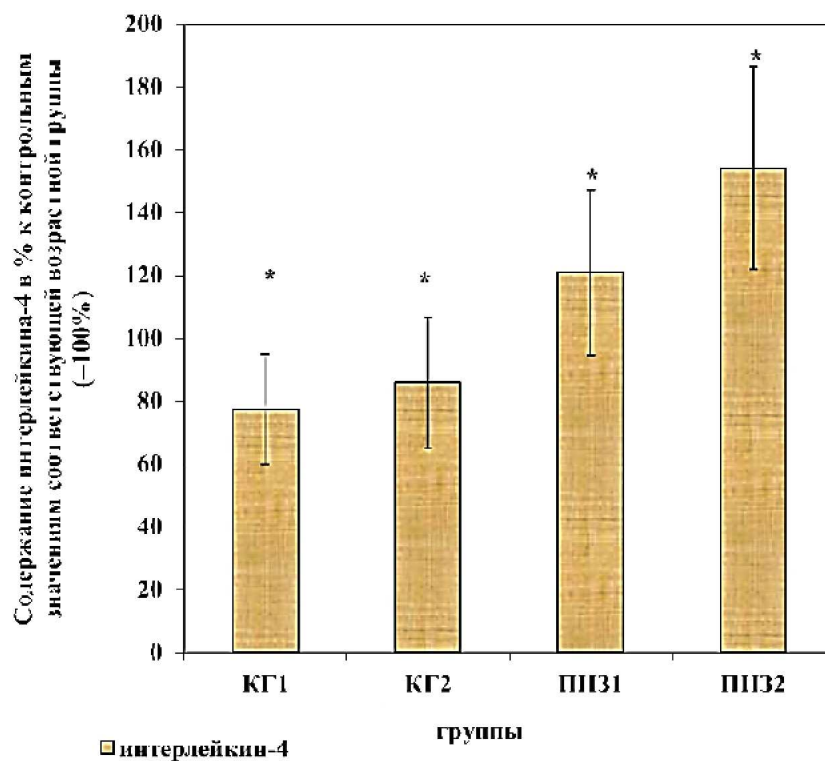


Рисунок 3.140 – Содержание интерлейкина-4 в ротовой жидкости детей с психоневрологической патологией и контрольной группы в разных возрастных периодах: * – $p < 0,05$ в сравнении с референтным значением соответствующей возрастной группы; референтное значение интерлейкина-4 в возрастном диапазоне от 7 до 12 лет – $14,7 \pm 2,1$ нг/л; референтное значение интерлейкина-4 в возрастном диапазоне от 13 до 17 лет – $12,0 \pm 1,9$ нг/л

Изменение концентрации интерлейкина-10 носило сходный характер с интерлейкином-4 и характеризовалось более высокими его значениями в группах детей с ПНЗ, показатели которых превышали референтные значения, соответствующего возрастного диапазона (рисунок 3.141). Повышение уровня интерлейкина-10 относительно референтных значений составило 47,5 % в группе ПНЗ 1 и 89,2 % в группе ПНЗ 2 (рисунок 3.141), которые превышали сниженные относительно референтных значений показатели пациентов КГ на 57,9 % в группе КГ 1 и на 141,6 % в группе КГ 2 соответственно ($p < 0,05$).

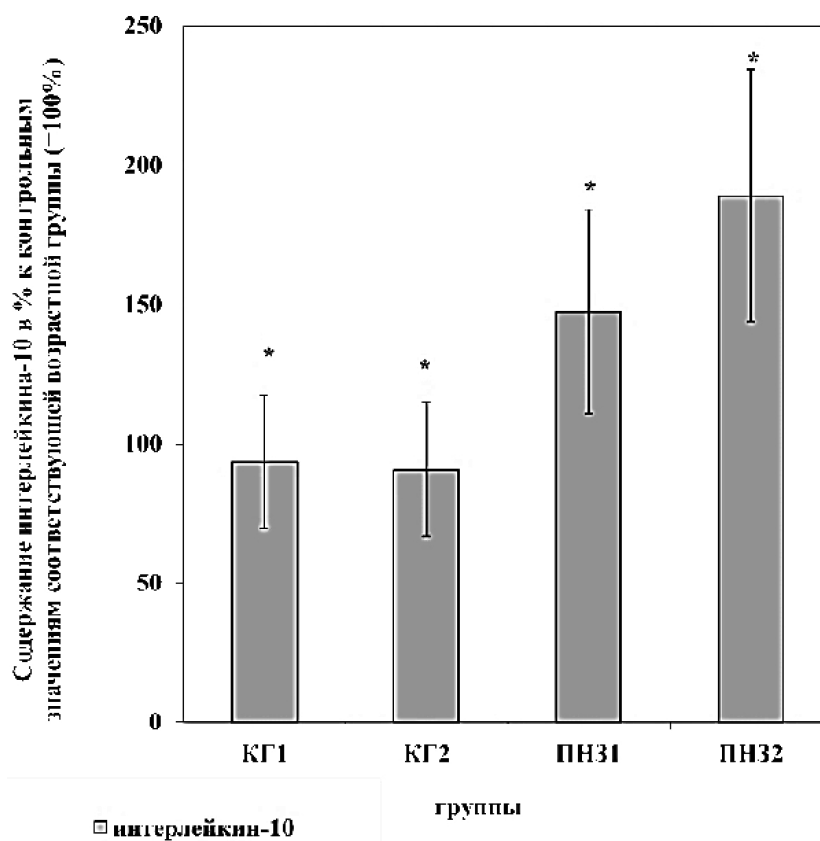


Рисунок 3.141 – Содержание интерлейкина-10 в ротовой жидкости детей с психоневрологической патологией и контрольной группы в разных возрастных периодах: * – $p < 0,05$ в сравнении с референтным значением соответствующей возрастной группы; референтное значение интерлейкина-10 в возрастном диапазоне от 7 до 12 лет – $6,1 \pm 0,8$ нг/л; референтное значение интерлейкина-10 в возрастном диапазоне от 13 до 17 лет – $6,5 \pm 1,3$ нг/л

Являющийся лимфокином интерлейкин-10, продуцируемый Т-хелперами-2, можно рассматривать в качестве антагониста ряда цитокинов, снижающего выделение интерлейкина-1b, фактора некроза опухоли и интерлейкина-6 активированными моноцитами. Кроме того, выявлены аддитивные и синергетические взаимодействия у интерлейкина-10 и интерлейкина-4 в процессе регуляции силы и длительности иммунного ответа. Существенное значение в реализации иммунного ответа рассмотренных ранее цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8 и ИЛ-10) определяется их способностью к координации как врожденного, так и адаптивного иммунитета, поскольку при воздействии интерлейкина-1

совместно с продуктами деградации антигена на Т-хелпер, наблюдается высвобождение интерлейкина-2, являющегося активатором роста не только Т-лимфоцитов, но и НК-клеток, что сопровождается выделением в ротовую жидкость различного рода гуморальных факторов (интерферона, цитолизинов, фактора некроза опухолей). Необходимо указать, что возрастание продукции как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов в РЖ детей старшего возрастного диапазона существенно выше (за исключением интерлейкина-10 в группе КГ 2 по сравнению с группой КГ 1, $p = 0,32$), чем у детей соответствующих младших возрастных групп (таблица 3.48). Все это позволяет рассматривать возможность интегральной диагностики цитокинового дисбаланса с помощью провоспалительного индекса смешанной слюны (рисунок 3.142).

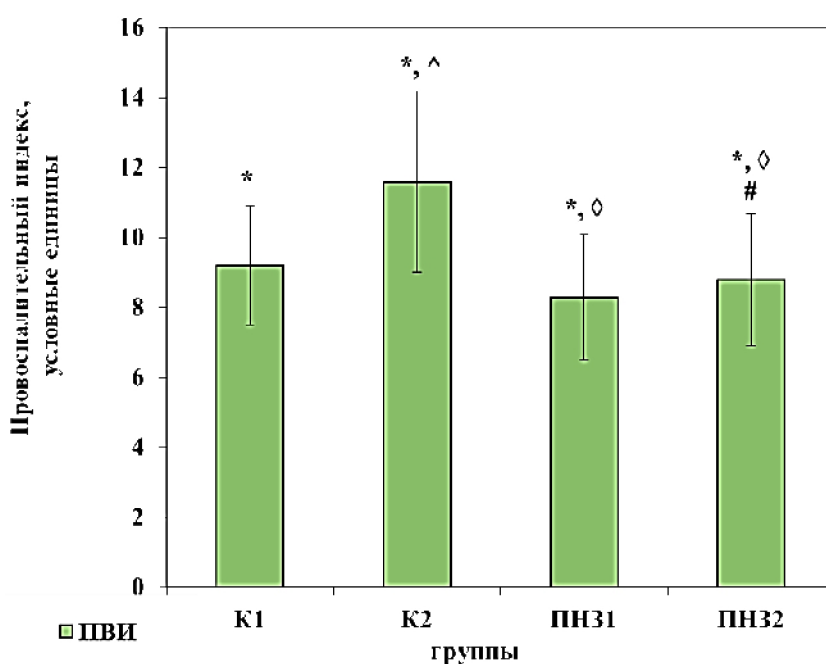


Рисунок 3.142 – Провоспалительный индекс ротовой жидкости детей с психоневрологической патологией и контрольной группы в разных возрастных периодах:
 * – $p < 0,05$ в сравнении с референтным значением соответствующей возрастной группы;
 ◇ – $p < 0,05$ в сравнении с показателем контрольной группы соответствующего возрастного диапазона; ^ – $p < 0,05$ в сравнении с показателем группы КГ 1; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателем группы ПН3 1; референтное значение ПВИ в возрастном диапазоне от 7 до 12 лет – $5,8 \pm 0,64$ усл. ед.; референтное значение ПВИ в возрастном диапазоне от 13 до 17 лет – $6,9 \pm 0,98$ усл. ед.; ПВИ – провоспалительный индекс

Возрастание провоспалительного индекса относительно референтных значений было выражено в большей степени у детей КГ, чем в группе ПНЗ: в группе КГ 1 – на 58,8 %, группе КГ 2 – на 68,1 %, группе ПНЗ 1 – на 42,7 %, группе ПНЗ 2 – на 27,3 %, что обусловлено генерализацией продукции цитокинов в полости рта у детей с системной патологией и формированием дисбаланса в регуляции иммунной защиты.

В целом же у детей с локализованным воспалительным процессом (в группах КГ 1 и КГ 2) преобладание интерлейкина-4 и интерлейкина-10 по отношению к провоспалительным цитокинам можно рассматривать как благоприятный прогностический признак адекватной регуляции иммунных реакций. Определение интерлейкинового профиля на местном уровне может стать дополнительным лабораторным критерием при оценке дисбаланса в иммунной защите полости рта у детей без ПНЗ [Roi A. et al., 2019].

3.9.4. Оценка взаимосвязи различных биохимическими факторов ротовой жидкости у детей с психоневрологической патологией и контрольной группы в разных возрастных периодах

Не вызывает сомнений тот факт, что на целостность твердых тканей зуба и резистентность СОПР влияют многие местные факторы, но особое значение придается биохимическому составу и биофизическим показателям РЖ, изменяющимся под воздействием различных системных и локальных факторов. В связи с этим количественная оценка взаимосвязи основных комплексных показателей РЖ позволит более глубоко проследить на сколько выражена роль дисбаланса в работе отдельных звеньев системы неспецифической защиты при патогенезе стоматологических заболеваний в зависимости от возраста, а также развитию местных осложнений в ротовой полости у детей с ПНЗ. Поэтому ниже представлены результаты определения корреляционных индексов в РЖ между ее физико-химическими

показателями, биохимическими данными, отражающими минеральный обмен, ферментной и низкомолекулярной прооксидантно-антиоксидантной и гуморальной иммунобиологической защитой. При оценке основных показателей в РЖ у детей младшей группы контроля (КГ 1), (таблица 3.49) было установлено наличие достоверной умеренной взаимосвязи между сдвигом кальций-фосфорного соотношения и дисбалансом интегрального показателя низкомолекулярного прооксидантно-антиоксидантного звена неспецифической защиты ($R = 0,54$), что свидетельствует об активном участии реакций свободнорадикального окисления в разрушении эмали зубов у таких пациентов. При этом не установлено достоверного влияния нарушений дисбаланса в работе высокомолекулярных компонентов антиокислительной защиты ($p = 0,095$). В тоже время чрезмерная активация МПО и тиоцианатной системы под воздействием микробиоты полости рта, видимо, оказывает несколько усиливающее действие на процесс деминерализации твердых тканей зуба создавая условия для ее возникновения ($R = 0,20$ и $R = 0,18$ соответственно). Все это также обосновывает использование антиоксидантных средств в коррекции местных нарушений у данной группы пациентов.

Таблица 3.49 – Выраженность взаимосвязи различных биохимических показателей ротовой жидкости у детей контрольной группы младшего возраста

Показатели	Коэффициент R	p-level
Ca/P – КОМБ	0,54	< 0,01
Ca/P – ИПФФАРЗ	-0,15	0,095
Миелопероксидаза – КОМБ	0,20	0,029
Тиоцианат – рН	0,18	0,048
рН – ПВИ	-0,28	0,002
Ca/P – рН	0,16	0,081

Примечание: ПВИ – провоспалительный индекс; ИПФФАРЗ – интегральный показатель функционирования ферментов антирадикальной защиты; КОМБ – коэффициент окислительной модификации; P – фосфор; Ca – кальций.

Стоит отметить неблагоприятное влияние дисбаланса иммунной защиты на кислотно-основное равновесие в ротовой полости, дополнительно усиливающее закисление смешанной слюны при хронизации воспалительного процесса ($R = -0,28$), еще сильнее усугубляя процессы деминерализации ($R = 0,16$), (таблица 3.49). При анализе полученных результатов в старшей возрастной группе была отмечена несколько иная картина взаимосвязи патобиохимических сдвигов в полости рта (таблица 3.50). Необходимо отметить возросшую роль факторов противомикробной защиты ($R = 0,32$ и $R = 0,39$) и понижения вязкости слюны ($R = -0,21$) в усилении кальций-фосфорного и кислотно-основного ($R = -0,20$) дисбалансов, что может быть обусловлено слишком интенсивной продукцией реактивных окислительных молекул клетками иммунной системы при воздействии на них большого количества бактериального липополисахарида зубного налета.

Это косвенно подтверждается развитием дисфункции иммунной системы на фоне относительной дисмутазной недостаточности ферментного звена антиокислительной защиты ($R = -0,39$), и как следствие, срывом физиологического функционирования низкомолекулярного прооксидантно-антиоксидантного звена с формированием ОС на местном уровне ($R = -0,48$), (таблица 3.50).

Таблица 3.50 – Выраженность взаимосвязи различных биохимических показателей ротовой жидкости у детей контрольной группы старшего возраста

Показатели	Коэффициент R	p-level
Са/Р – миелопероксидаза	0,32	< 0,01
Са/Р – тиоцианат	0,39	< 0,01
Са/Р – вязкость	-0,21	0,009
Миелопероксидаза – рН	-0,20	0,013
Миелопероксидаза – вязкость	0,16	0,045
ПВИ – ИПФФАРЗ	-0,39	< 0,01
КОМБ – ИПФФАРЗ	-0,48	< 0,01

Примечание: ПВИ – провоспалительный индекс; ИПФФАРЗ – интегральный показатель функционирования ферментов антирадикальной защиты; КОМБ – коэффициент окислительной модификации; Р – фосфор; Са – кальций.

При изучении биохимических и биофизических показателей в РЖ детей с ПНЗ было установлено несколько большее влияние локального цитокинового дисбаланса на показатели минерального обмена ($R = 0,41$), (таблица 3.50), что может быть обусловлено не только местными нарушениями функционирования иммунной защиты, но также и системным дисбалансом продукции интерлейкинов на фоне основного неврологического заболевания.

Несколько большее влияние тиоцианатов на минеральный обмен ($R = 0,22$), чем миелопероксидазы, вероятно, связано со смещением pH в кислую сторону и большей активностью гипотиоцианат-анионов у таких пациентов с усилением дисбаланса низкомолекулярных антиоксидантных компонентов ($R = 0,19$), чем у детей КГ. Хотя все-таки большее влияние на местный антиокислительный гомеостаз патологической продукции иммунных факторов у детей с ПНЗ не вызывает сомнений ($R = 0,53$). Необходимо отметить, что, если влияние нарушений низкомолекулярного антиоксидантного звена на минеральный обмен в обеих младших возрастных группах примерно сопоставимо ($R = 0,54$ и $R = 0,47$), то значение дисфункции ферментов АОЗ значительно выше у детей с ПНЗ ($R = -0,43$). Причем ее прогрессирование связано с дисбалансом и других звеньев системы местной защиты ($R = -0,60$ и $R = -0,66$) (таблица 3.51).

Также был установлен ряд прямых и обратных взаимосвязей между биохимическими показателями и в старшей группе детей с ПНЗ (таблица 3.52).

При этом показано, что развитие нарушений минерального обмена сопряжено с целым каскадом неблагоприятных воздействий патобиохимических сдвигов в разных звеньях системы защиты полости рта. В том числе отмечено достоверное влияние на минеральный обмен дисбаланса антиоксидантной низкомолекулярной ($R = 0,23$) и ферментной ($R = -0,55$) составляющих, а также дисфункции иммунной защиты ($R = 0,42$), что значительно утяжеляет течение кариозного процесса у таких детей и требует дополнительных диагностических, профилактических и лечебных

Таблица 3.51 – Выраженность взаимосвязи различных биохимических показателей ротовой жидкости у детей с психоневрологическими заболеваниями младшего возраста

Показатели	Коэффициент R	p-level
Ca/P – тиоцианат	0,22	0,011
Ca/P – ПВИ	0,41	< 0,01
Ca/P – КОМБ	0,47	< 0,01
КОМБ – рН	0,19	0,032
КОМБ – ПВИ	0,53	< 0,01
Ca/P – ИПФФАРЗ	-0,43	< 0,01
ИПФФАРЗ – КОМБ	-0,60	< 0,01
ИПФФАРЗ – ПВИ	-0,66	< 0,01
Тиоцианат – ИПФФАРЗ	-0,12	0,180

Примечание: ПВИ – провоспалительный индекс; ИПФФАРЗ – интегральный показатель функционирования ферментов антирадикальной защиты; КОМБ – коэффициент окислительной модификации; P – фосфор; Ca – кальций.

Таблица 3.52 – Выраженность взаимосвязи различных биохимических показателей ротовой жидкости у детей с психоневрологическими заболеваниями старшего возраста

Показатели	Коэффициент R	p-level
Ca/P – КОМБ	0,23	0,004
Ca/P – ПВИ	0,42	< 0,01
Ca/P – ИПФФАРЗ	-0,55	< 0,01
Миелопероксидаза – КОМБ	0,24	0,003
ПВИ – ИПФФАРЗ	-0,62	< 0,01
Ca/P – миелопероксидаза	0,15	0,064
Вязкость – миелопероксидаза	0,10	0,205

Примечание: ПВИ – провоспалительный индекс; ИПФФАРЗ – интегральный показатель функционирования ферментов антирадикальной защиты; КОМБ – коэффициент окислительной модификации; P – фосфор; Ca – кальций.

мер. Кроме того, вероятно, недостаточная активность у таких детей системы «лактопероксидаза-тиоцианат-гипотиоцианат», несмотря на сниженную рН РЖ, обуславливает чрезмерную нагрузку на гипохлорит-продуцирующие

клетки, вызывая повреждение антиоксидантных компонентов слюны ($R = 0,24$). Взаимное влияние иммунной и ферментной антиоксидантной составляющей системы местной защиты также подтверждается достоверной корреляцией ($R = -0,62$) и указывает на высокий риск развития осложнений в зубочелюстной системе у детей с ПНЗ.

Проведенный анализ и выявленные в ходе диссертационного исследования зависимости подчеркивают целесообразность создания лабораторного диагностического алгоритма для неинвазивной оценки выраженности нарушений гомеостаза ротовой полости у детей со стоматологическими заболеваниями и, особенно, у детей с коморбидной патологией, в том числе с ПНЗ, с целью прогнозирования активности течения патологического процесса и своевременного назначения корректирующих мероприятий.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В процессе исследования решалось три глобальные задачи:

1. Объективное определение масштабов стоматологической патологии и потребностей в лечении детей с ПНЗ.
2. Выявление причин и механизмов, способствующих формированию выявленной стоматологической патологии.
3. Формирование стратегий стоматологического менеджмента, направленных на удовлетворение потребностей в лечении.

Объективное выявление стоматологических потребностей детей с ПНЗ позволило выявить связь между стоматологической и психоневрологической патологией, выражавшуюся в значительно более высокой распространенности, степени тяжести и полиморфизме стоматологических заболеваний у детей основной группы в сравнении с контролем. Следует отметить, что в данном случае речь идёт именно о специфической стоматологической модальности у детей с ПНЗ или о «порочном круге» стоматологической заболеваемости у детей с ПНЗ в целом, когда в процессе развития патологии нарушение функции органа или системы модифицируется в фактор, поддерживающий это нарушение и причинно-следственные отношения меняются местами.

Так, распространенность кариеса временных зубов у детей с ПНЗ 7–12 лет составила 97,7 %, в КГ 1 77,5 %. Распространенность кариеса постоянных зубов у детей с ПНЗ также преобладала над показателями контрольных групп: 49,2 % и 34,2 % (группы ПНЗ 1 и КГ 1 соответственно) и 99,3 % и 80,3 % (группы ПНЗ 2 и КГ 2 соответственно). Распространенность кариеса постоянных зубов у детей с ПНЗ всех возрастов (средний показатель) достигает 76,5 %, в КГ значительно ниже (60,3 %) ($p < 0,0001$). Средний индекс интенсивности кариеса в группе ПНЗ соответствовал «очень

высокому» уровню ($6,54 \pm 1,21$) усл.ед. В КГ индекс КПУ составил ($4,36 \pm 0,94$) усл.ед., что соответствует «среднему» уровню интенсивности кариеса ($p < 0,001$). Значения КПУ у детей с различными видами ПНЗ отличались, однако статистически значимые различия выявлены только для наибольшего и наименьшего значений индекса: для детей с б. Дауна ($7,44 \pm 3,30$) усл.ед., и с шизофренией ($5,68 \pm 2,39$). Среди остальных видов ПНЗ значимых различий не установлено ($p > 0,05$). Анализ активности кариеса у детей с ПНЗ демонстрирует преобладание декомпенсированной формы кариеса (53,7 %), у детей контрольной группы преобладала (49,5 %) субкомпенсированная форма. Компенсированная форма кариеса у детей с ПНЗ выявлена лишь у 11,1 % обследованных детей, а в группе контроля у 20,5 %, что статически значимо во всех случаях. Индекс УИК для всех возрастов группы ПНЗ квалифицировался как «очень высокий», так как его значения во всех случаях были $> 1,0$. Уровень интенсивности кариеса у детей группы контроля в зависимости от возраста варьировал от «среднего» ($0,42 \pm 0,008$) до «высокого» ($0,61 \pm 0,004$). Показатели индекса ICDAS II также подтверждают неблагоприятную ситуацию в полости рта у детей с ПНЗ, причём различия статистически значимы. Анализ ICDAS II позволяет предположить стремительное развитие кариеса у детей с ПНЗ (об этом говорит низкий процент начальных стадий кариеса), а также этот факт может объясняться низким уровнем стоматологического комплаенса.

Эти данные соотносятся с индексами гигиены и зубного налёта: средние значения индекса ОНI-S у детей группы ПНЗ обоих возрастов демонстрировали неудовлетворительную гигиену полости рта в сравнении с контрольной группой ($p < 0,0001$). При сравнении ОНI-S внутри группы для разных видов ПНЗ, статистически значимого различия установлено не было ($p > 0,05$). Показатель количественной оценки зубного налёта в пришеечной области дополнительно констатировал факт неудовлетворительной гигиены полости рта у детей с ПНЗ, незначительно ухудшающейся с возрастом, в

отличие от контроля ($p = 0,1632$). В КГ 1 и КГ 2 этот показатель составил ($2,31 \pm 0,77$) и ($1,96 \pm 0,65$) усл.ед. соответственно, что соизмеримо с показателем ОНІ-S и характеризуется как удовлетворительная гигиена полости рта, причем показатель РLI улучшается статистически значимо с возрастом участников контрольной группы ($p < 0,0001$).

Учитывая столь высокие показатели распространённости, активности и интенсивности кариеса у детей с ПНЗ, возникла необходимость оценить состоятельность механизмов защиты, в частности, кариесрезистентность (КР) эмали зубов с помощью теста эмалевой резистентности (ТЭР). Количество детей группы ПНЗ 1 с низкой/очень низкой КР в 1,59 раза превышало аналогичный показатель в КГ 1, а количество детей с высокой/умеренной КР в КГ 1 было в 1,38 раза больше, чем в группе ПНЗ 1. С возрастом, показатели КР эмали в группе с ПНЗ 2 в 1,2 раза ухудшились, что выражалось в значительно большем дисбалансе по данному показателю в сравнении с группой ПНЗ2 (в 1,8 раза больше, чем в КГ 2). Количество детей КГ 2 с высокой/умеренной КР было в 1,4 раза больше чем в группе ПНЗ 2. Низкая КР эмали у детей с ПНЗ побудила к изучению механизмов поражения, в частности, уровня кариесогенности налёта (рН и «давность» присутствия налёта на зубах). Критической «точкой отсчёта» величины рН, при которой запускается процесс разрушения эмали является величина 4,5 усл.ед., однако активный рост кариесогенных бактерий запускается уже при рН налёта = 5,2 [Hassan H. et al., 2014]. Результаты свидетельствуют о преобладании критических цифр рН налёта у детей в обеих группах с ПНЗ, с тенденцией к увеличению числа его обладателей в старшей группе. Противоположная картина наблюдается в КГ: больший процент детей имеет рН налёта в пределах 6,6–6,0, а количество детей с критическими значениями показателя с возрастом снижается в 1,3 раза ($p = 0,0313$). Данный факт коррелирует с улучшением индексов ОНІ-S и РLI у КГ 2 и объясняется, по-видимому, улучшением качества гигиены полости рта с связи с взрослением и

социализацией. В оценке уровня риска возникновения кариеса зубов важны не только кариозный анамнез и уровень гигиены, но и характеристика «давности пребывания» биоплёнки на зубах, так как чем дольше биоплёнка фиксирована на эмали, тем интенсивнее увеличивается процент ведущих ацидогенных бактерий-инвайдеров, участвующих в деминерализации эмали [Cummins D., 2013]. *S. mutans* очевидно лидирует по степени вовлеченности в патогенез кариеса зубов, что обусловило интерес к её количественным показателям в РЖ участников исследования. Таким образом, уровень pH биоплёнки зуба тесно связан не только с характером пищи, но и с длительностью метаболической активности ацидогенных бактерий, а также с их количеством, способным увеличиваться прямо пропорционально времени экспозиции биоплёнки на эмали зуба. Налёт давностью более 48 часов, с высоким уровнем «ацидогенности», превалировал у 76,6 % детей группы ПНЗ 1 с тенденцией к увеличению числа его обладателей в группе ПНЗ 2 (83,7 %) ($p = 0,1353$). Налёт, давностью менее 48 часов, был выявлен у 23,4 % группы ПНЗ 1 с тенденцией к уменьшению его обладателей в группе ПНЗ 2 (16,3 %). Налет, давностью до 48 часов, преимущественно выявляли у детей в КГ 1 (47,5 %), а в КГ 2 в 40,1 %. Превалировал в КГ 2 свежий зубной налет 40,8 % (с «давностью» до 24 часов), в КГ 1 его выявляли у 20,8 % детей. Налёт с высоким уровнем ацидогенности выявили лишь у 31,7 % у детей КГ 1 и у 19,1 % КГ 2 ($p = 0,0161$). Уменьшение количества детей с «ацидогенным» налётом в группе КГ 2 в 1,66 раза указывает на фактор социализации и повышения уровня стоматологического комплаенса. Показатели «давности» биоплёнки коррелируют с гигиеническими индексами и более низкой распространённостью кариеса, в сравнении с группой ПНЗ.

Экспресс-тестирование РЖ у детей с ПНЗ на предмет критического уровня её контаминации *S. Mutans* ($> 5 \times 10^5$ КОЕ/мл) выявила высокий процент инфицированных детей (97,9 % и 100 %) в обеих возрастных

группах. В КГ также у подавляющего большинства наблюдался критически высокий уровень *S. Mutans* (86,7 % и 93,6 % КГ 1 и КГ 2 соответственно), однако эти показатели на 11,2 % и 6,4 % значительно ниже, чем у детей с ПНЗ 1 и ПНЗ 2 соответственно. Количество *S. mutans* увеличивается прямо пропорционально времени экспозиции биоплёнки зуба и достигает критического уровня контаминации у 100 % детей группы ПНЗ 2. В КГ прослеживается тенденция к снижению количества детей с критическим уровнем *S. Mutans* в слюне, однако отмечено незначительное увеличение (на 7,2 %) количества детей КГ 2 с критическим уровнем *S. Mutans*, несмотря на существенное снижение обладателей «ацидогенного» зубного налёта (на 11,9 %) в сравнении с КГ 1. Данную особенность можно объяснить тем, что несмотря на улучшение гигиенических навыков, актуален контактный путь инфицирования, либо в период проведения теста наблюдалось нарушение нормальной микробиоты полости рта «хозяина», что способствовало дисбалансу в сторону указанных патогенов. Однако, несмотря на наличие критического уровня *S. Mutans* в полости рта у 86,2 % и 93,4 % детей КГ 1 и КГ 2 соответственно, распространённость и интенсивность поражения кариесом в КГ значительно ниже, чем в группе с ПНЗ. Это можно объяснить состоятельностью механизмов защиты, в частности, высокой КР эмали. Таким образом, результаты клинического исследования свидетельствуют о преобладании механизмов поражения (рН биоплёнки зуба, инфицирование полости рта *S. Mutans*, уровень гигиены, степень ацидогенности зубного налёта) над механизмами защиты (КР эмали зубов), что частично объясняет факт высокой распространённости, интенсивности и активности кариеса у детей с ПНЗ.

Некариозные поражения зубов, а также нарушения комплектности зубных рядов, были широко представлены в группе с ПНЗ, и в большей степени это были поражения, возникающие на преэруптивной стадии развития. В среднем, частота проявлений всех видов аномалий зубов у детей

с ПНЗ в 5,8 раз превышает данный показатель у детей КГ. Высокую частоту некариозных поражений зубов можно рассматривать как неуправляемую (врождённую) детерминанту в развитии кариеса, так как резервы кариесрезистентности эмали значительно истощаются при пороках преэруптивного развития зубов. Следует отметить, что несмотря на относительную малочисленность подгруппы с шизофренией, у этих детей аномалии развития зубов выявлены не были. Данный факт, возможно, связан с наименьшим значением индекса КПУ у детей с шизофренией (в сравнении с другими видами ПНЗ).

Травматические повреждения зубов у детей с ПНЗ встречались в 2,5 раза чаще, в сравнении с КГ и преимущественно в группе ПНЗ 1 по типу мелких сколов в пределах эмали фронтальной группы зубов. В КГ чаще диагностировали последствия острой травмы зубов (спортивные занятия, подвижные игры) фронтального отдела.

