

АНОТАЦІЯ

Салех А.Ю. Клініко-лабораторне обґрунтування профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою. – Кваліфікована наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.22 «Стоматологія». – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», Одеса, 2021.

Метою роботи було підвищення ефективності лікування та профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) шляхом призначення лікувально-профілактичного комплексу.

У дисертації приведено обґрунтований комплекс заходів для профілактики та лікування основних стоматологічних захворювань (ОСЗ): катарального гінгівіту та карієсу, у дітей на тлі гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). Окрім стандартних рекомендацій, було призначено лікувально-профілактичний комплекс, який включав препарати з протизапальною та антиоксидантною дією, що сприяли підвищенню адаптогенних можливостей організму та мали детоксикаційну властивість.

В роботі були використані експериментальні, клінічні, лабораторні, генетичні, біофізичні та статистичні методи дослідження. Дослідження були проведені згідно з біоетичними вимогами (протокол №127-в від 11.05.2018 року комісії з біоетики ОНМедУ) та збереження конфіденційності щодо особистої інформації про пацієнтів.

З метою дослідження ефективності та безпечності лікувально-профілактичного комплексу основних стоматологічних захворювань у дітей з ГЕРХ, було розроблено експериментальну модель поєднаної патології ГЕРХ

та захворювань тканин ротової порожнини на 30 самках щурів лінії Вістар стадного розведення з середньою масою 85 ± 9 г. Тварини утримувались у стандартних умовах, повністю здорові та відповідають всім вимогам до правил Європейської конвенції про гуманне ставлення до лабораторних тварин (European convention the protection of vertebrate animal used for experimental and other scientific purposes - Consul of Europe. Strasbourg, 1986) та «Загальних принципів експериментів на тваринах», ухвалених I Національним конгресом з біоетики. В зубах визначали глибину каріозних уражень рахували кількість каріозних порожнин, середнє на 1 щура, в щелепах проводили підрахунок ступеню атрофії альвеолярного відростку за методом Ніколаєвої, в гомогенатах пульпи проводили визначення активності кислої фосфатази (КФ) та лужної фосфатаз (ЛФ) для розрахунку індексу мінералізації пульпи (ІМ) за формулою $ЛФ/КФ$, в гомогенатах щелеп визначали вміст кальцію, неорганічного фосфору, в сировотці крові та гомогенаті ясен проводили аналіз на активність каталази, уреаз, лізоциму, еластази, вміст малонового діальдегіду (МДА).

Моделювання рефлюксу у піддослідних тварин разом з карієсогенним раціоном призвело до збільшення кількості каріозних уражень на 33,8 % на тлі зменшення мінералізуючого індексу пульпи у 2,6 разів. Окрім того, було виявлено збільшення активності маркерів запалення таких як еластаза на 16,4 % та КФ на 40,8 %, зниження неспецифічного антимікробного захисту, яке зумовлене збільшенням активності уреаз у 1,5 рази та зменшенням активності лізоциму у 1,4 рази, а також підвищення інтенсивності перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), про що судили по достовірному підвищенню рівня МДА в гомогенаті ясен тварин на 55,3 %.

Дослідження біохімічних показників у сировотці крові піддослідних тварин виявило порушення рівноваги системи ПОЛ – АОС (антиоксидантна система): зниження активності каталази на 48,1 %, збільшення вмісту МДА на 26,0 %, збільшення активності еластази на 15,3 %.

Проведення комплексу лікувально-профілактичних заходів мало виражений позитивний ефект, який полягав у зниженні кількості каріозних порожнин з одночасним підвищенням мінералізуючого індексу пульпи, в результаті нормалізації активності ЛФ, окрім того відмічалась нормалізація активності каталази, еластази, зниження вмісту показник МДА. Дослідження біохімічних показників у сировотці крові піддослідних тварин на тлі застосування лікувально-профілактичних заходів виявило достовірне підвищення активності каталази та лізоциму, зниження активності еластази, зменшення вмісту МДА.

В клінічному дослідженні, які були проведені на базах: дитячий санаторій «Джерело» м. Трускавець, ГУ «Інституту стоматології НАМН України», багатопрофільний медичний центр ОНМедУ, прийняли участь 148 дітей віком від 12 до 16 років. Під час огляду ретельно збирався анамнез, поглиблено вивчався стоматологічний статус, проводилось анкетування щодо симптомів GERX.

З метою оцінки рівня гігієни порожнини рота користувались індексами Silness-Loe та Stallard. Зокрема, за допомогою індексу Silness-Loe оцінювали кількість м'якого зубного нальоту на поверхні зубів, а для оцінки площі зубної бляшки використовували індекс Stallard, проводили оцінку ступеню запальних процесів в пародонті за індекси РМА (%), кровоточивості, пробу Шиллера-Писарева, для характеристики каріозного процесу було використано індекси розповсюдженості карієсу зубів: індекс карієс, пломба, видалення зубів (КПВз) та індекс карієс, пломба, видалення порожнин (КПВп).

В результаті клінічного обстеження пацієнтів, карієс зубів та його ускладнення було виявлено у 111 дітей, що складає 74,8 %, з яких у 15 дітей спостерігався множинний карієс (КПВз більше 8), що становило 10,1 %, і лише 37 дітей мали інтактний зубний ряд (25,2 %), окрім того легкий ступінь

запалення ясен у дітей зустрічалась у 59,4 % випадків (76 дітей), середній ступінь – 29,7 % (38 дітей), тяжкий ступінь – 10,9 % (15 дітей).

Для поглиблених досліджень з урахуванням критеріїв включення та виключення було відібрано 92 дитини віком від 12 до 16 років, із яких 48,9 % (45 дітей) мали прояви ГЕРХ, у решти 51,1 % (47 дітей) були відсутні будь які ознаки ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ). В дослідженнях з метою оцінки ефективності комплексної профілактики основних стоматологічних захворювань на тлі ГЕРХ прийняли участь 45 дітей віком 12-16 років, які були розподілені на дві групи: основна (25 дітей) та група порівняння (20 дітей). Окрім вищезазначених методів обстеження дітям цих двох груп проводили біохімічне дослідження (визначення активності уреаз, лізоциму, еластази, вмісту неорганічних фосфатів, іонізованого кальцію, МДА), були розраховані ступінь дисбіозу та антиоксидантно-прооксидантний індекс, проводили вимірювання рН слини з подальшим визначенням Δ pH, проводили денситометричну оцінку стану кісткового метаболізму за допомогою денситометра Osteo Syst SONOST а також вивчали генетичний поліморфізм генів VEGF(C634G), COL3A1(2209G>A), AMELX (T>C rs946252), DSPP (g.49C>T) у 20 дітей зі стоматологічною патологією на тлі ГЕРХ.

Генетичне дослідження дітей з ГЕРХ виявило наступне: 40% пацієнтів мали алель С за поліморфізмом С-634G гену VEGF та алель А в гетерозиготній формі поліморфізму 2092G>А гену COL3A1, що є генетичними факторами ризику захворювань пародонту та карієсу а також високої чутливості щодо ГЕРХ; 10 % дітей з ГЕРХ, які мали гетерозиготну форму функціонально неповноцінного алеля Т гену DSPP (g.49C>T) схильні до некаріозних уражень твердих тканин зубів; у 50 % пацієнтів виявлений недосконалий амелогенез (поліморфізм Т>С rs946252 гену AMELX), до того ж 20 % були носіями мінорного гомозиготного функціонально

неповноцінного генотипу С/С, що призводить до глибокого ураження твердих тканин зубів.

В результаті клінічного обстеження було виявлено, що найчастішими стоматологічними захворюваннями, як у дітей без проявів ГЕРХ так і у дітей з проявами ГЕРХ, є карієс (72,34 % та 80 % відповідно) та гінгівіт (85,11 % та 97,78 % відповідно). Показник КПВз у дітей з ознаками ГЕРХ значно перевищував такий у соматично здорових пацієнтів ($3,86 \pm 0,31$ проти $2,92 \pm 0,27$, $p < 0,05$), що свідчило про значну розповсюдженість та інтенсивність каріозного процесу. Важливою складовою задовільного стоматологічного статусу пацієнта є мінералізуюча властивість ротової рідини, яка залежить від вмісту іонізованого кальцію, неорганічних фосфатів та значення ΔpH . В результаті обстеження було виявлено що вміст іонізованого кальцію та неорганічних фосфатів нижчий у дітей з ГЕРХ ніж у дітей без ГЕРХ, окрім того ΔpH у пацієнтів з ГЕРХ становив $-0,33 \pm 0,02$, а у пацієнтів без проявів ГЕРХ $-0,14 \pm 0,01$, що свідчить про знижену мінералізуючу властивість змішаної слини на тлі ГЕРХ. Дослідження стану кісткового метаболізму у пацієнтів з ГЕРХ та у соматично здорових дітей не виявило статистично значущих відмінностей показників в обох групах.

Було вивчено стан мікробіоценозу у пацієнтів з проявами ГЕРХ, шляхом розрахунку показнику ступеню дисбіозу, який склав 1,93, що відповідає легкому ступеню дисбіозу у досліджуваних дітей, який, як правило, супроводжується розвитком запального процесу з ендотоксикозом та оксидативним стресом.

Групі порівняння призначалась стандартна схема профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей, яка включала зубну пасту Lacalut Basic, зубну щітку Lacalut Duo clean та ополіскувач для ротової порожнини Lacalut flora з попереднім навчанням догляду за порожниною рота. Пацієнтам основної групи окрім базової стоматологічної терапії, з метою запобігання розвитку основних стоматологічних захворювань у дітей

на тлі GERX, був призначений, протягом 20 днів, лікувально-профілактичний комплекс, який включав застосування препаратів з протизапальною та антиоксидантною дією: пігулки Біотрит-плюс по 1 пігулці 3 рази на добу (НВА «Одеська біотехнологія», Україна) та Бактобліс по 1 пігулці 1 раз на добу розсмоктувати («Medico domus d.o.o.», Республіка Сербія); ополіскувач для порожнини рота 20 мл розчину Ремодента (3 г/100 мл води) 3 рази на добу (ТОВ «Київське фармацевтичне товариство», Україна); ввечері перші 10 днів порожнину рота обробляли мукозальним гелем «Остеовіт» (НВА «Одеська біотехнологія», Україна), другі 10 днів використовували гель «Біотрит-Дента» (НВА «Одеська біотехнологія», Україна).

Проведені лікувально-профілактичні заходи мали позитивний клінічний ефект, який підтверджувався наступним: позитивна динаміка показників стану гігієни порожнини рота (показник РМА на початку лікування складав в основній групі 41,20 %, що відповідало середньому ступеню запалення, через 1,5 року після лікування - 13,31 %, що відповідає легкому ступеню); покращення мінералізуючої властивості змішаної слини (рН по закінченню лікування в основній групі знизився на 62,2 %; вміст неорганічних фосфатів збільшився на 69,7 %, а іонізованого кальцію – у два рази); зниження активності еластази (на 82,4 %) та вмісту МДА (вдвічі), що свідчить про позитивний протизапальний ефект на препаратів; підвищення активності каталази (на 55,5 %) та зниження маркерів антиоксидантного захисту, свідчить про антиоксидантну дію лікувально-профілактичного комплексу.

Ключові слова: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, діагностика, діти, лікування, основні стоматологічні захворювання, профілактика.

ABSTRACT

Salekh A.Yu. Clinical and laboratory substantiation of prevention of major dental diseases in children with gastroesophageal reflux disease. - Qualified scientific work as a manuscript.

A thesis for a candidate degree of medical sciences (doctor of philosophy) in specialty 14.01.22 "Dentistry". - Odessa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, State Institution "Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odessa, 2021

The aim of the work was to increase the effectiveness of treatment and prevention of major dental diseases in children with gastroesophageal reflux disease (GERD) by prescribing treatment and prevention complex.

The thesis presents a reasonable set of measures for the prevention and treatment of major dental diseases (MDD), namely catarrhal gingivitis and caries, in children aged 12 to 16 years against the background of GERD, which includes, in addition to standard recommendations, administration of treatment and prevention complex, which included drugs with anti-inflammatory and antioxidant effects that increased the adaptogenic capacity of the body and had detoxifying properties.

Experimental, clinical, laboratory, genetic, biophysical and statistical research methods were used in the work. The study was conducted in accordance with the bioethical requirements (Minutes N127-c of 11.05.2018 of the Commission on Bioethics of ONMedU) and maintaining confidentiality of personal information about patients.

In order to study the effectiveness and safety of treatment and prevention complex (TPC) of major dental diseases in children with GERD, an experimental model of combined pathology of GERD and oral tissue diseases in 30 female Wistar rats with an average weight of 85 ± 9 g was developed. The animals were kept under standard conditions, completely healthy and met all the requirements of

the European Convention on the Humane Treatment of Laboratory Animals (European Convention on the Protection of Vertebrate Animals used for experimental and other scientific purposes - Consul of Europe. Strasbourg, 1986) and "General principles of experiments on animals", approved by the First National Congress of Bioethics. The depth of carious lesions, the number of carious cavities of an average in one rat was determined in the teeth, the degree of atrophy of the alveolar process by the method of Nikolaeva was calculated in the jaws, the activity of acid and alkaline phosphatases for calculation of the pulp mineralization index (IM) by the formula ALP/AP in homogenates of the pulp was determined, the content of calcium, inorganic phosphorus was determined in the homogenates of the jaws, the serum and homogenate of the gums were analyzed for the activity of catalase, urease, lysozyme, elastase, the content of malonic dialdehyde (MDA).

Modeling of the reflux in experimental animals together with cariogenic diet has led to an increase in the number of carious lesions by 33.8 % against the background of a decrease in the mineralizing index of the pulp 2.6 times. In addition, there was an increase in the activity of inflammatory markers such as elastase by 16.4 % and acid phosphatase by 40.8 %, a decrease in non-specific antimicrobial protection, which was due to a 1.5-fold increase in the urease activity and a 1.4-fold decrease in the lysozyme activity, as well as increase of the intensity of POL, which was estimated by a significant increase in the level of MDA in the homogenate of the gums of animals by 55.3 %.

The study of biochemical indices in the serum of experimental animals revealed an imbalance of the system POL - AOC (decrease in the catalase activity by 48.1 %, increase in MDA content by 26.0%, increase in the elastase activity by 15.3 %).

Implementation of a set of treatment and prevention measures had a pronounced positive effect, which consisted in reduction of the number of carious cavities with a simultaneous increase in the mineralizing index of the pulp, as a

result of normalization of ALP activity, in addition, normalization of the catalase activity, elastase, decreased MDA index. The study of biochemical indices in the serum of experimental animals against the background of treatment and prevention measures revealed a significant increase in the catalase and lysozyme activity, decreased elastase activity, decreased MDA content.

148 children aged 12 to 16 (70 girls and 78 boys) took part in the clinical study, which was conducted on the following bases: children's sanatorium "Dzherelo" in Truskavets, SI "Institute of Dentistry of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", multidisciplinary medical center of ONMedU. During the examination, the anamnesis was carefully taken, the dental status was studied in depth, and questioning was conducted as to the symptoms of GERD.

The Silness-Loe and Stallard indices were used to assess the level of oral hygiene. In particular, the Silness-Loe index was used to assess the amount of the soft plaque on the tooth surface, and the Stallard index was used to assess the area of dental plaque, assessment of the degree of inflammatory processes in the periodontium was made by indices of PMA (%), bleeding, Schiller-Pisarev test; to characterize indices of the prevalence of dental caries CPTt and CPTs were used in the carious process.

As a result of clinical examination of the patients, dental caries and its complications were found in 111 children, which made 74.8 %, of which 15 children had multiple caries (CPTt more than 8), which was 10.1 %, and only 37 children had intact dentition (25.2 %), in addition, a mild degree of gingivitis in children was encountered in 59.4 % of cases (76 children), moderate - 29.7 % (38 children), severe - 10.9 % (15 children).

Taking into account the inclusion and exclusion criteria, 92 children aged 12 to 16 years were selected for in-depth studies, of which 48.9 % (45 children) had manifestations of GERD, the remaining 51.1 % (47 children) had no signs of GIT affection. The study, which was to assess the effectiveness of comprehensive prevention of major dental diseases against the background of GERD involved 45

children aged 12-16 years who were divided into two groups: the main (25 children) and the comparison group (20 children). In addition to the above methods of examination, children of these two groups underwent biochemical studies (determination of the urease activity, lysozyme, elastase, inorganic phosphate content, ionized calcium, MDA), there was calculated the degree of dysbiosis and antioxidant-prooxidant index performed densitometric assessment of bone metabolism using a densitometer Osteo Syst SONOST as well as studied the genetic polymorphism of VEGF genes (C634G), COL3A1 (2209G> A), AMELX (T> C rs946252), DSPP (g.49C> T) was studied in 20 children with dental pathology against the background of GERD.

A genetic study of children with GERD revealed the following: 40 % of the patients had C-634G C-634G polymorphism of the VEGF gene and the A allele in the heterozygous 2092G> A polymorphism of the COL3A1 gene, which were genetic risk factors for the periodontal disease and caries; 10 % of children with GERD who had a heterozygous form of the functionally defective T allele of the DSPP gene (g.49C> T) were prone to non-carious affections of the hard tissues of the teeth; 50 % of patients showed imperfect amelogenesis (polymorphism T> C rs946252 of the AMELX gene), in addition, 20 % were carriers of a minor homozygous functionally defective genotype C / C, which led to deep affection of the hard tissues of the teeth.

The clinical examination revealed that the most common dental diseases, both in children without GERD and in children with GERD, were caries (72.34 % and 80 %, respectively) and gingivitis (85.11 % and 97.78 % respectively). The rate of CPTt in children with signs of GERD significantly exceeded that in somatically healthy patients (3.86 ± 0.31 vs. 2.92 ± 0.27 , $p < 0.05$), which indicated a significant prevalence and intensity of the carious process. An important component of the patient's satisfactory dental status is the mineralizing property of the oral fluid, which depends on the content of ionized calcium, inorganic phosphates and the value of ΔpH . The study found that the content of ionized

calcium and inorganic phosphates is lower in the children with GERD than in those without GERD, in addition, ΔpH in the patients with GERD was 0.33 ± 0.02 , and in the patients without GERD – 0.14 ± 0.01 , which indicated a reduced mineralizing property of the mixed saliva against the background of GERD. The study of bone metabolism in the patients with GERD and in somatically healthy children did not reveal statistically significant differences in both groups.

The state of microbiocenosis in the patients with GERD was studied by calculating the degree of dysbiosis, which was 1.93, that corresponded to a mild degree of dysbiosis in the studied children, which was usually accompanied by the development of inflammation with endotoxycosis and oxidative stress. The comparison group was assigned a standard scheme for the prevention of major dental diseases in children, which included Lacalut Basic toothpaste, Lacalut Duo clean toothbrush and Lacalut flora mouthwash with prior oral care training. The patients of the main group in addition to basic dental therapy were prescribed treatment and prevention complex for 20 days, which included the use of drugs with anti-inflammatory and antioxidant effects in order to prevent the development of major dental diseases in children with GERD:

The oral tablets of Biotrit-plus 1 tablet three times per day per os (SPA "Odessa Biotechnology", Ukraine) and Baktoblis 1 tablet once a day dissolve ("Medico domus d.o.o", Republic of Serbia),

Mouthwash with 1 ml of Remodent solution (3 g/100 ml of water) three times a day (LLC "Kyiv Pharmaceutical Society", Ukraine) was applied;

In the evening for the first 10 days the oral mucosal gel "Osteovit" (LLC"Odessa Biotechnology", Ukraine), and for the next 10 days the gel "Biotrit-Denta" (SPA "Odessa Biotechnology", Ukraine) was used.

The treatment and prevention measures had a positive clinical effect, which was confirmed by the following: positive dynamics of oral hygiene (at the beginning of treatment the PMA index was 41.20 % in the main group, which corresponded to the average degree of inflammation, 1.5 years after treatment it

was 13.31 %, which corresponded to a mild degree); improvement of mineralizing properties of the mixed saliva (at the end of treatment Δ pH decreased by 62.2 % in the main group; the content of inorganic phosphates increased by 69.7 %, and ionized calcium - twofold); reduction of the elastase activity (by 82.4 %) and MDA content (twofold), which indicated a positive anti-inflammatory effect to drugs; increase in the catalase activity (by 55.5 %) and decrease markers of the antioxidant protection, indicated the antioxidant effect of the treatment and prevention complex.

Key words: gastroesophageal reflux disease, diagnosis, children, treatment, basic dental diseases, prevention.

ПЕРЕЛІК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Шнайдер С. А., Салех А. Ю., Макаренко О. А. Каріес зубів и ГЭРБ – возможности профилактики. *Colloquium-journal*. 2020. № 30(82), Część 1. С. 56–59. DOI: 10.24411/2520-6990-2020-12233. *Участь здобувача полягає у розробці лікувальних заходів, проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
2. Шнайдер С. А., Салех А. Ю., Томашівська Л. М. Структура основних стоматологічних захворювань у дітей з проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2020. № 3 (61). С. 93–100. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4081795>. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізу отриманих даних, написанні статті.*
3. Schneider S. A., Saleh A. Yu., Denga O. V. The state of mineralizing properties of the saliva in children with gastroesophageal reflux disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, N 8. P. 518–525. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.08.063>. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, забору матеріалу для подальших біохімічних досліджень, аналізу отриманих даних, написанні статті.*
4. Schneider S. A., Salekh A. Yu. Pathophysiological aspects of the oral cavity diseases in children against the background of gastroesophageal reflux disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019. Vol. 9, N 3. P. 424–429. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2601919> *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізу отриманих даних, написанні статті.*
5. Салех А. Ю., Шнайдер С. А., Деньга О. В., Макаренко О. А. Експериментальне обґрунтування застосування лікувально-профілактичного комплексу в стоматологічній практиці на тлі гастроєзофагеального рефлюксу. *Вісник стоматології*. 2020. Т. 35, № 1 (110). С. 7–11. DOI:

10.35220/2078-8916-2020-35-1-7-11. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, забору матеріалу для біохімічного аналізу, написанні статті.*

6. Шнайдер С. А., Салех А. Ю. Біохімічні показники ротової рідини, як критерій оцінки стану антиоксидантно-прооксидантних систем у дітей з проявами ГЕРХ. *Вісник стоматології*. 2020. Т. 38, № 4 (113). С. 96–101. DOI: 10.35220/2078-8916-2020-38-4-96-101. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, забору матеріалу для подальших біохімічних досліджень, аналізу отриманих даних, написанні статті.*

7. Шнайдер С. А., Салех А. Ю. Поліморфізм генів VEGF(C634G), COL3A1(2209G>A), AMELX (T>C RS946252), DSPP G.49C>T) у дітей із стоматологічною патологією на тлі гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). *Spirit time*. 2020. № 12(36). С. 33–37. *Участь здобувача полягає у зборі матеріалу для генетичних досліджень, аналізу отриманих даних, написанні статті.*

8. Шнайдер С. А., Салех А. Ю. Структура основних стоматологічних захворювань у дітей на тлі гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: VIII нац. конгр. патофізіологів України, присвяч. 120-річчю Одеської патофізіологічної школи, 13–15 трав. 2020 р.: тези доп. – Одеса, 2020. С. 317–319.*

9. Шнайдер С. А., Салех А. Ю. Критерії оцінки стану антиоксидантно-прооксидантних систем у дітей з проявами ГЕРХ. *Перспективи розвитку сучасної науки та освіти (частина I): Міжнар. наук.-практ. конф. 30–31 січ. 2021 р.: тези доп. – Львів: Львівський науковий форум, 2021. С. 28–29.*

10. Салех А. Ю. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба як чинник стоматологічної патології у дітей. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): наук.-практ. конф. з*

міжнар. участю, присвяч. 90-річчю з дня народження Б. Я. Резніка. 18–19 квіт. 2019 р.: тези доп. – Одеса: ОНМедУ, 2019. С. 130.

11. Шнайдер С. А., Салех А. Ю. Зміни стану мінералізуючої властивості слини у дітей на тлі гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук*: зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф. 12–13 лют. 2021 р. Дніпро: Організація наукових медичних досліджень «Salutem», 2021. С. 75–78.

12. Патент на корисну модель № 143144, Україна, МПК А61К6/69 А61К33/06 А61К33/42 А61К8/67 А61К35/741 А61Р1/02. Спосіб профілактики карієсу зубів на тлі рефлюксної хвороби / Оксана Деньга, Ануар Салех, Станіслав Шнайдер. – u 202001660; Зявл. 10.03.2020; Опубл. 27.07.2020. – Бюл. № 14.

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	19
ВСТУП.....	20
РОЗДІЛ 1 ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНА РЕФЛЮКСНА ХВОРОБА ТА ЇЇ ПРОЯВИ В ПОРОЖНИНІ РОТА У ДІТЕЙ. ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ОСНОВНИХ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	29
1.1 Характеристика гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби: епідеміологія, етіологія та патогенез	29
1.2 Особливості розвитку та перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей.....	32
1.3 Вплив гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби на стоматологічний статус.....	38
1.4 Традиційний підхід до діагностики та лікування стоматологічної патології у дітей з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою.....	47
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	58
2.1. Обґрунтування мети роботи.....	58
2.2. Характеристика препаратів використаних в роботі.....	60
2.3. Характеристика об'єктів дослідження.....	64
2.4. Методи досліджень.....	66
РОЗДІЛ 3. ПОШИРЕНІСТЬ ТА СТРУКТУРА ПРОЯВІВ ГЕРХ В ПОРОЖНИНІ РОТА У ДІТЕЙ.....	80
РОЗДІЛ 4. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ МОДЕЛІ ПРОЯВІВ ГЕРХ В ПОРОЖНИНІ РОТА У ТВАРИН ТА ЕФЕКТИВНОСТІ РОЗРОБЛЕНОГО ЛІКУВАЛЬНО- ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ.....	91
РОЗДІЛ 5. ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ У ДІТЕЙ З ГЕРХ В ДИНАМІЦІ ПРОФІЛАКТИКИ ОСНОВНИХ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ.....	101

5.1. Дослідження стану твердих тканини зубів, гігієни порожнини рота та пародонту у дітей з ГЕРХ в вихідному стану.....	101
5.2 Дослідження стану твердих тканин зубів, гігієни порожнини рота та пародонту у дітей з ГЕРХ в динаміці	110
АНАЛІЗ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	123
ВИСНОВКИ	137
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	135
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	136
ДОДАТОК 1.....	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АОС - антиоксидантна система

БАД - біологічно активна добавка

ВООЗ - Всесвітня організація охорони здоров'я

ГЕРХ - гастроезофагеальна рефлюксна хвороба

DSPP - дентин сіалофосфопротеїн

КПВз – карієс, пломба, видалення зубів

КПВп – карієс, пломба, видалення порожнин

КПЕ - карієспрофілактична ефективність

КФ - кисла фосфатаза

ЛФ - лужна фосфатаза

МДА - малоновий діальдегід

МТД - медико-технологічні документи

НВА - науково-виробнича асоціація

ОСЗ - основні стоматологічні захворювання

ПОЛ - перекисне окислення ліпідів

ПЛР - полімеразна ланцюгова реакція

СД - ступінь дисбіозу

VEGF- фактор росту ендотелію судин

ШКТ - шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Актуальність теми. Останні дослідження вказують на збільшення захворюваності гастроезофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) у дітей. Згідно даним Міністерства охорони здоров'я України, захворювання органів шлунково-кишкового тракту посідають одне з перших місць у структурі дитячої соматичної патології та мають тенденцію до зростання [35]. Частота патології органів травлення серед дитячого населення України поступається місцем лише захворюванням дихальної системи та становить 117,07 на 1000 населення [103, 118]. Серед хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у дітей перше місце посідають ушкодження верхніх відділів травного каналу, серед яких ГЕРХ [55]. Хоча цій патології присвячена велика кількість публікацій, більшість авторів заявляють про недостатнє вивчення цієї проблеми, яка пов'язана з труднощами у діагностиці даної нозологічної форми у пацієнтів дитячого віку [4, 13, 52, 55, 199].

В структурі клінічних проявів ГЕРХ у дітей, як і у дорослих, виділяють езофагеальні (печія, регургітація, симптом мокрого пляма, відрижка, одинофагія, дисфагія) та ектраезофагеальні симптоми. Описуючи позастравохідні симптоми, більшість авторів зазвичай на перший план ставлять ГЕР-асоційовані бронхо-легеневі порушення, адже вони більш вивчені та відомі практикуючим лікарям [35], незаслужено відтісняючи стоматологічні прояви ГЕРХ. Клінічні форми захворювань ротової порожнини у дітей мають багато відмінностей від подібних станів у дорослих. Всі патологічні процеси у дитини розвиваються в тканинах, які ростуть, розвиваються та морфологічно й функціонально не зрілі, а тому можуть неадекватно реагувати на аналогічні подразники та чинники.

Доволі часто, ураження ротової порожнини, які виникають внаслідок ГЕРХ, не помічаються пацієнтами, терапевтами поки вони не завдають значної шкоди, але як відомо порожнина рота є дзеркалом організму, яке відображує закономірності патогенезу системної патології. Зміни в ній

відображують закономірність патогенезу системної патології та зумовлені етіологічною, патогенетичною, морфологічною та функціональною інтеграцією усіх систем організму людини. Тому досить часто з першими проявами системного захворювання зустрічаються лікарі-стоматологи, проводячи огляд ротової порожнини, а отже не дивно що на сьогоднішній день питанню стоматологічних проявів патології внутрішніх органів приділяється багато уваги [124, 227]. Вивчення особливостей тканин ротової порожнини при різних соматичних захворюваннях має велике діагностичне значення та сприяє кращому розумінню патогенетичних механізмів їх взаємозв'язку, який свідчить не тільки про топографічні відношення між ротовою порожниною та кишківниковою трубкою, але і про тісний рефлекторний та гуморальний зв'язок слизової оболонки порожнини рота, шлунку та кишківника.

