

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА**  
**«ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ ТА ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ХІРУРГІЇ**  
**НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

Кваліфікована наукова  
праця на правах рукопису

**ДОРОШ ІРИНА ВОЛОДИМИРІВНА**

УДК [616.31-08-039.71]+[ 616-053.5+616.72-002.77]

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ, ПРОФІЛАКТИКИ ТА**  
**ЛІКУВАННЯ ОСНОВНИХ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У**  
**ДІТЕЙ З ЮВЕНІЛЬНИМ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ**  
**(клініко-експериментальне дослідження)**

14.01.22-стоматологія

Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

---

Науковий керівник: Деньга О.В., доктор медичних наук, професор

## АНОТАЦІЯ

**Дорош І.В. Удосконалення діагностики, профілактики та лікування основних стоматологічних захворювань у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом (клініко-експериментальне дослідження).** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. – Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», Одеса, 2021.

Профілактика та лікування основних стоматологічних захворювань у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом (ЮРА) є достатньо складним завданням. ЮРА призводить до уповільненого фізичного розвитку, інвалідності, зменшення тривалості життя та суттєво впливає на стоматологічний статус дітей. Етіологія ювенільного ідіопатичного артриту остаточно невідома. Існують окремі роботи по лікуванню карієсу зубів у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом, обумовленим тривалим прийомом глюкокортикостероїдів при цьому і порушенням обмінних процесів в організмі. У виникненні ЮРА доведена роль генетичних факторів, а також факторів навколишнього середовища.

Для розробки лікувально-профілактичних заходів для дітей з ЮРА, які проживають в Закарпатті, необхідно було провести епідеміологічні дослідження для оцінки стоматологічної ситуації в регіоні, в експерименті на тваринах апробувати лікувально-профілактичний комплекс (ЛПК) на фоні моделювання кортикостероїдної терапії, провести генетичні дослідження на клітинах букального епітелію у дітей з ЮРА для уточнення складу ЛПК, а також клінічні та клініко-лабораторні дослідження для оцінки його ефективності.

В дослідженнях приймали участь діти від 6 до 14 років з ЮРА (150 дітей), які проживають в Закарпатті та знаходяться на обліку в ендокринологічному центрі м. Мукачево. Для поглиблених досліджень були

відібрані діти з ЮРА віком 6-8 років (основна група – 21 осіб, група порівняння – 17 осіб) та 12-14 років (основна група – 19 осіб, група порівняння – 16 осіб). У дітей груп порівняння проводилася санація порожнини рота та професійна гігієна. Діти основних груп додатково отримували розроблений лікувально-профілактичний комплекс, який включав препарати імуномодулюючої, дезінтоксикаційної, протимікробної, антиоксидантної, мембраностабілізуючої та регулюючої мікробіоценоз дії.

В експерименті було задіяно 30 самок щурів віком 1,5 місяці. 10 самок склали інтактну групу, яка отримувала дієту віварію. Другу групу склали 10 самок, що отримували для відтворення негативного впливу кортикостероїдів, які застосовуються при лікуванні ЮРА, преднізолон в утробі матері з питною водою 5 мг/кг з перших днів їх вагітності, а також в період лактації та два тижні з питною водою після народження. 10 самок отримували преднізолон та профілактичний комплекс. Після виведення тварин з експерименту виділялися щелепи, пульпа зубів, ясна, стегнова кістка, сироватка крові для оцінки на різних етапах експерименту показників карієсу зубів, атрофії альвеолярного відростку, визначення лужної та кислотої фосфатази, активності уреаз та лізоциму, еластази, аланінамінотрансферази.

Генетичні дослідження були проведені при виділенні ДНК з клітин букального епітелію у дітей з ЮРА за модифікованою методикою з Chelex. Поліморфізм генів визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з відповідними праймерами. Ампліфікацію проводили на термоциклері «Analytik Jena» (Flex Cycler, Німеччина).

В клінічних дослідженнях у дітей з ЮРА в процесі стоматологічного лікування оцінювали стан твердих тканин зубів за індексами КПВз та КПВп, карієспрофілактичний ефект розраховували за індексом КПВп. Стан тканин пародонту визначали за допомогою індексів РМА %, Шиллера-Писарева (Ш-П), кровоточивості, зубного каменю, пародонтальної кишені. Гігієнічний стан ротової порожнини визначали з використанням індексів Silness-Loe та Stallard.

У ротовій рідині у дітей з ЮРА на всіх етапах лікування і проведення профілактичних заходів оцінювалися біохімічні показники ротової рідини: активність еластази, уреаз, лізоциму, аланіамінотрансферази та вміст кальцію і фосфору.

У біофізичних дослідженнях на різних етапах лікування спектроколориметричним методом проводилась оцінка запальних процесів в тканинах пародонта і слизової оболонки порожнини рота, а також виникнення і зникнення функціональної гіперемії тканин пародонта при жувальному навантаженні. Крім того, проводилась денситометрична оцінка якості кісток у дітей з ЮРА, при якій оцінювалися швидкість поширення ультразвукової хвилі, її широкосмугове затухання та індекс якості кісток. Також у дітей з ЮРА проводилась оцінка стабільності рН ротової рідини в окремих пробах, як одного з показників рівня неспецифічної резистентності в організмі і в порожнині рота.

Проведені епідеміологічні дослідження серед дітей 6-14 років з ЮРА Закарпаття свідчили про те, що у дітей з ЮРА показники КПВз, КПВп, «карієс», «видалення» і «ускладнення», індекс РМА%, показники рівня гігієни Silness-Loe і Stallard, зубного каменю, проби Шиллера-Писарева і кровоточивості значно перевищували їх аналогічні значення у дітей без ЮРА.

Проведені експериментальні дослідження на щурах показали, що препарат «Преднізолон» індукував у тварин функціональне порушення діяльності печінки, про що свідчило підвищення в сироватці крові активності аланіамінотрансферази в 1,33 рази, підвищення лужної фосфатази (ЛФ) в 1,5 рази, а також активності еластази в 1,54 рази, що свідчило про підвищення рівня запалення. В гомогенатах ясен зменшилась активність лізоциму в 1,57 рази та підвищилась активність уреаз – в 2,69 рази. В гомогенатах пульпи зубів тварин спостерігалось зниження активності лужної фосфатази і підвищення активності кислої фосфатази (КФ), що свідчить про посилення процесів демінералізації. Крім того, в стегнових кістках щурів мало місце підвищення активності еластази, КФ і зниження активності ЛФ.

Застосування лікувально-профілактичного комплексу суттєво підвищило в гомогенатах ясен щурів активність лізоциму, що перевищувала показники щурів інтактної групи. Крім того, під дією ЛПК у експериментальних щурів в гомогенатах ясен знизилась активність уреаз, що свідчить про пригнічення в них розвитку патогенної мікрофлори. Також застосування ЛПК сприяло зниженню в сироватці крові щурів активності еластази до рівня інтактної групи, а покращення стану «печінкових» маркерів (активність ЛФ і АЛТ) свідчило про нормалізацію дезінтоксикаційної функції їх печінки. В той же час застосування ЛПК дозволило підвищити активність ЛФ в пульпі зубів та знизити активність КФ, а також знизити в гомогенатах стегнової кістки щурів активність еластази, КФ та підвищити активність ЛФ, що свідчило про нормалізацію процесів мінералізації.

Генетичні чинники є основними факторами (60 %), які сприяють виникненню ЮРА. Проведені дослідження поліморфізму генів PTNP22 C1858T R620W, GSTM1 (+/0), Amelx T>C rs946252, DSPP g.49C>T, IL10 (-1082G / A), IL1b (C511T), CRB (C3872T), eNOS (4b / 4a) показали, що з наявністю порушень в них збільшується і ризик стоматологічних захворювань. Вивчення поліморфізму C1858T R620W гена PTNP22 встановило, що серед обстежених пацієнтів за поліморфізмом 1858C> T R620W гена PTNP22 переважають гомозиготи за алелем T. Мутантний гомозиготний генотип T/T був присутній у 87,5% дітей, 12,5% мали гетерозиготний генотип C/T. Порушення функції даного гену збільшує ризик розвитку різних аутоімунних захворювань.

Вивчення розподілу делеційного поліморфізму гена глутатіонтрансферази GSTM1 в досліджуваній групі дітей з ЮРА показало, що 37,5% є носіями делеційної форми генів GSTM1, що призводить до інактивації ферменту. За допомогою методу цифрової крапельної ПЛР було виявлено, що делецію (копія «0») GSTM1 мають 54% пацієнтів з ЮРА. Однак, було показано, що нульовий генотип гена GSTM1 впливає не на сприйнятливості до ЮРА, а на його тяжкість, оскільки делеція гена пов'язана із сіркопозитивністю до антитіл проти антициклічного цитрулінування пептиду (ССР) у пацієнтів з ЮРА. На

підставі даних досліджень можна припустити, що 37,5% дітей в групі потенційно можуть мати більш важку форму ЮРА.

У 62,5% дітей з ЮРА також було виявлено гетерозиготний поліморфізм T/C rs946252 гена *Amelx*, який відображає зміни в емалі, що мають відношення до механізму захворювання.

Проведене дослідження поліморфізму -1082G / A гена протизапального цитокіну IL10 у дітей з ЮРА встановило, що серед обстежених дітей переважає варіант гена IL-10-G / G (62,5%) і алель G (75%) в положенні -1082. Поліморфізм гена IL-10 може впливати на індивідуальну сприйнятливості до ЮРА. Також була проведена оцінка поліморфізму C511T гена IL-1 $\beta$  в групі дітей з ЮРА. Функціонально повноцінний алель C було виявлено у 62,5% дітей, генотип C/C – у 12,5%. У досліджуваній групі дітей носії мінорних алелей 511T гена IL-1 $\beta$  і -1082A гена IL10 потенційно мали гострий характер протікання запальної відповіді. Функціональний алель 4b гена eNOS нами виявлено у 87,5% дітей з ЮРА, мінорний алель 4a був присутній у 25% в гетерозиготному стані. Наявність поліморфізму G894T гена eNOS може стати прогностично важливою ознакою при розвитку патології тканин пародонта.

Отримані дані про генетичний поліморфізм генів дозволяють своєчасно розробляти нові ефективні методи прогнозування і лікування запально-дистрофічних змін в тканинах пародонта при ЮРА.

В основних групах дітей з ЮРА, що отримували комплексну профілактику, карієспрофілактична ефективність (КПЕ) за 2 роки спостережень склала 40,7 % у дітей 6-8 років, а в групі дітей 12-14 років – 45,1 %. В обох вікових групах за рахунок профілактики суттєво покращилися індекси РМА%, Шиллера-Писарева, кровоточивості, Silness-Loe і Stallard.

Біохімічні дослідження ротової рідини у дітей з ЮРА показали суттєвий негативний вплив ревматоїдного артриту на ступінь обсіменіння порожнини рота, рівень неспецифічного антимікробного захисту в порожнині рота і вміст мінеральних компонентів та необхідність проведення спеціальних лікувально-профілактичних заходів для нормалізації. Розроблений лікувально-

профілактичний комплекс дозволив в основних групах дітей з ЮРА 6-8 років та 12-14 років в ротовій рідині суттєво зменшити активність уреаз, еластази та аланіаміотрансферази і підвищити активність лізоциму та вміст кальцію і неорганічного фосфору, що свідчить про достатньо високу ефективність розроблених лікувально-профілактичних заходів.

Запропонований ЛПК також позитивно вплинув і на біофізичні показники твердих тканин зубів, тканин пародонта та якості кісток у дітей 6-8 та 12-14 років з ЮРА. Проведені 2 рази на рік в основних групах дітей комплексні лікувально-профілактичні заходи призвели до збільшення швидкості ультразвукової хвилі в п'ятковій кістці, показника загасання ультразвукової хвилі в п'ятковій кістці на різних частотах і, як наслідок, індексу якості кісток, що свідчить також про певне поліпшення мінералізації та структури кісткових тканин.

Одним з показників рівня неспецифічної резистентності в організмі і в порожнині рота зокрема є стабільність рН ротової рідини. Коливання величини рН ( $\Delta$ рН) в окремих пробах свідчить про нездатність компенсаторно-захисних реакцій в порожнині рота підтримувати її стабільність і, як наслідок, про зниження карієсрезистентності. Під дією лікувально-профілактичних заходів за 1 рік спостереження ця величина в основних групах дітей з ЮРА зменшилась в декілька разів, що свідчить про покращення захисних функціональних реакцій в організмі дітей.

Результати спектроколориметричних досліджень слизової ясен у дітей з ЮРА, спрямованих на стоматологічне лікування, свідчили про низьку ефективність функціонування захисно-бар'єрної системи гіалуронова кислота - гіалуронідаза і наявності глікогену, що супроводжує запальні процеси в тканинах пародонта. Під дією лікувально-профілактичних заходів через 1 рік у дітей зменшилося фарбування ясен розчином Ш-П в короткохвильовій (460 нм) і в довгохвильовій (660 нм) області видимого діапазону довжин хвиль, що свідчить про підвищення ефективності захисної бар'єрної системи слизової

ясен, зменшення концентрації глікогену в них, тобто зменшення ступеня запалення.

Під впливом механічного навантаження при жуванні в тканинах пародонта виникає функціональна гіперемія, що забезпечує ергономіку посиленої роботи клітин. Проведення в вихідному стані спектроколориметричні дослідження показали, що у більшості дітей з ЮРА під дією регламентованого жувального навантаження (ЖН) спостерігалася реакція спазмування капілярів ясен (замість їх розширення), яка змінилась в результаті проведення лікувально-профілактичних заходів в основних групах. При цьому під дією ЖН у дітей практично зникло спазмування капілярів і спостерігалася збільшення кровотоку в них, що представляло собою вже нормальну фізіологічну реакцію.

Таким чином, розроблені для дітей 6-8 та 12-14 років з ЮРА лікувально-профілактичні заходи супроводу стоматологічного лікування, які включали препарати імуномодулюючої, дезінтоксикаційної, протимікробної, антиоксидантної, мембраностабілізуючої та регулюючої мікробіоценоз дії, покращили стоматологічний статус дітей, нормалізували біохімічні показники в ротовій рідині і біофізичні показники твердих тканин зубів, тканин пародонта та якості кісток.

**Ключові слова:** діти, ювенільний ревматоїдний артрит, генетична схильність, профілактика стоматологічних захворювань.

## SUMMARY

**Dorosh I.V. Improving the diagnosis, prevention and treatment of major dental diseases in children with juvenile rheumatoid arthritis (clinical and experimental study).**

Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.22 "Stomatology" (221 – Stomatology). – State Establishment "Institute of Stomatology and Maxillofacial Surgery, NAMS of Ukraine", Odessa, 2021.

Prevention and treatment of major dental diseases in children with juvenile rheumatoid arthritis (JRA) is quite a challenge. JRA leads to slow physical development, disability, reduced life expectancy and significantly affects the dental status of children. The etiology of juvenile idiopathic arthritis is completely unknown. There are separate works on treatment of dental caries at children with juvenile rheumatoid arthritis caused by long reception of glucocorticosteroids at the same time and disturbance of metabolic processes in an organism. The role of genetic factors as well as environmental factors has been proven in the emergence of JRA.

To develop treatment and prevention measures for children with JRA living in Transcarpathia, it was necessary to conduct epidemiological studies to assess the dental situation in the region. Animal experiments to test the treatment and prevention complex on the background of modeling corticosteroid therapy, to conduct genetic studies on buccal epithelial cells in children with JRA to clarify the composition of treatment and prevention complex, as well as clinical and clinical and laboratory studies to assess its effectiveness.

Study involved children aged 6 to 14 from JRA (150 children) living in Transcarpathia and registered at the endocrinology center in Mukachevo. Children with JRA aged 6-8 years (main group - 21 people, comparison group - 17 people) and 12-14 years old (main group - 19 people, comparison group - 16 people) were selected for in-depth research. Oral rehabilitation and professional hygiene were performed in children of the comparison groups. Children of the main groups additionally received the developed treatment-and-prophylactic complex, which

included drugs of immunomodulatory, detoxifying, antimicrobial, antioxidant, membrane stabilizing and regulating microbiocenosis action.

The experiment involved 30 female rats aged 1.5 months. 10 females were an intact group that received a vivarium diet. The second group consisted of 10 females who received to reproduce the adverse effects of corticosteroids used in the treatment of JRA, prednisolone in the womb with drinking water 5mg/kg from the first days of pregnancy, as well as during lactation and two weeks with drinking water after birth . 10 female rats received prednisolone and prophylactic complex. After removal of animals from the experiment, jaws, pulp of teeth, gums, femur, blood serum were isolated to assess at different stages of the experiment indicators of dental caries, atrophy of the alveolar process, determination of alkaline and acid phosphatases, urease and lysozyme activity, elastase, alanine aminotransferase.

Genetic studies were performed by isolating DNA from buccal epithelial cells in children with JRA by a modified method with Chelex. Gene polymorphism was determined by polymerase chain reaction (PCR) with appropriate primers. Amplification was performed on a thermal cycler "Analytik Jena" (Flex Cycler, Germany).

In clinical studies children with JRA in the process of dental treatment assessed condition of hard tissues of teeth and caries-preventive effect was calculated by the index's of DMF and DMFT. The condition of periodontal tissues was determined using the indices of PMA%, Schiller-Pisarev (SH-P), bleeding, tartar, periodontal pocket. Hygienic condition of the oral cavity was determined using the Silness-Loe and Stallard indices.

In the oral liquid of children with JRA at all stages of treatment and prevention measures were assessed biochemical parameters of oral liquid: activity of elastase, urease, lysozyme, alaniaminotransferase and calcium and phosphorus.

In biophysical studies at different stages of treatment by spectrophotometric method, assessment of inflammatory processes in periodontal tissues and oral mucosa, as well as the occurrence and disappearance of functional hyperemia of periodontal tissues during masticatory load was performed. In addition, densitometric

assessment of bone quality in children with JRA was performed, which assessed the speed of propagation of the ultrasonic wave, its broadband attenuation and bone quality index. Also, in children with JRA, stability of pH of oral fluid in individual samples was assessed as indicators of nonspecific resistance level in body and in oral cavity.

Epidemiological studies among children 6-14 years of age from JRA of Transcarpathia showed that in children from JRA indicators of DMF and DMFT, "caries", "removal" and "complications", PMA% index, indicators of hygiene Silness-Loe and Stallard, tartar, Schiller-Pisarev test and bleeding significantly exceeded their similar values in children without JRA.

Experimental studies in rats showed that drug "Prednisolone" induced in animals a functional disorder of the liver, as evidenced by an increase in serum alanine aminotransferase activity by 1.33 times, an increase in alkaline phosphatase (ALP) by 1.5 times, and the activity elastase 1.54 times, which indicated an increase in inflammation. In gum homogenates, lysozyme activity decreased 1.57 times and urease activity increased 2.69 times. In the homogenates of the pulp of the teeth of animals there was a decrease in the activity of alkaline phosphatase and an increase in the activity of acid phosphatase (ACP), which indicates an increase in demineralization processes. In addition, in the femurs of rats there was an increase in the activity of elastase, alkaline phosphatase and decreased activity of acid phosphatase.

The use of treatment and prophylactic complex significantly increased activity of lysozyme in the homogenates of the gums of rats, which exceeded that of the rats of the intact group. In addition, under the action of treatment and prophylactic complex in experimental rats in the homogenates of the gums decreased urease activity, which indicates inhibition of the development of pathogenic microflora in them. Also, the use of treatment and prophylactic complex helped to reduce the serum activity of rats elastase activity to the level of the intact group, and the improvement of the "liver" markers (activity of alkaline phosphatase and acid phosphatase) indicated the normalization of the detoxification function of their liver.

At the same time, the use of treatment and prophylactic complex allowed to increase the activity of alkaline phosphatase in the pulp of the teeth and reduce the activity of acid phosphatase, as well as to reduce the activity of elastase, acid phosphatase and increase the activity of alkaline phosphatase in rat femoral homogenates, which indicated normalization of mineralization processes.

Genetic factors are the main factors (60%) that contribute to the emergence of JRA. Gene polymorphism studies of PTNP22 C1858T R620W, GSTM1 (+ / 0), Amelx T> C rs946252, DSPP g.49C> T, IL10 (-1082G / A), IL1b (C511T), CRB (C3872T), eNOS 4a) showed that with the presence of disorders in them increases the risk of dental diseases. A study of the C1858T R620W polymorphism of the PTNP22 gene found that homozygotes by the T allele predominated among patients examined for the 1858C> T R620W polymorphism of the PTNP22 gene. The mutant homozygous T / T genotype was present in 87.5% of children, 12.5% had a heterozygous genotype C / T. Dysfunction of this gene increases the risk of developing various autoimmune diseases.

The study of deletion polymorphism distribution of the GSTM1 glutathione transferase gene in the study group of children with JRA showed that 37.5% are carriers of the deletion form of the GSTM1 genes, which leads to inactivation of enzyme. Using digital drip PCR, it was found that 54% of patients with JRA have a deletion (copy "0") of GSTM1. However, it has been shown that the zero genotype of the GSTM1 gene does not affect the susceptibility to JRA, but its severity, because the gene deletion is associated with sulfur-positive antibodies against anticyclic citrullination of the peptide (CCP) in patients with JRA. Based on these studies, it can be assumed that 37.5% of children in the group could potentially have a more severe form of JRA.

Heterozygous T/C rs946252 polymorphism of the Amelx gene, which reflects changes in the enamel related to the mechanism of the disease, was also detected in 62.5% of children with JRA.

A study of the -1082G / A polymorphism of the anti-inflammatory cytokine gene IL10 in children with JRA found that the IL-10-G / G gene variant (62.5%) and

the G allele (75%) at the -1082 position predominate among the examined children. Polymorphism of the IL-10 gene may affect individual susceptibility to JRA. The C511T polymorphism of the IL-1 $\beta$  gene was also evaluated in a group of children with JRA. Functionally complete C allele was found in 62.5% of children, C / C genotype - in 12.5%. In the study group of children, carriers of minor alleles 511T of the IL-1 $\beta$  gene and -1082A of the IL10 gene potentially had an acute inflammatory response. We found the functional allele 4b of the eNOS gene in 87.5% of children with JRA, the minor allele 4a was present in 25% in the heterozygous state. The presence of G894T polymorphism of the eNOS gene may be a prognostically important sign in the development of periodontal tissue pathology.

The obtained data on genetic polymorphism of genes allow to develop in time new effective methods of forecasting and treatment of inflammatory-dystrophic changes in periodontal tissues at JRA.

In the main groups of children with JRA who received comprehensive prevention, caries prophylaxis efficacy (CPE) for 2 years of follow-up was 40.7% in children 6-8 years, and in the group of children 12-14 years - 45.1%. In both age groups, due to prevention, the PMA%, Schiller-Pisarev, bleeding, Silness-Loe and Stallard indices significantly improved.

Biochemical studies of oral liquid in children with JRA showed a significant negative impact of rheumatoid arthritis on the degree of contamination of the oral cavity, the level of nonspecific antimicrobial protection in the oral cavity and the content of mineral components and the need for special treatment measures to normalize. The developed treatment and prevention complex allowed in the main groups of children with JRA 6-8 years and 12-14 years in the oral liquid significantly reduce the activity of urease, elastase and alaniaminotransferase and increase the activity of lysozyme, calcium and inorganic phosphorus, which indicates a sufficiently high efficiency treatment and prevention measures.

The proposed complex also had a positive effect on the biophysical parameters of hard tissues of teeth, periodontal tissues and bone quality in children 6-8 and 12-14 years with JRA. Carried out 2 times a year in the main groups of children

comprehensive treatment and prevention measures led to an increase in the speed of the ultrasound wave in the heel bone, the attenuation of the ultrasound wave in the heel bone at different frequencies and, consequently, the bone quality index. about some improvement in bone mineralization and bone structure.

One of the indicators of nonspecific resistance level in the body and in oral cavity in particular is the stability of the pH of oral liquid. Fluctuations in the pH value ( $\Delta\text{pH}$ ) in some samples indicate the inability of compensatory-protective reactions in the oral cavity to maintain its stability and as a consequence, a decrease in caries resistance. Under the influence of treatment and prevention measures for 1 year of observation, this value in the main groups of children with JRA decreased several times, which indicates an improvement in protective functional reactions in children.

The results of spectrophotometric studies of the gingival mucosa in children with JRA, aimed at dental treatment, showed low efficiency of the protective barrier system hyaluronic acid - hyaluronidase and the presence of glycogen that accompanies inflammatory processes in periodontal tissues. Under the action of treatment and prevention measures after 1 year in children decreased gum staining with a solution of SH-P in the short-wavelength (460 nm) and long-wavelength (660 nm) region of the visible wavelength range, indicating increased efficiency of the protective barrier system of the gum mucosa, reducing the concentration of glycogen in them, ie reducing the degree of inflammation.

Under the influence of mechanical load during chewing in periodontal tissues there is a functional hyperemia, which provides ergonomics of enhanced cell function. Initial spectrophotometric studies showed that in most children with JRA under the action of regulated masticatory load (RML) there was a reaction of spasm of the capillaries of the gums (instead of their expansion), which changed as a result of treatment and prevention measures in the main groups. At the same time under the influence of regulated masticatory load at children spasm of capillaries practically disappeared and increase in a blood-groove in them was observed that represented already normal physiological reaction.

Thus, developed for children 6-8 and 12-14 years with JRA therapeutic and prophylactic measures to support dental treatment, which included drugs of immunomodulatory, detoxifying, antimicrobial, antioxidant, membrane-stabilizing and regulating microbiocenosis effects, improved dental status in children. oral fluid and biophysical parameters of hard tissues of teeth, periodontal tissues and bone quality.

**Key words:** children, juvenile rheumatoid arthritis, genetic predisposition, prevention of dental diseases.

## СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Дорош І. В. Біофізичні показники тканин пародонта та індексу якості кісток у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом в процесі комплексного стоматологічного лікування / І. В. Дорош, Е. М. Деньга, А. Е. Деньга // *Colloquium-journal*. – 2021. – №26(113). – С. 39-44. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
2. Деньга О. В. Стан твердих тканин зубів, тканин пародонту та рівень гігієни порожнини рота у дітей Закарпаття з ювенільним ревматоїдним артритом / О. В. Деньга, І. В. Дорош, М. І. Балега // *Colloquium-journal*. – 2021. – №18(105). – С. 66-68. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
3. Деньга О. В. Експериментальне обґрунтування лікувально-профілактичних заходів при комплексному стоматологічному лікуванні дітей з ювенільним ревматоїдним артритом / О. В. Деньга, І. В. Дорош, О. А. Макаренко // *Colloquium-journal*. – 2021. – №23(110). – С. 50-53. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
4. Деньга О. В. Стоматологічний статус дітей з ювенільним ревматоїдним артритом в процесі комплексного лікування / О. В. Деньга, І. В. Дорош // *Colloquium-journal*. – 2021. – №24(111). – С. 43-46. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
5. Деньга О. В. Оцінка генетичних маркерів амело- та дентиногенезу, про-та протизапальних цитокінів у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом / О. В. Деньга, І. В. Дорош, О. А., Т. Г. Вербицька // *Spirit time*. – 2021. – №8(44). – С. 62-65. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

6. Дорош І. В. Вплив комплексного стоматологічного лікування на ступінь обсіменіння та запалення в порожнині рота у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом / І. В. Дорош // Медичні науки: історія розвитку, сучасний стан та перспективи досліджень: міжнародна наук.-практ. конференція., Львів, 24-25 вересня 2021 р.: тези допов. – Львів, 2021. – 49-53.

7. Дорош І. В. Вплив лікувально-профілактичних заходів на біохімічні показники тканин порожнини рота та сироватки крові у експериментальних щурів на фоні кортикостероїдної терапії / І. В. Дорош // Вітчизняна та світова медицина: вимоги сьогодення: міжнародна наук.-практ. конференція., Дніпро, 8-9 жовтня 2021 р.: тези допов. – Дніпро, 2021. – 27-30.

8. Дорош І. В. Стан тканин пародонту у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом під час комплексного лікування / І. В. Дорош // Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень: міжнародна наук.-практ. конференція., Одеса, 15-16 жовтня 2021 р.: тези допов. – Одеса, 2021. – 22-26.

## ЗМІСТ

|  |    |
|--|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....   | 20 |
| ВСТУП.....   | 21 |
| РОЗДІЛ 1 ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ТА<br>СТОМАТОЛОГІЧНИЙ СТАТУС ДІТЕЙ (огляд літератури)..... | 28 |
| 1.1. Вплив ювенільного ревматоїдного артриту на стоматологічний статус<br>дітей                    | 28 |
| 1.2. Генетичні особливості патогенезу захворювання ревматоїдного<br>артриту у дітей.....           | 50 |
| 1.3. Цитокиновий статус та запальні процеси у дітей з ювенільним<br>ревматоїдним артритом .....    | 55 |
| 1.4. Системне запалення у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом (с-<br>реактивний білок).....   | 58 |
| 1.5 Розлад ангіогенезу при ювенільному ревматоїдному артриті.....                                  | 60 |
| РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....  | 64 |
| 2.1 Обґрунтування мети досліджень .....  | 64 |
| 2.2 Дизайн клінічних та експериментальних досліджень .....   | 64 |
| 2.3 Методи дослідження.....  | 66 |
| 2.3.1 Клінічні методи дослідження.....   | 66 |
| 2.3.2 Експериментальні методи дослідження.....   | 66 |
| 2.3.3 Біохімічні методи дослідження ротової рідини дітей .....                                     | 67 |
| 2.3.4 Молекулярно-генетичні дослідження .....  | 67 |
| 2.3.5 Біофізичні методи дослідження.....   | 68 |
| 2.3.6 Статистична обробка даних .....  | 71 |

|   |     |
|---|-----|
| РОЗДІЛ 3 ПОШИРЕНІСТЬ ТА ІНТЕНСИВНІСТЬ ОСНОВНИХ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ З ЮВЕНІЛЬНИМ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ.....  | 72  |
| РОЗДІЛ 4 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ НА ТВАРИНАХ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ СУПРОВОДУ КОМПЛЕКСНОГО СТОМАТОЛОГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З ЮВЕНІЛЬНИМ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ..... | 75  |
| РОЗДІЛ 5 ОЦІНКА СТАНУ ГЕНІВ У ДІТЕЙ З ЮВЕНІЛЬНИМ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ.....   | 80  |
| РОЗДІЛ 6 КЛІНІЧНА ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОФІЛАКТИКИ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ З ЮВЕНІЛЬНИМ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ.....                                 | 87  |
| 6.1 Стоматологічний статус у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом в процесі комплексного лікування .....  | 87  |
| 6.2 Динаміка зміни біохімічних показників ротової рідини у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом до та після застосування лікувально-профілактичного комплексу.....                | 93  |
| 6.3 Біофізичні показники тканин пародонта та якості кісток у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом в процесі комплексного стоматологічного лікування.....                          | 102 |
| РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ .....   | 118 |
| ВИСНОВКИ.....   | 130 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....   | 133 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....  | 134 |
| ДОДАТОК А СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ .....   | 161 |

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

|            |  |
|------------|--|
| АКТГ       | – кортизол-адренкортикотропний гормон              |
| АЛТ        | – аланінамінотрансфераза                           |
| АФК        | – активні форми кисню                              |
| АЦЦП       | – антитіла до циклічного цитрулінірованому пептиду |
| ЖН         | – жувальне навантаження                            |
| КБЕ        | – клітини букального епітелію                      |
| КПВ індекс | – «карієс», «пломба», «видалення»                  |
| КПЕ        | – карієспрофілактична ефективність                 |
| КФ         | – кисла фосфатаза                                  |
| ЛПК        | – лікувально-профілактичний комплекс               |
| ЛФ         | – лужна фосфатаза                                  |
| ЛФТ        | – лімфоїдна фосфатаза тирозину                     |
| ПЛР        | – полімеразна ланцюгова реакція                    |
| НПЗП       | – нестероїдні протизапальні препарати              |
| СНЩС       | – скронево-нижньощелепний суглоб                   |
| СРБ        | – с-реактивний білок                               |
| ТЕР-тест   | – тесті емалевої резистентності                    |
| ХГК        | – хронічний генералізований катаральний гінгівіт   |
| ХКГ        | – хронічний катаральний гінгівіт                   |
| Ш-П індекс | – індекс Шиллера-Писарева                          |
| ЮРА        | – ювенільний ревматоїдний артрит                   |
| ЮІА        | – ювенільний ідіопатичний артрит                   |
| РМА %      | – папілярно-маргінально-альвеолярний індекс        |
| ВUA        | – широкосмугове затухання ультразвукової хвилі     |
| ВQI        | – індекс якості кістки                             |
| SOS        | – швидкість поширення ультразвукової хвилі         |

## ВСТУП

### **Актуальність теми.**

Профілактика та лікування основних стоматологічних захворювань у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом (ЮРА) є достатньо складним завданням. ЮРА або ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) призводить до уповільненого фізичного розвитку, інвалідності, зменшення тривалості життя [78, 96] та суттєво впливає на стоматологічний статус дітей. Етіологія ювенільного ідіопатичного артриту остаточно невідома. Існують окремі роботи по лікуванню карієсу зубів у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом [74], обумовленим тривалим прийомом глюкокортикостероїдів при цьому і порушенням обмінних процесів в організмі.

В останній час також доведена генетична схильність організму до ЮРА [91, 155, 198]. На сьогоднішній день відомо багато генів, поліморфізми яких пов'язані з цією патологією [91]. Генетичні поліморфізми, які можуть мати більш прямий зв'язок із патогенезом захворювання, включають і мутації в генах TNFA та TRAF1. Ген TNFA кодує прозапальний фактор некрозу пухлин цитокінів (ФНП), причетних до патогенезу ЮІА, і є одною з основних цілей терапії для ЮІА та інших форм запального артриту. Поліморфізм гена IL2RA / CD25 (rs2104286), який кодує альфа-ланцюг рецептора інтерлейкіну-2, також може бути фактором ризику для ЮІА. Ген TRAF-1 кодує фактор, пов'язаний з рецептором TNF 1, регулятором на шляху TNF. Локус TRAF1-C5 на хромосомі 9 також пов'язаний з ЮІА [155].

Ймовірними причинами розвитку хвороби вважають вплив не тільки імуногенних механізмів, аутоімунних процесів, а також фактори навколишнього середовища [144, 215]. Мікробіота кишечника також є важливим фактором аутоімунних захворювань, включаючи ЮІА [101].

В деяких роботах виділяють фактори, що власне призводять до розвитку ЮРА, і фактори, що сприяють реалізації ЮРА [101, 215]. За умов існування артротропних персистуючих чинників, до яких зокрема належать деякі віруси

(ретровіруси, онкорнавіруси, парвовіруси), виникає пошкодження на рівні генома клітини.

У патогенезі ЮІА ключову роль відіграє імунна система [101, 215, 237]. Процеси аутоіmunітету і аутозапалення є генетично детермінованими і індукованими факторами зовнішнього середовища, дефектами активізації набутої і природженої імунної відповіді [101, 215]. При активному запаленні у дітей з різними варіантами ЮІА характерним є залучення практично всіх ланок імунної системи, активація клітинної і гуморальної ланки імунітету. В експерименті на щурах в умовах ад'ювантного артриту встановлені патологічні зміни в щелепно-лицевій ділянці у вигляді карієсу зубів, порушення мінералізації твердих тканин зубів, гінгівіту, пародонтиту з формуванням абсцесів, сіалоаденіту і ураження очей [12].

Тому при наявності і лікуванні стоматологічних захворювань у дітей з ЮІА необхідна розробка відповідних лікувально-профілактичних заходів, враховуючих патогенетичні особливості такої соматички, як ювенільний ревматоїдний артрит.

**Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана у відповідності із планами науково-дослідної роботи ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» «Удосконалити профілактику та лікування основних стоматологічних захворювань у пацієнтів на тлі зниженої неспецифічної резистентності, обумовленої антропогенними та біогеохімічними макро-та мікроелементозами» (Шифр НДР: НАМН 089.13 № ДР 0113U000532).

Здобувач є співвиконавцем окремих фрагментів вказаної теми.

**Мета та завдання дослідження.** Підвищення ефективності стоматологічної допомоги дітям з ювенільним ревматоїдним артритом шляхом розробки лікувально-профілактичного комплексу та клініко-лабораторного підтвердження його ефективності.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні завдання:

1. Вивчити розповсюдженість та інтенсивність основних стоматологічних захворювань в дітей з ЮРА, що знаходяться на обліку в центрі м. Мукачево.

2. В експерименті на щурах вивчити біохімічні показники гомогенатів пульпи, ясен, стегнової кістки та сироватки крові на преднізолоновій моделі ЮРА та ефективність лікувально-профілактичних заходів.

3. Провести дослідження у дітей з ЮРА поліморфізму генів PTNP22 C1858T R620W, GSTM1(+/-0), Amel T>C rs946252, DSPP g.49C>T, IL10 (-1082G/A), IL1b (C511T), CRB (C3872T), eNOS (4b/4a) та їх вплив на виникнення ювенільного артриту.

4. Оцінити стоматологічний статус дітей з ЮРА та вплив на нього розроблених лікувально-профілактичних заходів.

5. Вивчити біохімічні показники ротової рідини дітей з ЮРА при стоматологічному лікуванні з використанням лікувально-профілактичного комплексу (ЛПК).

6. Дослідити біофізичні показники ротової рідини, функціональний стан тканин пародонту та твердих тканин зубів у дітей з ЮРА в процесі комплексного стоматологічного лікування.

*Об'єкт дослідження* – порушення стоматологічного статусу дітей 6-8 та 12-14 років з ювенільним ревматоїдним артритом.

*Предмет дослідження* – патогенетичне обґрунтування профілактики ускладнень в порожнині рота у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом в процесі комплексного стоматологічного лікування.

Методи дослідження:

*клінічні* – для оцінки стоматологічного статусу дітей 6-8 та 12-14 років з ЮРА та ефективності запропонованого при цьому ЛПК;

*експериментальні на тваринах* – для вивчення механізму дії препаратів лікувально-профілактичного комплексу при моделюванні імунодефіциту;

*молекулярно-генетичні* – для прогнозу і розробки адекватної лікувально-профілактичної терапії;

*клініко-лабораторні* – для кількісної оцінки безпосередніх та віддалених результатів дії запропонованих лікувально-профілактичних заходів;

*статистичні* – для визначення достовірності отриманих результатів.