Признаки воспаления пародонта были выявлены в 100 % случаев в группе ПНЗ, в КГ распространённость заболеваний пародонта была в 1,4 раза ниже и составила 67,5 %. Структура пародонтальной патологии у детей с ПНЗ характеризовалась значительным многообразием: в обеих возрастных группах преимущественно констатировали наличие хронического генерализованного катарального гингивита различной степени тяжести – 92,2 % и 83,7 % соответственно, гипертрофическую форму гингивита у 7,8 % и 12,8 % соответственно (преимущественно был характерен детям с ДЦП в сочетании с УО), локальный пародонтит наблюдался у 3,5 % детей старшей возрастной группы у детей с тяжелыми формами УО в сочетании с эпилепсией, при этом в КГ основной проблемой пародонтального комплекса был хронический катаральный гингивит легкой и средней степени тяжести. Распространённость болезней пародонта в группе ПНЗ превышала таковую в КГ в 1,4 раза (средний показатель по обеим возрастным группам). Пародонтальные индексы, дающие комплексную оценку тканей пародонта в

группе ПНЗ были несравненно выше, чем в контроле: ОНІ-S выше в 2,5 раза, РВІ выше в 2,8 раза и, лишь, индексы РМА и РLІ являли собой практически полную ассоциацию с показателем распространённости: выше в 1,4 и 1,3 раза соответственно. Высокий показатель индекса РВІ, в данном контексте, характеризует тяжесть воспалительного процесса у детей с ПНЗ, а отличие младших возрастных групп ПНЗ 1 и КГ 1 по индексам ОНІ-S и РМА может свидетельствовать о том, что, по всей вероятности, плохая гигиена полости рта не является основным и ведущим фактором поражения в патогенезе заболеваний пародонта, в том числе, у детей с ПНЗ.

Известно, что некоторые лекарственные препараты имеют побочные эффекты, которые оказывают прямое негативное влияние на состояние здоровья полости рта. По данным школьных медицинских карт основными группами постоянно используемых лекарственных препаратов для лечения ПНЗ были нейролептики, транквилизаторы, антидепрессанты, нормотимики, дегидратационные средства, ноотропы, сосудистые препараты. Причем с возрастом увеличивалась доля психотропных препаратов (нейролептиков, транквилизаторов, антидепрессантов, нормотимиков): в группе ПНЗ 1 доля психотропных препаратов составила 73 % от общего количества лекарств, в группе ПНЗ 2 показатель вырос до 91 %. Особого внимания требует также факт того, что в детском возрасте весьма часто используются жидкие формы лекарственных средств на основе сахара для длительного лечения [Goyal A. et al., 2016]. Исследования физических параметров РЖ на этом фоне достоверно диагностировали их ухудшение в старшем возрасте и высокую степень ассоциативности от ПНЗ, лекарственных препаратов и стажа основного заболевания. Снижение скорости саливации, сдвиг в кислую сторону водородного показателя и увеличение вязкости РЖ можно рассматривать как предиктор основных стоматологических заболеваний у детей с ПНЗ, в том числе, и по причине нивелирования физиологических возможностей самоочищения ротовой полости. Ухудшение физических

характеристик РЖ у детей с ПНЗ можно объяснить воздействием специфической медикаментозной терапии, усугубляемой вегетативной дисфункцией, характерной для данной коморбидной патологии. Таким образом, следствием воздействия психотропных препаратов на функционирование полости рта может быть развитие метаболических осложнений, запускающих формирование, развитие и декомпенсацию стоматологической патологии.

Наиболее распространенными заболеваниями губ были эксфолиативный, ангулярный хейлит и хейлит при облизывании губ. Причём ангулярный хейлит и срединная трещина губ в 57 % случаев встречались у детей с синдромом Дауна. Нарушение/отсутствие носового дыхания, общая гипотония мышц вследствие как коморбидной патологии и фоновой лекарственной терапии приводит к постоянному состоянию несомкнутых губ, вследствие чего нарушается физиологический баланс степени гидратации красной каймы и линии Клейна. Причём, следует отметить, что нарушение физиологического смыкания губ (архитектоники губ) регистрировалось достаточно часто в обеих группах, однако в группе ПНЗ этот показатель всё же был выше в 1,5 раза, чем в КГ (90,0 % и 57,0 % соответственно), что приводит к поражению тканей красной каймы губ с присоединением патогенной флоры.

Травматические поражения губ и СОПР в 9 раз чаще встречались у детей с УО в сочетании с эпилепсией и у детей с ДЦП в сочетании с УО, в сравнении с КГ. Для заболеваний «herpes labialis» и «хронические рецидивирующие афты» статистически значимого различия в частоте встречаемости не выявлено ($p = 0,8421$ и $p = 0,1003$), для остальных заболеваний различие статистически значимо. Частоту травматических поражений у детей с ПНЗ можно объяснить сенсорными нарушениями, в частности снижением сенситизации мягких тканей полости рта на фоне систематического приёма психотропных препаратов, а также моторными

тиками, проявляющимися в «закусывании», облизывании, сосании губ, а также регулярном самоповреждении губ пальцами самого пациента.

При обследовании у детей с ПНЗ были выявлены парафункции жевательных мышц/бруксизм и дроулинг ротовой жидкости. Бруксизм способствует возникновению патологии ВНЧС и истиранию твёрдых тканей зубов. Некоторые из этиологических факторов бруксизма присутствуют у детей с ПНЗ: спастичность мышц, миофункциональные нарушения ЧЛО, нарушения постурального контроля, отсутствие контроля положения нижней челюсти, нарушения сна. Интраоральное обследование выявляло фасетки стираемости в области режущего края фронтальных зубов и бугров жевательной группы зубов. Следует отметить, что указанные нарушения не встречались у детей с шизофренией. Известно, что у детей с ПНЗ (по МКБ-10: F00-F99 и G80) наблюдается такое явление как дроулинг слюны. Причинами дроулинга могут быть гиперсаливация, невозможность удержать слюну во рту или нарушение акта глотания РЖ. Дроулинг приводит к функциональным и клиническим последствиям для организма на общем и местном уровне (в полости рта). Физические и психосоциальные осложнения включают мацерацию кожи вокруг рта, вторичную бактериальную инфекцию, плохой запах от тела пациента, возможное обезвоживание и социальную стигматизацию. В процессе исследования установлено, что показатель скорости нестимулированной секреции ротовой жидкости (НСРЖ) был снижен у детей с ПНЗ в 1,2 раза в сравнении с контролем и составил 0,28–0,26 мл/мин, что можно квалифицировать как легкую степень ксеростомии и «ложную гиперсаливацию», причинами которой могут быть анатомические и функциональные нарушения, свойственные ПНЗ (нарушения акта глотания, гипофункция круговой мышцы рта, патология прикуса, форма нёба, дисфункция вегетативной нервной системы и пр.). Явления дроулинга у детей с ПНЗ, в совокупности с ксеростомией, способствуют нарушениям гомеостаза полости рта в целом, и являться важнейшим из факторов риска развития

стоматологической патологии. Статистически значимы различия в частотах встречаемости «Дроулинга слюны» и «Бруксизма» наблюдается в патологической группе ДЦП, СД и УО. В подгруппах с аутизмом и шизофренией значимого различия не выявлено.

Хирургическая патология у детей с ПНЗ встречалась в 100 % случаев, что в 1,5 раза превосходит показатели контрольной группы (65,9 %), а некоторые нозологические формы не были выявлены у здоровых детей. Воспалительные заболевания ЧЛЮ, являющихся, по сути, осложнениями кариеса зубов, встречались у детей с ПНЗ в 3,4 раза больше, чем в КГ. Клинико-рентгенологическое обследование выявило у детей с ПНЗ высокий уровень врожденной хирургической патологии (скелетные аномалий ЧЛЮ, аномалии формы и размера мягкотканых структур и органов полости рта) в сравнении с КГ. Статистически значимая распространённость врождённой патологии у детей с ПНЗ даёт основания предполагать присутствие генетических механизмов, участвующих в ее формировании.

Нарушений окклюзии выявлялись у детей всех возрастов с ПНЗ в 92,9 % случаев, в КГ в 40,8 % случаев, а скелетные формы аномалий диагностировались на основании расчётов ТРГ у 47,6 % от всей ортодонтической патологии в этой группе. Возникновение патологии прикуса у детей с ПНЗ можно объяснить в первую очередь, значительной выраженностью орофациальных дисфункций, привычными патологическими невротическими действиями (тиками), нарушением функции глотания, гипотонусом мышц при разных формах ПНЗ, преждевременным удалением временных зубов ввиду осложнений кариеса. Выявленные признаки бруксизма могут усугублять ортодонтическую патологию и способствовать формированию миофункциональных нарушений. Нарушения окклюзии, в сочетании с неудовлетворительной гигиеной полости рта, высокими показателями заболеваемости кариесом зубов и интермиттирующей фармакотерапией ПНЗ представляют собой местные предикторы риска болезней пародонта у детей основной группы, выявленные в процессе обследования.

Таким образом, стоматологическая заболеваемость у детей с ПНЗ интенсивна и разнообразна и затрагивает все нозологические формы стоматологической патологии, в том числе врождённую, однако полученные нами результаты распространённости некоторых стоматологических заболеваний не совпадают с мнением ряда исследователей [Искоростенская О.В., 2014; Пронина Л.А., 2015; Jaber M.A., 2011; Raurale A. et al., 2013; Deps T.D. et al., 2015; Katge F. et al., 2015; Palaska P.K. et al., 2017; Sixou J.-L. et al. 2017; Torales J. et al. 2017; Ghaith B. et al., 2017]. Систематизация и выявление причинно-следственных механизмов стоматологической патологии у детей с ПНЗ в целом, может способствовать разработке превентивных и практических стратегий для управления стоматологической заболеваемостью у данного контингента.

Высокая распространённость и интенсивность заболеваемости кариесом детей с ПНЗ побудили к поиску неуправляемых факторов риска развития кариеса, влияющих на преэруптивное формирование зубов. Результатом исследования роли полиморфных вариантов цитокинов в развитии с кариеса зубов у детей с ПНЗ и КГ явились доказательства вовлеченности VNTR полиморфизма по IL4 (rs8179190) и IL1RN в ассоциацию с развитием кариеса у детей обеих групп исследования. Также установлено, что генотипы с «короткими аллелями» (присутствие аллеля A2 (240 bp)) VNTR IL1RN (rs2234663) является фактором риска развития кариеса: «длинные» аллели в генотипе (500 и 410bp) обуславливают устойчивость к кариесу, а «короткие» – чувствительность. Однако, не удалось достигнуть порога достоверности по отличительным особенностям VNTR гена IL4 в развитии кариеса у детей с ПНЗ, вероятно, в силу относительной малочисленности выборок. Результаты позволяют предположить, что генетическая изменчивость генов IL1RN и IL4, участвующих в иммунном ответе, может вносить вклад в этиологию кариеса, и что восприимчивость к кариесу является результатом взаимодействия гена

и окружающей среды, даже несмотря на отсутствие специфических особенностей по распределению генотипов у детей с ПНЗ в зависимости от степени активности кариеса.

Постэруптивное формирование кариесрезистентности зубов (третичная минерализация эмали) и функционирование органов полости рта во многом определяется качественными и количественными характеристиками окружающей их среды, то есть РЖ, что и определило потребность в изучении физико-химических параметров РЖ. При исследовании концентрации Ca^{2+} в РЖ пациентов с ПНЗ было установлено снижение его уровня относительно показателей соответствующей по возрасту КГ. Причём с возрастом содержание Р уменьшалось на 21,8 % в отличие от детей КГ (увеличение на 8,3 %), что объясняется дроулингом РЖ в сочетании с ксеростомией [Damle S.G. et al, 2012], усугубляющим потерю биологически активных компонентов слюны у детей с ПНЗ. Возникающий в результате этого дефицит фосфатсодержащих соединений может являться причиной падения реминерализующей функции слюны, обеспечивающей постэруптивное формирование кариесрезистентности зубов и дисбаланс ионного состава РЖ с нарушением работы буферной системы.

Кроме того, установлено существенное различие изменений Са/Р соотношения у детей с ПНЗ и КГ, характеризовавшееся достоверным увеличением в сравнении с референтными значениями в группах контроля, в отличии от группы ПНЗ: в ПНЗ 1 статистически значимых изменений не было выявлено ($p = 0,174$), а в группе ПНЗ 2 отмечено его небольшое, относительно ожидаемого для этого возраста, повышение на 19,0 %. Выявленный дисбаланс минерализующей функции РЖ можно характеризовать как дизадаптацию фактора защиты, определяющего судьбу минерального баланса в твердых тканях зубов и требующего адекватной коррекции.

Также в обеих группах были выявлены стойкие нарушения кислотно-основного состояния (КОС) РЖ: показателя рН и буферной емкости,

характеризовавшиеся снижением рН относительно референтных значений соответствующих возрастных групп в группе ПНЗ и КГ. Однако более существенное снижение рН и буферной ёмкости отмечено у старшей подгруппы детей с ПНЗ, что коррелирует не только с ухудшающимися показателями пародонтальных и гигиенических индексов и обусловлено, вероятно, активным размножением кариесогенной микробиоты на фоне сниженной функциональной активности местных защитных систем, но и с увеличением вязкости РЖ (на 52,2 % в ПНЗ 1 и на 117,8 % в ПНЗ 2). В КГ изменения рН слюны были выражены в меньшей степени, но тем не менее, даже такое возрастание концентрации протонов в РЖ способно усиливать выход ионов кальция из гидроксиапатита и снижать показатель кариесрезистентности эмали. Повышение вязкости РЖ, особенно на фоне выявленной гипосаливации, можно рассматривать одним из важных элементов механизмов «поражения», детерминирующим развитие кариеса и заболеваний СОПР, что также требует обязательной коррекции в процессе лечения детей с ПНЗ. Однако защитные механизмы, реализованные в РЖ, определяются не только ее минеральным составом и физико-химическими показателями, но и функционированием прооксидантно-антиоксидантной системы.

Анализ низкомолекулярного звена прооксидантно-антиоксидантного баланса РЖ у детей с ПНЗ и КГ установил уменьшение содержания восстановленных SH-групп относительно референтных значений соответствующего возрастного диапазона наблюдалось во всех обследованных группах. При этом наиболее существенным снижением данного показателя отмечено у детей с ПНЗ. Истощение восстановленных SH-групп при длительных патологических процессах в полости рта отражает выраженную локальную дизадаптацию и дисфункцию низкомолекулярного звена локальной антиоксидантной защиты (АОЗ), что подтверждается значительным увеличением (на 165,9 %) ПОМ в РЖ детей группы ПНЗ 2 по сравнению с референтными значениями. При этом уровень ПОМ в РЖ детей

в группах КГ 1, КГ 2 и ПНЗ 1 также был достоверно выше соответствующих референтных значений на 44,6 %, 54,9 % и 139,8 % ($p < 0,05$). Выявлено существенное преобладание окислительных процессов и уязвимость биомолекул ротовой полости у детей с ПНЗ в сравнении с КГ, что указывает на необходимость антиоксидантной коррекции при патогенетическом лечении детей с ПНЗ, особенно в старшей возрастной группе.

При исследовании интенсивности процессов свободнорадикального окисления было установлено их возрастание во всех обследованных группах, однако показатели максимум вспышки хемилюминесценции в старшем возрасте, в отличие от младшего, были достоверно выше у детей с ПНЗ в сравнении с показателями у детей КГ (на 77,6 % ($p < 0,05$)). Последнее отражает большую чувствительность даже к краткосрочным воздействиям прооксидантных факторов у детей с ПНЗ при хронизации патологических процессов в ротовой полости. Исследование площади хемилюминесценции выявило схожие изменения у детей обеих возрастных групп, что свидетельствует о возможных нарушениях в работе ферментного звена антирадикальной защиты, нейтрализующего образование супероксидного анион-радикала и о более значительном ослаблении долговременных механизмов антирадикальной системы у детей с ПНЗ в сравнении с детьми КГ.

Об адаптивном напряжении компенсаторных механизмов АОЗ у детей обеих групп (ПНЗ и КГ) говорит достоверное повышение интегрального показателя (КОМБ), отражающего функционирование низкомолекулярного звена прооксидантно-антиоксидантной системы и коррелирующего с тяжестью клинической картины в полости рта, что позволяет рекомендовать данный коэффициент для объективной оценки степени выраженности биохимических нарушений в работе низкомолекулярного звена системы неспецифической защиты на местном уровне. Увеличение КОМБ в РЖ до 0,3 единиц окислительной активности говорит об адаптивном напряжении компенсаторных механизмов АОЗ, а повышение его более чем на 0,5 единиц

окислительной активности следует как декомпенсацию ферментативно неконтролируемых окислительных процессов в полости рта, что также требует антиоксидантной коррекции с использованием средств как местного, так и общего действия.

При исследовании активности тиоцианатов, миелопероксидазы (МПО) и ключевых энзимов АОЗ (каталазы и супероксиддисмутазы) удалось выявить, что выраженность нарушений этих соединений была максимальной в старших возрастных группах ПНЗ и КГ, однако у детей с ПНЗ иногда наблюдались разнонаправленные изменения в сравнении с показателями КГ. Детям с ПНЗ было характерно снижение активности МПО, свидетельствующее о декомпенсации защитных механизмов, обеспечивающих первую линию противомикробной резистентности на местном уровне.

При этом различие в уровне активности МПО в группах ПНЗ 2 и КГ 2 (на 55,8 % выше у детей с ПНЗ) отражает более выраженную декомпенсацию местного гомеостаза у детей с ПНЗ в возрасте от 13 до 17 лет. Повышение активности МПО у детей КГ говорит об адаптивной перестройке в прооксидантной системе антимикробной защиты полости рта и ускорении реакции, приводящей к накоплению в РЖ гипохлорит-аниона, который наиболее активно проявляет свои эффекты при величине $\text{pH} \geq 7$, модифицируя аминокислотные остатки в протеинах патогенных микроорганизмов до реакционноспособных альдегидов и других токсичных субстратов.

При изучении функционирования защитной системы полости рта, включающей окисление тиоцианат-аниона, также была установлена различная степень изменения его концентрации у детей с ПНЗ и КГ. Наиболее показательно он увеличен, в сравнении с референтными значениями, в КГ 2, что на фоне умеренного закисления РЖ служит дополнительным механизмом, препятствующим размножению кариесогенных микроорганизмов и пародонтопатогенов. У детей группы ПНЗ 1 было более выраженное возрастание концентрации S-CN^- , в

сравнении как с референтными значениями, так и с показателями КГ 1, что указывает на усиление воспалительного процесса на местном уровне при ПНЗ, но с относительно сохранным функционированием системы бактерицидной защиты, в том числе при уменьшении рН в полости рта. Умеренное возрастание концентрации тиоцианат-анионов в РЖ детей группы ПНЗ 2 в сравнении с референтными значениями может свидетельствовать о нарушении интенсивности протекания химической реакции, катализируемой лактопероксидазой (ЛПО), что на фоне выраженного снижения рН и недостаточной активности МПО можно расценивать как проявления локальной дизадаптации в работе систем неспецифической окислительной защиты. Кроме того, концентрация $S-CN^-$ может зависеть и от рекреторной способности слюнных желез, которые могут в значительных количествах выделять тиоцианат-анионы, скорости слюноотделения, а также явлений дриулинга. В целом, значение описанных оксидоредуктаз в РЖ определяется как их способностью генерировать тиоцианат- и гипохлорит-анионы, которые ингибируют патогенные микроорганизмы при различных значениях рН ротовой жидкости, так и возможностью препятствовать токсическому воздействию H_2O_2 на клеточные структуры СОПР. Существенное увеличение на местном уровне реакционноспособного гипохлорит- и гипотиоцианат-анионов, в свою очередь, также может сопровождаться усилением оксидативных процессов в полости рта [Magacz M. et al., 2019], повреждая структуры слизистой оболочки, поэтому эффективное функционирование высокомолекулярных компонентов АОС является необходимым условием поддержания стоматологического здоровья [De Sousa M.C. et al., 2015].

При исследовании активности СОД установлено ее увеличение относительно референтных значений также в группах ПНЗ и КГ. При этом наиболее значительное повышение отмечено в группах детей с ПНЗ (на 138,2 % в группе ПНЗ 2), у детей КГ 2 была СОД повышена на 22,5 %. Это указывает на избыточную локальную продукцию супероксидного анион-радикала, что может

быть связано как с активацией клеточного комплекса (НАДФН-оксидазы) фагоцитирующих клеток в полости рта, при усилении микробной инвазии, так и с неконтролируемыми реакциями свободнорадикального окисления в результате нарушения проницаемости гемато-саливарного барьера на фоне декомпенсации комплексной стоматологической патологии у детей с ПНЗ. Выраженный дисбаланс в утилизации продуктов неполного одно- и двухэлектронного восстановления кислорода, который, помимо, хемилюминесцентного анализа, также косвенно подтверждается и по существенному возрастанию активности антиокислительных ферментов в РЖ, у детей ПНЗ 2 указывает на значимые патологические сдвиги в продукции не только пероксидов, но первичного свободного кислородсодержащего радикала, способных совместно усиливать прогрессирование заболеваний слизистой оболочки полости рта, пародонта и активизировать течение кариозного процесса в твердых тканях зубов, особенно на фоне описанного ранее снижения рН и падения минерализующего потенциала РЖ.

Вклад дисбаланса ферментативных антиокислительных процессов в формирование нарушений окислительного метаболизма на местном уровне оценивали с помощью интегрального показателя функционирования ферментов антирадикальной защиты РЖ (ИПФФАРЗ), который был достоверно снижен у детей с ПНЗ относительно референтных значений ($p < 0,05$). При этом наибольшее понижение данного интегрального показателя наблюдалось у детей старшей возрастной группы (на 96,2 %), что отражает глубокий дисбаланс в работе ферментного звена АОЗ при формировании окислительного стресса. Снижение ИПФФАРЗ свидетельствует о преобладании дисмутазной активности на местном уровне над активностью КАТ и указывает на возникающий риск избыточного образования и аккумуляции пероксида водорода, способного генерировать цитотоксичный радикал. Однако, локальное усиление продукции H_2O_2 можно рассматривать как приспособительную реакцию у детей с ПНЗ,

направленную на ограничение размножения патогенной микрофлоры полости рта с формированием состояния «компенсации», которое при отсутствии адекватной коррекции приведёт к срыву компенсаторных механизмов с развитием различных (вплоть до самых тяжелых) стоматологических осложнений. На основании проведенных ранее исследований было установлено, что снижение ИПФФАРЗ до 74 % относительно референтных значений в РЖ свидетельствует о слабовыраженных нарушениях утилизации H_2O_2 и компенсаторно-адаптивных изменениях в работе ферментов АОЗ при усилении свободнорадикального окисления в полости рта; при снижении его от 74 % до 23 % относительно референтных значений в РЖ можно говорить о субкомпенсации в работе ферментов АОЗ с патологическим усилением генерации H_2O_2 ; снижение ИПФФАРЗ менее 23 % указывает на выраженную локальную дисфункцию в работе ферментов АОЗ, приводящую к декомпенсации ОС на местном уровне, сопровождающегося неконтролируемым образованием свободных радикалов, активно ткани ротовой полости. При субкомпенсации и тем более декомпенсации целесообразно назначение общей и местной терапии, включающей антиоксиданты. Отсутствие статистически значимых различий ИПФФАРЗ в КГ указывает на реализацию адаптационных механизмов у детей этой группы.

На основании полученных данных в процессе комплексного стоматологического лечения детей с ПНЗ в соответствии с разработанным ранее «Multistep»-регламентом [Волобуев В.В. с соавт., 2017, акт внедрения от 4 октября 2016 г., стоматологическая поликлиника ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России], при выявлении маркеров окислительного стресса в РЖ, детям с ПНЗ назначали аскорбиновую кислоту и токоферол ежедневно в течение четырёх месяцев. Дозы для детей 7–12 лет составили: токоферол 300 мг/сут, аскорбиновая кислота 250 мг/сут (1 раз в сутки); для детей

13–17 лет доза аскорбиновой кислоты не менялась, а количество токоферола увеличили до 400 мг/сут (раз в сутки) [Traber M.G. et al., 2011; Parisotto E.V. et al., 2014; Mehvari J. et al. 2016]. Через четыре месяца проводилось повторное тестирование на предмет изменений антиокислительных процессов в ротовой жидкости (РЖ). В процессе исследования проявлений возможных побочных эффектов вследствие приёма витаминов С и Е не было выявлено у 100 % детей. Фоновая психотропная терапия у детей с ПНЗ в течение периода лечения витаминами С и Е и на момент повторной оценки динамики биохимических маркеров ОС не могла влиять на полученные результаты в силу отсутствия у применяемых психотропных препаратов антиоксидантных эффектов. Антиоксидантная терапия комбинацией витаминов Е и С на протяжении 4 месяцев ежедневного применения восстанавливала активность КАТ, СОД и интегрального показателя ИПФФАРЗ до цифр, близких к референтным возрастным значениям, снижая уровень окислительного стресса ($p < 0,05$).

Исследование факторов гуморальной защиты в РЖ у детей с ПНЗ и КГ показало, что возрастание продукции как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов у детей старшего возраста существенно выше (за исключением интерлейкина-10 в группе КГ 2 по сравнению с группой КГ 1, $p = 0,32$), чем у детей соответствующих младшего возраста групп ПНЗ и КГ. Интегральная диагностика цитокинового дисбаланса с помощью провоспалительного индекса РЖ (ПВИ) показала его возрастание относительно референтных значений в большей степени у детей КГ в сравнении с группой ПНЗ, что обусловлено генерализацией продукции цитокинов в полости рта у детей с ПНЗ и формированием дисбаланса в регуляции иммунной защиты.

У детей с ПНЗ было установлено влияние локального цитокинового дисбаланса на показатели минерального обмена ($R = 0,41$), что может быть обусловлено не только местными нарушениями функционирования иммунной защиты, но также и системным дисбалансом продукции интерлейкинов на фоне ПНЗ.

Влияние нарушений низкомолекулярного антиоксидантного звена на минеральный обмен в группах КГ 1 и ПНЗ 1 сопоставимо ($R = 0,54$ и $R = 0,47$ соответственно), а значение дисфункции ферментов АОЗ выше у детей с ПНЗ ($R = -0,43$). Причем её прогрессирование связано с дисбалансом и других звеньев системы местной защиты ($R = -0,60$ и $R = -0,66$). Несколько большее влияние тиоцианатов на минеральный обмен ($R = 0,22$), чем миелопероксидазы, связано с закислением РЖ большей активностью гипотиоцианат-анионов с усилением дисбаланса низкомолекулярных антиоксидантных компонентов ($R = 0,19$) у детей с ПНЗ, чем у детей КГ. Однако большее влияние на местный антиокислительный гомеостаз патологической продукции иммунных факторов у детей с ПНЗ не вызывает сомнений ($R = 0,53$). Необходимо отметить, что если влияние нарушений низкомолекулярного антиоксидантного звена на минеральный обмен у детей с ПНЗ и КГ 7–12 лет примерно сопоставимо ($R = 0,54$ и $R = 0,47$), то значение дисфункции ферментов АОЗ значительно выше у детей группы ПНЗ 1 ($R = -0,43$) и её прогрессирование связано с дисбалансом и других звеньев системы местной защиты ($R = -0,60$ и $R = -0,66$). Также был установлен ряд прямых и обратных взаимосвязей между биохимическими показателями и в старшей группе детей с ПНЗ.

Нарушения минерального обмена сопряжены с целым каскадом неблагоприятных воздействий патобиохимических сдвигов в разных звеньях системы защиты полости рта. Отмечено достоверное влияние на минеральный обмен дисбаланса антиоксидантной низкомолекулярной ($R = 0,23$) и ферментной ($R = -0,55$) составляющих, а также дисфункции иммунной защиты ($R = 0,42$), что значительно утяжеляет течение кариозного процесса у таких детей и требует дополнительных диагностических, профилактических и лечебных мер. Недостаточная активность у детей группы ПНЗ 2 системы «лактопероксидаза-тиоцианат-гипотиоцианат», несмотря на сниженную рН РЖ, обуславливает чрезмерную нагрузку на

гипохлорит-продуцирующие клетки, вызывая повреждение антиоксидантных компонентов слюны ($R = 0,24$). Взаимное влияние иммунной и ферментной антиоксидантной составляющей системы местной защиты также подтверждается достоверной корреляцией ($R = -0,62$) и указывает на высокий риск агрессивного и стремительного развития стоматологической патологии у детей с ПНЗ.

Медико-социальное анкетирование участников обеих групп исследования выявило наиболее «слабые звенья» в цепочке социально-экономических факторов, принимающих участие в формировании высокого уровня стоматологической патологии у детей с ПНЗ. Разработана оригинальная анкета с учётом рекомендаций для составления опросников [Белянин В.П., 2009] по выявлению ключевых социальных характеристик – индикаторов состояния здоровья ребенка, в том числе стоматологического. Количество «закрытых/альтернативных» вопросов не превышало оптимального максимума, чтобы не увеличивать вероятность роста ошибок. Вопросы были сформулированы просто и чётко, учитывая различные характеристики особенностей памяти, восприятия и IQ респондентов. Корреляционный анализ суммарных баллов «отрицания» для профилей «стоматологическое здоровье», «общее здоровье» и «социальные – экономический» со стоматологическими индексами КПУ и ОНІ-S позволил установить наибольшие значения коэффициентов корреляции ($0,874/0,947$, $0,831/0,889$ и $0,871/0,943$ соответственно), что показывает наличие связи между стоматологической заболеваемостью у детей с ПНЗ и уровнем жизни их семей.

Учитывая наркозные риски у детей с ПНЗ, стоматологическое лечение детей с легкой и средней степенью двигательных нарушений и показателями IQ 45 ед. и выше (по показателям детского варианта методики Векслера) осуществлялось в амбулаторных условиях и местное обезболивание являлось методикой выбора. Указанная тактика, а также психоневрологический «портрет» детей с ПНЗ (речевые, интеллектуальные, коммуникативные,

двигательные и эмоционально-волевые нарушения) обусловили необходимость создания особых коммуникативных стратегий амбулаторного лечения этого контингента. Одним из коммуникативных сегментов адаптации детей с ПНЗ к стоматологическому лечению и фрагментом разработанного ранее «Multistep»-регламента стоматологической помощи детям с психоневрологическими расстройствами [Волобуев В.В. с соавт., 2017; акт внедрения от 4 октября 2016 г., стоматологическая поликлиника ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России] является система «Визуальных нарративов», разработка и тестирование которой являлись частью настоящего исследования [получен приоритет и регистрационный № заявки на изобретение 2018142057/14(070110) от 30.11.18., уведомление о положительном результате экспертизы от 22.01.19 на «Способ обучения детей с психоневрологическими расстройствами подготовке к санации полости рта»]. Принцип «Визуальных нарративов» (комплекты № 1 и № 2 для домашнего использования, № 3 для применения в клинике на адаптивных приемах с целью графического объяснения планируемых манипуляций) заключается в дроблении необходимого сложного навыка на мелкие блоки, в результате чего ребенок осваивает отдельные действия, которые впоследствии соединяются в более сложный навык. Такая последовательность событий в картинках, помещённых в отдельные рамки, каждая из которых выхватывает момент времени и действий/событий, учитывает особенности психики детей с ПНЗ и базовые правила эффективного дизайна «информационных инструментов». Эффективность «Визуальных нарративов» как способа адаптации к санации детей с ПНЗ была подтверждена положительной динамикой пародонтальных индексов и эмоционального компонента стоматологического лечения.

При изучении механизма развития любой болезни крайне необходимо выявить главное звено в цепи нарушений, тот «пусковой» фактор, который определяет динамику прочих этапов патологического процесса. А для

оптимального этиотропного и/или патогенетического лечения необходима оценка значимости каждого из факторов, с выявлением главных и второстепенных. Учитывая, что патогенетическая терапия – это алгоритм действий, направленный на разрыв причинно-следственной цепи между разными видами нарушений, устранение основного звена патогенеза способствует выздоровлению.

Результаты настоящего исследования позволяют утверждать, что окислительный стресс, потенциальная роль которого была подчеркнута в патогенезе психоневрологических заболеваний [Salim S., 2014; Smaga I. et al., 2015; Hassan W. et al., 2016; Tóthová L. et al., 2017], а совокупность клинических данных свидетельствует о том, что ПНЗ характеризуются более высоким уровнем окислительных биомаркеров и более низким уровнем антиоксидантных биомаркеров в полости рта, является ведущим звеном патогенеза стоматологической патологии у детей с ПНЗ. С возрастом, растет преобладание механизмов поражения (контаминация ведущими бактериями-инвайдерами и развитие ОС в полости рта, усиливающегося со стажем ПНЗ, длительная экспозиция ацидогенной биоплёнки на зубах вследствие неудовлетворительной гигиены полости рта, генетический вклад в восприимчивость кариеса) над физиологическими факторами защиты, демонстрирующими серьёзные функциональные нарушения (качественные и количественные изменения РЖ, связанные со снижением НСРЖ и дроулингом, увеличение вязкости РЖ, нарушения ионного и ферментативного баланса и снижение водородного показателя слюны, а также низкая резистентность эмали зубов к факторам внешней агрессии, обусловленная структурными нарушениями врождённого характера и низкой кислотоустойчивостью эмали).