Порожнина рота є початком травного тракту, а її слизова оболонка – важливою інтегральною складовою системи анатоμο-фізіологічних зв'язків органів ШКТ, яка має вибіркочу проникненність та виконує наступні функції: секреторну, буферну, бар'єрну, рефлексогенну, регенеративну. Тому проявам ГЕРХ у ротовій порожнині приділяють особливу увагу. Чинником патологічних змін у порожнині рота при захворюваннях ШКТ визнана соляна кислота [142], яка призводить до зниження рН слини, в результаті чого з'являються вогнеща демінералізація зубів з появою ерозій твердих тканин та утворення карієсу [42, 61, 176]. Мінералізуюча функція слини – важлива фізіологічна функція, яка залежить від складу та фізико-біохімічних властивостей цієї біологічної рідини. До того ж, слина це основний шлях потрапляння кальцію в емаль зуба. Взаємодія кальцію з білком залежить від рН ротової рідини. Наприклад, алкалоз – сприяє зменшенню вільного кальцію, тоді як ацидоз навпаки збільшує фракцію вільного кальцію. При виникненні ГЕРХ значення рН слини зміщується в кислу сторону, внаслідок печії, блювання, відрижки кислим, що знижує насиченість слини Ca^{2+} та

призводить до розчинення емалі [142]. У дітей з ГЕРХ, за даними ряду авторів, карієс зустрічався з частотою від 20 до 88 % з тенденцією до збільшення частоти з віком патології [106].

Розвиток сучасної медицини іде по шляху вузької спеціалізації, що в свою чергу роз'єднує терапевтів, педіатрів та стоматологів в питаннях діагностики та лікування коморбідних станів. Однак, лише вивчення загальних патогенетичних механізмів дозволить покращити якість діагностики, профілактики та лікування коморбідних захворювань. Загально прийняті чинники виникнення основних стоматологічних захворювань у дітей та стандартні методи лікування, що застосовуються в практиці дитячої стоматології, не враховують особливості розвитку патологічних процесів у порожнині рота в дітей з ГЕРХ. А існуючі комплексні підходи до профілактики і лікування основних стоматологічних захворювань у пацієнтів з ГЕРХ не завжди можна застосовувати в дитячому віці. Все перераховане вище свідчить про те, що необхідна розробка лікувально-профілактичних заходів у дітей з ГЕРХ, які враховують особливості етіологічних чинників та механізмів розвитку, підвищують мінералізацію і нормалізують фізіологічні процеси в порожнині рота.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану НДР кафедри загальної стоматології ОНМедУ: «Особливості діагностики і клінічного перебігу захворювань пародонта та слизової оболонки порожнини рота в осіб молодого віку, сучасні методи їх профілактики та лікування» (УДК 616.31-07-08-053.81№ держреєстрації 0114U007010). Здобувач є співвиконавцем окремих фрагментів вищевказаних тем.

Мета дослідження – метою дослідження є підвищення ефективності лікування та профілактики ОСЗ у дітей з ГЕРХ шляхом розробки та застосування лікувально-профілактичного комплексу.

Для досягнення мети були поставлені наступні **завдання**:

1. Вивчити частоту та структуру основних стоматологічних захворювань у дітей з GERX.
2. Провести багатофакторний кореляційний аналіз зв'язку стоматологічного статусу, біохімічних, клініко-лабораторних показників та GERX у дітей.
3. Провести молекулярно-генетичні дослідження для встановлення особливостей порушень в генах запалення, детоксикації, дентино-, амелогенезу та ін.
4. В експерименті на лабораторних тваринах розробити модель порушень в порожнині рота при GERX та ЛПК.
5. В експерименті на лабораторних тваринах на моделі GERX встановити ефективність розробленого ЛПК для профілактики уражень, викликаних GERX.
6. Розробити комплекс профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей з GERX.
7. Оцінити клінічну ефективність ЛПК основних стоматологічних захворювань у дітей з GERX.

Об'єкт дослідження – основні стоматологічні захворювання у дітей з проявами GERX.

Предмет дослідження – оцінка ефективності застосування ЛПК з метою лікування та профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей з GERX.

Методи дослідження: епідеміологічні - для дослідження поширеності основних стоматологічних захворювань у дітей з GERX, експериментальні на тваринах – для вивчення впливу GERX на стан твердих тканин зубів та тканин пародонту, а також ефективності запропонованого ЛПК, клінічні – для вивчення ефективності запропонованого ЛПК основних стоматологічних захворювань, клініко-лабораторні - для кількісної оцінки безпосередньої і

віддаленої дії препаратів на стан твердих тканин зубів, тканин пародонту, ротової рідини у дітей з ГЕРХ.

Наукова новизна отриманих результатів

1. Доповнені науково-епідеміологічні дані про розповсюдженість, структуру та клінічні прояви основних стоматологічних захворювань у дітей з проявами ГЕРХ та встановлено, що найбільш розповсюдженою стоматологічною патологією у дітей з ГЕРХ є гінгівіт та карієс.
2. Поглиблено наукові дані про основні етіологічні фактори розвитку основних стоматологічних захворювань у дітей з ГЕРХ, зокрема низький рівень гігієни порожнини рота, порушень мікробіоценозу ротової порожнини, генетична схильність та зниження мінералізуючої властивості змішаної слини.
3. Вперше проведено генетичне дослідження, під час якого вивчали поліморфізм генів VEGF(C634G), COL3A1(2209G>A), AMELX (T>C rs946252), DSPP (g.49C>T) у дітей зі стоматологічною патологією на тлі ГЕРХ та було виявлено що серед досліджуваних пацієнтів у 40% спостерігалась генетична схильність до захворювань пародонту та карієсу високої інтенсивності, а у 50% було діагностовано недосконалий амілогенез.
4. Вперше в експерименті на тваринах була відтворена модель ГЕРХ та вивчена лікувально-профілактична ефективність розробленого профілактичного комплексу, в результаті чого був зроблений висновок про те, що призначення запропонованого лікувально-профілактичного комплексу попереджало порушення активності фосфатаз пульпи зубів, підвищувало ступінь антиоксидантного та антимікробного захисту в тканинах ясен, пригнічувало ріст умовно-патогенної флори в ротовій порожнині, а тому є перспективним методом лікування та профілактики основних стоматологічних захворювань на тлі рефлюксної хвороби.
5. Було вивчено та клінічно доведено ефективність застосування запропонованого лікувально-профілактичного комплексу, який включав в

себе препарати з протизапальною та антиоксидантною дією, що сприяли підвищенню адаптогенних можливостей організму та мали детоксикаційну властивість, про що свідчили: позитивна динаміка показників стану гігієни порожнини рота; покращення мінералізуючої властивості змішаної слини; зниження активності еластази (на 82,4 %) та вмісту МДА (вдвічі), підвищення активності каталази (на 55,5 %) та зниження маркерів антиоксидантного захисту, що свідчить про позитивний протизапальний ефект та антиоксидантну дію лікувально-профілактичного комплексу.

Практичне значення отриманих результатів. Результати проведеного дослідження стали основою для внесення пропозицій, висвітлених в «Практичні рекомендації», лікарю-стоматологу з метою покращення надання лікувально-профілактичної допомоги дітям з ГЕРХ.

Вивчено вітчизняний та зарубіжний досвід діагностики, лікування та профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей з ГЕРХ.

На підставі вивчених особливостей етіології та патогенезу захворювань порожнини рота на тлі ГЕРХ, а саме: збільшення ΔpH , в результаті періодичного рефлюксу шлункового вмісту в стравохід та ротову порожнину, і як результат зниження мінералізуючої властивості змішаної слини, зсуву мікробіоценозу у бік патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, пригнічення місцевого неспецифічного імунітету, посилення запальних змін у тканинах пародонту визначено обсяг та складові ЛПК та визначені терміни диспансеризації.

Результати клінічних та клініко-лабораторних досліджень дозволили здобувачу обґрунтувати, розробити та запропонувати для впровадження в практику охорони здоров'я ЛПК основних стоматологічних захворювань у дітей з ГЕРХ, КПЕ якого склало 53,72 %.

Автором розроблено та впроваджено в стоматологічну практику патогенетично обґрунтований метод комплексного лікування та профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей на тлі ГЕРХ.

Показано, що використання запропонованого лікувально-профілактичного комплексу призвів до: позитивної динаміки показників стану гігієни порожнини рота, покращення мінералізуючої властивості змішаної слини, зниження активності еластази та вмісту МДА, що свідчить про позитивний протизапальний ефект препаратів, підвищення активності каталази та зниження маркерів антиоксидантного захисту, що говорить на користь антиоксидантної дії лікувально-профілактичного комплексу. Доведено, що максимальний ефект комплексного лікування, а також профілактики прогресування захворювання досягається шляхом застосування даного курсу терапії.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну діяльність відділення стоматології дитячого віку та ортодонтії Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», відділення стоматології багатопрофільного медичного центру ОНМедУ.

Особистий внесок здобувача. Автором було виконано патентно-інформаційний пошук та аналіз літератури по обраній темі. Разом з науковим керівником визначені мета та задачі дослідження, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Дисертантом самостійно були обрані методи дослідження, проведено статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написана дисертаційна робота. Особисто розроблено лікувально-профілактичний комплекс.

Клінічні дослідження були проведені на наступних базах:

- дитячий санаторій «Джерело» м. Трускавець (головний лікар – Саранча С.М.);
- ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» (директор – Шнайдер С.А.);
- багатопрофільний медичний центр ОНМедУ (в.о. директора – Подуст О.А.).

Експериментальні та лабораторні методи дослідження проводились на базі ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» в лабораторії біохімії (зав. лаб. – д.биол.н., с.н.с. Макаренко О.А.) та у віварії (зав. віварієм – Собітняк В.В.)

Генетичні дослідження проведені на базі кафедри генетики та молекулярної біології Одеського національного університету імені І. І. Мечникова.

Клінічні дослідження були проведені на наступних базах: дитячий санаторій «Джерело» м. Трускавець; ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»; багатопрофільний медичний центр ОНМедУ.

Експериментальні та лабораторні методи дослідження проводились на базі ГУ «Інституту стоматології НАМН України» в лабораторії біохімії та у віварії.

Генетичні дослідження проведені на базі кафедри генетики та молекулярної біології Одеського національного університету імені І. І. Мечникова.¹

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи та наукові результати були оприлюднені і обговорені на науково-практичній конференції для студентів та молодих вчених з міжнародною участю, присвячена 90-річчю з дня народження Б. Я. Резніка «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (м.Одеса, 2019); VIII Національному конгресі патофізіологів України, присвяченому 120-річчю Одеської патофізіологічної школи «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» (м. Одеса, 2020); III Міжнародній науково-практичній конференції «Перспективи розвитку сучасної науки та освіти» (м. Львів, 2021); міжнародній науково-практичній конференції «Перспективні напрямки розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук» (м. Дніпро, 2021).

¹ Автор щиро вдячний співробітникам вищезгаданих структур за допомогу у проведенні досліджень.

Публікації. Матеріали дисертації опубліковані в 11 наукових працях, з них 3 статті в наукових вахових виданнях, рекомендованих МОН України, 4 статті – у наукових вахових виданнях інших країн, 4 тези доповідей в матеріалах наукових конференцій; 1 патент України на корисну модель.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на **168** сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних спостережень, аналізу та узагальненню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел. Робота ілюстрована 31 таблицею та 6 рисунками. Список використаних літературних джерел включає 245 видань (з них англомовних 76).

До 2010 року – 66 (з 169 кірилицею) та 25 (з 76 латиницею); після 2010 року – 103 та 51 відповідно.

РОЗДІЛ 1

ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНА РЕФЛЮКСНА ХВОРОБА ТА ЇЇ ПРОЯВИ В ПОРОЖНИНІ РОТА У ДІТЕЙ. ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ОСНОВНИХ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Характеристика гастроезофагеальної рефлюксної хвороби: епідеміологія, етіологія та патогенез.

Згідно з визначенням ВООЗ, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) – надзвичайно поширене захворювання, зумовлене порушенням моторно-евакуаторної функції гастроезофагеальної зони та характеризується спонтанним закидом шлункового або дуоденального вмісту в стравохід, що призводить до ураження його дистального відділу з розвитком у ньому запальних та ерозивно-виразкових уражень [1, 21, 50]. ГЕРХ – одне з найпоширеніших, потенційно небезпечних гастроентерологічних захворювань, яке, за визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), вважається хворобою XXI століття. Слід зазначити, що ця нозологічна форма суттєво знижує якість життя пацієнта [214]. До того ж дане захворювання призводить до соціально-економічного збитку на рівні з таким, як при серцево-судинній та онкологічній патології [86]. Якщо в 90-х роках минулого століття симптоми ГЕРХ зустрічались у 20 - 40 % земної кулі, то на початку XXI століття ця хвороба уразила 40 - 60 %, до того ж просліджується чітка тенденція до омолодження даної патології [106]. Окрім того ГЕРХ вражає не менше 20 - 25 % популяції в розвинутих країнах та має виражену тенденцію до зростання захворюваності (щорічно на 5 %) [147]. Історія вивчення механізмів розвитку ГЕРХ бере свій початок з 1930х років, але в 1970 роках відбулася перша спроба створення багатомірної теорії патогенезу захворювання, яка об'єднувала в собі вплив різноманітних факторів [178]. Як самостійна нозологічна одиниця ГЕРХ була класифікована

у 1997 році на Генвальському симпозиумі гастроентерологів та ендоскопістів [16, 143]. В Україні статистична реєстрація ГЕРХ почалась з 2009 року [16].

Хоча ГЕРХ є однією з найпоширеніших захворювань травної системи [45, 65, 145], оцінити її дійсну розповсюдженість досить важко. Це пов'язано, з одного боку, з відносною складністю її точної діагностики, адже потрібна морфологічна верифікація діагнозу, приміром в Україні діагноз ГЕРХ встановлюють лише за наявності ендоскопічних змін у стравоході [16], що в свою чергу не дає чіткого розуміння про поширеність даної нозологічної форми, а з другого – з великою частотою малосимптомних форм, у зв'язку з чим пацієнти не звертаються до лікаря. Захворюваність на ГЕРХ можна порівняти з айсбергом, підводну частину якого складають пацієнти з періодичною печією, що не викликає занепокоєння і не є причиною звернення за медичною допомогою (70 - 80 %) [177, 180]. За звичай про розвиток ГЕРХ говорять тоді, коли є ризик розвитку ускладнень, або коли порушена якість життя пацієнта через симптоми, які пов'язані з рефлюксом [4].

На сьогоднішній день існує достатня кількість літературних джерел, присвячених етіологічним факторам розвитку ГЕРХ, серед яких:

а) спосіб життя: шкідливі звички (алкоголь, паління) [10], фізична активність [15, 194], професійний фактор [15], характер харчування [38], стресовий фактор [15];

б) фізіологічний фактор [21]: вік, вагітність;

в) соціально-демографічний та соціально-економічний фактор [15, 194];

г) коморбідні та патологічні стани шлунково-кишкового тракту: негерметичність клапану Губарева [58], нервово-м'язова дисфункція стінок стравоходу [21], цукровий діабет II типу [3, 147], ожиріння [10, 21, 130, 147, 194];

д) генетична схильність [21, 174], що підтверджується при дослідженні близнюків [197]. Результати досліджень свідчать про внесок генетичних факторів в розвиток ГЕРХ, що складає 31 % [196].

Таким чином ГЕРХ небезпідставно вважають мультифакторним захворюванням [35, 161]. Стосовно впливу статі на поширеність ГЕРХ у літературі немає чіткого бачення. Ряд авторів не спостерігали залежності частоти цього захворювання від гендерного фактору [137]. З другого боку, дослідження проведені серед студентів вищих медичних навчальних закладів виявили більшу поширеність ГЕРХ у респондентів чоловічої статі [38].

ГЕРХ характеризується різноманіттям клінічних проявів, включаючи безсимптомний перебіг та позастравохідні прояви [207]. Це спричиняє інтерес до даної патології лікарів різних спеціальностей [160]. Ендоскопічно-негативна форма ГЕРХ є найбільш поширеною (становить 60 %) [53]. Найбільш характерними симптомами ГЕРХ є печія, відчуття комка у горлі та регургітація (відрижка, кисла відрижка), що виникають не менше 1 разу на тиждень. Слід зазначити, що поряд із кислотним рефлексом при ГЕРХ спостерігається і лужний рефлекс вмістом дванадцятипалої кишки, до складу якого входять жовчні кислоти, панкреатичні ферменти та лізолецитин [54].

Основними методами діагностики ГЕРХ є [21]:

- а) виявлення характерних симптомів;
- б) проведення тесту з інгібіторами протонової помпи (позитивний ефект після прийому препарату упродовж 3 діб) [146, 200, 241];
- в) альгінатний тест (припинення печії після приймання 1000 мг альгінату натрія) (чутливість тесту 96,7 % специфічність – 87,7 %);
- г) інструментальне підтвердження наявності патологічного гастроєзофагеального рефлюксу – рН-метрія у стравоході, яка на сьогоднішній день вважається «золотим стандартом» в діагностиці ГЕРХ [69];
- д) езофагогастродуоденоскопія та гістологічне дослідження біоптату.

Проте одним із основних методів ранньої діагностики даної нозологічної форми, особливо у молодих пацієнтів, за думкою багатьох авторів, є ретельно зібраний анамнез та проведення анкетування, що дозволяє виявити основні симптоми і характеризуються чутливістю на рівні 70 % [2, 15].

1.2 Особливості розвитку та перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей.

Згідно даним Міністерства охорони здоров'я України, захворювання органів шлунково-кишкового тракту посідають одне з перших місць у структурі дитячої соматичної патології та мають тенденцію до зростання [35]. Частота патології органів травлення серед дитячого населення України поступається місцем лише захворюванням дихальної системи та становить 117,07 на 1000 населення [103, 118]. Зацікавленість цією патологією розповсюджується і на інші країни, що свідчить про актуальність проблеми [187, 228, 229].

Серед хронічних захворювань ШКТ у дітей перше місце посідають ушкодження верхніх відділів травного каналу, серед яких ГЕРХ [55]. Медико-соціальне значення цієї проблеми полягає у тому, що у більшості випадків хронічна гастродуоденальна патологія, яка починає розвиватися у дитячому віці призводить до інвалідизації дорослого населення [6, 18]. Тому цій патології присвячена велика кількість публікацій. Проте більшість авторів заявляють про недостатнє вивчення цієї проблеми, яка пов'язана з труднощами у діагностиці даної нозологічної форми у пацієнтів дитячого віку [4, 13, 52, 55, 199]. Одним із важливих та недостатньо вирішених питань дитячої гастроентерології лишається вивчення факторів, які впливають на характер перебігу та розвиток ускладнень при хронічна гастродуоденальна патологія. Розвиток та перебіг захворювань ШКТ в значній мірі залежить від індивідуального генетичного профілю пацієнта, тому вивчення зв'язку молекулярно-генетичних маркерів з виникненням та

розвитком стоматологічних захворювань у дітей з ГЕРХ актуально для розробки індивідуальних профілактичних програм. Приміром у літературі є дані про вплив на розвиток гастроєзофагеального рефлюксу гену колагена III типу (COL3A1) [182], до того ж мутації цього гену пов'язані з аномаліями порожнини рота та зубів [175]. Ген COL3A1 кодує колаген III, фібрилярний монотрьохмірний матричний білок, який присутній в сполучній тканині, які мають здатність розтягатися. Накопичення колагену III типу є ознакою хронічних захворювань, у тому числі фіброзних процесів. У літературі є дані про диференціальну експресію COL3A1 у біоптатах стравоходу пацієнтів з ГЕРХ на відміну від здорового контролю [182]. Порушення продукції колагену III популяцією фібробластів ясен призводить до схильності їх до кровотеч. Визначення схильності до захворювання на ГЕРХ на молекулярно-генетичному рівні дає можливість попередити розвиток стоматологічних ускладнень гастроєзофагеального рефлюксу у пацієнтів дитячого віку.

З теоретичної точки зору ГЕРХ є тією відносно рідкою формою захворювання, де важко розділити етіологію та патогенез. Розглядаючи основні чинники виникнення ГЕРХ у пацієнтів саме дитячого віку потрібно приділяти увагу анатомо-фізіологічним особливостям розвитку та функціонування органів ШКТ дитини [47]. Слід зазначити, що це захворювання у даній категорії пацієнтів найчастіше виникає у зв'язку з незрілістю нижнього стравохідного сфінктеру, в результаті чого виникають патологічні рефлюкси як кислим, так і лужним вмістом [40], тому ГЕРХ частіше спостерігається у дітей молодшого віку [30], адже саме в цій віковій категорії пацієнтів існують анатомо-фізіологічне підґрунтя. Проте, за даними деяких авторів [19, 59], у загальному списку чинників розвитку ГЕРХ у дітей присутні і такі, як ожиріння, шкідливі звички, зменшення фізичної активності, характер харчування. Стосовно статевих відмінностей у розвитку та перебігу ГЕРХ у дітей групою авторів, які провели дослідження, не було виявлено ніяких закономірностей [22, 126]. Окрім того, не виявлено значних

розбіжностей у частоті та структурі стравохідних скарг серед дітей та підлітків в різних за величиною містах [48]. Щодо зв'язку ГЕРХ з інфікованістю *Helicobacter pylori*, то в літературі досі не має єдиного висновку: одні автори вказують на досить високий процент інфікованості у цієї категорії пацієнтів на тлі придбаного імунодефіциту, який проявляється Т- та В-лімфопенією та зниженням IgA у сировотці крові [7, 129, 235], проте інші дослідники не встановили зв'язку між ГЕРХ та інфекцією *Helicobacter pylori* [22]. Окрім того, слід зазначити, що в сучасних публікаціях обговорюється місце герпетичної, цитомегаловірусної інфекції та грибкових уражень серед чинників ГЕРХ [127].

ГЕРХ традиційно відносять до кислото-залежних захворювань, де основний чинник соляна кислота, але в основі її розвитку лежить порушення моторики верхніх відділів ШКТ, а саме - зниження замикаючої функції нижнього стравохідного сфінктеру, зниження активності та тривалості стравохідного кліренсу, сповільнення евакуації шлункового вмісту [140]. Дисбаланс парасимпатичного та симпатичного ланок нервової регуляції функціонування органів ШКТ призводить до моторних порушень стравоходу та шлунку, до цього висновку схилиються цілий ряд авторів на основі проведених ними досліджень [12, 29, 39, 62, 155].

У дітей, особливо раннього віку, фізіологічний гастроєзофагельний рефлюкс (ГЕР) спостерігається частіше, ніж у дорослих. Це зумовлено фізіологічними особливостями сфінктерного та клапанного апарату кардії та механізмами нейрогуморальної регуляції [55, 156]. В основному гастроєзофагеальний рефлюкс у дітей перших місяців життя не має клінічних наслідків та досить часто минає спонтанно, коли поступово встановлюється ефективний антирефлюксний бар'єр [80, 101]. У дітей більш старшого віку гастроєзофагеальний рефлюкс також може носити фізіологічний характер та зустрічатись в нормі. В фізіологічних умовах при виникненні гастроєзофагеального рефлюксу зразу ж відбувається кліренс стравоходу, в

якому певну роль відіграє безперервно стікаюча слина, яка містить бікарбонати [4, 51]. Тому справедливо вважають, що умовами для формування патологічного рефлюксу служить перевага агресивних факторів над факторами «захисту» [63]. Окрім того, в літературі є дані дослідження ролі деяких гормонів у патогенезі ГЕРХ, зокрема було виявлено підвищення рівня кортизолу, який викликає порушення динамічної рівноваги агресивно-протективних факторів та підвищення рівня інсуліну у дітей, хворих на ГЕРХ, що є компенсаторною реакцією у відповідь на катаболічні процеси [23, 24].

Слід зазначити, що в основі первинної неспроможності антирефлюксних механізмів у дітей раннього віку можуть лежати й порушення регуляції діяльності стравоходу з боку вегетативної нервової системи, спричинені гіпоксією головного мозку плоду або новонародженого [12, 112]. Стосовно дітей старшого віку слід зазначити, що певну роль у розвитку ГЕРХ відіграють гормональна перебудова пубертатного періоду, прискорений темп росту, значне психоемоційне навантаження та стрес, які сприяють ранньому розвитку вегетативної дисфункції [151]. Окрім того, одним із чинників розвитку патологічного гастроєзофагеального рефлюксу є аномалії розвитку травного каналу у дітей, які проявляються псевдообструкцією або розвитком антиперистальтичної активності. У дорослих доволі часто провокуючим фактором розвитку ГЕРХ є грижа стравохідного отвору діафрагми, проте у дітей така закономірність не підтверджена [55].

Слід зазначити, що секреторна функція шлунку в онтогенезі розвитку дитини зазнає певних фізіологічних змін. У новонароджених переважає лужний рефлюксат. В більш старшому віці фактором агресії виступає соляна кислота та активований пепсин [55]. Саме в дитячому віці кислотозалежність пов'язана не стільки з гіперацидністю, скільки з порушенням цитопротекторної функції шлунку. Тому основним механізмом розвитку клінічних симптомів ГЕРХ у дітей є дисбаланс між факторами агресії (соляна

кислота, пепсин, підвищення внутрішньочеревного тиску) та факторами захисту (антирефлюксний бар'єр слизової стравоходу, перистальтика стравоходу, секрет слинних залоз) [84].

На відміну від дорослих, у дітей, які не завжди можуть охарактеризувати конкретно свої скарги, клінічні прояви гастродуоденальної патології, у тому числі і ГЕРХ, здебільшого є неспецифічними, а тому діагностуються несвоєчасно [4, 151]. Звісно дитячій гастроентерології доступні усі наявні методи діагностики і в літературі є достатня кількість публікацій присвячена діагностиці ГЕРХ [8, 85, 162, 166]. Але кожен з них має як переваги так і недоліки, одним з найголовнішим недоліком є інвазивність. У зв'язку з чим ряд авторів у своїх дослідженнях використовували рефлекс-анкету для первинного виявлення ГЕРХ у дітей, прототипом якої є перероблений та адаптований опитувач з американського протоколу [140, 141].

Клінічний перебіг гастроєзофагеального рефлюксу у дітей характеризується больовим, диспепсичним, астеновегетативним та респіраторним синдромами та може різнитися від віку дитини. Дітям молодшого віку властиві блювання, відмова від їжі, відставання у прирості маси тіла, роздратованість, регургітація, апное. Діти старшого віку можуть скаржитися на абдомінальний біль, печію, блювання, регургітацію, дисфагію, нічний кашель [88, 102]. В обох групах дітей досить часто одним із перших симптомів є часта та тривала гикавка [47]. Окрім того ГЕРХ може призводити до порушення сну та психосоціального статусу [13, 173].

В структурі клінічних проявів ГЕРХ у дітей, як і у дорослих, виділяють езофагеальні (печія, регургітація, симптом мокрого пляма, відрижка, одинофагія, дисфагія) та ектраезофагеальні симптоми. Понад 60 % дітей, хворих на ГЕРХ, скаржаться на ниючий біль у надчеревній ділянці та за грудиною, що виникає відразу після вживання їжі та посилюється при нахилах тулуба а потім дещо зменшується через 1,5–2 години [55, 152]. Проте саме у дитячому віці на перший план виступають позастравохідні

симптоми з боку бронхолегеневої системи, органів порожнини рота, ЛОР-органів, що пояснюється єдністю ембріологічного походження та спільністю анатомічних зв'язків систем дихання та травлення, серцево-судинної системи [40, 79]. Згідно Монреальської класифікації (2005) [53] синдроми ГЕРХ поділяють таким чином (таб. 1.1):

Таблиця 1.1

Клінічні синдроми, асоційовані з ГЕРХ (Монреаль, 2005).

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба			
Стравохідні синдроми		Позастравохідні синдроми	
Синдроми, які проявляються виключно симптомами (без структурних пошкоджень стравоходу)	Синдроми з ушкодженням стравоходу (ускладнення ГЕРХ)	Синдроми, зв'язок яких з ГЕРХ встановлений	Синдроми, зв'язок яких з ГЕРХ припускається
1.Класичний рефлюксний синдром 2.Синдром болю в грудній клітині.	1.Рефлюкс-езофагіт 2.Стріктури стравоходу 3.Стравохід Баррета 4.Адемокарцинома стравоходу	1.Кашель рефлюксного походження 2.Ларингіт рефлюксного походження 3.Бронхіальна астма рефлюксного походження 4.Ерозії зубної емалі рефлюксного походження	1.Фарингіт 2.Синусити 3.Ідеопатичний фіброз легенів 4.Рецидивуючий середній отит

Екстраезофагеальні симптоми, механізмом виникнення яких є прямий контакт слизової оболонки верхніх, нижніх дихальних шляхів та порожнини рота зі шлунковим або шлунково-кишковим вмістом внаслідок закидання його вище верхнього стравохідного сфінктеру, свідчать про розвиток патологічних процесів в ЛОР-органах, бронхо-легеневій, серцево-судинній системах та порожнині рота [13, 51, 114]. Описуючи позастравохідні

симптоми, більшість авторів зазвичай на перший план ставлять ГЕР-асоційовані бронхо-легеневі порушення, адже вони більш вивчені та відомі практикуючим лікарям [35], незаслужено відтісняючи стоматологічні прояви ГЕРХ.

1.3. Вплив гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби на стоматологічний статус.