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

1. Підтверджено, що всі пародонтальні індекси і показники рівня гігієни дітей груп 6-8 і 12-14 у разі наявності ЮРА були гірше, ніж у дітей без ЮРА – індекс РМА% в 6-8-річному віці у дітей з ЮРА був в 2,7 рази вище, ніж у дітей без ЮРА, а в 12-14-річному віці – в 1,6 рази, що в середньому за двома віковими групами склало 1,98 рази; показники зубного каменю, проби Шиллера-Писарева і кровоточивості у 6-8-річних дітей з ЮРА були відповідно гірше в 6 разів, в 1,03 рази і в 12 разів. У 12-14-річних дітей з ЮРА аналогічні показники були гірше відповідно в 1,37, в 1,1 рази і в 3 рази.

2. В експерименті вперше на преднізолоновій моделі ЮРА показано позитивний вплив розроблених лікувально-профілактичних заходів на біохімічні показники гомогенатів пульпи, ясен, стегнової кістки та сироватки крові у щурів. Так, в гомогенатах ясен щурів збільшилась активність лізоциму (в 1,79 рази) та знизилась активність уреазу (в 1,74 рази), в гомогенатах пульпи зубів щурів підвищилась активність лужної фосфатази (в 1,79 рази) та знизилась активність кислої фосфатази (в 1,2 рази), а стегнових кістках щурів знизилась активність еластази (в 1,31), кислої фосфатази (в 1,65 рази) та збільшилась активність лужної фосфатази (в 1,66 рази).

3. Вперше виявлено, що у дітей з ЮРА мутантний гомозиготний генотип Т/Т гена PTNP22 був присутній у 87,5%, у 62,5% було виявлено гетерозиготний поліморфізм Т/С rs946252 гена Amelx, а 37,5% дітей в досліджуваній групі були носіями делеційної форми генів GSTM1, що призводить до інактивації ферменту. Це дозволяє своєчасно розробляти ефективні методи прогнозування і лікування запально-дистрофічних змін в тканинах пародонта дітей при ювенільному ревматоїдному артриті.

4. Вперше показано, що розроблений лікувально-профілактичний комплекс для дітей з ЮРА дозволив знизити інтенсивність ураження зубів

карієсом і досягти карієспрофілактичну ефективність 40,7 % у дітей 6-8 років та 45,1 % у дітей 12-14 років, знизити розповсюдженість запалення тканин пародонту в 1,3 рази та в 2 рази відповідно, інтенсивність запалення – в 1,73 рази та в 2,22 рази відповідно, індекс кровоточивості відносно групи порівняння – в 3 рази та в 2 рази відповідно, покращити за 2 роки індекси рівня гігієни порожнини рота – в 1,46 рази та в 1,63 рази (Silness-Loe) та в 2 рази і в 2,04 рази (Stallard) відповідно.

5. Вперше показано, що розроблений ЛПК для дітей з ЮРА дозволив за 1 рік спостережень покращити біохімічні показники ротової рідини: активність уреаз (у дітей 6-8 років – в 1,98 рази, у дітей 12-14 років – в 2,57 рази), еластази (у дітей 6-8 років – в 3,3 рази, у дітей 12-14 років – в 2,7 рази), лізоциму (у дітей 6-8 років – в 2 рази, у дітей 12-14 років – в 2,36 рази), аланінамінотрансферази (у дітей 6-8 років – в 3,04 рази, у дітей 12-14 років – в 4 рази), вміст кальцію (у дітей 6-8 років – в 1,62 рази, у дітей 12-14 років – в 1,74 рази) та фосфору (у дітей 6-8 років – в 1,35 рази, у дітей 12-14 років – в 1,49 рази).

6. Вперше показано, що під дією лікувально-профілактичних заходів, розроблених для дітей з ЮРА, були покращені біофізичні показники – у дітей 6-8 років з ЮРА збільшився показник швидкості ультразвукової хвилі в п'ятковій кістці (SOS) на 44 м/с, показник загасання ультразвукової хвилі в п'ятковій кістки (BUA) – в 2 рази, індекс якості кістки (BQI) – на 17 ум. од., знизилась величина  $\Delta pH$  більше ніж в 2 рази, зменшилась проникність слизової ясен для барвника (коефіцієнт відбиття світла збільшився на 21 % для області довжин хвиль 460 нм, на 27 % – для 660 нм). В групі дітей 12-14 років з ЮРА збільшився показник SOS (на 41 м/с), BUA (на 17 дБ/МГц) та BQI (на 17 ум. од.), знизилась величина  $\Delta pH$  (в 3 рази), зменшилося профарбовування ясен в області довжин хвиль 460 нм в 1,5 рази (на 27 %), а в області 660 нм – в 1,49 рази (на 30 %).

**Практичне значення отриманих результатів.** Патогенетично обґрунтований, розроблений та апробований в клініці лікувально-

профілактичний комплекс для дітей з ЮРА дозволяє істотно підвищити ефективність профілактики і лікування основних стоматологічних захворювань у них.

Запропонований для дітей з ЮРА лікувально-профілактичний комплекс супроводу їх стоматологічного лікування впроваджено в лікувальний процес відділу епідеміології та профілактики основних стоматологічних захворювань, дитячої стоматології та ортодонтії ДУ «ІСЦЛХ НАМН» м. Одеса, стоматологічного відділення №2 багатопрофільного медичного центру ОНМедУ м. Одеса, Львов. Матеріали дисертації включені в навчальний процес кафедри стоматології дитячого віку Одеського національного медичного університету (м. Одеса), кафедри дитячої стоматології ТЗОВ «Львівський медичний інститут» (м. Львів).

**Особистий внесок здобувача.** Автором розроблено план досліджень, визначені мета й завдання, написані статті. Автором самостійно обрані методи дослідження і написана дисертаційна робота. Експериментальні, клінічні й лабораторні дослідження виконані автором сумісно із співробітниками відділу епідеміології та профілактики стоматологічних захворювань, лабораторії біохімії, сектору біофізики ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», лабораторії «Гермедтех».

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертації представлені та обговорені на міжнародній науково-практичній конференції «Медичні науки: історія розвитку, сучасний стан та перспективи досліджень» (Львів, 2021), міжнародній науково-практичній конференції «Вітчизняна та світова медицина: вимоги сьогодення» (Дніпро, 2021), міжнародній науково-практичній конференції «Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень» (Одеса, 2021).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць, із них 5 статей (4 статті – за кордоном та 1 – в наукових спеціалізованих журналах України, рекомендованих для публікації результатів дисертаційних робіт), 3 тези доповідей на наукових конференціях.

**Об'єм і структура дисертації.** Дисертація викладена на 159 сторінках принтерного тексту, ілюстрована 50 таблицями. Складається зі вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел (247 джерел літератури, із них 151 – латиницею).

## РОЗДІЛ 1 ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ТА СТОМАТОЛОГІЧНИЙ СТАТУС ДІТЕЙ (огляд літератури)

### 1.1. Вплив ювенільного ревматоїдного артриту на стоматологічний статус дітей

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) або ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) – це аутоімунне дитяче захворювання, яке зазвичай має хронічну форму [198, 107, 55]. Термін ЮІА об'єднує терміни для подібної клінічної картини ЮРА і ювенільний хронічний артрит [198, 107]. При цьому у більшості випадків у дітей уражаються суглоби, але хвороба також може порушувати функції внутрішніх органів. У половини пацієнтів з системним ювенільним ідіопатичним артритом захворювання не проявляється у зрілому віці. Наявність захворювання до досягнення віку 16 років і артрит, що триває більше 6 тижнів, є обов'язковими критеріями для діагностики ЮІА [198, 55]. ЮІА призводить до уповільненого фізичного розвитку, інвалідності, зменшення тривалості життя [78, 96] та суттєво впливає на стоматологічний статус дітей.

У літературі частота і поширеність ЮІА варіює у широких межах в залежності від країни [107, 193, 234, 210, 214]. Поширеність оцінюється від 30 до 400 випадків на 100 000 дитячого населення. Це відповідає 2,6 - 26 нових випадків на 100 000 дітей щороку. Найбільш часто реєструється олігоартрит, який вражає більше половини пацієнтів [193, 234]. За ним слідує серонегативний поліартрит (15%), системний артрит (5 -10%), ентезит-асоційований ювенільний артрит (близько 7%) і псоріатичний артрит (4-8%).

Етіологія ювенільного ідіопатичного артриту остаточно не відома, але доведеною є генетична схильність [198, 91, 155]. На сьогоднішній день відомо більше 30 генів, поліморфізми яких пов'язані з ЮІА [91].

Генетичні поліморфізми, які можуть мати більш прямий зв'язок із патогенезом захворювання включають мутації в генах TNFA і TRAF1. TNFA кодує прозапальний фактор некрозу пухлин цитокінів (ФНП) серед первинних

прозапальних цитокінів причетний до патогенезу ЮІА та серед основних цілей терапії для ЮІА та інші форми запального артриту. Алель TNFA G-308a (rs1800629) асоціюється з ЮІА, поліморфізм гена IL2RA / CD25 (rs2104286), який кодує альфа-ланцюг рецептора Інтерлейкіну 2 також може бути фактором ризику для ЮІА. Ген TRAF-1 кодує фактор, пов'язаний з рецептором TNF 1, регулятором на шляху TNF. Локус TRAF1-C5 на хромосомі 9 пов'язаний з ЮІА [155].

Ймовірними причинами розвитку хвороби вважають вплив імуногенних механізмів, аутоімунні процеси і фактори навколишнього середовища [144, 215]. Мікробіота кишечника також є важливим фактором аутоімунних захворювань, включаючи ЮІА [101].

Виділяють фактори, що власне призводять до розвитку ЮРА, і фактори, що сприяють реалізації ЮРА [144, 215]. За умов існування артротропних персистуючих чинників, до яких зокрема належать деякі віруси (ретровіруси, онкорнавіруси, парвовіруси), виникає пошкодження на рівні генома клітини [72]. Віруси Коксакі, Епштейна - Барр, цитомегаловірусу, герпесу, парвовіруси можуть викликати хронічну вірусну інфекцію на тлі існуючого імунологічного дефекту [204]. Втім, остаточно роль інфекції у розвитку ЮРА до сих пір не доведена [144, 204]. Роль кишкової інфекції, гемолітичного стрептококу в розвитку ЮРА більшістю ревматологів не визнається [99, 192]. Водночас опубліковані дані про зв'язок ЮРА з інфекцією, викликаной *Mycoplasma pneumoniae* [144, 103]. Так, антитіла IgG до мікоплазми в діагностичних титрах у хворих на ЮРА виявляються частіше (53%), ніж в популяції [103]. Роль хламідійної інфекції в розвитку хронічного запалення в суглобах у дітей до кінця не вивчена, але близько 80% дітей з ЮРА інфіковані *Chlamydia pneumoniae* [136].

Тригерами розвитку запалення можуть бути часті гострі респіраторні вірусні інфекції, переохолодження, інсоляція, вакцинація, гормональний дисбаланс, травми суглобів, несприятливі екологічні фактори, хронічні психоемоційні стреси [144, 215]. З часом виникає хронічне запалення

синовіальної оболонки, пов'язане з гіперплазією суглобової капсули і розростанням сполучної тканини [198, 144].

У патогенезі ЮІА ключову роль відіграє імунна система [144, 215, 237]. Процеси аутоімунітету і аутозапалення, пов'язані з генетично детермінованими і індукованими факторами зовнішнього середовища дефектами активізації набутої і природженої імунної відповіді [144, 215]. При активному запаленні у дітей з різними варіантами ЮІА характерним є залучення практично всіх ланок імунної системи, активація клітинної і гуморальної ланки імунітету [237, 173]. У патогенезі ЮІА, особливо системного артриту превалюють аутозапальні механізми, зумовлені реакціями вродженого імунітету [237, 188]. Надзвичайно важливими є дефекти Т-і В-клітинних імунних реакцій, що призводять до гіперпродукції прозапальних цитокінів та широкого спектру органоспецифічних аутоантитіл, які індукують запалення і деструкцію суглобів та інших тканин організму [144, 215, 188]. За сучасними уявленнями, в патогенезі беруть участь різні клітини і ефекторні молекули імунної системи, однак ключову роль у розвитку синовіального запалення і суглобової деструкції відіграють активовані CD4 + -Т-хелперні (Т<sub>H</sub>) клітини. Вони викликають активацію В-лімфоцитів і макрофагів, а також посилення продукції прозапальних цитокінів і розвиток хронічного запалення [188].

У роботі [12] в умовах ад'ювантного артриту у лабораторних щурів лінії Вістар встановлені патологічні зміни в щелепно-лицевої ділянці у вигляді карієсу зубів, порушення мінералізації твердих тканин зубів, гінгівіту, пародонтиту з формуванням абсцесів, сіалоаденіту і ураження очей. У моделі ад'ювантного артриту в привушних залозах щурів розвиваються патологічні зміни у вигляді мукоїдного і фібриноїдного набухання міждолькової сполучної тканини, формування вираженого запального інфільтрату. В результаті розвитку дистрофічних і деструктивних процесів в екзокріноцити кінцевих відділів і епітеліоцитах протік знижується секреторна функція органу. За рахунок накопичення секрету в вивідних протоках порушується екскреторна функція залози [12].

Мікробний аналіз виявив різноманітний мікропейзаж порожнини рота у дітей з ЮІА з підвищеною кількістю бактерій родів *Streptococcus*, *Haemophilus* і *Kingella*. У здорових дітей були більш високі рівні мікробів, що належать до родів *Actinomyces* і *Corynebacterium*. Мікроби, що належать до роду *Porphyromonas* і *Rothia*, були більш численними у хворих з поліартикулярними формами ЮІА. Навпаки, *Prevotella* визначалася у дітей з ЮІА відносно рідко [140, 108].

Роль мікробіоти в розвитку патології пародонту в останні роки є предметом широкої наукової дискусії [101, 228]. При розгляді значення пародонтальних патогенів в механізмі розвитку деструктивних процесів альвеолярної кістки були сформульовані постулати щодо участі над'ясневої і під'ясневої біоплівки у формуванні тригерів-модуляторів кісткового обміну, зокрема RANKL та OPG [174, 208]. Наявність *Porphyromonas gingivalis* в біоплівці позитивно корелює з RANKL рідини ясенної борозни, а поєднання *P.gingivalis* і *Treponema denticola* - з RANKL ротової рідини. Втім пояснення даної закономірності автори не надають.

В експериментальних дослідженнях продемонстровано, що введення тваринам з *A.actinomycetemcomitans*-індукованим пародонтитом анти RANKL-антитіл призводить до гальмування резорбції кісткової тканини [232].

Має місце часте сполучення запальних процесів слизових порожнини рота та запалення передньої камери ока і склоподібного тіла у дітей з ЮІА [180]. Достатньо часто у пацієнтів з ЮРА реєструється ураження скронево-нижньощелепного суглоба (СНЩС), при якому виникає біль та скутість у щелепі [57]. На фоні запалення СНЩС виникає асиметрія росту щелеп, формується ретрогнатизм та скученість зубів. Пацієнти з ЮІА з орофациальним болем мають більш високий ступінь дисфункції щелепи, стресу, депресії, катастрофічного стану, в порівнянні з пацієнтами без неї [57].

Було досліджено, що захворювання пародонту частіше зустрічаються у дітей і підлітків з ЮІА порівняно зі здоровими однолітками. Крім того у хворих

з ЮІА частіше зустрічається карієс та гіпосалівація, аж до ксеростомії [163, 125].

Сухість у роті нерідко обумовлена поганою гігієною порожнини рота у дорослих, але рідко зустрічається у дітей. Знижений вміст кальцію і фосфору в слині, що виникає в умовах гіпосалівації, пов'язані з підвищеним ризиком карієсу зубів. Порушення кальцій-фосфорного гомеостазу є важливою ланкою патогенезу ювенільного ревматоїдного артриту, а значення порушень мінерального балансу в патогенезі карієсу зубів доведено в багатьох дослідженнях [240, 135].

При визначенні вмісту неорганічних фосфатів в плазмі крові встановлено більш виражену різницю досліджуваного показника в групі хворих [240, 221]. З урахуванням ураження органів травлення при ЮРА причиною розвитку відносної гіпокальціємії і гіпофосфатемії може бути знижене всмоктування цих елементів в кишечнику. При тривалому перебігу патологічний процес може викликати порушення мінерального обміну в емалі зубів [221, 245].

Біохімічне дослідження слини показало більш високий середній рівень інгібіторів MMP-2, MMP-8, MMP-9 і TIMP-1 в слині пацієнтів з ЮІА [162], проте статистично значуща відмінність була продемонстрована тільки в разі MMP-9 у всіх пацієнтів, а також у групі дітей зі змішаним зубним рядом (ІА MD). Відомості з літератури про рівень MMPs в ЮІА є неоднозначними. При дослідженні рівня антиоксидантів і MMP в слині пацієнтів з ЮІА виявили нижчий рівень MMP-9, MMP-2 і MMP-3 в порівнянні зі здоровими людьми. Це стосувалося пацієнтів, яких лікували і не лікували препаратами з антицитокіновою активністю, здатними пригнічувати продукцію та впливи TNF, а також пацієнтів з активним і неактивним захворюванням. Автори пов'язують цей факт із зниженням вмісту кальцію в слині у пацієнтів з ЮІА та збільшенням його антиоксидантної активності [162].

Що стосується здоров'я порожнини рота, діти надзвичайно уразливі [30, 143, 227, 84, 17, 68]. Проблема полягає не лише у більш широких аспектах гігієни порожнини рота, таких як забезпечення основних профілактичних

програм запобігання карієсу з передовим досвідом чистки зубів і здорового харчування, а також надання прикладу для дітей у формуванні хороших звичок і підходів. Діти також залежать від команди стоматологів, які надають чотири основних науково обґрунтованих профілактичних втручання: поради з чищення зубів, рекомендації по харчуванню, герметизацію фісур відповідно до національних рекомендацій, а також забезпечення лікування карієсу в разі невдачі профілактики. Всі ці заходи здійснюються одночасно на якомога високому рівні [30].

Встановлено високу поширеність карієсу і високу інтенсивність каріозного процесу у хворих на ЮРА в 7-11 років ( $90,97\%$  і  $5,21 \pm 0,25$ ) і в 12-16 років ( $92,91\%$  і  $4,87 \pm 0,26$ ) [12]. Показники не залежать від форми ЮРА і прогресують у дітей, що хворіють впродовж тривалого часу. Також виявлено високу поширеність некаріозних уражень (21,75%), хронічного катарального гінгівіту (48,42%), ексfolіативного (34,04%) і ангулярного (23,51%) хейліту, десквамативного глоситу (35,79%), складчастого язика (32,63%), хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту (15,44%), рецидивуючого герпетичного стоматиту (13,33%), хронічного гіперпластичного кандидозу (12,63%).

У хворих на ЮРА в 66,45% випадків виявлені диспропорція нижньої третини обличчя («пташине обличчя»), аномалії прикріплення м'яких тканин (48,53%), дрібний вестибулом порожнини рота (25,41%), різноманітні зубощелепні аномалії (92,51%) [12].

Встановлено високу ураженість карієсом постійних різців, яка нехарактерна для даного вікового періоду (ЮРА - 14,03%; змінний прикус - 3,47%; постійний прикус - 24,82%). Каріозний процес характеризується переважно хронічним перебігом. Визначається висока частота одночасного ураження зубів карієсом і гіпоплазією емалі (89,47% від числа хворих з гіпоплазією емалі) [5].

У пацієнтів з ЮІА нерідко реєструється знижена самооцінка, що обумовлена порушеннями зовнішнього вигляду зубів і наявністю больового симптому, болями в області щелепи, дисфункцією СНЩС [179]. Водночас

виникають умови для виникнення патології твердих тканин зуба та пародонту [13, 87, 16, 86, 147, 3]. Причинами є функціональні порушення, аномалії секреції слини, харчові звички, інвалідність з порушенням функції верхніх кінцівок і труднощі з ефективним використанням зубної щітки та інших засобів гігієни, неправильний прикус і аномальне розкриття щелепи через дисфункцію СНЩС [13, 87]. Також повідомляється, що діти з ЮІА мають підвищені дефекти емалі [210].

Пародонтит є захворюванням структури зуба, викликаним патогенними мікроорганізмами, яке пов'язане із запальною дисрегуляцією і дисфункцією зуба і пошкодженням тканин [59, 6, 18]. Тут відіграють роль прямі впливи мікробного фактору, а також фактори господаря і навколишнього середовища [59, 200]. Медіатори ліпідів, такі як ліпоксини, можуть сприяти зменшенню кількості запальних клітин і збільшення утворення нової кістки, а також регенерації системи підтримки зубів [206]. Резолвіни мають імунорегуляторний потенціал. Вони стримують бактеріальні навантаження при локальному та системному запаленні, зменшуючи вироблення цитокінів, пригнічуючи накопичення нейтрофілів і збільшуючи кількість мононуклеарних клітин і макрофагів [119]. Марезін в якості іншого ліпідного медіатора також має протизапальну дію [157]. Він пригнічує активність прозапальних цитокінів, зменшує іміграцію нейтрофілів в запалену тканину і сприяє зростанню активності макрофагів.

Хронічний пародонтит може проявлятися клінічно в різних формах [18, 175]. Патогістологічно спостерігається апікальна проліферація кишенькового епітелію з утворенням реальної кишені нижче межі емаль-цемент. Бактерії зазвичай вільно лежать на поверхні кореня і в кишені, але епітелій кишені може бути також інтенсивно бактеріально колонізованим [200]. Зміни тканин пародонта при запаленні полягають у зміні запального інфільтрату з лімфоцитів на плазматичні клітини, утворення грануляційної тканини з руйнуванням типових структур зубів, проліферації кишенькового епітелію переважно у

вертикальному напрямку і усадки альвеолярної кістки в горизонтальному або вертикальному напрямку [175, 94].

Процес руйнування, що починається з зубного нальоту, зазвичай становить від 1,5 до 2,5 міліметрів. Ширина міжзубної перегородки визначає тип резорбції кістки [59, 6, 175, 146]. У разі вузьких перегородок відбувається горизонтальна втрата кісткової тканини, в разі перегородок середньої ширини відбувається горизонтальне поглинання з початком вертикального руйнування, в разі широких міжзубних перегородок – вертикальне руйнування з утворенням кісткової кишені. Втрата кісткової маси на альвеолярній кістці окремих поверхонь зубів різна. Трансцендентні волокна знову утворюються на кожному етапі видалення зубного відсіку безпосередньо над альвеолярною кісткою, що залишилася [146].

Наявність тісного взаємозв'язку порожнини рота з різними органами і системами організму встановлено численними дослідженнями [13, 87, 16, 86, 147, 3, 77, 73, 93, 205]. Полімодальний характер уражень при ЮІА обумовлює високий ризик патології тканин пародонта [13, 87], але проблема є значно ширшою. По-перше, має місце залучення скронево-нижньощелепних суглобів, яке часто також протікає безсимптомно і може призвести до ретро- і / або мікрогнатії [159, 25, 58]. Тому можливу інфекцію цих суглобів потрібно активно шукати у всіх хворих на ЮІА. Скронево-нижньощелепний розлад (СНЩР) - це загальний термін, що включає залучення скронево-нижньощелепного суглоба, а також локалізований біль в жувальних м'язах, зниження здатності відкривати рот і жування, біль, пов'язаний з рухом нижньої щелепи під час їжі, жування або зівання, і супутні захворювання, такі як біль у вусі і головний біль [159]. У багатьох дітей з ЮІА може бути присутній СНЩС під час перебігу захворювання [159, 25]. Наслідки локального запалення в СНЩС можуть включати локальні порушення росту і, як наслідок, порушення росту нижньої щелепи. Розвиток неправильного прикусу і деформацій особи, таких як мікро- або ретрогнатая, є більш пізніми сценаріями, пов'язаними з встановленими постійними наслідками в СНЩС [58]. Щоб виявити артрит

СНЩС досить рано, щоб запобігти постійним порушенням росту і пошкодженню суглобів, важливо розпізнати всі клінічні симптоми, пов'язані з ЮРА [14]. Проблема полягає в тому, що артрит СНЩС може розвиватися з мінімальною клінічною симптоматикою, особливо у маленьких дітей, які не можуть пояснити свій біль [201, 112]. Таким чином, раннє виявлення артриту СНЩС із візуалізації ознак запалення в суглобах має важливе значення [159, 25, 58, 4].

На просторі СНД проблеми стоматологічних захворювань у дітей, хворих на ЮРА, досліджені мало. Набагато більше даних щодо зв'язку ЮРА та стоматологічної патології у дорослих [222, 129, 40, 209, 1]. В окремих публікаціях порівнюється частота виявлення карієсу та патології пародонта у дорослих, хворих на ЮРА, як при ізольованому перебігу, так й у поєднанні із синдромом Шегрена [222, 31], оскільки стан слинних залоз розглядається як одна зі сфер реалізації патологічного процесу [222, 129, 31, 46].

В роботі [169] було виявлено, що у дітей з ЮРА у порівнянні із здоровими дітьми набагато частіше виявляється зубний наліт, зубний камінь, кровотечі при зондуванні. Ці прояви корелювали із станом гігієни порожнини рота та із загальною активністю захворювання.

У роботі [43] встановлено, що показники інтенсивності карієсу зубів достовірно вище у дітей з системною формою ЮРА у віці 1-6 років на 105 %, 7-12 років – на 165 %, 13-17 років – на 143 %, а при суглобовій формі вище у віці 7-12 років на 69 %, 13-17 років – на 38 % при високій поширеності карієсу зубів у всіх групах. Показники індексу гігієни достовірно вище у дітей при системній формі ЮРА у віці 6-12 і 13-17 років на 39,08% і 80,82% і на 34,48% і 75,34% при суглобовій формі відповідно. У дітей із системною формою ЮРА показник індексу РМА і СРІ у всіх наведених вікових групах вище показників контрольної групи на 125,09%, 82,6%, 166,67% відповідно. У дітей з суглобовою формою показники пародонтальних індексів вище значень контрольної групи у віці 1-6 років на 66,92%, 7-12 років - на 54,78% і в віці 13-17 років - на 127,78% відповідно. Автором виявлено високий рівень вмісту *Streptococcus mutans* в

зубному нальоті і стимульованій слині (понад  $10^6$  КУО / мл) у дітей з ЮРА незалежно від віку. Також виявлено високий вміст *Lactobacillus* spp. в стимульованому слині у даного контингенту пацієнтів (до  $10^6$  КУО/мл). У дітей хворих на ЮРА виявлено зменшення вмісту sIgA, IgA і IgG в слині у всіх вікових групах, що говорить про зниження місцевого імунітету. При застосуванні схеми профілактики та лікування стоматологічних захворювань у дітей з ЮРА спостерігається поліпшення гігієни порожнини рота на 20,49%, зниження пародонтального індексу на 54,27% нормалізація показників вмісту карієсогенних бактерій (вміст *Streptococcus mutans* знизився на 56,03% в зубному нальоті, на 52,13% в стимульованій слині, зниження вмісту *Lactobacillus* spp. – на 81,08%, що свідчить про клінічну ефективність запропонованого підходу [43, 44].

В роботі [12] відзначається, що хронічний катаральний гінгівіт (ХКГ) у хворих, які страждають на ЮРА, перебігає із середнім ступенем інтенсивності запального процесу при задовільній гігієні порожнини рота [138]. Ознаки запалення ясен (індекси РМА, РВІ) при ХКГ у хворих на ЮРА більш виражені у хлопчиків, аніж у дівчат. Ступінь прояву клінічних ознак ХКГ у хворих на ЮРА залежить від форми і активності ревматоїдного артриту, а також медикаментозної терапії фонової патології [12].

У хворих на ЮРА в стадії компенсації в 97,87% випадків запалення ясен протікає по типу хронічного катарального гінгівіту легкого ступеня тяжкості на фоні граничних значень «задовільного» і «незадовільного» рівня гігієни порожнини рота через виражений протизапальний ефект метотрексат-терапії. Приріст захворюваності на гінгівіт у дітей 12-16 років в порівнянні з дітьми 7-11 років у хлопчиків і дівчат знаходиться на одному рівні (18,72% і 18,19% відповідно), що відображає причинно-наслідковий зв'язок у розвитку гінгівіту і ЮРА, а також нівелювання впливу гендерного фактору [12].

У хворих на ЮРА порушена функціональна активність слинних залоз: знижена швидкість саливації (на 53,85%) до рівня «гіпосіалії» і підвищена в'язкість ротової рідини (в 2,16 рази) до рівня «несприятливої». Більш виражені

зміни швидкості саливації спостерігалися у хворих 12-16 років (на 54,35%), зміна в'язкості секрету - у дітей 7-11 років (в 2,88 рази) в порівнянні з показниками контрольної групи [12].

Швидкість саливації у хворих із системною формою ЮРА на 36,36% нижче, ніж з суглобовою. У дітей, які тривалий час хворіють на ЮРА, відхилення показників значно більші в порівнянні з тими, що хворіють менше 6 років в змінному і в постійному прикусі: швидкість саливації - на 23,53% і 20,83%; в'язкість - на 18,47% і 22,61% [12].

У гіпофізарно-наднирковій системі хворих на ЮРА виявлено розбалансованість координаційного зв'язку кортизол-адренокортикотропний гормон (АКТГ): вміст кортизолу підвищений (в сироватці крові - в 2,02 рази, в ротовій рідині - в 2,86 рази), а АКТГ знижений (відповідно в 1,85 і в 1,62 рази), більш значуще при дебюті артриту більше 6 років. Саливарні рівні кортизолу і АКТГ корелюють з КПВ ( $r = 0,5$ ,  $r = -0,43$ ); АКТГ - зі швидкістю саливації і в'язкістю ( $r = 0,41$ ,  $r = -0,32$ ), що відображає зростаючу роль досліджуваних гормонів у розвитку карієсу і в гальмуванні нейрогуморальної фази регуляції слиновиділення. Розвиток гінгівіту тісно пов'язаний з підвищенням рівня саливарного кортизолу ( $r = 0,39$ ), що дає підставу розглядати гормон, як немікробний фактор запалення на місцевому рівні, а встановлений гінгівіт як прогностичну ознаку активізації системного запалення [12].

У хворих на ЮРА в період ремісії і при I ступені активності артриту за цитокіновим статусом встановлена різновекторна спрямованість загального (імунореактивність) і місцевого (імунодефіцитний стан) імунітету, яка прогресує зі збільшенням тривалості артриту і не залежить від наявності карієсу, гіпоплазії [12, 44].

Спостерігається кореляція саливарних рівнів TNF- $\alpha$ , IL-10 - з РМА ( $r = 0,26$ ;  $r = 0,3$ ); IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10 - зі швидкістю саливації ( $r = 0,5$ ;  $r = 0,27$ ;  $r = 0,39$ ;  $r = 0,26$ ); IL-1 $\beta$  - з в'язкістю ( $r = -0,39$ ), що є доказом участі імунних механізмів в розвитку патології тканин пародонта і слинних залоз. Зміна в системі молекулярних регуляторів кісткового обміну у хворих на ЮРА у

вигляді нерівномірного зниження сироваткового OPG (на 43%) і RANKL (на 9,89%) є одним із системних патогенетичних програмуючих чинників розвитку карієсу і порушення продуктивної діяльності слинних залоз, що проявляється в кореляційних зв'язках: з індексом КПВ (OPG -  $r = -0,39$ , RANKL -  $r = 0,35$ ; OPG / RANKL -  $r = -0,49$ ), швидкістю саливації (OPG -  $r = 0,27$ ; OPG / RANKL -  $r = 0,3$ ), в'язкістю ротової рідини (OPG -  $r = -0,38$ , OPG / RANKL -  $r = -0,37$ ). Порушення сигнальних механізмів гомеостатичного ремоделювання кісткової тканини у хворих на ЮРА з гінгівітом у вигляді зниження концентрації OPG в порівнянні з практично здоровими однолітками є несприятливим прогностичним фактором розвитку пародонтиту [12].

Дані щодо зв'язку патології пародонту, ЮРА та дефіциту вітаміну D опубліковані в роботах [138, 216, 233, 62]. Вітамін D відіграє важливу роль в підтримці як скелетної, так і імунної систем [138]. Так, вітамін D регулює вроджену і адаптивну імунну систему, активуючи рецептор вітаміну D, який присутній у всіх імунних клітинах [138, 216]. Дефіцит вітаміну D пов'язаний з аутоімунними захворюваннями, такими як цукровий діабет, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак та ЮІА [138]. У багатьох дослідженнях повідомлялося про відхилення від норми рівня вітаміну D у пацієнтів з ЮІА [138]. Більш того, дослідження показують, що дефіцит 25-гідроксікальциферола D негативно пов'язаний з активністю захворювання на ЮІА [61]. Дослідження на мишачій моделі ревматоїдного артриту підтвердили, що рецептор вітаміну D відіграє важливу роль в обмеженні запального фенотипу [231].

Ще один аспект проблеми – орофациальний біль при ЮІА [130, 168, 229]. Його як правило пов'язують зі стресом, психологічним розладом, дисфункцією щелепи і втратою повсякденної діяльності [130]. Інтенсивність болю, здається, є основним аспектом болю, пов'язаних з цими факторами. Крім того, системна запальна активність, мабуть, є важливим фактором, що сприяє виникненню больових відчуттів при ЮІА [130, 168]. Міалгія, ймовірно, є основною причиною орофациального болю у цих пацієнтів. При оцінці жувальної системи

при ЮІА та плануванні лікування виявляється цілком слушним враховувати стрес і системну запальну активність [229].

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) в основному використовуються в якості терапії першої лінії [181]. Доза препаратів вище, ніж вікова звичайна доза для зменшення запалення (наприклад, ібупрофен 40 мг / кг маси тіла / день). Ця доза звичайно добре переноситься дітьми. Ін'єкції суглобів глюкокортикоїдами в основному проводяться при ураженні невеликої кількості суглобів. Їх ефект може тривати від місяців до навіть років. Залежно від віку дитини ін'єкцію в суглоб зазвичай проводять під загальним наркозом. Побічні ефекти рідкісні, і найбільш поширеними є гіпопигментація шкіри або підшкірна атрофія.

Якщо ЮІА не можна контролювати за допомогою НПЗП або ін'єкцій в суглоби або якщо має місце системний поліартрит, спочатку використовуються так звані DMARD (антиревматичні препарати, що модифікують захворювання) [181, 105], особливо метотрексат. Його вводять перорально або підшкірно один раз на тиждень в дозі від 10 до 15 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла. Оскільки ефект настає тільки через 6-12 тижнів, системні глюкокортикоїди часто використовуються протягом короткого періоду часу, щоб швидше досягти ремісії.

Метотрексат, як правило, добре переноситься, але у третини дітей розвивається нудота і, можливо, блювота, що, як правило, також може відбуватися до прийому всередину або при ін'єкціях. Це може призвести до припинення терапії, навіть якщо сама терапія ефективна. Додатковий прийом фолієвої кислоти через 24 години після прийому метотрексату може зменшити цей побічний ефект. Іншим побічним ефектом є дисфункція печінки зі збільшенням трансаміназ, тому ці значення необхідно регулярно перевіряти. Через можливу тератогенність у дівчат-підлітків бажано використовувати заходи контрацепції. Близько 60% пацієнтів досягають ремісії за допомогою метотрексату, але 50% мають рецидив в перший рік.

При експериментальному артриті у щурів проведення метотрексатної терапії усуває ознаки гострого запалення ясен, в тканини привушних залоз

зменшується набряк, спостерігаються явища склерозу, формується лімфогістиоцитарна інфільтрація [12]. У лабораторних щурів з ад'ювантним артритом на фоні метотрексатної терапії зрошення рота ропою Сакського озера чинить компенсаторну (протизапальну, протинабрякову, регенеруючу, саногенну) дію [12, 33].

Біологічні препарати зробили революцію в терапії ЮІА [181, 105, 217]. Ці препарати є інгібіторами певних цитокінів. Вони представлені моноклональними антитілами або розчинними рецепторами цитокінів, або антагоністами рецепторів, які втручаються в запальний каскад [217]. Втім, складність введення, ризик серйозних опортуністичних інфекцій та ризик онкозахворювань обмежують застосування цього підходу.

У лікуванні хронічних гінгівітів при ЮРА пропонуються також різноманітні фізіотерапевтичні та бальнеологічні засоби [181, 122]. Вчені з Криму рекомендують застосовувати полімінеральні насичені розчини, а саме ропу Сакського озера у вигляді аплікації на ясна і полоскань порожнини рота хворим на хронічний катаральний гінгівіт, що страждають ЮРА. Вибір даного засобу для місцевого застосування на думку авторів є патогенетично обґрунтованим з урахуванням основного фонового захворювання, логічним складовим ланкою комплексного санаторно-курортного лікування. Застосування ропи Сакського озера дозволяє скоротити терміни лікування хронічного катарального гінгівіту, покращити гігієнічний стан порожнини рота [33].

Комбіноване застосування гальванопелоїдотерапії та полоскань порожнини рота розчином ропи дозволяє досягти у хворих на ЮРА вираженої нормалізації сполученої активності гіпофіза і кори наднирників за рівнями АКТГ і кортизолу на системному і периферичному рівнях. В системі мукозального імунітету позитивні зміни характеризуються зміною векторної спрямованості показників і компенсацією стану імунодефіциту за рівнями ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-4. Підвищення експресії при цьому OPG на 92,85% свідчить про зростання остеокласт-інгібіуючої активності в механізмі кісткового обміну [12].

Медикаментозна терапія доповнюється фізіотерапією і працетерапією для поліпшення рухливості і підтримки м'язової сили [122, 75, 41].

В роботі [83] висвітлено проблему підвищення ефективності санаторно-курортної реабілітації хворих на ЮРА на основі вивчення стану імунної й ендокринної систем та корекції виявлених порушень. Виявлено, що зміни в ендокринній системі характеризувались підсиленням секреції кортизолу, гормонів щитовидної залози, пролактину, пригніченням продукції тропних і статевих гормонів, порушенням ритму секреції мелатоніну та зниженням його добової концентрації. На основі виявлення змін з боку імунної системи підтверджено активацію Т- і В- клітинних ланок імунітету та дисбалансу співвідношення імунорегуляторних субпопуляцій (підвищення CD4+ і зниження CD8+). Комплексне санаторно-курортне лікування із застосуванням грязьових аплікацій на область уражених суглобів сприяло зменшенню проявів дисбалансу переважно в периферичній ланці ендокринної регуляції та в гуморальній ланці імунної системи, а застосування електросонтерапії - сприятливим змінам у центральній ланці ендокринної системи та в стані клітинного імунітету [83].