Вышеперечисленные нарушения усиливаются и поддерживаются характером ПНЗ, проявляющем себя как двусторонне-отягощающий по отношению к стоматологической патологии, а также пожизненной

лекарственной терапией, ввиду чего, «сценарий» в полости рта приобретает характер «порочного круга»: плохая гигиена провоцирует воспалительные заболевания пародонта, наличие стойкой биоплёнки с низким уровнем рН и критический уровень *Str. mutans* запускает процессы деминерализации эмали с развитием кариозных полостей, острое течение которых (ввиду снижения реминерализующей функции слюны) и отсутствие жалоб со стороны таких пациентов вследствие сенсорных нарушений приводит к осложнениям кариеса, лечение которых, ввиду значительно большей трудоёмкости, временных затрат и низкого уровня комплаентности, игнорируется родителями, что неминуемо приводит к формированию приобретённой хирургической патологии (воспалительные одонтогенные процессы, и пр.) и ранней потере зубов. Это, в свою очередь, провоцирует нарушения роста и развития челюстей, появление вторичных деформаций зубных рядов, что дополнительно усугубляет гигиеническое состояние полости рта на фоне растущей декомпенсации защитных механизмов полости рта и замыкает «порочный круг» стоматологической заболеваемости. Ввиду этого развитие стоматологической патологии у детей с ПНЗ бессмысленно рассматривать изолированно (терапевтическую, хирургическую или ортодонтическую), потому что особенности её развития предполагают «комплексность» поражения стоматогнатической системы в целом и прогрессивное течение в тесной связи со стажем ПНЗ.

Таким образом, результаты настоящего исследования противоречат мнению ряда авторов [Hennequin M. et al., 2008; Vozza I. et al., 2016], считающих, что ПНЗ не являются фактором риска для развития стоматологической патологии, лишь индивидуальная неспособность к самообслуживанию и реализации адекватного гигиенического ухода за органами полости рта является основной причиной развития основных стоматологических заболеваний.

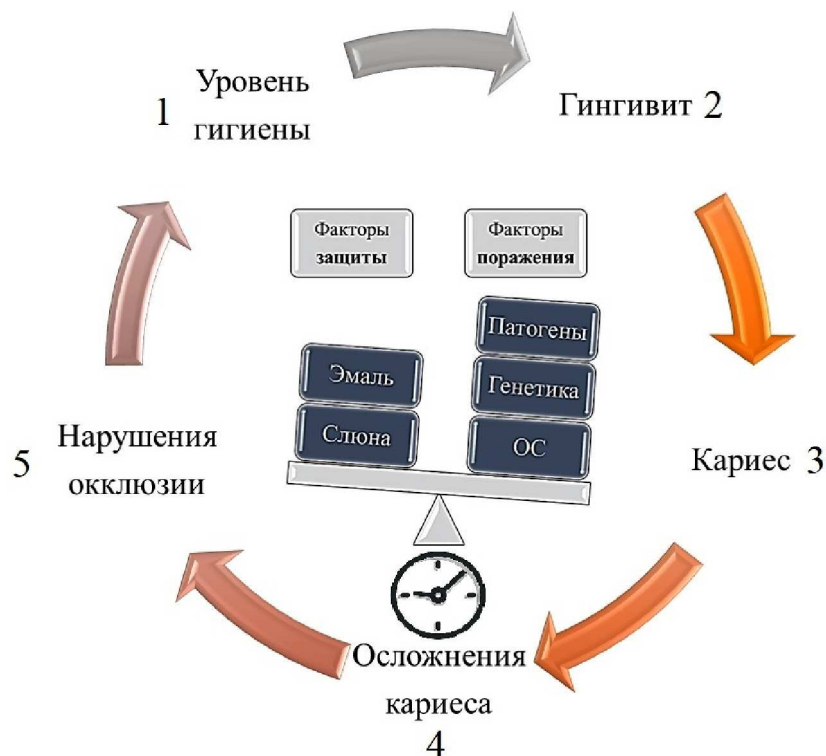


Рисунок 4.1 – Порочный круг «стоматологической патологии» у детей с психоневрологическими заболеваниями

Выявленные особенности патогенеза, детерминанты и факторы риска развития стоматологической патологии являются основанием для формирования стратегий лечения и рефрейминга порядка оказания стоматологической помощи детям с ПНЗ, в том числе оснащения детской стоматологической поликлиники (отделения), где проводится лечение этого контингента.

Основные положения стратегии стоматологического менеджмента у детей с ПНЗ

1. С момента верификации психоневрологических заболеваний (F-20, 70–79, 84, 80–89; G-40, 80; Q-90) детей с указанным коморбидным фоном целесообразно включать в группу высокого риска для ранней профилактики стоматологической патологии с целью предотвращения или ограничения её распространённости и степени тяжести.

2. Скрининг врожденной патологии ЧЛЮ, как «анатомических условий» для развития стоматологических заболеваний, должен представлять важный сегмент первоначального обследования этого контингента у врача-стоматолога, потому что только нормальная морфология ЧЛЮ способна обеспечить адекватные условия функционирования ЧЛЮ и органов полости рта.

3. Ключевые направления стоматологического менеджмента у детей с ПНЗ:

А) Превентивная стратегия «высокого риска» (коррекция пищевого поведения, оценка расстройств питания и при необходимости назначение интенсивной нутритивной поддержки, выбор оптимальной методики фтор- и антимикробной профилактики, раннее объективное выявление окислительного стресса в полости рта и его антиоксидантная коррекция, коррекция количества, рН и вязкости ротовой жидкости, оценка пациента с точки зрения коморбидной патологии, включая диапазон двигательной активности, уровень понимания и тип коммуникации, планирование всех этапов профилактики и лечения).

В) Стратегия ухода за полостью рта (индивидуальный подбор средств с антиоксидантными компонентами, фторидами и методов гигиены полости рта, обучение гигиене полости рта детей с ПНЗ с использованием «Визуальных нарративов», а также их родителей/опекунов (при тяжелой степени двигательных нарушений, девиантных формах поведения и выраженном интеллектуальном дефиците у их детей) и контроль полученных гигиенических навыков детей и родителей/опекунов, увеличение кратности профессиональной гигиены полости рта до 4 раз в год).

С) Стратегия лечения (функциональная поведенческая оценка пациента с ПНЗ (поиск триггеров девиантных реакций) перед лечением, стратификация риска и пользы при выборе методов и средств обезболивания с учётом лекарственной терапии психоневрологического заболевания и общесоматического статуса, а также анализ возможных побочных эффектов лекарственных средств, влияющих на лечение или здоровье полости рта).

4. Стоматологическое лечение детей с ПНЗ требует глубокого понимания этиологии, патогенеза и особенностей лечения психоневрологических заболеваний и требует особой подготовки стоматологов и непрерывного дополнительного образования (создание специальных модулей «Особенности оказания стоматологической помощи детям с ПНЗ», постдипломная подготовка специалистов высшего и среднего звена по указанному направлению).

5. Обеспечение «эффективного ответа», соответствующего повышенным стоматологическим потребностям детей с ПНЗ, требует единого менеджмента медико-стоматологической помощи у детей с ПНЗ, основанного на координации междисциплинарного взаимодействия врачей: стоматологов, гигиенистов, неврологов, психиатров и педиатров, а также мотивированности и информированности всех членов семьи/опекунов о потенциальной или уже существующей стоматологической проблеме ребенка с ПНЗ.

6. Обеспечение социальной (управление социально-экономическими факторами риска), профессиональной и логистической доступности стоматологической помощи детям с ПНЗ, реализация которой зависит от объединения усилий государственной власти в ее различных сферах, формирования особых условий (экономических стимулов) для роста инициативы по оказанию доступной и высокотехнологичной помощи со стороны негосударственных стоматологических учреждений, разработка стабильной системы транспортной логистики для пациентов с выраженными двигательными нарушениями и формирование «доступной стоматологической среды» (проектные решения для кабинетов и санитарно-гигиенических зон, специальные стоматологические кресла, для пациентов, способных к самостоятельному перемещению или наклонные платформы для инвалидных кресел для облегчения доступа к лечению без предварительного перемещения пациента в стоматологическое кресло ввиду риска его травматизации).

ВЫВОДЫ

1. Дети с психоневрологическими заболеваниями 7–17 лет являются контингентом высокого риска по развитию стоматологической патологии: распространенность, интенсивность и полиморфизм всех видов стоматологических заболеваний значимо выше, чем у детей без коморбидной патологии ($p < 0,0001$).

2. У детей с психоневрологическими заболеваниями выявлена значительно большая доля врожденной патологии ЧЛЮ в сравнении с группой контроля, формирующая анатомические условия для развития стоматологических заболеваний и являющаяся неуправляемым фактором риска ($p < 0,0001$).

3. Доказано наличие более выраженных нарушений функционирования системы, регулирующей гомеостаз полости рта, у детей 7–12 лет и 13–17 лет с психоневрологической патологией, которые проявлялись относительно референтных значений снижением минерализующих компонентов на 20–27 % и 39–50 %, pH на 11,8 % и 13,5 %, буферной емкости на 48 % и 59 %, вязкости ротовой жидкости на 52 % и 117 %, количества SH-групп на 54 % и 61 %, активности миелопероксидазы на 20 % и 36 %, интегрального показателя функционирования ферментов антирадикальной защиты на 49 % и 96 %, увеличением продукции провоспалительных интерлейкинов на 32–59 % и 61–148 %, продуктов окислительной модификации биологических молекул на 140 % и 166 %, интенсивности свободнорадикального окисления в 2,4 и 4,0 раза, соответственно, что способствует большему риску развития стоматологических осложнений и более агрессивному клиническому течению в сравнении с детьми контрольной группы.

4. У детей с психоневрологическими заболеваниями установлены значимые взаимосвязи между патологическими изменениями ферментного и низкомолекулярного звеньев антиоксидантной системы и нарушениями

минерального обмена, выраженные в большей степени, чем в группе контроля (R составил от $-0,43$ до $-0,47$ и от $-0,55$ до $-0,42$ соответственно), а также выявлены корреляции с дисбалансом продукции гуморальных факторов защиты (R составил $0,41$ и $0,42$), не встречающиеся в контрольной группе.

5. Полученные результаты позволяют утверждать, что окислительный стресс в полости рта, наряду с генетически детерминированной дисфункцией иммунной системы, особенно у детей старшей возрастной группы, является одним из ведущих звеньев патогенеза стоматологической патологии при психоневрологических заболеваниях, а взаимосвязь психоневрологической и стоматологической патологии имеет двусторонне отягощающий характер.

6. Результаты молекулярно-генетического исследования доказывают вовлеченность VNTR – полиморфизма по IL4 (rs8179190) и присутствие аллеля A2 (240 bp) VNTR IL1RN (rs2234663) в ассоциацию с развитием кариеса у детей обеих групп исследования, тогда как особой роли гена VNTR IL4 в развитии кариеса у детей с психоневрологическими заболеваниями в сравнении с детьми контрольной группы установить не удалось.

7. Социально-экономические факторы оказывают существенное влияние на развитие стоматологической патологии у детей с психоневрологическими заболеваниями в возрасте от 7 до 17 лет и должны рассматриваться с точки зрения «социальных детерминант» риска развития основных стоматологических заболеваний: коэффициент корреляции социально-экономического профиля с индексами интенсивности кариеса (КПУ) и гигиены полости рта (ОНИ-S) составил $0,871$ и $0,943$ соответственно.

8. Результаты клинического, биохимического и социологического исследований позволяют отнести психоневрологические заболевания (F-20, 70–79, 84, 80–89; G-40, 80; Q-90) к общим факторам риска развития стоматологической патологии, что является основанием для рефрейминга порядка оказания стоматологической помощи указанному контингенту.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наблюдении стоматологом детей с психоневрологическими заболеваниями рекомендуется проведение неинвазивного алгоритма диагностики с использованием ротовой жидкости, в которой целесообразно, помимо определения концентрации кальция и фосфора с расчетом их соотношения, выполнять оценку состояния низкомолекулярного звена антиоксидантной системы на основании количества SH-групп и продуктов окислительной модификации с последующим расчетом коэффициента окислительной модификации биомолекул (КОМБ), а также определять содержание тиоцианата, провоспалительный цитокиновый индекс (ПВИ), буферную емкость и значения pH, активность каталазы, супероксиддисмутазы и интенсивность хемилюминесценции с последующим расчетом интегрального показателя функционирования ферментов антирадикальной защиты (ИПФФАРЗ).

2. При обследовании детей можно рекомендовать:

– при выявлении повышения КОМБ более 0,5 единиц окислительной активности целесообразно использования низкомолекулярных местных средств с антиоксидантными свойствами;

– в случае понижения концентрации тиоцианата менее 0,63 ммоль/л с одновременным уменьшением pH менее 6,5, возможно проведение внепланового осмотра и санации ротовой полости с контролем качества гигиенических мероприятий и коррекцией используемых средств гигиены для полости рта (зубные пасты с фторидами и антиоксидантами, в случае проживания ребенка с ПНЗ в регионе с высоким содержанием фтора в питьевой воде, рекомендовать зубные пасты с ксилитом и антиоксидантами, увеличение кратности профессиональной гигиены полости рта до 4 раз в год).

– при снижении ИПФФАРЗ меньше 74 %, а особенно менее 23 % относительно референтных значений возможно профилактическое

назначение антиоксидантных средств и иммуномодуляторов с целью снижения патологического воспаления и уменьшения иммунной дисфункции с гиперпродукции цитокинов, в том числе провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-8). Рекомендуемые дозы витаминов С и Е (per os) для детей 7–12 лет: токоферол 300 мг/сут, аскорбиновая кислота 250 мг/сут (1 раз в сутки); для детей 13–17 лет аскорбиновой кислота 250 мг/сут (1 раз в сутки), а токоферол 400 мг/сут (раз в сутки) не менее 4 месяцев под контролем показателя ИПФФАРЗ (положительной динамикой, регламентирующей прекращение антиоксидантной терапии считать повышение ИПФФАРЗ более 74 % относительно референтных значений).

3. У детей с ПНЗ (легкая и средняя степени двигательных нарушений, показатели IQ 45 ед. и выше) рекомендуется использовать комплекты «Визуальных нарративов» № 1, 2 родителями для обучения ребёнка гигиене полости рта и домашней адаптации к стоматологическому лечению, а в процессе санации полости рта в амбулаторных условиях целесообразно включение комплекта № 3 в схему адаптивного приема.

4. При первичном обращении к стоматологу детей, не имеющих психоневрологических заболеваний, целесообразно помимо оценки уровня кальция и фосфора с расчетом их соотношения, выполнять исследование состояния низкомолекулярного звена антиоксидантной системы с последующим расчетом коэффициента окислительной модификации биомолекул (КОМБ), а также определять провоспалительный цитокиновый индекс (ПВИ), содержание тиоцианата и буферную емкость с целью своевременного предупреждения нарушений кислотно-основного баланса, а в старшей возрастной группе (13–17 лет) еще дополнительно оценивать активность миелопероксидазы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОЗ	– антиокислительная защита
АОС	– антиоксидантная система
СД	– синдром Дауна
ВНЧС	– височно-нижнечелюстной сустав
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ДЦП	– детский церебральный паралич
ЗПР	– задержка психического развития
ИППФАРЗ	– интегральный показатель функционирования ферментов антирадикальной защиты
ИЛ	– интерлейкин
КГ	– контрольная группа
КАТ	– каталаза
кп(у)	– индекс интенсивности кариеса зубов (временный прикус)
КПУ	– индекс интенсивности кариеса зубов (постоянный прикус)
КОМБ	– коэффициент окислительной модификации
МКБ	– Международная классификация болезней
МПО	– миелопероксидаза
НСРЖ	– нестимулированная секреция ротовой жидкости
ОГ	– основная группа
ОС	– окислительный (оксидативный) стресс
Р	– фосфор
ПНЗ	– психоневрологические заболевания
ПВИ	– провоспалительный индекс
ППНД	– привычные патологические невротические действия
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
ПОМ	– продукты окислительной модификации
Росстат	– Федеральная служба государственной статистики

СанПиН	– санитарные правила и нормы
Са	– кальций
СОД	– супероксиддисмутаза
СОПР	– слизистая оболочка полости рта
ТБК-РП	– реакция преципитации с тиобарбитуровой кислотой
УЕТ	– условная единица трудоемкости
УО	– умственная отсталость
ФФОМС	– Федеральный Фонд обязательного медицинского страхования
ЦНИИОИЗ	– Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения
ЦНС	– центральная нервная система
ЭОД	– электроодонтодиагностика
ЮФО	– Южный Федеральный округ
ICDAS	– Международная система диагностики и оценки кариеса
ОHI-S	– упрощенный индекс гигиены полости рта по Грину-Вермильону
PMA	– папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс
WHO	– World Health Organization
NADPH	– восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотидфосфата
NADP+	– окисленная форма никотинамидадениндинуклеотидфосфата
NADP-оксидаза	– никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидаза.
S-XЛ	– площадь хемилюминесценции
МаксВХЛ	– максимум вспышки хемилюминесценции

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айзатулина, Д.В. Процессы свободнорадикального окисления при нестабильности генома у больных церебральным параличом с перивентрикулярной лейкомаляцией : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Д.В. Айзатулина. – М., 2009. – 21 с.

2. Баранов, А.А. Педиатрия: национальное руководство: в 2 т. / А.А. Баранов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 768 с.

3. Баранов, А.А. Тенденции заболеваемости и состояние здоровья детского населения Российской Федерации / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, А.А. Иванова, Р.Н. Терлецкая, С.А. Косова // Российский педиатрический журнал. – 2012. – Т. 6. – С. 4–9.

4. Баринов, А.Н. Роль окислительного стресса в заболеваниях нервной системы – пути коррекции / А.Н. Баринов // Трудный пациент. – 2012. – С. 6–8.

5. Барсукова, Н.В. Особенности речевых нарушений как отдалённых последствий перинатальной энцефалопатии у детей дошкольного возраста / Н.В. Барсукова, Е.Н. Рябова // Научно-методический электронный журнал «Концепт». – 2013. – Т. 3. – С. 2106–2110.

6. Батышева, Т.Т. Детский церебральный паралич – современные представления о проблеме (обзор литературы) / Т.Т. Батышева, О.В. Быкова, А.В. Виноградов // Русский медицинский журнал. – 2012. – Т. 20. – № 8. – С. 401–405.

7. Батышева, Т.Т. Совершенствование доступности и качества медицинской помощи и реабилитации детей с детским церебральным параличом / Т.Т. Батышева, В.И. Гузева, О.В. Гузева, В.В. Гузева // Педиатр. – 2016. – Т. 7. – № 1. – С. 65–72.

8. Беликова, А.А. Особенности ведения стоматологических пациентов со стойкими нарушениями центральной нервной системы / А.А. Беликова //

Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2015. – Т. 5(10). – С. 1242–1243.

9. Белоусова, Т.В. Перинатальные поражения центральной нервной системы у новорожденных : методические рекомендации / Т.В. Белоусова, Л.А. Ряжина. – СПб. : Медиа-Сфера, 2010. – 96 с.

10. Бизюкевич, С.В. Оценка степени выраженности расстройств аутистического спектра у детей с общими расстройствами развития / С.В. Бизюкевич // Смоленский медицинский альманах. – 2017. – № 1. – С. 32–36.

11. Блинов, Д.В. Общность ряда нейробиологических процессов при расстройствах деятельности ЦНС / Д.В. Блинов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2011. – № 2. – С. 28–33.

12. Блинов, Д.В. Статистико-эпидемиологическое исследование заболеваемости неврологического профиля на примере детского стационара / Д.В. Блинов, С.И. Сандуковская // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2010. – № 2(4). – С. 12–22.

13. Борисенко, А.В. Карлес зубов / А.В. Борисенко. – М. : Книга плюс, 2012. – 342 с.

14. Бояринова, Н.В. Психосоматическая патология и свободнорадикальное окисление при синдроме посттравматического стрессового расстройства : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Бояринова. – Уфа, 2010. – 22 с.

15. Брагин, Е.А. Особенности обследования и лечения пациентов с целостными зубными рядами и окклюзионными нарушениями / Е.А. Брагин, А.А. Долгалев, Н.В. Брагарева // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 2. – С. 44–47.

16. Брагин, Е.А. Проблема нарушения смыкания зубных рядов у пациентов с ортогнатическим видом прикуса / Е.А. Брагин, А.А. Долгалев, Н.В. Брагарева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2012. – № 27(3). – С. 15–18.

17. Бутаева, С.А. Оценка стоматологического статуса у больных шизофренией / С.А. Бутаева, А.В. Митронин // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 38–41.

18. Быков, И.М. Радио-индуцированные изменения в слюноотделении пациентов со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области / И.М. Быков, Е.В. Ижнина, Е.В. Кочурова, Н.В. Лапина // Стоматология. – 2018. – 97(1). – С. 67–70.

19. Быков, И.М. Биохимия ротовой и десневой жидкости : учебное пособие / И.М. Быков, А.А. Ладутько, Е.Е. Есауленко, И.В. Еричев. – Краснодар : ООО «Качество», 2008. – 100 с.

20. Витебская, А.В. Эндокринологические аспекты синдрома Дауна / А.В. Витебская // Сеченовский вестник. – 2013. – № 1(15). – С. 75–78.

21. Волобуев, В.В. Оптимизация стоматологической помощи детям с психоневрологическими расстройствами : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.В. Волобуев. – М., 2017. – 24 с.

22. Вольская, Е.А. Пациентский комплаенс. Обзор тенденций в исследованиях / Е.А. Вольская // Ремедиум. – 2013. – № 11. – С. 7–20.

23. Гажва, С.И. Особенности стоматологического статуса у детей с расстройствами аутического спектра / С.И. Гажва, Е.Ю. Белоусова, Е.А. Князук, А.С. Куликов // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 3. – URL : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id = 27625> (дата обращения: 17.12.2018).

24. Гайнетдинова, Д.Д. Состояние процессов перекисного окисления липидов у детей с двигательными нарушениями при перивентрикулярной лейкомаляции / Д.Д. Гайнетдинова, Э.Ф. Юсупова // Неврологический вестник. – 2010. – № 3. – С. 42–46.

25. Герцан, Ю.Ю. Педагогическое сопровождение детей дошкольного возраста с интеллектуальными нарушениями / Ю.Ю. Герцан // Научно-методический электронный журнал «Концепт». – 2016. – Т. 46. – С. 95–98.

26. Гилязева, В.В. Современные аспекты донозологической диагностики кариеса зубов / В.В. Гилязева // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 5. – С. 47–49.

27. Голиков, Н.А. Дети-инвалиды: инвалидизация, интеграция, инклюзия / Н.А. Голиков // Теория и практика общественного развития. – 2015. – № 3. – С. 16–19.

28. Горбатова, М.А. Кариес зубов у детей Архангельской области, оставшихся без попечения родителей и детей с задержкой интеллектуального развития / М.А. Горбатова, Т.Н. Юшманова, М.Ю. Пастбин, Л.Н. Горбатова // Врач-аспирант. – 2011. – Т. 6. – № 3(49). – С. 477–483.

29. ГОСТ Р50779.10-2000. Статистические методы. Вероятность и основы статистики. Термины и определения. Дата введения: 30.06.2001.

30. Гузева, В.И. Детская неврология : Клинические рекомендации / под ред. В.И. Гузевой. – М. : ООО «МК», 2014. – С. 74–100.

31. Гузева, В.И. Руководство по детской неврологии / под ред. проф. В.И. Гузевой. – СПб. : ООО ФОЛИАНТ, 2009. – С. 185–218.

32. Гуламова, С.Р. Метаболические нарушения при гипоксически-ишемическом поражении центральной нервной системы у новорожденных / С.Р. Гуламова, С.А. Алиева, Х.М. Нагиева, А.Г. Багирова // Мир медицины и биологии. – 2011. – № 3 (7). – С. 55–58.

33. Гусейнова, М.Х. Распространенность кариеса зубов среди детей с умственной отсталостью, обучающихся в специализированных школах г. Баку / М.Х. Гусейнова, А.Ч. Пашаев // Врач-аспирант. – 2013. – № 1(56). – С. 78–83.

34. Гуськов, Е.П. Генетика окислительного стресса / Е.П. Гуськов, Т.П. Шкурат, Т.В. Вардуни. – Ростов н/Д. : Изд-во СКНЦ ВЦ ЮФУ, 2009. – 156 с.

35. Данилова, М.А. Влияние перинатальных факторов риска на формирование зубочелюстных и речевых нарушений у детей с церебральным

параличом / М.А. Данилова, В.А. Бронников, Е.А. Залазаева // Вятский медицинский вестник. – 2017. – № 2(54). – С. 88–92.

36. Денисова, Е.Г. Определение риска развития кариеса у детей с синдромом Дауна / Е.Г. Денисова, Е.А. Олейник // Научные ведомости БелГУ» Серия «Медицина. Фармация». – 2011. – № 16(111). – Вып. 15/1. – С. 69–77.

37. Деркачева, Е.И. Причины возникновения гипофункции слюнных желез и ксеростомии / Е.И. Деркачева, Г.И. Ронь // Медицинская наука и образование Урала. – 2015. – № 4. – С. 140–143.

38. Детская терапевтическая стоматология. Национальное руководство / под ред. В. К. Леонтьева, Л.П. Кисельниковой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 952 с.

39. Долгалев, А.А. Анализ факторов, приводящих к окклюзионным нарушениям у пациентов с целостными зубными рядами и ортогнатическим видом прикуса / А.А. Долгалев, Н.В. Брагарева // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 1. – URL : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id = 12095> (дата обращения: 05.02.2019).

40. Дониёрова, Ф.А. Соматический и неврологический статус детей с аутизмом / Ф.А. Дониёрова // Молодой ученый. – 2017. – Т. 20. – С. 189–192.

41. Дроздова, И.П. Показатели свободнорадикального окисления у пациентов с эпилептическими и неэпилептическими пароксизмальными состояниями / И.П. Дроздова, Т.А. Захарычева, Г.Г. Обухова, Г.П. Березина // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 4. – С. 86–89.

42. Елизарова, В.М. Множественный кариес зубов у детей. Особенности патогенеза, диагностики, клиники и лечения / В.М. Елизарова. – М., 2014. – 62 с.

43. Елизарова, В.М. Стоматологическая помощь детям с ограниченными возможностями, детям с ДЦП / В.М. Елизарова, Н.В. Баширова // Актуальные вопросы стоматологии детского возраста и

профилактики стоматологических заболеваний // Мат-лы VIII науч.-практ. конф. с межд. уч. – М. – Санкт-Петербург, 2012. – С. 67–71.

44. Залазаева, Е.А. Взаимосвязь состояния окклюзии и речевой функции у детей со спастическими формами церебрального паралича / Е.А. Залазаева, М.А. Данилова, В.А. Бронников // Ортодонтия. – 2012. – № 4 (60). – С. 4–7

45. Здоровоохранение в России : стат. сб. / Росстат. – М., 2017. – 170 с.

46. Искоростенская, О.В. Особенности клинических проявлений синдрома Дауна в стоматологической практике (обзор литературы) / О.В. Искоростенская, Ю.Н. Микулинская-Рудич, В.А. Мысь, Е.С. Олейник // Вестник проблем биологии и медицины. – 2014. – № 2 (3). – С. 20–28.

47. Казакова, Л.Н. Изменение микробиологического состава деминерализованного дентина дна кариозной полости в процессе лечения острого глубокого кариеса у детей / Л.Н. Казакова, С.П. Власова, С.Н. Лебедева, С.Г. Бабаджанян // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – № 3(9). – С. 412–414.

48. Касибина, А.Ф. Профилактические мероприятия у детей с факторами риска / А.Ф. Касибина // Актуальные вопросы медицины : тезисы. – Волгоград, 2014. – С. 64–65.

49. Касибина, А.Ф. Стоматологический статус детей дошкольного возраста в зависимости от течения эмбрионального периода развития ребенка / А.Ф. Касибина // Стоматология. – 2016. – Т. 65. – № 6. – С. 18–20.

50. Кисельникова, Л.П. Микробиологический мониторинг состояния биопленки зуба и оценка уровня секреторного иммуноглобулина А при применении адаптированных молочных смесей с пробиотиками среди детей раннего возраста / Л.П. Кисельникова, О.В. Зайцева, К.Б. Милосердова, В.Н. Царев, Е.А. Ягодина // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2013. – Т. XII. – № 4(47). – С. 21–25.

51. Ключник, Т.П. Состояние иммунной системы в континууме расстройств аутистического и шизофренического спектра / Т.П. Ключник,

Л.В. Андросова, Н.В. Симашкова и др. // Вестник СМУС 74. – 2016. – № 2 (13). – С. 62–66.

52. Ковалева, М.С. Состояние тканей зуба при лечении больных с глубоким кариесом зубов с применением дентин-герметизирующей жидкости и низко интенсивного лазерного излучения (клинико-экспериментальное исследование) / М.С. Ковалева, А.А. Бритова // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. – 2010. – № 59. – С. 1–4.

53. Козлова, Е.М. Особенности позднего неонатального периода у новорожденных, перенесших тяжелую перинатальную гипоксию : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.М. Козлова. – Н. Новгород, 2009. – 42 с.

54. Колышкина, М.С. Некоторые особенности обследования пациента с детским церебральным параличом на ортодонтическом приеме / М.С. Колышкина, М.С. Кочетова // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2017. – Т. 7. – № 9. – С. 1487–1489.

55. Кононова, А.Е. Социально-экономические факторы детского здоровья в России / А.Е. Кононова // Социологические исследования. – 2016. – № 4. – С. 94–102.

56. Корсун, О.Р. Роль вегетативной нервной системы и особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантных ферментов в слюне при эрозивном гастродуодените у детей в период полового созревания : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.Р. Корсун. – Ростов-на-Дону, 2012. – 24 с.

57. Косюга, С.Ю. Особенности стоматологического здоровья и оказания стоматологической помощи детям с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы / С.Ю. Косюга, Я.М. Осинкина, Ж.В. Альбицкая // Медицинский альманах. – 2016. – № 2. – С. 42.

58. Кротенко, Н.В. Окислительный стресс у пациентов с ремитирующей и вторичной прогрессивной формами рассеянного склероза / Н.В. Кротенко // Неврологический журнал. – 2010 – Т. 15. – № 6. – С. 26–29.

59. Кузьмина, Д.А. Биохимические и молекулярно-генетические маркеры костного метаболизма у детей с разной интенсивностью кариеса / Д.А. Кузьмина, В.П. Новикова, Л.В. Тыртова и др. // *Стоматология детского возраста и профилактика*. – 2010. – Т. IX. – № 1(32). – С. 34–38.

60. Кузьмина, Э.М. Стоматологическая заболеваемость населения России. Состояние твёрдых тканей зубов. Распространённость зубочелюстных аномалий. Потребность в протезировании / под редакцией проф. Э.М. Кузьминой. – М. : МГМСУ, 2009. – 164 с.

61. Куруптурсунов, А.А. Особенности ведения стоматологического амбулаторного приема у детей с детским церебральным параличом / А.А. Куруптурсунов // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. – 2014. – Т. 4. – № 4. – С. 371–372.

62. Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. Сесик; пер. с англ. Под ред. В.П. Леонова. – М. : Практическая медицина, 2011. – 480 с.: ил.

63. Лапина, Н.В. Стомато-соматические параллели в процессе ортопедической реабилитации стоматологических больных с сопутствующими заболеваниями : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.В. Лапина. – М., 2012. – 55 с.