Доволі часто ураження ротової порожнини, які виникають внаслідок ГЕРХ, не помічаються пацієнтами, терапевтами поки вони не завдають значної шкоди, але як відомо порожнина рота є дзеркалом організму, яке відображує закономірності патогенезу системної патології. Зміни в ній відображують закономірність патогенезу системної патології та зумовлені етіологічною, патогенетичною, морфологічною та функціональною інтеграцією усіх систем організму людини. Тому досить часто з першими проявами системного захворювання зустрічаються лікарі-стоматологи, проводячи огляд ротової порожнини, а отже не дивно що на сьогоднішній день питанню стоматологічних проявів патології внутрішніх органів приділяється багато уваги [227]. Вивчення особливостей тканин ротової порожнини при різних соматичних захворюваннях має велике діагностичне значення та сприяє кращому розумінню патогенетичних механізмів їх взаємозв'язку, який свідчить не тільки про топографічні відношення між ротовою порожниною та кишківниковою трубкою, але і про тісний рефлекторний та гуморальний зв'язок слизової оболонки порожнини рота, шлунку та кишківника.

Порожнина рота є початком травного тракту, а її слизова оболонка – важливою інтегральною складовою системи анатомо-фізіологічних зв'язків органів ШКТ, яка має вибіркочу проникненість та виконує наступні функції: секреторну, буферну, бар'єрну, рефлексогенну, регенеративну. Тому проявам ГЕРХ у ротовій порожнині приділяють особливу увагу.

У літературі є дані про те, що частота проявів різних захворювань ШКТ в ротовій порожнині є не однаковою та не специфічною, але вони можуть передувати основному захворюванню та відтворювати внутрішні проблеми усього організму [203, 208]. ГЕРХ є однією з таких патологій. Інтерес до даної нозологічної форми зумовлений по-перше, невинним ростом захворюваності, по-друге, наявністю атипових симптомів, які ускладнюють діагностику та потребують співробітництва лікарів різного профілю.

Вперше патологічні зміни у роті хворих з грижею стравохідного отвору описав G. Howden у 1971 році [201]. Чинником патологічних змін у порожнині рота при захворюваннях ШКТ визнана соляна кислота [142], яка призводить до зниження рН слини, в результаті чого відбувається вогнещева демінералізація зубів з появою ерозій твердих тканин та утворення карієсу [42, 61, 176]. Важливу роль у підтриманні гомеостазу твердих тканин зубів належить ротовій рідині, яка забезпечує фізико-хімічні процеси обміну між емаллю зуба та ротовою порожниною. Нормальне функціонування слинних залоз, постійний тиск слини сприяє інтенсивному очищенню порожнини рота, вимивання залишків їжі, продуктів розпаду, нормальному обміну речовин в тканинах зуба. Слина є колоїдною системою, що складається із міцел фосфату кальцію, які підтримують стан її перенасиченості солями кальцію та фосфору запобігаючи випадінню останніх в осад [109]. В основі мінералізуючої функції слини лежить стан її перенасиченості гідроксиапатитом, розчинність якого залежить від активної концентрації іонів кальцію та фосфору, рН та іонної сили слини. Мінералізуюча функція слини – важлива фізіологічна функція, яка залежить від складу та фізико-біохімічних властивостей цієї біологічної рідини. До того ж, слина це основний шлях потрапляння кальцію в емаль зуба. Більше половини складає іонізований кальцій, який є біологічно активним, 1/3 кальцію зв'язана з білком. Взаємодія кальцію з білком залежить від рН ротової рідини,

приміром алкалоз – сприяє зменшенню вільного кальцію, тоді як ацидоз навпаки збільшує фракцію вільного кальцію.

Багаточисленні біохімічні процеси в порожнині рота забезпечуються наявністю ферментних систем в біологічному субстраті. Фосфатаза слини має велике значення в регуляції мінерального обміну. Змішана слина виконує мінералізуючу функцію тільки при умові нейтрального або слаболужного рН, коли вона перенасичена іонами кальцію та фосфору [95]. В середньому рН слини 6,5 – 7,5 тобто є нейтральною це є головною умовою перенасичення слини кальцієм та фосфатами [34]. Незначне підкислення слини (до 6,2) переводить слину з насиченого стану у ненасичений, у зв'язку з чим порушується весь механізм її мінералізуючої дії [34]. В літературі просліджується досить висока зацікавленість вивчення мікрокристалізації слини та її зміни на тлі різних соматичних захворювань. Рядом авторів, приміром, було виявлено значне зниження мікрокристалізації слини у дітей з ГЕРХ на відміну від здорових, що вказує на погіршення мінералізуючої функції слини [239]. Цікавим фактом є те, що на сьогоднішній день окрім вивчення мінералізуючої функції слини досить велику увагу приділяють мінеральній щільності кісток та показникам кісткового метаболізму у дітей з захворюванням ШКТ. Група авторів проводила аналіз стану слизової оболонки порожнини рота, твердих тканин зубів та мінеральної щільності кісткової тканини у підлітків з хронічним гастродуоденітом та прийшла до висновку, що у цих пацієнтів частота катарального гінгівіту, субкомпенсованої та декомпенсованої форми карієсу системна гіпоплазія емалі вище ніж у здорових підлітків [136]. Також автори спостерігали виражену залежність між мінеральною щільністю кісткової тканини та ступеню карієсу зубів. В останні роки доведений взаємозв'язок між стоматологічною патологією дітей та підлітків із системними ураженнями кісткової тканини [27, 97]. Показано, що хронічний гастродуоденіт часто супроводжується змінами кісткової системи (сколіоз,

порушення осанки, захворювання суглобів) та множинним карієсом [68, 104, 105]. Частіше всього зниження мінеральної щільності кістки при захворюваннях ШКТ пов'язують із зниженням всмоктування кальція, білку та інших макро- і мікронутрієнтів [136].

Слина є однією з найважливіших елементів, які відповідають за гомеостаз ротової порожнини та ШКТ. Відомо, що слина входить в систему преепітеліального захисту антирефлюксного бар'єру та відіграє протективну роль при дії HCl на тканини порожнини рота та слизової оболонки стравоходу [42, 46]. У нормі вищеописаний бар'єр в значній мірі посилюється за рахунок органічних та неорганічних компонентів слини (K^+ , Ca^{2+} , Na^+ , PO_4^{3-} , муцин, немуцинові протеїни) [142]. Слід зазначити, що у хворих на ГЕРХ змінюються склад та властивості слини. Зокрема, у хворих на ГЕРХ спостерігається значне сповільнення секреції муцину, безмуцинового протеїну та епідермального фактору росту, зниження активності лізоциму у відповідь на дію рефлюктанту [20, 46, 99]. Зміна складу слини, зниження її нейтралізуючих властивостей щодо HCl [185] призводить до ураження м'яких та твердих тканин порожнини рота [28, 108, 144, 220]. При виникненні ГЕРХ значення рН слини зміщується в кислу сторону, внаслідок печії, блювання, відрижки кислим, що знижує насиченість слини Ca^{2+} та призводить до розчинення емалі [142]. Проте в свою чергу рефлюксат зі слабо кислим характером призводить до більш тяжких уражень ротової порожнини, так як містить у собі агресивні компоненти кишківникового вмісту [82]. Окрім того відомо що, слина містить нітриту у високій концентрації, це досягається завдяки рециркуляції ендогенно утворених нітритів та їх зворотньому потраплянню у слинні залози. В кислому середовищі нітриту перетворюються в нітрузуючі сполуки, які можуть спричиняти негативний вплив на стан ротової порожнини та їх мікробіоценоз [133].

Ротова порожнина має сприятливі умови для розмноження мікрофлори, зокрема, слабколужне середовище, наявність залишків їжі, оптимальна вологість та температура, а також така анатомічна особливість як міжзубні проміжки та зубодесневі кармани [49]. Слина є головним регулятором загальної кількості мікроорганізмів в порожнині рота. Зміни її фізико-хімічних властивостей у результаті ГЕРХ можуть сприяти дисбіозу [148]. Мікрофлора порожнини рота у нормі є достатньо вивченою, де половину резидентів складають стрептококи. На сьогоднішній день доведена безпосередня участь непатогенних, умовно-патогенних та патогенних бактерій, вірусів, грибів, найпростіших у розвитку захворювань порожнини рота. У своїй роботі група авторів прийшла до висновку, що карієс є поліетіологічним процесом та найактивнішу роль відіграє мікрофлора порожнини рота а особливо *Str.mutans* [49, 94]. *Str. mutans* у 1924 році вперше виділив Кларк у людини з карієсом та відмітив його ацидофільність та можливу роль у розвитку карієсу. Стрептококи у співдружності з іншими мікроорганізмами створюють бактеріальну біоплівку, яку розглядають як саморегулюючу систему.

Досі обговорюється значення інфекції *H. pylori* у розвитку та прогресуванні захворювань ротової порожнини. Існують протилежні думки, як про протекторну роль, так і про несприятливий вплив цього мікроорганізму [70, 90, 212, 238]. Встановлено, що у дорослих пацієнтів з *Helicobacter pylori*-асоційованою патологією ШКТ частіше зустрічається та тяжче протікає пародонтит, глосит, гінгівіт [44, 111, 172]. Групою авторів було виявлено розпад білокзв'язаних сіалових кислот та зниження активності лізоциму, спричинену протеазами та аміаком, які виробляються *Helicobacter pylori*, що у свою чергу призводить до погіршення реологічних та захисних властивостей слини [100, 128]. В свою чергу підвищена в'язкість ротової рідини, неефективне самоочищення порожнини рота та зниження показників місцевого імунітету викликає зміщення

мінералізуючи властивостей слини в сторону демінералізації та призводить до виникнення карієсу та активному його перебігу [46, 121]. Окрім того, зміни факторів місцевого імунітету порожнини рота, у дітей на тлі ГЕРХ, у вигляді підвищення вмісту IgG, зниження концентрації IgA, та лізоциму в ротовій рідині, підвищенням рівня прозапального цитокину інтерлейкін-1 β на тлі дефіциту протизапального цитокину інтерлейкін-10, а також підвищення функціональної активності нейтрофілів у порівнянні зі здоровими дітьми відіграє роль у виникненні та генералізації запального процесу у пародонті [44]. Статистично значущу роль в індукції запальної реакції в тканинах парадонту та ангіогенезу відіграє фактор росту ендотелію судин (VEGF) [226].

У літературі зустрічаються дані про зв'язок проявів ГЕРХ у ротовій порожнині з ослабленим слиновиділенням та функцією ковтання [222]. Зокрема, в результаті проведеного дослідження було встановлено, що найбільш поширеним симптомом є сухість ротової порожнини, до того ж об'єм слиновиділення і функція ковтання у пацієнтів з ГЕРХ була значно нижчою, ніж у контрольній групі [121, 221]. В літературі є дані дослідження в якому автори, порівнюючи стан порожнини рота у пацієнтів з ерозивною та неерозивною формами ГЕРХ, не змогли продемонструвати значну різницю щодо розповсюдженості кислотних уражень слизової оболонки порожнини рота [193], проте в інших дослідженнях у пацієнтів з ерозивною формою виявлено зниження слиноутворення [189].

Прояви уражень ротової порожнини при ГЕРХ можуть бути різними, від свербіжу та печіння слизової оболонки [204, 230], чутливості зубів [236], афт, кислого смаку до незворотніх пошкоджень, таких як зубна ерозія [181, 185]. За даними різних авторів, частота захворювань порожнини рота при ГЕРХ коливається від 5 % до 69,4 % [5, 119, 211], а у пацієнтів дитячого віку розповсюдженість каріозного процесу може сягати 86,79 % [32, 83], до того ж їх частота та вираженість залежать від тривалості захворювання та віку

пацієнта. Не слід забувати що, особливо в підлітковому періоді існує ряд особливостей організму: велика кількість постійних зубів з незакінченою мінералізацією, фізіологічна перебудова у період статевого дозрівання, яка зачіпає усі обмінні процеси у тому числі мінеральний обмін [32].

За даними літератури усі зміни в ротовій порожнині при ГЕРХ умовно можна поділити на ураження м'яких тканин (червона облямівка губ, язик, тканини пародонту) та твердих тканин зубів, а також зміни складу ротової рідини [124, 170]. Типовими стоматологічними проявами ГЕРХ у дітей є: ексfolіативний хейліт, заїди, відчуття печіння язика, обкладеність задніх 2/3 спинки язика, десквамативний глосит, швидке утворення зубного каменю, ерозії зубів, карієс, гінгівіт, пародонтит. Доволі часто біль в язиці, яскрава слизова та обкладеність язика змушує лікарів помилково виключати В12- та фолієводефіцитні стани [41]. В одному з досліджень захворювання слизової оболонки рота, губ, язика спостерігались у 46 % дітей 8 - 15 років з ГЕРХ різного ступеню тяжкості [131]. Особливостями стану слизової оболонки язика у дітей з ГЕРХ були «географічний» язик, десквамативні зміни, рясний наліт білого кольору, який не має чіткої локалізації. Окрім того, на язиці спостерігалась виражена складчастість, гіпертрофовані сосочки, відпечатки зубів на бокових поверхнях язика [106].

За даними різних авторів, ерозія зубів у пацієнтів з ГЕРХ є найбільш поширена патологія твердих тканин ротової порожнини [185, 186] та зустрічається з частотою 77 % - 88 % випадків [142, 231]. Колектив вчених з Бразилії в результаті свого дослідження виявили що з усіх дітей з ерозіями зубів 25,6 % страждали на ГЕРХ проти 5,9%, які не мали ГЕРХ [186]. Групою авторів було проведено дослідження метою якого була документація розповсюдженості проявів ГЕРХ в порожнині рота у дітей, за результатами якого 82,35 % пацієнтів мали ерозії твердих тканин зубів [219]. З них: 668 (57,98 %) тимчасових і 484 (42,02 %) постійних зубів, ерозії були виявлені в 248 (21,52 %) і 171 (14,84 %) відповідно. Найбільш часто ураженим

молочним зубом була оклюзійна поверхня верхніх молярів і зазвичай ураженим постійним зубом була оклюзійна поверхня молярів нижньої щелепи. Отже, автори встановили позитивну кореляцію між ГЕРХ та ерозією твердих тканин. Згідно даного дослідження, наявність ерозій твердих тканин зубів, особливо на молярах, може бути основою для встановлення діагнозу ГЕРХ та направлення дитини до гастроентеролога. Цікавим є той факт, що у дітей без ГЕРХ ерозії частіше вражали верхні різці переважно їх вестибулярну поверхню [242].

Механізм ерозії розпочинається як поверхнева демінералізація емалі, що може призводити до розчинення підповерхневого шару та можливої втрати тканин зуба [188]. Будь яка кислота з рН нижчою критичного рівня для емалі зуба, який становить 5,5, може розчинити кристали гідроксиапатита в емалі [183]. Пошкоджена поверхня зуба відкрита до механічного тертя у зв'язку з жуванням, ковтанням, або чищенням, що, іноді, призвести до оголення дентину чи пульпи [191]. Ерозії, які спричинені дією шлункового соку формують гладкі ураження та зазвичай мають чаше-подібну форму на оклюзійній або різцевій поверхні та увігнуту форму на вестибулярній поверхні [176].

Група авторів провела мета-аналіз розповсюдженості ерозій зубів у дітей дошкільного віку за останні 30 років та прийшла до висновку, що на ерозію зубів потрібно звертати увагу так само, як і на карієс [184]. Адже, ерозії зубів, особливо у дітей, можуть сигналізувати про іншу системну патологію, серед яких ГЕРХ [209]. Особливої уваги потребують ерозії тимчасових зубів, де, внаслідок особливостей структури зубу, пульпова камера широка і знаходиться ближче до ураження. Частота карієсу у дорослих з ГЕРХ, за даними одних авторів, становить 32,5 - 100 %, та залежить в першу чергу від віку та тяжкості захворювання [119, 142], за даними інших – навпаки, у хворих з ГЕРХ захворюваність на карієс знижена [185]. У дітей з ГЕРХ карієс зустрічався з частотою від 20 до 88 % з тенденцією до збільшення частоти з

віком патології [106]. Досі в літературі зустрічаються протирічні дані щодо зв'язку ГЕРХ та розвитку ерозій зубів [179]. Рядом авторів стверджується, що синдром зубних рефлюкс-ерозій, де основним чинником є ендogenous кислоти [173], згідно з класифікацією позастравохідних проявів ГЕРХ [176] [Монреальський консенсус 2006 року] відноситься до доведених асоціацій [138] та в результаті досліджень виявили, що 22 % дітей до 4 років і 44 % дітей старше 12 років мають ерозії зубів, до того ж у дітей та дорослих з ГЕРХ, внаслідок кислотного рефлюксу підвищується ризик виникнення ерозії зубів та карієсу [171, 213]. В той же самий час іншою групою авторів не встановлено залежності гістологічно підтвердженої ГЕРХ з ерозіями зубів [198, 202]. Проте слід пам'ятати, що у пацієнтів дитячого віку досить складно провести гістологічне підтвердження ГЕРХ за великою кількістю причин.

Слід зазначити, що існує несприятливий вплив стоматологічної патології на ШКТ, а отже і на перебіг ГЕРХ. У ряді робіт було показано, що лікування стоматологічної патології має позитивний вплив на перебіг рефлюкс-езофагіту, що, можливо, може бути у зв'язку з нормалізацією мікробіоценозу ротової порожнини та зменшенням негативного впливу патогенних мікроорганізмів, а також продуктів їх життєдіяльності на моторну функцію верхніх відділів ШКТ [113]. У свою чергу у дорослих пацієнтів на тлі терапії ГЕРХ покращувався стан м'яких тканин порожнини рота, у той час як твердих – не змінювався [168, 195, 217]. Проте, в літературі є результати дослідження, в якому автори спостерігали зниження салівації на тлі прийому інгібіторів протонної помпи і, як результат, погіршення захисту порожнини рота та стравоходу від закиду шлункового соку [232].

Усе вищесказане свідчить про те, що пацієнти з ГЕРХ у тому числі і діти повинні проходити обстеження та лікування не тільки в гастроентеролога, а й у стоматолога [66, 125].

1.4. Традиційний підхід до діагностики та лікування стоматологічної патології у дітей з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою

Розвиток сучасної медицини іде по шляху вузької спеціалізації, що в свою чергу роз'єднує терапевтів, педіатрів та стоматологів в питаннях діагностики та лікування коморбідних станів. Це пояснює той факт, що в літературі досить часто зустрічаються публікації в яких автори приділяють увагу обов'язковим фаховим методам дослідження хворих, а огляд пацієнта рештою лікарів вважають вторинним [13]. Однак, лише вивчення загальних патогенетичних механізмів дозволить покращити якість діагностики, профілактики та лікування коморбідних захворювань.

На сьогоднішній день існує велика кількість підтверджень того, що стан ротової порожнини є індикатором соматичного здоров'я [124]. Ретельний огляд ротової порожнини сприяє виявленню, профілактиці та лікуванню багатьох захворювань ШКТ на ранніх стадіях, що в свою чергу сприятливо впливає на прогноз [170]. Стоматологічну захворюваність дітей слід розглядати у взаємозв'язку з патологією органів ШКТ. Клінічні форми захворювань ротової порожнини у дітей мають багато відмінностей від подібних станів у дорослих. Всі патологічні процеси у дитини розвиваються в тканинах, які ростуть, розвиваються та морфологічно й функціонально не зрілі, а тому можуть неадекватно реагувати на аналогічні подразники та чинники, ніж у дорослих.

Результати багаточисленних клінічних досліджень свідчать про те, що при порушенні функції органів ШКТ одночасно спостерігається ушкодження як твердих тканин так і слизової оболонки порожнини рота [120]. Свою статтю група авторів присвятила проблемі уражень пародонту на тлі хронічної патології органів ШКТ [46]. Автори провели глибокий аналіз літературних даних щодо цієї проблеми та прийшли до висновку, що патологія ШКТ знижує неспецифічну резистентність організму, тим самим сприяє негативному впливу мікрофлори, яка знаходиться в порожнині рота,

на пародонт та розвитку гінгівіту та пародонтиту. За сучасними поглядами розвиток та прогресування запальних захворювань пародонту розглядається не тільки як місцеве запалення навколо зубних тканин, але і як реакцію організму на бактеріальну інфекцію. Практично усі дослідники прийшли до висновку, що дисбаланс між бактеріальною інвазією та резистентністю ротової порожнини – основний фактор, який визначає розвиток та перебіг уражень пародонту. Зубний наліт та продукти його життєдіяльності є важливим фактором, який призводить до запалення та деструктивних змін пародонту. Існує кореляція між різними захворюванням ШКТ та ерозіями твердих тканин зубів, еритемами різних поверхонь слизової оболонки порожнини рота, виразками, гінгівітом, пародонтитом та глоситом.

Взаємозв'язок із супутніми захворюваннями і станом органів порожнини рота зумовлені порушенням метаболізму, гемодинаміки, імунологічними та нейрорегуляторними розладами мікробіоцинозу. Процеси, які протікають в порожнині рота прямо, або опосередковано пов'язані з впливом як зовнішніх так і внутрішніх факторів. Тому особливості місцевих змін у порожнині рота можуть впливати на інші органи організму, а сам стан організму - на ротову порожнину. Такий взаємозв'язок пояснюється їх анатомо-фізіологічною близькістю, спільною іннервацією та гуморальною регуляцією [81]. За даними різних авторів серед пацієнтів з захворюваннями органів ШКТ патологічні зміни тканин пародонту виявляється у 87,7 - 91,8 % випадків [96, 110, 154, 159]. На тлі захворювань ШКТ, а зокрема в результаті постійного рефлюксу, рН слини знижується, розвиваються функціональні порушення з боку слинних залоз, відбувається здвиг у системі ремінералізації і демінералізації, який знаходиться у премій залежності від тривалості та тяжкості процесу [114]. Тому знання характерної картини проявів загально соматичних захворювань, у тому числі ШКТ, в порожнині рота, вміння діагностувати патологію – важлива професійна якість лікаря-стоматолога. Діагностика стоматологічних проявів ГЕРХ може бути ускладнена через незначні клінічні

прояви на ранніх стадіях процесу, можливого впливу інших факторів, здатних спричинити схожі ураження тканин ротової порожнини. Однак, знання фундаментальних чинників та механізмів розвитку захворювання, у тому числі ротової порожнини, є дуже важливим для розробки їх первинної профілактики. Безумовно найбільш ефективними є методи, які діють на чинник захворювання.

Опираючись на вищесказане, зрозуміло стає те, що рання діагностика а згодом і профілактика основних захворювань ротової порожнини при ГЕРХ, особливо у пацієнтів дитячого віку є вкрай важливим. В літературі є досить велика кількість публікацій присвячених діагностиці ГЕРХ, в яких автори детально освічують усі переваги та недоліки кожного конкретного методу [16, 21, 69, 132]. Проте не усе так просто з дітьми, адже, більшість методів є інвазивними, що утруднює їх використання у пацієнтів дитячого віку. В одній із своїх публікацій автори присвятили своє дослідження етапній діагностиці патологічного ГЕР, в результаті чого зробили висновок про доцільність проведення етапної діагностики патологічного ГЕР, яка дозволяє підтвердити діагноз з мінімальним використанням інвазивних методів дослідження [141]. Велику роль в етапній діагностиці, на їх думку, відіграє використання рефлюкс-анкети, дані якої є досить інформативними [15, 140, 141]. Наприкінці 2012 року в Україні офіційно започатковано процес стандартизації медичної допомоги, який базується на засадах доказової медицини з урахуванням найкращих світових практик та має за основу створення медико-технологічних документів [2]. Згідно даним медико-технологічних документів основним методом діагностики ГЕРХ, особливо у молодих пацієнтів є ретельно зібраний анамнез, до того ж, серед усього переліку необхідних методів дослідження таких хворих, стоматологічне обстеження займає одне з важливих місць.

На сьогоднішній день в стоматологічній практиці використовується велика кількість як інвазивних так і неінвазивних методів вивчення стану та

діагностики уражень ротової порожнини. Приміром, група авторів окрім розповсюдженості та інтенсивності карієсу, стану гігієни порожнини рота, вивчали стан пульпи за показником її збуджуваності та ступінь мінералізації дентину дна каріозної порожнини за даними електропровідності дентину у 135 пацієнтів молодого віку [167]. Однак, стосовно педіатричної практики, найбільш бажаними є неінвазивні або мало інвазивні, враховуючи психоемоційний статус маленького пацієнта. Одним з таких методів є дослідження біофізичних, фізико-біологічних та інших властивостей ротової рідини. Слід зазначити, що у пацієнтів дитячого віку існує період прорізання постійних зубів, який цілком вірогідно може супроводжуватись змінами біофізичних властивостей слини. Дуже важливим для формування емалі є як генетичне підґрунття формування нормальної емалі у вигляді гену AMELX [205], так і стан динамічної рівноваги ре- та демінералізації, яка контролюється ротовою рідиною. Shimuzu et al. [192] вважають, що варіації генів формування емалі впливають на динамічну взаємодію між поверхнею емалі та ротової порожнини.

Слина – це структурована біологічна субстанція, показники якої є відображенням функціонального стану органів та тканин порожнини рота, що в певній мірі вказує на стан гомеостазу організму у цілому. Каріозний процес прогресує, якщо знижується швидкість слиновиділення, зменшується кількість слини, підвищується її в'язкість. Окрім того існує відмінність щодо чутливості або стійкості до карієсу у пацієнтів, що пояснюється генетичними факторами карієсетіопатогенезу зубів [240]. Карієсрезистентність емалі визначається якістю її структури та функціональним станом пульпи зуба. AMELX є найбільш значимим фактором розвитку здорової емалі а аберації AMELX викликають дефекти мінералізації та вроджені порушення, такі як недосконалий амелогенез [205]. Висока концентрація мікро- та макроелементів у слині призупиняє карієс у багатьох випадках. При високому рівні резистенції до карієсу рН зміщується в лужну сторону,

відмічається висока концентрація вільного та іонізованого кальцію і відносно низький рівень органічного фосфату [107]. Тому параметри слини можуть розглядатися в якості прогностичних та діагностичних тестів також і при різних загально-соматичних захворюваннях, включаючи GERX [25, 91]. Група авторів досліджували рН, буферну ємність ротової рідини, в'язкість та швидкість секреції у дітей 7 – 13 років [95]. Каріорезистентність емалі зубів вивчали за методом В. Р. Окушко, Л. И. Косаревой, И. К. Луцкой (1983). Мінералізуючий потенціал змішаної слини вивчали за методом П.А. Леуса (1977): ротова рідина збиралась натщесерце 3 краплі наносили на предметне скло та висушували при температурі 18 - 25°C. Отримані дані свідчили про порушення мінералізуючого складу та біофізичних властивостей ротової рідини в період прорізання постійних зубів, що, на думку авторів, дає підстави для призначення дітям цього віку як екзо- та і ендогенної профілактики карієсу одразу після їх прорізання.

Карієс вважається поліетиологічним захворюванням, де прогресуюча демінералізація твердих тканин зуба є основним механізмом його виникнення та розвитку. Проте не слід недооцінювати вклад мікроорганізмів у розвиток карієсу, зокрема, на тлі GERX змінюються фізико-хімічних властивостей слини в результаті GERX сприяє розвитку дисбіозу та активації умовно-патогенної флори. В результаті проведеного дослідження група авторів прийшла до висновку, що шляхом своєї ферментативної діяльності, а саме гіалуронідази, мікроорганізми підвищують проникність емалі зуба [107].

Тривалий перебіг хронічних захворювань травної системи та часті загострення призводять до порушення усіх видів обміну, у тому числі кальцію. При GERX значення рН ротової порожнини зміщується в кислу сторону, що призводить до зниження насиченості слини кальцієм та виникненню демінералізації емалі зуба. Приміром, було виявлено зниження мікрокристалізації слини у хворих на GERX в середньому у 1,86 разів у

порівнянні з контролем, до того ж встановлена кореляція з тривалістю рефлюксу [239]. Окрім того, захворювання ШКТ призводять до зниження всмоктування білка, кальцію та інших нутрієнтів, що в свою чергу погіршує процес мінералізації емалі. В одному із своїх досліджень автори вивчали вміст кальцію в кістковій тканині та мінеральну щільність кісткової тканини вивчали методом двоенергетичної рентгенівської абсорбцетрії, в результаті чого виявили взаємозв'язок між мінеральною щільністю кістки та показником кісткового метаболізму у дітей з захворюванням ШКТ [150]. Двоенергетична рентгенівська абсорбцетрія виконувалась на денситометрії «Hologic» з педіатричною референтною базою.

Щорічно розробляються та впроваджуються програми профілактики та лікування захворювань ротової порожнини у дітей, але вони зазвичай направлені на одну нозологічну форму, що є малоефективним, адже, лише комплексний підхід та міждисциплінарна взаємодія лікарів педіатричних спеціальностей у ранній діагностиці допоможе ліквідувати провокуючі фактори розвитку хвороби. Профілактика стоматологічних захворювань є основою здоров'я порожнини рота, збереження жувальної та розмовної функції. В результаті проведеного анкетування лікарів-стоматологів автори виявили, що найбільш підходящим віком для проведення освітньої профілактичної стоматологічної програми вважаються дошкільний та молодший шкільний вік [26, 116, 123].