При застосуванні схеми профілактики та лікування стоматологічних захворювань у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом, яка містить місцеве застосування антисептичних засобів, спостерігається поліпшення гігієни порожнини рота на 20,49%, зниження пародонтального індексу на 54,27% нормалізація показників вмісту карієсогенних бактерій (вміст *Streptococcus mutans* знизився на 56,03% в зубному нальоті, на 52,13% в викликане слині, зниження вмісту *Lactobacillus spp.* 81,08%, що свідчить про її клінічну ефективність [12].

При плануванні комплексного лікування дітей з ЮРА слід враховувати високий рівень стоматологічної захворюваності у даного контингенту пацієнтів [13, 87]. При комплексному обстеженні дітей з ювенільним ревматоїдним артритом слід брати до уваги особливості мікробіоценозу порожнини рота для повноти оцінки стоматологічного статусу. У зв'язку з частим ураженням

суглобів кистей рук і скронево-нижньощелепного суглоба у дітей з ЮРА рекомендується використовувати як засіб гігієни електричну зубну щітку. У зв'язку з високим вмістом карієсогенних бактерій в порожнині рота у дітей з ювенільний ревматоїдний артрит рекомендується використовувати антисептичні полоскання з кратністю і дозуванням відповідно до віку дитини [188, 13, 246].

Впровадження схеми лікувально-профілактичних заходів у дітей з ЮРА дозволяє підвищити клінічну ефективність проведеного лікування [157, 175]. Необхідно внесення пропозицій в схему індивідуальної медико-соціальної реабілітації дітей з ЮРА щодо удосконалення надання стоматологічної допомоги даному контингенту пацієнтів.

На підставі вивчення результатів клініко-інструментального, імунологічного та морфологічного досліджень удосконалено діагностику та лікувально-реабілітаційні заходи, спрямовані на підвищення ефективності лікування, запобігання загостренням та прогресуванню ЮРА [60]. Визначено особливості перебігу ЮРА у дітей різних вікових груп. Досліджено особливості структурно-функціонального стану кісткової системи у разі ЮРА, рівні аутоантитіл щодо більшості тканинних антигенів. Представлено терапевтичний алгоритм ЮРА, який передбачає врахування диференційованої базисної терапії, нестероїдних протизапальних препаратів, глюкокортикоїдів, антирезорбтивних препаратів, форми, активності та перебігу захворювання, що запобігає загостренню патологічного процесу, значною мірою покращує прогноз у разі ЮРА. Показано доцільність призначення блокаторів циклооксигенази 2, зинаксину. Доведено високу ефективність внутрішньосуглобового введення глюкокортикостероїдів. Проаналізовано профілактичні та лікувальні комплекси за умов остеопенічного синдрому у дітей з ЮРА [60].

Іншими дослідниками запропоновані при ревматоїдному артриті чисельні профілактичні схеми, що включають антибактеріальні препарати, пробіотики, мінерально-вітамінні комплекси, різні варіанти преформованих фізичних факторів [76, 7, 156, 230, 236, 186].

В цілому, незважаючи на очевидний прогрес у дослідженні проблеми виникнення стоматологічної патології при ЮІА, стан розвитку питання залишається незадовільним.

У дітей і підлітків, які страждають на ревматоїдний артрит, показана висока ступінь поширеності основних стоматологічних захворювань. Є повідомлення про високу частоту карієсу зубів при ювенільному ревматоїдному артриті, переважання атипових форм карієсу, множинної осередкової демінералізації емалі, некроз емалі стертих форм пульпіту, порушеннях складу і властивостей слини і т.д. Так порушення мінерального обміну при ЮРА відображаються на стані твердих тканин зубів, приводячи до розвитку множинного карієсу, ерозій, інших некаріозних уражень, або обтяжують вже наявну патологію [20].

При соматичній патології знижується структурно-функціональна резистентність емалі, що обумовлює низьку стійкість твердих тканин зуба при впливі карієсогенних факторів [85]. У пацієнтів з ЮРА також може бути ураження скронево-нижньощелепного суглоба, вплив на ріст нижньої щелепи і жувальну функцію, функціональні порушення верхніх кінцівок, що впливають на чистку зубів [20, 241]. Здоров'я порожнини рота важливо, тому що неліковане стоматологічне захворювання і поганий стан ясен можуть в сукупності викликати інфекцію порожнини рота, яка буде значним фактором ризику системної інфекції, особливо коли у пацієнта пригнічений імунітет через використання кортикостероїдів.

У пацієнтів з ЮРА відзначений високий рівень інтенсивності карієсу зубів, некаріозних уражень твердих тканин зубів, підвищеної стертості зубів, гіпоплазії емалі [5, 246].

За даними авторів [15] в структурі патології твердих тканин зубів у дітей з ЮРА відзначений карієс в 92,51% випадках (n = 284), некаріозні ураження, зокрема гіпоплазія емалі (62 людини -20,19%) і патологічна стертість (6 осіб - 1,95%).

Виявлено, що у дітей з ЮРА в порівнянні з здоровими дітьми виявляється частіше зубний наліт, зубний камінь, кровотечі при зондуванні, що пов'язували із загальним поганим станом, через який порушена гігієна порожнини рота, і з загальною активністю захворювання [199].

Дослідження показують, що пацієнти з ЮРА мають більш високий рівень індексу КПВ, зубного нальоту і кровоточивості ясен, ніж у здорових дітей. Відзначається також прогресивне збільшення індексів інтенсивності карієсу і кровоточивості ясен пропорційно залученню в процес СНЦС [241]. За даними роботи [246] у пацієнтів з ЮРА є висока інтенсивність карієсу і низька гігієна порожнини рота, причому високий рівень карієсу був статистично виражений у пацієнтів у віці до 11 років. Також було виявлено, що в структурі індексів КПВ і **КПВ** переважали компоненти «К» і «В», тобто пацієнтам не проводилося консервативне лікування карієсу і його ускладнень, а видалення зубів часто було методом вибору лікування карієсу і його ускладнень.

За даними роботи [45] у пацієнтів з ревматоїдним артритом виявлено високий, що не відповідає віку, рівень інтенсивності карієсу зубів ( $19,87 \pm 0,65$ ) з переважанням в структурі КПВ видалених зубів і ускладнених форм, в 52,1% випадків вимагали хірургічного лікування. Дослідження [5] підтверджують, що у дітей і підлітків, які страждають на ревматоїдний артрит, поширеність карієсу також значимо перевищує вікові показники здорових дітей, має високий рівень і становить 92,61%. При цьому в 7-, 10- і 12-річному віці поширеність карієсу досягає 100%. Карієс характеризується високою інтенсивністю як в дитячому віці (5,08), так і в підлітковому (4,87) [5]. В роботі [43] показано, що показники інтенсивності карієсу зубів достовірно вище у дітей з системною формою ювенільного ревматоїдного артриту у віці 1-6 років на 105,26%, 7-12 років - на 165,11%, 13-17 років - на 143,59%, а при суглобовій формі вище у віці 7-12 років на 69,77%, 13-17 років - на 38,46% при високій поширеності карієсу зубів у всіх групах. Показники індексу гігієни достовірно вище у дітей у віці 6-12 і 13-17 років при системній формі ЮРА на 39,08% і 80,82% і на 34,48% і 75,34% при суглобовій формі відповідно. У дітей із системною формою ЮРА показник

індексу РМА і СРІ у всіх вікових групах вище показників контрольної групи на 125,09%, 82,6%, 166,67% відповідно. У дітей з суглобовою формою показники пародонтальних індексів вище значень контрольної групи у віці 1-6 років на 66,92%, 7-12 років - на 54,78% і у віці 13-17 років - на 127,78% відповідно [43].

Діти з ЮРА, що отримують невеликі порції їжі, частіше піддаються впливу цукру. Зазвичай при лікуванні використовуються сиропи (ібупрофен, напроксен, парацетамол), які містять високий відсоток цукру (10-80%) [185]. Ці ліки призначаються кілька разів на день і, отже, можуть збільшити ризик розвитку карієсу. Негативний ефект може бути більш значним, якщо їх приймають перед сном або вночі, коли захисні буферні і очищаючі ефекти слини знижуються, так як зменшуються потік слини [246].

У розвитку карієсу беруть участь генетичні фактори і фактори навколишнього середовища, які взаємно впливають один на одного. Їх ідентифікація і знання механізмів впливу мають важливе значення для повного розуміння сутності каріозного захворювання [242, 190]. Розвиток молекулярної біології і методів аналізу послідовностей ДНК ініціювало більш просунуті і надійні дослідження, які доводять роль спадкових ознак у виникненні карієсу зубів [238]. Дослідження генетичних механізмів в етіології карієсу охоплюють, в першу чергу, 4 основні групи генів, відповідальних за розвиток емалі, утворення і склад слини, імунологічну відповідь і вуглеводний обмін [124].

Реалізація карієсу і некаріозних уражень твердих тканин зубів у значній мірі визначається тканинної резистентністю емалі та дентину, зумовленої поліморфізмом генів *Amelx*, *DSPP*, що забезпечує можливість протистояти впливу на неї патогенної мікрофлори зубного нальоту.

Емаль це найтвердіша тканина в організмі людини. На відміну від інших мінералізованих тканин вона не містить клітин і складається головним чином з кристалів гідроксиапатиту (75%), карбонатного апатиту (12%) і невеликої кількості білків, води, ліпідів і вуглеводів. Емаль виробляють високоспеціалізовані клітини амелобласти. Тканинна резистентність емалі визначається її фізико-хімічною будовою, яке обумовлює морфологічні і

текстуральні особливості, фазовий склад, взаємне розташування і розподіл за розмірами окремих компонентів фаз, морфологію частинок і інші структурно-геометричні характеристики [149, 36, 64].

Порушення формування структури емалі залежить не тільки від зовнішніх факторів, а й значною мірою від індивідуальних особливостей організму. Індивідуальні особливості розвитку і будови емалі зубів визначаються епігенетичними факторами та генетичною мінливістю організму.

Амелогенез – це генетично контрольований процес розвитку емалі. У процесі беруть участь дві основні групи білків: амелогеніни (кодуються генами AMELX і AMELY) і неамелогеніни - Емелін (кодується геном ENAM), амелобластин (кодується геном AMBL) і туфтелін (кодується TUFT1). Ген AMELX кодує білок амелогенін (він становить 90% емалі зуба). Відомо, що мутації гена амелогеніна X (AMELX) мають вирішальне значення для контролю товщини і мінералізації емалі [191]. Дефекти в генах амелогеніна пов'язані з X-зчепленим недосконалим амелогенез, безліччю захворювань, що характеризуються гіпоплазією емалі [220].

Зв'язок між поліморфізмом гена амелогеніна і карієсом показана в багатьох дослідженнях [127, 194, 158].

Амелогенін забезпечує правильне формування і зростання кристалів гідроксиапатиту, що необхідно для додання твердості зубам і стійкості до карієсу. На ключове значення амелогеніна у формуванні емалі вказують тяжкі патологічні порушення, які спостерігаються у осіб, що несуть мутації в частині AMELX, і пов'язані з амелогенез. В роботі [194] показали, що підвищена сприйнятливість до карієсу пов'язана з аллелем Т туфтеліна (rs3790506) і аллелем С амелогеніна (rs17878486).

Морфогенез зуба, формування дентину, емалі і цементу - це строго регульовані процеси розвитку. Дентин менш мінералізований, ніж емаль, але витримує часті жувальні навантаження, підтримує зубну емаль і захищає пульпу зуба. Дефекти дентину розвитку виникають в результаті генетичних факторів або факторів навколишнього середовища. Мутації, що впливають на

гени, що регулюють диференціювання одонтобластів, продукцію білків дентинного матриксу та / або мінералізацію, призводять до спадкових дефектів дентину. Генетичні дослідження визначили етіологію багатьох форм спадкових дефектів дентину і дозволили використовувати ефективні генетичні тести для забезпечення правильного діагнозу і відповідного лікування.

У дентині зубів основні компоненти - це колаген I типу і сіалофосфопротеїн дентину (DSPP). Дентин-сіалофосфопротеїн (DSPP) має вирішальне значення для правильної мінералізації дентину зуба. Під час формування дентіноемалевого з'єднання, коли мінералізуються вихідні шари дентину і емалі, відбувається експресія білків емалі одонтобластами і білками дентину преамелобластами. DSPP тільки тимчасово експресується преамелобластами, але секретується одонтобластами в процесі освіти дентину [244]. Ген дентину сіалофосфопротеїна (DSPP) розташований на хромосомі 4q21 і кодує основний неколагенових білок в матриксі дентину. DSPP швидко розщеплюється протеазами на три основних білка: сіалопротеїн дентину (DSP), глікопротеїн дентину (DGP) і фосфопротеїн дентину (DPP) [239]. Встановлено, що мутації в гені DSPP викликають DGI типу II, III і DD типу II.

Зниження DSPP і / або неправильна мінералізація, викликана мутантним геном DSPP, може привести до дефектної мінералізації дентину. Альтернативно, накопичення мутантного DSPP в одонтобласти може призводити до пошкодження клітин і впливати на процесинг білків і / або транспортну систему під час швидкого формування матриксу дентину, особливо для білків матриксу дентину, включаючи DSPP [176].

Було показано, що у пацієнтів з ЮРА ризик розвитку пародонтиту збільшується в 1,82 рази в порівнянні з пацієнтами без ЮРА [126]. Деякі дослідження показали, що ЮРА може викликати і / або посилити пародонтит і, навпаки, пародонтит може посилювати запальний стан і підтримувати системне запалення в ЮРА [207, 142]. Ці два захворювання мають загальну етіологію і патологію [177]. У ряді робіт при ревматоїдному артриті в 100% випадків

відзначений хронічний пародонтит, переважно середнього та важкого ступеня [45]. Пародонт складається з поверхневого пародонта (вільного і прикріплених ясен) і глибокого пародонта (альвеолярна кістка, пародонтсвязки і корінцевий цемент). Захворювання пародонту діляться на гінгівіт і пародонтит. Гінгівіт - запальна реакція на бактеріальну колонізацію ділянок зубів поруч з яснами, звернемо з дотриманням гігієни та обмежується поверхневим пародонтом [88]. Дисфункція лівих і правих скронево-нижньощелепних суглобів, за даними [98] обумовлює поширеність гингивитов у дітей з ЮРА. При відсутності лікування гінгівіт іноді може привести до пародонтиту. Пародонтит - багатофакторне інфекційне захворювання, необоротно уражає глибокі тканини пародонту. Пародонтит характеризується запаленням ясен, кровотечею, втратою альвеолярної кістки, формуванням пародонтальної кишені, рецесією ясен і, в більш пізніх фазах, відбувається рухливість і втрата зубів [196]. В Європі втрата прикріплення не менше 3 мм переважає приблизно у 32,7% суб'єктів, в той час як близько 9,2% мають втрату прикріплення 5 мм і більше, і 1% 6 мм [213]. Результати дослідження [160] показують, що пародонтит у молодих пацієнтів з ЮРА може легко прогресувати до втрати зубів. Деякі фактори можуть впливати на зв'язок між ЮРА і втратою зубів, наприклад, зниження швидкості слиновиділення у пацієнтів з ЮРА [219].

Результати дослідження методом випадок-контроль, проведене в роботі [178], показало, що пародонтит не пов'язаний з ЮРА в цілому, а пов'язаний з серопозитивним ЮРА. Про внесок серопозитивності у взаємозв'язок між ЮРА і пародонтит повідомляють і інші дослідження [126, 132]. Сила зв'язку між ЮРА і пародонтит може змінюватися в залежності від алельних варіантів генів схильності [165], і ці генетичні відмінності можуть пояснити суперечливі дані про зв'язок між ЮРА і пародонтит. Запалення пародонта в поєднанні з іншими осередками запалення в організмі, зокрема, в суглобах, супроводжується активними деструктивними процесами в навкол зубних тканинах і тому вимагає більш ефективного лікування. Згідно з рекомендаціями ВООЗ,

лікування пародонтозу повинно бути невід'ємною частиною лікування ревматичних захворювань [63].

Таким чином, важливо своєчасно запобігати появі карієсу, пародонтиту і їх наслідків при ЮРА. Ці дії поліпшать загальну та якість життя та стоматологічний стан пацієнтів [235].

## **1.2. Генетичні особливості патогенезу захворювання ревматоїдного артрит у дітей**

Ювенільний ревматоїдний артрит є мультифакторіальним захворюванням, при якому взаємодія генетичної складової і факторів зовнішнього середовища зумовлює не тільки розвиток хвороби, але і її виражений клінічний поліморфізм. Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) є найбільш поширеним аутоімунним запальним захворюванням суглобів з частотою до 23 випадків на 100 000 дітей на рік [95, 182]. Дана патологія має високий ступінь інвалідизації і поєднується з позасуглобовими проявами, в тому числі в щелепно-лицевій ділянці. Неоднорідність цього захворювання передбачає, що різні фактори, ймовірно, сприяють його патогенезу. Механізми, що лежать в основі пошкодження суглобів та виникнення стоматологічної патології при ЮРА, включають в себе різні молекулярні і клітинні процеси, на які можуть впливати генетичні фактори [197]. За даними чисельних досліджень, ризик розвитку ЮРА асоційовано з носійством антигену головного комплексу гістосумісності класу II HLA-DR4 і HLA-DR1, який включає більше 20 алелей [66].

Незважаючи на те, що точна етіологія ЮРА залишається невідомою, дослідження показали, що генетичні чинники є основними факторами, які

сприяють виникненню ЮРА і оцінюються в 60% [172]. Пусковим і підтримуючим фактором у розвитку ЮРА можуть бути і осередки хронічної інфекції в порожнині рота [141]. З іншого боку, пацієнти із захворюваннями пародонту важкого ступеня мають більш високий ризик розвитку ревматоїдного артриту [131], а його прогресування призводить до швидкого розвитку запального процесу в тканинах пародонта, слизової оболонки рота, слинних залозах. В першу чергу, це генетичне недосконалість імунорегуляторних процесів. Ювенільний ревматоїдний артрит є однією з актуальних проблем сучасної дитячої ревматології та педіатрії, оскільки є найбільш поширеною патологією серед запальних ревматичних захворювань дитячого віку.

У дітей і підлітків, які страждають на ревматоїдний артрит, спостерігається високий ступінь поширеності основних стоматологічних захворювань. З іншого боку, у пацієнтів з пародонтозом в два рази частіше виявляється ревматоїдний артрит і перебіг захворювання в даному випадку більш важкий. Два захворювання можуть існувати як прояв генералізованої дисрегуляції імунних і запальних реакцій [15, 142]. Запалення пародонта в поєднанні з іншими осередками запалення в організмі, зокрема, в суглобах, супроводжується активними деструктивними процесами в навколорубних тканинах і тому вимагає більш ефективного лікування.

Запалення є центральною особливістю ЮРА, що виникає в результаті активних форм кисню (АФК), які викликають окисне пошкодження клітинних молекул, таких як ДНК і ліпіди [133]. АФК беруть участь в ЮРА, оскільки вони частіше генеруються фагоцитами в синовіальній рідині запалених суглобів під час гіпоксії-реперфузії, і вони викликають окиснення ДНК і ліпідів, що призводить до руйнування хрящів і кісток. АФК виконують ряд фізіологічних функцій в клітинах. У пероксисомах відбувається окиснення ненасичених жирних кислот. Продукти окиснення ненасичених жирних кислот є медіаторами функцій імунокомпетентних клітин. АФК беруть участь в регуляції клітинних сигналів, де вони відіграють роль вторинних месенджерів.

Підтримка фізіологічно допустимих концентрацій АФК забезпечується завдяки системі антиоксидантного захисту [42, 47, 170].

Механізм детоксикації проти продуктів АФК є складним і вимагає декількох ферментів, зокрема, глутатіон-S-трансферази (GST), яка грає ключову захисну антиоксидантну роль для клітин проти агресії АФК [109]. При перевищенні максимуму концентрації в клітці АФК індукують відповідь з боку антиоксидантного захисту. Антиоксидантна система ефективно захищає клітини від оксидативного стресу і зазвичай тільки при її недостатності або виснаженні розвиваються значні ураження клітинних компартментів. Функціонування ферментативної ланки антиоксидантної системи залежить від збалансованої активності ферментів. Пригнічення активності одного з ферментів антиоксидантної системи може призвести до надмірного накопичення АФК і деструкції клітин. Глутатіон-S-трансферази (GST) представляють собою сімейство ферментів, які метаболізують ксенобіотики II фази, що беруть участь в детоксикації та елімінації активних форм кисню, таким чином захищаючи тканини від окисного стресу. S-трансферази глутатіону виводять токсини з великої кількості екзогенних токсичних агентів, таких як канцерогени, ліки і забруднювачі навколишнього середовища. Реакція кон'югації, що каталізується GST, може утворювати менш реакційноздатні продукти, які легко виводяться. Індивідуальну схильність до різної патології пов'язують з генетичною варіабельністю ферментів, відповідальних за перетворення ксенобіотиків [47].

GST мають пероксидазну активність щодо цитотоксичних метаболітів, що утворюються при запальних реакціях, які є основною ознакою ревматоїдного артрити. Генетичні поліморфізми в GSTM1, GSTP1 і GSTT1 змінюють здатність до кон'югації ферментів і можуть бути пов'язані з активністю ЮРА [110].

За допомогою методу цифрової крапельної полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) виявлено, що делецію (копія «0») GSTM1 мають 54% пацієнтів з ЮРА [97]. Однак, показано, що нульовий генотип гена GSTM1 не впливає на

сприйнятливість до ревматоїдного артриту, а може впливати на його тяжкість, оскільки делеція гену пов'язана з сіркопозитивністю до антитіл проти антициклічного цитрулінованого пептиду (ССР) у пацієнтів з ЮРА (OR = 4,16, CI 95% = [1,17-14,7]). Цей результат узгоджується з дослідженнями в популяціях європейців [171, 187].

Дослідження генетичної складової, пов'язаної з наявністю поліморфізмів в генах ферментів, що впливають на ефективність антиоксидантної захисту в організмі хворих на ЮРА, дозволить уточнити патогенез самого захворювання, розробити оптимальну стратегію лікування, в тому числі стоматологічних захворювань, з урахуванням індивідуальності пацієнта.

Ген RTPN22 кодує лимфоїдну фосфатазу тирозину (ЛФТ) – білка, який належить до сімейства білків тирозинової фосфатази і визначається як на незрілих, так і на зрілих Т- і В-лімфоцитах. ЛФТ є потужним інгібітором антигену Т-клітинного рецептора сигнального шляху. Даний фермент регулює поріг активації Т-клітинних рецепторів, бере участь в регулюванні сигнальної трансдукції, ретранслює сигнали ззовні в ядро клітини. Ці сигнали допомагають клітині рости і ділитися, виконувати спеціалізовані функції [23]. Порушення функції даного гена збільшує ризик розвитку різних аутоімунних захворювань. Ген RTPN22 розташований на короткому плечі першої хромосоми в позиції 13.2. Він кодує синтез тирозин фосфатази - Білок, який синтезується під впливом гена RTPN22, бере участь в сигналізації, яка допомагає контролювати активність Т-клітин. Т-клітини ідентифікують чужорідні речовини і захищають організм від інфекції [111, 153].

Заміна цитозину на тимін в 620-м кодоні призводить до синтеза триптофану замість аргініну в білку LYP, що в результаті призводить до тривалої активації Т-лімфоцитів.

Частота народження мінорного аллеля 1858Т гена RTPN22 істотно залежить від етнічної приналежності. Частота гетерозигот RTPN22 1858СТ в загальній вибірці становила 26,1%, а з урахуванням регіону проживання (Білорусь) варіювала від 20,6 до 32,5%. Частота ризикового алелю 1858Т

перебувала в діапазоні 12,6-20,2% [2]. В роботі [39] показано, що для представників московської популяції частота аллеля 1858Т досягає 13%.

В роботі [166] проведено мета-аналіз зв'язку поліморфізму RTRN22 C1858Т з ревматоїдним артритом. Було проведено 18 досліджень, які в цілому включали 20344 пацієнтів з ЮРА та 21828 контрольних пацієнтів. Автори провели дослідження взаємозв'язку поліморфізму гена RTRN22 з ревматоїдним артритом в популяціях різних національностей. Метааналізи показали, що C1858Т поліморфізм гена RTRN22 пов'язаний з сприйнятливістю до ЮРА в різних етнічних групах, особливо у європейців, і Т-аллель значно більш поширений у РФ-позитивних хворих, ніж у РФ-негативних (РФ - ревматоїдний фактор).

Виявлено зв'язок поліморфізму гена у АЦЦП-позитивних (АЦЦП - антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду) хворих на ЮРА. Визначено, що поліморфізм C1858Т гена RTRN22 є геном сприйнятливості АЦЦП-позитивного ЮРА [104].

В дослідженнях [134] також був генотипований поліморфізм C1858Т гена RTRN22. Результат показав збільшення поширеності аллеля Т у пацієнтів з ЮРА в порівнянні з контрольною групою. Асоціація була виявлена, як у РФ-серопозитивних, так і у АЦЦП-позитивних пацієнтів. В ТТ гомозиготном генотипі сприйнятливість до ЮРА більш ніж в 2 рази більше, ніж в СТ.

Було доведено зв'язок гена RTRN22 у хворих з РФ-позитивним ЮРА, який був незалежний від HLA-DRB1 генотипу [152]. Показано також участь поліморфізму C1858Т гена RTRN22 в розвитку таких захворювань, як туберкульоз [164], цукровий діабет 1-го типу [226], аутоімунний тиреоїдит [145], вітіліго [224]. Генетичні дані в поєднанні з біохімічними даними припускають, що ця фосфатаза є ключовим регулятором аутоімунітету [116]. Порушення функції даного гена збільшує ризик розвитку різних аутоімунних захворювань, що суттєво впливають на стоматологічний статус хворих.

### 1.3. Цитокиновий статус та запальні процеси у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом

У розвитку і збереженні запальної відповіді при ЮРА беруть участь цитокини. Під час активного захворювання концентрація цитокінів в плазмі пацієнтів з ЮРА зростає в 2-35 разів [118]. Залежно від характеру впливу на запальний процес цитокини підрозділяються на прозапальні, які беруть участь в ініціації запалення, і протизапальні. Ключовим прозапальним цитокином є інтерлейкін-1 (ІЛ-1), основним протизапальним – інтерлейкін-10 (ІЛ-10) [82]. Центральним ознакою ЮРА є відносний дисбаланс цитокинового профілю з відносним надлишком прозапальних молекул, включаючи інтерлейкін-1, інтерлейкін-6 та фактор некрозу пухлини (ФНП- $\alpha$ ), в порівнянні з протизапальними медіаторами, такими як ТРФ  $\beta$ , ІЛ-10, ІЛ-4, які мають виражені протизапальні властивості і здатні сповільнювати суглобову деструкцію [67].

Цитокини з поліморфними генетичними послідовностями є потенційними маркерами тяжкості захворювання, так як продукти цих генів залучені в патогенез ЮРА. Відмінності в тяжкості захворювання між індивідуумами може залежати від різного рівня продукції тих чи інших цитокінів або від функціональних відмінностей, що визначаються генетичного поліморфізму в їх генах [90]. Крім того, встановлено, що поліморфні варіанти досліджуваних генів характеризується специфічністю поширення в популяціях різного походження. Клінічний поліморфізм і тяжкість захворювання не однакові у різних народів. Для генів ФНО- $\alpha$ , а також гена Іл-1В відомий цілий ряд алельних варіантів у промоторних і інтронних областях, які асоційовані з підвищеною або зниженою продукцією цитокінів, а також з розвитком. В даний час показано, що нуклеотидні заміни в гені ІЛ-1В можуть призводити до зміни характеру їх експресії. Виявлено ряд точкових маркерів високопродуцуючого варіанту гена ІЛ-1В. У осіб, які несуть два або один аллель Т (т. Е. Гомо- або гетерозиготних по високопродуцующому аллелю ІЛ-1В С (+3953) Т),

синтезується, відповідно, в 4 і 2 рази більшу кількість цього цитокіну, ніж у осіб, гомозиготних за основним С-алелей. У носіїв аллеля Т запалення протікає набагато активніше. Показано, що у хворих РА башкирської етнічної групи підвищена частота гомозиготного варіанти по високопродуктивного аллелю Т і знижена частота гетерозиготного варіанту гена ІЛ-1В (С / Т) поліморфізму типу SNP в положенні +3953 [8].

ІЛ-1 виробляється багатьма клітинами організму. Головними його джерелами в організмі є моноцити і макрофаги. Індукція синтезу ІЛ-1 може бути викликана цілим рядом біологічно активних речовин, головними з яких є компоненти клітинних стінок бактерій (ліпополісахариди і пептидоглікани), а також антигени, імунні комплекси, цитокіни, продукти клітинного розпаду [82]. Клітинами мішенями для ІЛ-1 є Т- і В-лімфоцити, макрофаги, нейтрофіли, ендотеліальні клітини, дендритні клітини, базофіли, фібробласти, остеокласти, гепатоцити і інші клітини, тобто мішенями служать клітини практично всіх органів і тканин [81].

Порушення в ІЛ-1В може призводити до пошкодження тканин і виникнення системної патології, що змінює перебіг запального процесу, порушення цитоскелетних реорганізації остеокластів [120], тобто може обумовлювати розвиток карієсу у дітей. Гени цитокінів визначають не стільки схильність до ЮРА, скільки клінічний перебіг захворювання: промоторні поліморфізм в генах ІЛ-1В, ІЛ-1Ra асоціюються з більш важкими клінічними формами ЮРА [151].

Інтерлейкін-10 (ІЛ-10) є ключовим імуносупресивної цитокіном. Джерелами ІЛ-10 є Т-хелперів-2-лімфоцити (Тх2), В-лімфоцити, моноцити / макрофаги, кератиноцити [120] який продукується широким спектром лейкоцитів, а також негематопоетических клітин [218]. ІЛ 10 продукується макрофагами, CD5 + В-клітинами, CD4 + Т-клітинами і моноцитами. При РА відзначено зниження рівня ІЛ 10 [139]. Макрофаги продукують ІЛ-10 під впливом екзогенних і ендогенних факторів, таких як ендотоксини, катехоламіни та ін.

ІЛ-10 є інгібітором запалення і цитокинового каскаду [102]. Він пригнічує синтез цитокінів Т-хелперів 1 (Тх1), хемокінів, адгезійних молекул [79], пригнічує синтез моноцитарно / макрофагальні фактора некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), ІЛ-1, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-12, гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (Г-КСФ) і ін. [120]. ІЛ-10 блокує Т-клітинну відповідь на специфічні антигени і пригнічує костимуляторних активність макрофагів, одночасно цей протизапальний ефект знижується активацією В-клітинної проліферації і посиленням експресії молекул головного комплексу гістосумісності (МНС) II класу [102]. ІЛ-10 посилює ріст огрядних клітин, В-клітинну проліферацію і секрецію імуноглобулінів. ІЛ-10 є захисним для ендотелію судин, т. К. Він послаблює ефекти ангіотензину II, активованого продуктами оксидативного стресу, і відновлює активність синтази оксиду азоту, пригніченою індукторами ендотеліальної дисфункції [80].

На ранніх стадіях розвитку ЮРА в синовіальній тканині спостерігається гіперекспресія мРНК таких цитокінів, як ФНО-  $\alpha$ , ІЛ 10, 15, 1 $\beta$  і ІФН  $\gamma$ , на більш пізніх стадіях РА в синовіальній тканині визначається підвищена концентрація ФНП  $\alpha$ , ІЛ 6, 1, ВЕФР [67]. Дослідження показали, що є взаємозв'язок ЮРА з ІЛ-10 мікросателіти і асоціація -1082 поліморфізму з ерозіями суглобів. Поліморфізм промотора гена ІЛ-10 асоційований з ювенільний ЮРА. Масштабне дослідження ECRAF, дозволило виявити взаємозв'язок ІЛ-10 локусу з розвитком ЮРА [106].

Вивчення зв'язку між поліморфізмом гена ІЛ-10 і індивідуальною сприйнятливостю до ЮРА не привело до однозначних результатів. Чи не виявлено істотного зв'язку у чеського і Іранського населення [121, 154]

Навпаки, в роботі [183] була продемонстрована значно підвищена частота нізкоекспресіруючого генотипу ІЛ-10 -1082 А / А в німецькій популяції у пацієнтів з ЮРА.

В роботі [137] було виявлено значне збільшення поширеності нізкоекспресіруючого генотипу ІЛ-10 -1082 у британських пацієнтів з ЮРА.

Виявлено відмінності в розподілі генотипу СС ІЛ-10 (С-592А), пов'язаного з високим рівнем продукції ІЛ-10. Гомозиготний стан алелі С в фенотипі хворого ЮРА, забезпечуючи високий рівень продукції ІЛ-10, сприяє гарній ефективності терапії препаратом інфліксімаб. Навпаки, генетично детермінований низький синтез ІЛ-10 асоціюється з низьким відповіддю на проведену терапію. Гетерозиготні генотипи з наявністю алелей генів, що визначають високу і низьку продукцію цитокінів ІЛ-10, TNF-а, сприяє формуванню небажаних реакцій. З високою вірогідністю побічні реакції формуються у пацієнтів з агресивним ЮРА, обумовленим високою продукцією TNF-а та низької ІЛ-10 [38].

#### **1.4. Системне запалення у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом (с-реактивний білок)**

Маркером системного запалення є с-реактивний білок (СРБ). СРБ є сироватковим маркером запалення або інфекції і діє шляхом зв'язування з хімічною речовиною (фосфохоліном), виявленим на поверхні відмерлих клітин (і деяких типів бактерій), щоб активувати імунну систему. Жирові клітини виділяють фактори, які стимулюють печінку до вироблення СРБ, і рівні сироватки більше 10 мг / л зазвичай вважаються показовими для інфекційного або запального процесу. Після запального стимулу рівні СРБ в сироватці можуть перевищувати базовий рівень в 500 разів, тому СРБ використовується у всіх медичних областях для діагностування запалення і інфекції. Хоча пацієнти з хронічними запальними захворюваннями, такими як ревматоїдний артрит, мають підвищені рівні СРБ, рівні СРБ все ще сильно варіюються. Деякі дослідження припускають, що можуть бути генетичні варіації СРБ, які визначають величину відповіді СРБ в гострій фазі, відкриття, яке має важливі клінічні наслідки: пороги СРБ використовуються в якості діагностичного компонента формальних клінічних алгоритмів і грають важливу роль в процесі

прийняття рішення лікарем при діагностиці запального захворювання і виборі варіантів лікування. Генетичні варіанти в локусі СРБ впливають на низькі базальні рівні С-реактивного білка в сироватці у практично здорових людей [115, 123].

Однонуклеотидні поліморфізм (SNP) в гені СРБ пов'язані з базовими концентраціями СРБ і величиною острофазового підвищення рівнів СРБ при активному запаленні [128]. Алельний варіант 3 поліморфізму С3872Т гена СРБ супроводжується високою продукцією СРБ і активацією макрофагально-моноцитарній системи. Мінорний алель rs1205 (С3872 Т) пов'язаний зі зниженням базального рівня СРБ [100]. Гомозиготність мінорного алеля (генотип ТТ) пов'язана з 50% зниженням СРБ з 16,7 до 8,4 мг / л, що відповідає аналогічному зниження на 40% [203]. Генетичні варіанти, що впливають на базальний рівень СРБ, також впливають на величину підвищення гострої фази рівня СРБ при активному запаленні. Рівень цього маркера завжди підвищений і у пацієнтів із захворюваннями пародонта.

Однак широке клінічне застосування вимірювання СРБ пов'язано не з його низьким рівнем варіації в межах базального діапазону, а з високими рівнями при гострофазовій відповіді. Рівні СРБ в сироватці більше 10 мг/л зазвичай вважаються ознакою інфекційного або запального процесу [195]. Експресія СРБ швидко збільшується після запального стимулу, що призводить до рівня сироватки, який може перевищувати в 500 раз базовий рівень. Це робить СРБ ідеальним маркером для діагностики і моніторингу запальних процесів. СРБ є одним з біомаркерів для діагностики та оцінки активності захворювання при ЮРА. Дослідження з пацієнтами ЮРА показали тісний зв'язок між високим рівнем СРБ і погіршенням симптомів захворювання [161]. При вивченні двох незалежних груп з ревматоїдним артритом з Великобританії та Нової Зеландії дослідники виявили, що загальні генетичні варіанти в локусі СРБ були пов'язані з гострою фазою СРБ в сироватці в обох групах пацієнтів, що призводило до приблизно 3,5-кратному зміні очікуваного СРБ в сироватці між носіями двох загальних варіантів СРБ. Підвищений рівень СРБ часто

діагностується і у пацієнтів з хронічним пародонтитом. Виявлено зв'язок між вивченими поліморфізмом rs1205 СРБ і схильністю до хронічного пародонтиту. Рівні СРБ були найвищими у пацієнтів з хронічним пародонтитом, що несуть генотипи СТ, і найнижчими у пацієнтів з гомозиготами (СС або ТТ) по rs1205 [247].

### **1.5 Розлад ангиогенезу при ювенільному ревматоїдному артриті**

Значну роль у багатьох патофізіологічних процесах в т.ч. і при ЮРА грає оксид азоту (NO) [37]. NO - первинний фізіологічний трансмітер, який синтезується переважно ендотелієм і діє як довгостроковий гомеостатический фактор шляхом пригнічення експресії прозапальних генів і протизапального інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) [148].

Регуляторна дія оксиду азоту в організмі забезпечується його генерацією з L-аргініну, що каталізує ізоформами NO-синтази (NOS) [223]. Показано, що фізіологічні концентрації NO відіграють важливу роль в регуляції функцій імунної системи, ендотелію судин, нейротрансмісії, підтримці гемостазу. У той же час, недостача, як і надлишок NO можуть викликати ряд патологічних станів [150]. Продукція NO залежить від активності ендотеліальної NO-синтази (eNOS).