64. Леус, П.А. Клиническая индексная оценка стоматологического статуса : учеб.-метод. пособие / П.А. Леус. – Минск : БГМУ, 2009. – 60 с.

65. Липатова, Л.В. Роль окислительного стресса в патогенезе эпилепсии / Л.В. Липатова, Е.Е. Дубинина, Д.В. Алексеева // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2017. – № 1. – С. 11–16.

66. Луцкий, М.А. Формирование окислительного стресса, одного из звеньев сложного патогенеза социально значимых заболеваний нервной системы – инсульта и рассеянного склероза / М.А. Луцкий, А.М. Земсков, М.А. Смелянец, Ю.П. Лушникова // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 10. – С. 924–929.

67. Любомирский, Г.Б. Сравнение антибактериальной эффективности 2 % хлоргексидина и излучения диодного лазера с длиной волны 810 нм на этапе подготовки кариозной полости к пломбированию / Г.Б. Любомирский // Институт Стоматологии. – 2014. – № 62. – С. 78–80.

68. Макаров, И.В. Клиническая психиатрия детского и подросткового возраста / И.В. Макаров. – СПб. : Наука и техника, 2013. – С. 217–223, 274–287, 368.

69. Максимовский, Ю.М. Состояние тканей пародонта у больных с нарушением психики / Ю.М. Максимовский, С.А. Мартынова, Ф.И. Алексеев // Dental Forum. – 2009. – № 2. – С. 50–54.

70. Маслак, Е.Е. Профилактика осложнений кариеса постоянных зубов у школьников / Е.Е. Маслак // Сборник научных трудов ВГМИ. – 2012. – Т. 38. – С. 5–23.

71. Митронин, А.В. Шизофрения как фактор риска развития основных стоматологических заболеваний / А.В. Митронин, Б.Д. Цыганков, С.А. Бутаева // Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки. – 2013. – № 2(23). – С. 74–77.

72. Михейкина, О.В. Эпидемиология умственной отсталости (обзор литературы) / О.В. Михейкина // Обозр. психиатрии и мед. психол. им. В.М. Бехтерева. – 2012. – № 3. – С. 24–33.

73. Мутовин, Г.Р. Клиническая генетика. Геномика и протеомика наследственной патологии: учеб. пособие. – 3-е изд., перераб. и доп. / Г.Р. Мутовин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 832 с.: ил.

74. Мухамеджанова, Л.Р. Особенности клинического проявления гипертрофического гингивита на фоне приема антиконвульсантов. Оригинальное исследование / Л.Р. Мухамеджанова, Р.Ю. Ильина, Л.Е. Зиганшина // Dental Magazine. – 2012. – № 11(107). – С. 16–17.

75. Нагорная, Н.В. Оксидативный стресс у детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях. Возможности нейровитана в его

коррекции / Н.В. Нагорная, Н.А. Четверик, А.В. Дубовая, А.А. Федорова, И.Ю. Муравская // Современная педиатрия. – 2009. – № 1(23). – С. 124–129.

76. Нагорная, Н.В. Оксидативный стресс: влияние на организм человека, методы оценки / Н.В. Нагорная, Н.А. Четверик // Здоровье ребенка. – 2010. – № 2(23). – С. 23–25.

77. Наумова, Е.А. Оценка приверженности пациента к длительному лечению с точки зрения его сознательного и неосознанного поведения / Е.А. Наумова, О.Н. Семенова, Е.В. Строкова, Ю.Г. Шварц // «Инновации в науке» : материалы XV международной заочной научно-практической конференции. – Новосибирск : Изд. «СибАК», 2012. – С. 177–190.

78. Новикова, Н.Е. Характеристика нейропсихологических особенностей у детей с идиопатическими фокальными формами эпилепсии / Н.Е. Новикова, В.В. Гузева, О.В. Гузева // Педиатр (Научно-практический журнал для врачей). – 2011. – Т. 2. – Вып. 3. – С. 52–54.

79. Новосёлова, О.Г. Перспективы диагностики расстройств аутистического спектра у детей / О.Г. Новосёлова, Г.А. Каркашадзе, Н.В. Журкова, О.И. Маслова // ВСП. – 2014. – № 3. – С. 61–67.

80. Овсепян, Л.М. Окислительные процессы и обмен липидов при экспериментальном паркинсоническом синдроме / Л.М. Овсепян // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110. – № 6. – С. 95–97.

81. Озорнин, А.С. Изменение процессов липопероксидации и содержания жирных кислот в эритроцитарных мембранах у больных параноидной шизофренией / А.С. Озорнин, Н.В. Озорнина, Н.В. Говорин // Российский психиатрический журнал. – 2017. – № 2. – С. 47–53.

82. Омаров, И.А. Окислительный стресс и комплексная антиоксидантная энергокоррекция в лечении пародонтита / И.А. Омаров // Стоматология. – 2011. – Т. 90. – № 1. – С. 10–17.

83. Орел, В.И. Медико-социальный статус семьи, воспитывающей ребенка с детским церебральным параличом / В.И. Орел, В.М. Середа,

Н.А. Гурьева и др. // Российский педиатрический журнал. – 2015. – № 3. – С. 44–46.

84. Османов, С.Э. Некоторые показатели стоматологической заболеваемости у детей с умственной отсталостью / С.Э. Османов // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2010. – № 2. – С. 694–696.

85. Петерсен, П.Э. Распространенность стоматологических заболеваний. Факторы риска и здоровье полости рта. Основные проблемы общественного здравоохранения / П.Э. Петерсен, Э.М. Кузьмина // Dental Forum. – 2017. – № 1. – С. 2–11.

86. Подсеваткина, С.В. Изучение эффективности комбинированной терапии пароксетином, диазепамом, тимогеном, мексидолом и гипербарической оксигенацией стресс – обусловленных депрессивных расстройств (экспериментально-клиническое исследование) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.В. Подсеваткина. – Саранск, 2011. – 22 с.

87. Пронина, Л.А. Эпидемиология психических расстройств у детей / Л.А. Пронина // Минск: Белорусская цифровая библиотека LIBRARY.BY. – URL : http://library.by/portalus/modules/philosophy/readme.php?subaction=showfull&id=1108669365&archive=&start_from=&ucat= & (дата обращения: 28.06.2015).

88. Прохно, О.И. Отдаленные результаты лечения и профилактики кариеса зубов у детей с психоневрологическими отклонениями / О.И. Прохно // Современная стоматология. – 2012. – № 1. – С. 66–68.

89. Размахнина, Е.М. Клинико–лабораторные аспекты формирования кариесрезистентности / Е.М. Размахнина, Е.А. Киселева, А.З. Элбакидзе // Dental forum. – 2016. – № 2 (61). – С. 15–22.

90. Размахнина, Е.М. Прогнозирование риска развития кариеса / Е.М. Размахнина, Е.А. Киселева // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2015. – № 3. – С. 47–50.

91. Размахнина, Е.М. Хронобиологические аспекты в формировании кариесрезистентности / Е.М. Размахнина, Е.А. Киселева, И.В. Куприна // Клиническая стоматология. – 2018. – № 1 (85). – С. 8–10.

92. Резанцева, И.Е. Коррекция и развитие зрительного восприятия умственно отсталых младших школьников / И.Е. Резанцева // Современные научные исследования и инновации. – 2015. – № 3 [Электронный ресурс]. – URL : <http://web.snauka.ru/issues/2015/03/51013> (дата обращения: 24.05.2016).

93. Рублева, И.А. Изучение психоневрологического статуса, речевых и двигательных нарушений у детей с вредными привычками / И.А. Рублева, Л.С. Персин, А.Б. Слабковская, Н.Н. Заваденко // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2009 – № 4. – С. 27–29.

94. Рублева, И.А. Динамика возрастных изменений психоневрологического статуса детей с зубочелюстными аномалиями / И.А. Рублева, А.Б. Слабковская, Л.С. Персин, Н.Н. Заваденко // Ортодонтия. – 2009. – № 1. – С. 114.

95. Рублева, И.А. Исследование психоневрологического статуса и двигательных нарушений у детей с зубочелюстными аномалиями / И.А. Рублева, Л.С. Персин, А.Б. Слабковская, Н.Н. Заваденко // Ортодонтия. – 2010. – № 2 – С. 17–20.

96. Сабгайда, Т.П. Изменение заболеваемости российских детей, подростков и взрослого населения болезнями основных классов в постсоветский период / Т.П. Сабгайда, О.Б. Окунев // Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». – 2012. – № 1. – С. 23.

97. Савина, Е.А. Результаты практического использования опросника определения уровня стоматофобии и динамики взаимоотношений в системе «врач – пациент» / Е.А. Савина, Н.В. Булкина, О.В. Еремин // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9. – № 3. – С. 462–467.

98. Савичук, Н.О. Оценка стоматологического статуса детей с психоневрологическими расстройствами / Н.О. Савичук, С.О. Дзюба, Л.В. Степаненко // Современная стоматология. – 2011. – № 4. – С. 46–50.

99. Семенова, К.А. Клиника и реабилитационная терапия ДЦП / К.А. Семенова, Е.М. Мастюкова, М.Я. Смуглин. – М. : Медицина, 2010. – 328 с.

100. Семина, В.И. Перинатальная гипоксия: патогенетические аспекты и подходы к диагностике (обзор литературы). Часть I / В.И. Семина, Ю.А. Степанова // Медицинская визуализация. – 2015. – № 2. – С. 95–105.

101. Сирота, Н.А. Клинические и социально-демографические особенности формирования отношения к болезни и лечению у больных стоматологического профиля / Н.А. Сирота, В.Д. Вагнер, М.В. Шлыков // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. – 2011. – № 6. [Электронный ресурс]. – URL : [http:// medpsy.ru](http://medpsy.ru) (дата обращения: 05.12.2014).

102. Скатова, Е.А. Практические аспекты определения риска развития кариеса / Е.А. Скатова, М.К. Макеева, А.А. Шакарьянц // Проблемы стоматологии. – 2010. – № 3. – С. 13–18.

103. Скворцова, Е.В. Анкеты в маркетинговых исследованиях. Корректные и некорректные формулировки вопросов / Е.В. Скворцова // Маркетинг: идеи и технологии (Производственно-практический журнал). – 2013. – № 2. – С. 43–48

104. Скрипкина, Г.И. Донозологическая диагностика и прогнозирование кариозного процесса у детей (клинико–лабораторное исследование, математическое моделирование) : автореф. дис ... д-ра мед. наук / Г.И. Скрипкина. – Омск, 2012. – 51 с.

105. Скрипкина, Г.И. Факторы риска в патогенезе развития кариеса зубов у детей дошкольного возраста / Г.И. Скрипкина, А.Н. Пятаева // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2013. – Т. XII. – № 3 (46). – С. 7–11.

106. Скрипник, Ю.В. Кариес временных зубов у детей с задержкой психического развития, имеющих тяжелые нарушения речи / Ю.В. Скрипник // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2014. – Т. XIII. – № 1. – С. 18–21.

107. Скрипник, Ю.В. Разработка алгоритма стоматологической помощи детям с задержкой психического развития / Ю.В. Скрипник, Т.С. Бучинська, И.И. Якубова // Современная стоматология : сборник научных трудов, посвященный 125-летию основателя кафедры ортопедической стоматологии КГМУ профессора Исаака Михайловича Оксмана. – 2017. – С. 483–494.

108. Солондаев, В.В. Комплаенс в общении врач-больной [Электронный ресурс] / В.В. Солондаев, Д.В. Сумеркина // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. – 2011. – № 4. – URL : <http://medpsy.ru> (дата обращения: 05.01.2015).

109. Спасов, А.А. Магний и окислительный стресс / А.А. Спасов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2012. – Т. 98. – № 7. – С. 915–923.

110. Сторожук, П.Г. Ротовая полость и ее секреты как система антибактериальной и антирадикальной защиты организма / П.Г. Сторожук, И.М. Быков, В.В. Еричев, И.А. Сторожук, Н.И. Быкова // Аллергология и иммунология. – 2009. – Т. 10. – № 3. – С. 350–357.

111. Субботин, С.И. Социально-экономические факторы здоровья / С.И. Субботин, А.А. Буянов // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2016. – Т. 6. – № 1. – С. 79.

112. Сунцов, В.Г. Современные методики лечения в детской стоматологии / В.Г. Сунцов. – М., 2017. – 287 с.

113. Тактаров, В.Г. Медицинская и клиническая генетика для стоматологов : учебник для вузов / Под ред. О.О. Янушевича. – 2009. – 400 с.

114. Тарасова, Н.В. Стоматологический статус детей-инвалидов с различной степенью умственной отсталости, проживающих в России / Н.В. Тарасова, В.В. Алямовский, В.Г. Галонский // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 14–17.

115. Ткаченко, Е.С. Медико-социальный портрет семей, воспитывающих детей с детским церебральным параличом / Е.С. Ткаченко // Казанский медицинский журнал. – 2017. – № 6. – С. 1040–1043.

116. Фарапонова Е.А. Биохимические показатели ротовой жидкости при заболеваниях пародонта у детей с психоневрологическими расстройствами : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.А. Фарапонова. – Краснодар, 2017. – 24 с.

117. Федеральная государственная программа первичной профилактики стоматологических заболеваний среди населения России. – М., 2011. – 74 с.

118. Филиппова, Н.В. Современный взгляд на задержку психического развития / Н.В. Филиппова, Ю.Б. Барыльник, А.С. Исмаилова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 10 (2). – С. 256–262.

119. Филиппова, Н.В. Эпидемиология аутизма – современный взгляд на проблему / Н.В. Филиппова, Ю.Б. Барыльник // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – № 3. – С. 96–101.

120. Филиппова, Н.В. Эпидемиология нарушений психического развития в детском возрасте / Н.В. Филиппова, Ю.Б. Барыльник, Е.В. Бачило, А.С. Исмаилова // Российский психиатрический журнал. – 2015. – № 6. – С. 45–51.

121. Фурцев, Т.В. Сравнение эффективности препарата «Consepsis» и метода фотодинамической терапии для антибактериальной обработки полостей при лечении глубокого кариеса / Т.В. Фурцев, Е.А. Липецкая, О.А. Коленчукова // Российский стоматологический журнал. – 2012. – № 6. – С. 15–18.

122. Хагурова, С.Б. Особенности минерального обмена, антибактериальной и антиоксидантной защиты в ротовой полости при кариесе зубов у детей с психоневрологическими расстройствами : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.Б. Хагурова. – Краснодар, 2018. – 24 с.

123. Цинченко, Г.М. Государственная политика по поддержке семей с детьми-инвалидами / Г.М. Цинченко // Вопросы управления. – 2018. – № 1 (50). – С. 43–51.

124. Чвякин, В.А. Психология детей с задержкой психического развития: учебно-методическое пособие / В.А. Чвякин, Н.С. Киселева. – М. : МРСЭИ, 2014. – 92 с.

125. Чеснокова, Н.П. Молекулярно-клеточные механизмы индукции свободнорадикального окисления в условиях патологии / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова // Современные проблемы науки и образования. – 2006. – № 6. – С. 22–27.

126. Чуйкин, О.С. Профилактика и лечение стоматологических заболеваний у детей с церебральным параличом / О.С. Чуйкин, Р.Р. Галеева, З.Р. Галеева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 1–8.

127. Чуйкин, С.В. Разработка и обоснование применения фитокомплекса с полиэкстрактом шалфея лекарственного на основе пчелиного воска в комплексной профилактике и лечении стоматологических заболеваний у детей с ДЦП / С.В. Чуйкин, Н.В. Кудашкина, Р.Р. Галеева // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2014. – № 3. – С. 12–15.

128. Шаковец, Н.В. Оценка риска кариеса зубов / Н.В. Шаковец, М.И. Кленовская // Стоматологический журнал. – 2015. – № 4. – С. 256–263.

129. Шаковец, Н.В. Слюна: значение для органов и тканей в полости рта в норме и при патологии / Н.В. Шаковец, Е.В. Лихорад // Медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С. 7–11.

130. Ших, Е.В. Витамины с антиоксидантными свойствами в профилактике и лечении острых респираторных инфекций у детей / Е.В. Ших // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – № 12 (4). – С. 142–147.

131. Шовкун, Н.В. Проблемы оказания стоматологической помощи детям-инвалидам в России и за рубежом / Н.В. Шовкун, А.В. Фомина // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2016. – № (3). – С. 165–171.

132. Юрьева, Э.А. Биохимические показатели слюны для прогнозирования риска осложненного кариеса зубов / Э.А. Юрьева, Е.Е. Яцкевич, Е.С. Воздвиженская, З.М. Омарова // Современные технологии и методы диагностики различных групп заболеваний, лабораторный анализ : материалы IV научно-практической конференции Департамента здравоохранения г. Москвы. – М., 2011. – С. 40–41.

133. Яцкевич, Е.Е. Клинические проявления поражения твердых тканей временных и постоянных зубов у детей с врожденными и наследственными болезнями / Е.Е. Яцкевич, Э.А. Юрьева, Е.С. Воздвиженская, З.М. Омарова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – № 55(6). – С. 42–45.

134. Abbasoğlu, Z. Early childhood caries is associated with genetic variants in enamel formation and immune response genes / Z. Abbasoğlu, İ. Tanboğa, E.C. Kuchler, K. Deeley, M. Weber, C. Kaspar, M. Korachi, A.R. Vieira // Caries Res. – 2015. – Vol. 49 (1). – P. 70–77.

135. Adlerberth, I. Establishment of the gut microbiota in Western infants / I. Adlerberth, A. Wold // Acta Paediatr. – 2009. – Vol. 98. – P. 229–238.

136. Adlerberth, I. Gut microbiota and development of atopic eczema in European cohorts / I. Adlerberth, D.P. Strachan, P.M. Matricardi, S. Ahrné, L. Orfei, N. Åberg, M.R. Perkin, S. Tripodi, B. Hesselmar, R. Saalman, A.R. Coates, C.L. Bonanno, V. Panettea, A.E. Wold // J Allergy Clin Immunol. – 2007. – Vol. 120. – P. 343–350.

137. Ahmadi-Motamayel, F. Total antioxidant capacity of saliva and dental caries / F. Ahmadi-Motamayel, M.T. Goodarzi, S.S. Hendi, S. Kasraei, A. Moghimbeigi // Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal. – 2013. – Vol. 18. – P. 553–556.

138. Al Habashneh, R. Oral health status and reasons for not attending dental care among 12- to 16-year-old children with Down syndrome in special needs centres in Jordan / R. Al Habashneh, S. Al Jundi, Y. Khader, N. Nofel // Int J Dent Hygiene. – 2012. – Vol. 10. – P. 259–264.

139. Almerich-Silla, J.M. Oxidative stress parameters in saliva and its association with periodontal disease and types of bacteria / J.M. Almerich-Silla, J.M. Montiel-Company, S. Pastor, F. Serrano, M. Puig-Silla, F. Das // *Dis. Markers*. – 2015. – Vol. 54. – P. 653537.

140. Ambrogini, P. α -Tocopherol and hippocampal neural plasticity in physiological and pathological conditions / P. Ambrogini, M. Betti, C. Galati, R.A. Siddiqui, M.L. Colombo, L. Di Renzo // *Int J Mol Sci*. – 2016. – Vol. 17 (12). – P. 2107.

141. American Academy of Pediatric Dentistry. Definition of special health care needs // *Pediatr Dent*. – 2012. – № 34. – P. 16.

142. American Academy of Pediatric Dentistry: Guideline on caries risk assessment and management for infants, children, and adolescents // *Pediatr Dent*. – 2012. – № 34. – P. 118–125.

143. Ananieva, M.M. *Leuconostoc mesenteroides* as caries-causing representatives of oral microflora / M.M. Ananieva, M.O. Faustova, I.O. Basarab, G.A. Loban', R. Kocuria, K. Kocuria // *Wiadomosci Lekarskie*. – 2017. – LXX (2, Cz II). – P. 296–298.

144. Anders, P.L. Oral health of patients with intellectual disabilities: a systematic review / P.L. Anders, E.L. Davis // *Spec Care Dentist*. – 2010. – Vol. 30 (3). – P. 110–117.

145. Andrukhov, O. Nitric oxide production, systemic inflammation and lipid metabolism in periodontitis patients: possible gender aspect / O. Andrukhov, H. Haririan, K. Bertl, W.D. Rausch, H.P. Bantleon, A. Moritz, X. Rausch-Fan // *J. Clin. Periodontol*. – 2013. – Vol. 40. – P. 916–923.

146. Animireddy, D. Evaluation of pH, buffering capacity, viscosity and flow rate levels of saliva in caries-free, minimal caries and nursing caries children: an in vivo study / D. Animireddy, V.T.R. Bekkem, P. Vallala, S.B. Kotha, S. Ankireddy, N. Mohammad // *Contemp Clin Dent*. – 2014. – Vol. 5 (3). – P. 324–328.

147. Anitha, C. Dermatoglyphics: a genetic marker of early childhood caries / C. Anitha, S. Konde, N.S. Raj, Kumar N.C., Peethamber P. // *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* – 2014. – Vol. 32. – № 3. – P. 220–224.

148. Arabaci, T. Therapeutic effects of melatonin on alveolar bone resorption after experimental periodontitis in rats: a biochemical and immunohistochemical study / T. Arabaci, E. Kermen, S. Özkanlar, O. Köse, A. Kara, A. Kizildag, Ş.B. Duman, E. Ibişoğlu // *J. Periodontol.* – 2015. – Vol. 86. – P. 874–881.

149. Arya, R. Folic acid supplementation prevents phenytoin-induced gingival overgrowth in children / R. Arya, S. Gulati, M. Kabra, J.K. Sahu, V. Kalra // *Neurology.* – 2011. – Vol. 76 (15). – P. 1338–1343.

150. Attali, R. Mutation of SYNE-1, encoding an essential component of the nuclear lamina, is responsible for autosomal recessive arthrogyrosis / R. Attali, N. Warwar, A. Israel, I. Gurt, E. McNally, M. Puckelwartz, B. Glick, Y. Nevo, Z. Ben-Neriah, J. Melki // *Hum. Mol. Genet.* – 2009. – Vol. 18. – P. 3462–3469.

151. Avraamova, O.G. Oral health status in children with intellectual disability living in organized groups / O.G. Avraamova, Y.V. Pakhomova // *Stomatologiya.* – 2016. – № 95. – P. 52–55.

152. Ayala, A. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal / A. Ayala, M.F. Muñoz, S. Argüelles // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2014. – Vol. 12. – P. 360438.

153. Azevedo, L.F. Analysis of the association between lactotransferrin (LTF) gene polymorphism and dental caries / L.F. Azevedo, G.D. Pecharki, J.A. Brancher, C.A. Cordeiro Jr., K.G. Medeiros, A.A. Antunes, E.S. Arruda // *J Appl Oral Sci.* – 2010. – Vol. 18. – P. 166–170.

154. Bader, J.D. Results from the xylitol for adult caries trial (X-ACT) / J.D. Bader, W.M. Vollmer, D.A. Shugars, G.H. Gilbert, B.T. Amaechi,

J.P. Brown, R.L. Laws, K.A. Funkhouser, S.K. Makhija, A.V. Ritter, M.C. Leo // J Am Dent Assoc. – 2013. – Vol. 144. – P. 21–30.

155. Baelum, V. Periodontal disease epidemiology – learned and unlearned? / V. Baelum, R. Lopez // Periodontol 2000. – 2013. – Vol. 62. – P. 37–58.

156. Bagherian, A. Comparison of allele frequency for HLA-DR and HLA-DQ between patients with ECC and caries-free children / A. Bagherian, H. Nematollahi, J. Afshari, N. Moheghi // J Indian Soc Pedodont Prev Dent. – 2008. – Vol. 26. – P. 18–21.

157. Baliga, M.S. Saliva as an important body fluid in the detection of oxidative stress in community based studies: preliminary study with police personnel's exposed to automobile exhaust / M.S. Baliga, A.R. Shivashankara, S. Rao [et al.] // International Journal of Applied Research. – 2017. – Vol. 3(6). – P. 372–376.

158. Banas, J.A. Acidogenicity and acid tolerance of *Streptococcus oralis* and *Streptococcus mitis* isolated from plaque of healthy and incipient caries teeth / J.A. Banas, M. Zhu, D.V. Dawson, D.R. Blanchette, D.R. Drake, H. Gu, R. Frost, G.Mc Caulley, S.M. Levy // Journal of Oral Microbiology. – 2016. – Vol. 8. – P. 32940.

159. Banasová, L. Salivary DNA and markers of oxidative stress in patients with chronic periodontitis / L. Banasová, N. Kamodyová, K. Janšóková, L. Tóthová, P. Stanko, J. Turna, P. Celec // Clin. Oral Investig. – 2015. – Vol. 19. – P. 201–207.

160. Barnes, V.M. Global metabolomic analysis of human saliva and plasma from healthy and diabetic subjects, with and without periodontal disease / V.M. Barnes, A.D. Kennedy, F. Panagakos, W. Devizio, H.M. Trivedi, T. Jönsson, L. Guo, S. Cervi, F.A. Scannapieco // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9. – P. e105181.

161. Bartlett, J.D. Dental enamel development: proteinases and their enamel matrix substrates / J.D. Bartlett // ISRN Dent. – 2013. – Vol. 112. – P. 24.

162. Bartlett, J.D. MMP20 Cleaves E–Cadherin and Influences Ameloblast Development / J.D. Bartlett, Y. Yamakoshi, J.P. Simmer, A. Nanci, C.E. Smith // *Cells Tissues Organs*. – 2011. – Vol. 194(2–4). – P. 222–226.

163. Bartolomé-Villar, B. Incidence of oral health in paediatric patients with disabilities: sensory disorders and autism spectrum disorder. Systematic review II / B. Bartolomé-Villar, M.R. Mourelle-Martínez, M. Diéguez-Pérez, M.J. de Nova-García // *J Clin Exp Dent*. – 2016. – Vol. 8 (3). – P. 344–351.

164. Basic, A. Estimation of bacterial hydrogen sulfide production in vitro / A. Basic, S. Blomqvist, A. Carlén, G.J. Dahlén // *Oral Microbiol*. – 2015. – Vol. 7. – P. e28166.

165. Bassoukou, I.H. Saliva flow rate, buffer capacity, and pH of autistic individuals / I.H. Bassoukou, J. Nicolau, M.T. Dos Santos // *Clin Oral Invest*. – 2009. – Vol. 13. – P. 23–27.

166. Baumbusch, J. Practising family medicine for adults with intellectual disabilities. Patient perspectives on helpful interactions / J. Baumbusch, A. Phinney, S. Baumbusch // *Can Fam Physician*. – 2014. – Vol. 60. – P. 356–361.

167. Bavikatte, G. Management of drooling of saliva / G. Bavikatte, P.L. Sit, A. Hassoon // *BJMP*. – 2012. – Vol. 5 (1). – P. a507.

168. Becerik, S. Effects of menstrual cycle on periodontal health and gingival crevicular fluid markers / S. Becerik, O.Ozçaka, A. Nalbantsoy, G. Atilla, P. Celec, M. Behuliak, G. Emingil // *J. Periodontol*. – 2010. – Vol. 81. – P. 673–681.

169. Becker, D.E. Psychotropic drugs: implications for dental practice / D.E. Becker // *Anesth Prog*. – 2008. – Vol. 55(3). – P. 89–99.

170. Bekkema, N. Perspectives of people with mild intellectual disabilities on care relationships at the end of life: a group interview study / N. Bekkema, A.J. de Veer, C.M. Hertogh, A.L. Francke // *Palliative Medicine*. – 2016. – Vol. 30 (7). – P. 625–633.

171. Berg, J. Keep it simple. Emphasizing effective toothbrushing technique and compliance can make all the difference in caries prevention / J. Berg // *Dimens Dent Hyg.* – 2013. – Vol. 11. – P. 26–29.

172. Bessman, N.J. Emerging roles for antigen presentation in establishing host–microbiome symbiosis / N.J. Bessman, G.F. Sonnenberg // *Immunol Rev.* – 2016. – Vol. 272. – P. 139–150.

173. Biggs, L.C. Early inductive events in ectodermal appendage morphogenesis / L.C. Biggs, M.L. Mikkola // *Semin. Cell. Dev. Biol.* – 2014. – № 37. – P. 11–21.

174. Bonne, N. Salivary biomarker development using genomic, proteomic and metabolomic approaches / N. Bonne, D. Wong // *Genome Med.* – 2012. – Vol. 4. – P. 82.

175. Borty, S. Isolation, identification and antibiogram profile of bacteria isolated from dental caries patients of Mymensingh district of Bangladesh / S. Borty, K. Hafiz, M. Ali, K. Begum, T. Ahammed, M. Monir, M. Islam // *Asian journal of medical and biological research.* – 2015. – Vol. 1 (2). – P. 244–253.

176. Brancher, J.A. Analysis of polymorphisms in the lactotransferrin gene promoter and dental caries / J.A. Brancher, G.D. Pecharki, A.D. Doetzer, K.G. Medeiros, C.A. Cordeiro Júnior, V.S. Sotomaior, P. Bauer, P.C. Trevilatto // *Int J Dent.* – 2011. – ID 571726.

177. Briseño-Ruiz, J. Role of TRAV locus in low caries experience / J. Briseño-Ruiz, T. Shimizu, K. Deeley, D.P. Mizak, T.D. Ruff, I.M. Faraco Jr, F.A. Poletta, J.A. Brancher, G.D. Pecharki, E.C. Kuchler // *Hum Genet.* – 2013. – V. 132. – № 9. – P. 1015–1025.

178. Buczkowska-Radlińska, J. The influence of polymorphism of the MUC7 gene on the teeth and dental hygiene of students at a faculty of dentistry in Poland / J. Buczkowska-Radlińska, J. Pol, M. Szmidt, A. Bińczak-Kuleta // *Postepy Hig Med Dosw.* – 2012. – Vol. 66. – P. 204–209.

179. Burbelo, P.D. New technologies for studying the complexity of oral diseases / P.D. Burbelo, A. Bayat, E.E. Lebovitz, M.J. Iadarola // *Oral Dis.* – 2012. – Vol. 18. – P. 121–126.

180. Canakçi, C. F. Increased salivary level of 8-hydroxydeoxyguanosine is a marker of premature oxidative mitochondrial DNA damage in gingival tissue of patients with periodontitis / C.F. Canakçi, V. Canakçi, A. Tatar, A. Eltas, U. Sezer, Y. Ciçek, S. Oztas // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).* – 2009. – Vol. 57. – P. 205–211.

181. Carocho, M. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives / M. Carocho, I.C. Ferreira // *Food Chem Toxicol.* – 2013. – Vol. 51. – P. 15–25.

182. Caufield, P.W. Oral Lactobacilli and Dental Caries / P.W. Caufield, C.N. Schön, P. Saraithong, Y. Li, S. Argimón // *Journal of Dental Research.* – 2015. – Vol. 94 (suppl 9). – P. 110S–118S.

183. Cavalcanti, I.M. Interactions between *Streptococcus oralis*, *Actinomyces oris*, and *Candida albicans* in the development of multispecies oral microbial biofilms on salivary pellicle / I.M. Cavalcanti, A.A. Del Bel Cury, H.F. Jenkinson, A.H. Nobbs // *Molecular oral microbiology.* – 2017. – Vol. 32 (1). – P. 60–73.

184. Celecová, V. Salivary markers of oxidative stress are related to age and oral health in adult non-smokers / V. Celecová, N. Kamodyová, L'. Tóthová, M. Kúdela, P. Celec // *J. Oral Pathol. Med.* – 2013. – Vol. 42. – P. 263–266.

185. Cephas, K.D. Comparative analysis of salivary bacterial microbiome diversity in edentulous infants and their mothers or primary care givers using pyrosequencing / K.D. Cephas, J. Kim, R.A. Mathai, K.A. Barry, S.E. Dowd, B.S. Meline, K.S. Swanson // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6. – P. e23503.