Анатомічно та функціонально ротова порожнина пов'язана зі стравоходом тому ГЕРХ не може не впливати на стан стан ротової порожнини. Встановленим фактом є те, що формування та прогресування уражень м'яких та твердих тканин рота у дітей з захворюваннями ШКТ, а особливо з ГЕРХ, зумовлене порушенням кислотно-лужної рівноваги ротової рідини та високою демінералізуючою властивістю зубного нальоту [34, 124, 125]. Тривалий закид шлункового або дуоденального вмісту призводить до виражених змін слизової оболонки ротової порожнини, складу та

властивостей слини, зубної емалі та пародонту. Окрім цього при GERX спостерігається ураження м'яких тканини ротової порожнини, твердих тканин зуба та язика. Слід додати, що окрім існуючих провокуючих факторів стан процесу самоочищення, склад мікрофлори а також гігієнічний статус порожнини рота відіграють певну роль у виникненні та прогресуванні патологічних змін у ротовій порожнині. Група авторів досліджувала стан ротової порожнини, ротової рідини у дітей із захворюваннями ШКТ та прийшла до висновку, що у цих пацієнтів частота та інтенсивність уражень твердих та м'яких тканин ротової порожнини вищий ніж у загальної популяції [125]. Цьому сприяло підвищення процесу демінералізації зуба, здвиg рН ротової рідини у кислу сторону за рахунок рефлюктанту.

На думку багатьох авторів лікування пацієнтів дитячого віку, а особливо на тлі гастроентерологічних захворювань, повинно бути комплексним, яке включає гігієну порожнини рота, регулярне та тривале використання професійно підібраних паст, ремінералізуючих препаратів, індивідуальних кап, нормалізацію мікрофлори, раціональне харчування та своєчасне виконання стоматологічних процедур, що у свою чергу дозволяє своєчасно запобігти розвитку різних патологій в ротовій порожнині дитини, особливо на тлі GERX [121, 125, 169]. Група авторів присвятила своє дослідження питанню правильного вибору пасти, адже це складна по своєму складу речовина, яка включає абразивні, поверхнево-активні компоненти, консерванти, лікувально-профілактичні елементи, що визначає її призначення, властивості, механізм дії та ефективність [92]. На ринку існують пасти, які складаються з компонентів активних по відношенню до кількох захворювань, їх називають комплексними. Проте, не слід забувати про можливість біонесумісності біологічно активних продуктів, які входять до складу пасти. Деякі пасти мають високу антимікробну активність, яка знищує не тільки патогенну але й сапрофітну мікрофлору, а отже сприяє виникненню дисбактеріозу. Корекція рН ротової рідини за допомоги засобів

гігієни на думку авторів є однією з важливих етапів в профілактиці захворювань твердих тканин зубу та пародонту. Окрім паст для забезпечення ефективної гігієни порожнини рота зазвичай використовуються еліксири та ополіскувачі. Щодо вибору антисептику то слід враховувати його вплив на мікрофлору порожнини рота. Такі досить відомі антисептики як хлоргексидин та триклозан окрім позитивних сторін мають досить велику кількість негативного впливу, тому як здатні подавляти не тільки патогенну а й сапрофітну флору, а отже викликати дисбактеріоз. Тому актуальною є розробка та впровадження в клінічну практику ефективного еліксиру з протизапальною дією на основі природних рослинних компонентів. Автори розробили зубний еліксир на основі календули, звіробоя, подорожника, ромашки, шавлії, кропиви, алое, масла обліпихи і глоду, та отримали тривалий позитивний ефект при його застосуванні [134]. Рослинні лікарські форми складають значну частину арсеналу лікарських засобів, які застосовуються у лікуванні та профілактиці захворювань порожнини рота. Ці засоби рідше викликають негативні побічні ефекти, малотоксичні та можуть комбінуватися для посилення фармакологічного ефекту, до того ж окрім вираженої місцевої дії вони підвищують загальну резистентність організму [33]. До того ж лікарські рослини у більшості своїй здатні до синергізму. До патогенних факторів, на які можна подіяти фітопрепаратами при лікуванні карієсу та захворювань пародонту відносяться зубний наліт, склад та властивості ротової рідини, деякі захворювання та стани організму. В стоматологічній практиці використовуються препарати календули, кровохлібки лікарської, бутони гвоздики. Календула, окрім протизапальної, бактерицидної, загоювальної дії, багата кальцієм, магнієм, калієм, фосфором, натрієм та іншими мікроелементами. Останнім часом в медицині привертають увагу фітоекдистероїди, це полігідроксильовані стероїдні сполуки, які виявлені в усіх головних типах вищих рослин [34]. Фітоекдистероїди мають сильну анальгетичну, протизапальну, антисептичну

дію, не викликаючи при цьому токсичних ефектів. Автори повідомляють про високу ефективність застосування фітопрепаратів [33, 34, 134]. По результатам іншого дослідження автори рекомендують включити в комплекс профілактичних заходів у дітей з початковим каріозним ураженням аплікацій 0,05% розчину хлоргексидину [158]. Проте, як відомо цей антисептик має досить великий список негативної дії серед яких дисбактеріоз, алергічні реакції, подразнення слизової оболонки порожнини рота та інші [135].

У профілактиці захворювань ротової порожнини, особливо стосовно пацієнтів дитячого віку, досить велике значення має раціональне та збалансоване харчування. Група авторів присвятила своє дослідження вивченню ефективності застосування адаптованої дитячої суміші з пробіотиком для профілактики розвитку карієсу у дітей раннього віку та отримала позитивний ефект [93]. Інша група дослідників вивчала ефективність комплексного (системного та місцевого) застосування фториду для профілактики карієсу зубів у дітей [157]. Автори прийшли до висновку, що використання фторованого молока має виражений антикаріозний ефект у дітей. Проте, при наявності у дитини гастроентерологічного захворювання досить часто спостерігається недостатнє засвоєння вітамінів та мінералів. В літературі опубліковані результати дослідження, яке присвячене розробленню та вивченню ефективності призначення полівітамінного та мультимінерального комплексу з метою підвищення мінералізації твердих тканин зуба [67].

При лікуванні дітей раннього віку дуже важливо ліквідація карієсогенної ситуації в порожнині рота кожного конкретного пацієнта. Вплив мінералів на карієсрезистентність та процес мінералізації твердих тканин зуба досить високий, тому кількість досліджень та публікацій присвячених цьому питанню досить вагомий. Зокрема, порушення обміну кальцію здебільшого протікає на тлі соматичної патології ендокринних органів, нирок та травної системи. Автори вивчали ефективність застосування препаратів кальція для

профілактики карієсу зубів у дітей [64]. На їх думку ведучим фактором для профілактики карієсу є заходи, які направлені на стимуляцію процесів мінералізації та дозрівання емалі зуба, підвищення його резистентності, що забезпечується станом соматичного здоров'я дитини та збалансованим харчуванням. Такої ж самої думки інші дослідники, які вивчали ефективність застосування препаратів кальцію в програмі профілактики карієсу [117].

Пацієнтам призначались препарати кальцію, потім, під час ортодонтичного лікування, видаляли два зуба: один до початку прийому препарату, а другий через два тижня та проводили порівнювальний аналіз вмісту кальцію та магнію в них. Було виявлено збільшення вмісту цих мікроелементів в твердих тканинах зуба, що приводить до підвищення карієсрезистентності. Та окрім ентерального призначення мінералів, в стоматологічній практиці використовують одонтотропні прокладки та аплікації з кальцієм, фтором, а також з циклофероном, з метою імунокорекції [9], та ремінералізуючі гелі для лікування карієсу дентину. Ремінералізуючий гель (кальцій-фосфоро-фторовмісний) забезпечує інтенсивну мінералізацію дентину і тим самим проникність останнього зменшується до мінімуму. Окрім того, своєчасне насичення дентину мінеральними компонентами призводить до відновлення його структури та підвищує резистентність зубів до карієсу. В результаті свого дослідження автори отримали стійкий позитивний ефект від застосування ремінералізуючого гелю при лікуванні карієсу дентину на стоматологічному прийомі та в домашніх умовах з використанням монопучкової щітки, що привело до регресії вогнищ демінералізації емалі та зменшення проникності емалі при фарбуванні її метиленовим синім [95].

Позитивний ефект щодо мінералізації твердих тканин зуба спостерігали також при проведенні фторування зубів як у дітей так і у дорослих [57, 98, 223]. Слід зазначити, що лікування карієсу у дітей не обмежується лише використанням ремінералізуючого гелю, що без сумніву є вкрай важливим. Традиційне лікування карієсу передбачає повне видалення емалі з ознаками

демінералізації. Але такий підхід в лікуванні призводить до суттєвої втрати твердих тканин та послабленню опірних структур зубів. Для мінімізації об'єму препарування твердих тканин зубів пропонується проводити лікування місцевої демінералізації емалі шляхом ремінералізуючої терапії та флюоризації. Проте такий підхід потребує багаторазових відвідувань лікаря та не дає гарантії позитивних результатів. На сьогоднішній день запропонований новий метод інфільтрації карієсу [224]. Сутність нової технології полягає в тому що, пориста структура демінералізованої емалі обробляється полімерною смолою на основі метилметакрилату, який в результаті полімеризації твердіє та емаль стає більш міцною. Автори повідомляють про високу ефективність даного методу, його мінімальну інвазивність та, що не менш важливо, схвалення його самими дітьми [89].

Цілком очікуваним є те, що звичні для «дорослої» стоматології новітні технології лікування не завжди можуть бути застосовані у дітей, до того ж при виборі методу важливу роль відіграє інтенсивність патологічного процесу, вік, супутня патологія, але у будь-якому разі лікування має бути комплексним із залученням лікаря-педіатра [56].

Висновки

1. За даними літератури захворюваність на ГЕРХ має тенденцію до збільшення, окрім того спостерігається «омолодження» даної нозологічної форми.
2. ГЕРХ призводить до виникнення ряду позастравохідних симптомів, у тому числі стоматологічних, що особливо небезпечно у дитячому та підлітковому віці у зв'язку із морфологічною та функціональною незрілістю тканин у тому числі зубної.
3. Проведений аналіз літературних джерел дозволяє зробити висновок про необхідність розробки нового ЛПК, який буде впливати на патогенетичні механізми розвитку основних стоматологічних захворювань у дітей з ГЕРХ.

РОЗДІЛ 2

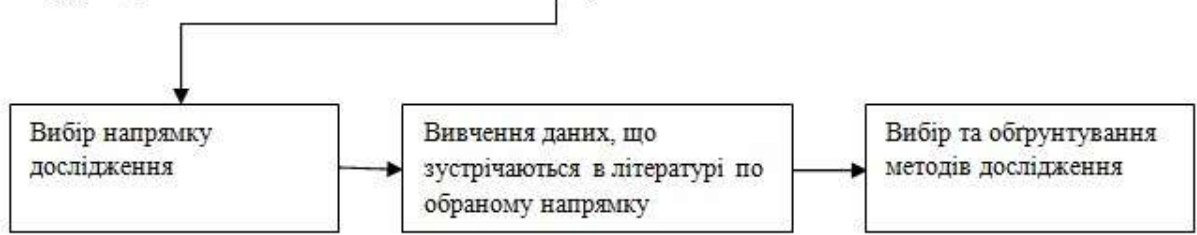
ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Обґрунтування мети роботи

Метою роботи є підвищення ефективності профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей з ГЕРХ.

Безумовно, профілактика стоматологічних захворювань є основою здоров'я порожнини рота, збереження жувальної та розмовної функції. Проте не слід розглядати ротову порожнину окремо, адже, вона є початком травного тракту, а її слизова оболонка – важливою інтегральною складовою системи анатомо-фізіологічних зв'язків органів ШКТ. Згідно даним захворюваність на ГЕРХ у дітей зростає в різних вікових групах [103, 118]. Цьому сприяє безліч провокуючих факторів: від перебігу вагітності та пологів до аліментарних та соціальних чинників [19, 59]. Загально прийняті причини виникнення основних стоматологічних захворювань у дітей та стандартні методи лікування, що застосовуються в практиці дитячої стоматології, не враховують особливості розвитку патологічних процесів у порожнині рота в дітей з ГЕРХ. А існуючі комплексні підходи до профілактики і лікування основних стоматологічних захворювань у пацієнтів з ГЕРХ не завжди можна застосовувати в дитячому віці. Все перераховане вище свідчить про те, що необхідна розробка лікувально-профілактичних заходів у дітей з ГЕРХ, які враховують особливості етіологічних чинників та механізмів розвитку, підвищують мінералізацію і нормалізують фізіологічні процеси в порожнині рота. Враховуючи все вищесказане був розроблений дизайн дослідження (рис. 2.1)

I етап (вибір напрямку, вивчення літератури, визначення задач та обґрунтування методів дослідження)



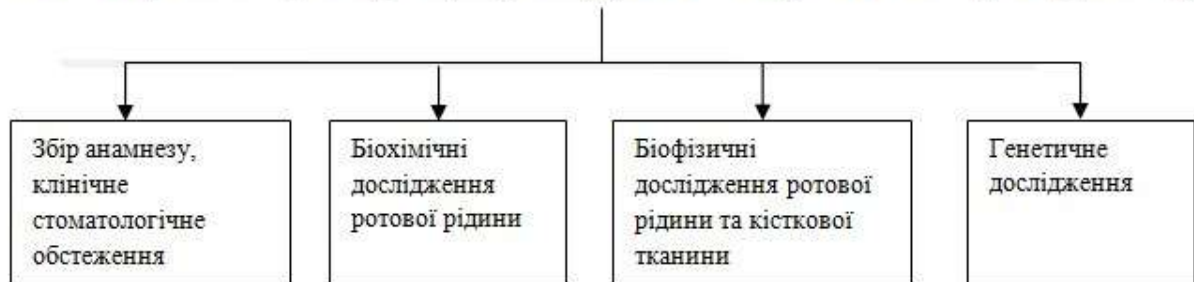
II етап (визначення досліджуваного контингенту дітей та розділення їх на групи)



III етап (експериментальне дослідження)



IV етап (клінічні, лабораторні, інструментальні, генетичне дослідження)



V етап (аналіз та обробка отриманих результатів, розробка методів профілактики та лікування)



Рис. 2.1. Дизайн дослідження

2.2. Характеристика об'єктів дослідження

Характеристика об'єктів експериментального дослідження

Експериментальне дослідження по вивченню ефективності запропонованого комплексу, призначеного для профілактики карієсу на тлі рефлюксної хвороби, проводили на 1-місячних самках щурів лінії Вістар стадного розведення з середньою масою 85 ± 9 г. Тварини утримувались у стандартних умовах, повністю здорові та відповідають всім вимогам до правил Європейської конвенції про гуманне ставлення до лабораторних тварин (European convention the protection of vertebrate animal used for experimental and other scientific purposes - Consul of Europe. Strasbourg, 1986) та «Загальних принципів експериментів на тваринах», ухвалених I Національним конгресом з біоетики.

В експерименті використали 30 щурів, які були розділені на три групи по 10 тварин в кожній:

1 група – інтактні тварини на стандартному харчуванні віварію;

2 група – тварини з модельованими карієсом та рефлюксною хворобою без профілактики;

3 група - тварини з модельованими карієсом та рефлюксною хворобою з профілактикою.

Характеристика об'єктів клінічного дослідження

В клінічному дослідженні прийняли участь 148 дітей віком від 12 до 16 років (дівчаток - 70, хлопчиків - 78). Обстеження проводилось в умовах стоматологічного кабінету в спокійній обстановці через 5-ть хвилин після отримання письмової згоди батьків. Під час огляду ретельно збирався анамнез, поглиблено вивчався стоматологічний статус, проводилось анкетування щодо симптомів ГЕРХ. В поглиблених дослідженнях з метою оцінки ефективності комплексної профілактики основних стоматологічних захворювань на тлі ГЕРХ прийняли участь 45 дітей віком 12-16 років.

Основними критеріями включення в дослідження були:

1. Діагностована ГЕРХ.
2. Усна згода дитини та письмова згода батьків.

Основними критеріями виключення з дослідження були:

1. Відмова дитини та батьків.
2. Гострі респіраторні захворювання у дитини.
3. Наявність вроджених вад систем органів у тому числі стоматологічних.
4. Наявність захворювань ендокринної системи.

Було сформовано наступні групи:

- основна група 25 дітей з ГЕРХ, із них 11 хлопчиків та 14 дівчаток;
- група порівняння 20 дітей з ГЕРХ, із них 12 хлопчиків та 8 дівчаток;

Контрольну групу склали 47 дітей без проявів будь-якої стоматологічної та супутньої патології, із них 22 хлопчика та 25 дівчаток.

Пацієнтам основної та порівняльної груп проводили лікування ГЕРХ, згідно з призначенням гастроентеролога, в залежності від ступеню тяжкості рефлюкс-езофагіту: дієта, антациди, альгінати, інгібітори протонної помпи, блокатори H₂-гістамінорецепторів, прокінетики.

У групі порівняння призначалась стандартна схема профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей, яка включала зубну пасту Lacalut Basic, зубну щітку Lacalut Duo clean та ополіскувач для ротової порожнини Lacalut flora з попереднім навчанням догляду за порожниною рота.

Пацієнтам основної групи окрім базової стоматологічної терапії був призначений запропонований лікувально-профілактичний комплекс з метою запобігання розвитку основних стоматологічних захворювань у дітей на тлі ГЕРХ.

Лікувально-профілактичні заходи проводили щодня наступним чином:

Перорально пігулки Біотрит-плюс по 1 пігулці 3 рази на добу (НВА «Одеська біотехнологія», Україна) та Бактобліс по 1 пігулці 1 раз на добу розсмоктувати («Medico domus d.o.o.», Республіка Сербія)

Застосовували ополіскувач для порожнини рота 20 мл розчину Ремодента (3 г/100 мл води) 3 рази на добу (ТОВ «Київське фармацевтичне товариство», Україна);

Ввечері перші 10 днів порожнину рота обробляли мукозальним гелем «Остеовіт» (НВА «Одеська біотехнологія», Україна), другі 10 днів використовували гель «Біотрит-Дента» (НВА «Одеська біотехнологія», Україна).

Застосування лікувально-профілактичного комплексу проводилось протягом 20 днів, з подальшим контролем стоматологічного статусу наприкінці лікування, через 6, 12, 18, 24 місяці.

2.3. Характеристика препаратів використаних в роботі

У роботі використані лікувально-профілактичні препарати переважно вітчизняного виробництва, які мають сертифікати якості, дозволені для застосування з лікувальною та профілактичною метою. Зокрема:

1. Ополіскувач ротової порожнини «Ремодент» 3% розчин - сприяє нормалізації кислотно-лужного стану в ротовій порожнині;
2. Біологічно активна добавка (БАД) «Біотрит-Плюс» - підвищує адаптогенні можливості організму, має детоксикаційні властивості;
3. БАД «Бактобліс» - пробіотик, нормалізує склад мікрофлори ротової порожнини;
4. Фітогель «Остеовіт» - сприяє ремінералізації шляхом насичення зубів кальцієм;

5. Фітогель «Біотрит-Дента» - сприяє ремінералізації шляхом насичення зубів фтором.

Ополіскувач ротової порожнини «Ремодент 3%» застосовують для профілактики та лікування карієсу на ранніх етапах розвитку а також у боротьбі з гіперестезією емалі. Ополіскувач сприяє нормалізації кислотно-лужного стану в ротовій порожнині, тим самим створюючи сприятливі умови для мінералізації зубів [215]. Використовують ополіскувач у вигляді 3% розчину після прийому їжі та попереднього чищення зубів 3 рази на добу протягом 10 днів.

Виробник ТОВ «Київське фармацевтичне товариство», Україна. Реєстраційне свідоцтво № 94/256/1 від 30.06.1994.

Біологічно активна добавка (БАД) «Біотрит-Плюс» натуральний імуностимулятор з паростків пшениці збагачений антиоксидантними вітамінами та мікроелементами. Одним з багатьох показань до застосування даного препарату є порушення мінерального обміну та дефіцит магнію. «Біотрит-Плюс» попереджає пошкодження кровоносних судин, нормалізує мінеральний обмін [87]. До складу препарату входять:

- β-каротин, який сприяє підвищенню імунітету та загальних адаптаційних властивостей організму, має гепатопротекторну дію;
- α-токоферол, який, окрім активного впливу на статеві та ендокринні залози, приймає участь у засвоєнні жирів та вітаміну А;
- фолієва кислота – регулює функцію кровотворних органів, впливає на функцію кишківника, печінки та перебіг окислювально-відновлювальних процесів, сприяє засвоєнню вітамінів групи В, підтримує імунну систему;
- цитрат магнію – приймає участь у формуванні кісткової тканини, служить структурним компонентом зубної емалі, покращує всмоктування кальцію, окрім того приймає участь у роботі жовчного міхура, кишківника, нервової системи, серця;

- цитрат кальцію – на 94% засвоюється організмом та головним мінеральним компонентом кісткової тканини, забезпечуючи її міцність.

Застосування «Біотрит-Плюс» призводить до підвищення адаптаційних можливостей організму, а також сприяє процесу мінералізації кісткової тканини та зокрема зубів. Призначають препарат по 1 пігулці 3 рази на день.

Розробник: науково-виробнича асоціація «Одеська біотехнологія».
Реєстраційне свідоцтво № 05.03.02-06/27592 від 22.06.2005.

БАД «Бактобліс» є пробіотиком та сприяє відновленню природної мікрофлори. До складу «Бактобліс» входить корисний штам *Streptococcus salivarius* BLIS K12, який відновлює бактеріальний баланс ротової порожнини та верхніх дихальних шляхів. Хоча його дія має різні механізми, унікальна та рідкісна властивість «Бактобліс» полягає у спроможності одночасно вивільняти 2 бактеріоцини (саліваріцин А та саліваріцин В), які належать до класу лантибіотиків – агентів, що обмежують ріст численних видів патогенних бактерій тим самим забезпечуючи фізіологічний біоциноз, зокрема ротової порожнини [233]. Призначають «Бактобліс» по 1 пігулці 1 раз на день.

Виробник: «Medico domus d.o.o.», Республіка Сербія.

Реєстраційне свідоцтво № 3/8-А-1538-62222Е від 15.06.2016.

Фітогель «Остеовіт» - комплексний препарат, який стимулює формування та відновлення кісткової тканини Серед значної кількості показань до його застосування карієс, пародонтит, а також період інтенсивного росту дитини. Фітогель «Остеовіт» є багатокомпонентним препаратом, який містить у своєму складі наступні активні речовини:

- цитрат кальцію - на 94% засвоюється організмом та головним мінеральним компонентом кісткової тканини, забезпечуючи її міцність;

- цинк – регулює активність гормону кальцитоніну, без якого не можливе потрапляння кальцію з крові до кості; потрібен для синтезу колагену та формування кісткової тканини;
- екстракт соєвий сухий – активує остеобласти, сприяє підвищенню щільності кісткової тканини, містить стимулятори кістко-утворення (вітаміни, ізофлавоноїди), а також кальцій, фосфати, незамінні амінокислоти;
- вітамін D₃ – активує транспорт кальцію та фосфору із кишківника в кров, приймає участь у будівництві та оновленні кісткової тканини;
- вітамін С – захищає кровоносні судини, сприяє зміцненню зубів та кісток, підвищує імунітет.

Використання фітогелю «Остеовіт» покращує насичення зуба кальцієм та сприяє ремінералізації тканини зуба [87]. У разі місцевого застосування використовують у вигляді аплікацій в порожнині рота по 5 хвилин 4 рази поспіль зі зміною розчину щоразово.

Розробник: науково-виробнича асоціація (НВА) «Одеська біотехнологія».

Реєстраційне свідоцтво № 05.03.02-07/43414 від 03.07.2014.

Фітогель «Біотрит-Дента» попереджує розвиток карієсу зубів, захворювання пародонту та сприяє зміцненню кісткової тканини. Препарат є джерелом кальцію та фосфору, стимулює обмінні процеси в кістковій тканині [87]. За даними розробника використання фітогелю «Біотрит-Дента» з профілактичною метою у дітей знижує розвиток карієсу на 76,9%.

До складу фітогелю «Біотрит-Дента» входять наступні активні компоненти:

- біотрит – адаптоген, який стимулює та нормалізує діяльність регуляторних систем організму (особливо захисних);
- лецитин – джерело органічного фосфору, необхідного для утворення основного компоненту кісткової тканини – гідроксиапатиту;

- аскорбінова кислота – антиоксидант, сприяє нормалізації синтезу колагену, органічної основи зубів та кісток та процесам мінералізації;
- кальція цитрат – основний мінеральний компонент кісткової тканини, біодоступність якого 94% серед усіх сполук кальцію;
- натрій фтористий – підвищує процес ремінералізації шляхом зменшення активності бактеріальних ферментів в ротовій порожнині та в зубному нальоті, окрім того фтор вбудовується в кристалічну решітку мінералу зуба у вигляді стійких фторапатитів;
- декаметоксин – проявляє антисептичну дію по відношенню до патогенних бактерій та грибів.

Застосування фітогелю «Біотрит-Дента» сприяє насиченню зубів фтором а також покращує процеси мінералізації та ремінералізації. Застосовують препарат частіше у вигляді пігулок по 1-й 1 раз на день дітям і 2 рази на день дорослим, але розробники не виключають інші методи використання, зокрема місцевий.

Розробник: науково-виробнича асоціація «Одеська біотехнологія».

Реєстраційне свідоцтво № 05.03.02-06/25009 от 22.06.2004

2.4. Методи досліджень

Для досягнення мети та рішення поставлених задач був проведений комплекс клінічних, клініко-лабораторних, експериментальних, та генетичних досліджень.

2.4.1. Клінічні методи дослідження

Клінічне дослідження включало збір анамнезу, суб'єктивних даних та об'єктивних методів обстеження.

Обстеження дітей проводили в стандартних умовах стоматологічного кабінету з використанням стоматологічного дзеркала, зонду, пінцету, а також спеціального гудзикого зонду для оцінки стану тканин пародонту.

В роботі для характеристики каріозного процесу було використано індекси розповсюдженості карієсу зубів КПВз та КПВп (ВООЗ, 2000).

З метою оцінки рівня гігієни порожнини рота користувались індексами Silness-Loe та Stallard. Зокрема, за допомогою індексу Silness-Loe оцінювали кількість м'якого зубного нальоту на поверхні зубів, а для оцінки площі зубної бляшки використовували індекс Stallard [78].

Окрім того, проводили оцінку ступеню запальних процесів в пародонті за індекси РМА %, кровоточивості, пробу Шиллера-Писарева [17].

Індекс РМА % визначається за формулою 2.1:

$$(РМА \text{ (сума балів)} / 3 \times \text{кількість зубів}) \times 100 \% \quad (2.1)$$

де РМА: 0 – відсутність запалення; 1 – запалення тільки ясневого сосочку; 2 – запалення маргинальної частини ясен; 3 – запалення альвеолярної частини ясен.

Значення індексу РМА %: 0 % - норма; < 25 % - легкий ступінь; 25 – 50 % - середній ступінь; > 50 % - тяжкий ступінь.

Кровоточивість визначали за модифікованим методом Mühlemann H.R, Son S (1971) [216].

Функціональну активність слинних залоз оцінювали за швидкістю саливації та виражали в мл/хв [78].

2.4.2. Клініко-лабораторні

2.4.2.1. Біохімічні методи дослідження

Біохімічні дослідження ротової рідини у дітей проводили до проведення лікувально-профілактичних заходів, наприкінці лікування та через 6, 12 і 18 місяців. Біохімічний аналіз проводили в рідкій частині змішаної слини, яку збирали ранком натщесерце після попереднього полоскання ротової порожнини дистильованою водою в пробірку для

центрифуги протягом 10 хвилин. Зберігали слину до проведення аналізів в морозильній камері при -20°C , перед використанням розморожували при кімнатній температурі і центрифугували при 3500 об/хв протягом 15 хв і в подальшому проводили біохімічні дослідження з метою визначення ряду показників [74].

Біохімічні методи включали визначення: активності уреаз, лізоциму, еластази, каталаза в ротовій рідині; вмісту малонового діальдегіду (МДА), неорганічних фосфатів, іонізованого кальцію; ступіню дисбіозу; антиоксидантно-прооксидантний індекс.

Визначення активності уреаз в ротовій рідині проводили методом, заснованим на здатності уреаз розщеплювати сечовину (0,1М розчин) до аміаку, який з реактивом Несслера (1996) надає жовте забарвлення, інтенсивність якого прямо пропорціональна активності уреаз, яку виражали в мкмоль аміаку, який утворюється за 1 хв в 1 л ротової рідини [60, 149].

$$\text{Розрахунок: } A_u = (E_d - E_k) / K \times 60 \times 0,2 \times 1000 \text{ мкмоль/хв.л, (2.2)}$$

A_u – активність уреаз;

E_d – екстинкція досліджуваного зразка;

E_k – екстинкція контрольного зразка;

K – коефіцієнт перерахування екстинкції в мкмолі NH_3 ;

60 – час в хвилинах;

1000– переведення мл в літр.

Визначення активності лізоциму в ротовій рідині проводили бактеріологічним методом за А.П. Левицьким і О.О. Жигіною (2005), заснованим на здібності лізоциму лізувати бактерії. Суть методу полягає в тому, що при взаємодії лізоциму із субстратом *Micrococcus lysodeikticus* (стандартний штамп 2665) спостерігається просвітлення субстрату, який реєструється спектрофотометром. Активність лізоциму пропорційна ступіню просвітлення субстрату та виражається в од/мл ротової рідини [14, 149].

$$\text{Розрахунок: } \text{Лог} = \Delta E \times 3,1 \times n / \Delta t \times 0,1 \text{ (2.3)}$$

Лог – активність лізоциму в од/мл

ог - це зміна оптичної густини на 1 одиницю за 1 хвилину;

ΔE – різниця екстинкцій на 6-й і 1-й або на 3-й і 1-й хвилинах;

n – розведення слини (якщо необхідно);

Δt – час бактеріолізація (5 або 2 хвилини).

В слині досліджуваних дітей визначали рівень маркерів запалення [14] – активність еластази та вміст малонового діальдегіду (МДА).