ЮРА залежить від ендотеліальної дисфункції, яка характеризується підвищеною експресією продуктів прозапальних генів і високою проникністю. Як наслідок, дисфункціональний ендотелій не може ефективно запобігати активації лейкоцитів і їх трансміграції до місця запалення, незалежно від його місця розташування. Біодоступність оксиду азоту має вирішальне значення для функції ендотеліальних клітин, в присутності обмеженої надходження NO виникає ендотеліальна дисфункція [114]. NO є важливим вторинним посередником для швидкої реакції судин на різні фізіологічні подразники. Більш того, NO діє як довготривалий гомеостатический фактор, пригнічуючи

експресію прозапальних генів в ендотеліальних клітинах, проліферацію клітин гладких м'язів судин і активацію резидентних лейкоцитів [148].

Розлади ангіогенезу і запальний процес все частіше розглядають як основні механізми суглобової деструкції при ЮРА [212].

У фізіологічних умовах NO в ендотеліальних клітинах продукується синтазою оксиду азоту 3 (NOS3). Отже, активність і експресія цього ферменту мають вирішальне значення для функції ендотеліальних клітин. При судинному запаленні експресія NOS3 знижена. Основними стимулами для підтримки експресії NOS3 в таких умовах є напруга ламінарного зсуву і інтерлейкін-10 (IL-10) [117]. Експресія ферменту також залежить від генетичних факторів. Поліморфізм 4b / 4a гена NOS3 обумовлений наявністю 5- або 4-кратного тандемного повтору 27 пар нуклеотидів в інтроне 4. Частий в популяції варіант містить 5 повторів (позначається як 4b), мутантний варіант містить 4 повтору (4a або Del). Показано, що 4a/4a генотипу відповідає максимальний рівень базального NO, тоді як при 4b/4b генотипі рівень NO приблизно в 2 рази нижче, а гетерозиготи 4B / 4a займають проміжне положення [243].

У разі поліморфізму 4a / 4b носії мінорного аллеля 4a мали нижчі значення активності 28-суглобових захворювань. За даними [113] поліморфізм гена eNOS асоційований не з сприйнятливістю до ЮРА, а з активністю захворювання, і мінорні аллели є показниками кращого клінічного перебігу.

Останнім часом значна увага приділяється вивченню метаболізму NO, який є медіатором апоптозу клітин синовіальної рідини в патогенезі ЮРА. У хворих з ЮРА NO сприяє імунному захисті організму, виконуючи роль імунорегуляторів, що обумовлено дією цитокінів. З прогресуванням захворювання концентрація NO підвищується, що призводить до його цитотоксичної дії і ускладненого перебігу ЮРА [184]. Опосередкована eNOS продукція NO також бере участь в патогенезі запальних захворювань пародонту, який включає інгібування циклооксигенази, регуляцію активності остеобластів, профілактику адгезії лейкоцитів, вивільнення супероксидних аніонів від лейкоцитів і придушення проліферації Т-клітин. Таким чином, у

розвитку патології тканин пародонта у пацієнтів з ЮРА, певне значення може мати наявність поліморфізму 4b / 4a гена eNOS, що може стати прогностично важливою ознакою у формуванні груп ризику.

Стоматологічна оцінка і увага до гігієни порожнини рота стають все більш важливою частиною клінічного лікування пацієнта з ревматоїдним артритом. Більш пильна увага до здоров'я порожнини рота у всіх пацієнтів поліпшить якість життя і вирішить проблеми, які в даний час визнані важливими при ревматоїдному артриті.

### ***Висновки до розділу 1:***

- бракує фундаментальних досліджень особливостей патогенезу різних клінічних форм ЮРА, та відповідно залишаються недостатньо обґрунтованими існуючі профілактичні схеми, спрямовані на зменшення ризику виникнення патології твердих тканин зуба та пародонту;
- дослідження показали, що генетичні чинники є основними факторами, які сприяють виникненню ЮРА і які оцінюються в 60%;
- відповідно до рекомендацій ВООЗ, лікування пародонтозу при ЮРА повинно бути невід'ємною частиною лікування ревматичних захворювань;
- цитокіни з поліморфними генетичними послідовностями є потенційними маркерами тяжкості захворювання, так як продукти цих генів залучені до патогенезу ЮРА;
- дослідження пацієнтів з ЮРА показали тісний зв'язок між високим рівнем СРБ і погіршенням симптомів захворювання;
- у розвитку патології тканин пародонта у пацієнтів з ЮРА певне значення може мати наявність поліморфізму 4b / 4a гена eNOS, що може стати прогностично важливим ознакою у формуванні груп ризику;
- вивчення молекулярно-генетичних маркерів схильності до розвитку аутоімунних захворювань представляють одну з найактуальніших проблем педіатрії у зв'язку з їх високою поширеністю, труднощами ранньої діагностики,

швидкою інвалідацією і істотним зниженням якості життя пацієнтів. Дані дослідження також важливі для підвищення ефективності лікування захворювань порожнини рота і розробки відповідних програм профілактики при ревматоїдному артриті.

## РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1 Обґрунтування мети досліджень

Наявність ювенільного артрити до досягнення віку 16 років та його тривалість більше 6 тижнів є обов'язковими критеріями для діагностики ювенільного ідіопатичного артрити (ЮІА) або ювенільного ревматоїдного артрити (ЮРА) [54, 202, 56]. Ювенільний артрит призводить до уповільненого фізичного розвитку, інвалідності, зменшення тривалості життя та суттєво впливає і на стоматологічний статус дітей [32]. Тому розробка профілактичних заходів при стоматологічному лікуванні дітей з ювенільним артритом є актуальним завданням сучасної стоматології [16, 59, 65].

### 2.2 Дизайн клінічних та експериментальних досліджень

*В епідеміологічних дослідженнях* приймали участь діти від 6 до 14 років з ЮРА (150 дітей: 80 – група 6-8 років, 70 – група 12-14 років), які проживають в Закарпатті та знаходяться на обліку в ендокринологічному відділенні в обласній дитячій лікарні м. Мукачево. При цьому оцінювався стоматологічний статус дітей, який включав оцінку стану твердих тканин зубів, тканин пародонту та стан гігієни порожнини рота.

*В поглиблених клінічних дослідженнях* брали участь 2 вікові групи дітей з ЮРА – віком 6-8 років (основна група – 21 осіб, група порівняння – 17 осіб) та 12-14 років (основна група – 19 осіб, група порівняння – 16 осіб). Діагноз встановлював педіатр, який назначав базову терапію за стандартами лікування ЮРА. У дітей груп порівняння проводилася санація порожнини рота та професійна гігієна. Діти основних груп додатково отримували розроблений при ЮРА лікувально-профілактичний комплекс (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

**Лікувально-профілактичний комплекс для дітей 6-8 та 12-14 років із ювенільним ревматоїдним артритом**

| <b>Використані препарати</b>   | <b>Дозування</b>   | <b>Терміни застосування</b>                 | <b>Механізм дії</b>                               |
|--|--|---|---|
| «Ісміжен»  | 1 таблетка на добу під язик  | по 10 днів впродовж 3 місяців 2 рази на рік | імуномодельючий                                   |
| «БиоГая ПроДентис»   | 1-2 пастилки після чистки зубів щоденно                              | 10 днів 2 рази на рік                       | нормалізує мікробіоценоз                          |
| «Алфавіт Школяр 7-14 років»  | по 1 таблетці кожного виду (№1, №2, №3) один раз на добу під час їжі | 1 місяць 2 рази на рік                      | комплекс мікроелементів та вітамінів              |
| «Атоксіл»  | 1 саше / 50-100 мл води 3 рази на день                               | 10 днів 3 рази на рік                       | дезінтоксикаційна, протимікробна дія              |
| «Коллаген пептиды UP 5000, Collagen Peptides, California Gold Nutrition, морський з гіалуроновою кислотою і вітаміном С, без запаху» | 1 ст. л. порошку на 1 стакан води за 1 годину до прийому їжі         | 10 днів 3 рази на рік                       | при порушеннях колагенуутворення                  |
| «Квертицин»  | 1 г / 100 мл води 2 рази на добу                                     | 2 місяці 2 рази на рік                      | Адаптоген, антиоксидант, мембраностабілізуюча дія |
| «Квертулідон-гель»   | місцево у вигляді аплікацій  | 10 днів 3 рази на рік                       | Регуляція мікробіоценозу в порожнині рота         |
| зубна паста «R.O.C.S. kids»  | 1 раз на добу (вранці)   |   | профілактика карієсу                              |
| зубна паста «R.O.C.S. teens»   | 1 раз на добу (ввечері)  |   | нормалізація мікрофлори порожнини рота            |

При цьому в початковому стані, через 6, 12 та 24 місяці оцінювалися у дітей чотирьох груп стоматологічний статус, а також в процесі лікування оцінювалися біохімічні показники ротової рідини, функціональний стан мікрокапілярного русла тканин пародонту та бар'єрного захисту слизової

порожнини рота, а також проводилися генетичні дослідження на клітинах букального епітелію

В експерименті було задіяно 30 самок щурів віком 1,5 місяці. 10 самок склали інтактну групу, яка отримувала дієту віварія. Другу групу склали 10 самок, що отримували для відтворення негативного впливу кортикостероїдів, що застосовуються при лікуванні ЮРА, преднізолон в утробі матері з питною водою 5 мг/кг з перших днів їх вагітності, а також в період лактації та два тижні з питною водою після народження [9]. 10 самок отримували преднізолон та профілактичний комплекс.

Після умертвіння 1,5-місячних тварин виділялися щелепи, пульпа зубів, ясна, стегова кістка, індексів Silness-Loe та Stallard [92].

## 2.3 Методи дослідження

### 2.3.1 Клінічні методи дослідження

Стан твердих тканин зубів оцінювали за індексами КПВз та КПВп. Карієспрофілактичний ефект, який відображає ступінь зниження інтенсивності ураження зубів карієсом в основній групі в порівнянні з групою порівняння, розраховували за індексом КПВп за формулою:

$$\text{Редукція карієсу} = 100 - \frac{\Delta\text{КПВп}^{\text{осн}} \cdot 100}{\Delta\text{КПВп}^{\text{порів}}} \% \quad (1)$$

Стан тканин пародонту визначали за допомогою індексів РМА, %, Шиллера-Писарева (Ш-П), кровоточивості, зубного каменю, пародонтальної кишені. Гігієнічний стан ротової порожнини визначали з використанням індексів Silness-Loe та Stallard [92].

### 2.3.2 Експериментальні методи дослідження

В щелепах тварин визначали карієс та ступінь атрофії альвеолярного відростку методом біометрії для визначення лінійних розмірів оголення коренів

молярів [10].

Активність лужної (ЛФ) та кислої фосфатаз (КФ) визначали в пульпі зубів та стегновій кістці [50]. В яснах тварин визначались активність уреазы та лізоциму, а в сироватці крові – активність еластази, лужної фосфатази та аланінамінотрансферази (АЛТ) [19].

Тканини ясен тварин для біохімічних досліджень висікали загальноприйнятим методом, ретельно промивали холодним 0,85 % розчином NaCl, висушували фільтрованим папером, зберігали до дослідження за температурою  $-10^{\circ}$  С. Гомогенати пульпи готували на 0,85 % фізіологічному розчині NaCl з розрахунку 5 мг матеріалу на 1 мл розчину. Гомогенати ясен готували з розрахунку 20 мг/мл 0,05 М буфера трис – HCl, рН 7,5. Гомогенати стегнової кістки готували з розрахунку 75 мг/мл 0,1 М цитратного буфера, рН 6,1.

### 2.3.3 Біохімічні методи дослідження ротової рідини дітей

У змішаній нестимульованій ротовій рідині дітей з ЮРА на початковому етапі дослідження, через 3 місяці, 6 місяців і 1 рік були проведені дослідження активності лейкоцитарного ферменту еластази, що відображає ступінь запальних процесів в порожнині рота [49]. Для оцінки ступеня обміненія порожнини рота визначали активність уреазы, яка синтезується умовно-патогенною мікробіотою [11]. Також визначалася активність лізоциму, що виконує ключову роль в системі антимікробного захисту ротової порожнини [52]. Крім того, визначався вміст мінеральних компонентів (кальцій та фосфор) та активність «печінкового» маркеру аланінамінотрансферази (АЛТ) [19].

### 2.3.4 Молекулярно-генетичні дослідження

Механізм, що лежить в основі пошкодження суглобів та тканин пародонта при ЮРА, включає в себе різні молекулярні і клітинні процеси, на які можуть впливати генетичні чинники. Було обстежено 16 дітей з ювенільний

ревматоїдним артритом. Всі діти проходили комплексне обстеження основного захворювання (ювенільний ревматоїдний артрит) і стоматологічного статусу за єдиною схемою.

Виділення ДНК з клітин букального епітелію проводили за модифікованою методикою з Chelex [211]. Поліморфні варіанти гена глутатіон-S-трансферази M1 GSTM1, N / del (+) / (0) визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з відповідними праймерами. Алельні варіанти генів ApeI T> C rs946252, IL10 (-1082G / A), IL1b (C511T), CRB (C3872T) оцінювали методом алель специфічної ПЛР (набори «SNP-експрес-ЕФ» НПФ «Літех», Росія). Поліморфізм гена DSPP g.49C> T визначали ПЛР-ПДФР, обробляючи амплікони рестриктазою BspR1. PTNP22 C1858T 620W генотипували ARMS-PCR. Ампліфікацію проводили на термоциклері «Analytik Jena» (Flex Cycler, Німеччина). Амплікони візуалізували методом електрофорезу в 2%-му агарозному гелі.

### 2.3.5 Біофізичні методи дослідження

Існуюча для оцінки запальних процесів в тканинах пародонта і слизової оболонки порожнини рота проба Шиллера-Писарева (Ш-П) заснована на реакції фарбування ясен за рахунок реакції йодного розчину з глікогеном. За ступенем фарбування розрізняють негативну пробу (солом'яно-жовте забарвлення), слабкопозитивну (світло-коричневе) і позитивну (темно-буре). Недоліком вказаного тесту є занижена його інформативність, обумовлена суб'єктивністю при оцінці результатів. При цьому аналіз динаміки зміни запальних процесів ускладнений через відсутність кількісного показника, що особливо важливо при тривалому спостереженні, а також при проведенні планово-профілактичних заходів.

Використаний нами метод [70] заснований на спектроколориметричній оцінці запалення слизової пародонту з використанням розчину проби Ш-П, яка дозволяє розділити забарвлення слизової пародонта, пов'язаної з реакцією йоду з глікогеном, що дає темно-буре забарвлення і зміщує основний максимум коефіцієнта відбиття світла в область довжин хвиль 660 нм, і забарвлення ясен з

самим йодним розчином, пов'язане з високою проникністю епітелію (максимум – 460 нм). Цей метод досліджень і діагностики слизової порожнини рота дозволяє досить чітко розділити зазначені два механізми її фарбування і отримати кількісні колірні характеристики, пов'язані як з проникністю сполучної тканини пародонту, так і наявністю в ній глікогену.

При жуванні під впливом механічного навантаження в тканинах пародонта виникає функціональна гіперемія, що забезпечує ергономіку посиленої роботи клітин. Ця гіперемія по тривалості і величині залежить від функціонального стану судин пародонта, величини і тривалості навантаження [53]. Ряд авторів вважає доведеним той факт, що функціональна гіперемія в пародонті відповідає метаболічній теорії, згідно з якою при навантаженні на тканину або орган зростає концентрація метаболітів, в основному гістаміну і гістаміноподібних речовин, які забезпечують розширення мікросудин. При цьому метаболіти повинні викликати, дратуючи тканинні рецептори, збудження вазомоторного центру, що забезпечує компенсаторну констрикцію великих судин. Це ще більше збільшує кровонаповнення мікроциркуляторного русла. Підвищена концентрація виникання вазоактивних метаболітів зберігається до тих пір, поки зберігається «сигнал-навантаження», тобто при зникненні необхідності підвищених енергетичних затрат клітин тканин пародонта кровонаповнення мікросудин має зменшуватися. Виникнення і зникнення зазначеної функціональної гіперемії тканин пародонта при жувальному навантаженні (ЖН) є сумарним результатом стану клітин, їх здатності реагувати на зовнішні чинники, стану капілярів і тонуусу стінок судин, адекватної вазомоторної реакції.

У нашому дослідженні в якості ЖН використовувалася жувальна гумка «Orbit» без цукру протягом 10 хвилин [71]. Дослідження включали оцінку спектроколориметричним методом функціональної гіперемії тканин пародонта, що виникає під дією ЖН. При цьому визначався у видимій області спектра коефіцієнт відбиття світла слизової ясен з розрахунком її колірних параметрів. У запропонованому методі функціональна гіперемія і її зняття оцінювалися за

змінюю колірних параметрів ясен, що визначаються кровонаповненням її обмінних капілярів.

Спектр зелено-блакитної області видимого світла характеризує наповнення (гіперемію) венозної капілярної системи ясен, так як гемоглобін у відновленій формі поглинає ці довжини хвиль менше, ніж оксигемоглобін, а в червоно-помаранчевій – наповнення артеріальної системи (оксигемоглобін), включаючи обмінні капіляри [89]. При цьому збільшення колірної яскравості у відповідних областях довжин хвиль (збільшення коефіцієнта відбиття) характеризує зменшення застійних явищ у відповідних кровоносних системах і навпаки. В наведених вище дослідженнях використувався модернезований спектроколориметр «Пульсар» [70].

В нашому дослідженні визначалися також основні денситометричні показники якості кісток у дітей з ЮРА в процесі їх комплексного стоматологічного лікування. Порушення при ЮРА в організмі обмінних процесів, мікросудинних і макросудинних ускладнень при цьому, сприяють порушенню і кісткового метаболізму. Якість кісткових тканин визначається їх мікро- і макроархітектонікою, мінералізацією матеріалу і колагеновими зв'язками, що визначає і її механічні властивості. Швидкість поширення ультразвукової хвилі (SOS) в кістці залежить, перш за все, від щільності кісткової тканини і її мінералізації. Широкозмугове затухання ультразвукової хвилі (BUA) визначається, в першу чергу, розсіюванням і відбиттям хвилі в кістці, що пов'язано з її структурою та архітектонікою. В повноцінній кістці більш високочастотні коливання ультразвуку загасають сильніше, ніж низькочастотні коливання, так як довжина хвилі їх наближається до розмірів існуючих структурних параметрів кістки і вони сильніше розсіюються і відбиваються, ніж більш довгохвильові низькочастотні хвилі, які здатні за рахунок дифракції огинати кісткові трабекули. Інтегральною характеристикою цих процесів є індекс якості кістки (BQI). Дані дослідження проводилися за допомогою денситометра «Sonost 2000» [225].

Оцінка стабільності рН ротової рідини ( $\Delta$ рН), як один з показників рівня неспецифічної резистентності в організмі і в порожнині рота зокрема, проводилася за методом [24]. Запропонований метод заснований на тому, що коливання величини рН ( $\Delta$ рН) в окремих пробах є представницькою характеристикою нестабільності гомеорезісу і нездатності організму підтримувати кислотно-лужну рівновагу в порожнині рота. При цьому значення величини  $\Delta$ рН, що лежать в інтервалі 0,2-1,0, відповідають, зазвичай, низькій карієсрезистентності в порожнині рота, а значення 0,01-0,1 – високій карієсрезистентності. Для оцінки величини  $\Delta$ рН у кожного пацієнта брали п'ять проб ротової рідини по 1 мл, в яких визначалися значення величини рН за допомогою іоніміру безпосередньо після забору проби. Потім розраховувалося середнє значення величини  $\Delta$ рН і довірчий інтервал відхилень ( $\Delta$ рН) від середнього значення з урахуванням коефіцієнта Стюдента для п'яти вимірювань і довірчою ймовірністю 0,95. Дані усереднювалися по групі. Дослідження рН ротової рідини проводилися за допомогою іоніміру PHscan 30.

#### 2.3.6 Статистична обробка даних

При статистичній обробці отриманих результатів використовувалася комп'ютерна програма STATISTICA 6.1. для оцінки їхньої достовірності та похибок вимірювань.

Висновки до розділу 2:

- в розділі приведені загальний дизайн дослідження, використані лікувально-профілактичні препарати, матеріали та вимірювальні засоби;
- в роботі використані сучасні клінічні, експериментальні, клініко-лабораторні та математичні методи дослідження.

Матеріали розділу опубліковані в працях [1-8], наведених у додатку А.

### РОЗДІЛ 3 ПОШИРЕНІСТЬ ТА ІНТЕНСИВНІСТЬ ОСНОВНИХ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ З ЮВЕНІЛЬНИМ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

Вивчення стоматологічного статусу дітей 6-8 і 12-14 років з ювенільним ревматоїдним артритом свідчить про те, що показники захворювання твердих тканин зубів у них значно перевищують аналогічні показники у дітей без ЮРА (табл. 3.1) [28].

Таблиця 3.1

#### Стан твердих тканин зубів у дітей 6-8 і 12-14 років, які проживають в Закарпатті

| Показники<br>Групи                 | КПВз           | КПВп           | Карієс         | Пломба         | Видал.         | Ускладн.        |
|------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| 6-8 років (ЮРА)<br>n = 38          | 3,29<br>± 0,40 | 3,82<br>± 0,38 | 3,12<br>± 0,29 | 0,47<br>± 0,03 | 0,24<br>± 0,03 | 0,14<br>± 0,01  |
| 6-8 років (без ЮРА)<br>n = 42      | 0,15<br>± 0,01 | 0,15<br>± 0,01 | 0,10<br>± 0,01 | 0,15<br>± 0,02 | 0,10<br>± 0,01 | 0,10<br>± 0,01  |
| 12-14 років (ЮРА)<br>n = 37        | 7,1<br>± 0,60  | 7,5<br>± 0,71  | 6,5<br>± 0,52  | 0,8<br>± 0,10  | 0,2<br>± 0,02  | 0,7<br>± 0,10   |
| 12-14 років (без<br>ЮРА)<br>n = 33 | 2,60<br>± 0,20 | 2,92<br>± 0,30 | 0,59<br>± 0,04 | 2,23<br>± 0,20 | 0,2<br>± 0,02  | 0,04<br>± 0,005 |

Так у дітей 6-8 років з ревматоїдним артритом показники ураження твердих тканин зубів КПВз і КПВп перевищували аналогічні показники у дітей без ЮРА в 22 рази і в 25 разів відповідно. У 12-14-річних дітей з ЮРА аналогічні показники були в 2,7 рази і в 2,5 рази відповідно вище, ніж у дітей без ЮРА. Такі показники твердих тканин зубів, як «карієс», «пломба», «видалення» і «ускладнення» у 6-8-річних дітей з ЮРА перевищували аналогічні показники у дітей без ЮРА відповідно в 31 раз, в 3 рази, в 2,4 рази і

в 1,4 рази. У 12-14-річних дітей аналогічні перевищення даних показників у дітей з ЮРА були в 11 разів («карієс») і в 17,5 рази («ускладнення»), показник «пломба» був менше в 2,7 рази, а показник «видалення» залишався незмінним, так як у дітей з ЮРА вторинний карієс в даному випадку був більше за рахунок порушення процесу колагеноутворення і остеопенії (табл. 3.1).

Пародонтальні індекси і індекси рівня гігієни у дітей Закарпаття 6-8 і 12-14 років з ЮРА також були значно гірше, ніж у дітей без ревматоїдного артрити. Так, індекс РМА% в 6-8-річному віці у дітей з ЮРА був в 2,7 рази вище, ніж у дітей без ЮРА, а в 12-14-річному віці – в 1,6 рази, що в середньому за двома віковими групами склало 1,98 рази (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Пародонтальні індекси у дітей 6-8 і 12-14 років, які проживають в  
Закарпатті**

| Групи \ Показники               | РМА % | Зубний камінь | Проба Ш-П   | Кровоточивість |
|---------------------------------|-------|---------------|-------------|----------------|
| 6-8 років (ЮРА)<br>n = 38       | 25,08 | 0,06 ± 0,008  | 1,25 ± 0,13 | 1,45 ± 0,13    |
| 6-8 років (без ЮРА)<br>n = 42   | 9,24  | 0,01 ± 0,001  | 1,21 ± 0,10 | 0,12 ± 0,02    |
| 12-14 років (ЮРА)<br>n = 37     | 32,99 | 0,33 ± 0,04   | 1,48 ± 0,15 | 0,3 ± 0,04     |
| 12-14 років (без ЮРА)<br>n = 33 | 20,79 | 0,24 ± 0,12   | 1,34 ± 0,13 | 0,1 ± 0,03     |

Показники рівня гігієни Silness-Loe і Stallard у дітей з ЮРА також перевищували аналогічні значення у дітей без ЮРА відповідно в 1,18 рази і в 1,16 рази у 6-8-річних дітей і в 1,28 рази і в 1,17 рази у 12-14-річних дітей. Показники зубного каменю, проби Шиллера-Писарева і кровоточивості у 6-8-річних дітей з ЮРА були відповідно гірше в 6 разів, в 1,03 рази і в 12 разів. У

12-14-річних дітей з ЮРА аналогічні показники були гірше в 1,37, в 1,1 рази і в 3 рази відповідно (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Показники рівня гігієни у дітей 6-8 і 12-14 років, які проживають в  
Закарпатті**

| Групи \ Показники               | Silness-loe | Stallard    |
|---------------------------------|-------------|-------------|
| 6-8 років (ЮРА)<br>n = 38       | 1,41 ± 0,15 | 1,33 ± 0,12 |
| 6-8 років (без ЮРА)<br>n = 42   | 1,19 ± 0,10 | 1,14 ± 0,13 |
| 12-14 років (ЮРА)<br>n = 37     | 1,52 ± 0,16 | 1,48 ± 0,13 |
| 12-14 років (без ЮРА)<br>n = 33 | 1,19 ± 0,12 | 1,26 ± 0,10 |

***Висновки до розділу 3:***

– у дітей в середньому по групах 6-8 та 12-14 років з ЮРА в порівнянні з дітьми груп без ЮРА показники КПВз, КПВп, «карієс», «видалення» і «ускладнення» були більше відповідно в 3,6 рази, в 3,63 рази, в 16 разів, в 2,2 рази, в 22 рази, а показник «пломба» був менше в 2 рази у зв'язку з порушенням в цьому випадку колагеноутворення;

– середні показники всіх пародонтальних індексів і показників рівня гігієни дітей груп 6-8 і 12-14 років у разі наявності ЮРА були гірше, ніж у дітей без ЮРА;

– отримані результати свідчать про необхідність розробки спеціальних лікувально-профілактичних заходів супроводу стоматологічного лікування дітей з ЮРА.

Матеріали розділу опубліковані в праці [2], наведеній у додатку А.

**РОЗДІЛ 4 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ НА ТВАРИНАХ  
ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ СУПРОВОДУ  
КОМПЛЕКСНОГО СТОМАТОЛОГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З  
ЮВЕНІЛЬНИМ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ**

Результати біохімічних досліджень сироватки крові, гомогенатів ясен, пульпи зубів та стегнової кістки щурів при проведенні запропонованих лікувально-профілактичних заходів наведені в таблицях 4.1-4.4 [19, 26].

З даних таблиці 4.1 видно, що препарат «Преднізолон», який застосовувався для відтворення негативного впливу кортикостероїдів, індукував у щурів функціональне порушення діяльності печінки, оскільки в сироватці крові 2-ї групи було відмічено підвищення рівня "печінкових" маркерів – активності аланінамінотрансферази в 1,33 рази і лужної фосфатази в 1,5 рази.

Таблиця 4.1

**Біохімічні показники в сироватці крові щурів до і після проведення  
лікувально-профілактичних заходів**

| Групи \ Показники             | Активність еластази, мк-кат/л                 | Активність ЛФ, мк-кат/кг                     | Активність АЛТ, мк-кат/л                      |
|-------------------------------|---|--|---|
| Інтактна,<br>n = 10           | 141,2±9,31                                    | 3,42±0,47                                    | 0,730±0,040                                   |
| «Преднізолон»,<br>n = 10      | 217,3±11,23<br>p<0,001                        | 6,63±0,49<br>p<0,001                         | 0,974±0,041<br>p<0,001                        |
| «Преднізолон + ЛПК»<br>n = 10 | 144,30±8,30<br>p>0,7<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 4,64±0,26<br>p<0,02<br>p <sub>1</sub> <0,002 | 0,695±0,032<br>p>0,5<br>p <sub>1</sub> <0,001 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від інтактної групи;  
p<sub>1</sub> – показник достовірності відмінностей від групи «Преднізолон».

Введення преднізолону також підвищило в сироватці крові щурів активність еластази в 1,54 рази, що свідчить про підвищення рівня запалення. Застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу (табл. 2.1) сприяло зниженню в сироватці крові щурів активності еластази до рівня інтактної групи, а покращення стану «печінкових» маркерів (активність ЛФ і АЛТ зменшились в 1,4 рази) свідчило про нормалізацію дезинтоксикаційної функції їх печінки (табл. 4.1).

В гомогенатах ясен експериментальних щурів 2-ї групи спостерігалися суттєві порушення метаболічних процесів в тканинах. Так, під впливом преднізолону зменшилась активність лізоциму в 1,57 рази та підвищилась активність уреазы – в 2,69 рази. Застосування лікувально-профілактичного комплексу значно підвищило активність лізоциму в гомогенатах ясен щурів (в 1,79 рази), що навіть перевищувала показники щурів інтактної групи. Крім того, під дією ЛПК у експериментальних щурів знизилась активність уреазы (в 1,74 рази) в гомогенатах ясен, що свідчить про пригнічення в них розвитку патогенної мікрофлори (табл. 4.2)

Таблиця 4.2

**Біохімічні показники в гомогенатах ясен щурів до і після проведення лікувально-профілактичних заходів**

| Групи                         | Показники | Активність лізоциму,<br>од/г                | Активність уреазы,<br>мк-кат/кг                |
|-------------------------------|-----------|---|--|
| Інтактна,<br>n = 10           |           | 3,10±0,13                                   | 0,428±0,063                                    |
| «Преднізолон»,<br>n = 10      |           | 1,98±0,21<br>p<0,001                        | 1,13±0,047<br>p<0,001                          |
| «Преднізолон + ЛПК»<br>n = 10 |           | 3,55±0,22<br>p>0,1<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 0,650±0,085<br>p<0,05<br>p <sub>1</sub> <0,001 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від інтактної групи;  
p<sub>1</sub> – показник достовірності відмінностей від групи «Преднізолон».

Дослідження, проведені в гомогенатах пульпи зубів, показали, що введення щурам препарату «Преднізолону» призвело до зниження в порівнянні з інтактною групою активності лужної фосфатази в 1,57 рази і підвищило активність кислої фосфатази в 1,43 рази, що свідчить про посилення процесів демінералізації. В той же час застосування ЛПК дозволило підвищити активність ЛФ в пульпі зубів в 1,79 рази та знизити активність КФ в 1,2 рази, що свідчить про нормалізацію процесів мінералізації (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Біохімічні показники в гомогенатах пульпи щурів до і після проведення лікувально-профілактичних заходів**

| Групи                         | Показники | Активність ЛФ,<br>мкат/кг                   | Активність КФ,<br>мк-кат/кг                   |
|-------------------------------|-----------|---|---|
| Інтактна,<br>n = 10           |           | 3,10±0,13                                   | 25,11±1,63                                    |
| «Преднізолон»,<br>n = 10      |           | 1,98±0,17<br>p<0,001                        | 35,85±1,02<br>p<0,001                         |
| «Преднізолон + ЛПК»<br>n = 10 |           | 3,55±0,21<br>p>0,1<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 30,02±1,70<br>p<0,05<br>p <sub>1</sub> <0,001 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від інтактної групи;  
p<sub>1</sub> – показник достовірності відмінностей від групи «Преднізолон».

Біохімічні дослідження, проведені в стегнових кістках щурів, показали, що введення до раціону щурів преднізолону призвело до підвищення активності еластази в 1,6 рази, зниження активності ЛФ більш ніж в 2 рази та підвищення КФ в 1,46 рази. Застосування лікувально-профілактичного комплексу призвело до зниження в гомогенатах стегнової кістки щурів активності еластази в 1,31 рази, КФ – в 1,65 рази та підвищення активності ЛФ в 1,66 рази (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

**Біохімічні показники в гомогенатах стегнової кістки щурів до і після проведення лікувально-профілактичних заходів**

| Групи \ Показники             | Активність еластази,<br>мк-кат/кг                 | Активність ЛФ,<br>мк-кат/кг                    | Активність КФ,<br>мк-кат/кг                  |
|-------------------------------|---|--|--|
| Інтактна,<br>n = 10           | 13,60±0,91  | 46,48±2,30                                     | 4,17±0,26                                    |
| «Преднізолон»,<br>n = 10      | 21,24±0,84<br>p<0,001                             | 21,10±1,74<br>p<0,001                          | 6,10±0,32<br>p<0,001                         |
| «Преднізолон + ЛПК»<br>n = 10 | 16,27±1,07<br>0,05<p<0,1<br>p <sub>1</sub> <0,002 | 35,89±2,10<br>p<0,002<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 3,78±0,18<br>p>0,05<br>p <sub>1</sub> <0,001 |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від інтактної групи;  
p<sub>1</sub> – показник достовірності відмінностей від групи «Преднізолон».

Отримані результати свідчать також про певну нормалізацію під дією розробленого ЛПК метаболічних процесів в кісткових тканинах тварин, які отримували в раціоні препарат «Преднізолон».

***Висновки до розділу 4:***

- проведені дослідження показали, що моделювання імунодефіциту у щурів за допомогою преднізолону призвело до суттєвих порушень метаболічних процесів в пульпі зубів, яснах, стегнових кістках та в сироватці крові;
- застосування розроблених лікувально-профілактичних заходів, що включали препарати імуномодулюючої, дезінтоксикаційної, протимікробної, антиоксидантної, мембраностабілізуючої та регулюючої мікробіоценоз дії, дозволило суттєво нормалізувати у щурів вказані вище процеси в організмі;

– отримані результати дозволяють рекомендувати розроблений лікувально-профілактичний комплекс до застосування у дітей з ЮРА.

Матеріали розділу опубліковані в працях [3, 7], наведених у додатку А.

## РОЗДІЛ 5 ОЦІНКА СТАНУ ГЕНІВ У ДІТЕЙ З ЮВЕНІЛЬНИМ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

Ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) є хронічним захворюванням, яке характеризується стійким запаленням суглобів та метаболічними порушеннями в порожнині рота. У розвитку ЮРА активну участь беруть генетичні, імунологічні, гормональні, інфекційні фактори, зовнішнє середовища та інші фактори. Дана патологія має високу ступінь інвалідизації і поєднується з позасуглобовими проявами, в тому числі в щелепно-лицевій ділянці. Пусковим і підтримуючим фактором у розвитку ЮРА можуть бути осередки хронічної інфекції в порожнині рота [141]. З іншого боку, пацієнти з хворобами пародонту важкого ступеня мають більш високий ризик розвитку ревматоїдного артриту [131], а його прогресування призводить до швидкого розвитку запального процесу в тканинах пародонта, слизової оболонки рота, слинних залозах.

Незважаючи на те, що точна етіологія ЮРА залишається невідомою, популяційні дослідження показали, що генетичні чинники є основними факторами (60 %), які сприяють виникненню ЮРА [172]. І, в першу чергу, це генетична недосконалість імунорегуляторних процесів.

Метою даного дослідження було вивчення поліморфізму генів PTNP22 C1858T R620W, GSTM1 (+ / 0), Amel T> C rs946252, DSPP g.49C> T, IL10 (-1082G/A), IL1b (T511C), CRB (C3872T), eNOS (4b/4a) у дітей з ЮРА для уточнення компонентів профілактичного комплексу супроводу стоматологічного лікування [27].

Було проведено вивчення поліморфізму C1858T R620W гена PTNP22. Встановлено, що серед обстежених пацієнтів за поліморфізмом 1858C> T R620W гена PTNP22 переважають гомозиготи за алелем T (табл. 5.1). Мутантний гомозиготний генотип T/T присутній у 87,5% дітей. 12,5% мають гетерозиготний генотип C/T. Поліморфізм 1858C>T обумовлює заміну амінокислоти в позиції 620 аргініну (R) на триптофан (W), що веде до

підвищення фосфатазної активності лімфоїд-специфічної фосфатази, що є негативним регулятором в процесі передачі сигналів Т-клітинними рецепторами [22].

Таблиця 5.1

**Частота народження алелів і генотипів генів PTNP22 C1858T R620W, GSTM1 (+ / 0), Amel T> C rs946252, DSPP g.49C> T у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом**

| Алель,<br>генотип | PTNP22<br>C1858T<br>R620W | Алель,<br>генотип | GSTM1<br>+/0 | Алель,<br>генотип | Amel<br>T>C<br>rs946252 | Алель,<br>генотип | DSPP<br>g.49C>TPr<br>o17Ser |
|-------------------|---------------------------|-------------------|--------------|-------------------|-------------------------|-------------------|-----------------------------|
|                   | n=16<br>n,%               |                   | n=16<br>n,%  |                   | n=16<br>n,%             |                   | n=16<br>n,%                 |
| С                 | 2 (6,2)                   | (+)               | 10 (62,5)    | Т                 | 22 (68,8)               | С                 | 32 (100)                    |
| Т                 | 30 (93,8)                 | (0)               | 6 (37,5)     | С                 | 10 (31,2)               | Т                 | 0                           |
| С/С               | 0                         | -                 | -            | Т/Т               | 6 (37,5)                | С/С               | 16 (100)                    |
| С/Т               | 2 (12,5)                  | -                 | -            | Т/С               | 10 (62,5)               | С/Т               | 0                           |
| Т/Т               | 14 (87,5)                 | -                 | -            | С/С               | 0                       | Т/Т               | 0                           |

Міnorний алель R620W міссенс-однонуклеотидного поліморфізму (SNP) в гені гематопоетичного білка тирозинфосфатази PTNP22 асоційований з множинними аутоімунними захворюваннями, включаючи ревматоїдний артрит

Також нами було вивчено розподіл делеційного поліморфізму гена глутатіонтрансферази GSTM1 в досліджуваній групі дітей. Показано, що у 62,5% дітей з ЮРА переважає функціонально повноцінний алель гену глутатіон S-трансферази M1, а 37,5% дітей в досліджуваній групі є носіями делеційної форми генів GSTM1, що призводить до інактивації ферменту. За допомогою методу [97] цифрової крапельної ПЛР було виявлено, що делецію (копія «0») GSTM1 мають 54% пацієнтів з ЮРА. Однак, було показано, що нульовий генотип гена GSTM1 не впливає на сприйнятливність до ЮРА, а може впливати на його тяжкість, оскільки делеція гена пов'язана із сіркопозитивністю до

антитіл проти антициклічного цитрулінування пептиду (CCP) у пацієнтів з ЮРА (OR = 4,16, CI 95% = [1,17-14,7]).