186. Chandki, R. Biofilms: A microbial home / R. Chandki, P. Banthia, R. Banthia // *J Indian Soc Periodontol.* – 2011. – Vol. 15 (2). – P. 111–114.

187. Charalampakis, G. Bacterial markers vs clinical markers to predict progression of chronic periodontitis: a 2-year prospective observational study / G. Charalampakis, G. Dahlen, A. Carlén, A. Leonhardt // *Eur J Oral Sci.* – 2013. – Vol. 121. – P. 394–402.

188. Charalampakis, G. Rationale for treatment of oral infectious diseases based on a microecological concept / G. Charalampakis, G. Dahlen // *Curr Trends Microbiol.* – 2014. – Vol. 9. – P. 1–18.

189. Cherrier, T. CTIP2 is a negative regulator of P-TEFb / T. Cherrier, V. Le Douce, S. Eilebrecht, R. Riclet, C. Marban, F. Dequiedt, Y. Goumon, J.C. Paillart, M. Mericskay, A. Parlakian, P. Bausero, W. Abbas, G. Herbein, S.K. Kurdistani, X. Grana, B. Van Driessche, C. Schwartz, E. Candolfi, A.G. Benecke, C. Van Lint, O. Rohr // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 2013. – Vol. 110 (31). – P. 12655–12660.

190. Choi, J.-S. Diagnosis and treatment of xerostomia / J.-S. Choi, J.-Y. Lim // *Korean Journal of Otorhino-laryngology-Head and Neck Surgery.* – 2016. – Vol. 59 (6). – P. 424.

191. Chow, J. Host-bacterial symbiosis in health and disease / J. Chow, S.M. Lee, Y. Shen, A. Khorsravi, S.K. Mazmanian // *Adv Immunol.* – 2010. – Vol. 107. – P. 243–274.

192. Cogulu, D. Associations of interleukin (IL)-1 β , IL-1 receptor antagonist, and IL-10 with dental caries / D. Cogulu, H. Onay, Ya. Ozdemir, G.I. Aslan, F. Ozkinay, N. Kutukculer, C. Eronat // *J. Oral Sci.* – 2015. – Vol. 57. – P. 31–36.

193. Cohen, L. La Cascada declaration / L. Cohen, G. Dahlen, A. Escobar, O. Fejerskov, N.W. Johnson, F. Manji // *Aust Dent J.* – 2017. – Vol. 62. – P. 258–260.

194. Cohen, L. Why a radical overhaul of dentistry is needed / L. Cohen, G. Dahlen, A. Escobar, O. Fejerskov, N.W. Johnson, F. Manji // *Indian J Dent Res.* – 2017. – Vol. 28. – P. 471–474.

195. Costa, F.S. Developmental defects of enamel and dental caries in the primary dentition: A systematic review and meta-analysis / F.S. Costa, E.R. Silveira, G.S. Pinto, G.G. Nascimento, W.M. Thomson, F.F. Demarco // *Journal of Dentistry*. – 2017. – Vol. 60. – P. 1–7.

196. Costalonga, M. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries / M. Costalonga, M.C. Herzberg // *Immunology Letters*. – 2014. – Vol. – 162 (2A). – P. 22–38.

197. Crielaard, W. Exploring the oral microbiota of children at various development stages of their dentition in relation to their oral health / W. Crielaard, E. Zaura, A.A. Schuller, S.M. Huse, R.C. Montijn, B.J. Keijser // *BMC Med Genom*. – 2011. – Vol. 4. – P. 22.

198. Crielaard, W. The effects of different antibiotics on salivary microbiome profiles determined by 16S rRNA gene amplification sequencing / W. Crielaard // *Microb Ecol Health Dis*. – 2013. – Vol. 24. – P. 5–6.

199. Cummins, D. Dental caries: a disease, which remains a public health, concern in the 21st century – the exploration of a breakthrough technology for caries prevention / D. Cummins // *J Clin Dent*. – 2013. – Vol. 24. – P. A1–14.

200. Dahlen, G. Bacterial infections of the oral mucosa / G. Dahlen // *Periodontol*. – 2009. – Vol. 49. – P. 13–38.

201. Dahlen, G. Culture-based analysis of endodontic infections / G. Dahlen // *Endodontic Microbiology*, ed 2. Hoboken, Wiley & Sons. – 2017. – P. 51–79.

202. Dahlén, G. The oral microbiota and oral ecosystems / G. Dahlén, N-E. Fiehn, I. Olsen, U. Dahlgren // *Oral microbiology*. – 2012. – P. 135–174.

203. Dalai, C. Correlation between histopathological aspects of periodontitis and biochemical changes of oxidative stress / C. Dalai, I. Ignat-Romanul, E. Rosca, M. Muresan, O. Micle, F. Bodog // *Rom. J. Morphol. Embryol*. – 2013. – Vol. 54. – P. 817–822.

204. Dame, Z.T. The human saliva metabolome / Z.T. Dame, F. Aziat, R. Mandal, R. Krishnamurthy, S. Bouatra, S. Borzouie, A.C. Guo, T. Sajed,

L. Deng, H. Lin, P. Liu, E. Dong, D.S. Wishart // *Metabolomics*. – 2015. – Vol. 11. – P. 1864–1883.

205. Damle, S.G. Quantitative determination of inorganic constituents in saliva and their relationship with dental caries experience in children / S.G. Damle, I. Vidya, R. Yadav, H. Bhattal, A. Loomba // *Dentistry*. – 2012. – Vol. 2. – P. 131.

206. Darveau, R.P. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis / R.P. Darveau // *Nat Rev Microbiol*. – 2010. – Vol. 8. – P. 481–490.

207. Davidovich, E. A comparison of the sialochemistry, oral pH, and oral health status of Down syndrome children to healthy children / E. Davidovich, D.J. Aframian, J. Shapira, B. Peretz // *Int J Paediatr Dent*. – 2010. – Vol. 20. – P. 235–241.

208. De Almeida, P.D.V. Effects of antidepressants and benzodiazepines on stimulated salivary flow rate and biochemistry composition of the saliva / P.D.V. De Almeida, A.M.T. Grégio, J.A. Brancher, S.A. Ignácio, M.Â.N. Machado, A.A.S. de Lima, L.R. Azevedo // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. – 2008. – Vol. 106 (1). – P. 58–65.

209. De Soet, J.J. Host and microbiological factors related to dental caries development / J.J. De Soet, M.C. van Gemert-Schriks, M.L. Laine, W.E. van Amerongen, S.A. Morre, A.J. van Winkelhoff // *Caries Res*. – 2008. – Vol. 42. – P. 340–347.

210. Dede, F.Ö. 8-Hydroxy-deoxyguanosine levels in gingival crevicular fluid and saliva in patients with chronic periodontitis after initial periodontal treatment / F.Ö. Dede Ozden, B. Avci // *J. Periodontol*. – 2013. – Vol. 84. – P. 821–828.

211. Deeley, K. Possible association of amelogenin to high caries experience in a Guatemalan Mayan population / K. Deeley, A. Letra, E.K. Rose, C.A. Brandon, J.M. Resick, M.L. Marazita, A.R. Vieira // *Caries Res*. – 2008. – Vol. 42. – P. 8–13.

212. Delli, K. Management of children with autism spectrum disorder in the dental setting: Concerns, behavioural approaches and recommendations / K. Delli, P.A. Reichart, M.M. Bornstein, C. Livascorresponding // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. – 2013. – Vol. 18 (6). – P. 862–868.

213. Delporte, C. Aquaporins in Salivary Glands: From Basic Research to Clinical Applications / C. Delporte, A. Bryla, J. Perret // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2016. – Vol. 17(2). – P. 166.

214. Deps, T.D. Association between Dental Caries and Down Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis / T.D. Deps, G.L. Angelo, C.C. Martins, S.M. Paiva, I.A. Pordeus, A.C. Borges-Oliveira // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10 (6). – P. e0127484.

215. Dewhirst, F.E. The human oral microbiome / F.E. Dewhirst, T. Chen, J. Izard, B.J. Paster, A.C. Tanner, W.H. Yu, A. Lakshamanan, W.G. Wade // *J Bacteriol*. – 2010. – Vol. 192. – P. 5002–5017.

216. Dhalkari, C.D. Sodium valproate induced gingival enlargement in 22 months old child / C.D. Dhalkari, P.V. Ganatra // *J Indian Soc Periodontol*. – 2014. – Vol. 18 (5). – P. 644–647.

217. Diab, H.A. Evaluation of Periodontal Status and Treatment Needs of Institutionalized Intellectually Disabled Individuals in Lebanon / H.A. Diab, G.N. Hamadeh, F. Ayoub // *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*. – 2017. – Vol. 7(3). – P. 76–83.

218. Diéguez-Pérez, M. Oral health in children with physical (Cerebral Palsy) and intellectual (Down Syndrome) disabilities: Systematic review / M. Diéguez-Pérez, M-J. de Nova-García, M.R. Mourelle-Martínez, B. Bartolomé-Villar // *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. – 2016. – Vol. 8 (3). – P. 337–343.

219. Dill, A. Analysis of Multiple Cytokine Polymorphisms in Individuals with Untreated Deep Carious Lesions Reveals IL1B (rs1143643) as a susceptibility Factor for Periapical Lesion Development / A. Dill, A. Letra, L. Ch. de Souza,

M. Yadlapat, C.C. Bigueti, G.P. Garlet, A.R. Vieira, R.M. Silva // *J. of Endodontics*. – 2015. – Vol. 41 (2). – P. 197–200.

220. Dodwad, R. Estimation of total antioxidant capacity levels in saliva of caries-free and caries-active children / R. Dodwad, A.V. Betigeri, B.P. Preeti // *Contemp. Clin. Dent*. – 2011. – Vol. 2. – P. 17–20.

221. Dominguez-Bello M.G. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns / M.G. Dominguez-Bello, E.K. Costello, M. Contreras, M. Magris, G. Hidalgo, N. Fierer, R. Knight // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2010. – Vol. 107. – P. 11971–11975.

222. Dye, B.A. Global periodontal disease epidemiology / B.A. Dye // *Periodontol 2000*. – 2012. – Vol. 58. – P. 10–25.

223. Eckert, S. Variants on chromosome 4q21 near PKD2 and SIBLINGs are associated with dental caries / S. Eckert, E. Feingold, M. Cooper, M.M. Vanyukov, B.S. Maher, R.L. Slayton, M.C. Willing, S.E. Reis, D.W. McNeil, R.J. Crout, R.J. Weyant, S.M. Levy, A.R. Vieira, M.L. Marazita, J.R. Shaffer // *J of Hum Genet*. – 2017. – Vol. 62. – P. 491–496.

224. El Khabit, A.A. Oral health status and behaviours of children with Autism Spectrum Disorder: a case-control study / A.A. El Khabit, M.M. El Tekeya, M.A. El Tantawi, T. Omar // *Int J Paediatric Dent*. – 2014. – Vol. 24. – P. 314–323.

225. Ergöz, N. Genetic variation in Ameloblastin is associated with caries in asthmatic children / N. Ergöz, F. Seymen, K. Gencay, Z. Tamay, K. Deeley, S. Vinski, A.R. Vieira // *Eur Arch Paediatr Dent*. – 2013. – Vol. 15(3). – P. 211–216

226. Espinoza, K.M. Communicating with Patients with Special Health Care Needs / K.M. Espinoza, L.J. Heaton // *Dental Clinics of North America*. – 2016. – Vol. 60 (3). – P. 693–705.

227. Fahlvik-Planefeldt, C. Dental care of autistic children within the non-specialised public dental service / C. Fahlvik-Planefeldt, P. Herrström // *Swed Dent J.* – 2001. – Vol. 25. – P. 113–118.

228. Fakroon, S. Dental caries experience and periodontal treatment needs of children with autistic spectrum disorder / S. Fakroon, A. Arheiam, S. Omar // *Eur Arch Paediatr Dent.* – 2015. – Vol. 16. – P. 205–209.

229. Fang, F. Association between interleukin 1 receptor antagonist gene 86-bp VNTR Polymorphism and sepsis: A meta-analysis / F. Fang, J. Pan, Y. Li, L. Xu, G. Su, G. Li, J. Wang // *Human Immunology.* – 2016. – Vol. 76. – P. 1–5.

230. Featherstone, J.D. Caries prevention and reversal based on the caries balance / J.D. Featherstone // *Pediatr Dent.* – 2006. – Vol. 28. – P. 128–132.

231. Fejerskov, O. A functional natural dentition for all – and for life? The oral healthcare system needs revision / O. Fejerskov, G. Escobar, M. Jössing, V. Baelum // *J Oral Rehabil.* – 2013. – Vol. 40. – P. 707–722.

232. Fejerskov, O. Demineralisation and remineralization: the key to understanding the clinical manifestations of dental caries / O. Fejerskov, M.J. Larsen // *Dental Caries : The Disease and Its Clinical Manifestations*, ed 3. New York, Wiley & Sons. – 2015. – P. 155–170.

233. Fine, D.H. A lactotransferrin single nucleotide polymorphism demonstrates biological activity that can reduce susceptibility to caries / D.H. Fine, G.A. Toruner, K. Velliyagounder, V. Sampathkumar, D. Godbole, D. Furgang // *Infect Immun.* – 2013. – Vol. 81. – P. 1596–1605.

234. Gandhi, R.P. Autism spectrum disorders: an update on oral health management / R.P. Gandhi, U. Klein // *J Evid Based Dent Pract.* – 2014. – Vol. 14. – P. 115–126.

235. Garcia, S.S. Targeting of *Streptococcus mutans* Biofilms by a Novel Small Molecule Prevents Dental Caries and Preserves the Oral Microbiome / S.S. Garcia, M.S. Blackledge, S. Michalek, L. Su, T. Ptacek, P. Eipers, C. Morrow, E.J. Lefkowitz, C. Melander, H. Wu // *Journal of Dental Research.* – 2017. – Vol. 96(7). – P. 807–814

236. Gasse, B. Common SNPs of AmelogeninX (AMELX) and dental caries susceptibility / B. Gasse, S. Grabar, A.G. Lafont, L. Quinquis, S. Opsahl Vital, T. Davit-Béal, E. Moulis, O. Chabadel, M. Hennequin, F. Courson, D. Droz, F. Vaysse, O. Laboux, H. Tassery, N. Al-Hashimi, A. Boillot, J.C. Carel, J.M. Treluyer, M. Jeanpierre, C. Beldjord, J.Y. Sire, C. Chaussain // *J Dent Res.* – 2013. – Vol. 92. – P. 418–424.

237. Geller, F. Genome-wide association study identifies four loci associated with eruption of permanent teeth / F. Geller, B. Feenstral, H. Zhang, J.R. Shaffer, T. Hansen, A.L. Esserlind, H.A. Boyd, E.A. Nohr, N.J. Timpson, G. Fatemifar, L. Paternoster, D.M. Evans, R.J. Weyant, S.M. Levy, M. Lathrop, G.D. Smith, J.C. Murray, J. Olesen, T. Werge, M.L. Marazita, T.I. Sørensen, M. Melbye // *PLoS Genetics.* – 2011. – Vol. 7 (9). – P. 1–9.

238. Ghaith, B. Review of the Oral and Dental Characteristics // B. Ghaith, M. Al Halabi, M. Kowash // *Dental Implications of Down syndrome.* – 2017. – Vol. 5 (2). – P. 1087.

239. Gibson, C.W. Rescue of the murine amelogenin null phenotype with two amelogenin transgenes / C.W. Gibson, Y. Li, C. Suggs, M.A. Kuehl, M.K. Pugach, A.B. Kulkarni, J.T. Wright // *Eur. J. Oral. Sci.* – 2011. – Vol. 119 (1). – P. 70–74.

240. Gizani, S. Distribution of selected cariogenic bacteria in five different intra-oral habitats in young children / S. Gizani, W. Papaioannou, A.D. Haffajee, K. Kavadia, M. Quirynen, L. Papagiannoulis // *Int J Pediatr Dent.* – 2009. – Vol. 19. – P. 193–200.

241. Golonzhka, O. Ctip2/Bcl11b controls ameloblast formation during mammalian odontogenesis / O. Golonzhka, D. Metzger, J.M. Bornert, B.K. Bay, M.K. Gross, C. Kioussi, M. Leid // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 2009. – Vol. 106 (11). – 4278–4283.

242. Gomez, A. The oral microbiome of children: development, disease, and implications beyond oral health / A. Gomez, K.E. Nelson // *Microbiol Ecol.* – 2017. – Vol. 73. – P. 492–503.

243. Goyal, A. Comparison of dental caries experience in children suffering from epilepsy with and without administration of long term liquid oral medication / A. Goyal, M.C. Bhadravathi, A. Kumar, R. Narang, A. Gupta, H. Singh // *J Clin Diagn Res.* – 2016. – Vol. 10 (6). – P. 78–82.

244. Grier, E. Managing complexity in care of patients with intellectual and developmental disabilities: Natural fit for the family physician as an expert generalist / E. Grier, D. Abells, I. Casson, M. Gemmill, J. Ladouceur, A. Lepp, U. Niel, S. Sacks, K. Sue // *Canadian Family Physician.* – 2018. – Vol. 64 (2). – P. 15–22.

245. Griffen, A.L. CORE: a phylogenetically curated 16S rDNA database of the core oral microbiome / A.L. Griffen, C.J. Beall, N.D. Firestone, E.L. Gross, J.M. Difrancio, J.H. Hardman, B. Vriesendorp, R.A. Faust, D.A. Janies, E.J. Leys // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6. – P. e19051.

246. Grover, H.S. Cytokines and other inflammatory mediators in periodontal health and disease / H.S. Grover, R. Saini, P. Bhardwaj, A. Bhardwaj // *Indian J Oral Health Res.* – 2016. – Vol. 2. – P. 12–16.

247. Grover, H.S. Immunity and periodontics: connecting the dots / H.S. Grover, R. Saini, P. Bhardwaj, A. Bhardwaj // *Indian J Multidiscip Dent.* – 2015. – Vol. 5. – P. 62–67.

248. Haffajee, A.D. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases / A.D. Haffajee, S.S. Socransky // *Periodontol 2000.* – 1994. – Vol. 5. – P. 78–111.

249. Hartley, C. Iconicity influences how effectively minimally verbal children with autism and ability-matched typically developing children use pictures as symbols in a search task / C. Hartley, M.L. Allen // *Autism.* – 2015. – Vol. 19 (5). – P. 570–579.

250. Hartley, C. Symbolic understanding of pictures in low-functioning children with autism: the effects of iconicity and naming / C. Hartley, M.L. Allen // *J Autism DevDisord.* – 2015. – Vol. 45 (1). – P. 15–30.

251. Hassan, H. Plaque pH in Caries-Free and Caries-Active Young Individuals before and after Frequent Rinses with Sucrose and Urea Solution / H. Hassan, P. Lingström, A. Carlén // *Caries Research*. – 2014. – Vol. 49 (1). – P. 18–25.

252. Hassan, W. Association of oxidative stress with psychiatric disorders / W. Hassan, H. Noreen, V. Castro-Gomes, I. Mohammadzai, J.B. Teixeira da Rocha, J. Landeira-Fernandez // *Curr Pharm Des*. – 2016. – Vol. 22. – P. 2960.

253. Hegde, A.M. Total antioxidant capacity of saliva and its relation with early childhood caries and rampant caries / A.M. Hegde, K. Rai, V. Padmanabhan // *J. Clin. Pediatr. Dent*. – 2009. – Vol. 33. – P. 231–234.

254. Hegde, M.N. Evaluation of total antioxidant capacity of saliva and serum in caries-free and caries-active adults: an in-vivo study / M.N. Hegde, N.D. Hegde, A. Ashok, S. Shetty // *Indian J. Dent. Res*. – 2013. – Vol. 24. – P. 164–167.

255. Hegde, S. Estimation and correlation of salivary thiocyanate levels in periodontally healthy subjects, smokers, nonsmokers, and gutka-chewers with chronic periodontitis / S. Hegde, E. Chatterjee, K.S. Rajesh, M.S. Kumar // *Indian J Dent Res*. – 2016. – Vol. 27 (1). – P. 12–14.

256. Henderson, P.T. Salvage of oxidized guanine derivatives in the (2'-deoxy) ribonucleotide pool as source of mutations in DNA / P.T. Henderson, M.D. Evans, M.S. Cooke // *Mutat. Res*. – 2010. – Vol. 703. – P. 11–17.

257. Högberg, C.H. Progression of attachments loss is strongly associated with presence of JP2 genotype of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: a prospective cohort study of a young adolescent population / C.H. Högberg, F. Kwamin, R. Claesson, G. Dahlen, A. Johansson, D. Haubek // *J Clin Periodontol*. – 2014. – Vol. 41. – P. 232–241.

258. Hu, J.C. Enamelin is critical for ameloblast integrity and enamel ultrastructure formation / J.C. Hu, Y. Hu, Y. Lu, C.E. Smith, R. Lertlam,

J.T. Wright, C. Suggs, M.D. McKee, E. Beniash, M.E. Kabir, J.P. Simmer // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9 (3). – P. e89303.

259. Huang, Y. Mass spectrometry–based metabolomic profiling identifies alterations in salivary redox status and fatty acid metabolism in response to inflammation and oxidative stress in periodontal disease / Y. Huang, M. Zhu, Z. Li, R. Sa, Q. Chu, Q. Zhang, H. Zhang, W. Tang, M. Zhang, H. Yin // *Free Radic. Biol. Med.* – 2014. – Vol. 70. – P. 223–232.

260. Hutter, D. Causes and Mechanisms of Intrauterine Hypoxia and Its Impact on the Fetal Cardiovascular System: A Review / D. Hutter, J. Kingdom, E. Jaeggi // *J. Pediatr.* – 2010. – Vol. 2010. – P. 9.

261. Isaksson, H. Caries prevalence in Swedish 20-year-olds in relation to their previous caries experience / H. Isaksson, A. Alm, G. Koch, D. Birkhed, L.K. Wendt // *Caries Res.* – 2013. – Vol. 47. – P. 234–242.

262. Ivanov, I.I. Modulation of immune homeostasis by commensal bacteria / I.I. Ivanov, D.R. Littman // *Curr Opin Microbiol.* – 2011. – Vol. 14. – P. 106–114.

263. Jaber, M.A. Dental caries experience, oral health status and treatment needs of dental patients with autism / M.A. Jaber // *J Appl Oral Sci.* – 2011. – Vol. 19 (3). – P. 212–217.

264. James, P. Chlorhexidine mouthrinse as an adjunctive treatment for gingival health / P. James, H.V. Worthington, C. Parnell, M. Harding, T. Lamont, A. Cheung, H. Whelton, P. Riley // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2017. – Vol. 3. – P. CD008676.

265. Jan, B.M. Dental health of children with cerebral palsy / B.M. Jan, M.M. Jan // *Neurosciences (Riyadh)*. – 2016. – Vol. 21(4). – P. 314–318.

266. Jepsen, S. Prevention and control of dental caries and periodontal diseases at individual and population level: consensus report of group 3 of joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases / S. Jepsen, J. Blanco, W. Buchalla, J.C. Carvalho, T. Dietrich, C. Dörfer,

V. Machiulskiene // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2017. – Vol. 44. – P. S85–S93.

267. Jeremias, F. Genes expressed in dental enamel development are associated with molar-incisor hypomineralization / F. Jeremias, M. Koruyucu, E.C. Kuchler, M. Bayram, E.B. Tuna, K. Deeley, R.A. Pierri, J.F. Souza, C.M. Fragelli, M.A. Paschoal, K. Gencay, F. Seymen, R.M. Caminaga, L. dos Santos-Pinto, A.R. Vieira // *Arch Oral Biol*. – 2013. – Vol. 58. – P. 1434–1442.

268. Jiang, S. Effect of the Biofilm Age and Starvation on Acid Tolerance of Biofilm Formed by *Streptococcus mutans* Isolated from Caries-Active and Caries-Free Adults / S. Jiang, S. Chen, C. Zhang, X. Zhao, X. Huang, Z. Cai // *Int J Mol Sci*. – 2017. – Vol. 18 (4). – P. E713.

269. Jindal, A. Women are more susceptible to caries but individuals born with clefts are not / A. Jindal, M. McMeans, S. Narayanan, E.K. Rose, S. Jain, M.L. Marazita, R. Menezes, A. Letra, F.M. Carvalho, C.A. Brandon, J.M. Resick, J.C. Mereb, F.A. Poletta, J.S. Lopez-Camelo, E.E. Castilla, I.M. Orioli, A.R. Vieira // *Int J Dent*. – 2011. – Vol. 20. – P. 454532.

270. Johansson, A. Bacterial virulence factors that contribute to periodontal pathogenesis / A. Johansson, G. Dahlen // *Nagihan Bostanci, Georgios N. Belibasakis*, Cham: Springer Berlin, Heidelberg. – 2017. – P. 1–63.

271. Johnson, S. Child development paediatrics / S. Johnson // Sydney, Edinburg, London. – 2013. – P. 40–49.

272. Joshipura, V. Sodium valproate induced gingival enlargement with pre-existing chronic periodontitis / V. Joshipura // *J Indian Soc Periodontol*. – 2012. – Vol. 16 (2). – P. 278–281.

273. Kaczor-Urbanowicz, K.E. Saliva diagnostics – Current views and directions / K.E. Kaczor-Urbanowicz, M.C. Carreras-Presas, K. Aro, M. Tu, F. Garcia-Godoy, D.T. Wong // *Exp Biol Med (Maywood)*. – 2016. – Vol. 242 (5). – P. 459–472.

274. Kalburgi, C.V. Estimation and correlation of salivary thiocyanate levels in healthy and different forms of tobacco users having chronic periodontitis: a cross-sectional biochemical study / C.V. Kalburgi, K.L. Naik, M.V. Kokatnur, S. Warad // *Contemp Clin Dent.* – 2014. – Vol. 5 (2). – P. 182–186.

275. Kalkan, G. Association between interleukin 4 gene intron 3 VNTR polymorphism and recurrent aphthous stomatitis in a cohort of Turkish patients / G. Kalkan, S. Yigit, N. Karakus, Ya Baş, H.Yi. Seçkin // *Gene.* – 2013. – Vol. 527. – P. 207–210.

276. Kang, S.W. Association between AMELX polymorphisms and dental caries in Koreans / S.W. Kang, I. Yoon, H.W. Lee, J. Cho // *Oral Dis.* – 2011. – Vol. 17. – P. 399–406.

277. Kara, A. Immune modulatory and antioxidant effects of melatonin in experimental periodontitis in rats / A. Kara, S. Akman, S. Ozkanlar, U. Tozoglu, Y. Kalkan, C.F. Canakci, S. Tozoglu // *Free Radic. Biol. Med.* – 2013. – Vol. 55. – P. 21–26.

278. Kassebaum, N.J. Global burden of severe periodontitis in 1990–2010: a systematic review and metaregression / N.J. Kassebaum, E. Bernabé, M. Dahiya, B. Bhandari, C.J.L. Murray, W. Marcenes // *J Dent Res.* – 2014. – Vol. 93. – P. 1045–1053.

279. Katge, F. Assessment of the DMFT index, pH of plaques and microbiological analysis in children with special health needs / F. Katge, B. Rusavat, A. Shitut, M. Pujari, T. Pammie, D. Patil // *India. J Int Soc Prevent Communit Dent.* – 2015. – Vol. 5. – P. 383–388

280. Katsuragi, Y. Bcl11b transcription factor plays a role in the maintenance of the ameloblast-progenitors in mouse adult maxillary incisors / Y. Katsuragi, J. Anraku, M. Nakatomi, H. Ida-Yonemochi, M. Obata, Y. Mishima, Y. Sakuraba, Y. Gondo, Y. Kodama, A. Nishikawa, R. Takagi, H. Ohshima, R. Kominami // *Mech Dev.* – 2013. – Vol. 130 (9–10). – P. 482–492.

281. Kawamoto, A. Relationship between salivary antioxidant capacity and phases of the menstrual cycle / A. Kawamoto, N. Sugano, M. Motohashi, S. Matsumoto, K. Ito // *J. Periodont. Res.* – 2012. – Vol. 47. – P. 593–598.

282. Kawas, S.A. Potential uses of human salivary protein and peptide analysis in the diagnosis of disease / S.A. Kawas, Z.H.A. Rahim, D.B. Ferguson // *Arch. Oral Biol.* – 2012. – Vol. 57. – P. 1–9

283. Kawasaki, K. Molecular evolution of matrix metalloproteinase 20 / K. Kawasaki, T. Suzuki // *Eur J Oral Sci.* – 2011. – Vol. 119. – P. 247–253.

284. Khocht, A. Salivary thiol levels and periodontal parameters assessed with a chromogenic strip / A. Khocht, M. Seyedain, S. Hardan, J. Gaughan, J. B. Suzuki // *Gen. Dent.* – 2013. – Vol. 61. – P. 50–54.

285. Kianoush, N. pH gradient and distribution of streptococci, lactobacilli, prevotellae, and fusobacteria in carious dentine / N. Kianoush, T. Nguyen Ky-Anh, G.V. Browne, M. Simonian, N. Hunter // *Clinical Oral Investigations.* – 2014. – Vol. 18 (2). – P. 659–669.

286. Kilian, M. The oral microbiome – an update for oral health professionals / M. Kilian, I.L.C. Chapple, M. Haning, P.D. Marsh, V. Meuric, A.M.L. Pedersen, M.S. Tonetti, W.G. Wade, E. Zaura // *Br Dent J.* – 2016. – Vol. 221. – P. 657–666.

287. Kim, H.E. Change of paradigms in caries-associated bacteria in the caries process: ecological perspectives / H.E. Kim // *Journal of dental hygiene science.* – 2014. – Vol. 14 (2). – P. 87–93.

288. Kitajima, H. Long-term alpha-tocopherol supplements may improve mental development in extremely low birthweight infants / H. Kitajima, T. Kanazawa, R. Mori, S. Hirano, T. Ogihara, M. Fujimura // *Acta Paediatr.* – 2015. – Vol. 104 (2). – P. 82–89.

289. Klein, M.I. Streptococcus mutans-derived extracellular matrix in cariogenic oral biofilms / M.I. Klein, G. Hwang, P.H. Santos, O.H. Campanella, H. Koo // *Frontiers in cellular and infection microbiology.* – 2015. – Vol. 5. – P. 10.

290. Kochurova, E.V. Estimation of expression of oral fluid biomarkers in the diagnosis of pretumor diseases of oral mucosa / E.V. Kochurova, V.N. Nikolenko // *Bull Exp Biol Med.* – 2017. – Vol. 163 (1). – P. 87–91.

291. Kozaki, T. Effects of saliva collection using cotton swabs on melatonin enzyme immunoassay / T. Kozaki, S. Lee, T. Nishimura, T. Katsuura, A. Yasukouchi // *J. Circadian Rhythms.* – 2011. – Vol. 9. – P. 1.

292. Krasone, K. Genetic variation in the promoter region of beta-defensin 1 (DEFB 1) is associated with high caries experience in children born with cleft lip and palate / K. Krasone, B. Lāce, I. Akota, R. Care, K. Deeley, E.C. Kuchler, A.R. Vieira // *Acta Odontol Scand.* – 2013. – Vol. 72 (3). – P. 235–240.

293. Kuchler, E.C. Fine mapping of locus Xq25.1-27-2 for a low caries experience Phenotype / E.C. Kuchler, P. Feng, K. Deeley, C.A. Fitzgerald, C. Meyer, A. Gorbunov, M. Bezamat, M.F. Reis, J. Noel, M.Z. Kouzbari, J.M. Granjeiro, L.S. Antunes, L.A. Antunes, F.V. de Abreu, M.C. Costa, P.N. Tannure, F. Seymen, M. Koruyucu, A. Patir, A.R. Vieira // *Arch Oral Biol.* – 2014. – Vol. 59 (5). – P. 479–486.