Активність лейкоцитарного ферменту еластази відображає ступінь запальних процесів в порожнині рота [76]. Активність еластази оцінювали за ступенем гідролізу синтетичного субстрату N-t-BOC-L-alanine-p-nitrophenyl ester (BOC) («Sigma», USA) за методом Visser. Принцип методу полягає у відщипленні аланіну еластазою слини від синтетичного субстрату. Концентрацію аланіну визначали спектрофотометрично і вона пропорційна активності ферменту. Активність еластази виражали в мікрокаталах на 1 л ротової рідини [14].

$$\text{Розрахунок: } A_e = ((E_5 - E_0) - E) \times 1000 / 1,0 \times K \times 300 \text{ мк-кат/л (2.4)}$$

A_e – активність еластази;

E_0 – екстинкція на 0-й хвилині;

E_5 – екстинкція на 5-й хвилині;

E – контроль на BOC;

1,0 – об'єм ротової рідини, мл;

1000 – переведення мл в літр;

300 – час інкубації в секундах;

K – коефіцієнт перерахування величини екстинкції в концентрацію п-нітрофенола.

Активність еластази виражають в мікрокаталах на 1 л ротової рідини, 1 катал – це активність еластази, яка каталізує відщеплення 1 моля п-нітрофенолу за 1 секунду.

Концентрацію МДА визначали за допомогою тіобарбітурової кислоти [14, 139]. Метод ґрунтується на утворенні пофарбованого триметинового комплексу з максимумом поглинання при 532 нм в результаті реакції МДА з 2-тіобарбітуровою кислотою при високій температурі в кислому середовищі. Вміст МДА виражали в ммоль/мл та розраховували, використовуючи молярний коефіцієнт екстинкції триметинового комплексу .

$$\text{Розрахунок: } A = E \times 10^6 \times 1000 / 1,56 \times 10^5 \times 0,5 \quad (2.5)$$

A – вміст МДА;

E – екстинкція досліджуваного зразка;

0,5 – об'єм ротової рідини, що вноситься, в мл;

$1,56 \times 10^5$ – молярний коефіцієнт;

10^6 – переведення молей в мікромолі;

1000 – переведення мл/л

Визначення активності каталази засновано на здатності перекису водню, що не прореагував з каталазою, взаємодіяти з солями молібдену з утворенням комплексу помаранчевого кольору. Інтенсивність забарвлення обернено пропорційна активності каталази, яку виражають в мкат/л ротової рідини [14].

$$\text{Розрахунок: } A_k = (E_{\text{хол}} - (E_d - E_z)) \times 1000 / 22,2 \times 0,1 \times 600 \text{ мкат/л} \quad (2.6)$$

A_k – активність каталази

$E_{\text{хол}}$ – екстинкція холостого зразка;

E_d – екстинкція досліджуваного зразка;

E_z – екстинкція контролю на забарвлення;

1000 – переведення мл в літр;

0,1 – об'єм зразка, що вноситься, мл;

600 – час інкубації в сек;

$K (22,2 \times 10^3 \text{ мМ}^{-1} \times \text{см}^{-1})$ – коефіцієнт мілімолярної екстинкції перекису водню.

З метою оцінки мінералізуючих властивостей слини визначали концентрації іонізованого кальцію та неорганічних фосфатів.

Принцип методу визначення концентрації іонізованого кальцію в ротовій рідині ґрунтується на тому, що о-крезолфталеїнкомплексон в лужному середовищі іонами кальцію фіолетовий комплекс. Інтенсивність забарвлення пропорційна концентрації іонів кальцію. В реакційну суміш додають 8-оксихінолін, який зв'язує метали, що заважають визначенню кальцію (зокрема магній) і утворюють з кальцієм менш міцний комплекс ніж о-крезолфталеїнкомплексон. Рівень кальцію в слині виражали в ммоль/л [37].

Рівень неорганічних фосфатів в ротовій порожнині визначали за допомогою реакції фосфору з молібдатом в кислому середовищі, в результаті чого утворюється фосфомолібдатний комплекс. Інтенсивність забарвлення при довжині хвилі 340 ± 10 nm пропорційна концентрації неорганічного фосфору, яку виражають в мкмоль/л [37].

Окрім того, визначали ступінь дисбіозу (СД) порожнини рота ферментативним методом запропонованим А.П.Левицьким, за співвідношенням відносної активності уреазу до відносної активності лізоциму у нестимульованій слині [149, 164] за формулою:

$$\text{СД} = \text{Увідн} / \text{Лвідн} \quad (2.8)$$

СД – ступінь дисбіозу;

Увідн – відносна активність уреазу, показує ступінь мікробного обсіменіння ротової порожнини;

Лвідн – відносна активність лізоциму, дозволяє оцінити стан антимікробного захисту ротової порожнини.

$$\text{Розрахунок: Упат} = \text{Упат} / \text{Уздор} \quad (2.9)$$

Упат – активність уреазу при патології,

Уздор – активність уреазу у здорових.

Розрахунок: $L_{\text{відн}} = L_{\text{пат}} / L_{\text{здор}}$ (2.10)

$L_{\text{пат}}$ – вміст лізоциму при патології,

$L_{\text{здор}}$ – вміст лізоциму у здорових.

СД виражають в умовних одиницях. В нормі цей показник дорівнює одиниці, якщо значення збільшується до 3, це відповідає I ступеню дисбіозу, до 8 одиниць — II ступеню, а більше 8 — III ступеню [72].

2.4.2.1. Біофізичні методи дослідження

У дітей проводили вимірювання рН слини, за допомогою рН-метра з плоским електродом «PHscan 20F» (Bante Instruments Limited, Китай), з подальшим визначенням ΔpH , оскільки даний показник, у разі значного коливання, є ознакою нестабільності гомеорезісу та нездатності організму підтримувати кислотно-лужну рівновагу в порожнині рота. Для оцінки величини ΔpH у дитини бралось 5 проб змішаної слини по 1 мл. та визначався рН безпосередньо після забору проби [11]. В подальшому розраховувалось середнє значення рН та довірчий інтервал відхилень за урахуванням коефіцієнту Стюдента. У разі коли величина ΔpH лежить в інтервалі 0,2 – 1,0 це свідчить про низьку карієсрезистентність, високій карієсрезистентності відповідає ΔpH , що знаходиться в межах 0,01 – 0,1.

З метою оцінки функціональної активності слинних залоз визначали швидкість салівації, яку виражали в мл/хв [78].

Проводили денситометричну оцінку стану кісткового метаболізму. Дослідження проводили за допомогою денситометра Osteo Syst SONOST 2000 (Корея) [122].

При цьому визначали:

- SOS – швидкість розповсюдження ультразвукової хвилі через п'яточну кістку, вимірюється в м/с та залежить від щільності та загальної мінералізації кістки;

- BUA – широкополосне затухання ультразвукової хвилі, вимірюється в дБ/МГц, відображає кількість, розміри та просторову орієнтацію трабекулярної кісткової тканини, тобто її архітектоніку;
- BQI, % - індекс якості кістки, розраховується за показниками SOS та BUA.

2.4.2.3. Генетичні методи дослідження

Під час дослідження вивчали генетичний поліморфізм генів VEGF(C634G), COL3A1(2209G>A), AMELX (T>C rs946252), DSPP (g.49C>T) у 20 дітей зі стоматологічною патологією на тлі ГЕРХ з метою персоніфіційованого характеру профілактичних та лікувальних стоматологічних заходів.

Для молекулярно-генетичного аналізу використовували зразки геномної ДНК 20 дітей зі стоматологічною патологією на тлі ГЕРХ. Усі пацієнти проходили комплексне обстеження основного захворювання та стоматологічного статусу за єдиною схемою. Виділення ДНК з клітин букального епітелію проводили за модефікованою методикою з Chelex [245]. В еппендорф до аплікатора зі зішкрібом епітеліальних клітин додавали 200 мкл 5 % розчину Chelex 100 в стерильній дистильованій воді. Інкубували при 56°C 30 хвилин з постійним помішуванням на термошейкері. Потім інкубацію проводили при 96°C протягом 8 хвилин, періодично потрушуючи. Після інкубації центрифугували на центрифугі Eppendorf Centrifuge 5424 при 12000g 3 хвилини. Концентрацію та чистоту препарату ДНК визначали на спектрофотометрі (Nanaphotometr, Implen), відбираючи аліквоту 5 мкл безпосередньо з пробірки з розчином ДНК. Для проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) відбирали 5 мкл супернатанта.

Алельні варіанти генів VEGF (C634G), AMELX (T>C rs946252) оцінювали методом алель специфічної ПЛР. Ампліфікацію досліджуваних частин генів проводили паралельно в двох еппендорфа для нормально та мутантного варіанту гену у 20 мкл буферного розчину та 100 нм кожного

олигонуклеотиду праймера (набори «SNP-експрес-ЭФ» НПФ «Литех», Россия), 100 – 150 нг ДНК. В якості негативного контрольного зразку вносили розчинник в об'ємі 5 мкл в обидва типа реакційної суміші. Ампліфікацію проводили на термоциклере «Analytik Jena» (Flex Cycler, Німеччина). Поліморфізм генів COL3A1 (2092G> A) та DSPP (g.49C>T) визначали методом ПЛР-ПДФР з відповідними праймерами. Для виявлення алельних варіантів гену COL3A1 (2092G>A), амплікони обробляли рестриктазою Alu1(Fermentas, Литва), гену DSPP (g.49C>T) - рестриктазою BspR1(Fermentas, Литва) при 37⁰С протягом ночі. Фракціонування продуктів ампліфікації та рестрикції проводили в горизонтальному 2 % агарозному гелі, приготованому на одноразовому трис-боратному буфері (1xTBE), при напрузі 100В протягом 45 хвилин. Маркер молекулярної ваги – ДНК pUC19: Msp1. Агарозний гель фарбували бромистим етидієм та візуалізували в ультрафіолетовому світлі.

За даними Ianni M et al. генотип CC та алель С VEGF частіше зустрічається у пацієнтів пародонтитом та є генетичними факторами ризику захворювання. Гомозиготні пацієнти (CC) показують більш високий ризик захворювання, ніж гетерозиготні (OR = 5,259 та OR = 3,327, відповідно) [243]. VEGF володіє здатністю збільшувати проникність судин, оскільки сприяє розвитку запалення на ранніх стадіях захворювання пародонту. Лімфангіогенез, утворення нових лімфатичних судин пов'язано з хронічним запаленням та пошкодженням тканин, його роль полягає у посиленні лімфатичного потоку, транспорту імунних клітин та кліренсу антигену. Ріст ясневих лімфатичних судин відбувається під час розвитку пародонтиту тому активація VEGF важлива для росту лімфатичних судин [210]. Експресія VEGF є ключовим регулятором фізіологічного та патологічного ангіогенезу і пацієнти з генотипом CC або алелем С можуть бути схильні до аберантного ангіогенезу та лімфангіогенезу, що, в свою чергу, може призводити до розвитку пародонтиту. Генотип CC в позиції-634 C>G (rs2010963)

асоційований з високим сивороточним рівнем VEGF [244]. Найвища середня концентрація сивороточного фактору росту ендотелію судин (VEGF) в ясневій рідині, яка збільшується зі ступенем тяжкості захворювання. В літературі є повідомлення про зниження рівня VEGF як в ясневій рідині так і в зразках сиворотки після лікування пародонтиту [226].

Дентин сіалофосфопротеїн (DSPP) є поширеним не колагеновим білком в дентині, відіграє важливу роль в мінералізації дентину та діє як унікальний маркер диференційовки одонтобластів та мінералізації дентину [190]. Дентин є мінералізованою тканиною, яка складається на 70 % з кристалів гідроксиапатиту, вбудованих в тривимірну колагенову сітку [206]. Гетерогенні мутації гену DSPP пов'язані з недосконалим дентиногенезом (DGI) типу I та II, а також з дисплазією дентину (DD) типу II, які є найбільш розповсюдженими спадковими захворюваннями, які впливають на дентин або є спадковим захворюванням дентину [225].

Поліморфізм AMELX призводить до зміни мікроструктури емалі, а отже, ці поліморфізми відіграють вирішальну роль в регуляції мінералізації та товщини емалі, тобто генетичні варіації вносять внесок в структурні зміни емалі [218]. Зокрема, виявлено той факт, що частота алелю T AMELX (rs946252) значно вище в групі з високою інтенсивністю карієсу.

2.5. Експериментальні методи дослідження

Експериментальне дослідження по вивченню проявів GERX в порожнині рота у тварин та виявленню ефективності комплексу, призначеного для профілактики карієсу на тлі рефлюксної хвороби, проводили на самках щурів Вістар стадного розмноження з середньою масою 85 ± 9 г.

Модель карієсу відтворювали за допомогою карієсогенного раціону Стефана, на який переводили 1-місячних тварин. Раціон складався з: 32 % - сухе молоко; 66 % - цукор; 2 % - гов'яжа печінка [163].

Додатково у тварин моделювали рефлюксну патологію шляхом підкислення соляною кислотою питної води до рН 3,5 з введенням ферменту мікробіального ренину 0,5 г/л (Microbial meito rennet, Japan). В експерименті було використано 30 щурів, розділених на три групи по 10 тварин в кожній:

1 група – інтактний контроль на стандартному раціоні віварію;

2 група – модель карієсу та рефлюксної хвороби;

3 група - модель карієсу та рефлюксної хвороби + комплекс.

Експеримент продовжувався 30 днів, по закінченню яких щурів піддавали евтаназії шляхом тотального кровопускання із серця під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг). Сировотку крові збирали, виділяли блоки щелеп із зубами, пульпу з нижніх різців, ясна.

В зубах визначали глибину каріозних уражень рахували кількість каріозних порожнин, середнє на 1 щура [73]. В щелепах проводили підрахунок ступеню атрофії альвеолярного відростку за методом Ніколаєвої [73]. В гомогенатах пульпи (5 мг/мл) проводили визначення активності кислої та лужної фосфатаз за гідролізом паранітрофенілфосфату [14]. Принцип методу заснований на здатності фосфатаз відщеплювати п-нітрофенол від синтетичного субстрату п-нітрофенілфосфата. Отриманий п-нітрофенол дає в лужному середовищі жовте забарвлення, інтенсивність якого пропорційна активності ферменту. Активність фосфатаз виражали в нкат/кг тканини [75, 165]. Отримані показники активності ЛФ та КФ використовували для розрахунку індексу мінералізації пульпи (ІМ) за формулою ЛФ/КФ [77].

В гомогенатах щелеп (75 мг/мл) визначали вміст кальцію за реакцією з орто-крезолфталеинкомплексом [37], неорганічного фосфору – за реакцією з молібденовою кислотою [37]. В сировотці крові та гомогенаті ясен (20 мг/мл) проводили аналіз на активність каталази – за залишковою кількістю перекису водню [36], вміст малонового діальдегіду (МДА) – за реакцією з 2-тіобарбітуровою кислотою [139], активність уреазы – по утворенню з

сечовини аміаку, який реєструється за допомогою реактиву Неслера [31], активність лізоциму – за просвітленням суспензії культури *Micrococcus lysodeikticus* [71], активність еластази – по гідролізу субстрату N-t-BOC-L-alanine-p-nitrophenyl ester («Sigma», USA) [76].

Статистичні методи дослідження

Була проведена варіаційно-статистична обробка матеріалів, отриманих під час експериментальних та клініко-лабораторних досліджень.

Обробка результатів досліджень проводилась за допомогою загальноприйнятих параметричних та непараметричних методів математичної статистики.

Аналіз проводився на основі оцінки достовірності відмінностей середніх величин вибірок шляхом розрахунку помилок середніх значень. Для виявлення достовірності порівнюваних величин використовували критерій Стьюдента:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}} \quad (2.11)$$

За мінімальну допустиму вірогідність, відповідно до рекомендацій для медичних досліджень, приймали $p < 0,05$, тобто ймовірність безпомилкового прогнозу складала 95 %.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням програми EXCEL (стандартний пакет Microsoft Office).

Висновки:

1. У розділі детально описані дизайн та методи дослідження.
2. Дана характеристика об'єктів експериментальних, клінічних та лабораторних досліджень.
3. Використані в роботі препарати та прилади заєстровані в Україні та мають дозвільні документи на застосування. Отримано патент на корисну модель №.....від.....р.

РОЗДІЛ 3.

ПОШИРЕНІСТЬ ТА СТРУКТУРА ПРОЯВІВ ГЕРХ В ПОРОЖНИНІ РОТА У ДІТЕЙ

3.1. Рівень поширеності та інтенсивності карієсу та захворювань пародонту у дітей 12 - 16 років.

У ході виконання роботи було проведено клінічне обстеження та лікування 148 дітей віком від 12 до 16 років з метою набору пацієнтів в основну та групу порівняння. Карієс зубів та його ускладнення було виявлено у 111 дітей, що складає 74,8 %, з яких у 15 дітей спостерігався множинний карієс (КПВз > 8), що становило 10,1%, і лише 37 дітей мали інтактний зубний ряд (25,2 %). В таблиці 3.1.1 наведено дані структури та інтенсивності ураження твердих тканин зубів у обстежених пацієнтів.

Таблиця 3.1.1

Структура та інтенсивність ураження карієсом зубів у дітей

КПВз	КПВп	К	П	В	Ускладнений карієс
3,62±0,32	3,83±0,37	2,16±0,22	1,30±0,10	0,04±0,003	0,12±0,008

Згідно даним таблиці 3.1.1 середнє значення КПВз у обстежених пацієнтів досить високе (3,62±0,32), що свідчить про досить високу інтенсивність ураження зубів карієсом у дітей в цілому. Проте важливою складовою в характеристиці вище зазначеного показнику є аналіз його структури. Результати аналізу структури індексу КПВз відображено на рисунку 3.1.1

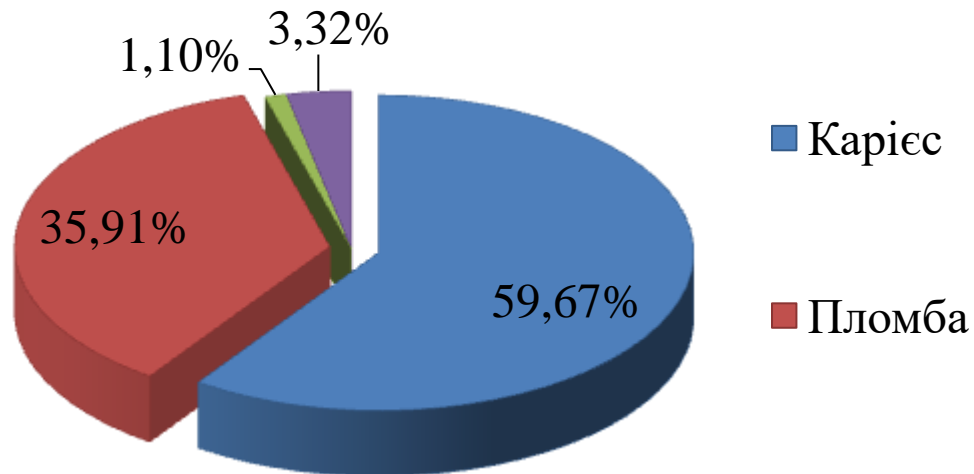


Рисунок 3.1.1 Структура індекса КПВз

Аналізуючи структуру індексу КПВз, представлену на рисунку 3.1.1, було виявлено високу долю карієсу (59,67 %) у тому числі з ускладненою формою карієсу (3,3 %), до того ж третину (35,91 %) становили запломбовані зуби, які в минулому теж були уражені каріозним процесом, а також що свідчить про тривалість та інтенсивність каріозного процесу в порожнині рота.

Для оцінки гігієнічного рівня та стану тканин пародонта було вивчено індекси гігієни порожнини рота (Silness-Loe, Stallard, зубний камінь) та індекси запалення тканин пародонту (РМА, проба Шиллера-Писарева, індекс кровоточивості). Отримані дані наведено в таблиці 3.1.2.

Таблиця 3.1.2

Дослідження гігієнічного рівня та стану тканин пародонту у дітей

Індекси гігієни порожнини рота			Індекси запалення тканин пародонту		
Silness-Loe, (бали)	Stallard, (бали)	Зубний камінь, (бали)	РМА, (%)	Проба Шиллера-Писарева, (бали)	Індекс кровоточивості, (бали)
1,47±0,10	1,67±0,11	0,21±0,01	23,3±1,6	1,43±0,09	0,41±0,03

Індекси наведені в таблиці 3.1.2, (Silness-Loe, Stallard, зубний камінь). свідчать про задовільний рівень гігієни порожнини рота у більшості обстежених дітей. Проте середній показник запалення ясен у обстежених дітей склав 87,2 %, 12,8 % – не мали ураження ясен. Аналіз середніх значень основних показників запалення тканин пародонту, наведених в таблиці 3.2, зокрема РМА ($23,3 \pm 1,6$ %), свідчить про легкий ступінь запального процесу. На рисунку 3.1.2 відображено розповсюдженість гінгівіту в залежності від ступеню тяжкості у обстежених дітей.



Згідно даним діаграми (рис. 3.1.2), у більшості випадків діагностувався легкий ступінь запалення ясен (58,9 %), третина дітей мали середній ступінь гінгівіту (29,5 %), що кореспондується із рівнем гігієни порожнини рота.

3.2. Стоматологічний статус та порівняльна індексна оцінка зубів та пародонту у соматично здорових дітей та з ГЕРХ.

Для поглиблених досліджень з урахуванням критеріїв включення та виключення було відібрано 92 дитини віком від 12 до 16 років. Із яких 48,9 %

(45 дітей) мали прояви GERX, у решти 51,1 % (47 дітей) були відсутні будь-які ознаки ураження ШКТ.

Спираючись на дані, отримані під час загально-клінічного обстеження, структуру та поширеність стоматологічних захворювань у дітей з симптомами GERX та у соматично здорових дітей можна представити наступною діаграмою (рис. 3.2.1).

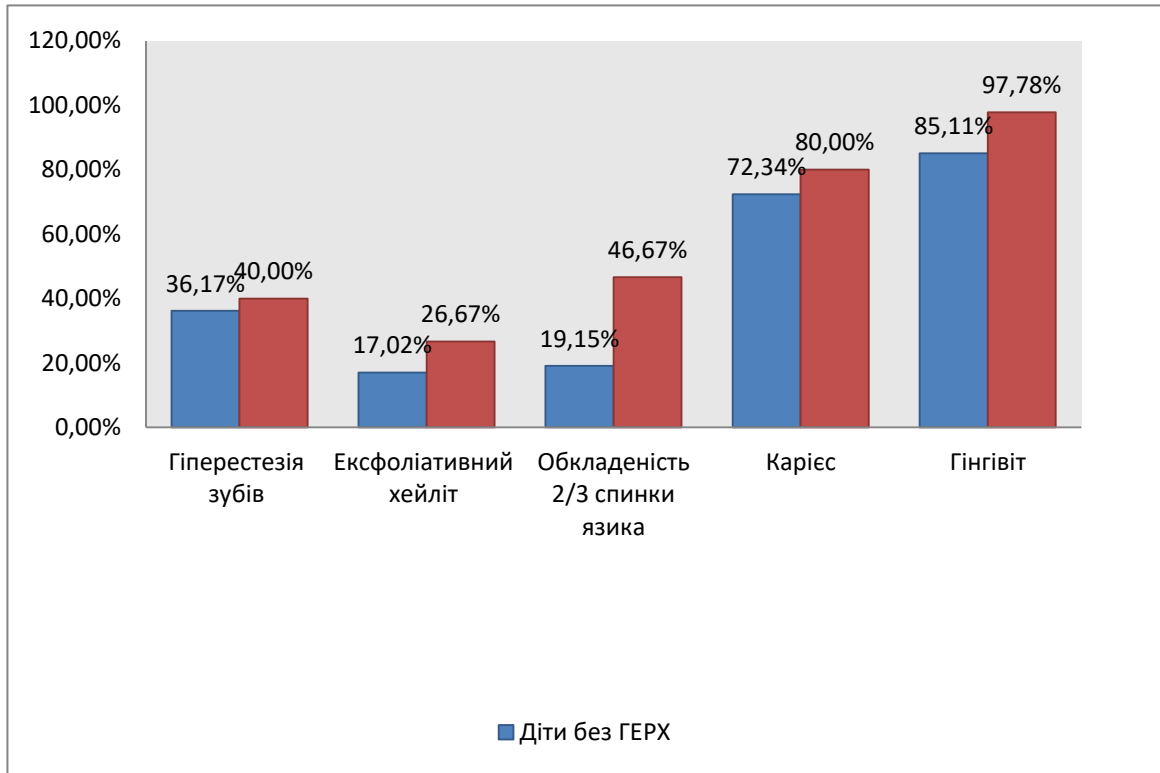


Рисунок 3.2.1. Структура та поширеність стоматологічних захворювань у дітей з GERX та без GERX

Найчастішими стоматологічними захворюваннями, як у дітей без проявів GERX так і у дітей з проявами GERX, є карієс (72,34 % та 80 % відповідно) та гінгівіт (85,11 % та 97,78 % відповідно). Проте у дітей з ознаками GERX дані нозологічні форми, у зв'язку з наявністю додаткових чинників (закид шлункового вмісту з патогенною мікрофлорою), зустрічались частіше. Гіперестезія зубів, яка діагностувалась зі слів пацієнтів, зустрічалась практично в однаковій кількості випадків не залежно від наявності GERX, тому як даний симптом є поліетіологічним. У той же час у

пацієнтів з ГЕРХ частіше спостерігалися ексfolіативний хейліт та обкладеність спинки язика.

У таблиці 3.2.1 представлено основні показники отримані при клінічному огляді твердих тканин порожнини рота у досліджуваних дітей.

Таблиця 3.2.1

Структура та інтенсивність ураження карієсом зубів у дітей з проявами ГЕРХ та без них

Діти без ГЕРХ (n=47)						Діти з ГЕРХ (n=45)					
КПВз	КПВп	К	П	В	Ускладнений карієс	КПВз	КПВп	К	П	В	Ускладнений карієс
2,92± 0,27	3,36± 0,29	1,27± 0,11	1,65± 0,15	0	0,04±0,003	3,86± 0,31 p<0,05	4,00± 0,38 p<0,05	1,57± 0,14 p<0,05	2,29± 0,21 p<0,05	0	0,05±0,004 p<0,05

Примітка: p – показник достовірності відмінностей показників у дітей з ГЕРХ та у дітей без ГЕРХ.

Аналізуючи дані таблиці 3.2.1, встановлено, що показник КПВз, який є найбільш інформативним при оцінці стоматологічного статусу, у дітей з ознаками ГЕРХ значно перевищує такий у соматично здорових пацієнтів (3,86±0,31 проти 2,92±0,27), що свідчить про значну розповсюдженість та інтенсивність каріозного процесу. До того ж показник, який показує долю запломбованих зубів, у дітей з ГЕРХ вищий, що вказує на тривалість патологічного процесу.

Важливим елементом стоматологічного обстеження пацієнтів є вивчення стану гігієни порожнини рота та тканин пародонту. Особливо ці дослідження є актуальними у дітей з проявами ГЕРХ у зв'язку з наявністю закиду шлункового вмісту з патогенною мікрофлорою. Вивчаючи стан гігієни порожнини рота та тканин пародонту у дітей з проявами ГЕРХ та у пацієнтів без ознак ГЕРХ були отримані дані, які наведені в таблиці 3.2.2.

Таблиця 3.2.2

Дослідження гігієнічного рівня та стану тканин пародонту у дітей з проявами ГЕРХ та у соматично здорових дітей

Індекс	Показник	Діти без ГЕРХ (n=47)	Діти з ГЕРХ (n=45)
Індекси гігієни порожнини рота	Silness-Loe, (бали)	1,18±0,08	1,85±0,09 p<0,001
	Stallard, (бали)	1,58±0,08	2,05±0,10 p<0,001
	Зубний камінь, (бали)	0,21±0,01	0,27±0,01 p<0,001
Індекси запалення тканин пародонту	РМА, (%)	21,15±1,7	41,73±2,6 p<0,001
	Проба Шиллера-Писарева, (бали)	1,22±0,08	1,68±0,09 p<0,001
	Індекс кровоточивості, (бали)	0,36±0,02	0,68±0,04 p<0,001

Примітка: p – показник достовірності відмінностей показників у дітей з ГЕРХ та у дітей без ГЕРХ.

З даних таблиці 3.2.2 видно, що рівень гігієни порожнини рота у дітей з ГЕРХ нижчий, ніж у пацієнтів без проявів ГЕРХ. Так 57,78 % дітей з ГЕРХ мали незадовільний стан гігієни порожнини рота, про це свідчили індекси Silness-Loe та Stallard, які знаходились у межах «2» у дітей з ГЕРХ. Проте, слід зазначити, що серед дітей без проявів ГЕРХ незадовільний стан гігієни порожнини рота визначався у третини пацієнтів (34,04 %). Вищезазначене свідчить про необхідність проведення просвітницької роботи у школах щодо підтримання стоматологічного здоров'я.

Окрім того, вивчаючи стан пародонту, було виявлено, що лише 2,22 % дітей з ГЕРХ не мали проявів запалення ясен решта пацієнтів страждали на гінгівіт різного ступеню, із них у 82,22 % діагностували тяжкий та середній ступінь запалення тканин пародонту (таб. 3.2.2).

3.3. Оцінка біохімічних показників ротової рідини у соматично здорових дітей та з ГЕРХ.

З метою дослідження мінералізуючої властивості слини а також стану неспецифічної резистентності ротової рідини було проведено визначення основних показників біохімічного профілю, які наведені в таблиці 3.3.1.