На підставі даних досліджень можна зробити висновок, що 37,5% дітей в нашій групі потенційно можуть мати більш важку форму ЮРА.

У дентині зубів основні компоненти це колаген I типу і сіалофосфопротеїн дентину (DSPP). Під час формування дентину-емалевого з'єднання, коли мінералізуються вихідні шари дентину і емалі, відбувається експресія білків емалі одонтобластами і білками дентину преамелобластами. DSPP тільки тимчасово експресується преамелобластами, але секретується одонтобластами в процесі утворення дентину [244].

В нашому випадку у 62,5% дітей з ЮРА виявлено гетерозиготний поліморфізм T / Z rs946252 гена *Amelx* (табл. 5.1). Даний поліморфізм може відображати зміни в емалі, які мають відношення до механізму захворювання. Генотип з функціональним алелем T мають 37,5% дітей в досліджуваній групі. Мутантний генотип C/C не був виявлений.

Проведений молекулярно-генетичний аналіз поліморфізму g.49C>T Pro17Ser гена DSPP (сіалофосфопротеїну дентину) показав, що серед дітей з ЮРА функціонально неповноцінних варіантів гену не виявлено. Всі діти в досліджуваній групі мали нормальний генотип C/C.

Центральною ознакою ЮРА є відносний дисбаланс цитокинового профілю з відносним надлишком прозапальних молекул, включаючи інтерлейкін-1 (IL-1), інтерлейкін-6 (IL-6) та фактор некрозу пухлини (TNF- $\alpha$ ), в порівнянні з протизапальними медіаторами, такими як інтерлейкін-10 (IL-10), що призводить і до ураження тканин пародонта [181]. IL-10 є ключовим імуносупресивним цитокином, який продукується широким спектром лейкоцитів, а також негематопоетичних клітин [218]. IL-10 може ефективно блокувати вироблення прозапальних цитокинів IL-1, IL-8 і TNF- $\alpha$  супутніми макрофагами і синовіоцитами.

NO (оксид азоту) – первинний фізіологічний трансмітер, який синтезується переважно ендотелієм і діє як довгостроковий гомеостатичний

фактор шляхом пригнічення експресії прозапальних генів і протизапального інтерлейкіну-10 (IL-10) [148]. Продукція NO залежить від активності ендотеліальної NO-синтази (eNOS).

На підставі викладених даних нами було проведено дослідження поліморфізму -1082G / A гена протизапального цитокіну IL10 у дітей з ЮРА. Встановлено, що серед обстежених пацієнтів переважає варіант гена IL-10-G / G (62,5%) і алель G (75%) в положенні -1082. (табл. 5.2). Через потенційні імуномодулюючі ефекти IL-10 і його важливість в якості основного протизапального цитокіну, поліморфізм гена IL-10 може впливати на індивідуальну сприйнятливність до ЮРА.

Таблиця 5.2

**Частота народження алелів і генотипів генів IL10 (-1082G / A), IL1b (T511C), CRB (C3872T), eNOS (4b / 4a) у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом і стоматологічною патологією**

| Алель,<br>генотип | IL10<br>-1082<br>G/A | Алель,<br>генотип | IL1b<br>C511T | Алель,<br>генотип | CRB<br>C3872T | Алель,<br>генотип | E NOS<br>4b/4a |
|-------------------|----------------------|-------------------|---------------|-------------------|---------------|-------------------|----------------|
|                   | n=16<br>n,%          |                   | n=16<br>n,%   |                   | n=16<br>n,%   |                   | n=16<br>n,%    |
| G                 | 24 (75)              | C                 | 22 (62,5)     | C                 | 22 (68,8)     | 4b                | 28 (87,5)      |
| A                 | 8 (25)               | T                 | 12 (37,5)     | T                 | 10 (31,2)     | 4a                | 4 (12,5)       |
| G/G               | 10 (62,5)            | C/C               | 6 (37,5)      | C/C               | 6 (37,5)      | 4b/4b             | 12 (75)        |
| G/A               | 4 (25)               | C/T               | 8 (25)        | C/T               | 10 (62,5)     | 4b/4a             | 4 (25)         |
| A/A               | 2 (12,5)             | T/T               | 2 (12,5)      | T/T               | 0             | 4a/4a             | 0              |

У даній роботі ми досліджували поліморфізм C511T гена IL-1 $\beta$  в групі дітей з ЮРА. Функціонально повноцінний алель C виявлено у 62,5% дітей, генотип C/C – у 12,5% (табл. 5.2). Носії гетерозиготного генотипу C/T представлені 25%. Мінорний алель T виявлено у 37,5% пацієнтів з ЮРА. 12,5 % мають гомозиготний варіант T/T поліморфізму C511T гена IL1 $\beta$ . Алель -511T більшістю дослідників визнається «високопродукованим» [21], а хворих, які

гомозиготні за цим варіантом алелі, відрізняє гострий характер протікання запальної відповіді. Основна роль у розвитку гіперергічного запалення належить Т-кілерам. Алель -511С присутній у більшості здорових людей і відноситься до немутантних варіантів, визначаючи адекватну продукцію відповідних білків і регуляцію функціонування системи IL-1 $\beta$ . Індивідуальне носійство «високопродукованих» і «низькопродукованих» поліморфних варіантів генів про- та протизапальних цитокінів, що мають плейотропну дію, може впливати на характер перебігу патологічного процесу з формуванням профілю запальної відповіді за гіперергічним типом. У пацієнтів з ЮРА відзначалося значне збільшення продукції IL-1 в синовіальній тканині, з подальшим зростанням його концентрації в синовіальній рідині і сироватці крові, що корелює з активністю захворювання.

У досліджуваній групі дітей носії мінорних алелей 511Т гена IL-1 $\beta$  і -1082А гена IL10 потенційно мали гострий характер протікання запальної відповіді.

Наше дослідження також показало наступну поширеність генотипів поліморфізму С3872Т гена CRP у досліджуваній вибірці (табл. 5.2). Функціонально повноцінний генотип С/С становить 37,5%. Найбільш поширений був гетерозиготний варіант гена С3872Т-62,5%. Мінор генотип Т/Т серед досліджуваних пацієнтів не виявлений. Алельний варіант С поліморфізму С3872Т гена CRP супроводжується високою продукцією СРБ і активацією макрофагально-моноцитарної системи.

Ген eNOS виробляє оксид азоту, який бере участь у розслабленні гладких м'язів судин, а також є потужним посередником біологічних відповідей, які беруть участь в патогенезі аутоімунних ревматичних захворювань. Функціональний алель 4b гена eNOS нами виявлено у 87,5% пацієнтів з ЮРА, мінорний алель 4a присутній у 25% в гетерозиготному стані (табл. 5.2). Гомозиготний мінорний генотип 4a/4a в даній групі не виявлено.

У розвитку патології тканин пародонта у пацієнтів з ЮРА, певне значення може мати наявність поліморфізму G894Т гена eNOS, що може стати

прогностично важливою ознакою у формуванні групи ризику.

Отримані дані про генетичний поліморфізм генів, що визначають характер імунологічного реагування дозволяють своєчасно розробляти нові ефективні методи прогнозування і лікування запально-дистрофічних змін в тканинах пародонта при ювенільному ревматоїдному артриті.

#### ***Висновки до розділу 5:***

– встановлено, що серед обстежених пацієнтів із поліморфізму 1858C> T R620W гена PTNP22 мутантний гомозиготний генотип T/T присутній у 87,5% дітей, а 12,5% мають гетерозиготний генотип C/T;

– у 62,5% дітей з ЮРА переважає функціонально повноцінний алель гена глутатіон S-трансферази M1, а 37,5% дітей в досліджуваній групі є носіями делеційної форми генів GSTM1, що призводить до інактивації ферменту;

– у 62,5% дітей з ЮРА також виявлено гетерозиготний поліморфізм T/C rs946252 гена Amelx. Генотип з функціональним алелем T мають 37,5%. Мутантний генотип C/C не виявлено;

– молекулярно-генетичний аналіз поліморфізму g.49C> T Pro17Ser гена DSPP (сіалофосфопроїєна дентину) показав, що серед дітей з ЮРА функціонально неповноцінних варіантів гену не виявлено. Всі діти в досліджуваній групі мали нормальний генотип C/C;

– всі діти в досліджуваній групі мали генетично обумовлену сприйнятливність до ревматоїдного артриту, 37 % з них потенційно можуть мати більш важку форму ЮРА;

– у 62,5% дітей з ЮРА було виявлено порушення амелогенезу, що сприяє високому рівню інтенсивності карієсу зубів;

– встановлено, що серед обстежених пацієнтів з ЮРА переважає варіант гена IL-10-G / G (62,5%) і алель G (75%) в положенні -1082. Алель A і генотип A/A становлять 25% і 12,5% відповідно. Гетерозиготний генотип виявлений у 25% пацієнтів у досліджуваній групі;

- функціонально повноцінний алель С поліморфізм С511Т гена IL-1 $\beta$  виявлено у 62,5% дітей, генотип С/С – у 12,5%. Носії гетерозиготного генотипу С/Т представлені 25%. Мінорний алель Т виявлено у 37,5% пацієнтів з ЮРА;
- у досліджуваній групі дітей носії мінорних алелей 511Т гена IL-1 $\beta$  і -1082А гена IL10 потенційно мають гострий характер протікання запальної відповіді;
- функціонально повноцінний генотип С/С поліморфізму С3872Т гена CRP у досліджуваній вибірці становить 37,5%. Найбільш поширений був гетерозиготний варіант гена С3872Т-62,5%. Мінорний генотип Т/Т серед досліджуваних пацієнтів не виявлено;
- функціональний алель 4b гена eNOS виявлено у 87,5% пацієнтів з ЮРА, мінорний алель 4a присутній у 25% в гетерозиготному стані. Гомозиготний мінорний генотип 4a/4a в даній групі не виявлено;
- отримані у дітей дані про генетичний поліморфізм генів, що визначають характер імунологічного реагування, дозволяють своєчасно розробляти нові ефективні методи прогнозування і лікування запально-дистрофічних змін в тканинах пародонта при ювенільному ревматоїдному артриті.

Матеріали розділу опубліковані в праці [5], наведеній у додатку А.

**РОЗДІЛ 6 КЛІНІЧНА ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА  
ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОФІЛАКТИКИ СТОМАТОЛОГІЧНИХ  
ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ З ЮВЕНІЛЬНИМ РЕВМАТОЇДНИМ  
АРТРИТОМ**

**6.1 Стоматологічний статус у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом в процесі комплексного лікування**

У таблицях 6.1-6.2 представлені результати зміни показника твердих тканин зубів (КПВп) у дітей з ЮРА двох вікових груп в процесі комплексного стоматологічного лікування [29].

Таблиця 6.1

**Динаміка змін інтенсивності ураження карієсом зубів (КПВп)  
у дітей 6-8 років з ревматоїдним артритом в процесі лікування**

| Терміни<br>Група             | Вихідний стан           | Через 6 місяців         | Через 12 місяців        | Через 24 місяці        |
|------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|
| Основна група<br>(n = 21)    | 3,29 ± 0,20<br>p > 0,05 | 3,47 ± 0,25<br>p > 0,05 | 3,64 ± 0,23<br>p > 0,05 | 3,8 ± 0,22<br>p > 0,05 |
| Група порівняння<br>(n = 17) | 3,21 ± 0,23             | 3,50 ± 0,27             | 3,71 ± 0,24             | 4,07 ± 0,27            |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння

В основній групі дітей 6-8 років, що отримувала комплексну профілактику (табл. 2.1, механізм дії), індекс КПВп за 2 роки спостережень збільшився в 1,16 рази, в той час як в групі порівняння, що отримувала тільки базову терапію, цей показник збільшився в 1,27 рази (табл. 6.1). При цьому карієспрофілактична ефективність (КПЕ) склала:

$$\text{КПЕ} = 100 - \frac{(3,8-3,29) \cdot 100}{(4,07-3,21)} = 40,7 \%$$

В основній групі дітей 12-14 років з ЮРА індекс КПВз за 2 роки спостережень збільшився в 1,1 рази, в той час як в групі порівняння, що отримувала тільки базову терапію, цей показник збільшився в 1,17 рази (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

**Динаміка змін інтенсивності ураження карієсом зубів (КПВз)  
у дітей 12-14 років з ревматоїдним артритом в процесі лікування**

| Група \ Терміни            | Вихідний стан           | Через 6 місяців        | Через 12 місяців        | Через 24 місяці        |
|----------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|
| Основна група<br>n = 19    | 7,13 ± 0,41<br>p > 0,05 | 7,4 ± 0,35<br>p > 0,05 | 7,53 ± 0,40<br>p > 0,05 | 7,8 ± 0,35<br>p > 0,05 |
| Група порівняння<br>n = 16 | 7,2 ± 0,43              | 7,5 ± 0,37             | 7,75 ± 0,39             | 8,42 ± 0,40            |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння

КПЕ при цьому склала 45,1 %:

$$\text{КПЕ} = 100 - \frac{(7,8-7,13) \cdot 100}{(8,42-7,2)} = 45,1 \%$$

У таблицях 6.3-6.8 представлені результати оцінки стану тканин пародонта у дітей з ЮРА в процесі комплексного стоматологічного лікування.

Таблиця 6.3

**Динаміка змін стану тканин пародонту у дітей 6-8 років з ревматоїдним артритом в процесі лікування (індекс РМА, %)**

| Група \ Терміни            | Вихідний стан | Через 6 місяців | Через 12 місяців | Через 24 місяці |
|----------------------------|---------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Основна група<br>n = 21    | 25,08         | 17,62           | 19,42            | 19,52           |
| Група порівняння<br>n = 17 | 24,95         | 20,93           | 23,5             | 24,5            |

В основній групі дітей 6-8 років, які отримували ЛПК, за 2 роки спостережень індекс РМА% зменшився в 1,3 рази, а в групі порівняння, що отримувала тільки базову терапію, він практично не змінився (табл. 6.3).

В основній групі дітей 12-14 років вже через 6 місяців індекс РМА% зменшився практично в 2 рази і залишався на цьому рівні і через 2 роки. У той же час в групі порівняння достовірної зміни за цей період індексу РМА% не спостерігалось (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

**Динаміка змін стану тканин пародонту у дітей 12-14 років з ревматоїдним артритом в процесі лікування (індекс РМА, %)**

| Терміни<br>Група           | Вихідний стан | Через 6 місяців | Через 12 місяців | Через 24 місяці |
|----------------------------|---------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Основна група<br>n = 19    | 33,46         | 17,1            | 17,0             | 16,9            |
| Група порівняння<br>n = 16 | 33,29         | 27,3            | 29,5             | 30,1            |

Крім того, в основній групі дітей з ЮРА 6-8 років індекс кровоточивості за 2 роки збільшився у 1,25 рази, в той час, як в групі порівняння – в 3,3 рази (табл. 6.5).

Таблиця 6.5

**Динаміка змін стану тканин пародонту у дітей 6-8 років з ревматоїдним артритом в процесі лікування (індекс кровоточивості)**

| Терміни<br>Група           | Вихідний стан           | Через 6 місяців          | Через 12 місяців         | Через 24 місяці          |
|----------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Основна група<br>n = 21    | 0,12 ± 0,01<br>p > 0,05 | 0,12 ± 0,01<br>p < 0,005 | 0,10 ± 0,01<br>p < 0,005 | 0,15 ± 0,01<br>p < 0,005 |
| Група порівняння<br>n = 17 | 0,14 ± 0,01             | 0,22 ± 0,02              | 0,36 ± 0,02              | 0,46 ± 0,03              |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння

В основній групі дітей з ЮРА 12-14 років індекс кровоточивості за 2 роки зменшився в 2,3 рази, в той час, як в групі порівняння він достовірно не змінився (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

**Динаміка змін стану тканин пародонту у дітей 12-14 років з ревматоїдним артритом в процесі лікування (індекс кровоточивості)**

| Терміни<br>Група           | Вихідний стан           | Через 6 місяців         | Через 12 місяців        | Через 24 місяці         |
|----------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Основна група<br>n = 19    | 0,30 ± 0,02<br>p > 0,05 | 0,11 ± 0,01<br>p < 0,01 | 0,1 ± 0,01<br>p < 0,005 | 0,13 ± 0,01<br>p < 0,01 |
| Група порівняння<br>n = 16 | 0,29 ± 0,02             | 0,22 ± 0,02             | 0,25 ± 0,02             | 0,26 ± 0,02             |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння

Показник ступеня запалення тканин пародонта (індекс Шиллера-Писарева) в основній групі дітей з ЮРА 6-8 років за 2 роки спостережень зменшився в 1,73 рази, а в групі порівняння він достовірно не змінився (табл. 6.7).

Таблиця 6.7

**Динаміка змін стану тканин пародонту у дітей 6-8 років з ревматоїдним артритом в процесі лікування (індекс Шиллера-Писарева)**

| Терміни<br>Група           | Вихідний стан          | Через 6 місяців         | Через 12 місяців        | Через 24 місяці        |
|----------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|
| Основна група<br>n = 21    | 1,21 ± 0,1<br>p > 0,05 | 0,75 ± 0,08<br>p > 0,05 | 0,69 ± 0,07<br>p < 0,05 | 0,7 ± 0,06<br>p < 0,05 |
| Група порівняння<br>n = 17 | 1,21 ± 0,1             | 1,03 ± 0,1              | 1,15 ± 0,1              | 1,19 ± 0,1             |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння

Індекс Шиллера-Писарєва в основній групі дітей з ЮРА 12-14 років за 2 роки спостережень зменшився в 2,22 рази, а в групі порівняння – в 1,14 рази (табл. 6.8).

Таблиця 6.8

**Динаміка змін стану тканин пародонту у дітей 12-14 років з ревматоїдним артритом в процесі лікування (індекс Шиллера-Писарєва)**

| Терміни<br>Група           | Вихідний стан           | Через 6 місяців         | Через 12 місяців        | Через 24 місяці         |
|----------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Основна група<br>n = 19    | 1,51 ± 0,12<br>p > 0,05 | 0,86 ± 0,09<br>p < 0,05 | 0,73 ± 0,06<br>p < 0,05 | 0,69 ± 0,06<br>p < 0,05 |
| Група порівняння<br>n = 16 | 1,49 ± 0,11             | 1,21 ± 0,10             | 1,28 ± 0,12             | 1,31 ± 0,12             |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння

Гігієнічний стан тканин порожнини рота дітей 6-8 років з ЮРА також суттєво покращився під дією ЛПК (табл. 6.9). Так, в основній групі дітей індекс Silness-Loe за 2 роки спостереження зменшився в 1,46 рази, в той час як в групі порівняння він збільшився в 1,5 рази.

Таблиця 6.9

**Динаміка змін гігієнічного стану ротової порожнини у дітей 6-8 років з ревматоїдним артритом в процесі лікування (індекс Silness-Loe)**

| Терміни<br>Група           | Вихідний стан           | Через 6 місяців          | Через 12 місяців         | Через 24 місяці          |
|----------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Основна група<br>n = 21    | 1,42 ± 0,13<br>p > 0,05 | 0,85 ± 0,09<br>p < 0,005 | 0,93 ± 0,09<br>p < 0,005 | 0,97 ± 0,09<br>p < 0,001 |
| Група порівняння<br>n = 17 | 1,43 ± 0,12             | 1,32 ± 0,13              | 1,79 ± 0,15              | 2,15 ± 0,17              |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння

Показник рівня гігієни порожнини рота Silness-Loe у дітей 12-14 років основної групи за 2 роки спостережень зменшився в 1,63 рази, а в групі порівняння він збільшився в 1,36 рази (табл. 6.10).

Таблиця 6.10

**Динаміка змін гігієнічного стану ротової порожнини у дітей 12-14 років з ревматоїдним артритом в процесі лікування (індекс Silness-Loe)**

| Терміни<br>Група           | Вихідний стан           | Через 6 місяців         | Через 12 місяців        | Через 24 місяці          |
|----------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Основна група<br>n = 19    | 1,52 ± 0,12<br>p > 0,05 | 0,95 ± 0,08<br>p < 0,01 | 1,15 ± 0,10<br>p < 0,01 | 0,93 ± 0,10<br>p < 0,005 |
| Група порівняння<br>n = 16 | 1,51 ± 0,11             | 1,42 ± 0,12             | 1,69 ± 0,14             | 2,06 ± 0,17              |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння

Приблизно таку ж динаміку покращення в основній групі дітей мав індекс Stallard (табл. 6.11-6.12). За 2 роки спостережень у дітей 6-8 років основної групи він зменшився приблизно в 2 рази. В той же час в групі порівняння він достовірно не змінився (табл. 6.11).

Таблиця 6.11

**Динаміка змін гігієнічного стану ротової порожнини у дітей 6-8 років з ревматоїдним артритом в процесі лікування (індекс Stallard)**

| Терміни<br>Група           | Вихідний стан           | Через 6 місяців         | Через 12 місяців        | Через 24 місяці          |
|----------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Основна група<br>n = 21    | 1,33 ± 0,12<br>p > 0,05 | 0,75 ± 0,07<br>p > 0,05 | 0,63 ± 0,07<br>p < 0,01 | 0,72 ± 0,07<br>p < 0,005 |
| Група порівняння<br>n = 17 | 1,33 ± 0,10             | 0,98 ± 0,09             | 1,05 ± 0,10             | 1,28 ± 0,11              |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння

У дітей 12-14 років в основній групі індекс Stallard зменшився в 2,04 рази, в той час як в групі порівняння – в 1,16 рази.

Таблиця 6.12

**Динаміка змін гігієнічного стану ротової порожнини у дітей 12-14 років з ревматоїдним артритом в процесі лікування (індекс Stallard)**

| Терміни<br>Група          | Вихідний стан           | Через 6 місяців         | Через 12 місяців         | Через 24 місяці          |
|---------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Основна група<br>n =19    | 1,51 ± 0,13<br>p > 0,05 | 0,71 ± 0,08<br>p > 0,05 | 0,65 ± 0,07<br>p < 0,005 | 0,74 ± 0,07<br>p < 0,005 |
| Група порівняння<br>n =16 | 1,49 ± 0,12             | 1,09 ± 0,10             | 1,23 ± 0,11              | 1,29 ± 0,11              |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння

Отримані результати свідчать про достатньо ефективну дію запропонованого ЛПК при стоматологічному лікуванні дітей 6-8 та 12-14 років з ювенільним ревматоїдним артритом.

**6.2 Динаміка зміни біохімічних показників ротової рідини у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом до та після застосування лікувально-профілактичного комплексу**

Дослідження біохімічних показників ротової рідини у дітей з ЮРА на фоні розроблених лікувально-профілактичних заходів показали суттєвий вплив ревматоїдного артрити на ступінь обсіменіння порожнини рота, рівень неспецифічного антимікробного захисту в порожнині рота та вміст мінеральних компонентів [35].

Про ступінь обсіменіння порожнини рота побічно можна судити за рівнем активності ферменту уреазы в ротовій рідині. Цей фермент не виробляється соматичними клітинами і пробіотичними бактеріями, а виділяється лише умовно-патогенною і патогенною мікрофлорою. Представлені дані в таблиці 6.13 свідчать про підвищену (майже в 2,5 рази) активність уреазы

в ротовій рідині у дітей 6-8 років груп порівняння і основної на вихідному етапі дослідження в порівнянні з нормою.

Таблиця 6.13

**Вплив лікувально-профілактичного комплексу на активність уреаз в ротовій рідині дітей 6-8 років з ювенільним ревматоїдним артритом, мк-кат/л**

| Терміни<br>Група          | Вихідний стан                 | Через 1 місяць                | Через 6 місяців                | Через 12 місяців               |
|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Норма – $0,075 \pm 0,006$ |                               |                               |                                |                                |
| Основна група<br>n =21    | $0,186 \pm 0,015$<br>p > 0,05 | $0,092 \pm 0,005$<br>p < 0,01 | $0,068 \pm 0,005$<br>p < 0,001 | $0,094 \pm 0,007$<br>p < 0,001 |
| Група порівняння<br>n =17 | $0,203 \pm 0,017$             | $0,127 \pm 0,009$             | $0,178 \pm 0,014$              | $0,216 \pm 0,019$              |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей відносно групи порівняння

Через 1 місяць після початку комплексного стоматологічного лікування у досліджуваних дітей 6-8 років з ЮРА встановлено достовірне зменшення (в 2 рази) активності уреаз в ротовій рідині тільки основної групи. При цьому досліджуваний показник в групі порівняння достовірно перевищував норму (в 1,5 рази), а в ротовій рідині дітей основної групи, які додатково до санації отримували ЛПК, активність уреаз достовірно не відрізнялася від норми (табл. 6.13).

Аналіз ротової рідини досліджених дітей через півроку після санації виявив збільшення активності уреаз в ротовій рідині групи порівняння. Високі значення цього маркера мікробного обсіменіння ротової порожнини зареєстровані і через 1 рік.

В основній групі, незважаючи на деяке збільшення цього показника через 1 рік у порівнянні з попереднім терміном (6 місяців), його значення все ж були достовірно нижче відповідного рівня в групі порівняння (в 2,3 рази).

Дослідження показали, що під впливом регулярного застосування ЛПК активність уреаз в ротовій рідині дітей основної групи зберігалася низькою і відповідала показнику у здорових дітей.

В таблиці 6.14 представлені результати комплексного стоматологічного лікування дітей з ЮРА 12-14 років, що свідчать про підвищену (майже в 3 рази) активність уреаз в ротовій рідині дітей обох груп порівняння і основної на вихідному етапі дослідження в порівнянні з нормою.

Таблиця 6.14

**Вплив лікувально-профілактичного комплексу на активність уреаз в ротовій рідині дітей 12-14 років з ювенільним ревматоїдним артритом, МК-кат/л**

| Група \ Терміни            | Вихідний стан                 | Через 1 місяць                 | Через 6 місяців                | Через 12 місяців               |
|----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Норма – $0,058 \pm 0,007$  |                               |                                |                                |                                |
| Основна група<br>n = 19    | $0,162 \pm 0,011$<br>p > 0,05 | $0,045 \pm 0,006$<br>p < 0,001 | $0,071 \pm 0,008$<br>p < 0,001 | $0,063 \pm 0,005$<br>p < 0,001 |
| Група порівняння<br>n = 16 | $0,147 \pm 0,013$             | $0,082 \pm 0,009$              | $0,180 \pm 0,015$              | $0,162 \pm 0,014$              |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей відносно групи порівняння

Через 1 місяць після початку комплексного стоматологічного лікування у досліджуваних дітей 12-14 років з ЮРА встановлено достовірне зменшення в 4 рази активності уреаз в ротовій рідині тільки основної групи і в 1,8 рази в групі порівняння. Однак, через 1 рік показник активності уреаз в основній групі достовірно не відрізнявся від норми, в той час як в групі порівняння активність уреаз зросла і перевищувала норму майже в 3 рази (табл. 6.14).

Найважливішим фактором неспецифічного антимікробного захисту в порожнині рота є лізоцим, що являє собою фермент, який руйнує бактерії і віруси, а також активує фагоцитируючі лейкоцити і імуноглобуліни [52]. Відомо, що активність цього антимікробного ферменту в ротовій рідині

корелює з рівнем неспецифічних і специфічних антимікробних факторів. Наслідком зниження активності лізоциму в ротовій порожнині є посилене зростання і розмноження умовно-патогенної і патогенної мікрофлори. Результати дослідження активності лізоциму в ротовій рідині дітей з ЮРА 6-8 років та 12-14 років наведені в таблицях 6.15-6.16. Початкове дослідження виявило зниження майже в 3 рази активності лізоциму в ротовій рідині досліджених дітей 6-8 років з ЮРА в порівнянні з нормою, що свідчить про недостатній рівень неспецифічного антимікробного захисту в їх порожнині рота (табл. 6.15).

Таблиця 6.15

**Вплив лікувально-профілактичного комплексу на активність лізоциму в ротовій рідині дітей 6-8 років з ювенільним ревматоїдним артритом,**  
од/л

| Терміни<br>Група          | Вихідний стан          | Через 1 місяць          | Через 6 місяців          | Через 12 місяців        |
|---------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Норма – $127 \pm 9$       |                        |                         |                          |                         |
| Основна група<br>n =21    | $43 \pm 5$<br>p > 0,05 | $69 \pm 5$<br>p < 0,005 | $109 \pm 8$<br>p < 0,001 | $87 \pm 6$<br>p < 0,001 |
| Група порівняння<br>n =17 | $39 \pm 4$             | $48 \pm 6$              | $35 \pm 6$               | $32 \pm 4$              |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей відносно групи порівняння

З наведених даних видно, що в групі порівняння протягом року активність лізоциму в ротовій рідині дітей 6-8 років з ЮРА не нормалізувалась. В той же час в основній групі у дітей, що отримували ЛПК, активність лізоциму зросла через півроку майже в 2,5 рази в порівнянні з вихідним станом, а через 1 рік даний показник перевищував це значення в вихідному стані в 2 рази, але не досягав норми (табл. 6.15).

У дітей 12-14 років з ЮРА активність лізоциму в вихідному стані також була нижче норми в середньому в 2,5 рази, але в процесі лікування в основній

групі збільшилась через 6 місяців, наближаючись до норми, а через 1 рік перевищував показники вихідного стану в 2,4 рази. В той же час в групі порівняння цей показник достовірно не змінювався впродовж спостереження і через 1 рік був в 1,8 рази менше ніж в основній групі (табл. 6.16).

Таблиця 6.16

**Вплив лікувально-профілактичного комплексу на активність лізоциму в ротовій рідині дітей 12-14 років з ювенільним ревматоїдним артритом,**

од/л

| Група \ Терміни           | Вихідний стан          | Через 1 місяць          | Через 6 місяців           | Через 12 місяців          |
|---------------------------|------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Норма – $184 \pm 15$      |                        |                         |                           |                           |
| Основна група<br>n =19    | $71 \pm 5$<br>p > 0,05 | $124 \pm 9$<br>p > 0,05 | $192 \pm 16$<br>p < 0,001 | $168 \pm 13$<br>p < 0,001 |
| Група порівняння<br>n =16 | $80 \pm 6$             | $107 \pm 8$             | $96 \pm 8$                | $91 \pm 7$                |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей відносно групи порівняння

В таблицях 6.17-6.20 наведені дані про вміст мінеральних компонентів (кальцію і фосфору) в ротовій рідині дітей з ЮРА в процесі лікування.

Таблиця 6.17

**Вплив лікувально-профілактичного комплексу на вміст кальцію в ротовій рідині дітей 6-8 років з ювенільним ревматоїдним артритом,**

ммоль/л

| Група \ Терміни           | Вихідний стан               | Через 1 місяць              | Через 6 місяців              | Через 12 місяців             |
|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Норма – $1,26 \pm 0,08$   |                             |                             |                              |                              |
| Основна група<br>n =21    | $0,63 \pm 0,05$<br>p > 0,05 | $0,72 \pm 0,08$<br>p > 0,05 | $0,89 \pm 0,07$<br>p < 0,001 | $1,02 \pm 0,09$<br>p < 0,005 |
| Група порівняння<br>n =17 | $0,58 \pm 0,06$             | $0,69 \pm 0,07$             | $0,53 \pm 0,04$              | $0,71 \pm 0,08$              |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей відносно групи порівняння

Вміст кальцію в ротовій рідині в основній групі дітей з ЮРА 6-8 років через 1 рік перевищував в 1,6 рази вихідний рівень і в 1,43 рази відповідний показник групи порівняння (табл. 6.17), наближаючись до норми.

У дітей основної групи 12-14 років з ЮРА вміст кальцію в ротовій рідині збільшувався впродовж всього лікування і через 1 рік перевищував в 1,73 рази значення вихідного стану. В той же час в групі порівняння цей показник за 1 рік спостереження достовірно не змінився (табл. 6.18).

Таблиця 6.18

**Вплив лікувально-профілактичного комплексу на вміст кальцію в ротовій рідині дітей 12-14 років з ювенільним ревматоїдним артритом,**

**ммоль/л**

| Терміни<br>Група           | Вихідний стан               | Через 1 місяць              | Через 6 місяців              | Через 12 місяців             |
|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Норма – $1,35 \pm 0,11$    |                             |                             |                              |                              |
| Основна група<br>n = 19    | $0,68 \pm 0,05$<br>p > 0,05 | $0,78 \pm 0,09$<br>p > 0,05 | $1,26 \pm 0,10$<br>p < 0,001 | $1,18 \pm 0,12$<br>p < 0,005 |
| Група порівняння<br>n = 16 | $0,74 \pm 0,09$             | $0,89 \pm 0,08$             | $0,64 \pm 0,07$              | $0,82 \pm 0,07$              |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей відносно групи порівняння

Вміст фосфору в ротовій рідині після 1 року застосування лікувально-профілактичного комплексу у дітей 6-8 років основної групи був достовірно вище відносно, як показників групи порівняння (в 1,4 рази), так і вихідного рівня (в 1,3 рази), що свідчить про підвищення мінералізуючої функції ротової рідини при цьому (табл. 6.19).

Таблиця 6.19

**Вплив лікувально-профілактичного комплексу на вміст неорганічного фосфору в ротовій рідині дітей 6-8 років з ювенільним ревматоїдним артритом, ммоль/л**

| Група \ Терміни           | Вихідний стан               | Через 1 місяць              | Через 6 місяців              | Через 12 місяців            |
|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Норма – $5,89 \pm 0,37$   |                             |                             |                              |                             |
| Основна група<br>n =21    | $4,26 \pm 0,31$<br>p > 0,05 | $4,78 \pm 0,29$<br>p > 0,05 | $6,10 \pm 0,46$<br>p < 0,001 | $5,76 \pm 0,51$<br>p < 0,01 |
| Група порівняння<br>n =17 | $3,74 \pm 0,28$             | $4,21 \pm 0,30$             | $3,95 \pm 0,42$              | $4,16 \pm 0,33$             |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей відносно групи порівняння

У дітей з ЮРА 12-14 років основної групи в результаті проведення лікувально-профілактичних заходів за 1 рік спостереження вміст фосфору також збільшився в 1,5 рази. В той же час в групі порівняння достовірних змін цього показника не спостерігалось (табл. 6.20).

Таблиця 6.20

**Вплив лікувально-профілактичного комплексу на вміст неорганічного фосфору в ротовій рідині дітей 12-14 років з ювенільним ревматоїдним артритом, ммоль/л**

| Група \ Терміни           | Вихідний стан               | Через 1 місяць              | Через 6 місяців              | Через 12 місяців            |
|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Норма – $6,51 \pm 0,49$   |                             |                             |                              |                             |
| Основна група<br>n =19    | $4,62 \pm 0,37$<br>p > 0,05 | $5,45 \pm 0,32$<br>p > 0,05 | $7,21 \pm 0,63$<br>p < 0,002 | $6,89 \pm 0,70$<br>p < 0,01 |
| Група порівняння<br>n =16 | $5,01 \pm 0,42$             | $5,23 \pm 0,28$             | $4,92 \pm 0,36$              | $4,84 \pm 0,52$             |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей відносно групи порівняння

Ступінь активності еластази відображає інтенсивність запальних процесів в порожнині рота. У таблицях 6.21-6.22 наведені результати дослідження протеолітичного ферменту еластази в ротовій рідині дітей з ЮРА 6-8 та 12-14 років. В основній групі дітей 6-8 років, що отримувала ЛПК, даний показник зменшився більш ніж в 3 рази, в той час, як в групі порівняння достовірних змін не спостерігалось (табл. 6.21).

Таблиця 6.21

**Вплив лікувально-профілактичного комплексу на активність еластази в ротовій рідині дітей 6-8 років з ювенільним ревматоїдним артритом, МК-кат/л**

| Терміни<br>Група          | Вихідний стан               | Через 1 місяць               | Через 6 місяців              | Через 12 місяців             |
|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Норма – $0,73 \pm 0,08$   |                             |                              |                              |                              |
| Основна група<br>n =21    | $2,81 \pm 0,20$<br>p > 0,05 | $0,96 \pm 0,07$<br>p < 0,001 | $0,70 \pm 0,06$<br>p < 0,001 | $0,85 \pm 0,07$<br>p < 0,001 |
| Група порівняння<br>n =17 | $2,49 \pm 0,17$             | $2,25 \pm 0,11$              | $2,81 \pm 0,22$              | $2,62 \pm 0,23$              |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей відносно групи порівняння

Таблиця 6.22

**Вплив лікувально-профілактичного комплексу на активність еластази в ротовій рідині дітей 12-14 років з ювенільним ревматоїдним артритом, МК-кат/л**

| Терміни<br>Група          | Вихідний стан               | Через 1 місяць              | Через 6 місяців              | Через 12 місяців             |
|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Норма – $0,52 \pm 0,04$   |                             |                             |                              |                              |
| Основна група<br>n =19    | $1,49 \pm 0,09$<br>p > 0,05 | $0,73 \pm 0,06$<br>p > 0,05 | $0,61 \pm 0,07$<br>p < 0,001 | $0,55 \pm 0,04$<br>p < 0,001 |
| Група порівняння<br>n =16 | $1,67 \pm 0,12$             | $0,92 \pm 0,08$             | $1,84 \pm 0,16$              | $1,46 \pm 0,10$              |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей відносно групи порівняння

У дітей основної групи з ЮРА 12-14 років активність еластази в ротовій рідині на вихідному етапі була в 2,8 рази більше за норму. Проведення лікувально-профілактичних заходів дозволило за 1 рік зменшити цей показник в 2,7 рази. В групі порівняння таких змін не спостерігалось (табл. 6.22).

У таблиці 6.23-6.24 представлені результати дослідження «печінкового» маркеру – активності аланіамінотрансферази (АЛТ). У дітей з ЮРА 6-8 років в основній групі даний показник у вихідному стані був в 5,4 рази вище за норму. Через 1 рік застосування ЛПК активність АЛТ в ротовій рідині дітей основної групи зменшилась в 3 рази і була менше, ніж в групі порівняння в 2,8 рази (табл. 6.23).