294. Kuchler, E.C. Genetic mapping of high caries experience on human chromosome 13 / E.C. Kuchler, K. Deeley, B. Ho, S. Linkowski, C. Meyer, J. Noel, M.Z. Kouzbari, M. Bezamat, J.M. Granjeiro, L.S. Antunes, L.A. Antunes, F.V. de Abreu, M.C. Costa, P.N. Tannure, F. Seymen, M. Koruyucu, A. Patir, J.C. Mereb, F.A. Poletta, E.E. Castilla, I.M. Orioli, M.L. Marazita, A.R. Vieira // *BMC Medical Genetics.* – 2013. – Vol. 14. – P. 116.

295. Kulkarni, G.V. El-Soheby A. Association of GLUT2 and TAS1R2 genotypes with risk for dental caries / G.V. Kulkarni, T. Chng, K.M. Eny, D. Nielsen, C. Wessman // *Caries Res.* – 2013. – Vol. 47. – P. 219–225.

296. Kumar, D. An estimation and evaluation of total antioxidant capacity of saliva in children with severe early childhood caries / D. Kumar, R.K. Pandey, D. Agrawal // *Int. J. Paediatr. Dent.* – 2011. – Vol. 21. – P. 459–464.

297. Kumar, S. A systematic review of the impact of parental socio-economic status and home environment characteristics on children's oral health

related quality of life / S. Kumar, J. Kroon, R. Lalloo // *Health Qual Life Outcomes*. – 2014. – Vol. 12. – P. 41.

298. Kurushima, Y. Epigenetic findings in periodontitis in UK twins: a cross-sectional study / Y. Kurushima, P.C. Tsai, J. Castillo-Fernandez, A. Couto Alves, J.S. El-Sayed Moustafa, C. Le Roy, T.D. Spector, M. Ide, F.J. Hughes, K.S. Small, C.J. Steves, J.T. Bell // *Clinical Epigenetics*. – 2019. – Vol. 11 (1). – P. 27.

299. Kvarnvik, C. Periodontal disease in a remote Asian population. Association between clinical and microbiological parameters / C. Kvarnvik, E. Söljgård, G. Charalampakis, N. Suksu-Art, G. Dahlen // *J Invest Clin Dent*. – 2016. – Vol. 7. – P. 246–255.

300. Lai, B. Unmet dental needs and barriers to dental care among children with autism spectrum disorders / B. Lai, M. Milano, M.W. Roberts, S.R. Hooper // *J Autism Dev Disord*. – 2012. – Vol. 42. – P. 1294–1303.

301. Laine, M.L. Genetic susceptibility to periodontitis / M. L. Laine, W. Crielaard, B.G. Loos // *Periodontology 2000*. – 2012. – Vol. 58. – P. 37–68.

302. Lambrecht, J.T. Antidepressants relevant to oral and maxillofacial surgical practice / J.T. Lambrecht, C. Greuter, C. Surber // *Ann Maxillofac Surg*. – 2013. – Vol. 3 (2). – P. 160–166.

303. Laurence, J. Walsh. Определение уровней концентрации *Streptococcus mutans* в клинических условиях / J. Walsh. Laurence // *Dental Market*. – 2009. – Vol. 6. – P. 19–22.

304. Lazarevic, V. Analysis of the salivary microbiome using culture-independent techniques / V. Lazarevic, K. Whiteson, N. Gaia, Y. Gizard, D. Hernandez, L. Farinelli, M. Osteras, P. Francois, J. Schrenzel // *J. Clin. Bioinformatics*. – 2012. – Vol. 2. – P. 4.

305. Lewis, C.W. Dental care and children with special health care needs: a population-based perspective / C.W. Lewis // *Acad Pediatr*. – 2009. – Vol. 9. – P. 420–426.

306. Lif Holgerson, P. Maturation of oral microbiota in children with or without dental caries / P. Lif Holgerson, C. Öhman, A. Rönnlund, I. Johansson // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10 (5). – P. e0128534.

307. Lim, Y.H. Standing Postural Control in Individuals with Autism Spectrum Disorder: Systematic Review and Meta-analysis / Y.H. Lim, K. Partridge, S. Girdler, S.L. Morris // *J Autism Dev Disord*. – 2017. – Vol. 47. – P. 2238.

308. Listl, S. Global impact of dental diseases / S. Listl, J. Galloway, P.A. Mosey, W. Marcenes // *J Dent Res*. – 2015. – Vol. 94. – P. 1355–1361.

309. López, M.P. Association of vitamin D receptor gene Cdx2 polymorphism with bone markers in Turner syndrome patients / M.P. López, V. Centeno, M. Miras, L. Silvano, A. Pérez, L. Muñoz, N.T. Talamoni // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. – 2012. – Vol. 25 (7–8). – P. 669–671.

310. Lopez, R. On putative periodontal pathogens: an epidemiological perspective. / R. Lopez, P. Hujoel, G.N. Belibasakis // *Virulence*. – 2015. – Vol. 6. – P. 249–257.

311. Lopez, R. Subgingival microbial consortia and the clinical features of periodontitis in adolescents / R. Lopez, G. Dahlen, V. Baelum // *Eur J Oral Sci*. – 2011. – Vol. 119. – P. 455–462.

312. Lott, I.T. Antioxidants in Down syndrome / I.T. Lott // *Biochim Biophys Acta*. – 2012. – Vol. 1822 (5). – P. 657–663.

313. Luo, A.H. Microbial profiles in saliva from children with and without caries in mixed dentition / A.H. Luo, D.Q. Yang, B.C. Xin, B.J. Paster, J. Qin // *Oral Dis*. – 2012. – Vol. 18. – P. 595–601.

314. Magacz, M. The significance of lactoperoxidase system in oral health: application and efficacy in oral hygiene products / M. Magacz, K. Kedziora, J. Sapa, W. Krzysciak // *Int. J. Mol. Sci*. – 2019. – Vol. 20. – P. 1443.

315. Mahjoub, S. Comparison of total antioxidant capacity in saliva of children with severe early childhood caries and caries-free children / S. Mahjoub,

M. Ghasempour, A. Gharage, A. Bijani, J. Masrourroudsari // *Caries Res.* – 2014. – Vol. 48. – P. 271–275.

316. Manji, F. Caries and Periodontitis: Contesting the Conventional Wisdom on Their Aetiology / F. Manji, G. Dahlen, O. Fejerskov // *Caries Res.* – 2018. – Vol. 52. – P. 548–564.

317. Marcenes, W. Global burden of oral conditions in 1990–2010: a systematic analysis / W. Marcenes, N.J. Kassebaum, E. Bernabé, A. Flaxman, M. Naghavi, A. Lopez, C.J. Murray // *Journal of dental research.* – 2013. – Vol. 92 (7). – P. 592–597.

318. Marsh, P.D. Dental biofilm: ecological interactions in health and disease / P.D. Marsh, E. Zaura // *Journal of Clinical Periodontology.* – 2017. – Vol. 44. – P. 18.

319. Marsh, P.D. Dental plaque as a biofilm and a microbial community – Implications for treatment / P.D. Marsh, D.A. Head, D.A. Devine // *Journal of Oral Biosciences.* – 2015. – Vol. 57 (4). – P. 185–191.

320. Marsh, P.D. How is the development of dental biofilms influenced by the host? / P.D. Marsh, D.A. Devine // *J Clin Periodontol.* – 2011. – Vol. 38 (suppl 11). – P. 28–35.

321. Marsh, P.D. *Oral Microbiology*, 5th ed. / P.D. Marsh, M.V. Martin // Amsterdam, The Netherlands, 2009. – P. 106–112.

322. Mathias, M.F. Some factors associated with dental caries in the primary dentition of children with Down syndrome / M.F. Mathias, M.R.L. Simionato, R.O. Guaré // *Eur J Paediatr Dent.* – 2011. – Vol. 12. – P. 37–42.

323. McNeil, K. Circles of care for people with intellectual and developmental disabilities: Communication, collaboration, and coordination / K. McNeil, M. Gemmill, D. Abells, S. Sacks, T. Broda, C.R. Morris, C. Forster-Gibson // *Can Fam Physician.* – 2018. – Vol. 64 (2). – P. 51–56.

324. Mehvari, J. Effects of Vitamin E on seizure frequency, electroencephalogram findings, and oxidative stress status of refractory epileptic

patients / J. Mehvari, F.G. Motlagh, M. Najafi, M.R.A. Ghazvini, A.A Naeini, M. Zare // *Adv Biomed Res.* – 2016. – Vol. 5. – P. 36.

325. Meier, T. Global burden of sugar-related dental diseases in 168 countries and corresponding health care costs / T. Meier, P. Deumelandt, O. Christen, G.I. Stangi, K. Riedel, M. Langer // *J Dent Res.* – 2017. – Vol. 96. – P. 845–854.

326. Mejare, I. Caries risk assessment. A systematic review / I. Mejare, S. Axelsson, G. Dahlen, I. Espelid, A. Norlund, S. Traneus, S. Twetman // *Acta Odont Scand.* – 2014. – Vol. 72. – P. 81–91.

327. Memari, A.H. Postural control impairments in individuals with autism spectrum disorder: a critical review of current literature / A.H. Memari, P. Ghanouni, M. Shayestehfar, B. Ghaheeri // *Asian J Sports Med.* – 2014. – Vol. 5 (3). – P. e22963.

328. Menezes-Silva, R. Genetic susceptibility to periapical disease: conditional contribution of MMP2 and MMP3 genes to the development of periapical lesions and healing process / R. Menezes-Silva, S. Khaliq, K. Deeley, A. Letra, A.R. Vieira // *J Endod.* – 2012. – Vol. 38. – P. 604–607.

329. Meng, X. Synthesis of New Hyperbranched α -Glucans from Sucrose by *Lactobacillus reuteri* 180 Glu-cansucrase Mutants / X. Meng, J.M. Dobruchowska, T. Pijning, G.J. Gerwig, L. Dijkhuizen // *J. Agric. Food Chem.* – 2016. – Vol. 64 (2). – P. 433–442.

330. Meschiari, C.A. Salivary MMPs, TIMPs, and MPO levels in periodontal disease patients and controls / C.A. Meschiari, A.M. Marcaccini, B.C. Santos Moura, L.R. Zuardi, J.E. Tanus-Santos, R.F. Gerlach // *Clin. Chim. Acta.* – 2013. – Vol. 421. – P. 140–146.

331. Meschiari, C.A. Salivary, blood and plasma nitrite concentrations in periodontal patients and healthy individuals before and after periodontal treatment / C.A. Meschiari, L.R. Zuardi, V.A. Gomes, G.R. Costa de Almeida, A.B. Novaes, R.F. Gerlach, A.M. Marcaccini // *Clin. Chim. Acta.* – 2015. – Vol. 444. – P. 293–296.

332. Meyle, J. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis / J. Meyle, I. Chapple // *Periodontology* 2000. – 2015. – Vol. 69 (1). – P. 7–17.

333. Miller, S.L. Antioxidant therapies: a potential role in perinatal medicine / S.L. Miller, E.M. Wallace, D.W. Walker // *Neuroendocrinol.* – 2012. – Vol. 96. – P. 13–23.

334. Miranda-Rius, J. Salivary secretory disorders, inducing drugs, and clinical management / J. Miranda-Rius, L. Brunet-Llobet, E. Lahor-Soler, M. Farré // *Int. J. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 12 (10). – P. 811–824.

335. Miricescu, D. Salivary biomarkers: relationship between oxidative stress and alveolar bone loss in chronic periodontitis / D. Miricescu, A. Totan, B. Calenic, B. Mocanu, A. Didilescu, M. Mohora, T. Spinu, M. Greabu // *Acta Odontol. Scand.* – 2014. – Vol. 72. – P. 42–47.

336. Morgan, H.I. Assessment of oral health status of children with epilepsy: A retrospective cohort study / H.I. Morgan, R.K. Abou El Fadl, N.S. Kabil, I. Elagouza // *Int J Paediatr Dent.* – 2018. – Vol. 29 (1). – P. 79–85.

337. Mouden, L.D. Medicaid Compliance for the Dental Professional / L.D. Mouden / December 12, 2013. – URL : <http://www.aapd.org/assets/1/7/MedicaidComplianceWebinar2013.pdf> (дата обращения 19.12.2014).

338. Muchandi, S. Comparative evaluation and correlation of salivary total antioxidant capacity and salivary ph in caries-free and severe early childhood caries children / S. Muchandi, H. Walimbe, M.N. Bijle, M. Nankar, S. Chaturvedi, P. Karekar // *J. Contemp. Dent. Pract.* – 2015. – Vol. 16. – P. 234–237.

339. Muniz, F.W. The impact of antioxidant agents complimentary to periodontal therapy on oxidative stress and periodontal outcomes: A systematic review / F.W. Muniz, S.B. Nogueira, F.L. Mendes, C.K. Rösing, M.M. Moreira, G.M. de Andrade, R. de S. Carvalho // *Arch Oral Biol.* – 2015. – Vol. 60 (9). – P. 1203–1214.

340. Naik, K.N. Multidrug resistance 1 gene polymorphism in amlodipine-induced gingival enlargement / K.N. Naik, K. Jhajharia, R. Chaudhary,

A. Tatikonda, A.S. Dhaliwal, R.K. Kaur // *J Indian Soc Periodontol.* – 2015. – Vol. 19 (2). – P. 239–241.

341. Nair, R.R. Association of interleukin 1 receptor antagonist (IL1RN) gene polymorphism with recurrent pregnancy loss risk in the North Indian Population and a meta-analysis / R.R. Nair, A. Khanna, K. Singh // *Mol. Biol. Rep.* – 2014. – Vol. 41. – P. 5719–5727.

342. Nascimento, M.M. The effect of arginine on oral biofilm communities / M.M. Nascimento, C. Browngardt, X. Xiaohui, V. Klepac-Ceraj, B.J. Paster, R.A. Burne // *Molecular oral microbiology.* – 2014. – Vol. 29 (1). – P. 45–54.

343. Nasidze, I. Global diversity in the human salivary microbiome / I. Nasidze, J. Li, D. Quinque, K. Tang, M. Stoneking // *Genome Res.* – 2009. – Vol. 19. – P. 636–643.

344. Nelson, L.P. Unmet dental needs and barriers to care for children with significant special health care needs / L.P. Nelson, A. Getzin, D. Graham, J. Zhou, E.M. Wagle, J. McQuiston // *Pediatr Dent.* – 2011. – Vol. 33. – P. 29–36.

345. Ngamchuea, K. Chemical analysis in saliva and the search for salivary biomarkers – a tutorial review / K. Ngamchuea, K. Chaisiwamongkhol, C. Batchelor-McAuley, R.G. Compton // *Analyst.* – 2018. – Vol. 143 (1). – P. 81–99

346. Niedzielska, E. Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases / E. Niedzielska, I. Smaga, M. Gawlik, A. Moniczewski, P. Stankowicz, J. Pera, M. Filip // *Mol Neurobiol.* – 2015. – Vol. 53 (6). – P. 4094–4125.

347. Niklander, S. Risk factors, hyposalivation and impact of xerostomia on oral health-related quality of life / S. Niklander, L. Veas, C. Barrera, F. Fuentes, G. Chiappini, M. Marshall // *Brazilian Oral Research.* – 2017. – Vol. 31. – P. e14.

348. Nizam, N. Serum and salivary matrix metalloproteinases, neutrophil elastase, myeloperoxidase in patients with chronic or aggressive periodontitis / N. Nizam, P. Gumus, J. Pitkanen, T. Tervahartiala, T. Sorsa, N. Buduneli // *Inflammation.* – 2014. – Vol. 37. – P. 1771–1778.

349. Norderyd, O. Oral health of individuals aged 3–80 years in Jönköping, Sweden, during 40 years (1973–2013). I. Review of findings on oral care habits and knowledge of oral health / O. Norderyd, G. Koch, A. Papias, A. Anastassaki Köhler, A. Nydell Helkimo, C.O. Brahm, U. Lindmark, N. Lindfors, A. Mattson, B. Rolander, C. Ullbro, E. Wärnberg Gerdin, F. Frisk // *Swe Dent J.* – 2015. – Vol. 39. – P. 57–68.

350. Norderyd, O. Oral health of individuals aged 3–80 years in Jönköping, Sweden, during 40 years (1973–2013). II. Review of clinical and radiographical findings / O. Norderyd, G. Koch, A. Papias, A. Anastassaki Köhler, A. Nydell Helkimo, C.O. Brahm, U. Lindmark, N. Lindfors, A. Mattson, B. Rolander, C. Ullbro, E. Wärnberg Gerdin, F. Frisk // *Swe Dent J.* – 2015. – Vol. 39. – P. 69–86.

351. Novakovic, N. Antioxidative status of saliva before and after non-surgical periodontal treatment / N. Novakovic, S. Cakic, T. Todorovic, B.A. Raicevic, I. Dozic, V. Petrovic, N. Perunović, S.S. Gostović, J.K. Sretenović, E. Colak // *Srp. Arh. Celok. Lek.* – 2013. – Vol. 141. – P. 163–168.

352. Novakovic, N. Salivary antioxidants as periodontal biomarkers in evaluation of tissue status and treatment outcome / N. Novakovic, T. Todorovic, M. Rakic, I. Milinkovic, I. Dozic, S. Jankovic, Z. Aleksic, S. Cakic // *J. Periodont. Res.* – 2014. – Vol. 49. – P. 129–136

353. Nyvad, B. Dental caries from a molecular microbiological perspective / B. Nyvad, W. Crielaard, A. Mira, N. Takahashi, D. Beighton // *Caries Res.* – 2013. – Vol. 47. – P. 89–102.

354. Olszowski, T. MBL2, MASP2, AMELX, and ENAM gene polymorphisms and dental caries in Polish children / T. Olszowski, G. Adler, J. Janiszewska-Olzowska, K. Safranow, M. Kaczmarczyk // *Oral Dis.* – 2012. – Vol. 18. – P. 389–395.

355. Opal, S. Genetic factors affecting dental caries risk / S. Opal, S. Garg, J. Jain, I. Walia // *Australian Dental Journal.* – 2015. – Vol. 60. – P. 2–11.

356. Ozkan, G. Alterations in salivary gland secretion and contemporary treatment alternatives / G. Ozkan // *Biochem. Physiol.* – 2015. – Vol. 4. – P. 167.

357. Ozturk, A. The antimicrobial peptide DEFB1 is associated with caries / A. Ozturk, P. Famili, A.R. Vieira // *J Dent Res.* – 2010. – Vol. 89. – P. 631–636.

358. Oztürk, L.K. Association between dental–oral health in young adults and salivary glutathione, lipid peroxidation and sialic acid levels and carbonic anhydrase activity / L.K. Oztürk, H. Furuncuoglu, M.H. Atala, O. Uluköylü, S. Akyüz, A. Yarat // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2008. – Vol. 41. – P. 956–959.

359. Pacifici, G.M. Effects of vitamin E in neonates and young infants / G.M. Pacifici // *Int J Pediatr.* – 2016. – Vol. 4 (5). – P. 1745–1757.

360. Paju, S. Detection of multiple pathogenic species in saliva is associated with periodontal infection in adults / S. Paju, P. Pussinen, L. Suominen–Taipale, M. Hyvönen, M. Knuutila, E. Könönen // *J. Clin. Microbiol.* – 2009. – Vol. 47. – P. 235–238

361. Palaska, P.K. Prevalence and patterns of permanent tooth agenesis in individuals with Down syndrome: a meta–analysis / P.K. Palaska, G.S. Antonarakis // *European Journal of Oral Sciences.* – 2016. – Vol. 124 (4). – P. 317–328.

362. Pandey, P. Estimation of salivary flow rate, pH, buffer capacity, calcium, total protein content and total antioxidant capacity in relation to dental caries severity, age and gender / P. Pandey, N.V. Reddy, V. Rao, A. Saxena, C.P. Chaudhary // *Contemp Clin Dent.* – 2015. – Vol. 6. – P. 65–71.

363. Pandya, C.D. Antioxidants as potential therapeutics for neuropsychiatric disorders / C.D. Pandya, K.R. Howell, A. Pillai // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2012. – Vol. 46. – P. 214–223.

364. Pappa, E. Saliva in the "Omics" era: a promising tool in paediatrics / E. Pappa, E. Kousvelari, H. Vastardis // *Oral Diseases.* – 2019. – Vol. 25. – P. 16–25.

365. Parisotto, E.B. Antioxidant intervention attenuates oxidative stress in children and teenagers with Down syndrome / E.B. Parisotto, T.R. Garlet,

V.L. Cavalli, A. Zamoner, J.S. da Rosa, J. Bastos, G.A. Micke, T.S. Fröde, R.C. Pedrosa, D. Wilhelm Filho // *Res Dev Disabil.* – 2014. – Vol. 35(6). – P. 1228–1236.

366. Parwani, S.R. Salivary nitric oxide levels in inflammatory periodontal disease – a case-control and interventional study / S.R. Parwani, P.J. Chitnis, R.N. Parwani // *Int. J. Dent. Hyg.* – 2012. – Vol. 10. – P. 67–73.

367. Patel, V. Oral tocotrienols are transported to human tissues and delay the progression of the model for end-stage liver disease score in patients / V. Patel, C. Rink, G.M. Gordillo, S. Khanna, U. Gnyawali, S. Roy // *J Nutr.* – 2012. – Vol. 142 (3). – P. 513–519.

368. Patir, A. Enamel formation genes are associated with high caries experience in Turkish children / A. Patir, F. Seymen, M. Yildirim, K. Deeley, M.E. Cooper, M.L. Marazita, A.R. Vieira // *Caries Res.* – 2008. – Vol. 42. – P. 394–400.

369. Pedersen, A.M.L. The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota / A.M.L. Pedersen, D. Belstrom // *Journal of Dentistry.* – 2019. – Vol. 80 (1). – P. S3–S12.

370. Percival, T. Oral health of children with intractable epilepsy attending the UK National Centre for young people with epilepsy / T. Percival, S.E. Aylett, F. Pool, A. Bloch-Zupan, G.J. Roberts, V.S. Lucas // *Eur Arch Paediatr Dent.* – 2009. – Vol. 10 (1). – P. 19–24.

371. Peres, R.C.R. Association of polymorphisms in the carbonic anhydrase 6 gene with salivary buffer capacity, dental plaque pH, and caries index in children aged 7–9 years / R.C.R. Peres, G. Camargo, L.S. Mofatto, K.L. Cortellazzi, M.C. Santos, M. Nobre-dos-Santos, C.C. Bergamaschi, S.R. Line // *Pharmacogenom J.* – 2010. – Vol 10 (2). – P. 114–119.

372. Perez-Chaparro, P.J. Newly identified pathogens associated with periodontitis: a systematic review / P.J. Perez-Chaparro, C. Goncalves, L.C. Figueredo, M. Faveri, E. Lobao, N. Tamashiro, P. Duarte, M. Feres // *J Dent Res.* – 2014. – Vol. 93. – P. 846–858.

373. Perry, J. Contact with primary care: the experience of people with intellectual disabilities / J. Perry, D. Felce, M. Kerr, S. Bartley, J. Tomlinson, J. Felce // *J Appl Res Intellect Disabil.* – 2014. – Vol. 27 (3). – P. 200–211.

374. Petrushanko, T.A. Role of oral cavity colonization resistance in dental caries development / T.A. Petrushanko, V.V. Chereda, G.A. Loban' // *Stomatologia (Mosk).* – 2013. – Vol. 92 (1). – P. 43–45.

375. Petrushanko, T.A. The relationship between colonization resistance of the oral cavity and individual-typological characteristics of personality: dental aspects / T.A. Petrushanko, V.V. Chereda, G.A. Loban' // *Wiad Lek.* – 2017. – Vol. 70 (4). – P. 754–757.

376. Petrushanko, T.A. The screening diagnostic of micro ecological disorders of oral cavity / T.A. Petrushanko, V.V. Tchereda, G.A. Loban // *Klin Lab Diagn.* – 2014. – Vol. 6. – P. 48–50.

377. Pillas, D. Genome-Wide Association Study Reveals Multiple Loci Associated with Primary Tooth Development during Infancy / D. Pillas, C.J. Hoggart, D.M. Evans, P.F. O'Reilly, K. Sipilä, R. Lähdesmäki, I.Y. Millwood, M. Kaakinen, G. Netuveli, D. Blane, P. Charoen, U. Sovio, A. Pouta, N. Freimer, A.L. Hartikainen, J. Laitinen, S. Vaara, B. Glaser, P. Crawford, N.J. Timpson, S.M. Ring, G. Deng, W. Zhang, M.I. McCarthy, P. Deloukas, L. Peltonen, P. Elliott, L.J. Coin, G.D. Smith, M.R. Jarvelin // *PLoS Genetics.* – 2010. – Vol. 6 (2). – P. e1000856.

378. Poklepovic, T. Interdental brushing for the prevention and control of periodontal diseases and dental caries in adults / T. Poklepovic, H.V. Worthington, T.M. Johnson, D. Sambunjak, P. Imai, J.E. Clarkson, P. Tugwell // *Cochrane Database Systematic Review.* – 2013. – Vol. 12. – P. CD009857.

379. Pol, J. Association of the polymorphism of MUC7 gene encoding the low-molecular-weight mucin MG2 with susceptibility to caries / J. Pol // *Ann Acad Med Stetin.* – 2011. – Vol. 57. – P. 85–91.

380. Poorsattar Bejeh-Mir, A. Diagnostic role of salivary and gcf nitrite, nitrate and nitric oxide to distinguish healthy periodontium from gingivitis and

periodontitis / A. Poorsattar Bejeh-Mir, H. Parsian, M. Akbari Khoram, N. Ghasemi, A. Bijani, M. Khosravi-Samani // *Int. J. Mol. Cell. Med.* – 2014. – Vol. 3. – P. 138–145.

381. Popa-Wagner, A. ROS and brain diseases: the good, the bad, and the ugly / A. Popa-Wagner, S. Mitran, S. Sivanesan, E. Chang, A.M. Buga // *Oxid Med Cell Longev.* – 2013. – P. 963520.

382. Pozhitkov, A.E. High-throughput methods for analysis of the human oral microbiome / A.E. Pozhitkov, T. Beikler, T. Flemmig, P.A. Noble // *Periodontol.* 2000. – 2011. – Vol. 55. – P. 70–86.

383. Preethi, B.P. Evaluation of flow rate, pH, buffering capacity, calcium, total proteins and total antioxidant capacity levels of saliva in caries free and caries active children: an in vivo study / B.P. Preethi, D. Reshma, P. Anand // *Indian J. Clin. Biochem.* – 2010. – Vol. 25. – P. 425–428.

384. Pussinen, P.J. Periodontal pathogen carriage rather than periodontitis determines the serum antibody levels / P.J. Pussinen, E. Könönen, S. Paju, K. Hyverinen, U.K. Gursoy, S. Muumonen, M. Knuutila, A.L. Suominen // *J Clin Periodontol.* – 2011. – Vol. 38. – P. 405–411.

385. Pyati, S.A. Salivary Flow Rate, pH, Buffering Capacity, Total Protein, Oxidative Stress and Antioxidant Capacity in Children with and without Dental Caries / S.A. Pyati, R. Naveen Kumar, V. Kumar, N.H. Praveen Kumar, K.M. Parveen Reddy // *Journal of Clinical Pediatric Dentistry.* – 2018. – Vol. 42 (6). – P. 445–449.

386. Rahul, V.K. Oral Manifestation in Mentally Challenged Children / V.K. Rahul, C. Mathew, S. Jose, G. Thomas, M.C. Noushad, T.P.M. Feroz // *Journal of International Oral Health.* – 2015. – Vol. 7 (2). – P. 37–41.

387. Rai, K. Salivary antioxidants and oral health in children with autism / K. Rai, A.M. Hegde, N. Jose // *Arch Oral Biol.* – 2012. – Vol. 57. – P. 1116–1120.

388. Rathnayake, N. Salivary biomarkers of oral health: a cross-sectional study / N. Rathnayake, S. Akerman, B. Klinge, N. Lundegren, H. Jansson,

Y. Tryselius, T. Sorsa, A. Gustafsson // *J. Clin. Periodontol.* – 2013. – Vol. 40. – P. 140–147.

389. Raurale, A. Evaluation of oral health status, salivary characteristics and dental caries experience in down's syndrome children / A. Raurale, M. Viddyasagar, S. Dahapute, S. Joshi, C. Badakar, K. Mitesh, V. Purohit // *NJIRM.* – 2013. – Vol. 4 (6). – P. 59–65.

390. Reema, M. Abed. Osteocalcin Level and its Association with Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms (TaqI and ApaI) in Iraqi Obese Type 2 Diabetes Mellitus / M. Abed. Reema // *International Journal of Science and Research.* – 2017. – Vol. 6 (12). – P. 1599–1604.

391. Regezi, J.A. Oral pathology: clinical pathologic correlations / J.A. Regezi, J.J. Sciubba, R.C. Jordan // *Elsevier Health Sciences.* – 2016. – 448 p.

392. Reyes, E. Caries-free subjects have high levels of urease and arginine deiminase activity / E. Reyes, J. Martin, G. Moncada, M. Neira, P. Palma, V. Gordan, J. F. Oyarzo, I. Yevenes // *Journal of applied oral science: revista FOB.* – 2014. – Vol. 22 (3). – P. 235–240.

393. Richa, R. Oral health status and parental perception of child oral health related quality-of-life of children with autism in Bangalore, India / R. Richa, Yashoda, M.P. Puranik // *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* – 2014. – Vol. 32. – P. 135–139.

394. Roi, A. A new approach for the diagnosis of systemic and oral diseases based on salivary biomolecules / A. Roi, L.C. Rusu, C.I. Roi [et al.] // *Disease Markers.* – 2019. – Vol. 20. – P. 127–142.

395. Rosier, B.T. Historical and contemporary hypotheses on the development of oral diseases: are we there yet? / B.T. Rosier, M. De Jager, E. Zaura, B.P. Krom // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2014. – Vol. 4. – P. 92.

396. Sachdeva, S. Dermatoglyphic assessment in subjects with different dental arch forms: an appraisal / S. Sachdeva, A. Tripathi, P. Kapoor // *J. Indian Prosthodont Soc.* – 2014. – Vol. 14 (3). – P. 281–288.

397. Sakamoto, W. Novel assay system for myeloperoxidase activity in whole saliva / W. Sakamoto, Y. Fujii, T. Kanehira, K. Asano, H. Izumi // *Clinical Biochemistry*. – 2008. – № 41. – P. 584–590.

398. Salim, S. Oxidative Stress and Psychological Disorders / S. Salim // *Curr Neuropharmacol*. – 2014. – Vol. 12 (2). – P. 140–147.

399. Salminen, A. Salivary biomarkers of bacterial burden, inflammatory response, and tissue destruction in periodontitis / A. Salminen, U.K. Gursoy, S. Paju, K. Hyvärinen, P. Mäntylä, K. Buhlin, E. Könönen, M.S. Nieminen, T. Sorsa, J. Sinisalo, P.J. Pussinen // *J. Clin. Periodontol*. – 2014. – Vol. 41. – P. 442–450.

400. Samaranayake, L. Normal Oral Flora and the Oral Ecosystem / L. Samaranayake, V.H. Matsubara // *Dental Clinics of North America*. – 2015. – Vol. 61 (2). – P. 199–215.

401. Sanz, M. 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 / M. Sanz, A. Ceriello, M. Buysschaert, I. Chapple, R.T. Demmer, F. Graziani, D. Vegh // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2017. – Vol. 45 (2). – P. 138–149.

402. Saraghi, M. Anesthetic Considerations for Patients on Antidepressant Therapy – Part I / M. Saraghi, L.R. Golden, E.V. Hersh // *Anesth Prog*. – 2017. – Vol. 64 (4). – P. 253–261.

403. Schulz, B.L. Saliva proteome research: current status and future outlook / B.L. Schulz, J. Cooper-White, C.K. Punyadeera // *Crit. Rev. Biotechnol*. – 2012. – Vol. 33. – P. 246–259

404. Schurks, M. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials / M. Schurks, R.J. Glynn, P.M. Rist, C. Tzourio, T. Kurth // *BMJ*. – 2010. – Vol. 341. – P. 5702.