Таблиця 3.3.1

Біохімічні показники ротової рідини у дітей з проявами ГЕРХ та без них

Показники	Діти без ГЕРХ (n=47)	Діти з ГЕРХ (n=45)
Активність лізоциму, од/мл	0,154±0,007	0,113±0,006 p<0,001
Активність уреазы, мк-кат/л	0,41±0,03	0,58±0,05 p<0,01
Вміст кальцію, ммоль/л	1,22±0,06	0,94±0,05 p<0,001
Вміст фосфатів, ммоль/л	2,26±0,08	2,03±0,08 p<0,05

Примітка: p – показник достовірності відмінностей показників у дітей з ГЕРХ та у дітей без ГЕРХ.

Аналізуючи дані таблиці 3.3.1, виявлено, що дані вмісту іонізованого кальцію та неорганічних фосфатів обох груп дітей знаходяться на нижній границі норми. Проте і вміст кальцію, і вміст фосфатів нижчий у дітей з ГЕРХ ніж у дітей без ГЕРХ, що свідчить про знижену мінералізуючу властивість змішаної слини на тлі ГЕРХ.

Основними показниками, які характеризують обсіменіння та стан неспецифічної резистентності, є активність уреазы та активність лізоциму у ротовій рідині. Порівнюючи ці два показники (таб. 3.3.1) у дітей з ГЕРХ та у дітей без ГЕРХ можна зробити висновок про збільшене мікробне обсіменіння порожнини рота у дітей з ГЕРХ на тлі зниженої активності лізоциму на 26,6

% та збільшеної активності уреазу на 41,7 % у порівнянні з дітьми без ГЕРХ, що свідчить про зниження неспецифічної резистентності, а, отже, підвищений ризик виникнення та розвитку карієсу у дітей з ГЕРХ.

3.4. Біофізичні показники ротової рідини та стан кісткового метаболізму у соматично здорових дітей та з ГЕРХ.

Важливою функцією слини є мінералізуюча. З метою її дослідження було проведено визначення основних показників біохімічного профілю та рН-метрія. На основі отриманих даних рН-метрії було розраховано Δ рН, які становили:

- діти без ГЕРХ – $0,14 \pm 0,01$;
- діти з ГЕРХ – $0,33 \pm 0,02$.

Отримані дані Δ рН свідчать про низьку карієсрезистентність у дітей з проявами ГЕРХ та кореспондуються з отриманими біохімічними показниками слини, які наведено в таблиці 3.3.1.

Враховуючи знижену мінералізуючу властивість змішаної слини у дітей з ГЕРХ, було вирішено провести дослідження стану кісткового метаболізму з метою виявлення порушення загальної мінералізації кісткової тканини за допомогою ультразвукового денситометра. На рисунку 3.4.1 наведено приклад одного із результатів денситометрії.



Рисунок 3.4.1. Результат денситометрії у дівчинки 16 років, з діагнозом: «Гастродуоденіт. ГЕРХ.»

В таблиці 3.4.2 представлені середні значення, які були отримані при проведенні денситометрії у досліджуваних дітей.

Таблиця 3.4.2

Основні показники денситометрії у соматично здорових дітей та у дітей з ГЕРХ

Група	Показники		
	SOS, м/с	BUA, дБ/МГц	BQI, ум. од.
Діти без ГЕРХ (n=47)	1553±9,12	51,4±2,21	87,6±2,91
Діти з ГЕРХ (n=45)	1568±10,21 p>0,1	49,2±2,13 p>0,1	85,5±2,82 p>0,1

Примітка: p – показник достовірності відмінностей показників у дітей з ГЕРХ та у дітей без ГЕРХ.

З таблиці 3.4.2 видно, що середні значення усіх показників денситометрії не мають статистично значущих відмінностей у обох групах та знаходяться у фізіологічних межах [43]. Окрім того, було проведено

розрахунок середнього показника T-score, який характеризує мінеральну щільність кісткової тканини. Отримані результати, а також фізіологічні норми [43] показника T-score наведені в таблиці 3.4.3.

Таблиця 3.4.3

Значення показника T-score у дітей з ГЕРХ.

Інтенсивність формування кістки (МЩКТ)	Вікова група			
	12 – 14 років		15 років	
	інтерферентні значення T-score, (T)	отриманий результат T-score, (T)	інтерферентні значення T-score, (T)	отриманий результат T-score, (T)
Висока інтенсивність	$T > -1,0$	-0,8	$T > -0,8$	-0,4
Норма	$-1,2 < T < -1,0$		$-1,0 < T < -0,8$	
Низька інтенсивність	$T < -1,2$		$T < -1,0$	

Із таблиці 3.4.3 видно, що мінеральна щільність кісткової тканини у пацієнтів дитячого віку з ГЕРХ не страждає тому як показник T-score у даної категорії відповідає високій інтенсивності формування кістки.

3.5. Поліморфізм генів VEGF(C634G), COL3A1(2209G>A), AMELX(T>C RS946252), DSPP(G.49C>T) у дітей зі стоматологічною патологією на тлі ГЕРХ.

Оскільки генетика відіграє не останню роль у наявності схильності до різних стоматологічних захворювань, визначення генетичного профілю може використовуватись додатково під час скринінгових обстежень пацієнтів з ГЕРХ з метою виявлення груп підвищеного ризику розвитку стоматологічної патології. Тому було проведено генетичне дослідження у 20 дітей з проявами ГЕРХ шляхом вивчення асоціації C-634G поліморфізму генів VEGF-A, COL3A1(2209G>A), AMELX (T>C rs946252), DSPP (g.49C>T) (табл 3.5.1). В досліджуваній групі 40 % дітей з ГЕРХ мають алель С, яка є генетичним фактором ризику захворювання пародонту.

Таблиця 3.5.1

**Частота виявлення алелей та генотипів генів VEGF(C634G),
COL3A1(2209G>A), AMELX (T>C rs946252), DSPP (g.49C>T) у дітей з
ГЕРХ та стоматологічною патологією.**

Алель, генотип VEGF	VEGF C634G N=20 n, %	Алель, генотип COL3A1	COL3A1 2209 G>A N=20 n, %	Алель, генотип AMELX	AMELX T>C rs946252 N=20 n, %	Алель, генотип DSPP	DSPP g.49C>T Pro17Ser N=20 n, %
C	9(22,5)	G	32(80)	T	26(65)	C	38(95)
G	31(77,5)	A	8(20)	C	14(35)	T	2(5)
C/C	1(5)	G/G	12(60)	T/T	10(50)	C/C	18(90)
C/G	7(35)	G/A	8(40)	T/C	6(30)	C/T	2(10)
G/G	12(60)	A/A	0	C/C	4(20)	T/T	0

VEGF відіграє центральну роль у процесі ангіогенезу, будучи основним фактором росту ендотелію судин. Фактор росту ендотелію судин (VEGF) залучений до багаточисленних патологій через складні відносини з молекулами клітинної адгезії маркерами запалення.

Встановлено, що серед обстежених пацієнтів по поліморфізму С-634G гену VEGF переважають гомозиготи по алелі G, частота даного генотипу серед дітей з ГЕРХ, становила 60 %. 35 % дітей з ГЕРХ були гетерозиготами по поліморфізму С-634G гену VEGFA. Частота алелю G в промоторній ділянці -634 гену VEGF в нашому дослідженні склала 77,5 %. Генотип CC був виявлений у 5 % досліджуваних дітей (табл 3.5.1.). Отримані дані свідчать

про те, що наявність у геномі певних варіантів гену VEGF, розміщених в певних регуляторних регіонах можуть відображати характер імунопатологічних механізмів при захворюваннях пародонту.

При дослідженні 2092G>A (rs1800255) поліморфізму гену COL3A1 у дітей з ГЕРХ встановлено, що серед обстежених пацієнтів за даними поліморфізму гену переважають гомозиготи за алелем G. Частота даної алелі становила 80 %, гомозиготний генотип GG був представлений у 60 % дітей. Мінорний генотип AA у гомозиготній формі в даній групі не був виявлений. 40 % дітей в досліджуваній групі були гетерозиготами за поліморфізмом 2092G>A гену COL3A1. Частота алеля A 2092G>A гену COL3A1 у нашому дослідженні складала 20 %. Тобто, 40 % дітей з ГЕРХ досліджуваної групи, які мали алель A в гетерозиготній формі поліморфізму 2092G>A гену COL3A1, схильні до більш високої чутливості до ГЕРХ та інтенсивності карієсу а також захворювань пародонту.

Вивчення поліморфізму T > C rs946252 гену AMELX виявило функціонально неповноцінний генотип (T/T) у половини дітей (50 %) досліджуваної групи з ГЕРХ (таб. 3.5.1), гетерозиготний генотип T/C – у 30 % дітей. 20 % були носіями мінорного функціонального неповноцінного генотипу C/C. Таким чином у досліджуваних дітей з ГЕРХ недосконалий амелогенез (поліморфізм T > C rs946252 гену AMELX) виявлений у 50 %. Генетично недосконалий амелогенез буде призводити до більш глибокого ураження твердих тканин зубів.

Також було проведено аналіз поліморфізму гену DSPP (g.49C>T) у дітей з ГЕРХ (таб. 3.5.1). Генотипування досліджуваних пацієнтів показало, що доля функціонально повноцінного гомозиготного генотипу C/C склала 90 % випадків. Мінорний функціонально неповноцінний алель T представлений в гетерозиготній формі у 10 % дітей, які будуть схильні до не каріозного ураження твердих тканин зубів. Гомозиготний генотип TT в даній групі не виявлений.

Таким чином, підбиваючи підсумок усьому вищесказаному, можна зробити наступні висновки:

1. Встановлено, що серед усіх дітей, які брали участь в обстеженні лише 25,2 % не мали карієсу, та 12,8 % - проявів запалення ясен, що свідчить про високий рівень захворюваності твердих та м'яких тканин порожнини рота у пацієнтів дитячого віку;
2. Виявлено низький рівень гігієни порожнини рота у дітей обох груп, однак, у групі дітей з ГЕРХ більше половини пацієнтів мали незадовільний рівень гігієни порожнини рота;
3. Знижена мінералізуюча активність ротової рідини, низький рівень гігієни порожнини рота на тлі закиду шлункового вмісту з патогенною мікрофлорою у дітей з проявами ГЕРХ призводить до низької карієсрезистентності у цих пацієнтів;
4. Середні значення усіх показників денситометрії у дітей з проявами ГЕРХ та у соматично здорових дітей знаходяться у фізіологічних межах;
5. Отримані результати генетичного дослідження: наявність алелю С гену VEGF, алелю А гену COL3A1 у 40 % досліджуваних дітей з ГЕРХ, а також недосконалий амелогенез у 50 % вищезгаданих пацієнтів на підставі поліморфізму Т>С rs946252 гену AMELX, призводять до схильності цих дітей до каріозного та некаріозного ураження твердих тканин зубів та захворювань пародонту.

Матеріали розділу опубліковані у наступних наукових працях:

1. Шнайдер С. А., Салех А. Ю., Томашівська Л. М. Структура основних стоматологічних захворювань у дітей з проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2020. № 3 (61). С. 93–100. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4081795>. *Участь*

здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізу отриманих даних, написанні статті.

2. Schneider S. A., Saleh A. Yu., Denga O. V. The state of mineralizing properties of the saliva in children with gastroesophageal reflux disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, N 8. P. 518–525. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.08.063>. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, забору матеріалу для подальших біохімічних досліджень, аналізу отриманих даних, написанні статті.*

3. Шнайдер С. А., Салех А. Ю. Поліморфізм генів VEGF(C634G), COL3A1(2209G>A), AMELX (T>C RS946252), DSPP G.49C>T) у дітей із стоматологічною патологією на тлі гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). *Spirit time*. 2020. № 12(36). С. 33–37. *Участь здобувача полягає у заборі матеріалу для генетичних досліджень, аналізу отриманих даних, написанні статті.*

4. Шнайдер С. А., Салех А. Ю. Структура основних стоматологічних захворювань у дітей на тлі гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доп. VIII нац. конгр. патофізіологів України, присвяч. 120-річчю Одеської патофізіологічної школи, 13–15 трав. 2020 р. Одеса, 2020. С. 317–319.*

5. Салех А. Ю. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба як чинник стоматологічної патології у дітей. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): тези доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 90-річчю з дня народження Б. Я. Резніка. 18–19 квіт. 2019 р. Одеса: ОНМедУ, 2019. С. 130.*

6. Шнайдер С. А., Салех А. Ю. Зміни стану мінералізуючої властивості слини у дітей на тлі гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук: зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф. 12–13 лют. 2021 р. Дніпро: Організація наукових медичних досліджень «Salutem», 2021. С. 75–78.*

РОЗДІЛ 4.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ МОДЕЛІ ПРОЯВІВ ГЕРХ В ПОРОЖНИНІ РОТА У ТВАРИН ТА ЕФЕКТИВНОСТІ РОЗРОБЛЕНОГО ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ

Експериментальне дослідження по вивченню проявів ГЕРХ в порожнині рота у тварин та виявленню ефективності комплексу, призначеного для профілактики карієсу на тлі рефлюксної хвороби, проводили на самках щурів Вістар стадного розмноження з середньою масою 85 ± 9 г.

Модель карієсу відтворювали за допомогою карієсогенного раціону Стефана, на який переводили 1-місячних тварин. Раціон складався з: 32 % - сухе молоко; 66 % - цукор; 2 % - гов'яжа печінка [163].

Додатково у тварин моделювали рефлюксну патологію шляхом підкислення соляною кислотою питної води до рН 3,5 з введенням ферменту мікробіального ренину 0,5 г/л (Microbial meito rennet, Japan). В експерименті було використано 30 щурів, розділених на три групи по 10 тварин в кожній:

- 1 група – інтактний контроль на стандартному раціоні віварію;
- 2 група – модель карієсу та рефлюксної хвороби;
- 3 група - модель карієсу та рефлюксної хвороби + комплекс.

Лікувально-профілактичні заходи в 3-ій групі проводили щодня, починаючи з першої доби експерименту:

вранці перорально пігулки Біотрит-плюс 300 мг/кг (НВА «Одеська біотехнологія», Україна) та Бактобліс 1,3 г/кг («Medico domus d.o.o.», Республіка Сербія), потім застосовували ополіскувач для порожнини рота 1 мл розчину Ремодента (3 г/100 мл води) (ТОВ «Київське фармацевтичне товариство», Україна);

ввечері по 1 мл на тканини порожнини рота мукозального гелю «Остеовіт» (НВА «Одеська біотехнологія», Україна) перші 2 тижні, другі 2

тижні використовували гель «Біотрит-Дента» (НВА «Одеська біотехнологія», Україна).

Експеримент продовжувався 30 днів, по закінченню яких щурів піддавали евтаназії шляхом тотального кровопускання із серця під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг). Сировотку крові збирали, виділяли блоки щелеп із зубами, пульпу з нижніх різців, гомогенат ясен.

Результати та обговорення

Дані показників розвитку каріозного процесу у щурів, ступінь якого оцінювали по кількості каріозних порожнин (середнє на 1 щура) та глибині ураження карієсом приведені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Каріозний процес та ступінь атрофії альвеолярного відростку нижньої щелепи щурів на тлі патології та після профілактики

Групи щурів	Кількість каріозних порожнин, середнє на 1 щура	Глибина ураження карієсом, бали	Атрофія альвеолярного отростка, %
Інтактна	6,8 ± 0,5	8,8 ± 0,5	21,6 ± 1,3
Патологія	9,1 ± 0,4 p < 0,02	11,3 ± 0,7 p < 0,01	20,7 ± 0,6 p > 0,5
Патологія + профілактика	5,6 ± 0,3 p < 0,05 p ₁ < 0,001	6,9 ± 0,2 p < 0,01 p ₁ < 0,002	19,4 ± 0,9 p > 0,2 p ₁ > 0,25

Примітка: p – достовірність відмінностей до показника в групі «Інтактна»;
p₁ – достовірність відмінностей до показника в групі «Патологія».

Як показано в таблиці 4.1 застосування карієсогенного раціону у щурів разом із моделюванням рефлюксу призвело до збільшення кількості каріозних уражень на 33,8 % а їх глибини на 28,4 %. Щоденне проведення комплексу лікувально-профілактичних заходів щурам 3-ї групи мало виражений профілактичний ефект, достовірно знизив при цьому як кількість так і глибину каріозних порожнин (p₁ < 0,001 та p₁ < 0,002, відповідно). Важливо зазначити, що у щурів 3-ї групи ці показники були достовірно нижчі ніж у інтактних тварин (p < 0,05 та p < 0,01, табл. 4.1).

Результати дослідження (таблиці 4.1) свідчать, що застосування карієсогенного раціону з надлишком цукру та підкисленою водою разом із ренином не впливає на ступінь атрофії альвеолярного відростку нижньої щелепи у досліджуваних тварин ($p > 0,5$). Слід зазначити, що після застосування лікувально-профілактичного комплексу цей показник не змінився як у інтактних ($p > 0,2$), так і у групі щурів із супутньою патологією ($p_1 > 0,25$).

Відомо, що від ступеню активності лужної фосфатази (ЛФ) пульпи залежить інтенсивність мінералізації твердих тканин зуба, оскільки цей фермент бере участь в процесах формування кристалів гідроксиапатита. Натомість активність кислої фосфатази (КФ) характеризує ступінь демінералізації, так як руйнує тверді тканини зуба при низьких значеннях рН ротової рідини. Співвідношення активності лужної та кислої фосфатази (ЛФ/КФ) – індекс мінералізації, характеризує мінералізуючу функцію пульпи. Результати дослідження активності фосфатаз та індексу мінералізації пульпи представлені в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Активність кислої та лужної фосфатаз в пульпі різців щурів на тлі патології та після профілактики

Групи щурів	Активність кислої фосфатази, мкат/кг	Активність лужної фосфатази, мкат/кг	ІМ
Інтактна	$0,032 \pm 0,002$	$2,10 \pm 0,16$	65,62
Патологія	$0,055 \pm 0,005$ $p < 0,001$	$1,41 \pm 0,13$ $p < 0,01$	25,63
Патологія + профілактика	$0,047 \pm 0,004$ $p < 0,01$ $p_1 > 0,1$	$2,13 \pm 0,17$ $p > 0,1$ $p_1 < 0,01$	45,32

Примітка: p – достовірність відмінностей до показника в групі «Інтактна»;
 p_1 – достовірність відмінностей до показника в групі «Патологія».

Як показують дані, приведені в таблиці 4.2, моделювання карієсу та рефлюксної хвороби призводить до зниження активності ЛФ на 32,8 % ($p < 0,01$) на тлі різкого (71,9 %) підвищення активності КФ ($p < 0,001$), в

результаті чого мінералізуючий індекс пульпи (ЛФ/КФ) зменшився у 2,6 разів. Отримані дані свідчать про порушення процесів мінералізації твердих тканин зубів у досліджуваних тварин, а також про посилення процесів демінералізації. Підвищення активності деструктивної КФ з одночасним зниженням активності ЛФ пульпи у щурів 2-ї групи пояснює збільшення числа та глибини каріозних порожнин.

Щоденна профілактика запропонованим комплексом препаратів у щурів 3-ї групи мала запобіжний ефект щодо зниження активності ЛФ в пульпі ($p > 0,1$ и $p_1 < 0,01$). Проте активність КФ пульпи різців у щурів з 3-ї групи знизилась не достовірно ($p_1 > 0,1$) та не досягла нормального рівня ($p < 0,01$), проте мінералізуючий індекс пульпи підвищився.

Виходячи із усього вищесказаного, слід зазначити, що проведення лікувально-профілактичних заходів запропонованими препаратами здатне запобігти патологічному зниженню активності ЛФ пульпи, процесам демінералізації, а отже і розвитку каріозного процесу, індукованого рефлюксною хворобою та нераціональним харчуванням з високим вмістом цукру.

В таблиці 4.3 приведені результати визначення основних мінеральних компонентів кальцію та фосфору в альвеолярній кістці експериментальних тварин.

Таблиця 4.3

**Вміст кальцію та фосфору в альвеолярній кістці щурів
на тлі патології та після профілактики**

Групи щурів	Вміст кальцію, ммоль/г	Вміст фосфору, ммоль/г
Інтактна	$2,216 \pm 0,063$	$1,520 \pm 0,014$
Патологія	$2,472 \pm 0,054$ $p < 0,01$	$1,585 \pm 0,019$ $p < 0,02$
Патологія + профілактика	$2,466 \pm 0,081$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,1$	$1,587 \pm 0,015$ $p < 0,01$ $p_1 > 0,1$

Примітка: p – достовірність відмінностей до показників в групі «Інтактна»;
 p_1 – достовірність відмінностей до показників в групі «Патологія».

Згідно даним таблиці 4.3, вміст кальцію в кістковій тканині щелепи щурів 2-ї групи, якій моделювали карієс і рефлюкс, збільшився на 11,5 % ($p < 0,01$). Підвищення цього показника може бути пов'язано з тривалим застосуванням карієсогенного раціону багатого кальцієм за рахунок сухого молока та печінки. Після проведення щоденної профілактики рівень кальцію в альвеолярній кістці у тварин 3-ї групи зберігався на високому рівні ($p < 0,05$ та $p_1 > 0,1$). Вміст фосфору в альвеолярній кістці щурів 2-ї та 3-ї груп також підвищився ($p < 0,02$ та $p_1 > 0,1$). Високі показники кальцію та фосфору в кістковій тканині тварин 3-ї групи можуть пояснити незначне зниження резорбції альвеолярного відростку у щурів, яким моделювали поєднану патологію (табл. 4.1).

В тканині ясен експериментальних тварин досліджували біохімічні показники, які характеризують:

- інтенсивність процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) за рівнем кінцевого продукту малонового діальдегіду (МДА);
- активності антиоксидантної системи (АОС) за активністю одного з антиоксидантних ферментів каталази;
- ступінь запалення по активності нейтрофільної еластази та кислої фосфатази;
- присутність умовно-патогенної флори за активністю ферменту уреазы, яку вона виробляє;
- стан неспецифічного антимікробного захисту по активності лізоциму.

Результати цього дослідження представлені в таблиці 4.4

Таблиця 4.4

Біохімічні показники в гомогенаті ясен щурів на тлі патології та після профілактики

Показники	Групи щурів		
	Інтактна	Патологія	Патологія + профілактика

Вміст МДА, ммоль/кг	18,8 ± 1,2	29,2 ± 1,4 p < 0,001	24,7 ± 1,0 p < 0,002 p ₁ < 0,02
Активність каталази, мкат/кг	8,55 ± 0,22	7,16 ± 0,47 p < 0,02	7,98 ± 0,35 p > 0,1 p ₁ > 0,1
Активність еластази, мк-кат/кг	57,80 ± 4,85	67,27 ± 1,74 p < 0,05	57,04 ± 1,52 p > 0,1 p ₁ < 0,001
Активність кислої фосфатази, мк-кат/кг	22,58 ± 1,25	31,79 ± 2,19 p < 0,002	26,78 ± 1,00 p < 0,02 p ₁ < 0,05
Активність уреазы, мк-кат/кг	0,55±0,06	0,81 ± 0,06 p < 0,01	0,60 ± 0,06 p > 0,1 p ₁ < 0,05
Активність лізоциму, Од/кг	162 ± 17	116 ± 14 p < 0,05	136 ± 10 p > 0,1 p ₁ > 0,1

Примітка: p – достовірність відмінностей до показників в групі «Інтактна»;
p₁ – достовірність відмінностей до показників в групі «Патологія».

Споживання щурами карієсогенного раціону разом з підкисленою водою та ренином сприяло росту інтенсивності ПОЛ, про що судили по достовірному підвищенню рівня МДА в гомогенаті ясен тварин 2-ї групи (на 55,3 %, p < 0,001). Встановлений спалах ПОЛ в гомогенаті ясен щурів при моделюванні поєднаної патології вірогідно є результатом виснаження антиоксидантної системи. Про це свідчить зниження активності одного з основних ферментів цієї системи каталази на 16,3 % (p < 0,02, табл. 4.4).

В гомогенаті ясен 2-ї групи також виявлено достовірне збільшення маркерів запалення: активності еластази на 16,4 % (p < 0,05), а кислої фосфатази – на 40,8 % (p < 0,002). Активність уреазы в гомогенаті ясен тварин, яким моделювали поєднану патологію, збільшилась в 1,5 рази (p < 0,01), що є результатом зниження активності лізоциму в 1,4 рази (p < 0,05), а, отже, неспецифічного антимікробного захисту.

Комплексна профілактика, яку проводили тваринам 3-ї групи щодня, мала виражений позитивний ефект на досліджувані в гомогенаті ясен тварин показники. Перш за все, запропонований комплекс препаратів сприяв повній нормалізації знижених при патології показників, які характеризують

неспецифічну резистентність, - активність каталази ($p > 0,1$ та $p_1 > 0,1$) та активність лізоциму ($p > 0,1$ та $p_1 > 0,1$). Рівень МДА в гомогенатах ясен досліджуваних тварин після застосування комплексу достовірно знизився ($p_1 < 0,02$), але не досяг норми ($p < 0,002$). Після проведення лікувально-профілактичних заходів в гомогенаті ясен щурів 3-ї групи достовірно знизились маркери запалення: активність еластази до норми ($p > 0,1$ та $p_1 < 0,001$), а активність кислої фосфатази, не дивлячись на достовірне зменшення ($p_1 < 0,05$), дещо перевищувала значення у інтактних щурів ($p < 0,02$). Також була виявлена нормалізація активності уреазу у тварин 3-ї групи, що свідчить про зниження мікробного навантаження на тканини порожнини рота у щурів даної групи ($p > 0,1$ та $p_1 < 0,05$).

Окрім того були розраховані показники СД у другій та третій груп тварин, зокрема в другій групі цей показник склав 2,01, а в третій – 1,3, що відповідало легкому ступеню дисбіозу. Проте в третій групі тварин даний показник був на 35,3 % нижчий від другої групи, що свідчило про ефективність проведення профілактичних заходів.

Таким чином, за результатами біохімічного дослідження гомогената ясен щурів можна зробити висновок, що карієсогенний раціон разом з моделлю рефлюксної хвороби призводить до посилення росту та розмноження умовно-патогенної флори, активації ПОЛ та запалення в тканинах ротової порожнини тварин. Ці порушення, найімовірніше, є результатом виснаження антиоксидантного та антимікробного захисту порожнини рота щурів, індукованих карієсогенним раціоном разом з підкисленою водою та ренином. Застосування запропонованого комплексу лікувально-профілактичних препаратів ефективно підвищує неспецифічну резистентність в порожнині рота, знижує запалення та ступінь ПОЛ, а також гальмує розмноження та ріст умовно-патогенної флори в яснах щурів.

В сировотці крові щурів досліджували ті ж показники що і в гомогенаті ясен, за виключенням активності кислої фосфатази. Результати дослідження згуртовані в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

Біохімічні показники в сировотці крові щурів на тлі патології та після профілактики

Показники	Групи щурів		
	Інтактна	Патологія	Патологія + профілактика
Вміст МДА, ммоль/л	0,73 ± 0,05	0,92 ± 0,04 p < 0,01	0,81 ± 0,03 p > 0,1 p ₁ < 0,05
Активність каталази, мкат/л	0,52 ± 0,04	0,27 ± 0,05 p < 0,002	0,42 ± 0,05 p > 0,1 p ₁ < 0,05
Активність еластази, мккат/л	182,2 ± 3,2	210,1 ± 3,3 p < 0,001	167,3 ± 5,0 p < 0,05 p ₁ < 0,001
Активність уреазы, нкат/л	4,77 ± 0,62	5,15 ± 0,35 p > 0,1	4,71 ± 0,34 p > 0,1 p ₁ > 0,1
Активність лізоциму, Од/л	148 ± 7	106 ± 6 p < 0,001	122 ± 5 p < 0,01 p ₁ < 0,01

Примітка: p – достовірність відмінностей до показника в групі «Інтактна»;
p₁ – достовірність відмінностей до показника в групі «Патологія».

Перебування щурів на не звичайному для них раціоні з високим вмістом простих вуглеводів, позбавленому біофлаваноїдів, вітамінів та інших антиоксидантів, разом з підкисленою водою та ренином, призводить до порушення рівноваги системи ПОЛ-АОС в організмі тварин в цілому. Про це свідчать зниження активності каталази на 48,1 % (p < 0,002) з одночасним збільшенням рівня МДА на 26,0 % (p < 0,01) в сировотці крові щурів 2-ї групи. Окрім того, в сировотці крові тварин з поєднаною патологією зареєстровано збільшення активності еластази на 15,3 % (p < 0,001) та зниження активності лізоциму на 28,4 % (p < 0,001). Активність уреазы в сировотці крові щурів 2-ї та 3-ї груп не мала суттєвих змін (p > 0,1, та p₁ > 0,1).

Проведення щоденних профілактичних заходів у щурів 3-ї групи сприяло достовірному підвищенню активності каталази ($p_1 < 0,05$) та лізоциму ($p_1 < 0,01$) в сировотці крові. При цьому активність каталази в сировотці крові тварин 3-ї групи відновлювалась під впливом комплексу до нормального рівня ($p > 0,1$). Вміст МДА та активність еластази в сировотці крові щурів після застосування лікувально-профілактичного комплексу достовірно зменшились ($p_1 < 0,05$ та $p_1 < 0,001$, відповідно).

Узагальнюючи дані таблиці 4.5, можна зробити висновок про негативний вплив поєднаної патології карієсу та рефлюксної хвороби на антиоксидантний та антимікробний захист організму тварини, в результаті чого спостерігається інтенсифікація ПОЛ та розвиток загального запалення.