Таблиця 6.23

**Вплив лікувально-профілактичного комплексу на активність аланіамінотрансферази в ротовій рідині дітей 6-8 років з ювенільним ревматоїдним артритом, мк-кат/л**

| Терміни<br>Група          | Вихідний стан                 | Через 1 місяць                | Через 6 місяців                | Через 12 місяців               |
|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Норма – $0,014 \pm 0,002$ |                               |                               |                                |                                |
| Основна група<br>n =21    | $0,076 \pm 0,005$<br>p > 0,05 | $0,032 \pm 0,004$<br>p < 0,02 | $0,019 \pm 0,002$<br>p < 0,001 | $0,025 \pm 0,004$<br>p < 0,001 |
| Група порівняння<br>n =17 | $0,087 \pm 0,009$             | $0,054 \pm 0,006$             | $0,093 \pm 0,011$              | $0,072 \pm 0,008$              |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей відносно групи порівняння

В основній групі дітей з ЮРА 12-14 років активність АЛТ на вихідному етапі в 3,7 рази перевищувала норму. Проведення лікувально-профілактичних заходів дозволило через 1 рік знизити цей показник в 4 рази, який дорівнював нормі і був менший, ніж в групі порівняння в 4,2 рази (табл. 6.24).

Таблиця 6.24

**Вплив лікувально-профілактичного комплексу на активність  
аланінамінотрансферази в ротовій рідині дітей 12-14 років з ювенільним  
ревматоїдним артритом, мк-кат/л**

| Терміни<br>Група             | Вихідний<br>стан          | Через 1<br>місяць          | Через 6<br>місяців         | Через 12<br>місяців        |
|------------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Норма – 0,010 ± 0,001        |                           |                            |                            |                            |
| Основна група<br>n =19       | 0,037 ± 0,004<br>p > 0,05 | 0,019 ± 0,002<br>p < 0,005 | 0,007 ± 0,001<br>p < 0,001 | 0,009 ± 0,002<br>p < 0,001 |
| Група<br>порівняння<br>n =16 | 0,045 ± 0,006             | 0,030 ± 0,002              | 0,053 ± 0,007              | 0,038 ± 0,005              |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей відносно групи порівняння

Отримані результати біохімічних досліджень ротової рідини дітей з ЮРА в процесі комплексного стоматологічного лікування свідчать про достатньо високу ефективність розроблених лікувально-профілактичних заходів.

### **6.3 Біофізичні показники тканин пародонта та якості кісток у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом в процесі комплексного стоматологічного лікування**

В даному дослідженні визначалися основні денситометричні показники якості кістки у дітей з ЮРА в процесі їх комплексного стоматологічного лікування [34]. Якість кісткових тканин визначається їх мікро- і макроархітектонікою, мінералізацією матеріалу і колагеновими зв'язками, що визначає і її механічні властивості. Швидкість поширення ультразвукової хвилі (SOS) в кістці залежить, перш за все, від щільності кісткової тканини і її мінералізації. Широкопугове затухання ультразвукової хвилі (BUA)

визначається, в першу чергу, розсіюванням і відбиттям хвилі в кістці, що пов'язано з її структурою та архітектонікою. В повноцінній кістці більш високочастотні коливання ультразвуку загасають сильніше, ніж низькочастотні коливання, так як довжина хвилі їх наближається до розмірів існуючих структурних параметрів кістки і вони сильніше розсіюються і відбиваються, ніж більш довгохвильові низькочастотні хвилі, які здатні за рахунок дифракції огинати кісткові трабекули [225].

Результати проведеного дослідження основних денситометричних показників якості кістки у дітей з ЮРА, які брали участь в цьому дослідженні, і їх зміна під дією лікувально-профілактичного комплексу наведені в таблицях 6.25-6.26.

Таблиця 6.25

**Денситометричні показники якості кісток у дітей 6-8 років з ювенільним ревматоїдним артритом в процесі комплексного стоматологічного лікування,  $M \pm m$**

| Показники                 | SOS, м/с               | BUA, дБ/МГц         | BQI, ум. од.         |
|---------------------------|------------------------|---------------------|----------------------|
| Групи                     |                        |                     |                      |
| Середньостатистична норма | 1563,4±10,3            | 55,2±4,1            | 97,7±5,9             |
| Вихідний стан             |                        |                     |                      |
| Основна група,<br>n=21    | 1526,15±11,2<br>p>0,05 | 14,01±4,3<br>p>0,05 | 76,34±6,2<br>p>0,05  |
| Група порівняння,<br>n=17 | 1530,37±10,7           | 16,38±5,1           | 78,21±5,8            |
| Через 1 рік спостереження |                        |                     |                      |
| Основна група,<br>n=21    | 1570,30±9,2<br>p<0,005 | 28,17±5,3<br>p<0,05 | 93,62±7,20<br>p<0,05 |
| Група порівняння,<br>n=17 | 1530,42±10,7           | 15,30±5,1           | 73,84±7,80           |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

Таблиця 6.26

**Денситометричні показники якості кісток у дітей 12-14 років з ювенільним ревматоїдним артритом в процесі комплексного стоматологічного лікування,  $M \pm m$**

| Показники                 | SOS, м/с               | BUA, дБ/МГц         | BQI, ум. од.        |
|---------------------------|------------------------|---------------------|---------------------|
| Групи                     |                        |                     |                     |
| Середньостатистична норма | 1563,4±10,3            | 55,2±4,1            | 97,7±5,9            |
| Вихідний стан             |                        |                     |                     |
| Основна група,<br>n=19    | 1539,52±12,3<br>p>0,05 | 33,28±5,1<br>p>0,05 | 75,27±6,1<br>p>0,05 |
| Група порівняння,<br>n=16 | 1536,24±10,8           | 32,50±4,8           | 77,06±5,8           |
| Через 1 рік спостереження |                        |                     |                     |
| Основна група,<br>n=19    | 1570,72±11,2<br>p<0,05 | 50,28±5,0<br>p<0,05 | 92,27±6,0<br>p<0,05 |
| Група порівняння,<br>n=16 | 1532,34±12,5           | 33,48±5,2           | 72,16±7,1           |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

Наведені дані свідчать про те, що у дітей 6-8 років з ЮРА на початковому етапі швидкість ультразвукової хвилі в п'ятковій кістці (SOS) була, в середньому, нижче середньостатистичної норми на 35 м/с. Це свідчить про те, що ЮРА досить суттєво вплинула на загальну мінералізацію кісткових тканин дітей. Проведені 2 рази на рік в основній групі комплексні лікувально-профілактичні заходи через 1 рік призвели до збільшення показника SOS, в середньому, на 44м/с, що свідчить про покращення мінералізації кісткових тканин при цьому (табл. 6.25).

Показник загасання ультразвукової хвилі в п'ятковій кістки на різних частотах (BUA) дітей 6-8 років з ЮРА що характеризує архітекtonіку кістки,

виявився у дітей нижчим за норму в середньому по групі на 40 дБ/МГц, що свідчить про певні зміни при цьому в структурі кісткових тканин, пов'язаних з остеопенією і остеопорозом. Ці процеси призводять до збільшення відстані між трабекулами кістки, зменшення їх по товщині, що призводить в свою чергу до збільшення розсіювання і відображення в кістці низькочастотних ультразвукових хвиль (зменшується явище огинання хвилею трабекул за рахунок явища дифракції). Збільшення загасання в кістці ультразвукової хвилі на низьких частотах призводить до зменшення градієнта ослаблення хвилі на низьких і високих частотах і, отже, зменшення BUA. Проведення лікувально-профілактичних заходів 2 рази на рік призвело до збільшення за рік спостережень у дітей в основній групі індексу BUA майже в 2 рази, що свідчить також про певне поліпшення структури кісткових тканин. В той час в групі порівняння цей показник достовірно не змінився (табл. 6.25).

Індекс якості кістки (BQI) є похідною величиною від SOS і BUA, розраховується запрограмованим мікропроцесором і являє собою інтегральну характеристику якості кістки. У початковому стані у дітей 6-8 років з ЮРА індекс BQI був на 20 ум. од. нижче за норму, а в результаті проведених лікувально-профілактичних заходів в основній групі дітей він збільшився за рік спостережень на 17 ум. од. Очевидно, що збільшення індексу BQI визначалося збільшенням при цьому індексів BUA і SOS, тобто поліпшенням як архітектоніки кістки, так і її щільності у дітей з ЮРА, які отримували лікувально-профілактичний комплекс. В групі порівняння відповідні показники достовірно не змінювались (табл. 6.25).

В групі дітей 12-14 років з ЮРА на початковому етапі в групі порівняння показник SOS також був достовірно нижче середньостатистичної норми (на 24 м/с). В той же час в основній групі він збільшився на 41 м/с, що перевищило трохи середньостатистичну норму (табл. 6.26).

Показник BUA у дітей 12-14 років з ЮРА виявився у дітей нижчим за норму в середньому по групі на 22 дБ/МГц. Проведення ЛПК 2 рази на рік призвело до збільшення за рік спостережень у дітей в основній групі індексу

BUA на 17 дБ/МГц, що свідчить про певне поліпшення також структури кісткових тканин. В той час в групі порівняння цей показник достовірно не змінився (табл. 6.26).

Індекс BQI у початковому стані у дітей 12-14 років з ЮРА був на 21 ум. од. нижче за норму. В результаті проведених лікувально-профілактичних заходів в основній групі пацієнтів він збільшився за рік спостережень на 17 ум. од. Збільшення індексу BQI визначалося збільшенням при цьому індексів BUA і SOS, тобто поліпшенням як архітекtonіки кістки, так і її щільності у дітей з ЮРА, які отримували лікувально-профілактичний комплекс. В групі порівняння відповідні показники достовірно не змінювались (табл. 6.26).

Оцінка стабільності рН ротової рідини ( $\Delta pH$ ), як один з показників рівня неспецифічної резистентності в організмі і в порожнині рота зокрема, проводилася за методом [155]. Запропонований метод заснований на тому, що коливання величини рН ( $\Delta pH$ ) в окремих пробах є представницькою характеристикою нестабільності гомеорезісу і нездатності організму підтримувати кислотно-лужну рівновагу в порожнині рота. При цьому значення величини  $\Delta pH$ , що лежать в інтервалі 0,2-1,0, відповідають, зазвичай, низькій карієсрезистентності у дітей, а значення 0,01-0,1 - високій карієсрезистентності. Для оцінки величини  $\Delta pH$  у кожного пацієнта брали п'ять проб ротової рідини по 1 мл, в яких визначається значення величини рН за допомогою іоніміру безпосередньо після забору проби. Потім розраховувалося середнє значення величини  $\Delta pH$  і довірчий інтервал відхилень ( $\Delta pH$ ) від середнього значення з урахуванням коефіцієнта Стьюдента для п'яти вимірювань і довірчою ймовірністю 0,95. Дані усереднювались по групі.

У таблицях 6.27-6.28 представлені результати коливань водневого потенціалу (рН) ротової рідини дітей з ЮРА в окремих пробах ( $\Delta pH$ ) [69] в процесі комплексного стоматологічного лікування.

Таблиця 6.27

**Усередненені показники довірчого інтервалу коливань величини рН ротової рідини ( $\Delta$ рН) у дітей 6-8 років з ювенільним ревматоїдним артритом в процесі комплексного стоматологічного лікування,  $M \pm m$**

| Терміни спостереження \ Групи | Основна група<br>n = 21 | Група порівняння<br>n = 17 |
|-------------------------------|-------------------------|----------------------------|
| Вихідний стан                 | 0,29±0,02<br>p>0,1      | 0,28±0,04                  |
| Через 6 місяців               | 0,18±0,02<br>p<0,001    | 0,30±0,02                  |
| Через 12 місяців              | 0,14±0,01<br>p<0,001    | 0,31±0,04                  |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

Таблиця 6.28

**Усередненені показники довірчого інтервалу коливань величини рН ротової рідини ( $\Delta$ рН) у дітей 12-14 років з ювенільним ревматоїдним артритом в процесі комплексного стоматологічного лікування,  $M \pm m$**

| Терміни спостереження \ Групи | Основна група<br>n = 19 | Група порівняння<br>n = 16 |
|-------------------------------|-------------------------|----------------------------|
| Вихідний стан                 | 0,25±0,03<br>p>0,1      | 0,24±0,03                  |
| Через 6 місяців               | 0,14±0,01<br>p<0,001    | 0,30±0,03                  |
| Через 12 місяців              | 0,08±0,01<br>p<0,001    | 0,32±0,04                  |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

Відповідальним за гомеорезис ротової рідини є цілий ряд функціональних реакцій в організмі, які в нормі підтримують певний рівень її рН. Наявність значних коливань величини рН ротової рідини ( $\Delta$ рН) є одним з факторів ризику виникнення карієсу зубів. Отримані дані свідчать про те, що у дітей 6-8 років з ЮРА базова терапія, проведена в групі порівняння, не здатна була знизити досить великий в початковому стані довірчий інтервал коливань величини рН в окремих пробах. У той же час, запропонована комплексна профілактика ускладнень при стоматологічному лікуванні дітей з ЮРА дозволила за 1 рік знизити величину  $\Delta$ рН в основній групі дітей 6-8 років більше ніж в 2 рази, що говорить про певну нормалізацію функціональних адаптаційно-компенсаторних реакцій, які підтримують стабільність рН ротової рідини. У той же час в групі порівняння усереднена по групі величина  $\Delta$ рН залишалася високою (табл. 6.27).

У дітей 12-14 років з ЮРА за 1 рік застосування ЛПК  $\Delta$ рН знизилась в 3 рази, а в групі порівняння цей показник за цей час достовірно не змінився (табл. 6.28).

Також нами було проведено біофізичне вивчення стану твердих тканин зубів, тканин пародонта і його мікрокапілярного русла у дітей з ЮРА в процесі комплексного терапевтичного стоматологічного лікування [53].

Існуюча для оцінки запальних процесів в тканинах пародонта і слизової оболонки порожнини рота проба Шиллера-Писарева (Ш-П) заснована на реакції фарбування ясен за рахунок реакції йодного розчину з глікогеном. За ступенем фарбування розрізняють негативну пробу (солом'яно-жовте забарвлення), слабкопозитивну (світло-коричневе) і позитивну (темно-буре). Недоліком вказаного тесту є занижена його інформативність, обумовлена суб'єктивністю. При цьому аналіз динаміки зміни запальних процесів при цьому ускладнений через відсутність кількісного показника, що особливо важливо при тривалому спостереженні, а також проведенні планово-профілактичних заходів.

Використаний нами метод [70] заснований на спектроколориметричній оцінці запалення слизової пародонту з використанням розчину проби Ш-П, що

дозволяє розділити забарвлення слизової пародонта, пов'язаної з реакцією йоду з глікогеном, що дає темно-буре забарвлення і зміщує основний максимум коефіцієнта відбиття світла в область довжин хвиль 660 нм, і забарвлення ясен з самим йодним розчином, пов'язане з високою проникністю епітелію (максимум – 460 нм). Цей метод досліджень і діагностики слизової порожнини рота дозволяє досить чітко розділити зазначені два механізми її фарбування і отримати кількісні колірні характеристики, пов'язані як з проникністю сполучної тканини пародонту, так і наявністю в ній глікогену.

У дітей 6-8 років з ЮРА, спрямованих на стоматологічне лікування, спостерігалось досить сильне забарвлення слизової ясен розчином Шиллера-Писарева (Ш-П) і зниження коефіцієнту відбиття світла в порівнянні з білим еталоном (на 42 %), як в короткохвильовій (460 нм), так і в довгохвильовій (660 нм) області видимого діапазону довжин хвиль, що свідчило відповідно про низьку ефективність функціонування захисно-бар'єрної системи гіалуронова кислота - гіалуронідаза і наявності глікогену, що супроводжує запальні процеси в тканинах пародонта (табл. 6.29).

Таблиця 6.29

**Коефіцієнт відбиття світла слизової ясен після фарбування розчином Шиллера-Писарева у дітей 6-8 років з ювенільним ревматоїдним артритом в процесі комплексного стоматологічного лікування, %**

| Довжина хвилі \ Групи | Основна група<br>n=21 | Група порівняння<br>n=17 |
|-----------------------|-----------------------|--------------------------|
| 1                     | 2                     | 3                        |
|                       | Вихідний стан         |                          |
| 460 нм                | 58±5<br>p>0,05        | 57±4                     |
| 660 нм                | 63±6<br>p>0,05        | 65±6                     |
|                       | Через 6 місяців       |                          |
| 460 нм                | 70±6                  | 55±6                     |

|  |            |  |
|--|------------|--|
|  | $p < 0,05$ |  |
|--|------------|--|

Продовження табл. 6.29

| 1                | 2                  | 3    |
|------------------|--------------------|------|
| 660 нм           | 87±5<br>$p < 0,05$ | 64±6 |
| Через 12 місяців |                    |      |
| 460 нм           | 79±7<br>$p < 0,05$ | 56±6 |
| 660 нм           | 90±8<br>$p < 0,05$ | 65±5 |

$p$  – показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

Наведені результати свідчать про те, що під дією лікувально-профілактичних заходів фарбування ясен розчином Ш-П у дітей 6-8 років основної групи через 1 рік зменшилося в області довжин хвиль 460 нм в 1,36 рази (коефіцієнт відбиття світла збільшився на 21 %), що характеризує зменшення проникності слизової ясен для барвника. В області 660 нм профарбовування ясен зменшилося через 1 рік – в 1,43 рази (на 27 %), що характеризує зменшення концентрації глікогену в яснах і, отже, зменшення ступеня запального процесу в них. У групі порівняння подібних змін в фарбуванні ясен розчином Ш-П на різних етапах комплексного стоматологічного лікування практично не спостерігалось (табл. 6.29).

У дітей 12-14 років основної групи з ЮРА через 1 рік профарбовування ясен зменшилося в області довжин хвиль 460 нм в 1,5 рази (на 27 %), а в області 660 нм – в 1,49 рази (на 30 %). В групі порівняння дані показники достовірно не змінювались (табл. 6.30).

Таблиця 6.30

**Коефіцієнт відбиття світла слизової ясен після фарбування розчином Шиллера-Писарева у дітей 12-14 років з ювенільним ревматоїдним артритом в процесі комплексного стоматологічного лікування, %**

| Довжина хвилі \ Групи | Основна група<br>n=19 | Група порівняння<br>n=16 |
|-----------------------|-----------------------|--------------------------|
| Вихідний стан         |                       |                          |
| 460 нм                | 53±5<br>p>0,05        | 54±5                     |
| 660 нм                | 61±6<br>p>0,05        | 62±6                     |
| Через 6 місяців       |                       |                          |
| 460 нм                | 71±5<br>p<0,05        | 55±6                     |
| 660 нм                | 88±7<br>p<0,05        | 63±7                     |
| Через 12 місяців      |                       |                          |
| 460 нм                | 80±7<br>p<0,05        | 56±6                     |
| 660 нм                | 91±8<br>p<0,05        | 63±6                     |

p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння.

При жуванні під впливом механічного навантаження в тканинах пародонта виникає функціональна гіперемія, що забезпечує ергономіку посиленої роботи клітин. Ця гіперемія по тривалості і величині залежить від функціонального стану судин пародонта, величини і тривалості навантаження [53]. Ряд авторів вважає доведеним той факт, що функціональна гіперемія в пародонті відповідає метаболічній теорії, згідно з якою при навантаженні на

тканину або орган зростає концентрація метаболітів, в основному гістаміну і гістаміноподібних речовин, які забезпечують розширення мікросудин. При цьому метаболіти повинні викликати, дратуючи тканинні рецептори, збудження вазомоторного центру, що забезпечує компенсаторну констрикцію великих судин. Це ще більше збільшує кровонаповнення мікроциркуляторного русла. Підвищена концентрація виникання вазоактивних метаболітів зберігається до тих пір, поки зберігається «сигнал-навантаження», тобто при зникненні необхідності підвищених енергетичних затрат клітин тканин пародонта кровонаповнення мікросудин має зменшуватися. Виникнення і зникнення зазначеної функціональної гіперемії тканин пародонта при жувальному навантаженні (ЖН) є сумарним результатом стану клітин, їх здатності реагувати на зовнішні чинники, стану капілярів і тонуусу стінок судин, адекватної вазомоторної реакції.

У нашому дослідженні в якості ЖН використовувалася жувальна гумка «Orbit» без цукру протягом 10 хвилин [71]. Дослідження включали оцінку спектроколориметричним методом функціональної гіперемії тканин пародонта, що виникає під дією ЖН. При цьому визначався у видимій області спектра коефіцієнт відбиття світла слизової ясен з розрахунком її колірних параметрів. У запропонованому методі функціональна гіперемія і її зняття оцінювалися за зміною колірних параметрів ясен, що визначалися кровонаповненням її обмінних капілярів.

Спектр зелено-блакитної області видимого світла характеризує наповнення (гіперемію) венозної капілярної системи ясен, так як гемоглобін у відновленій формі поглинає ці довжини хвиль менше, ніж оксигемоглобін, а в червоно-помаранчевій – наповнення артеріальної системи (оксигемоглобін), включаючи обмінні капіляри. При цьому збільшення колірної яскравості у відповідних областях довжин хвиль (збільшення коефіцієнта відбиття) характеризує зменшення застійних явищ у відповідних кровоносних системах і навпаки.

Результати досліджень, проведених в початковому стані, показали, що у більшості дітей з ЮРА, спрямованих на комплексне стоматологічне лікування, під дією регламентованого ЖН спостерігалось спазмування капілярів ясен, тобто зменшення в них кровотоку і, як наслідок, зменшення їх колірних координат  $x$ ,  $y$ ,  $z$  (табл. 6.31 – 6.32).

Таблиця 6.31

**Колірні координати  $x$ ,  $y$ ,  $z$  ясен до і після нефізіологічного жувального навантаження у дітей 6-8 років з ювенільним ревматоїдним артритом в процесі комплексного стоматологічного лікування,  $M \pm m$**

| Колірні координати |   | Групи            | Основна група      | Група порівняння |
|--------------------|---|------------------|--------------------|------------------|
|                    |   |                  | n=21               | n=17             |
| 1                  |   |                  | 2                  | 3                |
|                    |   | Вихідний стан    |                    |                  |
| До ЖН              | x |                  | 18,1±0,7<br>p>0,05 | 18,4±1,2         |
|                    | y |                  | 16,3±0,8<br>p>0,05 | 16,2±0,7         |
|                    | z |                  | 16,8±0,7<br>p>0,05 | 16,7±1,0         |
| Після ЖН           | x |                  | 11,1±0,7<br>p>0,05 | 11,3±0,7         |
|                    | y |                  | 10,1±0,7<br>p>0,05 | 10,2±0,8         |
|                    | z |                  | 9,4±0,8<br>p>0,05  | 9,2±0,8          |
|                    |   | Через 12 місяців |                    |                  |
| До ЖН              | x |                  | 15,5±0,8<br>p>0,05 | 17,7±1,0         |
|                    | y |                  | 15,4±1,0<br>p>0,05 | 15,6±0,8         |

|  |   |                    |          |
|--|---|--------------------|----------|
|  | z | 14,7±0,8<br>p>0,05 | 15,3±1,0 |
|--|---|--------------------|----------|

Продовження табл. 6.31

| 1        |   | 2                   | 3        |
|----------|---|---------------------|----------|
| Після ЖН | x | 16,7±0,9<br>p<0,001 | 11,1±0,8 |
|          | y | 15,7±0,9<br>p<0,001 | 10,0±0,9 |
|          | z | 15,0±0,8<br>p<0,001 | 8,1±0,9  |

Примітка: p – показник достовірності відмінностей від групи порівняння

Таблиця 6.32

**Колірні координати x, y, z ясен до і після нефізіологічного жувального навантаження у дітей 12-14 років з ювенільним ревматоїдним артритом в процесі комплексного стоматологічного лікування,  $M \pm m$**

| Колірні координати |   | Групи         | Основна група      | Група порівняння |
|--------------------|---|---------------|--------------------|------------------|
|                    |   |               | n=19               | n=16             |
| 1                  |   |               | 2                  | 3                |
|                    |   | Вихідний стан |                    |                  |
| До ЖН              | x |               | 18,8±0,9<br>p>0,05 | 18,7±1,0         |
|                    | y |               | 16,7±0,8<br>p>0,05 | 16,5±0,9         |
|                    | z |               | 17,0±0,8<br>p>0,05 | 16,7±1,0         |
| Після ЖН           | x |               | 11,7±0,9<br>p>0,05 | 11,9±0,8         |
|                    | y |               | 10,5±0,8           | 10,4±0,8         |

|  |   |                             |               |
|--|---|-----------------------------|---------------|
|  |   | $p > 0,05$                  |               |
|  | z | $9,3 \pm 0,9$<br>$p > 0,05$ | $9,1 \pm 0,8$ |

Продовження табл. 6.32

| 1        |   | 2                             | 3              |
|----------|---|-------------------------------|----------------|
|          |   | Через 12 місяців              |                |
| До ЖН    | x | $15,2 \pm 1,0$<br>$p > 0,05$  | $18,1 \pm 1,0$ |
|          | y | $15,7 \pm 1,1$<br>$p > 0,05$  | $15,8 \pm 0,9$ |
|          | z | $14,9 \pm 1,1$<br>$p > 0,05$  | $15,5 \pm 1,1$ |
| Після ЖН | x | $16,3 \pm 1,2$<br>$p < 0,001$ | $11,1 \pm 0,9$ |
|          | y | $15,3 \pm 1,0$<br>$p < 0,001$ | $10,5 \pm 1,0$ |
|          | z | $15,0 \pm 1,0$<br>$p < 0,001$ | $8,0 \pm 0,9$  |

Проведена через 1 рік оцінка усереднених по групі колірних координат ясен у дітей 6-8 років основної групи з ЮРА до і після регламентованого нефізіологічного ЖН свідчать про те, що реакція на ЖН мікрокапілярів в результаті проведення лікувально-профілактичних заходів змінилася. При цьому під дією ЖН у дітей 6-8 років практично зникло спазмування капілярів і спостерігалось збільшення кровотоку в них, супроводжуване збільшенням колірних координат ясен, що представляло собою вже нормальну фізіологічну реакцію. У групі порівняння подібного поліпшення функціонального стану мікрокапілярного русла протягом року не спостерігалось (табл. 6.31).

Аналогічна картина мала місце і в групі дітей 12-14 років з ЮРА. Проведені лікувально-профілактичні заходи призвели до того, що через 1 рік в

основній групі спазмування капілярів мікрокапілярного русла під дією ЖН зникло. При цьому збільшувався кровоток капілярів і, як наслідок, колірні координати  $x$ ,  $y$ ,  $z$  (табл. 6.32).

***Висновки до розділу 6:***

- показано, у дітей з ЮРА під дією лікувально-профілактичного комплексу карієпрофілактична ефективність за 2 роки спостережень склала 40,7% у 6-8 річних, а у 12-14 річних дітей – 45,1 %;
- під дією лікувально-профілактичного комплексу у дітей з ЮРА суттєво покращились пародонтальні індекси (РМА, %, кровоточивості, проба Шиллера-Писарева) та індекси гігієни порожнини рота (Silness-Loe і Stallard);
- застосування лікувально-профілактичного комплексу у дітей з ЮРА дозволило нормалізувати такі біохімічні показники ротової рідини, як активність уреаз, лізоциму, еластази, аланінамінотрансферази та вміст кальцію і фосфору;
- проведені лікувально-профілактичні заходи у дітей 6-8 років та 12-14 років дозволили покращити денситометричні показники кісткових тканин дітей з ЮРА, що свідчить про покращення їх мінералізації та структури;
- застосування ЛПК у дітей з ЮРА призвело до нормалізації функціональних адаптаційно-компенсаторних реакцій в організмі, які підтримують стабільність рН ротової рідини;
- лікувально-профілактичні заходи, проведені в процесі стоматологічного лікування дітей з ЮРА призвели до підвищення ефективності функціонування захисно-бар'єрної системи (гіалуронова кислота – гіалуронідаза) і зниження глікогену, що супроводжує запальні процеси в тканинах пародонта;
- показано, що у дітей з ЮРА 6-8 та 12-14 років під дією регламентованого ЖН спостерігалось спазмування капілярів ясен, тобто зменшення в них кровотоку. Під дією лікувально-профілактичного комплексу практично зникло спазмування капілярів при ЖН і спостерігалось збільшення

кровотоку в них, супроводжуване збільшенням колірних координат ясен, що представляло собою вже нормальну фізіологічну реакцію.

А. Матеріали розділу опубліковані в працях [1, 4, 6, 8], наведених у додатку

## РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Профілактика та лікування основних стоматологічних захворювань у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом (ЮРА) є достатньо складним завданням. ЮРА або ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) призводить до уповільненого фізичного розвитку, інвалідності, зменшення тривалості життя та суттєво впливає на стоматологічний статус дітей. Етіологія ювенільного ідіопатичного артриту остаточно невідома. Існують окремі роботи по лікуванню карієсу зубів у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом, обумовленим тривалим прийомом глюкокортикостероїдів при цьому і порушенням обмінних процесів в організмі. В останній час у виникненні ЮРА доведена роль генетичних факторів, а також факторів навколишнього середовища.

Тому для розробки лікувально-профілактичних заходів для дітей з ЮРА, які проживають в Закарпатті, необхідно було провести епідеміологічні дослідження для оцінки стоматологічної ситуації в регіоні, в експерименті на тваринах апробувати лікувально-профілактичний комплекс (ЛПК) на фоні моделювання кортикостероїдної терапії, провести генетичні дослідження на клітинах букального епітелію у дітей з ЮРА для уточнення складу ЛПК, а також клінічні та клініко-лабораторні дослідження для оцінки його ефективності.

В дослідженнях приймали участь діти від 6 до 14 років з ЮРА (150 дітей), які проживають в Закарпатті та знаходяться на обліку в ендокринологічному центрі м. Мукачево. Для поглиблених досліджень були відібрані діти з ЮРА віком 6-8 років (основна група – 21 осіб, група порівняння – 17 осіб) та 12-14 років (основна група – 19 осіб, група порівняння – 16 осіб). У дітей груп порівняння проводилася санація порожнини рота та професійна гігієна. Діти основних груп додатково отримували розроблений лікувально-профілактичний комплекс, який включав препарати імуномодулюючої,

дезінтоксикаційної, протимікробної, антиоксидантної, мембраностабілізуючої та регулюючої мікробіоценоз дії (табл. 2.1.).

В експерименті було задіяно 30 самок щурів віком 1,5 місяці. 10 самок склали інтактну групу, яка отримувала дієту віварію. Другу групу склали 10 самок, що отримували для відтворення негативного впливу кортикостероїдів, які застосовуються при лікуванні ЮРА, преднізолон в утробі матері з питною водою 5 мг/кг з перших днів їх вагітності, а також в період лактації та два тижні з питною водою після народження. 10 самок отримували преднізолон та профілактичний комплекс. Після виведення тварин з експерименту виділялися щелепи, пульпа зубів, ясна, стегнова кістка, сироватка крові для оцінки на різних етапах експерименту показників карієсу зубів, атрофії альвеолярного відростку, визначення лужної та кислотної фосфатази, активності уреаз та лізоциму, еластази, аланінамінотрансферази.

Генетичні дослідження були проведені при виділенні ДНК з клітин букального епітелію у дітей з ЮРА за модифікованою методикою з Chelex. Поліморфізм генів визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з відповідними праймерами. Ампліфікацію проводили на термоциклері «Analytik Jena» (Flex Cycler, Німеччина).

В клінічних дослідженнях у дітей з ЮРА в процесі стоматологічного лікування оцінювали стан твердих тканин зубів за індексами КПВз та КПВп, карієспрофілактичний ефект розраховували за індексом КПВп. Стан тканин пародонту визначали за допомогою індексів РМА %, Шиллера-Писарева (Ш-П), кровоточивості, зубного каменю, пародонтальної кишені. Гігієнічний стан ротової порожнини визначали з використанням індексів Silness-Loe та Stallard.

У ротовій рідині у дітей з ЮРА на всіх етапах лікування і проведення профілактичних заходів оцінювалися біохімічні показники ротової рідини: активність еластази, уреаз, лізоциму, аланінамінотрансферази та вміст кальцію і фосфору.

У біофізичних дослідженнях на різних етапах лікування спектроколориметричним методом (спектроколориметр «Пульсар»)

проводилась оцінка запальних процесів в тканинах пародонта і слизової оболонки порожнини рота, а також виникнення і зникнення функціональної гіперемії тканин пародонта при жувальному навантаженні. Крім того, в процесі комплексного стоматологічного лікування проводилась денситометрична оцінка якості кісток у дітей з ЮРА, при якій оцінювались швидкість поширення ультразвукової хвилі, її широкосмугове затухання та індекс якості кісток («Sonost 2000»). Також проводилась оцінка стабільності рН ротової рідини в окремих пробах у дітей з ЮРА, як одного з показників рівня неспецифічної резистентності в організмі і в порожнині рота.

Проведені епідеміологічні дослідження серед дітей з ЮРА Закарпаття свідчили про те, що у дітей з ЮРА в середньому в обох вікових групах (6-8 та 12-14 років) в порівнянні з дітьми груп без ЮРА показники КПВз, КПВп, «карієс», «видалення» і «ускладнення» були більше відповідно в 3,6 рази, в 3,63 рази, в 16 разів, в 2,2 рази, в 22 рази, а показник «пломба» був менше в 2 рази у зв'язку з порушенням в цьому випадку колагенутворення. Індекс РМА% у дітей з ЮРА 6-8 років був в 2,7 рази вище, ніж у дітей без ЮРА, а в 12-14-річному віці – в 1,6 рази. Показники рівня гігієни Silness-Loe і Stallard, зубного каменю, проби Шиллера-Писарева і кровоточивості у дітей з ЮРА також перевищували їх аналогічні значення у дітей без ЮРА.

Проведені експериментальні дослідження на щурах показали, що препарат «Преднізолон» індукував у тварин функціональне порушення діяльності печінки, про що свідчило підвищення активності аланінамінотрансферази в 1,33 рази і лужної фосфатази (ЛФ) в 1,5 рази, а також активності еластази в 1,54 рази, що свідчить про підвищення рівня запалення. В гомогенатах ясен експериментальних щурів спостерігалися суттєві порушення метаболічних процесів в тканинах під впливом преднізолону – зменшилась активність лізоциму в 1,57 рази та підвищилась активність уреазы – в 2,69 рази. Дослідження, проведені в гомогенатах пульпи зубів, показали, що введення щурам препарату «Преднізолону» призвело до зниження в порівнянні з інтактною групою активності лужної фосфатази в 1,57 рази і підвищило

активність кислій фосфатази (КФ) в 1,43 рази, що свідчить про посилення процесів демінералізації. Крім того, дослідження, проведені в стегнових кістках щурів, показали, що введення до раціону щурів преднізолону призвело до підвищення активності еластази в 1,6 рази, зниження активності ЛФ більш ніж в 2 рази та підвищення КФ в 1,46 рази.

Застосування лікувально-профілактичного комплексу суттєво підвищило активність лізоциму в гомогенатах ясен щурів (в 1,79 рази), що перевищувала показники щурів інтактної групи. Крім того, під дією ЛПК у експериментальних щурів знизилась активність уреазы (в 1,74 рази) в гомогенатах ясен, що свідчить про пригнічення в них розвитку патогенної мікрофлори. Також застосування ЛПК сприяло зниженню в сироватці крові щурів активності еластази до рівня інтактної групи, а покращення стану «печінкових» маркерів (активність ЛФ і АЛТ зменшились в 1,4 рази) свідчило про нормалізацію дезінтоксикаційної функції їх печінки. В той же час застосування ЛПК дозволило підвищити активність ЛФ в пульпі зубів в 1,79 рази та знизити активність КФ в 1,2 рази, а також знизити в гомогенатах стегнової кістки щурів активність еластази в 1,31 рази, КФ – в 1,65 рази та підвищити активність ЛФ в 1,66 рази, що свідчило про нормалізацію процесів мінералізації.

Генетичні чинники є основними факторами (60 %), які сприяють виникненню ЮРА, і, в першу чергу, це генетична недосконалість імунорегуляторних процесів. Тому нами були проведені дослідження поліморфізму генів PTNP22 C1858T R620W, GSTM1 (+/0), Amelx T>C rs946252, DSPP g.49C>T, IL10 (-1082G / A), IL1b (C511T), CRB (C3872T), eNOS (4b / 4a), з наявністю порушень в яких збільшується ризик як захворювання ЮРА, так і стоматологічних захворювань, а також для уточнення компонентів профілактичного комплексу супроводу стоматологічного лікування дітей. Ген PTNP22 кодує лімфоїдну фосфатазу тирозину (ЛФТ), яка є потужним інгібітором антигену Т-клітинного рецептора сигнального шляху. Порушення функції даного гену збільшує ризик розвитку різних аутоімунних захворювань.

Глутатіон-S-трансферази (GST) представляють собою сімейство ферментів, які метаболізують ксенобіотики II фази та беруть участь в детоксикації та елімінації АФК, таким чином захищаючи тканини від окислювального стресу. Поліморфізм генів *Ame1x*, *DSPP* впливає на тканинну резистентність емалі та дентину зубів, що визначає ризик карієсу і некаріозних уражень твердих тканин зубів. Ознакою ЮРА є також відносний дисбаланс цитокинового профілю з відносним надлишком прозапальних молекул, включаючи інтерлейкін-1, інтерлейкін-6 та фактор некрозу пухлини (TNF- $\alpha$ ), в порівнянні з протизапальними медіаторами, такими як інтерлейкін-10, що призводить і до ураження тканин пародонта. Одним з біомаркерів для діагностики та оцінки активності захворювання при ревматоїдному артриті є маркер системного запалення CRP (с-реактивний білок). Дослідження пацієнтів з ЮРА показали тісний зв'язок між високим рівнем CRP і погіршенням симптомів захворювання тканин пародонту. Значну роль у багатьох патофізіологічних процесах, в тому числі і при ЮРА, відіграє оксид азоту (NO). Продукція NO залежить від активності ендотеліальної NO-синтази (eNOS).

Вивчення поліморфізму C1858T R620W гена *PTNP22* встановило, що серед обстежених пацієнтів за поліморфізмом 1858C> T R620W гена *PTNP22* переважають гомозиготи за алелем T. Мутантний гомозиготний генотип T/T був присутній у 87,5% дітей, 12,5% мали гетерозиготний генотип C/T.