405. Schwendicke, F. Retracted: Modern Concepts for Caries Tissue Removal. / F. Schwendicke // *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*. – 2016. – Vol. 28 (2). – P. 136.

406. Segata, N. Composition of the adult digestive tract bacterial microbiome based on seven mouth surfaces, tonsils, throat and stool samples / N. Segata, S. Haake, P. Mannon, K. Lemon, L. Waldron, D. Gevers, C. Huttenhower, J. Izard // *Genome Biol.* – 2012. – Vol. 13. – P. R42.

407. Sehrawat, N. Cerebral palsy: a dental update / N. Sehrawat, M. Marwaha, K. Bansal, R. Chopra // *Int J Clin Ped Dent.* – 2014. – Vol. 7. – P. 109–118.

408. Seo, E.Y. Effects of aroma mouthwash on stress level, xerostomia, and halitosis in healthy nurses: A non-randomized controlled clinical trial / E.Y. Seo, J.A. Song, M.H. Hur, M.K. Lee, M.S. Lee // *European Journal of Integrative Medicine*. – 2017. – Vol. 10. – P. 82–89.

409. Sezer, U. Increased salivary levels of 8-hydroxydeoxyguanosine may be a marker for disease activity for periodontitis / U. Sezer, Y. Çiçek, C.F. Canakçi // *Dis. Markers*. – 2012. – Vol. 32. – P. 165–172.

410. Shaffer, J.R. Clustering tooth surfaces into biologically informative caries outcomes / J.R. Shaffer, E. Feingold, X. Wang, D.E. Weeks, R.J. Weyant, R. Crout, D.W. McNeil, M.L. Marazita // *J Dent Res.* – 2013. – Vol. 92. – P. 32–37.

411. Shaffer, J.R. Demographic, socioeconomic, and behavioral factors affecting patterns of tooth decay in the permanent dentition: Principal components and factor analyses / J.R. Shaffer, D.E. Polk, E. Feingold, X. Wang, K.T. Cuenco, D.E. Weeks, R.S. DeSensi, R.J. Weyant, R. Crout, D.W. McNeil, M.L. Marazita // *Dent Oral Epidemiol.* – 2013. – Vol. 41 (4). – P. 364–373.

412. Shaffer, J.R. Effects of enamel matrix genes on dental caries are moderated by fluoride exposures / J.R. Shaffer, J.C. Carlson, B.O.C. Stanley, E. Feingold, M. Cooper, M.M. Vanyukov, B.S. Maher, R.L. Slayton,

M.C. Willing, S.E. Reis, D.W. McNeil, R.J. Crout, R.J. Weyant, S.M. Levy, A.R. Vieira, M.L. Marazita // *Hum Genet.* – 2015. – Vol. 134 (2). – P. 159–167.

413. Shaffer, J.R. Genetic Susceptibility to Dental Caries Differs between the Sexes: A Family-Based Study / J.R. Shaffer, X. Wang, D.W. McNeil, R.J. Weyant, R. Crout, M.L. Marazita // *Caries Res.* – 2015. – V. 49. – P. 133–140.

414. Shaffer, J.R. Genome-wide association scan for childhood caries implicates novel genes / J.R. Shaffer, X. Wang, E. Feingold, M. Lee, F. Begum, D.E. Weeks, K.T. Cuenco, M.M. Barmada, S.K. Wendell, D.R. Crosslin, C.C. Laurie, K.F. Doheny, E.W. Pugh, Q. Zhang, B. Feenstra, F. Geller, H.A. Boyd, H. Zhang, M. Melbye, J.C. Murray, R.J. Weyant, R. Crout, D.W. McNeil, S.M. Levy, R.L. Slayton, M.C. Willing, B. Broffitt, A.R. Vieira, M.L. Marazita // *J Dent Res.* – 2012. – Vol. 90. – P. 1457–1462.

415. Shaffer, J.R. GWAS of dental caries patterns in the permanent dentition / J.R. Shaffer, E. Feingold, X. Wang, M. Lee, K. Tcuenco, D.E. Weeks, R.J. Weyant, R.J. Croutx, D.W. McNeil, M.L. Marazita // *J Dent Res.* – 2013. – Vol. 92 (1). – P. 38–44.

416. Shang, Y. Correlation of polymorphisms of MTHFRS and RFC-1 genes with neural tube defects in China / Y. Shang, H. Zhao, B. Niu, W.I. Li, R. Zhou, T. Zhang, J. Xie // *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* – 2009. – Vol. 82. – P. 3–7.

417. Shimada, A. Oral lactic acid bacteria related to the occurrence and/or progression of dental caries in Japanese preschool children / A. Shimada, N.O.D.A. Masafumi, Y. Matoba, T. Kumagai, K. Kozai, M. Sugiyama // *Bioscience of microbiota, food and health.* – 2015. – Vol. 34 (2). – P. 29–36.

418. Shimizu, T. Enamel formation genes influence enamel microhardness before and after cariogenic challenge / T. Shimizu, B. Ho, K. Deeley, J. Briseño-Ruiz, I.M. Faraco Jr., B.I. Schupack, J.A. Brancher, G.D. Pecharki, E.C. Kuchler, P.N. Tannure, A. Lips, T.C. Vieira, A. Patir, M. Yildirim, F.A. Poletta, J.C. Mereb, J.M. Resick, C.A. Brandon, I.M. Orioli, E.E. Castilla, M.L. Marazita, F. Seymen,

M.C. Costa, J.M. Granjeiro, P.C. Trevilatto, A.R. Vieira // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7. – P. 45022.

419. Shimizu, T. Fine-mapping of 5q12.1-13.3 unveils new genetic contributors to caries / T. Shimizu, K. Deeley, J. Briseño-Ruiz, I.M Faraco Jr, F.A. Poletta, J.A. Brancher, G.D. Pecharki, E.C. Kuchler, P.N. Tannure, A. Lips, T.C. Vieira, A. Patir, M. Yildirim, J.C. Mereb, J.M. Resick, C.A. Brandon, M.E. Cooper, F. Seymen, M.C. Costa, J.M. Granjeiro, P.C. Trevilatto, I.M. Orioli, E.E. Castilla, M.L. Marazita, A.R. Vieira // *Caries Res.* – 2013. – Vol. 47. – P. 273–283.

420. Silberring, J. Biomarker discovery and clinical proteomics / J. Silberring, P. Ciborowski // *Trends Anal. Chem.* – 2010. – Vol. 29. – P. 128–140

421. Silveira, M. Interaction of IL1B and IL1RN polymorphisms, smoking habit, gender, and ethnicity with aggressive and chronic periodontitis susceptibility / M. Silveira, M. Ribeiro, R.B.A. Pacheco, R.G. Fischer, J.M.B. Macedo // *Contemp. Clin. Dent.* – 2016. – Vol. 7 (3). – P. 349–356.

422. Simón-Soro, A. Solving the etiology of dental caries / A. Simón-Soro, A. Mira // *Trends in microbiology.* – 2015. – Vol. 23 (2). – P. 76–82.

423. Singh, S. Dental Plaque Biofilm: An Invisible Terror in the Oral Cavity / S. Singh, P. Sharma, A.K. Shreehari // *Pakistan Oral & Dental Journal.* – 2015. – Vol. 6 (1). – P. 422–428.

424. Siqueira, J.F. Molecular analysis of endodontic infections / J.F. Siqueira, I.N. Rocas // Fouad AF: *Endodontic Microbiology*, Hoboken, Wiley & Sons. – 2017. – P. 81–128.

425. Sixou, J.-L. Orofacial therapy in infants with Down syndrome / J.-L. Sixou, N. Vernusset, A. Daigneau, D. Watine, L. Marin // *Dentofacial Anom Orthod.* – 2017. – Vol. 20. – P. 108.

426. Slade, G.D. Effects of fluoridated drinking water on dental caries in Australian adults / G.D. Slade, A.E. Sanders, L. Do, K. Roberts-Thomson, A.J. Spencer // *J Dent Res.* – 2013. – Vol. 92. – P. 376–382.

427. Smaga, I. Oxidative stress as an etiological factor and a potential treatment target of psychiatric disorders. Part 2. Depression, anxiety, schizophrenia and autism / I. Smaga, E. Niedzielska, M. Gawlik, A. Moniczewski, J. Krzek, E. Przegaliński, J. Pera, M. Filip // *Pharmacol Rep.* – 2015. – Vol. 67 (3). – P. 569–580.

428. Soham, B. Salivary characteristics of Down's syndrome children – a review / B. Soham, K.T. Srilatha, D. Seema // *J. Oral Hyg. Health.* – 2016. – Vol. 4 (2). – P. 201.

429. Solanki, J. Oral Rehabilitation and Management of Mentally Retarded / J. Solanki, J. Khetan, S. Gupta, D. Tomar, M. Singh // *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR.* – 2015. – Vol. 9 (1). – P. 01–06.

430. Solemdal, K. The impact of oral health on taste ability in acutely hospitalized elderly / K. Solemdal, L. Sandvik, T. Willumsen, M. Mowe, T. Hummel // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – P. 36557.

431. Spangler, L. Using administrative data for epidemiological research: case study to identify persons with periodontitis / L. Spangler, M. Chaudhari, W.E. Barlow, K.M. Newton, R. Inge, P. Hujoel, R.J. Genco, R.J. Reid // *Periodontol 2000.* – 2012. – Vol. 58. – P. 143–152.

432. Spickett, C. M. The lipid peroxidation product 4-hydroxy-2-nonenal: advances in chemistry and analysis / C. M. Spickett // *Redox Biol.* – 2013. – Vol. 1. – P. 145–152.

433. Spielmann, N. Saliva: diagnostics and therapeutic perspectives / N. Spielmann, D.T. Wong // *Oral Dis.* – 2011. – Vol. 17. – P. 345–354.

434. Stanley, B.O.C. Genetic Association of MPPED2 and ACTN2 with Dental Caries / B.O.C. Stanley, E. Feingold, M. Cooper, M.M. Vanyukov, B.S. Maher, R.L. Slayton, M.C. Willing, S.E. Reis, D.W. McNeil, R.J. Crout, R.J. Weyant, S.M. Levy, A.R. Vieira, M.L. Marazita, J.R. Shaffer // *J Dent Res.* – 2014. – Vol. 93 (7). – P. 626–632.

435. Strużycka, I. The Oral Microbiome in Dental Caries / I. Strużycka // *Polish Journal of Microbiology.* – 2014. – Vol. 63 (2). – P. 127–135.

436. Su, H. Salivary DNA, lipid, and protein oxidation in nonsmokers with periodontal disease / H. Su, M. Gornitsky, A.M. Velly, H. Yu, M. Benarroch, H.M. Schipper // *Free Radic. Biol. Med.* – 2009. – Vol. 46. – P. 914–921.

437. Subramanyam, D. Comparative evaluation of salivary malondialdehyde levels as a marker of lipid peroxidation in early childhood caries / D. Subramanyam, D. Gurunathan, R. Gaayathri, V.V. Priya // *Eur. J. Dent.* – 2018. – Vol. 12 (1). – P. 67–70.

438. Sundar, N.M. Comparison of the salivary and the serum nitric oxide levels in chronic and aggressive periodontitis: a biochemical study / N.M. Sundar, V. Krishnan, S. Krishnaraj, V.T. Hemalatha, M.N. Alam // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2013. – Vol. 7. – P. 1223–1227.

439. Syndergaard, B. Salivary biomarkers associated with gingivitis and response to therapy / B. Syndergaard, M. Al-Sabbagh, R.J. Kryscio, J. Xi, X. Ding, J.L. Ebersole, C.S. Miller // *J. Periodontol.* – 2014. – Vol. 85. – P. 295–303.

440. Takahashi, N. The role of bacteria in the caries process: ecological perspectives / N. Takahashi, B. Nyvad // *J Dent Res.* – 2011. – Vol. 90. – P. 294–303.

441. Takeshita, T. Relationship between oral malodor and the global composition of indigenous bacterial populations in saliva / T. Takeshita, N. Suzuki, Y. Nakano, Y. Shimazaki, M. Yoneda, T. Hirofuji, Y. Yamashita // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2010. – Vol. 76. – P. 2806–2814.

442. Tannure, P.N. Genetic variation in MMP20 contributes to higher caries experience / P.N. Tannure, E.C. Kuchler, A. Lips, M.C. Costa, R.R. Luiz, J.M. Granjeiro, A.R. Vieira // *J Dent.* – 2012. – Vol. 40. – P. 381–386.

443. Tannure, P.N. MMP13 polymorphism decreases risk for dental caries / P.N. Tannure, E.C. Kuchler, P. Falagan-Lotsch, L.M.F. Amorim, R. Raggio Luiz, M.C. Costa, A.R. Vieira, J.M. Granjeiro // *Caries Res.* – 2012. – Vol. 46. – P. 401–407.

444. Tiwari, M. Science behind human saliva / M. Tiwari // *J. Nat. Sci. Biol. Med.* – 2011. – Vol. 2. – P. 53–58.

445. Toledano, M. Differential expression of matrix metalloproteinase-2 in human coronal and radicular sound and carious dentine / M. Toledano, R. Niero-Aguilar, R. Osorio, A. Campos, E. Osorio, F.R. Tay, M. Alaminos // *J Dent.* – 2010. – Vol. 38. – P. 635–640.

446. Torales, J. Problemáticas de salud bucodental en personas con trastornos mentales. Oral and dental health issues in people with mental disorders / J. Torales, I. Barrios, I. González // *Medwave.* – 2017. – Vol. 17 (8). – P. 7045.

447. Tóthová, L'. No harmful effect of different coca-cola beverages after 6 months of intake on rat testes / L'. Tóthová, J. Hodosy, J. Mettenburgx, H. Fábryová, A. Wagnerová, J. Bábícková, M. Okuliarová, M. Zeman, P. Celec // *Food Chem. Toxicol.* – 2013. – Vol. 62. – P. 343–348.

448. Tóthová, L. Oxidative Stress and antioxidants in the diagnosis and therapy of periodontitis / L. Tóthová, P. Celec // *Front Physio.* – 2017. – Vol. 8. – P. 1055.

449. Tóthová, L. Salivary markers of oxidative stress and their relation to periodontal and dental status in children / L. Tóthová, V. Celecová, P. Celec // *Dis Markers.* – 2012. – Vol. 34 (1). – P. 9–15.

450. Tourneur, E. Neonatal immune adaptation of the gut and its role during infections / E. Tourneur, C. Chassin // *Clin Dev Immunol.* – 2013. – Vol. 13. – Article ID 270301.

451. Traber, M.G. Vitamins C and E: beneficial effects from a mechanistic perspective / M.G. Traber, J.F. Stevens // *Free Radic Biol Med.* – 2011. – Vol. 51 (5). – P. 1000–1013.

452. Tripathi, A.K. Low dose amlodipine-induced gingival enlargement: A clinical case series / A.K. Tripathi, S. Mukherjee, C.S. Saimbi, V. Kumar // *Contemp Clin Dent.* – 2015. – Vol. 6 (1). – P. 107–109.

453. Trovó de Marqui, A.B. Síndrome de Turner e polimorfismo genético: uma revisão sistemática / A.B. Trovó de Marqui // *Rev Paul Pediatr.* – 2015. – Vol. 33 (3). – P. 364–371.

454. Uberos, J. Influence of the antioxidant content of saliva on dental caries in an at risk community / J. Uberos, J.A. Alarcon, M.A. Penalver, A. Molina-Carballo, M. Ruiz, E. Gonzalez, J. Castejon, A. Muñoz-Hoyos // *Br. Dent. J.* – 2008. – Vol. 205. – P. E5.

455. Umana, M. Dentinal tubules sealing by means of diode lasers (810 and 980 nm): a preliminary in vitro study / M. Umana, D. Heyselaer, M. Tielemans, P. Compere, T. Zeinoun, S. Nammour // *Photomedicine and laser surgery.* – 2013. – Vol. 31 (7). – P. 1–8.

456. Valarini, N. Association of dental caries with HLA class II allele in Brazilian adolescents / N. Valarini, S.M. Maciel, S.K. Moura, R.C. Poli-Frederico // *Caries Res.* – 2012. – Vol. 46. – P. 530–535.

457. van Gelder, M.M. Teratogenic mechanisms of medical drugs / M.M. van Gelder, I.A. van Rooij, R.K. Miller, G.A. Zielhuis, L.T.de Jong-van den Berg, N. Roeleveld // *Hum Reprod Update.* – 2010. – Vol. 16 (4). – P. 378–394.

458. Vasilieva, T. The effect of polymeric denture modified in low-temperature glow discharge on human oral mucosa: Clinical case / T. Vasilieva, A.M. Hein, A. Vargin, E. Kudasova, E. Kochurova, M. Nekludova // *Clin Plasma Med.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1–5.

459. Vellappally, S. The prevalence of malocclusion and its association with dental caries among 12–18-year-old disabled adolescents / S. Vellappally, S.J. Gardens, A.A.Al. Kheraif, M. Krishna, S. Babu, M. Hashem, V. Jacob, S. Anil // *BMC Oral Health.* – 2014. – Vol. 14. – P. 123.

460. Viecili, M.A. Reliability and validity of the pediatric quality of life inventory with individuals with intellectual and developmental disabilities / M.A. Viecili, J.A. Weiss // *American journal on intellectual and developmental disabilities.* – 2015. – Vol. 120 (4). – P. 289–301.

461. Vieira, A.R. Caries: review of human genetics research / A.R. Vieira, A. Modesto, M.L. Marazita // *Caries Res.* – 2014. – Vol. 48. – P. 491–506.

462. Villa, A. Dental patients' self-reports of xerostomia and associated risk factors / A. Villa, A. Polimeni, L. Strohmer, D. Cicciù, E. Gherlone, S. Abati // *J Am Dent Assoc.* – 2011. – Vol. 142 (7). – P. 811–816.

463. Villa, A. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation / A. Villa, C.L. Connell, S. Abati // *Therapeutics and Clinical Risk Management.* – 2015. – Vol. 11. – P. 45–51.

464. Villa-Correa, Y.A. Prognostic value of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and human neutrophil elastase/ α 1-proteinase inhibitor complex as salivary biomarkers of oxidative stress in chronic periodontitis / Y.A. Villa-Correa, D.M. Isaza-Guzmán, S.I. Tobón-Arroyave // *J. Periodontol.* – 2015. – Vol. 86 (11). – P. 1260–1267.

465. Vlková, B. Does *Enterococcus faecalis* contribute to salivary thiobarbituric acid-reacting substances? / B. Vlková, P. Celec // *In Vivo.* – 2009. – Vol. 23. – P. 343–345.

466. Vukosavljevic, D. Nanoscale adhesion forces between enamel pellicle proteins and hydroxyapatite / D. Vukosavljevic, J.L. Hutter, E.J. Helmerhorst, Y. Xiao, W. Custodio, F.C. Zaidan, F.G. Oppenheim, F.G. Siqueirax // *Journal of dental research.* – 2014. – Vol. 93 (5). – P. 514–519.

467. Wade, W.G. The oral microbiome in health and disease / W.G. Wade // *Pharmacol Res.* – 2013. – Vol. 69. – P. 137–143.

468. Wadhwa, D. Determination of levels of nitric oxide in smoker and nonsmoker patients with chronic periodontitis / D. Wadhwa, A. Bey, M. Hasija, S. Moin, A. Kumar, S. Aman, V.K. Sharma // *J. Periodontal. Implant Sci.* – 2013. – Vol. 43. – P. 215–220.

469. Wang, J. Association Between a 45-bp 3'Untranslated Insertion/Deletion Polymorphism in Exon 8 of UCP2 Gene and Neural Tube Defects in a High-Risk Area of China / J. Wang, C. Liu, H. Zhao, F. Wang,

J. Guo, H. Xie, X. Lu, Y. Bao, L. Pei, B. Niu, R. Zhong, X. Zheng, T. Zhang // *Reproductive Sciences*. – 2011. – V. 18. – № 6. – P. 556–560.

470. Wang, J. Salivary biomarkers of oxidative stress: a critical review / J. Wang, H.M. Schipper, A.M. Velly // *Free Radic. Biol. Med.* – 2015. – Vol. 8. – P. 95–104.

471. Wang, Q. Association signals unveiled by a comprehensive gene set enrichment analysis of dental caries genome-wide association studies / Q. Wang, P. Jia, K.T. Cuenco, Z. Zeng, E. Feingold, M.L. Marazita, L. Wang, Z. Zhao // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – P. e72653.

472. Wang, Q. Multi-Dimensional Prioritization of Dental Caries Candidate Genes and Its Enriched Dense Network Modules / Q. Wang, P. Jia, K.T. Cuenco, E. Feingold, M.L. Marazita, L. Wang, Z. Zhao // *PLOS ONE*. – 2013. – Vol. 8 (10). – P. e76666.

473. Wang, X. Genetic and environmental factors associated with dental caries in children: the Iowa Fluoride Study / X. Wang, M.C. Willing, M.L. Marazita, S. Wendell, J.J. Warren, B. Broffitt, B. Smith, T. Busch, A.C. Lidral, S.M. Levy // *Caries Res.* – 2012. – Vol. 46. – P. 177–184.

474. Wang, X. Genome-wide association scan of dental caries in the permanent dentition / X. Wang, J.R. Shaffer, Z. Zeng, F. Begum, A.R. Vieira, J. Noel, I. Anjomshoa, K.T. Cuenco, M.K. Lee, J. Beck, E. Boerwinkle, M.C. Cornelis, F.B. Hu, F.B. Crosslinx, C.C. Laurie, C.C. Nelsonx, K.F. Doheny, E.W. Pugh, D.E. Polk, R.J. Weyant, R. Crout, D.W. McNeil, D.E. Weeks, E. Feingold, M.L. Marazita // *BMC Oral Health*. – 2012. – V. 12. – P. 57.

475. Wang, X.J. Genes and their effects on dental caries (tooth decay) may differ between primary and permanent dentitions / X.J. Wang, J.R. Shaffer, R.J. Weyant, K.T. Cuenco, R.S. DeSensi, R. Crout, D.W. McNeil, M.L. Marazita // *Caries Res.* – 2010. – Vol. 44. – P. 277–284.

476. Wei, C.X. Proteomic evaluation of salivary acquired pellicle on restorative material surfaces / C.X. Wei, M. Burrow, M.G. Botelho, W.K. Leung // *Journal of Dental Research*. – 2016. – Vol. 34. – P. 714–720.

477. Wei, D. Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy / D. Wei, X.L. Zhang, Y.Z. Wang, C.X. Yang, G. Chen // *Aust. Dent. J.* – 2010. – Vol. 55. – P. 70–78.

478. Wendell, S. Taste genes associated with dental caries / S. Wendell, X. Wang, M. Brown, M.E. Cooper, R.S. DeSensi, R.J. Weyant, R. Crout, D.W. McNeil, M.L. Marazita // *J Dent Res.* – 2010. – Vol. 89. – P. 1198–1202.

479. Werneck, R.I. A critical review: An overview of genetic influence on dental caries / R.I. Werneck, M.T. Mira, P.C. Trevilatto // *Oral diseases.* – 2010. – Vol. 16 (7). – P. 613–623.

480. Werneck, R.I. A major gene effect controls resistance to caries / R.I. Werneck, F.P. Lázaro, A. Cobat, A.V. Grant, M.B. Xavier, L. Abel, A. Alcaïs, P.C. Trevilatto, M.T. Mira // *J Dent Res.* – 2011. – Vol. 90. – P. 735–739.

481. Wessel, S.W. Adhesion forces and composition of planktonic and adhering oral microbiomes / S.W. Wessel, Y. Chen, A. Maitra, E.R. van den Heuvel, A.M. Slomp, H.J. Busscher, H.C. van der Mei // *Journal of dental research.* – 2014. – Vol. 93 (1). – P. 84–88.

482. Westergren, T. Dosage and formulation issues: oral vitamin E therapy in children / T. Westergren, B. Kalikstad // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2010. – Vol. 66 (2). – P. 109–118.

483. Wilkinson, J. Patient and provider views on the use of medical services by women with intellectual disabilities / J. Wilkinson, D. Dreyfus, D. Bowen, B. Bokhour // *Journal of Intellectual Disability Research.* – 2013. – Vol. 57 (11). – P. 1058–1067.

484. Willems, H.M. *Candida albicans* in oral biofilms could prevent caries / H.M. Willems, K. Kos, M.A. Jabra-Rizk, B.P. Krom // *Pathog Dis.* – 2016. – Vol. 74 (5). – ftw039.

485. Witkin, S.S. Influence of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism on disease / S.S. Witkin, S. Gerber, W.J. Ledger // *Clin Infect Dis.* – 2002 – Vol 34 (2). – P. 204–209.

486. Wullink, M. Doctor–patient communication with people with intellectual disability – a qualitative study / M. Wullink, W. Veldhuijzen, H.M. Lantman de Valk, J.F. Metsemakers, G.J. Dinant // *BMC Fam Pract.* – 2009. – Vol. 10 – P. 82.

487. Xu, X. Oral cavity contains distinct niches with dynamic microbial communities / X. Xu, J. He, J. Xue // *Environ Microbiol.* – 2015. – Vol. 192. – P. 5002–5012.

488. Yang, Y. Mannose-binding lectin gene polymorphisms are not associated with susceptibility to severe early childhood caries / Y. Yang, W. Wang, M. Qin // *Hum Immunol.* – 2013. – Vol. 74 (1). – P. 110–113.

489. Yarat, A. Carbonic anhydrase VI exon 2 genetic polymorphism in Turkish subjects with low caries experience (preliminary study) / A. Yarat, L.K. Ozturk, K. Ulucan, S. Akyuz, H. Atala, T. Isbir // *In Vivo.* – 2011. – Vol. 25. – P. 941–944.

490. Yoshida, Y. Cell surface coaggregation receptor polysaccharide of oral streptococci / Y. Yoshida, J. Yang, K. Nagano, F. Yoshimura, J.O. Cisar // *Journal of Oral Biosciences.* – 2014. – Vol. 56 (4). – P. 125–130.

491. Yoshizawa, J.M. Salivary biomarkers: toward future clinical and diagnostic utilities / J.M. Yoshizawa, C.A. Schafer, J.J. Schafer, J.J. Farrell, B.J. Paster, D.T. Wong // *Clin Microbiol Rev.* – 2013. – Vol. 26 (4). – P. 781–791.

492. Zaroni, B.C. Update on opportunistic infections in the era of effective antiretroviral therapy / B.C. Zaroni, R.T. Gandhi // *Infect Dis Clin North Am.* – 2014. – Vol. 28. – P. 501–518.

493. Zarco, M.F. The oral microbiome in health and disease and the potential impact on personalized dental medicine / M.F. Zarco, T.J. Vess, G.S. Ginsburg // *Oral Dis.* – 2012. – Vol. 18. – P. 109–120.

494. Zaura, E. Defining the healthy «core microbiome» of oral communities / E. Zaura, B.J. Keijser, S.M. Huse, W. Crielaard // *BMC Microbiol.* – 2009. – № 9. – P. e259.

495. Zeng, Z. Genome-wide association studies of pit-and-fissure- and smooth-surface caries in permanent dentition / Z. Zeng, J.R. Shaffer, X. Wang, E. Feingold, D.E. Weeks, M. Lee, K.T. Cuenco, S.K. Wendell, R.J. Weyant, R. Crout, D.W. McNeil, M.L. Marazita // *J Dent Res.* – 2013. – Vol. 92. – P. 432–437.

496. Zeng, Z. Genome-wide association study of primary dentition pit-and-fissure- and smooth surface caries / Z. Zeng, E. Feingold, X. Wang, D.E. Weeks, M. Lee, D.T. Cuenco, B. Broffitt, R.J. Weyant, R. Crout, D.W. McNeil, S.M. Levy, M.L. Marazita, J.R. Shaffer // *Caries Res.* – 2014. – Vol. 48. – № 4. – P. 330–338.

497. Zhang, L. Salivary transcriptomic biomarkers for detection of resectable pancreatic cancer / L. Zhang, J.J. Farrell, H. Zhou, D. Elashoff, D. Akin, N.H. Park, D. Chia, D. Wong // *Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 138. – P. 949–957.

498. Zhou, N. Effectiveness of a visual-verbal integration model in training parents and their preschool children with intellectual and developmental disabilities to dispense a pea-sized amount of fluoridated toothpaste / N. Zhou, H.M. Wong, C. McGrath // *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities.* – 2019. – Vol. 32 (3). – P.657–665.

ПРИЛОЖЕНИЯ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2476172

**СПОСОБ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ПЕРЕДНЕГО ОТДЕЛА
ТВЕРДОГО НЕБА РОТОВОЙ ПОЛОСТИ ДО УРОВНЯ
ВТОРЫХ ПРЕМОЛЯРОВ**

Патентообладатель(ли): *Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравоохранения России) (RU), Гуленко Ольга Владимировна (RU), Братчиков Юрий Петрович (RU), Мосеева Ангелика Сергеевна (RU), Волобуев Владимир Викторович (RU), Севастьянова Ирина Кирилловна (RU), Арутюнов Арменак Валерьевич (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2011152339

Приоритет изобретения 21 декабря 2011 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 27 февраля 2013 г.

Срок действия патента истекает 21 декабря 2031 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Б.П. Симонов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2644688

**Способ экспресс-выявления острого воспалительного
процесса в зубе и окружающих его тканях**

Патентообладатели: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России) (RU), Гуленко Ольга Владимировна (RU), Быкова Наталья Ильинична (RU), Хагурова Сусана Батырбиевна (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2017104399

Приоритет изобретения 09 февраля 2017 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 13 февраля 2018 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 09 февраля 2037 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ

№ 133728

КАПСУЛА ДЛЯ МЕСТНОГО АНЕСТЕТИКА

Патентообладатель(ли): *Гуленко Ольга Владимировна (RU), Братчиков Юрий Петрович (RU), Сампиев Абдулмуталип Магаметович (RU), Волобуев Владимир Викторович (RU), Севастьянова Ирина Кирилловна (RU), Быкова Наталья Ильинична (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2013121693

Приоритет полезной модели 08 мая 2013 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре полезных моделей Российской Федерации 27 октября 2013 г.

Срок действия патента истекает 08 мая 2023 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Б.П. Симонов



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ

№ 119230

УСТРОЙСТВО ДЛЯ ЗАБОРА РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У
ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Автор(ы): *Васильев Юрий Анатольевич (RU), Гуленко Ольга Владимировна (RU), Удина Ирина Геннадьевна (RU), Плотникова Екатерина Юрьевна (RU), Быкова Наталья Ильинична (RU), Волобуев Владимир Викторович (RU)*

Заявка № 2011148828

Приоритет полезной модели **30 ноября 2011 г.**Зарегистрировано в Государственном реестре полезных моделей Российской Федерации **20 августа 2012 г.**Срок действия патента истекает **30 ноября 2021 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Б.П. Симонов



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ

№ 187939

Ирригатор для гигиены полости рта детей и взрослых с психоневрологическими расстройствами

Патентообладатели: **Васильев Юрий Анатольевич (RU), Гуленко Ольга Владимировна (RU), Удина Ирина Геннадьевна (RU), Васильев Юрий Юрьевич (RU), Плотникова Екатерина Юрьевна (RU)**

Авторы: **Васильев Юрий Анатольевич (RU), Гуленко Ольга Владимировна (RU), Удина Ирина Геннадьевна (RU), Васильев Юрий Юрьевич (RU), Плотникова Екатерина Юрьевна (RU)**

Заявка № 2018129712

Приоритет полезной модели 14 августа 2018 г.

Дата государственной регистрации в Государственном реестре полезных моделей Российской Федерации 25 марта 2019 г.

Срок действия исключительного права на полезную модель истекает 14 августа 2028 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев Г.П. Ивлиев

УТВЕРЖДАЮ
 Главный врач
 МБУЗ «Стоматологическая поликлиника
 № 4 г.Ростова-на-Дону»
 Управления здравоохранения
 города Ростова-на-Дону
 С.И. Монько
 «10» февраля 2019 г.