Висновки:

1. Моделювання рефлюксної хвороби у щурів на тлі раціону з високим вмістом вуглеводів м'якої консистенції викликає розвиток каріозного процесу, призводить до порушення активності фосфатаз пульпи з посиленням процесів демінералізації твердих тканин зубів, сприяє розмноженню умовно-патогенної флори, інтенсифікації запалення та ПОЛ в тканинах ясен, пригнічує антимікробний та антиоксидантний захист, індукує запалення та активацію ПОЛ в організмі тварин.
2. Пероральне введення тваринам Біотрит-Дента та Бактобліс разом з місцевим застосуванням розчину Ремодента та мукозальних гелів «Остеовіт» та «Біотрит-Дента» попереджало порушення активності активності фосфатаз пульпи зубів, підвищувало ступінь антиоксидантного та антимікробного захисту в тканинах ясен, пригнічувало ріст умовно-патогенної флори в ротовій порожнині. Ймовірно за рахунок цього вдавалось загальмувати каріозний процес у дослідних тварин.

3. Узагальнюючи отримані результати, можна зробити висновок про перспективність застосування комплексу запропонованих препаратів з метою профілактики карієсу зубів на тлі рефлюксної хвороби. Системне призначення адаптогенів та пробіотиків разом з місцевим застосуванням ремінералізуючих засобів ефективно нормалізує процеси мінералізації твердих тканин зубів, завдяки дії на різні патогенетичні механізми розвитку карієсу, пригнічує розмноження умовно-патогенної флори, має протизапальну дію та попереджує зниження неспецифічної резистентності як в порожнині рота так і в організмі в цілому.

Матеріали розділу опубліковані у наступних наукових працях:

1. Салех А. Ю., Шнайдер С. А., Дєньга О. В., Макаренко О. А. Експериментальне обґрунтування застосування лікувально-профілактичного комплексу в стоматологічній практиці на тлі гастроезофагеального рефлюксу. *Вісник стоматології*. 2020. Т. 35, № 1 (110). С. 7–11. DOI: 10.35220/2078-8916-2020-35-1-7-11. *Участь здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, забору матеріалу для біохімічного аналізу, написанні статті.*

РОЗДІЛ 5.

ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ У ДІТЕЙ З ГЕРХ В ДИНАМІЦІ ПРОФІЛАКТИКИ ОСНОВНИХ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Враховуючи високу захворюваність на карієс в дитячій популяції в цілому, низький рівень гігієни порожнини рота, знижену мінералізуючу властивість слини у дітей з проявами ГЕРХ, а отже низьку карієсрезистентність у даних пацієнтів, важливим питанням сучасної стоматології дитячого віку є розробка та впровадження ефективного ЛПК у цієї категорії хворих.

Для проведення дослідження з метою оцінки ефективності запропонованого ЛПК було відібрано 45 дітей з проявами ГЕРХ віком 12 - 16 років, яких було поділено на дві групи: групі порівняння (20 дітей з ГЕРХ), проводилась стандартна схема профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей; основній групі (25 дітей з ГЕРХ), яким, окрім базової стоматологічної терапії був призначений запропонований ЛПК, основними напрямками якого є:

- покращення мінералізуючої властивості змішаної слини,
- лікування дисбіозу;
- боротьба з ендотоксикозом та оксидативним стресом, шляхом покращення антиоксидантного захисту.

Окрім того, усім пацієнтам проводилось лікування ГЕРХ згідно призначенням лікаря-гастроентеролога із застосуванням дієти та наступних груп препаратів: антациди, альгінати, інгібітори протонної помпи, блокатори H₂-гістамінорецепторів, прокінетики.

Були проведені поглиблені дослідження стану твердих та м'яких тканин ротової порожнини, а також основних властивостей слини з використанням клінічних, біохімічних, біофізичних методів з метою вивчення ефективності ЛПК.

5.1. Динаміка зміни клінічних показників стану твердих тканин зубів та пародонту у дітей з ГЕРХ.

На перший план серед стоматологічних захворювань у дітей з ГЕРХ виступає гінгівіт та карієс (рис.3.2.1), які становлять 97,78 % та 80 % відповідно, що кореспондується з статистичними даними представленими в літературі.

В таблиці 5.1.1 показана динаміка показника КПВз у дітей з ГЕРХ, який характеризує стан твердих тканин зубів, на тлі проведення запропонованого ЛПК.

Таблиця 5.1.1

Динаміка показника КПВз у дітей з ГЕРХ на тлі застосування запропонованого ЛПК

Група	Термін спостереження				
	До лікування	Через 6 місяців	Через 1 рік	Через 1,5 року	Через 2 роки
Основна група (n=25)	3,92 ± 0,21 p>0,1	4,04 ± 0,22 p>0,1 p ₁ >0,1	4,17 ± 0,22 p>0,1 p ₁ >0,1	4,25 ± 0,24 p>0,1 p ₁ >0,1	4,48 ± 0,28 p>0,1 p ₁ >0,1
Група порівняння (n=20)	3,80 ± 0,22	4,02 ± 0,26 p ₁ >0,1	4,29 ± 0,25 p ₁ >0,1	4,66 ± 0,29 p ₁ <0,05	5,01 ± 0,32 p ₁ <0,005

Примітка: p – показник достовірності відмінностей до групи порівняння;

p₁ - показник достовірності відмінностей до вихідного стану.

Показник КПВз, який найбільш інформативно відображає стоматологічний статус твердих тканин, згідно даним таблиці 5.1.1 у дітей з ГЕРХ є достатньо високим. До того ж при обстеженні множинний карієс був виявлений у 17,78 % досліджуваних пацієнтів.

Судячи з даних, наведених в таблиці 5.1.1, до початку призначеного лікування показник КПВз в основній групі був лише на 3,1 % вищий від групи порівняння. Через 6 місяців лікування та спостереження приріст КПВз у дітей групи порівняння склав 0,22, а в основній групі – 0,12, таким чином

даний показник в обох групах практично зрівнявся. Клінічне обстеження досліджуваних пацієнтів через 1 рік після початку призначеного лікування виявило, що показник КПВз в порівняльній групі став на 2,8 % вищим від основної групи внаслідок того, що приріст цього показника у дітей групи порівняння склав 0,49, а в основній групі – 0,25. Через 1 рік та 6 місяців від початку проведення дослідження на тлі призначеного лікування приріст показнику КПВз в основній групі склав 0,33, а в групі порівняння – 0,86, а отже вищезазначений показник в цій групі став на 8,80 % вищим ніж в основній групі. Результат 2-х річного клінічного спостереження за дітьми з ГЕРХ, яким проводилось відповідне лікування виглядав так: приріст показника КПВз в групі порівняння був 1,21, а в основній групі – 0,56, внаслідок чого КПВз групи порівняння на 10,58 % вищий за основну групу.

В сучасній стоматологічній практиці з метою оцінки призначеного ЛПК використовують показник карієспрофілактичної ефективності (КПЕ). За звичай його розраховують через 2 роки від початку лікування, що і було нами зроблено. На підставі отриманих даних були розраховані приріст показника КПВз (Δ КПВз) у кожній групі досліджуваних дітей а також показник карієспрофілактичної ефективності (КПЕ) запропонованого ЛПК за формулою:

$$\text{КПЕ} = 100 \% - \frac{\Delta\text{КПВз(осн. гр.)} \times 100 \%}{\Delta\text{КПВз(гр. порів.)}}$$

В результаті розрахунків показник КПЕ в нашому дослідженні склав 53,72 %.

Успіх у проведенні лікувально-профілактичних заходів в стоматології в певній мірі залежить і від стану гігієни порожнини рота та тканин пародонту, а особливо у пацієнтів з проявами ГЕРХ. В таблиці 5.2.2 представлені основні показники стану гігієни порожнини рота та тканин пародонту, які отримані при обстеженні дітей основної групи та групи порівняння до та після лікування, а також протягом усього періоду спостереження.

Таблиця 5.2.2

Дослідження гігієнічного рівня та стану тканин пародонту у дітей з проявами ГЕРХ на тлі застосування запропонованого ЛПК

Групи	Показник	До лікування	Після лікування	Через 6 місяців	Через 1 рік	Через 1,5 року
Основна група (n=25)	РМА, (%)	41,20±2,8 p>0,1	8,92±0,7 p>0,1 p ₁ <0,001	10,72±0,8 p<0,001 p ₁ <0,001	11,12±0,9 p<0,001 p ₁ <0,001	13,31±1,03 p<0,001 p ₁ <0,001
	Проба Шиллера-Писарева, (бали)	1,66±0,09 p>0,1	1,12±0,06 p>0,1 p ₁ <0,001	1,21±0,05 p<0,1 p ₁ <0,001	1,24±0,05 p<0,001 p ₁ <0,001	1,30±0,06 p<0,001 p ₁ <0,002
	Silness-Loe, (бали)	1,83±0,09 p>0,1	0,71±0,03 p<0,001 p ₁ <0,001	0,88±0,06 p<0,001 p ₁ <0,001	1,03±0,08 p<0,001 p ₁ <0,001	1,15±0,08 p<0,001 p ₁ <0,001
	Stallard, (бали)	2,05±0,11 p>0,1	0,49±0,02 p<0,001 p ₁ <0,001	0,73±0,05 p<0,05 p ₁ <0,001	0,96±0,06 p<0,05 p ₁ <0,001	1,01±0,07 p<0,001 p ₁ <0,001
	Індекс кровоточивості, (бали)	0,67±0,04 p>0,1	0,18±0,01 p<0,05 p ₁ <0,002	0,23±0,01 p<0,1 p ₁ <0,001	0,25±0,02 p>0,1 p ₁ <0,001	0,27±0,02 p<0,1 p ₁ <0,001
	Зубний камінь, (бали)	0,27±0,01 p>0,1	0,11±0,01 p<0,05 p ₁ <0,001	0,15±0,01 p<0,01 p ₁ <0,001	0,17±0,01 p<0,001 p ₁ <0,001	0,22±0,02 p>0,1 p ₁ <0,05
Група порівняння (n=20)	РМА, (%)	42,25±2,3	10,23±0,8 p ₁ <0,001	23,35±1,8 p ₁ <0,001	28,68±2,4 p ₁ <0,001	31,12±2,5 p ₁ <0,003
	Проба Шиллера-Писарева, (бали)	1,70±0,08	1,22±0,04 p ₁ <0,001	1,37±0,04 p ₁ <0,001	1,49±0,04 p ₁ <0,03	1,61±0,05 p ₁ <0,1
	Silness-Loe, (бали)	1,87±0,08	0,98±0,04 p ₁ <0,001	1,26±0,06 p ₁ <0,001	1,42±0,06 p ₁ <0,001	1,68±0,07 p ₁ <0,1
	Stallard, (бали)	2,04±0,09	0,69±0,03 p ₁ <0,001	0,85±0,04 p ₁ <0,001	1,14±0,05 p ₁ <0,001	1,49±0,06 p ₁ <0,001
	Індекс кровоточивості, (бали)	0,68±0,04	0,21±0,01 p ₁ <0,001	0,27±0,02 p ₁ <0,001	0,29±0,02 p ₁ <0,001	0,32±0,02 p ₁ <0,001
	Зубний камінь, (бали)	0,26±0,01	0,14±0,01 p ₁ <0,001	0,19±0,01 p ₁ <0,001	0,22±0,01 p ₁ <0,01	0,24±0,02 p ₁ <0,1

Примітка: p – показник достовірності відмінностей до групи порівняння; p₁ – показник достовірності відмінностей до вихідного стану.

Спираючись на дані наведені в таблиці 5.1.2 можна констатувати низький рівень гігієни порожнини рота у дітей з ГЕРХ на початку лікування, про що свідчать індекси Silness-Loe та Stallard, які знаходились в межах «2» в обох групах. Проте після призначеного лікування спостерігалась позитивна динаміка, про що свідчив той факт, що вищезазначені показники були менші «1», до того ж в обох групах.

За даними, отриманими під час обстеження дітей з ГЕРХ, найбільш розповсюдженою стоматологічною патологією у даної категорії пацієнтів був гінгівіт, який складав 97,78 %. Для визначення ступеню запального процесу в ротовій порожнині в сучасній стоматологічній практиці використовують показник РМА, який в основній групі був 41,20 %, а в групі порівняння – 42,25 % перед початком лікування, що відповідає середньому ступеню запального процесу. Після проведеного призначеного лікування РМА знизився в обох групах: в групі порівняння на 75,79 %, в основній групі на 78,35 %. Проте через 1,5 року після закінчення лікування даний показник в групі порівняння підвищився до 31,12 %, що відповідає середньому ступеню запалення ясен, а в основній групі він став 13,31 %, що відповідає легкому ступеню. Звісно уся вищеописана позитивна динаміка в певній мірі відбулась і завдяки призначеному лікуванню ГЕРХ, адже, було зменшено, а в деяких випадках ліквідовано, закид шлункового вмісту з патогенною мікрофлорою у ротову порожнину.

5.2. Динаміка зміни біохімічних показників ротової рідини у дітей з ГЕРХ під впливом ЛПК

5.2.1. Вплив ЛПК на мінералізуючі здібності ротової рідини дітей з ГЕРХ.

Важливим елементом гомеостазу у ротовій порожнині є слина. Для характеристики ротової рідини використовуються кількісні та якісні

показники. Одним із інформативних кількісних показників є швидкість слиновиділення, яка у стані спокою в середньому складає 0,3-0,5 мл/хв [115]. У дітей з ГЕРХ було проведено визначення швидкості слиновиділення, в результаті чого було отримано середнє значення 0,7 мл/хв, що на 40 % вище за верхню границю норми. Даний факт пояснюється наявністю у цих дітей гіперацидного стану. Враховуючи той факт, що гіперацидний стан, який притаманний хворим з ГЕРХ, призводить до прискорення салівації навіть у стані спокою, було вирішено дослідити швидкість салівації у дітей з ГЕРХ в динаміці на тлі проведення призначеного лікування. Отримані результати представлені в таблиці 5.2.1.1.

Таблиця 5.2.1.1

Динаміка швидкості салівації (мл/хв) у дітей з ГЕРХ на тлі застосування запропонованого ЛПК

Група	Термін спостереження				
	До лікування	Після лікування	Через 6 місяців	Через 1 рік	Через 1,5 року
Основна група (n=25)	0,74±0,05 p>0,1	0,63±0,04 p<0,05 p ₁ <0,1	0,64±0,04 p<0,01 p ₁ >0,1	0,62±0,03 p<0,001 p ₁ <0,05	0,60±0,03 p<0,001 p ₁ <0,05
Група порівняння (n=20)	0,66±0,05	0,53±0,03 p ₁ <0,04	0,50±0,03 p ₁ <0,01	0,48±0,02 p ₁ <0,002	0,47±0,02 p ₁ <0,002

Примітка: p – показник достовірності відмінностей до групи порівняння;
p₁ - показник достовірності відмінностей до вихідного стану.

Аналізуючи дані таблиці 5.2.1.1 слід зазначити, що після лікування швидкість слиновиділення в основній групі знизилась на 15 %, а в групі порівняння – на 19,7 %. Через 1,5 року у групі порівняння швидкість салівації зменшилась на 28,8 % та знаходилась у фізіологічних межах, проте в основній групі хоч і спостерігалось зменшення даного показника на 18,9 %, однак границь фізіологічної норми він не досяг.

Однією з важливих функцій слини є мінералізуюча, яка забезпечує карієсрезистентність тканин зуба. Мінералізуюча функція залежить як від біохімічного складу слини так від її рН. Проте найбільш інформативним є визначення Δ pH, оскільки даний показник, у разі значного коливання, є ознакою нестабільності гомеорезису та нездатності організму підтримувати кислотно-лужну рівновагу в порожнині рота. Відсутність кислотно-лужної рівноваги в порожнині рота, тобто коливання її в кислу або лужну сторону призводить до порушення процесу мінералізації зуба. У разі коли величина Δ pH лежить в інтервалі 0,2 – 1,0 це свідчить про, високій карієсрезистентності відповідає Δ pH, що знаходиться в межах 0,01 – 0,1. Середній показник Δ pH у дітей з ГЕРХ у вихідному стані склав $0,33 \pm 0,02$, що свідчить про низьку карієсрезистентність та є результатом періодичного рефлюксу шлункового вмісту в стравохід та ротову порожнину. В таблиці 5.2.1.2 представлені дані Δ pH, отримані в результаті динамічного спостереження за пацієнтами основної та порівняльної груп на тлі призначеного ЛПК.

Таблиця 5.2.1.2

Динаміка показника Δ pH у дітей з ГЕРХ на тлі застосування запропонованого ЛПК

Група	Термін спостереження				
	До лікування	Після лікування	Через 6 місяців	Через 1 рік	Через 1,5 року
Основна група (n=25)	$0,32 \pm 0,03$ $p > 0,1$	$0,12 \pm 0,01$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$0,19 \pm 0,01$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$0,22 \pm 0,01$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,003$	$0,23 \pm 0,02$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,02$
Група порівняння (n=20)	$0,34 \pm 0,03$	$0,30 \pm 0,02$ $p_1 > 0,1$	$0,32 \pm 0,03$ $p_1 > 0,1$	$0,32 \pm 0,02$ $p_1 > 0,1$	$0,34 \pm 0,02$ $p_1 > 0,1$

Примітка: p – показник достовірності відмінностей до групи порівняння;
 p_1 - показник достовірності відмінностей до вихідного стану.

Згідно даним наведеним в таблиці 5.2.1.2 показник ΔpH в обох групах в три рази перевищував норму. По закінченню терміну призначеного лікування в основній групі даний показник знизився на 62,2 % та наблизився до верхньої границі норми, на відміну від цього в групі порівняння показник ΔpH покращився лише на 11,8 %, проте значно перевищував фізіологічну норму. В подальшому відмічалось підвищення показника ΔpH в обох групах і по закінченню 1,5 річного терміну спостереження в основній групі він був в 2 рази вищий за норму, а в групі порівняння – повернувся до вихідного значення.

Продовжуючи обговорення мінералізуючої властивості змішаної слини, яка є дуже важливою для збереження здоров'я зубів, слід зазначити що для її характеристики важливими ΔpH разом із вмістом іонізованого кальцію та неорганічних фосфатів. Аналізуючи дані середніх значень іонізованого кальцію та неорганічних фосфатів у дітей з ГЕРХ, наведених в таблиці 5.1.5, очевидним є те, що мінералізуюча властивість змішаної слини цих пацієнтів знижена. Про це свідчить високий ΔpH , який становить $0,33 \pm 0,02$ (норма $0,01 - 0,1$), а також той факт, що середні значення іонізованого кальцію та неорганічних фосфатів у дітей з ГЕРХ знаходяться на нижній границі норми.

В таблицях 5.2.1.3 та 5.2.1.4 наведені дані динаміки вищевказаних показників дітей з ГЕРХ в динаміці на тлі застосування запропонованого ЛПК.

Таблиця 5.2.1.3

**Динаміка вмісту неорганічних фосфатів (ммоль/л) у дітей з ГЕРХ
на тлі застосування запропонованого ЛПК**

Група	Термін спостереження				
	До лікування	Після лікування	Через 6 місяців	Через 1 рік	Через 1,5 року
Основна група (n=25)	$2,01 \pm 0,08$ $p > 0,1$	$3,41 \pm 0,12$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$3,20 \pm 0,11$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$3,03 \pm 0,11$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$2,94 \pm 0,09$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$

Група порівняння (n=20)	2,05±0,08	2,46±0,08 p ₁ <0,001	2,33±0,08 p ₁ <0,02	2,14±0,07 p ₁ >0,1	2,08±0,06 p ₁ >0,1
-------------------------	-----------	------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	----------------------------------

Примітка: p – показник достовірності відмінностей до групи порівняння;
p₁ - показник достовірності відмінностей до вихідного стану.

Таблиця 5.2.1.4

Динаміка вмісту іонізованого кальцію (ммоль/л) у дітей з ГЕРХ на тлі застосування запропонованого ЛПК

Група	Термін спостереження				
	До лікування	Після лікування	Через 6 місяців	Через 1 рік	Через 1,5 року
Основна група (n=25)	0,97±0,06 p<0,1	2,12±0,10 p<0,001 p ₁ <0,001	1,89±0,08 p<0,001 p ₁ <0,001	1,77±0,07 p<0,001 p ₁ <0,001	1,69±0,05 p<0,001 p ₁ <0,001
Група порівняння (n=20)	0,91±0,05	1,23±0,08 p ₁ <0,002	1,12±0,06 p ₁ <0,02	1,01±0,05 p ₁ >0,1	0,90±0,03 p ₁ >0,1

Примітка: p – показник достовірності відмінностей до групи порівняння;
p₁ - показник достовірності відмінностей до вихідного стану.

За даними таблиць 5.2.1.3 та 5.2.1.4 перед початком лікування середні значення іонізованого кальцію та неорганічних фосфатів у дітей з ГЕРХ обох груп знаходились на нижній границі норми. По закінченню лікування обидва показники і в групі порівняння і в основній групі підвищились:

- в основній групі вміст неорганічних фосфатів збільшився на 69,7 %, а іонізованого кальцію – у два рази;
- в групі порівняння вміст неорганічних фосфатів збільшився на 16,7 %, а іонізованого кальцію – на 35,2 %.

Через 1,5 року в групі порівняння показники іонізованого кальцію та неорганічних фосфатів повернулись до вихідних значень. На відміну від цього в основній групі вміст цих показників зменшився, проте неорганічні фосфати на 46,3 %, а іонізований кальцій на 74,2 % перевищували вихідні значення.

5.2.2. Маркери запалення та антиоксидантного захисту в ротовій рідині дітей з ГЕРХ до та після застосування ЛПК.

Важливим елементом при оцінці стоматологічного статусу ротової порожнини є дослідження стану мікробіоценозу. З цією метою проводять оцінку ступеню дисбіозу за допомогою розрахунку співвідношення відносних активностей ферментів уреазы до лізоциму [149]. Фермент уреазы утворюється умовно-патогенними мікроорганізмами, а тому його активність корелює з чисельністю бактерій ротової порожнини. Другий фермент, лізоцим, відображає рівень неспецифічного захисту ротової порожнини. Показник ступеню дисбіозу в нормі дорівнює 1. При наявності дисбіотичного стану він стає більше 1. Чим більш виражений дисбіоз, тим вищий цей показник. Після розрахунку показника ступеню дисбіозу (СД) у дітей з ГЕРХ за відповідною формулою (2.8), був отриманий результат 1,93, що відповідає легкому СД у досліджуваних дітей.

В таблиці 5.2.2.1 та 5.2.2.2 представлені значення активності лізоциму та уреазы у дітей з ГЕРХ, отримані в динаміці на тлі запропонованого ЛПК.

Таблиця 5.2.2.1

Динаміка активності лізоциму (од/мл) у дітей з ГЕРХ на тлі застосування запропонованого ЛПК

Група	Термін спостереження				
	До лікування	Після лікування	Через 6 місяців	Через 1 рік	Через 1,5 року
Основна група (n=25)	0,118±0,007 p>0,1	0,180±0,01 p<0,001 p ₁ <0,001	0,187±0,01 p<0,001 p ₁ <0,001	0,168±0,01 p<0,001 p ₁ <0,001	0,165±0,01 p<0,001 p ₁ <0,001
Група порівняння (n=20)	0,108±0,006	0,114±0,007 p ₁ >0,1	0,105±0,005 p ₁ >0,1	0,104±0,005 p ₁ >0,1	0,108±0,008 p ₁ >0,1

Примітка: p – показник достовірності відмінностей до групи порівняння;

p₁ - показник достовірності відмінностей до вихідного стану.

Відповідно даним, представлених в таблиці 5.2.2.1, в основній групі активність лізоциму після лікування підвищилась на 52,5 %, а вкінці 1,5 річного строку спостереження була на 39,8 % вища від вихідних показників. В групі порівняння активність лізоциму збільшилась на 5,6 % після лікування, проте поступово повернулась до вихідного значення.

Таблиця 5.2.2.2

Динаміка активності уреаз (мк-кат/л) у дітей з ГЕРХ на тлі застосування запропонованого ЛПК

Група	Термін спостереження				
	До лікування	Після лікування	Через 6 місяців	Через 1 рік	Через 1,5 року
Основна група (n=25)	0,55±0,04 p>0,1	0,18±0,01 p<0,001 p ₁ <0,001	0,23±0,01 p<0,001 p ₁ <0,001	0,23±0,02 p<0,001 p ₁ <0,001	0,26±0,02 p<0,001 p ₁ <0,001
Група порівняння (n=20)	0,61±0,05	0,53±0,04 p ₁ >0,1	0,55±0,04 p ₁ >0,1	0,58±0,03 p ₁ >0,1	0,61±0,04 p ₁ >0,1

Примітка: p – показник достовірності відмінностей до групи порівняння;
p₁ - показник достовірності відмінностей до вихідного стану.

В результаті аналізу даних таблиці 5.2.2.2 виявлено зниження активності уреаз на 67,3 % в основній групі і на 13,1 % в групі порівняння після лікування. В подальшому в групі порівняння активність уреаз зрівнялась з вихідним показником, а в основній групі цей показник став на 52,7 % нижчий від вихідного значення.

Враховуючи той факт, що у дітей з ГЕРХ було виявлено дисбіоз ротової порожнини легкого ступеню, який як правило супроводжується розвитком запального процесу, були досліджені та вивчені основні маркери запалення. Зокрема: активність еластази та вміст кінцевого продукту ПОЛ – МДА. Еластаза є найбільш потужним протеолітичним ферментом, який виробляється підшлунковою залозою (еластаза-1) та нейтрофілами (еластаза-

2). Саме нейтрофільна еластаза відіграє роль у запальних процесах та їх діагностиці. До того ж динаміка цих ферментів є індикатором ефективності лікування: зниження активності еластази та вмісту МДА свідчить про позитивний протизапальний ефект препарату, який використовується в лікуванні. Тому вищезазначені маркери будуть використані в подальшому у роботі як критерій ефективності запропонованого ЛПК у дітей з ГЕРХ.

Жоден запальний процес не проходить без розвитку ендотоксикозу та оксидативного стресу, тому дослідження маркерів антиоксидантного захисту є вкрай актуальним. Каталаза - фермент класу оксиредуктаз, який бере участь у клітинному диханні, активність цього ферменту є одним із прогностичних тестів інтенсивності ендотоксикозу. Підвищення рівня активності каталази на тлі зниження вмісту МДА свідчатимуть про антиоксидантну дію ЛПК. Тому динаміка цих показників є індикатором ефективності лікування пацієнтів з ГЕРХ.

З метою оцінки ефективності призначеного лікування було проведено вивчення динаміки активності еластази, каталази та вмісту МДА у дітей з ГЕРХ на тлі застосування лікувально-профілактичного комплексу. Результати представлені в таблицях 5.2.2.3, 5.2.2.4 та 5.2.2.5.

Таблиця 5.2.2.3

Динаміка активності еластази (мк-кат/л) у дітей з ГЕРХ на тлі застосування запропонованого ЛПК

Група	Термін спостереження				
	До лікування	Після лікування	Через 6 місяців	Через 1 рік	Через 1,5 року
Основна група (n=25)	1,24±0,07 p>0,1	0,68±0,03 p<0,001 p ₁ <0,001	0,78±0,03 p<0,001 p ₁ <0,001	0,62±0,03 p<0,001 p ₁ <0,001	0,73±0,04 p<0,001 p ₁ <0,001
Група порівняння (n=20)	1,27±0,06	1,11±0,05 p ₁ <0,05	1,13±0,05 p ₁ <0,1	1,20±0,04 p ₁ >0,1	1,21±0,05 p ₁ >0,1

Примітка: p – показник достовірності відмінностей до групи порівняння;
p₁ - показник достовірності відмінностей до вихідного стану.

Аналізуючи отримані результати, представлені в таблиці 5.2.2.3, слід зазначити, що в основній групі активність еластази після проведеного лікування знизилась на 82,4 %, в той час як в групі порівняння лише на 14,4 %. Наприкінці 1,5 річного терміну спостереження активність еластази була на 69,9 % меншою від вихідного значення в основній групі, а в групі порівняння – на 5 %.

Таблиця 5.2.2.4

Динаміка вмісту МДА (ммоль/л) у дітей з ГЕРХ на тлі застосування запропонованого ЛПК

Група	Термін спостереження				
	До лікування	Після лікування	Через 6 місяців	Через 1 рік	Через 1,5 року
Основна група (n=25)	0,37±0,03 p>0,1	0,18±0,01 p<0,001 p ₁ <0,001	0,20±0,01 p<0,001 p ₁ <0,001	0,26±0,02 p<0,001 p ₁ <0,004	0,21±0,01 p<0,001 p ₁ <0,001
Група порівняння (n=20)	0,34±0,02	0,31±0,02 p ₁ >0,1	0,35±0,03 p ₁ >0,1	0,41±0,03 p ₁ <0,06	0,34±0,03 p ₁ >0,1

Примітка: p – показник достовірності відмінностей до групи порівняння;
p₁ - показник достовірності відмінностей до вихідного стану.

Відповідно даним таблиці 5.2.2.4 вміст МДА в основній групі після закінчення призначеного лікування знизився вдвічі, а в групі порівняння на 9,7 %. Через 1,5 року в групі порівняння вміст вищезазначеного показника повернувся до вихідного значення, а в основній групі він був на 76,2 % нижчий ніж на початку лікування.