Вивчення розподілу делеційного поліморфізму гена глутатіонтрансферази *GSTM1* в досліджуваній групі дітей показало, що у 62,5% дітей з ЮРА переважає функціонально повноцінний алель гену глутатіон S-трансферази M1, а 37,5% дітей в досліджуваній групі є носіями делеційної форми генів *GSTM1*, що призводить до інактивації ферменту. За допомогою методу цифрової крапельної ПЛР було виявлено, що делецію (копія «0») *GSTM1* мають 54% пацієнтів з ЮРА. Однак, було показано, що нульовий генотип гена *GSTM1* не впливає на сприйнятливність до ЮРА, а може впливати на його тяжкість, оскільки делеція гена пов'язана із сіркопозитивністю до антитіл проти антициклічного цитрулінування пептиду (CCP) у пацієнтів з

ЮРА (OR = 4,16, CI 95% = [1,17-14,7]). На підставі даних досліджень можна припустити, що 37,5% дітей в нашій групі потенційно можуть мати більш важку форму ЮРА.

В нашому випадку у 62,5% дітей з ЮРА було виявлено гетерозиготний поліморфізм T / C rs946252 гена *Ame1x*. Даний поліморфізм може відображати зміни в емалі, які мають відношення до механізму захворювання. Генотип з функціональним алелем T в досліджуваній групі мали 37,5% дітей, мутантний генотип C/C не був виявлений.

Проведений аналіз поліморфізму g.49C>T Pro17Ser гена *DSPP* (сіалофосфопротеїну дентину) показав, що серед дітей з ЮРА функціонально неповноцінних варіантів гену не виявлено.

Проведене дослідження поліморфізму -1082G / A гена протизапального цитокіну *IL10* у дітей з ЮРА встановило, що серед обстежених пацієнтів переважає варіант гена *IL-10-G / G* (62,5%) і алель G (75%) в положенні -1082. Поліморфізм гена *IL-10* може впливати на індивідуальну сприйнятливість до ЮРА. Також була проведена оцінка поліморфізму C511T гена *IL-1β* в групі дітей з ЮРА. Функціонально повноцінний алель C було виявлено у 62,5% дітей, генотип C/C – у 12,5%. Хворих з гомозиготним варіантом алелі відрізняє гострий характер протікання запальної відповіді. У досліджуваній групі дітей носії мінорних алелей 511T гена *IL-1β* і -1082A гена *IL10* потенційно мали гострий характер протікання запальної відповіді.

Проведене дослідження у дітей з ЮРА показало поширеність генотипів поліморфізму C3872T гена *CRB*. Функціонально повноцінний генотип C/C становив 37,5%, а найбільш поширеним був гетерозиготний варіант гена C3872T (62,5%). Алельний варіант C поліморфізму C3872T гена *CRB* супроводжувався високою продукцією *CRB* і активацією макрофагально-моноцитарної системи. Функціональний алель 4b гена *eNOS* нами виявлено у 87,5% пацієнтів з ЮРА, мінорний алель 4a був присутній у 25% в гетерозиготному стані. Гомозиготний мінорний генотип 4a/4a в даній групі не

виявлено. Наявність поліморфізму G894T гена eNOS може стати прогностично важливою ознакою при розвитку патології тканин пародонта.

Отримані дані про генетичний поліморфізм генів, що визначають характер імунологічного реагування у дітей з ЮРА дозволяють своєчасно розробляти нові ефективні методи прогнозування і лікування запально-дистрофічних змін в тканинах пародонта при ювенільному ревматоїдному артриті.

В основній групі дітей 6-8 років з ЮРА, що отримувала комплексну профілактику, карієспрофілактична ефективність (КПЕ) за 2 роки спостережень склала 40,7 %, індекс РМА% зменшився в 1,3 рази (в групі порівняння він практично не змінився), індекс кровоточивості збільшився в 1,25 рази (в групі порівняння – в 3,28), індекс Шиллера-Писарева зменшився в 1,73 рази (в групі порівняння достовірно не змінився), а індекси Silness-Loe і Stallard зменшились відповідно в 1,46 рази та 2 рази, а в групі порівняння вони дещо збільшились.

В основній групі дітей 12-14 років з ЮРА за 2 роки спостережень карієспрофілактична ефективність склала 45,1 %, індекс РМА% зменшився в 2 рази, індекс кровоточивості – в 2,3 рази, індекс Шиллера-Писарева – 2,22 рази, а гігієнічні показники Silness-Loe і Stallard – в 1,63 та 2,04 рази відповідно.

В групах порівняння, діти яких отримували тільки базову терапію, більшість пародонтальних показників за 2 роки спостережень достовірно не покращились.

Проведені біохімічні дослідження ротової рідини у дітей з ЮРА показали суттєвий вплив ревматоїдного артрити на ступінь обсіменіння порожнини рота, рівень неспецифічного антимікробного захисту в порожнині рота та вміст мінеральних компонентів. Так, на початковому стані активність уреаз в ротовій рідині дітей 6-8 років перевищувала показники норми в 2,5 рази, а у дітей 12-14 років – в 2,7 рази. В той же час активність лізоциму в ротовій рідині у дітей з ЮРА 6-8 років була в 3 рази менше за норму, а у дітей 12-14 років – в 2,6 рази. Крім того, вміст в ротовій рідині кальцію у дітей 6-8 років був менше за норму в 2 рази, а у дітей 12-14 років – в 1,9 рази. Вміст в ротовій рідині

фосфору у дітей 6-8 років та 12-14 років з ЮРА був також менше за норму в 1,4 рази. Активність протеолітичного ферменту еластази в ротовій рідині у дітей 6-8 років перевищувала норму в 3,8 рази, а у дітей 12-14 років – в 2,9 рази. В той же час «печінковий» маркер, активність аланіамінотрансферази, в ротовій рідині дітей основної групи з ЮРА 6-8 років перевищував норму в 5 разів, а у дітей 12-14 років – в 3,7 рази. Біохімічні показники ротової рідини в початковому стані у дітей з ЮРА свідчили також про необхідність проведення спеціальних лікувально-профілактичних заходів для їх нормалізації.

Розроблений лікувально-профілактичний комплекс дозволив в порівнянні з вихідним станом вже через 1 місяць його застосування зменшити в основній групі дітей 6-8 років в ротовій рідині активність уреазу в 2 рази, а у дітей 12-14 років – в 3,6 рази, а через 1 рік вона була відповідно в 2,3 і в 2,5 рази менше ніж в групах порівняння, наближаючись до норми. Показник неспецифічного захисту, активність лізоциму, у дітей 6-8 років, що отримували ЛПК, за 1 рік спостереження збільшився в 2 рази і перевищував аналогічний показник в групі порівняння в 2,7 рази, але все ж таки був в 1,5 рази менше за норму. У дітей 12-14 років активність лізоциму під дією ЛПК через півроку збільшилась в 2,7 рази в порівнянні з початковим станом і перевищувала норму. Вміст кальцію в ротовій рідині дітей 6-8 років основної групи з ЮРА за 1 рік збільшився в 1,6 рази, а у дітей 12-14 років – в 1,7 рази в порівнянні з вихідним станом. Вміст неорганічного фосфору в ротовій рідині дітей основної групи 6-8 років за 1 рік збільшився в 1,35 рази, наближаючись до норми. У дітей 12-14 років даний показник за 1 рік збільшився в 1,5 рази та перевищував норму в 1,06 рази. Під дією профілактичних заходів в основній групі дітей 6-8 років з ЮРА показник запальних процесів в порожнині рота, активність еластази, в ротовій рідині за 1 рік зменшився в 3,3 рази, а у дітей 12-14 років – в 2,7 рази в порівнянні з початковим станом і дорівнював нормі. Крім того, під дією лікувально-профілактичного комплексу у дітей з ЮРА 6-8 років активність аланіамінотрансферази зменшились в 3 рази, а у дітей 12-14 років – в 4 рази. В той же час в групах порівняння дітей з ЮРА 6-8 років та 12-14 років, які

отримували тільки базову терапію, біохімічні показники ротової рідини за 1 рік спостереження достовірно не змінились і суттєво відрізнялись від норми. Таким чином, отримані результати біохімічних досліджень ротової рідини дітей з ЮРА в процесі комплексного стоматологічного лікування також свідчать про достатньо високу ефективність розроблених лікувально-профілактичних заходів.

Запропонований ЛПК також позитивно вплинув і на біофізичні показники твердих тканин зубів, тканин пародонта та якості кісток у дітей 6-8 та 12-14 років з ЮРА. Результати проведеного дослідження основних денситометричних показників якості кістки свідчать, що у дітей 6-8 років з ЮРА на початковому етапі швидкість ультразвукової хвилі в п'ятковій кістці (SOS) була, в середньому, нижче середньостатистичної норми на 35 м/с, що говорить про порушення загальної мінералізації кісткових тканин. Проведені 2 рази на рік в основній групі комплексні лікувально-профілактичні заходи призвели до збільшення через 1 рік показника SOS, в середньому, на 44 м/с. Крім того, застосування ЛПК призвело до збільшення за рік спостережень у дітей 6-8 років в основній групі індексу BUA (показник загасання ультразвукової хвилі в п'ятковій кістки на різних частотах) майже в 2 рази, що свідчить також про певне поліпшення структури кісткових тканин. У початковому стані у дітей 6-8 років з ЮРА індекс BQI (індекс якості кістки) був на 20 ум. од. нижче за норму, а в результаті проведених лікувально-профілактичних заходів в основній групі дітей він збільшився за рік спостережень на 17 ум. од. за рахунок поліпшення як архітекtonіки кістки, так і її щільності. В групі дітей 12-14 років з ЮРА показник SOS, який був на 24 м/с нижче середньостатистичної норми, також під дією ЛПК збільшився на 41 м/с, що навіть перевищило середньостатистичну норму. Проведення ЛПК 2 рази на рік призвело до збільшення за рік спостережень у дітей в основній групі індексу BUA на 17 дБ/МГц, що свідчить про певне поліпшення також структури кісткових тканин. На 17 ум. од також збільшився під дією ЛПК за рік спостережень індекс якості кісток BQI, який є похідною величиною показників

SOS і BUA. В той час в групах порівняння дітей 6-8 років та 12-14 років з ЮРА денситометричні показники кісткових тканин SOS, BUA і BQI за 1 рік спостереження достовірно не змінилися.

Одним з показників рівня неспецифічної резистентності в організмі і в порожнині рота зокрема є стабільність рН ротової рідини. Коливання величини рН в окремих пробах свідчить про нездатність компенсаторно-захисних реакцій в порожнині рота підтримувати її стабільність і, як наслідок, про зниження карієсрезистентності. У дітей 6-8 років з ЮРА в вихідному стані відхилення величини рН ротової рідини в окремих пробах від середнього значення за п'ятьма вимірами ( $\Delta$ рН) складала в середньому 0,29, що відповідає низькій карієсрезистентності. Під дією лікувально-профілактичних заходів за 1 рік спостереження ця величина в основній групі дітей зменшилась в 2 рази, в той час, як в групі порівняння вона дещо зросла. У дітей 12-14 років основної групи за 1 рік спостережень величина  $\Delta$ рН зменшилась в 3 рази. Отримані результати свідчать про покращення функціональних реакцій в організмі під дією ЛПК, які в нормі підтримують певний рівень рН ротової рідини.

При проведенні спектроколориметричних досліджень слизової ясен у дітей з ЮРА, спрямованих на стоматологічне лікування, спостерігалось досить сильне забарвлення слизової ясен розчином Шиллера-Писарева (Ш-П) і зниження коефіцієнту відбиття світла в порівнянні з білим еталоном, як в короткохвильовій (460 нм), так і в довгохвильовій (660 нм) області видимого діапазону довжин хвиль, що свідчило відповідно про низьку ефективність функціонування захисно-бар'єрної системи гіалуронова кислота - гіалуронідаза і наявності глікогену, що супроводжує запальні процеси в тканинах пародонта. Під дією лікувально-профілактичних заходів фарбування ясен розчином Ш-П у дітей 6-8 років основної групи через 1 рік зменшилося в області довжин хвиль 460 нм в 1,36 рази (коефіцієнт відбиття світла збільшився на 21 %), що характеризує зменшення проникності слизової ясен для барвника. В області 660 нм профарбовування ясен зменшилося через 1 рік – в 1,43 рази (на 27 %), що характеризує зменшення концентрації глікогену в яснах і, отже, зменшення

ступеня запального процесу в них. У дітей 12-14 років основної групи з ЮРА через 1 рік профарбовування ясен зменшилося в області довжин хвиль 460 нм в 1,5 рази (на 27 %), а в області 660 нм – в 1,49 рази (на 30 %). У групах порівняння подібних змін в фарбуванні ясен розчином Ш-П на різних етапах комплексного стоматологічного лікування практично не спостерігалось.

При жуванні під впливом механічного навантаження в тканинах пародонта виникає функціональна гіперемія, що забезпечує ергономіку посиленої роботи клітин. Виникнення і зникнення зазначеної функціональної гіперемії тканин пародонта при жувальному навантаженні (ЖН) є сумарним результатом стану клітин, їх здатності реагувати на зовнішні чинники, стану капілярів і тону судин, адекватної вазомоторної реакції. В нашому дослідженні функціональна гіперемія під дією жувального навантаження і її зняття оцінювалися за допомогою спектроколориметра за зміною колірних параметрів ясен, що визначалися кровонаповненням її обмінних капілярів. Спектр зелено-блакитної області видимого світла характеризує наповнення (гіперемію) венозної капілярної системи ясен, так як гемоглобін у відновленій формі поглинає ці довжини хвиль менше, ніж оксигемоглобін, а в червоно-помаранчевій – наповнення артеріальної системи (оксигемоглобін), включаючи обмінні капіляри. При цьому збільшення колірної яскравості у відповідних областях довжин хвиль (збільшення коефіцієнта відбиття) характеризує зменшення застійних явищ у відповідних кровоносних системах і навпаки.

Проведення в вихідному стані дослідження показали, що у більшості дітей з ЮРА, спрямованих на комплексне стоматологічне лікування, під дією регламентованого ЖН спостерігалось спазмування капілярів ясен (замість їх розширення), тобто зменшення в них кровотоку і, як наслідок, зменшення їх колірних координат x, y, z. Проведена через 1 рік оцінка усереднених по групі колірних координат ясен у дітей 6-8 років та 12-14 років основних груп з ЮРА до і після регламентованого нефізіологічного ЖН свідчать про те, що реакція на ЖН мікрокапілярів в результаті проведення лікувально-профілактичних заходів змінилася. При цьому під дією ЖН у дітей практично зникло спазмування

капілярів і спостерігалось збільшення кровотоку в них, супроводжуване збільшенням колірних координат ясен, що представляло собою вже нормальну фізіологічну реакцію. У групах порівняння подібного поліпшення функціонального стану мікрокапілярного русла протягом року не спостерігалось

Таким чином, розроблені для дітей 6-8 та 12-14 років з ЮРА лікувально-профілактичні заходи, які включали препарати імуномодулюючої, дезінтоксикаційної, протимікробної, антиоксидантної, мембраностабілізуючої та регулюючої мікробіоценоз дії, покращили стоматологічний статус дітей, нормалізували біохімічні показники в ротовій рідині і біофізичні показники твердих тканин зубів, тканин пародонта та якості кістки.

## ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі представлено патогенетично, експериментально та клінічно обґрунтоване рішення актуальної проблеми стоматології – підвищення ефективності комплексного стоматологічного лікування дітей з ювенільним ревматоїдним артритом за рахунок експериментального та молекулярно-генетичного уточнення пускового механізму каскаду порушень та розробки обґрунтованого лікувально-профілактичного комплексу супроводу, що включав препарати імуномодулюючої, дезінтоксикаційної, протимікробної, антиоксидантної, мембраностабілізуючої та регулюючої мікробіоценоз дії.

1. Аналіз літературних даних показав, що на даний час бракує фундаментальних досліджень особливостей патогенезу різних клінічних форм ювенільного ревматоїдного артриту, а відповідно залишаються недостатньо обґрунтованими наявні профілактичні схеми, спрямовані на зменшення ризику виникнення патології твердих тканин зуба та пародонту.

2. Епідеміологічні дослідження показали, що у дітей 6-14 років з ювенільним ревматоїдним артритом в порівнянні з дітьми груп без даної патології показники КПВз, КПВп, «карієс», «видалення» і «ускладнення» були більше відповідно в 3,6 рази, в 3,63 рази, в 16 разів, в 2,2 рази, в 22 рази. Середні показники всіх пародонтальних індексів і показників рівня гігієни дітей у разі наявності ювенільного ревматоїдного артриту були гірше, ніж у дітей без даної патології.

3. Проведені експериментальні дослідження показали, що моделювання імунодефіциту у щурів за допомогою преднізолону призвело до суттєвих порушень метаболічних процесів в пульпі зубів, яснах, стегнових кістках та в сироватці крові, а також позитивний вплив розроблених лікувально-профілактичних заходів: в гомогенатах ясен щурів збільшилась активність лізоциму (в 1,79 рази) та знизилась активність уреаз (в 1,74 рази), в гомогенатах пульпи зубів щурів підвищилась активність лужної фосфатази (в 1,79 рази) та знизилась активність кислої фосфатази (в 1,2 рази), а в стегнових

кістках щурів знизилась активність еластази (в 1,31 рази), кислої фосфатази (в 1,65 рази) та збільшилась активність лужної фосфатази (в 1,66 рази).

4. Розроблений лікувально-профілактичний комплекс супроводу стоматологічного лікування дітей з ювенільним ревматоїдним артритом дозволив знизити інтенсивність ураження зубів карієсом і досягти карієспрофілактичну ефективність 40,7 % у дітей 6-8 років та 45,1 % у дітей 12-14 років, знизити відповідно розповсюдженість запалення тканин пародонту в 1,3 рази та в 2 рази, інтенсивність запалення – в 1,73 рази та в 2,22 рази, індекс кровоточивості відносно групи порівняння – в 3 рази та в 2 рази, покращити за 2 роки індекси рівня гігієни порожнини рота – в 1,46 рази та в 1,63 рази (Silness-Loe) та в 2 рази і в 2,04 рази (Stallard).

5. Застосування лікувально-профілактичного комплексу у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом дозволило нормалізувати такі біохімічні показники ротової рідини, як активність уреази (у дітей 6-8 років знизити в 2 рази, а у дітей 12-14 років – в 3,6 рази), еластази (у дітей 6-8 років знизити в 3,3 рази, а у дітей 12-14 років – в 2,7 рази), аланінамінотрансферази (у дітей 6-8 років знизити в 3 рази, а у дітей 12-14 років – в 4 рази), лізоциму (у дітей 6-8 років збільшити в 2 рази, а у дітей 12-14 років – в 2,7 рази), вміст кальцію (у дітей 6-8 років збільшити в 1,6 рази, а у дітей 12-14 років – в 1,7 рази) і фосфору (у дітей 6-8 років збільшити в 1,35 рази, а у дітей 12-14 років – в 1,5 рази).

6. Проведені лікувально-профілактичні заходи у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом дозволили покращити денситометричні показники кісткових тканин. У дітей 6-8 років збільшився показник швидкості ультразвукової хвилі в п'ятковій кістці SOS на 44 м/с, показник загасання ультразвукової хвилі в п'ятковій кістці BUA – в 2 рази, індекс якості кістки BQ – на 17 ум. од. У дітей 12-14 років покращилися показники SOS на 41 м/с, BUA – на 17 дБ/МГц та BQI – на 17 ум. од.

7. Застосування лікувально-профілактичного комплексу у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом призвело до нормалізації функціональних

адаптаційно-компенсаторних реакцій в організмі, які підтримують стабільність рН ротової рідини (знизилась величина  $\Delta$ рН більше ніж в 2 рази у дітей 6-8 років, та в 3 рази – у дітей 12-14 років).

8. Лікувально-профілактичні заходи, проведені в процесі стоматологічного лікування дітей з ювенільним ревматоїдним артритом призвели до підвищення ефективності функціонування захисно-бар'єрної системи у дітей 6-8 років на 21 %, а у дітей 12-14 років – на 27 % (гіалуронова кислота – гіалуронідаза) і зниження в яснах глікогену на 27 % та 30 % відповідно, що супроводжує запальні процеси в тканинах пародонта.

9. В спектроколориметричних дослідженнях показано, що у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом 6-8 та 12-14 років під дією регламентованого жувального навантаження спостерігалось спазмування капілярів ясен, тобто зменшення в них кровотоку. Під дією лікувально-профілактичного комплексу практично зникло спазмування капілярів при жувальному навантаженні і спостерігалось збільшення кровотоку в них, супроводжуване збільшенням колірних координат ясен, що представляло собою вже нормальну фізіологічну реакцію.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендувати у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом проводити молекулярно-генетичну діагностику на клітинах букального епітелію поліморфізму генів PTNP22 C1858T R620W, GSTM1(+/-0), Amel T>C rs946252, DSPP g.49C>T, IL10 (-1082G/A), IL1b (C511T), CRB (C3872T), eNOS (4b/4a) для прогнозування перебігу стоматологічної патології та удосконалення стоматологічної допомоги, а також розробки комплексу профілактики в процесі стоматологічного лікування.

2. При плануванні лікувально-профілактичного комплексу дітей з ювенільним ревматоїдним артритом потрібно враховувати високий рівень стоматологічної захворюваності у даного контингенту пацієнтів.

3. Рекомендувати для лікувально-профілактичних заходів у дітей з 6-8 та 12-14 років з ювенільним ревматоїдним артритом, направлених на стоматологічне лікування, застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу, що включав препарати «Ісміжен», «БіоГая ПроДентис», «Алфавіт Школяр 7-14 років», «Атоксіл», «Квертицин», «Квертулідон-гель», зубні пасти «R.O.C.S. ремінералізуюча» та «R.O.C.S. протизапальна», які нормалізують мікробіоценоз і мають дезінтоксикаційну, протимікробну та антиоксидантну дію.

4. Для оцінки ефективності запропонованих профілактичних заходів рекомендувати проводити у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом спектроколориметричну оцінку проникності слизової ясен, стану кровотоку мікрокапілярного русла та денситометричних показників мінералізації та структури кісткових тканин.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авакова Д.Р. Анализ факторов местной защиты в полости рта у больных ревматоидным артритом (сравнительное клинико-иммунологическое и биохимическое исследование) / Д.Р. Авакова, А.В. Митронин, Н.В. Торопцова и др. // Эндодонтия Today. – 2017. – № 4. – С. 19-23.
2. Аксенова Е.А. Частоты аллелей риска некоторых генов, контролирующих развитие аутоиммунных патологий, в белорусской популяции // Экологическая генетика человека. – 2010. – Т. VIII, № 1. – С. 50–58.
3. Ашуров К.И. Состояние околозубных тканей у больных ревматоидным артритом и лиц без соматической патологии / К.И. Ашуров, В.М. Гринин // Российский стоматологический журнал. – 2011. – № 4. – С. 5-6.
4. Баташвили Ш.М. Комплексная диагностика состояния височно-нижнечелюстного сустава у детей и подростков при ювенильном идиопатическом артрите / Ш.М. Баташвили, О.З. Топольницкий, В.М. Гринин // Российская стоматология. – 2009. – Т. 2. – № 1. – С. 45-47.
5. Безруков С. Г. Показатели распространенности, интенсивности кариеса зубов и частоты гипоплазии эмали у больных ювенильным ревматоидным артритом / С. Г. Безруков, О. П. Галкина // Вісник стоматології. - 2014. - № 1. - С. 84-87
6. Белоклицкая Г.Ф. Клинико-иммунологические особенности генерализованного пародонтита, ассоциированного с разными формами ревматоидного артрита / Г.Ф. Белоклицкая, Н.В. Цецура, А.М. Воробьева // Пародонтология. – 2010. – Т. 15. – № 4 (57). – С. 3-6.
7. Борисова М.А. Анализ применения селективного модулятора костимуляции т-лимфоцитов абатацепта в лечении ревматоидного артрита: данные международной клинической практики / М.А. Борисова, Г.В. Лукина // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 1. – № 18 (393). – С. 13-23.
8. Бурмистрова А.Л. Молекулярно-генетический анализ полиморфизмов генов цитокинов –интерлейкина-1 $\beta$ , рецептора антагониста

интерлейкина-1и интерлейкина-4 у больных ревматоидным артритом башкирской этнической группы, проживающих в челябинской области / А.Л. Бурмистрова, Д.С. Сташкевич, Т.А. Сулова и др. // Медицинская Иммунология. – 2007. – Т. 9. – № 6. – С. 631-634.

9. Вальда А.В. Роль иммунодефицита в развитии кортикостероидного стоматита у крыс / А.В. Вальда, М.А. Остафийчук, А.П. Левицкий и др. // Вестник стоматологии. – 2018. – № 1. – С. 12-15.

10. Воскресенский О.Н. Доклиническое изучение средств профилактики и лечения пародонтита (пародонтопротекторов) / О.Н.Воскресенский, Е.К. Ткаченко, Ю.Г. Чумакова // Методические рекомендации. – Киев, 2002. – 16 с.

11. Гаврикова Л. М., Сегень И. Т. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой и одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области // Стоматология. - 1996. - Спецвыпуск. – С. 49-50.

12. Галкина О.П. Комплексная стоматологическая реабилитация больных ювенильным ревматоидным артритом (клинико-экспериментальное исследование): дис... докт. мед. наук: 14.01.22 / О.П Галкина; Симферополь. Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского. — Симферополь, 2018. – 310 с.

13. Галкина О.П. Распространенность воспалительных заболеваний тканей пародонта у больных ювенильным ревматоидным артритом // Пародонтология. – 2016. – Т. 21. – № 3 (80). – С. 53-56.

14. Галкина О.П. Особенности развития кариозного процесса у больных ювенильным ревматоидным артритом // Крымский терапевтический журнал. – 2018. – № 2. – С. 44-49.

15. Галкина О.П. Стоматологический статус больных ювенильным ревматоидным артритом // Научный вестник Крыма. – 2016. – №2 (2). – С. 1-3.

16. Глазунов О.А. Современные взгляды на взаимосвязь между заболеваниями пародонта и ревматоидным артритом / О.А. Глазунов, Д.В. Фесенко // Вестник стоматологии. – 2018. – № 3 (104). – С. 82-88.

17. Годованець О.І. Поширеність та інтенсивність раннього дитячого карієсу в дітей Буковини / О.І. Годованець, А.В. Котельбан, Л.Г. Гринкевич // Вісник стоматології. – 2021. – № 115(2). – С. 59-62.
18. Гордеев А.В. Дисбиоз верхних отделов пищеварительного тракта - предвестник ревматоидного артрита? / А.В. Гордеев, Е.А. Галушко, Н.М. Савушкина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 3 (163). – С. 10-15.
19. Горячковский А.М. Клиническая биохимия / А.М. Горячковский. – Одесса: Экология, 2005. – 616 с.
20. Гринин В.М. Факторы, влияющие на интенсивность кариеса зубов при ревматоидном артрите / В.М. Гринин, М.В. Симонова, А.Р. Гришкян и др. // Журнал «Стоматология для всех». - 2007. - №4 -С.16-19.
21. Громова А. Ю. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека / А. Ю. Громова // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4 (2). – С. 3–12.
22. Гусева И.А. Исследование полиморфизмов генов-кандидатов иммунного ответа как маркеров риска развития ревматоидного артрита и продукции аутоантител / И.А. Гусева, Н.В. Демидова, Н.Е. Сорока // Научно-практическая ревматология. – 2016. – №54(1). – С. 21-30.
23. Дедов И.И. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы / И.И. Дедов, Е.А. Трошина, С.С. Антонова и др. // Проблемы эндокринологии. – 2002. – Т. 48. – № 2. – С. 6–13.
24. Деньга О. В. Информативность рН-теста слюни при проведении санационно-профилактических функциональных реакций в полости рта у детей / О. В. Деньга, Э. М. Деньга, А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 1995. – №1.– С. 42-45.
25. Дергилев А.П. Мультидетекторная компьютерная и магнитно-резонансная томография в визуализации морфоструктурных изменений височно-нижнечелюстного сустава при ювенильном ревматоидном артрите / А.П. Дергилев, Я.Л. Манакова // Радиология - практика. – 2011. – № 4. – С. 70-72.

26. Дєньга О. В. Експериментальне обґрунтування лікувально-профілактичних заходів при комплексному стоматологічному лікуванні дітей з ювенільним ревматоїдним артритом / О. В. Дєньга, І. В. Дорош, О. А. Макаренко //
27. Дєньга О. В. Оцінка генетичних маркерів амело- та дентиногенезу, про-та протизапальних цитокінів у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом / О. В. Дєньга, І. В. Дорош, О. А., Т. Г. Вербицька //
28. Дєньга О. В. Стан твердих тканин зубів, тканин пародонту та рівень гігієни порожнини рота у дітей Закарпаття з ювенільним ревматоїдним артритом / О. В. Дєньга, І. В. Дорош, М. І. Балега //
29. Дєньга О. В. Стоматологічний статус дітей з ювенільним ревматоїдним артритом в процесі комплексного лікування / О. В. Дєньга, І. В. Дорош //
30. Дєньга О.В. Адаптогенні профілактика та лікування основних стоматологічних захворювань у дітей: дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія О., 2001 – 434 с.
31. Джанаев Т.И. Микробиологический состав ротовой жидкости у больных ревматоидным артритом, сочетающимся с синдромом Шегрена / Т.И. Джанаев, М.В. Симонова, В.М. Гринини др. // Cathedra-Кафедра. – Стоматологическое образование. – 2008. – Т. 7. – № 1. – С. 34.
32. Джус М. Б. Якість життя та віддалені наслідки у молодих дорослих пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом в Україні / М. Б. Джус // Acta medica Leopoliensia. - 2017. - Т. 23, № 4. - С. 4-11.
33. Довбня Ж.А. Лечение хронического катарального гингивита у детей с применением природных факторов Крыма / Ж.А. Довбня, Г.Г. Головская, О.П. Галкина и др. // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2019. – Т. 25. – № 1. – С. 110-111.
34. Дорош І. В. Біофізичні показники тканин пародонта та індексу якості кісток у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом в процесі

комплексного стоматологічного лікування / І. В. Дорош, Е. М. Деньга, А. Е. Деньга //

35. Дорош І. В. Вплив комплексного стоматологічного лікування на ступінь обсіменіння та запалення в порожнині рота у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом / І. В. Дорош // Медичні науки: історія розвитку, сучасний стан та перспективи досліджень: міжнародна наук.-практ. конференція., Львів, 24-25 вересня 2021 р.: тези допов. – Львів, 2021. – 65-68.

36. Дроздов В.А. Текстурыные характеристики эмали зуба и ее резистентность к кариесу / В.А. Дроздов, И.Л. Горбунова, В.Б. Недосеко // Стоматология. - 2002. - №4. - С. 4-9.

37. Дроздовська С.Б. Т-786С поліморфізм промотора гена eNOS ендотеліальної NO-синтази в українських спортсменів // Пробл. екол. та мед. генетики і клін. імунол. - 2012. - № 6. - С. 46-53.

38. Зонова Е.В. Оценка эффективности клинико-иммунологических и иммуногенетических критериев прогноза клинического полиморфизма и терапии ревматоидного артрита. Автореферат дисс. д. м. н., М., 2010, 46с.

39. Иванова О.Н. Ассоциация полиморфизма гена RTPN22 с сахарным диабетом 1 типа в различных популяциях РФ // Сахарный диабет (Diabetes mellitus). – 2013. – № 2 (59). – С. 4–10.

40. Казарина Л.Н. Оценка иммунокоррекции при лечении пародонтита у больных с ревматоидным артритом / Л.Н. Казарина, Е.В. Кондюрова, Л.В. Вдовина // Нижегородский медицинский журнал. – 2008. – № 2-2. – С. 70-73.

41. Каладзе Н.Н. Реабилитационные мероприятия стоматологической направленности у больных ювенильным ревматоидным артритом в санаторно-курортных условиях / Н.Н. Каладзе, О.П. Галкина, С.Г. Безруков // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2018. – Т. 17. – № 2. – С. 76-81.

42. Камилов, Ф.Х. Характеристика свободнорадикальных процессов и антирадикальной защиты у школьников младших классов при воздействии антропогенных факторов среды /Ф.Х. Камилов, В.А. Соцкова, Р.К. Максимова и др. // Академический журнал Западной Сибири. – 2007. – № 3. – С.41-44.

43. Козлитина Ю.А. Клинико-лабораторное обоснование эффективности комплексных методов профилактики и лечения стоматологических заболеваний у детей с ювенильным ревматоидным артритом: Дис... к.мед.н. 14.01.14, М., 2012 – 149 с.

44. Козлитина Ю.А. Клинико-морфологические особенности течения гингивитов у детей с ревматическими, аллергическими и желудочно-кишечными заболеваниями / Ю.А. Козлитина, А.А. Скакодуб // Электронный сборник научных трудов "Здоровье и образование в XXI веке". – 2007. – Т. 9. – № 9. – С. 353-354.

45. Колотова, Н.Н. Состояние полости рта у больных ревматоидным артритом / Н.Н. Колотова, Т.М. Еловицова, Т.А. Соколова // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Материалы 63-ей межвузовской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. – Екатеринбург, 2008. – С. 349-351.

46. Кочиева И.В. Изменения в ротовой жидкости при ревматоидном артрите / И.В. Кочиева, С.Н. Мкртчян, Т.И. Джанаев // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2015. – Т. 17. – № 2. – С. 25-26.

47. Кулинский, В.И. Активные формы кислорода и оксидативная модификация макромолекул: польза, вред и защита // Соросовский образовательный журнал. –1999. – №1. – С. 2-7.

48. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.

49. Левицкий А. П. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов: метод. рекомендации / А. П. Левицкий, А. В. Стефанов – К.: ГФЦ, 2002. – 15 с.

50. Левицкий А. П. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, О.В. Деньга, О.И. Сукманский, Р.П. Подорожная, Л.Н. Россаханова, И.В. Ходаков, Ю.В. Зеленина

// Методические рекомендации. – Киев: ГФЦ МЗ Украины «Авиценна», 2005. – С. 31-38.

51. Левицкий А.П. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации / А.П. Левицкий, О.В. Деньга, О.А. Макаренко [и др.] – Одесса: КП ОГТ, 2010. – 16 с.

52. Левицкий А.П. Лизоцим вместо антибиотиков / А.П. Левицкий. – Одесса: КП ОГТ, 2005. – 74 с.

53. Логинова Н. К. Функциональная диагностика в стоматологии. – М.: Партнер, 1994. – 75 с.

54. Лукьянова Е.М. Ревматоидный артрит у детей. Под ред. Е. М. Лукьяновой, Л. И. Омельченко. К.: Книга плюс, 2002, 176 с. 216

55. Макарова Т.П. Структура сопутствующей патологии у больных ювенильным ревматоидным артритом / Т.П. Макарова, С.А. Сенек, М.С. и др. // Практическая медицина. – 2010. – № 7 (46). – С. 81-82.

56. Макарова, Т.П. Ювенильный ревматоидный артрит: современные аспекты: Обзор/ Т.П. Макарова, С.А. Сенек// Казанский медицинский журнал.- 2004.-№4.-С.291-297.

57. Мамедов А.А. Изменения височно-нижнечелюстного сустава у детей с ювенильным ревматоидным артритом / А.А. Мамедов, О.И. Адмакин, Е.С. Жолобова и др. // Dental Forum. – 2011. – № 2. – С. 51-57.

58. Мамедов А.А. Изменения в зубочелюстной системе у детей с ювенильным ревматоидным артритом / А.А. Мамедов, О.И. Адмакин, Е.С. Жолобова и др. // Земский врач. – 2011. – № 5 (9). – С. 17-20.

59. Мамедов А.А. Принципы оказания стоматологической помощи детям с ювенильным ревматоидным артритом / А.А. Мамедов, О.И. Адмакин, А.А. Скакодуб и др. // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2011. – Т. 10. – № 1 (36). – С. 8-13.

60. Марушко Т.В. Ювенільний ревматоїдний артрит: особливості діагностики та лікування: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.01.10 / Т.В. Марушко ; Нац. мед. ун-т ім. О.О.Богомольця. — К., 2006. — 40 с.

61. Мысливец М.Г Ассоциации уровня витамина d с маркерами активности заболевания у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом / М.Г. Мысливец, Н.С. Парамонова // Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – № 3 (53). – С. 40-44.
62. Мысливец М.Г. Роль полиморфизма гена рецептора витамина d в патогенезе ювенильного ревматоидного артрита / М.Г. Мысливец, Н.С. Парамонова, Т.Л. Степура // Медицинские новости. – 2017. – № 9. – С. 72-74.
63. Наказ МОЗ України № 832 від 22 жовтня 2012 р. «Про затвердження уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит» – Современная педиатрия. – 2012. – № 6 (46). – С.10-26.
64. Недосеко В.Б. Исследование текстуры интактной зубной эмали лиц с различным уровнем резистентности к кариесу методами адсорбции и ртутной порометрии // Омский науч. вестн. - 2000. - №10. - С. 142-145.
65. Никитина Н.М. Особенности коморбидности у больных ревматоидным артритом в разные годы наблюдения / Н.М. Никитина, И.А. Афанасьев, Т.А. Романова и др. // Современная ревматология. 2015; 15(1): 39–43.
66. Никулина С.Ю. Гены предрасположенности к ревматоидному артриту / С.Ю. Никулина, А.А. Чернова, Т.Ю. Большакова и др. // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – № 3. – С. 11-19.
67. Новиков А.А. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита / А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, М.А. Диатроптова и др. // Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 2. – С. 71—82.
68. Остапко О.І. Клініко-лабораторна оцінка ефективності профілактики карієсу постійних зубів у дітей молодшого шкільного віку / О.І. Остапко, І.М. Голубєва, О.О. Воевода // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2017. – №5(7). – С. 151-154.