АКТ

об использовании предложения в лечебном процессе

1. Наименование предложения:
Ирригатор для гигиены полости рта детей и взрослых с психоневрологическими расстройствами.
- 2.
3. Научные консультанты: профессор Т.В. Гайворонская, профессор И.М. Быков.
4. Исполнитель: соискатель кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии О.В. Гуленко.
5. Дата использования предложения: с мая 2019 года.
6. Основные результаты использования и их практическая значимость:
Предложено устройство для выполнения гигиенических процедур в полости рта пациентами, которые нуждаются в простых и недорогих методах профилактики стоматологических заболеваний. Устройство обеспечивает эффективную очистку органов полости рта при сохранении простоты, доступности, является дешевым, удобным и мобильным.


Заместитель главного врача
 по медицинской части

Искандерова В.А. Искандерова

Автор предложения

Гуленко

О.В. Гуленко

УТВЕРЖДАЮ
 Главный врач
 МБУЗ "Стоматологическая поликлиника
 № 4 г.Ростова-на-Дону»
 Управления здравоохранения
 города Ростова-на-Дону
 С.И. Монько
 10 февраля 2019 г.

АКТ

об использовании предложения в лечебном процессе

1. Наименование предложения:
Способ экспресс-выявления острого воспалительного процесса в зубе и окружающих его тканях.
- 2.
3. Научные консультанты: профессор Т.В. Гайворонская, профессор И.М. Быков.
4. Исполнитель: соискатель кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии О.В. Гуленко.
5. Дата использования предложения: с марта 2019 года.
6. Основные результаты использования и их практическая значимость:
Предложенный способ обеспечивает точную, безопасную экспресс-диагностику локального острого воспалительного процесса в зубе и окружающих его тканях и, соответственно, раннюю диагностику острых и хронических воспалительных одонтогенных процессов и контроль хода лечения.

Заместитель главного врача
 по медицинской части

 В.А. Искандерова

Автор предложения

 О.В. Гуленко

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач

МБУЗ "Стоматологическая поликлиника
№ 4 г.Ростова-на-Дону»Управления здравоохранения
города Ростова-на-ДонуС.И. Монько

20 февраля 2019 г.

АКТ

об использовании предложения в лечебном процессе

1. Наименование предложения:
Устройство для забора ротовой жидкости у детей раннего возраста
- 2.
3. Научные консультанты: профессор Т.В. Гайворонская, профессор И.М. Быков.
4. Исполнитель: соискатель кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии О.В. Гуленко.
5. Дата использования предложения: с апреля 2019 года.
6. Основные результаты использования и их практическая значимость:
Предлагаемое устройство может быть использовано в стоматологии, педиатрии с целью диагностики и лечения различных заболеваний. Система обеспечивает исключение травматизации полости рта ребенка, удобна, проста, доступна, недорога, позволяет повысить достоверность диагностики, а следовательно, повысить эффект лечения.

Заместитель главного врача
по медицинской частиИсмаилов

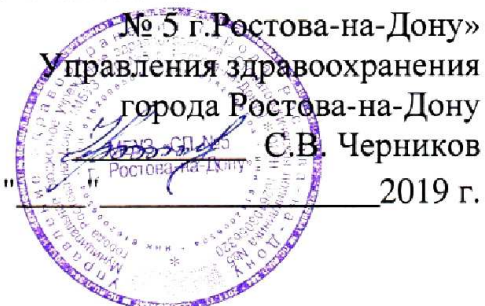
В.А. Искандерова

Автор предложения

Гуленко

О.В. Гуленко

УТВЕРЖДАЮ
 Главный врач
 МБУЗ "Стоматологическая поликлиника
 № 5 г.Ростова-на-Дону»



АКТ

об использовании предложения в лечебном процессе

1. Наименование предложения:
Ирригатор для гигиены полости рта детей и взрослых с психоневрологическими расстройствами.
- 2.
3. Научные консультанты: профессор Т.В. Гайворонская, профессор И.М. Быков.
4. Исполнитель: соискатель кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии О.В. Гуленко.
5. Дата использования предложения: с мая 2019 года.
6. Основные результаты использования и их практическая значимость:
Предложено устройство для выполнения гигиенических процедур в полости рта пациентами, которые нуждаются в простых и недорогих методах профилактики стоматологических заболеваний. Устройство обеспечивает эффективную очистку органов полости рта при сохранении простоты, доступности, является дешевым, удобным и мобильным.

Заместитель главного врача
 по медицинской части

Л.В. Степанова

Автор предложения

О.В. Гуленко

УТВЕРЖДАЮ
 Главный врач
 МБУЗ «Стоматологическая поликлиника
 г. Ростова-на-Дону»
 Управления здравоохранения
 города Ростова-на-Дону
 А.С. Иванов
 _____ 201__ г.



АКТ

об использовании предложения в лечебном процессе

1. Наименование предложения:
Устройство для забора ротовой жидкости у детей раннего возраста
- 2.
3. Научные консультанты: профессор Т.В. Гайворонская, профессор И.М. Быков.
4. Исполнитель: соискатель кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии О.В. Гуленко.
5. Дата использования предложения: с апреля 2019 года.
6. Основные результаты использования и их практическая значимость:
Предлагаемое устройство может быть использовано в стоматологии, педиатрии с целью диагностики и лечения различных заболеваний. Система обеспечивает исключение травматизации полости рта ребенка, удобна, проста, доступна, недорога, позволяет повысить достоверность диагностики, а следовательно, повысить эффект лечения.

Заместитель главного врача
 по медицинской части

Е.Г. Бабко

Автор предложения

О.В. Гуленко

УТВЕРЖДАЮ
 Главный врач
 МБУЗ "Стоматологическая поликлиника
 № 5 г.Ростова-на-Дону»
 Управления здравоохранения
 города Ростова-на-Дону
 С.В. Черников
 " " 2019 г.



АКТ
 об использовании предложения в лечебном процессе

1. Наименование предложения:
Устройство для забора ротовой жидкости у детей раннего возраста
- 2.
3. Научные консультанты: профессор Т.В. Гайворонская, профессор И.М. Быков.
4. Исполнитель: соискатель кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии О.В. Гуленко.
5. Дата использования предложения: с апреля 2019 года.
6. Основные результаты использования и их практическая значимость:
Предлагаемое устройство может быть использовано в стоматологии, педиатрии с целью диагностики и лечения различных заболеваний. Система обеспечивает исключение травматизации полости рта ребенка, удобна, проста, доступна, недорога, позволяет повысить достоверность диагностики, а следовательно, повысить эффект лечения.

Заместитель главного врача
 по медицинской части

Л.В. Степанова

Автор предложения

О.В. Гуленко

УТВЕРЖДАЮ
 Главный врач
 МБУЗ «Стоматологическая поликлиника
 г. Ростова-на-Дону»
 Управления здравоохранения
 города Ростова-на-Дону
 А.С. Иванов
 " _____ 201__ г.



АКТ

об использовании предложения в лечебном процессе

1. Наименование предложения:
Способ экспресс-выявления острого воспалительного процесса в зубе и окружающих его тканях.
- 2.
3. Научные консультанты: профессор Т.В. Гайворонская, профессор И.М. Быков.
4. Исполнитель: соискатель кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии О.В. Гуленко.
5. Дата использования предложения: с марта 2019 года.
6. Основные результаты использования и их практическая значимость:
Предложенный способ обеспечивает точную, безопасную экспресс-диагностику локального острого воспалительного процесса в зубе и окружающих его тканях и, соответственно, раннюю диагностику острых и хронических воспалительных одонтогенных процессов и контроль хода лечения.

Заместитель главного врача
 по медицинской части

Е.Г. Бабко

Автор предложения

О.В. Гуленко

УТВЕРЖДАЮ:

Главный врач

Стоматологической поликлиники

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,

д.м.н., М.Д. Перова

« _____ » _____ 2018 г.



АКТ

об использовании предложения в лечебном процессе

1. Наименование внедрённого предложения:

Модифицированная визуально-аналоговая шкала оценки эмоционального компонента стоматологического лечения детьми с психоневрологическими заболеваниями.

2. Наименование научно-исследовательской работы:

«Стратегия комплексной стоматологической помощи детям с психоневрологическими заболеваниями», диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук, выполненная в ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Автор предложения: соискатель учёной степени, доцент кафедры хирургической стоматологии и ЧЛХ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России О. В. Гуленко

3. Наименование учреждения, внедрившего разработку и дата внедрения: СП ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар, февраль, 2018 г.4. Основные результаты внедрения и их практическая значимость, медико-социальная, экономическая эффективность.

Предложение авторское, внедрено впервые, имеет важное практическое значение, так как в результате использования модифицированной визуально-аналоговой шкалы стало возможным у детей с психоневрологическими заболеваниями и сопутствующим дефицитом интеллекта оценить показатель эмоционального компонента («привлекательности») стоматологического лечения.

5. При внедрении получен годовой экономический эффект.

Ответственный за внедрение:

Зав. отделением

подпись заверяю:

В.В. Волобуев

Автор: соискатель кафедры хирургической стоматологии и ЧЛХ
ФГБОУ ВО КубГМУ
Минздрава России

О.В. Гуленко

УТВЕРЖДАЮ:

Главный врач

Стоматологической поликлиники

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,

д.м.н., М.Д. Перова

« _____ » _____ 2018 г.



Акт внедрения

1. Наименование внедрённого предложения:

комплекты «Визуальных нарративов» № 1,2 для обучения ребёнка гигиене полости рта и домашней адаптации к стоматологическому лечению, комплект №3 для использования в врачом-стоматологом на адаптивном приёме в процессе санации полости рта в амбулаторных условиях у детей с психоневрологическими заболеваниями

2. Наименование научно-исследовательской работы:

«Стратегия комплексной стоматологической помощи детям с психоневрологическими заболеваниями», диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук, выполненная в ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Автор предложения: соискатель учёной степени, доцент кафедры хирургической стоматологии и ЧЛХ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России О. В. Гуленко

3. Наименование учреждения, внедрившего разработку и дата внедрения: СП ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар, февраль, 2018 г.

4. Основные результаты внедрения и их практическая значимость, медико-социальная, экономическая эффективность.

Предложение авторское, внедрено впервые, предложено для использования у детей с ПНЗ (лёгкая и средняя степени двигательных нарушений, показатели IQ 45 ед. и выше). Принцип "Визуальных нарративов" (комплекты №1 и №2 для домашнего использования, №3 для применения в клинике на адаптивных приёмах с целью графического объяснения планируемых манипуляций) заключается в дроблении необходимого сложного навыка на мелкие блоки, в результате чего ребёнок осваивает отдельные действия, которые впоследствии соединяются в более сложный навык. Такая последовательность событий в картинках, помещённых в отдельные рамки, каждая из которых выхватывает момент времени и действия/событий, учитывает особенности психики детей с ПНЗ и базовые правила эффективного дизайна "информационных инструментов". Эффективность "Визуальных нарративов" как способа адаптации к санации детей с ПНЗ была подтверждена положительной динамикой пародонтальных индексов и эмоционального компонента стоматологического лечения.

Ответственный за внедрение:

Зав. отделением

подпись заверяю:

В.В. Волобуев

Автор: соискатель кафедры хирургической стоматологии и ЧЛХ
ФГБОУ ВО КубГМУ
Минздрава России

О.В. Гуленко

УТВЕРЖДАЮ:

Главный врач

Стоматологической поликлиники

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,

д.м.н., М.Д. Перова

« _____ » _____ 2018 г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. **Наименование внедрённого предложения:**

Анкета для выявления социально-экономических детерминант стоматологического здоровья (социально-медицинский паспорт семьи)

2. **Наименование научно-исследовательской работы:**

«Стратегия комплексной стоматологической помощи детям с психоневрологическими заболеваниями», диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук, выполненная в ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Автор предложения: соискатель учёной степени, доцент кафедры хирургической стоматологии и ЧЛХ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России О. В. Гуленко

3. **Наименование учреждения, внедрившего разработку и дата внедрения:** СП ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар, март, 2018 г.4. **Основные результаты внедрения и их практическая значимость, медико-социальная, экономическая эффективность.**

Предложение авторское, внедрено впервые, имеет важное практическое значение, так как в результате анализа анкеты удалось выявить социально-экономические детерминанты, принимающие участие в формировании высокого уровня стоматологической патологии у детей с психоневрологическими заболеваниями и определить спектр мероприятий, нивелирующих/компенсирующих вышеуказанные факторы.

5. **При внедрении получен годовой экономический эффект.**

Ответственный за внедрение:

Зав. отделением

подпись заверяю:

В.В. Волобуев

Автор: соискатель кафедры хирургической стоматологии и ЧЛХ
ФГБОУ ВО КубГМУ
Минздрава России

О.В. Гуленко

УТВЕРЖДАЮ
 Главный врач
 ГБУЗ «Детская
 стоматологическая поликлиника №1»
 министерства здравоохранения
 Краснодарского края
 В.А. Китов
 " " 201__ г.



АКТ

об использовании предложения в лечебном процессе

1. Наименование предложения:
 «Ирригатор для гигиены полости рта детей и взрослых с психоневрологическими расстройствами».
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: в рамках докторской диссертации "Стратегия комплексной стоматологической помощи детям с психоневрологическими заболеваниями".
3. Научные консультанты: профессор Т.В. Гайворонская, профессор И.М. Быков.
4. Исполнитель: соискатель кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии О.В. Гуленко.
5. Дата использования предложения: с марта 2019 года.
6. Основные результаты использования и их практическая значимость:
 Предложено устройство для выполнения гигиенических процедур в полости рта пациентами, которые нуждаются в простых и недорогих методах профилактики стоматологических заболеваний. Устройство обеспечивает эффективную очистку органов полости рта при сохранении простоты, доступности, является дешевым, удобным и мобильным.

Заведующая терапевтическим отделением №1

И.Ю. Потягайло

Автор предложения

О.В. Гуленко

УТВЕРЖДАЮ
 Главный врач
 ГБУЗ «Детская
 стоматологическая поликлиника №1»
 министерства здравоохранения
 Краснодарского края
 В.А. Китов
 _____ 201__ г.



АКТ


об использовании предложения в лечебном процессе

1. Наименование предложения:
 «Способ экспресс-выявления острого воспалительного процесса в зубе и окружающих его тканях».
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: в рамках докторской диссертации ""Стратегия комплексной стоматологической помощи детям с психоневрологическими заболеваниями".
3. Научные консультанты: профессор Т.В. Гайворонская, профессор И.М. Быков.
4. Исполнитель: соискатель кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии О.В. Гуленко.
5. Дата использования предложения: с февраля 2019 года.
6. Основные результаты использования и их практическая значимость:
 Предложенный способ обеспечивает точную, безопасную экспресс-диагностику локального острого воспалительного процесса в зубе и окружающих его тканях и, соответственно, раннюю диагностику острых и хронических воспалительных одонтогенных процессов и контроль процесса лечения.

Заведующая терапевтическим отделением №1

 И.Ю. Потягаило

Автор предложения

 О.В. Гуленко


УТВЕРЖДАЮ
 Главный врач
 государственного бюджетного
 учреждения здравоохранения
 "Детская городская стоматологическая
 поликлиника №2 г. Краснодара"
 Министерства здравоохранения
 Краснодарского края
 И.В. Шульга
 2019 г.



АКТ

об использовании предложения в лечебном процессе

1. Наименование предложения:
Ирригатор для гигиены полости рта детей и взрослых с психоневрологическими расстройствами.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: в рамках докторской диссертации "Стратегия комплексной стоматологической помощи детям с психоневрологическими заболеваниями".
3. Научные консультанты: профессор Т.В. Гайворонская, профессор И.М. Быков.
4. Исполнитель: соискатель кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии О.В. Гуленко.
5. Дата использования предложения: с марта 2019 года.
6. Основные результаты использования и их практическая значимость: Предложено устройство для выполнения гигиенических процедур в полости рта пациентами, которые нуждаются в простых и недорогих методах профилактики стоматологических заболеваний. Устройство обеспечивает эффективную очистку органов полости рта при сохранении простоты, доступности, является дешевым, удобным и мобильным.

Зав. лечебно-профилактического отделения №1  Л.Н. Бочкарева

Автор предложения



О.В. Гуленко


УТВЕРЖДАЮ
 Главный врач
 государственного бюджетного
 учреждения здравоохранения
 "Детская городская стоматологическая
 поликлиника №2 г. Краснодара"
 Министерства здравоохранения
 Краснодарского края
 И.В. Шульга
 2019 г.



АКТ

об использовании предложения в лечебном процессе

1. Наименование предложения:
Способ экспресс-выявления острого воспалительного процесса в зубе и окружающих его тканях.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: в рамках докторской диссертации ""Стратегия комплексной стоматологической помощи детям с психоневрологическими заболеваниями"".
3. Научные консультанты: профессор Т.В. Гайворонская, профессор И.М. Быков.
4. Исполнитель: соискатель кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии О.В. Гуленко.
5. Дата использования предложения: с февраля 2019 года.
6. Основные результаты использования и их практическая значимость: Предложенный способ обеспечивает точную, безопасную экспресс-диагностику локального острого воспалительного процесса в зубе и окружающих его тканях и, соответственно, раннюю диагностику острых и хронических воспалительных одонтогенных процессов и контроль хода лечения.

Зав. лечебно-профилактического отделения №1  Л.Н. Бочкарева

Автор предложения



О.В. Гуленко


УТВЕРЖДАЮ
 Главный врач
 государственного бюджетного
 учреждения здравоохранения
 "Детская городская стоматологическая
 поликлиника №2 г. Краснодара"
 министерства здравоохранения
 Краснодарского края
 И.В. Шульга
 2019 г.



АКТ

об использовании предложения в лечебном процессе

1. Наименование предложения:
Устройство для забора ротовой жидкости у детей раннего возраста.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: в рамках докторской диссертации "Стратегия комплексной стоматологической помощи детям с психоневрологическими заболеваниями".
3. Научные консультанты: профессор Т.В. Гайворонская, профессор И.М. Быков.
4. Исполнитель: соискатель кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии О.В. Гуленко.
5. Дата использования предложения: с апреля 2019 года.
6. Основные результаты использования и их практическая значимость: Предлагаемое устройство может быть использовано в стоматологии, педиатрии с целью диагностики и лечения различных заболеваний. Система обеспечивает исключение травматизации полости рта ребенка, удобна, проста, доступна, недорога, позволяет повысить достоверность диагностики, а, следовательно, повысить эффект лечения.

Зав. лечебно-профилактического отделения №1  Л.Н. Бочкарева

Автор предложения




О.В. Гуленко

УТВЕРЖДАЮ
 Главный врач
 государственного бюджетного
 учреждения здравоохранения
 "Детская городская стоматологическая
 поликлиника №2 г. Краснодара"
 Министерства здравоохранения
 г. Краснодар Краснодарского края
 И.В. Шульга
 2019 г.




АКТ
 об использовании предложения в учебном процессе

1. Наименование предложения:
Методические рекомендации по оказанию стоматологической помощи детям с психоневрологическими заболеваниями.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: в рамках докторской диссертации "Стратегия комплексной стоматологической помощи детям с психоневрологическими заболеваниями".
3. Научные консультанты: профессор Т.В. Гайворонская, профессор И.М. Быков.
4. Исполнитель: соискатель кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии О.В. Гуленко.
5. Дата использования предложения: с января 2019 года.
6. Основные результаты использования и их практическая значимость:
 Методические рекомендации позволяют выявить социальные детерминанты развития стоматологической патологии у детей с психоневрологическими заболеваниями и направлены на улучшение их адаптации к стоматологическому лечению. Методические рекомендации направлены на повышение компетенций врачей-стоматологов детских при лечении детей с ПНЗ.

Зав. лечебно-профилактического отделения №1  Л.Н. Бочкарева

Автор предложения

 О.В. Гуленко

УТВЕРЖДАЮ
 Главный врач
 государственного бюджетного
 учреждения здравоохранения
 "Детская городская стоматологическая
 поликлиника №2 г. Краснодара"
 Министерства здравоохранения
 Краснодарского края
 И.В. Шульга
 2019 г.



АКТ

об использовании предложения в лечебном процессе

1. Наименование предложения:
Ирригатор для гигиены полости рта детей и взрослых с психоневрологическими расстройствами.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: в рамках докторской диссертации "Стратегия комплексной стоматологической помощи детям с психоневрологическими заболеваниями".
3. Научные консультанты: профессор Т.В. Гайворонская, профессор И.М. Быков.
4. Исполнитель: соискатель кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии О.В. Гуленко.
5. Дата использования предложения: с марта 2019 года.
6. Основные результаты использования и их практическая значимость:
Предложено устройство для выполнения гигиенических процедур в полости рта пациентами, которые нуждаются в простых и недорогих методах профилактики стоматологических заболеваний. Устройство обеспечивает эффективную очистку органов полости рта при сохранении простоты, доступности, является дешевым, удобным и мобильным.

Зав. лечебно-профилактического отделения №2 *Шульга* Н.А. Широкая

Автор предложения

Гуленко

О.В. Гуленко

УТВЕРЖДАЮ
 Главный врач
 государственного бюджетного
 учреждения здравоохранения
 "Детская городская стоматологическая
 поликлиника №2 г. Краснодара"
 министерства здравоохранения
 Краснодарского края
 И.В. Шульга
 2019 г.



АКТ

об использовании предложения в лечебном процессе

1. Наименование предложения:
Способ экспресс-выявления острого воспалительного процесса в зубе и окружающих его тканях.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: в рамках докторской диссертации ""Стратегия комплексной стоматологической помощи детям с психоневрологическими заболеваниями"".
3. Научные консультанты: профессор Т.В. Гайворонская, профессор И.М. Быков.
4. Исполнитель: соискатель кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии О.В. Гуленко.
5. Дата использования предложения: с февраля 2019 года.
6. Основные результаты использования и их практическая значимость: Предложенный способ обеспечивает точную, безопасную экспресс-диагностику локального острого воспалительного процесса в зубе и окружающих его тканях и, соответственно, раннюю диагностику острых и хронических воспалительных одонтогенных процессов и контроль хода лечения.

Зав. лечебно-профилактического отделения №2 *Широкая* Н.А. Широкая

Автор предложения

О.В. Гуленко

УТВЕРЖДАЮ
 Главный врач
 государственного бюджетного
 учреждения здравоохранения
 "Детская городская стоматологическая
 поликлиника №2 г. Краснодара"
 министерства здравоохранения
 Краснодарского края
 И.В. Шульга
 2019 г.



АКТ

об использовании предложения в лечебном процессе

1. Наименование предложения:
Устройство для забора ротовой жидкости у детей раннего возраста.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: в рамках докторской диссертации "Стратегия комплексной стоматологической помощи детям с психоневрологическими заболеваниями".
3. Научные консультанты: профессор Т.В. Гайворонская, профессор И.М. Быков.
4. Исполнитель: соискатель кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии О.В. Гуленко.
5. Дата использования предложения: с апреля 2019 года.
6. Основные результаты использования и их практическая значимость: Предлагаемое устройство может быть использовано в стоматологии, педиатрии с целью диагностики и лечения различных заболеваний. Система обеспечивает исключение травматизации полости рта ребенка, удобна, проста, доступна, недорога, позволяет повысить достоверность диагностики, а, следовательно, повысить эффект лечения.

Зав. лечебно-профилактического отделения №2 *Широкая* Н.А. Широкая

Автор предложения

О.В. Гуленко

УТВЕРЖДАЮ
 Главный врач
 государственного бюджетного
 учреждения здравоохранения
 "Детская городская стоматологическая
 поликлиника №2 г. Краснодара"
 министерства здравоохранения
 Краснодарского края
 И.В. Шульга
 2019 г.



АКТ

об использовании предложения в учебном процессе

1. Наименование предложения:
Методические рекомендации по оказанию стоматологической помощи детям с психоневрологическими заболеваниями.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: в рамках докторской диссертации "Стратегия комплексной стоматологической помощи детям с психоневрологическими заболеваниями".
3. Научные консультанты: профессор Т.В. Гайворонская, профессор И.М. Быков.
4. Исполнитель: соискатель кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии О.В. Гуленко.
5. Дата использования предложения: с января 2019 года.
6. Основные результаты использования и их практическая значимость: Методические рекомендации позволяют выявить социальные детерминанты развития стоматологической патологии у детей с психоневрологическими заболеваниями и направлены на улучшение их адаптации к стоматологическому лечению. Методические рекомендации направлены на повышение компетенций врачей-стоматологов детских при лечении детей с ПНЗ.

Зав. лечебно-профилактического отделения №2 *Широкая* Н.А. Широкая

Автор предложения

О.В. Гуленко

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по учебной и воспитательной работе
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Т.В. Гайворонская
2019 г.



АКТ

об использовании предложения в учебном процессе

1. Наименование предложения:

Методические рекомендации по оказанию стоматологической помощи детям с психоневрологическими заболеваниями.

2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: в рамках докторской диссертации "Стратегия комплексной стоматологической помощи детям с психоневрологическими заболеваниями".

3. Научные консультанты: профессор Т.В. Гайворонская, профессор И.М. Быков.

4. Исполнитель: соискатель кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии О.В. Гуленко.

5. Дата использования предложения: с января 2019 года.

6. Основные результаты использования и их практическая значимость: предложенные методические рекомендации позволяют выявить социальные детерминанты развития стоматологической патологии у детей с психоневрологическими заболеваниями и корректировать индивидуальные профилактические и лечебные схемы, а также повысить эффективность неинвазивного диагностического алгоритма, направленного на выявление нарушений местного гомеостаза, наблюдающихся при развитии основных стоматологических заболеваний, что обеспечит возможность ранжировать выраженность локального дисбаланса (стадии компенсации, суб- и декомпенсации), а, следовательно, персонализировать лечебно-диагностические мероприятия у таких пациентов. Предложенные методические подходы направлены на улучшение адаптации детей с психоневрологическими заболеваниями к стоматологическому лечению и способствует повышению уровня медицинского комплаенса и эффективности стоматологического лечения посредством улучшения качества взаимодействия в системе «врач – ребенок с психоневрологическим заболеванием - родитель». Методические рекомендации направлены на повышение компетенций врачей-стоматологов детских при лечении детей с психоневрологическими заболеваниями.

Зав. кафедрой пропедевтики и профилактики
стоматологических заболеваний
Автор предложения

Л.А. Скорикова
О.В. Гуленко

УТВЕРЖДАЮ
 Главный врач
 МБУЗ "Стоматологическая поликлиника
 № 4 г.Ростова-на-Дону»
 Управления здравоохранения
 города Ростова-на-Дону
 С.И. Менько
 2019 г.



АКТ

об использовании предложения в лечебном процессе

1. Наименование предложения:
Устройство для забора ротовой жидкости у детей раннего возраста
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: в рамках докторской диссертации "Стратегия комплексной стоматологической помощи детям с психоневрологическими заболеваниями".
3. Научные консультанты: профессор Т.В. Гайворонская, профессор И.М. Быков.
4. Исполнитель: соискатель кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии О.В. Гуленко.
5. Дата использования предложения: с апреля 2019 года.
6. Основные результаты использования и их практическая значимость: Предлагаемое устройство может быть использовано в стоматологии, педиатрии с целью диагностики и лечения различных заболеваний. Система обеспечивает исключение травматизации полости рта ребенка, удобна, проста, доступна, недорога, позволяет повысить достоверность диагностики, а следовательно, повысить эффект лечения.

Заместитель главного врача
 по медицинской части

 В.А. Искандерова

Автор предложения



О.В. Гуленко

УТВЕРЖДАЮ
 Главный врач
 МБУЗ "Стоматологическая поликлиника
 № 4 г.Ростова-на-Дону»
 Управления здравоохранения
 города Ростова-на-Дону
С.И. Монько
 2019 г.



АКТ

об использовании предложения в лечебном процессе

1. Наименование предложения:
Способ экспресс-выявления острого воспалительного процесса в зубе и окружающих его тканях.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: в рамках докторской диссертации "Стратегия комплексной стоматологической помощи детям с психоневрологическими заболеваниями".
3. Научные консультанты: профессор Т.В. Гайворонская, профессор И.М. Быков.
4. Исполнитель: соискатель кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии О.В. Гуленко.
5. Дата использования предложения: с марта 2019 года.
6. Основные результаты использования и их практическая значимость: Предложенный способ обеспечивает точную, безопасную экспресс-диагностику локального острого воспалительного процесса в зубе и окружающих его тканях и, соответственно, раннюю диагностику острых и хронических воспалительных одонтогенных процессов и контроль хода лечения.

Заместитель главного врача
 по медицинской части

Искандерова В.А. Искандерова

Автор предложения

Гуленко О.В. Гуленко

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач

МБУЗ «Стоматологическая поликлиника
№ 4 г.Ростова-на-Дону»



Управления здравоохранения
города Ростова-на-Дону

С.И. Монько

2019 г.

АКТ

об использовании предложения в лечебном процессе

1. Наименование предложения:

Ирригатор для гигиены полости рта детей и взрослых с психоневрологическими расстройствами.

2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: в рамках докторской диссертации "Стратегия комплексной стоматологической помощи детям с психоневрологическими заболеваниями".

3. Научные консультанты: профессор Т.В. Гайворонская, профессор И.М. Быков.

4. Исполнитель: соискатель кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии О.В. Гуленко.

5. Дата использования предложения: с мая 2019 года.

6. Основные результаты использования и их практическая значимость: Предложено устройство для выполнения гигиенических процедур в полости рта пациентами, которые нуждаются в простых и недорогих методах профилактики стоматологических заболеваний. Устройство обеспечивает эффективную очистку органов полости рта при сохранении простоты, доступности, является дешевым, удобным и мобильным.

Заместитель главного врача
по медицинской части

Искандерова В.А. Искандерова

Автор предложения

Гуленко

О.В. Гуленко

УТВЕРЖДАЮ
 Главный врач
 МБУЗ "Стоматологическая поликлиника
 № 5 г.Ростова-на-Дону»
 Управления здравоохранения
 города Ростова-на-Дону
 С.В. Черников
 2019 г.



АКТ

об использовании предложения в лечебном процессе

1. Наименование предложения:
Способ экспресс-выявления острого воспалительного процесса в зубе и окружающих его тканях.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: в рамках докторской диссертации "Стратегия комплексной стоматологической помощи детям с психоневрологическими заболеваниями".
3. Научные консультанты: профессор Т.В. Гайворонская, профессор И.М. Быков.
4. Исполнитель: соискатель кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии О.В. Гуленко.
5. Дата использования предложения: с марта 2019 года.
6. Основные результаты использования и их практическая значимость: Предложенный способ обеспечивает точную, безопасную экспресс-диагностику локального острого воспалительного процесса в зубе и окружающих его тканях и, соответственно, раннюю диагностику острых и хронических воспалительных одонтогенных процессов и контроль хода лечения.

Заместитель главного врача
 по медицинской части

Л.В. Степанова

Автор предложения

О.В. Гуленко

УТВЕРЖДАЮ
 Главный врач
 МБУЗ «Стоматологическая поликлиника
 г.Ростова-на-Дону»
 Управления здравоохранения
 города Ростова-на-Дону
 А.С. Иванов
 201__ г.



АКТ

об использовании предложения в лечебном процессе

1. Наименование предложения:
Ирригатор для гигиены полости рта детей и взрослых с психоневрологическими расстройствами.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: в рамках докторской диссертации "Стратегия комплексной стоматологической помощи детям с психоневрологическими заболеваниями".
3. Научные консультанты: профессор Т.В. Гайворонская, профессор И.М. Быков.
4. Исполнитель: соискатель кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии О.В. Гуленко.
5. Дата использования предложения: с мая 2019 года.
6. Основные результаты использования и их практическая значимость: Предложено устройство для выполнения гигиенических процедур в полости рта пациентами, которые нуждаются в простых и недорогих методах профилактики стоматологических заболеваний. Устройство обеспечивает эффективную очистку органов полости рта при сохранении простоты, доступности, является дешевым, удобным и мобильным.

Заместитель главного врача
 по медицинской части

Автор предложения

Е.Г. Бабко

О.В. Гуленко