69. Пат. 47093 Україна, МПК (2009) G01N 33/487. Спосіб прогнозування стоматологічних захворювань / О.В. Деньга, Е.М. Деньга, А.Е. Деньга ; опубл. 11.01.10, Бюл. №1.
70. Патент 46671 Україна, МПК А61N 5/00, А61К 8/00, u2009 09531. Спосіб кількісної оцінки запалення у тканинах пародонту / Деньга О.В., Деньга Е.М., Деньга А.Е.; опубл. 25.12.09, Бюл. № 24.
71. Патент 47096 Україна, МПК А61N 5/00, А61К 8/00, u2009 09529. Спосіб оцінки функціонального стану мікрокапілярного русла слизової ясен / Деньга О.В., Деньга Е.М., Деньга А.Е.; опубл. 11.01.10, Бюл. № 1.
72. Пашнина И.А. Выявление аутоантител при различных клинических формах ювенильных артритов у детей / И.А. Пашнина, Е.С. Криволапова, И.М. Козлова // Детская больница. – 2011. – № 2 (44). – С. 40-43.
73. Перова Е.Г. Сравнительный анализ показателей уровня стоматологического здоровья у детей и подростков с различным соматическим статусом / Е.Г. Перова, А.А. Левенец, Д.А. Россиев // Ортодонтия. – 2011. – № 1 (53). – С. 4-8.
74. Пилипюк О.Ю. Обґрунтування комплексної профілактики і лікування карієсу зубів у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.22 / О.Ю. Пилипюк; Ужгород. Ужгородський національний університет. — Ужгород, 2019. – 20 с.
75. Полещук О.Ю. Опыт применения биорезонансной вибростимуляции в комплексном лечении хронического генерализованного катарального гингивита / О.Ю. Полещук, К.Н. Каладзе, О.П. Галкина и др. // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2019. – Т. 25. – № 1. – С. 120-121.
76. Пырнова О.А. Физическая активность как один из инструментов лечения ревматоидного артрита / О.А. Пырнова, Р.С. Зарипова // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2019. – Т. 11. – № 2-2. – С. 71-74.
77. Русакова Е.Ю. Стоматологический статус у детей при различных соматических заболеваниях / Е.Ю. Русакова, С.И. Бессонова, А.А. Бевз // Российский стоматологический журнал. – 2008. – № 5. – С. 47-49.

78. Салугина С.О. Эволюция системного ювенильного артрита при длительном наблюдении // Научно-практическая ревматология. – 2012. – № 6 (50). С. 88-93.

79. Свиридова В.С. Цитокиновая регуляция иммунных реакций при ревматоидном артрите / В.С. Свиридова, Е.Н. Кологривова, Н.А. Пронина и др. // Цитокины и воспаление. — 2010. — Т. 9. — №2. — С. 3-6.

80. Серебренникова С.Н. Интерлейкин-1, интерлейкин-10 в регуляции воспалительного процесса / С.Н. Серебренникова, И.Ж. Семинский, Н.В. Семенов и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 8. – С. 5-7.

81. Симбирцев А.С. Биология семейства интерлейкина-1человека // Иммунология. — 1998. — №3. — С. 9-17.

82. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3 №2. — С. 16-22.

83. Скоромна Н. М. Характеристика і корекція імунно-гормональних порушень у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит на санаторно-курортному етапі реабілітації: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.33 / Н. М. Скоромна ; Крим. республік. установа "Наук.-дослідн. ін-т фіз. методів лікування і мед. кліматології ім. І. М. Сеченова". — Ялта, 2011. — 20 с.

84. Смоляр Н. І. Сучасні аспекти стоматологічної профілактики у дітей / Н. І. Смоляр, Г. М. Солонько // Профілактична та дитяча стоматологія. - 2013. - № 1. - С. 52-53

85. Смоляр Н.И. Соматическая патология как фактор, отягощающий формирование резистентности эмали постоянных / Н.И. Смоляр, Н.Л. Чухрай // Стоматология. – 2017. – №96 (6). – С. 44-47.

86. Тарасенко С.В. ИНДЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПАРОДОНТА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ Тарасенко С.В., Макаревич А.А. Российский стоматологический журнал. 2018. Т. 22. № 4. С. 199-202.

87. Тарасенко С.В. Современная концепция взаимосвязи этиологии и патогенеза болезней пародонта и ревматоидного артрита (обзор литературы) /

С.В. Тарасенко, А.А. Макаревич // Институт стоматологии. – 2017. – № 2 (75). – С. 42-45.

88. Терехова Т.Н. Гингивиты у детей : учеб.-метод. пособие / Т. Н. Терехова [и др.]. – Минск :БГМУ, 2012. – 31 с.

89. Туманов А. К. Основы судебно-медицинской экспертизы вещественных доказательств. М.: Медицина, 1975. – С. 25-42.

90. Убшаева Ю. Б. Комплексный анализ уровня сывороточных цитокинов и полиморфизма их генов в прогнозе течения и эффективности терапии ревматоидного артрита Автореф.к.м.н., Волгоград, 2013, 24с.

91. Федорова Е.В. О протективной роли мутации CCR5DELTA32 при системном ювенильном идиопатическом артрите / Е.В. Федорова, А.С. Егоров, С.Л. Аврусин и др. // Якутский медицинский журнал. – 2012. – № 4 (40). – С. 14-17.

92. Хоменко Л. О. Терапевтична стоматологія дитячого віку / Л. О. Хоменко, Ю. Б. Чайковський, Н. І. Смоляр [та ін.]. – Київ: Книга плюс, 2014. – 432 с.

93. Хоменко Л.А. Стоматологический и иммунный статус детей с хроническими соматическими заболеваниями / Л.А. Хоменко, О.В. Дуда // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2013. – Т. 12. – № 4 (47). –С. 57-60.

94. Цепов Л.М. Пародонтит: локальный очаг серьезных проблем (обзор литературы) / Л.М. Цепов, Е.Л. Цепова, А.Л. Цепов // Пародонтология. 2014. – Т. 19. – № 3 (72). – С. 3-6.

95. Чернышева О.Е. Ювенильный артрит: терминология, классификация, диагностические критерии, этиология, патогенез, современные аспекты (обзор литературы) / О.Е. Чернышева, А.А. Конюшевская, Н.В. Вайзер и др. // Травма. – 2017. – Т. 18(4). – С. 16-24. DOI:10.22141/1608-1706.4.18.2017.109340

96. Шелепина Т.А. Ограничение жизнедеятельности у больных ювенильным хроническим артритом // Современная ревматология. – 2012. – Т. 6. – № 4. – С. 70-72.
97. Achour Y, Ben Kilani MS, Ben Hamad M. et al. Measurement of absolute copy number variation of Glutathione S-Transferase M1 gene by digital droplet PCR and association analysis in Tunisian Rheumatoid Arthritis population. *J Clin Lab Anal.* 2018;32(3):e22300. doi:10.1002/jcla.22300.
98. Ahmed N., Bloch-Zupan A., Murray K.J. et al. Oral health of children with juvenile idiopathic arthritis// *J. Rheumatol.* – 2004. –Vol.31 (№8). – P.1639-1643.
99. Albani S, Ravelli A, Massa M, et al. Immune responses to the Escherichia coli dnaJ heat shock protein in juvenile rheumatoid arthritis and their correlation with disease activity. *J Pediatr.* 1994;124(4):561-565. doi:10.1016/s0022-3476(05)83134-8
100. Ammitzbøll, C.G., Steffensen, R., Bøgsted, M. et al. CRP genotype and haplotype associations with serum C-reactive protein level and DAS28 in untreated early rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther* 16, 475 (2014).
101. Arvonien M, Berntson L, Pokka T et al. Gut microbiota-host interactions and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14(1):44. Published 2016 Jul 22. doi:10.1186/s12969-016-0104-6
102. Asadullah K., Sterry W., Volk H.D. Interleukin-10 therapyreview of new approach // *Pharmacological reviews.* — 2003. — Vol. 55, №2. — P. 241-269.
103. Aslan M, Kasapcopur O, Yasar H, et al. Do infections trigger juvenile idiopathic arthritis?. *Rheumatol Int.* 2011;31(2):215-220. doi:10.1007/s00296-009-1253-4
104. Ates A. et al. Association PTPN22 gene polymorphism with autoantibodies positivity in Turkish rheumatoid arthritis patients // *Tissue Antigens.* 2011. Vol. 78. № 1. P. 56–59. doi: 10.1111/j.1399-0039.2011.01675.x

105. Ayaz NA, Karadağ ŞG, Çakmak F. et al. Leflunomide treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 2019;39(9):1615-1619. doi:10.1007/s00296-019-04385-7
106. Barrera P., Faure S., Prud homme J. F. et al. European genetic study on rheumatoid arthritis: Is there a linkage of the interleukin-1 (IL-1), IL-10, or IL-4 genes to RA?. *Clinical and experimental rheumatology.* 2001; 19(6), 709-714.
107. Barut K, Adrovic A, Şahin S et al. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan Med J.* 2017;34(2):90-101. doi:10.4274/balkanmedj.2017.0111
108. Bhattacharya S, Aggarwal A. M. Macrophages and their role in rheumatic diseases. *Rheumatol Int.* 2019;39(5):769-780. doi:10.1007/s00296-018-4120-3
109. Blackburn AC, Matthaehi KI, Lim C. et al. Deficiency of glutathione transferase zeta causes oxidative stress and activation of antioxidant response pathways. *Mol Pharmacol.* 2006;69:650-657.
110. Bohanec Grabar P, Logar D, Tomsic M. et al. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferases and disease activity of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(2):229-236.
111. Bottini N., Peterson E.J. Tyrosine Phosphatase PTPN22: multifunctional regulator of immune signaling, development and disease // *Annu. Rev. Immunol.* 2013. Vol. 32. P. 83–119. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-1202.
112. Boztepe H, Özdemir H, Karababa Ç. et al. Administration of oral medication by parents at home. *J Clin Nurs.* 2016;25(21-22):3345-3353. doi:10.1111/jocn.13460
113. Bunjevacki V., Maksimovic N., Jekic B et al. Polymorphisms of the eNOS gene are associated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology International.* 2015/11/26 DOI: 10.1007/s00296-015-3401-3
114. Busse R, Fleming I. Endothelial dysfunction in atherosclerosis. *J Vasc Res* 1996;33:181–94.

115. Carlson CS, Aldred SF, Lee PK, Tracy RP, Schwartz SM, et al. Polymorphisms within the C-reactive protein (CRP) promoter region are associated with plasma CRP levels. *Am J Hum Genet.* 2005;77:64–77.

116. Carlton VE, Hu X, Chokkalingam AP. et al. PTPN22 genetic variation: evidence for multiple variants associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet.* 2005;77(4):567-581. doi:10.1086/468189

117. Cattaruzza M, Slodowski W, Stojakovic M. et al. Interleukin-10 induction of nitric-oxide synthase expression attenuates CD40-mediated interleukin-12 synthesis in human endothelial cells. *J Biol Chem* 2003;278:37874–80.

118. Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med.* 2006;354(6):610. doi: 10.1056/NEJMra052723

119. Chiurchiù V, Leuti A, Dalli J et al. Proresolving lipid mediators resolvins D1, resolvins D2, and maresin 1 are critical in modulating T cell responses. *Sci Transl Med.* 2016;8(353):353ra111. doi:10.1126/scitranslmed.aaf7483

120. Choy E.H.S., Panayi G.S. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis // *The New England Journal of Medicine.* — 2001. — Vol. 344, №12. — P. 907-916.

121. Cinek O, Vavrincova P, Striz I et al. Association of single nucleotide polymorphisms within cytokine genes with juvenile idiopathic arthritis in the Czech population. *J Rheumatol* 2004; 31 (6): 1206–1210.

122. Conti F, Pontikaki I, D'Andrea M. et al. Patients with juvenile idiopathic arthritis become adults: the role of transitional care. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(6):1086-1094.

123. Crawford DC, Sanders CL, Qin X. et al. Genetic variation is associated with C-reactive protein levels in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation.* 2006;114:2458–2465.

124. Darshana B, Veeara R, Nandita K: Influence of genetic factor on dental caries. *Indian J Res Pharm Biotechnol* 2014;2:1196-1207.

125. de Oliveira Perestrelo B, Feres de Melo AR, de Sant'Anna GR et al. Compromised salivary parameters of children with juvenile idiopathic arthritis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;121(3):262-268. doi:10.1016/j.oooo.2015.11.020
126. De Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *Journal of Rheumatology.* 2008; 35: 70-76.
127. Deeley K, Letra A, Rose EK et al. Possible association of amelogenin to high caries experience in a GuatemalanMayan population. *Caries Res.* 2008; 42: 8–13.
128. Dehghan A, Dupuis J, Barbalic M, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies in >80 000 subjects identifies multiple loci for C-reactive protein levels. *Circulation.* 2011, 123: 731-738. 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.948570.
129. Devauchelle-Pensec V, Guellec D. POLYARTHRITE RHUMATOÏDE [Rheumatoid arthritis]. *Rev Prat.* 2015;65(5):719-729.
130. Dimitrijevic Carlsson A, Wahlund K, Kindgren E et al. Orofacial pain in juvenile idiopathic arthritis is associated with stress as well as psychosocial and functional limitations. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019;17(1):83. Published 2019 Dec 19. doi:10.1186/s12969-019-0385-7
131. Dissick A. Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study / A. Dissick, R.S. Redman, M. Jones et al. // *J Periodontol.* – 2010. – Vol. 81, №2. – P. 223-230.
132. Eriksson K, Nise L, Alfredsson L, et al. Seropositivity combined with smoking is associated with increased prevalence of periodontitis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1236–1238.
133. Fahmi H, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. PPAR $\gamma$  ligands as modulators of inflammatory and catabolic responses in arthritis. An overview. *J Rheumatol.* 2002;29:3-14.

134. Faragó B. et al. Protein tyrosine phosphatase gene C1858T allele confers risk of rheumatoid arthritis in Hungarian subjects // *Rheumatol. Int.* 2009. Vol. 29. № 7. P. 793–796. doi: 10.1007/s00296-008-0771-9.

135. Feres de Melo AR, Ferreira de Souza A, de Oliveira Perestrelo B et al. Clinical oral and salivary parameters of children with juvenile idiopathic arthritis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;117(1):75-80. doi:10.1016/j.oooo.2013.08.024

136. Ferreira GRV, Tomioka RB, Queiroz LB, et al. Lower genital tract infections in young female juvenile idiopathic arthritis patients. *Adv Rheumatol.* 2019;59(1):50. Published 2019 Nov 15. doi:10.1186/s42358-019-0092-6

137. Fife MS, Gutierre ZA, Ogilvie EM et al. Novel IL10 gene family associations with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006; 8 (5): R148.

138. Finch SL, Rosenberg AM, Vatanparast H. Vitamin D and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018;16(1):34. Published 2018 May 16. doi:10.1186/s12969-018-0250-0

139. Firestein G., Panayiand G., Wollheim F. *Rheumatoid Arthritis.* Oxford University Press, 2006;173—92.

140. Fotis L, Shaikh N, Baszis KW, et al. Serologic Evidence of Gut-driven Systemic Inflammation in Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol.* 2017;44(11):1624-1631. doi:10.3899/jrheum.161589

141. Fowler E.B. Periodontal disease and its association with systemic disease / E.B. Fowler, L.G. Breault, M.F. Cuenin // *Mil Med.* – 2001. – Vol. 166, №1. – P. 85- 89.

142. Fuggle NR, Smith TO, Kaul A. et al. Hand to mouth: a systematic review and meta-analysis of the association between rheumatoid arthritis and periodontitis (in eng) *Front Immunol.* 2016;7:80. doi: 10.3389/fimmu.2016.00080.

143. Geetha Priya PR, Asokan S, Janani RG et al. Effectiveness of school dental health education on the oral health status and knowledge of children: A

systematic review. *Indian J Dent Res.* 2019;30(3):437-449. doi:10.4103/ijdr.IJDR\_805\_18

144. Giancane G, Alongi A, Ravelli A. Update on the pathogenesis and treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29(5):523-529. doi:10.1097/BOR.0000000000000417

145. Giancane G, Palombi M, Fierabracci B. The potential role of protein tyrosine phosphatase PTPN22 gene in autoimmunity // *Autoimmun. Rev.* 2013. Vol. 12. № 7. P. 717–725. doi: 10.1016/j.autrev.2012.12.003.

146. Górska A, Urban M, Bartnicka M et al. Bone mineral metabolism in children with juvenile idiopathic arthritis--preliminary report. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2008;10(1):54-62.

147. Grevich S, Lee P, Leroux B et al. Oral health and plaque microbial profile in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019;17(1):81. Published 2019 Dec 16. doi:10.1186/s12969-019-0387-5

148. Guzik T.J. Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation. / T.J. Guzik, R. Korbut, T. Adamek-Guzik // *J. Physiol. Pharmacol.* - 2003. - Vol. 54. - P. 469-87.

149. Habelitz S. Materials engineering by ameloblasts. *Journal of Dental Research.* 2015;94(6):759-767.

150. Hancock J.T. Role of reactive oxygen species in cell signaling pathways / J.T. Hancock, R. Desikan, S.J. Neill // *Biochem. Soc. Trans.* – 2001. – Vol. 29, pt. 2. – P. 612-619.

151. Harney S., Wordsworth B.P. Genetic epidemiology of rheumatoid arthritis // *Tis. Antigens.* – 2002. – Vol. 60. – P. 465-473.

152. Harrison P. et al. Effects of PTPN22 C1858T polymorphism on susceptibility and clinical characteristic of British Caucasian rheumatoid arthritis patients // *Rheumatology (Oxford).* 2006. Vol. 45. № 8. P. 1009–1011.

153. Harrison P. et al. Evidence of cis-acting regulatory variants in PTPN22 in patients with rheumatoid arthritis // *Scand. J. Rheumatol.* 2012. Vol. 41. № 4. P. 249–252. doi: 10.3109/03009742.2012.658859.

154. Harsini S, Ziaee V, Maddah M et al. Interleukin 10 and transforming growth factor beta 1 gene polymorphisms in juvenile idiopathic arthritis. *Bratisl Med J* 2016; 117 (5),P. 258 – 262.
155. Hersh AO, Prahalad S. Genetics of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(3):435-448. doi:10.1016/j.rdc.2017.04.007
156. Huang Z, Lee PY, Yao X. et al. Tofacitinib Treatment of Refractory Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatrics*. 2019;143(5):e20182845. doi:10.1542/peds.2018-2845
157. Jin S, Chen H, Li Y. et al. Maresin 1 improves the Treg/Th17 imbalance in rheumatoid arthritis through miR-21. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(11):1644-1652. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213511
158. Kang SW, Yoon I, Lee HW et al. Association between AMELX polymorphisms and dental caries in Koreans. *Oral Dis*. 2011; 17: 399–406.
159. Kellenberger CJ, Bucheli J, Schroeder-Kohler S et al. Temporomandibular joint magnetic resonance imaging findings in adolescents with anterior disk displacement compared to those with juvenile idiopathic arthritis. *J Oral Rehabil*. 2019;46(1):14-22. doi:10.1111/joor.12720
160. Kim J.-W., J.-B., Park H. W. et al. Rheumatoid arthritis is associated with early tooth loss: results from Korea National Health and Nutrition Examination Survey V to VI. *Korean J Intern Med* 2019;34(6):1381-1391.
161. Kim, K., Kim, B., Moon, H. et al. Role of C-reactive protein in osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 17, 41 (2015).
162. Kobus A, Bagińska J, Łapińska-Antończuk J et al. Levels of Selected Matrix Metalloproteinases, Their Inhibitors in Saliva, and Oral Status in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients vs. Healthy Controls. *Biomed Res Int*. 2019;2019:7420345. Published 2019 Oct 28. doi:10.1155/2019/7420345
163. Kobus A, Kierklo A, Sielicka D et al. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów a stan jamy ustnej [Juvenile idiopathic arthritis and oral health]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2016;70:410-419. Published 2016 May 4. doi:10.5604/17322693.1201119

164. Lamsyah H. et al. Association of PTPN22 gene functional variants with development of pulmonary tuberculosis in Moroccan population // *Tissue Antigens*. 2009. Vol.74. № 3. P. 228–232. doi: 10.1111/j.1399-0039.2009.01304.x.
165. Lee HS, Lee KW, Song GG, et al. Increased susceptibility to rheumatoid arthritis in Koreans heterozygous for HLA-DRB1\*0405 and \*0901. *Arthritis Rheum* 2004;50:3468–3475.
166. Lee Y. Sang Ch.B., Sung J. Ch. et al. The association between the PTPN22 C1858T polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis update // *Mol. Biol. Rep.* 2012. Vol. 39. № 4. P. 3453–3460. doi: 10.1007/s11033-011-1117-3.
167. Leech MT, Bartold PM. The association between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015;29:189–201.
168. Leksell E, Ernberg M, Magnusson B et al. Orofacial pain and dysfunction in children with juvenile idiopathic arthritis: a case-control study. *Scand J Rheumatol.* 2012;41(5):375-378. doi:10.3109/03009742.2012.675585
169. Leksell E, Ernberg M, Magnusson B. et al. Intraoral condition in children with juvenile idiopathic arthritis compared to controls. *Int J Paediatr Dent.* 2008;18(6):423-433. doi:10.1111/j.1365-263X.2008.00931.x
170. Linnane, A. W., Kios,V., Vitetta L. Healthy aging: regulation of the metabolite by cellular red ox modulation and prooxidant signaling systems: the essential roles of superoxide anion and hydrogen peroxide / A. W. Linnane, V. Kios, L. Vitetta.-M.: Biogerontology.-2007. -Vol. 8. -P. 445–467.
171. Lundström E, Hartshorne T, Li K, et al. Effects of GSTM1 in rheumatoid arthritis; results from the Swedish EIRA study.PLoS ONE. 2011;6:e17880.
172. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS. et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum.* 2000;43:30-37
173. Mahmud SA, Binstadt BA. Autoantibodies in the Pathogenesis, Diagnosis, and Prognosis of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Front Immunol.* 2019;9:3168. Published 2019 Jan 14. doi:10.3389/fimmu.2018.03168

174. Margheri F, Laurenzana A, Giani T, et al. The protease systems and their pathogenic role in juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2019;18(8):761-766. doi:10.1016/j.autrev.2019.06.010
175. Maspero C, Giannini L, Galbiati G et al. Periodontal conditions in juvenile idiopathic arthritis. *Minerva Stomatol.* 2017;66(2):43-50. doi:10.23736/S0026-4970.17.03937-1
176. McKnight DA, Hart PS, Hart TC, et al. A comprehensive analysis of normal variation and disease-causing mutations in the human DSPP gene. *Human Mutation.* 2008;29(12):1392–1404.
177. Mercado FB, Marshall RI, Bartold PM. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. A review. *Journal of Clinical Periodontology.* 2003; 30: 761-772.
178. Mikuls TR, Payne JB, Yu F, et al. Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1090–1100.
179. Minden K, Niewerth M, Listing J et al. Burden and cost of illness in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(7):836-842. doi:10.1136/ard.2003.008516
180. Miserocchi E, Giuffrè C, Cicinelli MV et al. Oral phospholipidic curcumin in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis [published online ahead of print, 2019 Dec 4]. *Eur J Ophthalmol.* 2019;1120672119892804. doi:10.1177/1120672119892804
181. Mitrogiannis L, Barbouti A, Theodorou E, et al. Surgical Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis A Review. *Bull Hosp Jt Dis (2013).* 2019;77(2):99-114.
182. Modesto C, Anton J, Rodriguez B. et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain) *Scand J Rheumatol.* 2010;39(6):472–479. doi: 10.3109/03009741003742722.
183. Moller JC, Paul D, Ganser G et al. IL10 promoter polymorphisms are associated with systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA). *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28 (6): 912–918.

184. Nagy G., Koncz A., Talarico T., et al. Central role of nitric oxide in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(3): 210. doi: 10.1186/ar3045.
185. Newbrun E. The potential role of alternative sweeteners in caries prevention. *Israeli J Dent Sci* 1990; 2 ,p.200 –213.
186. Niibo P, Pruunsild C, Voog-Oras Ü. et al. Contemporary management of TMJ involvement in JIA patients and its orofacial consequences. *EPMA J.* 2016;7(1):12. Published 2016 Jun 2. doi:10.1186/s13167-016-0061-7
187. Norskov MS, Frikke-Schmidt R, Loft S. et al. High throughput genotyping of copy number variation in glutathione S transferases M1 and T1 using real-time PCR in 20,687 individuals. *Clin Biochem.* 2009;42:201-209.
188. Nziza N, Duroux-Richard I, Apparailly F. MicroRNAs in juvenile idiopathic arthritis: Can we learn more about pathophysiological mechanisms?. *Autoimmun Rev.* 2019;18(8):796-804. doi:10.1016/j.autrev.2019.06.006
189. Okamoto N, Yokota S, Takei S. et al. Clinical practice guidance for juvenile idiopathic arthritis (JIA) 2018. *Mod Rheumatol.* 2019;29(1):41-59. doi:10.1080/14397595.2018.1514724
190. Opal S, Garg S, Jain J. et al. Genetic factors affecting dental caries risk. *Aust Dent J* 2015;60:2-11.
191. Ouryouji K, Imamura Y, Fujigaki Y et al . Analysis of mutations in the amelogenin and the enamelin genes in severe caries in Japanese pediatric patients. *Pediatric Dent J* .2008.18: 79–85.
192. Padhan P, Danda D. Clinical spectrum of post-streptococcal reactive arthritis (PSRA) revisited: Juvenile versus adult-onset disease. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(4):750-751. doi:10.1111/1756-185X.13524
193. Palman J, Shoop-Worrall S, Hyrich K et al. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(2):206-222. doi:10.1016/j.berh.2018.10.004

194. Patir A, Seymen F, Yildirim M et al. Enamel formation genes are associated with high caries experience in Turkish children. *Caries Res.* 2008; 42: 394–400.
195. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003;111:1805–1812.
196. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet.* 2005; 366: 1809-1820.
197. Prahalad S. Genetics of juvenile idiopathic arthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16:588–94. doi: 10.1097/01.bor.0000134407.48586.b02
198. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2011;377(9783):2138-2149. doi:10.1016/S0140-6736(11)60244-4
199. R. E.Martinez-Martinez., R. A.Domínguez-Pérez., J.Sancho-Mata. et al. The frequency and severity of dental caries, and counts of cariogenic bacteria in rheumatoid arthritis patients. *Dent Med Probl.* 2019;56(2):137–142.
200. Rahimi H, Twilt M, Herlin T et al. Orofacial symptoms and oral health-related quality of life in juvenile idiopathic arthritis: a two-year prospective observational study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018;16(1):47. Published 2018 Jul 13. doi:10.1186/s12969-018-0259-4
201. Randle J, Metcalfe J, Webb H. et al. Impact of an educational intervention upon the hand hygiene compliance of children. *J Hosp Infect.* 2013;85(3):220-225. doi:10.1016/j.jhin.2013.07.013
202. Revmatoidniy artrit: Uchebno-methodicheskoe posobie po gosspitalnoy terapii / E.U. Maychuk, A.I. Martinov, L.A. Panchenkova, H.A. Hamidova, I.V. Voevodina, I.A. Makarova. — M., 2013. — 479 s.
203. Rhodes B, Merriman ME, Harrison A. et al. A genetic association study of serum acute-phase C-reactive protein levels in rheumatoid arthritis: implications for clinical interpretation. *PLoS Med.* 2010, 7: e1000341-10.1371/journal.pmed.1000341.

204. Rigante D, Bosco A, Esposito S. The Etiology of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49(2):253-261. doi:10.1007/s12016-014-8460-9
205. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T et al. American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritits, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(6):717-734. doi:10.1002/acr.23870
206. Romano M. Lipoxin and aspirin-triggered lipoxins. *ScientificWorldJournal*. 2010;10:1048-1064. Published 2010 Jun 2. doi:10.1100/tsw.2010.113
207. Rosenstein ED, Greenwald RA, Kushner LJ, et al. The humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation*.2004; 28: 311-318.
208. Sarma PK, Misra R, Aggarwal A. Elevated serum receptor activator of NFkappaB ligand (RANKL), osteoprotegerin (OPG), matrix metalloproteinase (MMP)3, and ProMMP1 in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008;27(3):289-294. doi:10.1007/s10067-007-0701-3
209. Savtekin G, Sehirli AO. Rheumatoid arthritis in temporo-mandibular joint: A review. *Niger J Clin Pract*. 2018;21(10):1243-1246. doi:10.4103/njcp.njcp\_117\_18
210. Schatorjé EJH, van Royen-Kerkhof A. Juvenile idiopathische artritis [Juvenile idiopathic arthritis]. *Ned Tijdschr Tandheelkd*. 2018;125(2):81-86. doi:10.5177/ntvt.2018.02.17163
211. Sean Walsh, David A. Metzger, Russell Higuchi. Chelex 100 as a Medium for Simple Extraction of DNA for PCR-Based Typing from Forensic Material. *BioTechniques*.2013.- v. 54.- No. 3.- p. 134–139.
212. Semerano L., Clavel G., Assierb E. et al. Blood vessels, a potential therapeutic target in rheumatoid arthritis? *Joint Bone Spine*, 2011; 78: 118–123.

213. Sheiham A, Netuveli GS. Periodontal diseases in Europe. *Periodontology* 2000. 2002; 29: 104-121.
214. Sheno S, Horneff G, Cidon M, et al. The burden of systemic juvenile idiopathic arthritis for patients and caregivers: an international survey and retrospective chart review. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(5):920-928.
215. Sheno S. Juvenile Idiopathic Arthritis - Changing Times, Changing Terms, Changing Treatments. *Pediatr Rev*. 2017;38(5):221-232. doi:10.1542/pir.2016-0148
216. Shevchenko N, Khadzhyanova Y. JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS AND VITAMIN D STATUS IN UKRAINIAN PATIENTS. *Georgian Med News*. 2019;(294):88-91.
217. Shoop-Worrall SJW, Kearsley-Fleet L, Thomson W. et al. How common is remission in juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(3):331-337. doi:10.1016/j.semarthrit.2017.05.007
218. Shouval DS, Ouahed J, Biswas A. et al. Interleukin 10 receptor signaling: master regulator of intestinal mucosal homeostasis in mice and humans. *Adv Immunol*. 2014;122:177–210. doi:10.1016/B978-0-12-800267-4.00005-5.
219. Silvestre-Rangil J, Bagan L, Silvestre FJ. et al. Oral manifestations of rheumatoid arthritis. A cross-sectional study of 73 patients. *Clin Oral Investig* 2016;20:2575–2580.
220. Simmer JP, Hu JC . Dental enamel formation and its impact on clinical dentistry. *J Dent Educ*. 2001 65: 896–905.
221. Skeie MS, Gil EG, Cetrelli L, et al. Oral health in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis - a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2019;19(1):285. Published 2019 Dec 19. doi:10.1186/s12903-019-0965-4
222. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis [published correction appears in *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):1984]. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-2038. doi:10.1016/S0140-6736(16)30173-8

223. Sobrier F. Nitric oxide synthase genes among many others / F. Sobrier // *Hypertension*. – 1999. – Vol. 33. – P. 924-926.
224. Song G., Kim J., Lee Y. The CTLA-4 +49 A/G, CT60 A/G and PTPN22 1858 C/T polymorphisms and susceptibility to vitiligo: a meta-analysis // *Mol. Biol. Rep.* 2013. Vol. 40. № 4. P. 2985-2993. doi: 10.1007/s11033-012-2370-9.
225. Sonost 2000, User's manual // *Strumentazione Medica* [Электронный ресурс]. – 2017. – Режим доступа: [http://www.strumedical.com/admin/allegati/126-Sonost\\_2000%20%20manuale%20pdf.pdf](http://www.strumedical.com/admin/allegati/126-Sonost_2000%20%20manuale%20pdf.pdf) – Дата доступа: 10.02.2017.
226. Spoletini M. et al. Temporal trends of HLA, CTLA-4 and PTPN22 genotype frequencies among type 1 diabetes in Continental Italy // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. № 4. P. e61331. doi: 10.1371/journal.pone.0061331.
227. Stein C, Santos NML, Hilgert JB et al. Effectiveness of oral health education on oral hygiene and dental caries in schoolchildren: Systematic review and meta-analysis. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2018;46(1):30-37. doi:10.1111/cdoe.12325
228. Stoll ML. Gut microbes, immunity, and spondyloarthritis. *Clin Immunol.* 2015;159(2):134-142. doi:10.1016/j.clim.2015.05.001
229. Stoustrup P, Herlin T, Spiegel L, et al. Standardizing the clinical orofacial examination in Juvenile idiopathic arthritis: An interdisciplinary, consensus-based, short screening protocol [published online ahead of print, 2019 Dec 1]. *J Rheumatol.* 2019;jrheum.190661. doi:10.3899/jrheum.190661
230. Stoustrup P, Twilt M. Improving treatment of the temporomandibular joint in juvenile idiopathic arthritis: let's face it. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(11):1119-1121. doi:10.1080/1744666X.2020.1676151
231. Su D, Nie Y, Zhu A, et al. Vitamin D Signaling through Induction of Paneth Cell Defensins Maintains Gut Microbiota and Improves Metabolic Disorders and Hepatic Steatosis in Animal Models. *Front Physiol.* 2016;7:498. Published 2016 Nov 15. doi:10.3389/fphys.2016.00498

232. Tanaka S. RANKL is a therapeutic target of bone destruction in rheumatoid arthritis. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-533. Published 2019 Apr 23. doi:10.12688/f1000research.17296.1
233. Tang T, Zhang Y, Luo C et al. Adjunctive vitamin D for the treatment of active juvenile idiopathic arthritis: An open-label, prospective, randomized controlled trial. *Exp Ther Med*. 2019;18(6):4921-4926. doi:10.3892/etm.2019.8133
234. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I. et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine*. 2014;81(2):112-117. doi:10.1016/j.jbspin.2013.09.003
235. Trulsson U, Engstrand P, Berggren U, et al. Edentulousness and oral rehabilitation: experiences from the patients' perspective. *European Journal of Oral Sciences*. 2002; 110: 417-424.
236. Vannucci G, Cantarini L, Giani T. et al. Glucocorticoids in the management of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr Drugs*. 2013;15(5):343-349. doi:10.1007/s40272-013-0038-0
237. Vanoni F, Minoia F, Malattia C. Biologics in juvenile idiopathic arthritis: a narrative review. *Eur J Pediatr*. 2017;176(9):1147-1153. doi:10.1007/s00431-017-2960-6.
238. Vieira AR: Genetics and caries - prospects. *Braz Oral Res* 2012;26(suppl 1):7-9.
239. von Marschall Z, Fisher LW. Dentin sialophosphoprotein (DSPP) is cleaved into its two natural dentin matrix products by three isoforms of bone morphogenetic protein-1 (BMP1) *Matrix Biology*. 2010;29(4):295–303.
240. Walton AG, Welbury RR, Foster HE et al. Sialochemistry in juvenile idiopathic arthritis. *Oral Dis*. 2002;8(6):287-290. doi:10.1034/j.1601-0825.2002.01809.x
241. Walton AG, Welbury RR, Thomason JM et al. Oral health and juvenile idiopathic arthritis: a review. *Clin Rheumatol* 2000;39:550–555.

242. Wang X, Willing MC, Marazita ML. et al. Genetic and environmental factors associated with dental caries in children: the Iowa Fluoride Study. *Caries Res* 2012;46:177-184.

243. Wang XL, Mahaney MC, Sim AS. et al. Genetic contribution of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene to plasma nitric oxide levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:3147–53.

244. Wang, Shih-Kai et al. Enamel malformations associated with a defined dentin sialophosphoprotein mutation in two families // *European journal of oral sciences* vol. 119 Suppl 1 (2011): 158-67. doi:10.1111/j.1600-0722.2011.00874.x

245. Welbury RR, Thomason JM, Fitzgerald JL et al. Type and extent of enamel defects in juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Eur J Paediatr Dent.* 2002;3(4):217-221.

246. Welbury RR, Thomason JM, Fitzgerald JL. et al. Increased prevalence of dental caries and poor oral hygiene in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(12):1445-1451. doi:10.1093/rheumatology/keg395

247. Zhang, L., Li, S., Li, J., et al. (2017). High-sensitivity C-reactive protein ( hs-CRP ) gene polymorphisms ( rs 1205 and rs 2794520 ) associated with hs-CRP serum levels in periodontitis-associated chronic kidney disease patients from Uyghur adults.).

## ДОДАТОК А СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Дорош І. В. Біофізичні показники тканин пародонта та індексу якості кісток у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом в процесі комплексного стоматологічного лікування / І. В. Дорош, Е. М. Дєньга, А. Е. Дєньга // *Colloquium-journal*. – 2021. – №26(113). – С. 39-44. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

2. Дєньга О. В. Стан твердих тканин зубів, тканин пародонту та рівень гігієни порожнини рота у дітей Закарпаття з ювенільним ревматоїдним артритом / О. В. Дєньга, І. В. Дорош, М. І. Балєга // *Colloquium-journal*. – 2021. – №18(105). – С. 66-68. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

3. Дєньга О. В. Експериментальне обґрунтування лікувально-профілактичних заходів при комплексному стоматологічному лікуванні дітей з ювенільним ревматоїдним артритом / О. В. Дєньга, І. В. Дорош, О. А. Макаренко // *Colloquium-journal*. – 2021. – №23(110). – С. 50-53. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

4. Дєньга О. В. Стоматологічний статус дітей з ювенільним ревматоїдним артритом в процесі комплексного лікування / О. В. Дєньга, І. В. Дорош // *Colloquium-journal*. – 2021. – №24(111). – С. 43-46. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

5. Дєньга О. В. Оцінка генетичних маркерів амело- та дентиногенезу, про-та протизапальних цитокінів у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом / О. В. Дєньга, І. В. Дорош, О. А., Т. Г. Вербицька // *Spirit time*. – 2021. – №8(44). – С. 62-65. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

6. Дорош І. В. Вплив комплексного стоматологічного лікування на ступінь обсіменіння та запалення в порожнині рота у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом / І. В. Дорош // Медичні науки: історія розвитку, сучасний стан та перспективи досліджень: міжнародна наук.-практ. конференція., Львів, 24-25 вересня 2021 р.: тези допов. – Львів, 2021. – 49-53.

7. Дорош І. В. Вплив лікувально-профілактичних заходів на біохімічні показники тканин порожнини рота та сироватки крові у експериментальних щурів на фоні кортикостероїдної терапії / І. В. Дорош // Вітчизняна та світова медицина: вимоги сьогодення: міжнародна наук.-практ. конференція., Дніпро, 8-9 жовтня 2021 р.: тези допов. – Дніпро, 2021. – 27-30.

8. Дорош І. В. Стан тканин пародонту у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом під час комплексного лікування / І. В. Дорош // Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень: міжнародна наук.-практ. конференція., Одеса, 15-16 жовтня 2021 р.: тези допов. – Одеса, 2021. – 22-26.