Таблиця 5.2.2.5

Динаміка активності каталази (мкат/л) у дітей з ГЕРХ на тлі застосування запропонованого ЛПК

Група	Термін спостереження				
	До лікування	Після лікування	Через 6 місяців	Через 1 рік	Через 1,5 року

Основна група (n=25)	0,114±0,006 p>0,1	0,256±0,013 p<0,001 p ₁ <0,001	0,232±0,012 p<0,001 p ₁ <0,001	0,203±0,012 p<0,001 p ₁ <0,001	0,178±0,009 p<0,001 p ₁ <0,001
Група порівняння (n=20)	0,122±0,007	0,166±0,010 p ₁ <0,001	0,151±0,011 p ₁ <0,04	0,129±0,008 p ₁ >0,1	0,117±0,007 p ₁ >0,1

Примітка: p – показник достовірності відмінностей до групи порівняння;
p₁ - показник достовірності відмінностей до вихідного стану.

Згідно даним, які наведені в таблиці 5.2.2.5, активність каталази в основній групі після проведеного лікування підвищилась на 55,5 %, а в групі порівняння – на 26,5 %. Проте, через 1,5 року у пацієнтів групи порівняння вищезгаданий показник став на 4,1 % нижчий від вихідного значення, тоді як в основній групі він був на 36 % вищий від показника, отриманого на початку лікування.

Усе вищесказане свідчить про ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу у дітей з проявами ГЕРХ на підставі: позитивної динаміки показників стану гігієни порожнини рота; покращення мінералізуючої властивості змішаної слини; зниження активності еластази та вмісту МДА, що свідчить про позитивний протизапальний ефект препаратів ЛПК; підвищення активності каталази, маркера антиоксидантного захисту, що засвідчує антиоксидантну дію ЛПК.

Проте слід зазначити, що застосування ЛПК має носити регулярний та тривалий характер.

Висновки:

1. Після проведеного лікування спостерігався удвічі менший приріст показнику КПВз в основній групі ніж в групі порівняння, окрім того показник КПЕ запропонованого ЛПК становив 53,72 %.
2. Запропонований ЛПК призвів до покращення стану гігієни порожнини рота та знизив ступінь запалення пародонту у пацієнтів основної групи навіть через 1,5 року клінічного спостереження, про що свідчить показник РМА, який на початку та в кінці лікування в обох групах був практично однаковий,

проте через 1,5 року в групі порівняння він збільшився у двічі більше ніж в основній групі.

3. Змішана слина пацієнтів з проявами ГЕРХ мала знижену мінералізуючу властивість, що підтверджується відповідним значенням ΔpH та середніми значеннями іонізованого кальцію та неорганічних фосфатів, які знаходяться на нижній границі норми. Призначений ЛПК у сукупності з терапією ГЕРХ покращив мінералізуючу властивість змішаної слини у пацієнтів основної групи, зокрема в основній групі ΔpH знизився на 62,2 % та наблизився до верхньої границі норми, вміст неорганічних фосфатів збільшився на 69,7 %, а іонізованого кальцію – у два рази, а в групі порівняння ΔpH покращився лише на 11,8 %, вміст неорганічних фосфатів збільшився на 16,7 %, а іонізованого кальцію – на 35,2 %.

4. Під час дослідження стану мікробіоценозу у дітей з ГЕРХ було діагностовано дисбіоз легкого ступеню. По закінченню призначеного лікування в основній групі активність лізоциму підвищилась на 52,5 %, а через 1,5 року була на 39,8 % вища від вихідних показників, що свідчило про підвищення рівня неспецифічного захисту ротової порожнини. До того ж, у пацієнтів основної групи виявлено зниження активності уреаз, ферменту який корелює з чисельністю бактерій ротової порожнини, на 67,3 % в основній групі, в подальшому цей показник був на 52,7 % нижчий від вихідного значення.

5. На тлі призначеного ЛПК у пацієнтів основної групи спостерігалось зниження активності еластази (на 82,4 %) та вмісту МДА (вдвічі), основних маркерів запалення, що свідчить про позитивний протизапальний ефект препаратів. Окрім того, протизапальний ефект ЛПК зберігався через 1,5 року спостереження: активність еластази була на 69,9 % меншою від вихідного значення в основній групі, вміст МДА був на 76,2 % нижчий ніж на початку лікування.

б. Вивчаючи стан антиоксидантно-прооксидантних систем на тлі використання запропонованого ЛПК було виявлено підвищення активності каталази (на 55,5 %), маркера антиоксидантного захисту, що свідчить про антиоксидантну дію препаратів ЛПК. Проте, через 1,5 року у пацієнтів групи порівняння вищезгаданий показник став на 4,1 % нижчий від вихідного значення, тоді як в основній групі він був на 36 % вищий від показника, отриманого на початку лікування.

Матеріали розділу опубліковані у наступних наукових працях:

1. Шнайдер С. А., Салех А. Ю., Макаренко О. А. Кариес зубов и ГЭРБ – возможности профилактики. *Colloquium-journal*. 2020. № 30(82), Cześć 1. С. 56–59. DOI: 10.24411/2520-6990-2020-12233. *Участь здобувача полягає у розробці лікувальних заходів, проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
2. Schneider S. A., Salekh A. Yu. Pathophysiological aspects of the oral cavity diseases in children against the background of gastroesophageal reflux disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019. Vol. 9, N 3. P. 424–429. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2601919> *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізу отриманих даних, написанні статті.*
3. Шнайдер С. А., Салех А. Ю. Біохімічні показники ротової рідини, як критерій оцінки стану антиоксидантно-прооксидантних систем у дітей з проявами ГЕРХ. *Вісник стоматології*. 2020. Т. 38, № 4 (113). С. 96–101. DOI: 10.35220/2078-8916-2020-38-4-96-101. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, забору матеріалу для подальших біохімічних досліджень, аналізу отриманих даних, написанні статті.*
4. Шнайдер С. А., Салех А. Ю. Критерії оцінки стану антиоксидантно-прооксидантних систем у дітей з проявами ГЕРХ. *Перспективи розвитку*

сучасної науки та освіти (частина I): матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. 30–31 січ. 2021 р. Львів: Львівський науковий форум, 2021. С. 28–29.

5. Спосіб профілактики карієсу зубів на тлі рефлюксної хвороби: пат. 143144 U Україна: МПК А61К6/69 А61К33/06 А61К33/42 А61К8/67 А61К35/741 А61Р1/02. №202001660; заявл. 10.03.2020; опубл. 27.07.2020, Бюл. № 14. 2 с.

АНАЛІЗ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Аналіз даних сучасної літератури свідчить про високу розповсюдженість захворюваність ШКТ, зокрема GERX, серед дитячого населення. Даний факт є об'єктом зацікавленості лікарів стоматологічної практики, адже ротова порожнина – це початок ШКТ і тому має тісний рефлекторний та гуморальний зв'язок з слизовою оболонкою шлунку та кишківника. Прояви уражень ротової порожнини при GERX можуть бути різними, від свербіжу та печіння слизової оболонки [204, 230], чутливості зубів [236], афт, кислого смаку до незворотніх пошкоджень, таких як зубна ерзія [181, 185].

Загально прийняті причини виникнення основних стоматологічних захворювань у дітей та стандартні методи лікування, що застосовуються в практиці дитячої стоматології, не враховують особливості розвитку патологічних процесів у порожнині рота в дітей з GERX, а існуючі комплексні підходи до лікування та профілактики основних стоматологічних захворювань у пацієнтів даної категорії не завжди можна застосовувати в дитячій стоматології. Тому необхідна розробка лікувально-профілактичних заходів у дітей з проявами GERX, які враховували би особливості етіологічних чинників та механізмів розвитку патологічних процесів в ротовій порожнині на тлі GERX, підвищували мінералізуючу властивість ротової рідини та нормалізували фізіологічні процеси в порожнині рота.

Для досягнення поставленої мети дослідження нами був розроблений дизайн дослідження (рис. 2.1), згідно якому було проведено клінічне стоматологічне, лабораторне, генетичне, біофізичне обстеження та лікування 148 дітей віком від 12 до 16 років, із них для поглиблених досліджень з урахуванням критеріїв включення та виключення було відібрано 92 дитини віком від 12 до 16 років. Із яких 48,9 % мали прояви GERX, у решти 51,1 % були відсутні ознаки ураження ШКТ. Дослідження були проведені згідно з

біоетичними вимогами (протокол №127-в від 11.05.2018 року комісії з біоетики ОНМедУ) та збереження конфіденційності щодо особистої інформації про пацієнтів.

Окрім того, з метою дослідження ефективності та безпечності ЛПК основних стоматологічних захворювань у дітей з ГЕРХ, було розроблено експериментальну модель поєднаної патології ГЕРХ та захворювань тканин ротової порожнини. Задля цього було сформовано модель вищезазначених поєднаних патологій на 30 білих щурах лінії Вістар.

Моделювання рефлюксу у піддослідних тварин разом з карієсогенним раціоном призвело до збільшення кількості каріозних уражень на 33,8 % на тлі зменшення мінералізуючого індексу пульпи у 2,6 разів, про що свідчило достовірне зниження активності ЛФ на 32,8 % ($p < 0,01$) та різке підвищення активності КФ на 71,9% ($p < 0,001$). Окрім того, було виявлено збільшення активності маркерів запалення таких як еластаза на 16,4 % ($p < 0,05$) та КФ на 40,8 % ($p < 0,002$), зниження неспецифічного антимікробного захисту, яке зумовлене збільшенням активності уреазу у 1,5 рази ($p < 0,01$) та зменшенням активності лізоциму у 1,4 рази ($p < 0,05$), а також підвищення інтенсивності ПОЛ, про що судили по достовірному підвищенню рівня МДА в гомогенаті ясен тварин на 55,3 % ($p < 0,001$).

Дослідження біохімічних показників у сироватці крові піддослідних тварин виявило порушення рівноваги системи ПОЛ – АОС в організмі в цілому, про що свідчили зниження активності каталази на 48,1 % ($p < 0,002$), збільшення МДА на 26,0 % ($p < 0,01$), збільшення активності еластази на 15,3 % ($p < 0,001$).

Проведення комплексу лікувально-профілактичних заходів мало виражений позитивний ефект, який полягав у зниженні кількості каріозних порожнин ($p < 0,001$) з одночасним підвищенням мінералізуючого індексу пульпи, в результаті нормалізації активності ЛФ, окрім того відмічалась нормалізація активності каталази, еластази, показник МДА достовірно

знизився ($p < 0,002$), проте не досяг норми ($p < 0,002$). Дослідження біохімічних показників у сировотці крові піддослідних тварин на тлі застосування лікувально-профілактичних заходів виявило достовірне підвищення активності каталази ($p < 0,05$) та лізоциму ($p < 0,01$), зниження активності еластази ($p < 0,001$), зменшення вмісту МДА ($p < 0,05$), що в свою чергу свідчить про ефективність застосування запропонованого лікувально-профілактичного комплексу.

Системне призначення адаптогенів та пробіотиків разом з місцевим застосуванням ремінералізуючих засобів ефективно нормалізує процеси мінералізації твердих тканин зубів, завдяки дії на різні патогенетичні механізми розвитку карієсу, пригнічує розмноження умовно-патогенної флори, має протизапальну дію та попереджує зниження неспецифічної резистентності як в порожнині рота так і в організмі в цілому.

Узагальнюючи отримані результати експерименту, можна зробити висновок про обґрунтованість та перспективність застосування комплексу запропонованих препаратів з метою профілактики карієсу зубів на тлі рефлюксної хвороби.

В результаті клінічного обстеження пацієнтів, карієс зубів та його ускладнення було виявлено у 111 дітей, що складає 74,8 %, з яких у 15 дітей спостерігався множинний карієс (КПВз більше 8), що становило 10,1 %, і лише 37 дітей мали інтактний зубний ряд (25,2 %), окрім того легкий ступінь запалення ясен у дітей зустрічалась у 59,4 % випадків, середній ступінь – 29,7 %, тяжкий ступінь – 10,9 %.

Таким чином, аналізуючи усі вищезазначені показники встановлено, що серед усіх дітей, які брали участь в обстеженні лише 25,2 % не мали карієсу, та 12,8 % не мали проявів запалення ясен, що свідчить про високий рівень захворюваності твердих та м'яких тканин порожнини рота у пацієнтів дитячого віку.

З метою поглибленого дослідження стоматологічного статусу та вивчення ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу у дітей з проявами ГЕРХ були сформовані наступні групи: основна група 25 дітей з ГЕРХ; група порівняння 20 дітей з ГЕРХ; контрольна група 47 дітей без проявів стоматологічної та супутньої патології.

Під час дослідження вивчали генетичний поліморфізм генів VEGF(C634G), COL3A1(2209G>A), AMELX (T>C rs946252), DSPP (g.49C>T) у 20 дітей зі стоматологічною патологією на тлі гастроезофагеальної ГЭРБ з метою персоніфіційованого характеру профілактичних та лікувальних стоматологічних заходів.

Для молекулярно-генетичного аналізу використовували зразки геномної ДНК 20 дітей зі стоматологічною патологією на тлі ГЕРХ. Виділення ДНК з клітин букального епітелію проводили за модефікованою методикою з Chelex. Результати дослідження свідчили про значний вклад генетичного профілю у розвиток ГЕРХ а також схильність у даної категорії дітей до розвитку стоматологічної патології на тлі коморбїду. Встановлено, що серед обстежених пацієнтів по поліморфізму С-634G гену VEGF переважають гомозиготи по алелі G, частота даного генотипу серед дітей з ГЕРХ, становила 60 %. 35 % дітей з ГЕРХ були гетерозиготами по поліморфізму С-634G гену VEGFA. Отримані дані свідчать про те, що наявність у геномі певних варіантів гену VEGF, розміщених в певних регуляторних регіонах можуть відображати характер імунопатологічних механізмів при захворюваннях пародонту. При дослідженні 2092G>A (rs1800255) поліморфізму гену COL3A1 у дітей з ГЕРХ встановлено, що серед обстежених пацієнтів за даними поліморфізму гену переважають гомозиготи за алелем G. Частота даної алелі становила 80 %, гомозиготний генотип GG був представлений у 60 % дітей. 40 % дітей в досліджуваній групі були гетерозиготами за поліморфізмом 2092G>A гену COL3A1. Тобто, 40 % дітей з ГЕРХ досліджуваної групи, які мали алель А в гетерозиготній формі

поліморфізму 2092G>A гену COL3A1, схильні до більш високої чутливості до GERX та інтенсивності карієсу а також захворювань пародонту. Вивчення поліморфізму T > C rs946252 гену AMELX виявило функціонально неповноцінний генотип (T/T) у половини дітей (50 %) досліджуваної групи з GERX, гетерозиготний генотип T/C – у 30 % дітей. 20 % були носіями мінорного функціонального неповноцінного генотипу C/C. Таким чином у досліджуваних дітей з GERX недосконалий амелогенез (поліморфізм T > C rs946252 гену AMELX) виявлений у 50 %, який буде призводити до більш глибокого ураження твердих тканин зубів.

Також було проведено аналіз поліморфізму гену DSPP (g.49C>T) у дітей з GERX. Генотипування досліджуваних пацієнтів показало, що доля функціонально повноцінного гомозиготного генотипу C/C склала 90% випадків. Мінорний функціонально неповноцінний алель T представлений в гетерозиготній формі у 10 % дітей, які будуть схильні до не каріозного ураження твердих тканин зубів.

Для характеристики каріозного процесу було використано індекси розповсюдженості карієсу зубів КПВз та КПВп, з метою оцінки рівня гігієни порожнини рота користувались індексами Silness-Loe та Stallard. Зокрема, за допомогою індексу Silness-Loe оцінювали кількість м'якого зубного нальоту на поверхні зубів, а для оцінки площі зубної бляшки використовували індекс Stallard. Окрім того, проводили оцінку ступеню запальних процесів в пародонті за індекси РМА (%), кровоточивості, пробу Шиллера-Писарева. Біохімічні дослідження ротової рідини у дітей, які включали визначення: активності уреазі, лізоциму, еластази, каталаза в ротовій рідині; вмісту МДА, кальцію, фосфатів в ротовій рідині; ступіню дисбіозу (уреаза/лизоцим); антиоксидантно прооксидантний індекс (каталаза/МДА), проводили перед проведенням лікувально-профілактичних заходів, наприкінці лікування та через 6, 12 і 18 місяців.

В результаті клінічного обстеження було виявлено, що найчастішими стоматологічними захворюваннями, як у дітей без проявів ГЕРХ так і у дітей з проявами ГЕРХ, є карієс (72,34 % та 80 % відповідно) та гінгівіт (85,11 % та 97,78 % відповідно), які кореспондувались з задовільним станом гігієни порожнини рота в основній популяції та низьким – в групі дітей з проявами ГЕРХ.

Показник КПВз, який є найбільш інформативним при оцінці стоматологічного статусу, у дітей з ознаками ГЕРХ значно перевищував такий у соматично здорових пацієнтів ($3,86 \pm 0,31$ проти $2,92 \pm 0,27$, $p < 0,05$), що свідчило про значну розповсюдженість та інтенсивність каріозного процесу.

Важливим елементом в підтримці гомеостазу у ротовій порожнині є слина. Для її характеристики використовуються кількісні та якісні показники. Одним із інформативних кількісних показників є швидкість слиновиділення, яка у дітей з ГЕРХ склала 0,7 мл/хв, що на 40 % вище за верхню границю норми. Даний факт пояснюється наявністю у цих дітей гіперацидного стану. Важливою складовою задовільного стоматологічного статусу пацієнта є мінералізуюча властивість ротової рідини, тому з метою її характеристики було досліджено вміст іонізованого кальцію та неорганічних фосфатів у дітей з проявами ГЕРХ і дітей без патології ШКТ а також розраховано ΔpH у цієї категорії цих пацієнтів. При порівнянні вмісту іонізованого кальцію та неорганічних фосфатів. у дітей з проявами ГЕРХ і дітей без патології ШКТ виявлено, що дані показники обох груп дітей знаходились на нижній границі норми. Проте і вміст кальцію, і вміст фосфатів нижчий у дітей з ГЕРХ ніж у дітей без ГЕРХ, окрім того ΔpH , показник стабільності гомеорезісу, у пацієнтів з ГЕРХ становив – $0,33 \pm 0,02$, а у пацієнтів без проявів ГЕРХ – $0,14 \pm 0,01$, що в свою чергу свідчить про знижену мінералізуючу властивість змішаної слини на тлі ГЕРХ.

У зв'язку з виявленою зниженою мінералізуючою властивістю ротової рідини у дітей з проявами ГЕРХ було вирішено провести дослідження стану кісткового метаболізму у пацієнтів з ГЕРХ та у соматично здорових дітей з метою виявлення порушення загальної мінералізації кісткової тканини за допомогою ультразвукового денситометра. Проте середні значення усіх показників денситометрії не мали статистично значущих відмінностей у обох групах та знаходились у фізіологічних межах.

Враховуючи факт періодичного повторення рефлюксу шлункового вмісту в стравохід та ротову порожнину було вивчено стан мікробіоценозу у пацієнтів з проявами ГЕРХ, шляхом розрахунку показнику ступеню дисбіозу, який склав 1,93, що відповідає легкому ступеню дисбіозу у досліджуваних дітей, який, як правило, супроводжується розвитком запального процесу. Тому в ході виконання роботи були досліджені та вивчені основні маркери запалення, зокрема: активність еластази та вміст кінцевого продукту ПОЛ – МДА. Оскільки динаміка цих ферментів є індикатором ефективності лікування, а саме зниження активності еластази та вмісту МДА свідчать про позитивний протизапальний ефект препарату, який використовується в лікуванні, вони, в подальшому, використовувались у роботі як критерій ефективності запропонованого ЛПК у дітей з ГЕРХ. Розвиток запального процесу є підґрунтям розвитку ендотоксикозу та оксидативного стресу. Важливими показниками стану та зміни балансу антиоксидантно-прооксидантних систем є каталаза. Динаміка цього показника також є індикатором ефективності лікування пацієнтів з ГЕРХ. Зокрема підвищення рівня активності каталази на тлі зниження вмісту МДА свідчатимуть про антиоксидантну дію лікувально-профілактичного комплексу.

Усе вищесказане, а також результати проведеного експерименту слугувало підґрунтям для призначення пацієнтам дитячого віку з проявами ГЕРХ ЛПК з метою покращення у них стоматологічного статусу.

Пацієнтам основної та порівняльної груп проводили лікування ГЕРХ, згідно з призначенням гастроентеролога, в залежності від ступеню тяжкості рефлюкс-езофагіту: дієта, антациди, альгінати, інгібітори протонної помпи, блокатори H₂-гістамінорецепторів, прокінетики.

У групі порівняння призначалась стандартна схема профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей, яка включала зубну пасту Lacalut Basic, зубну щітку Lacalut Duo clean та ополіскувач для ротової порожнини Lacalut flora з попереднім навчанням догляду за порожниною рота.

Пацієнтам основної групи окрім базової стоматологічної терапії був призначений запропонований ЛПК, який проводили щодня наступним чином: пігулки Біотрит-плюс по 1 пігулці 3 рази на добу (НВА «Одеська біотехнологія», Україна) та Бактобліс по 1 пігулці 1 раз на добу розсмоктувати («Medico domus d.o.o.», Республіка Сербія); ополіскувач для порожнини рота 20 мл розчину Ремодента (3 г/100 мл води) 3 рази на добу (ТОВ «Київське фармацевтичне товариство», Україна); ввечері перші 10 днів порожнину рота обробляли мукозальним гелем «Остеовіт» (НВА «Одеська біотехнологія», Україна), другі 10 днів використовували гель «Біотрит-Дента» (НВА «Одеська біотехнологія», Україна).

Застосування ЛПК проводили протягом 20 днів, з подальшим контролем стоматологічного статусу до лікування, через 6, 12, 18, 24 місяці, а саме: були вивчені показники, які характеризують стан гігієни порожнини рота, розраховані приріст показника КПВз (ΔКПВз) у кожній групі досліджуваних дітей а також показник карієспрофілактичної ефективності (КПЕ) запропонованого ЛПК.

Згідно отриманим даним КПВз в основній групі був лише на 3,1 % вищий від групи порівняння до початку призначеного лікування. До того ж показники, характеризуючі стан гігієни порожнини рота, яка є одним із основних чинників розвитку стоматологічних захворювань, свідчили про

низький рівень гігієни ротової порожнини у досліджуваних дітей на початку лікування. Проте призначений ЛПК, завдяки збільшеному показнику Δ КПВз у дітей групи порівняння, який склав 0,22 проти 0,12 в основній групі, практично урівняв КПВз в обох групах дітей. Важливим етапом проведеного дослідження було вивчення віддалених результатів лікування. Аналіз отриманих результатів показав збільшення показника Δ КПВз наприкінці 1, 1,5 та 2 років спостереження як в основній групі так і в групі порівняння, проте у дітей групи порівняння він був вдвічі більшим в кінці кожного з вказаних термінів, тому і показник КПВз у групі порівняння був вищим ніж в основній групі, що в свою чергу свідчило про ефективність призначеного ЛПК. На користь проведеного лікування говорить також розрахований нами показник карієспрофілактичної ефективності (КПЕ), який склав 53,72%, в сучасній стоматологічній практиці він використовується з метою оцінки призначених лікувально-профілактичних заходів. Слід також зазначити, що спостерігалась позитивна динаміка у стані гігієни ротової порожнини в обох групах досліджуваних дітей, що зайвий раз підтверджує важливість дотримання правил стандартної схеми профілактики основних стоматологічних захворювань.

Найбільш розповсюджена стоматологічна патологія у дітей з ГЕРХ, за даними, отриманими під час обстеження, гінгівіт - 97,78 %, в той же час успіх у проведенні лікувально-профілактичних заходів в стоматології в певній мірі залежить від стану гігієни порожнини рота та тканин пародонту, а особливо у пацієнтів з проявами ГЕРХ. На початку лікування показник РМА, який характеризує ступінь запального процесу в ротовій порожнині, у досліджуваних дітей становив: в групі порівняння - 42,25 %, в основній групі - 41,20 %, що відповідало середньому ступеню запалення.

Проведене лікування призвело до зниження показнику РМА в обох групах досліджуваних дітей: в основній на 78, 35%, в групі порівняння на 75,79 %. Однак, через 1,5 року після завершення лікування вищевказаний

показник збільшився, а отже підвищився ступінь запалення тканин порожнини рота, в групі порівняння він склав 31,12 %, що відповідає середньому ступеню запалення ясен, проте в основній групі РМА становив 13,31 %, тому діагностувався легкий ступінь запалення. Отриманий результат свідчить про пролонгований ефект запропонованого ЛПК.

Вивчення динаміки швидкості саливації у досліджуваних дітей не показав достовірних відмінностей між двома групами, в обох вона була підвищеною. Проведене лікування та профілактика, як в основній так і в групі порівняння, мали позитивний ефект, проте в основній групі наприкінці 1,5 річного спостереження швидкість слиновиділення так і не досягло фізіологічних меж, що цілком виправдано, адже чинником гіперсаливації у дітей з проявами ГЕРХ є гіперацидний стан, який корегується відповідним лікуванням, призначеним гастроентерологом.

Одним із чинників стоматологічних захворювань, зокрема у пацієнтів з проявами ГЕРХ, є зниження мінералізуючої властивості змішаної слини, на яку, зокрема, впливає рН ротової рідини, а також вміст неорганічних фосфатів та іонізованого кальцію в ній. На початку лікування діагностувалось зниження мінералізуючої властивості змішаної слини в обох групах досліджуваних дітей, що підтверджувалось підвищенням показника Δ pH та низькими значеннями вмісту неорганічних фосфатів та іонізованого кальцію слини.

Враховучи вищезазначене було проведено дослідження стану кісткового метаболізму з метою виявлення порушення загальної мінералізації кісткової тканини за допомогою ультразвукового денситометра. Проте не було виявлено статистично значущих відмінностей показників денситометрії в обох групах, до того ж їх середні значення знаходились у межах фізіологічної норми, а отже загальна мінералізація кісткової тканини не страждала.

Проведені лікувально-профілактичні заходи значно покращили мінералізуючу властивість слини, про що свідчили зниження Δ pH в основній

групі на 62,2 %, а в групі порівняння на 11,8 %, а також підвищення вмісту неорганічних фосфатів в групі порівняння на 16,7 %, тоді як в основній на 69,7 % та вмісту іонізованого кальцію в групі порівняння на 35,2 %, а в основній групі в 2 рази. Однак, через 1,5 року після завершення лікування в обох групах досліджуваних дітей мінералізуюча властивість змішаної слини погіршилась: в групі порівняння усі вищеописані показники повернулись до вихідних значень, а от в основній групі ΔpH у 2 рази був більшим за норму, тоді як вміст неорганічних фосфатів на 46,3 %, а іонізованого кальцію на 74,2 % перевищував вихідні значення.

Призначений ЛПК мав позитивний ефект на стан мікробіоцинозу, це пояснюється тим фактом, що якщо на початку лікування не було виявлено достовірних відмінностей активності лізоциму та уреазі основної та групи порівняння, то в кінці в основній групі активність лізоциму підвищилась на 52,5 %, а в кінці 1,5 річного строку спостереження була на 39,8 % вища від вихідних показників, щодо активності уреазі то вона знизилась на 67,3 % наприкінці лікування і була на 52,7 % нижча від вихідного значення, на відміну від цього в групі порівняння не відбулось значущих змін вищезазначених показників, що свідчить про ефективність лікувально-профілактичних заходів проведених в основній групі.

Враховуючи той факт, що у дітей з ГЕРХ було виявлено дисбіоз ротової порожнини легкого ступеню, який як правило супроводжується розвитком запального процесу, а жоден запальний процес не проходить без розвитку ендотоксикозу та оксидативного стресу, запропонований ЛПК включав препарати з протизапальною та антиоксидантною дією, які сприяли підвищенню адаптогенних можливостей організму та мали детоксикаційну властивість. З метою оцінки ефективності проведених лікувально-профілактичних заходів було досліджено динаміку маркерів запалення (активність еластази та вмісту кінцевого продукту ПОЛ – МДА) та показників антиоксидантного захисту (активність каталази).

Еластаза є найбільш потужним протеолітичним ферментом, саме нейтрофільна еластаза відіграє роль у запальних процесах та їх діагностиці. Зниження активності еластази та вмісту МДА свідчать про позитивний протизапальний ефект препарату, який використовується в лікуванні, окрім того МДА є показником прооксидантної системи організму. На початку лікування активність еластази у дітей з проявами ГЕРХ склав $1,26 \pm 0,07$ мк-кат/л, а МДА - $0,36 \pm 0,03$ ммоль/л. Аналізуючи результати, отримані після проведеного лікування, було виявлено достовірне зниження як активності еластази (на 82,4%) так і вмісту МДА (вдвічі) в основній групі, що свідчить на користь призначеного ЛПК та підтверджує його ефективність. До того ж через 1,5 року в основній групі дітей з проявами ГЕРХ, вищезазначені показники, які характеризують стан запального процесу, були нижчими від вихідного стану: активність еластази на 69,9 %, вміст МДА на 76,2 %, а отже призначене лікування має пролонговану протизапальну дію. На відміну від цього стандартна схема профілактики основних стоматологічних захворювань, яка була проведена у дітей групи порівняння, наприкінці лікування мала незначний протизапальний ефект, що підтверджувалось отриманими результатами дослідження: активність еластази знизилась на 14,4 %, вміст МДА – на 9,7 %. А через 1,5 року вищезазначені показники у дітей групи порівняння повернулись до вихідних значень.

Важливими показниками стану та зміни балансу антиоксидантно-прооксидантних систем є каталаза, а також МДА. Каталаза - фермент класу оксиредуктаз, активність якого є одним із прогностичних тестів інтенсивності ендотоксикозу, у дітей з проявами ГЕРХ становила $0,118 \pm 0,007$ мк-кат/л на початку лікування. Підвищення рівня активності каталази на тлі зниження вмісту МДА свідчатимуть про антиоксидантну дію ЛПК та є індикатором ефективності лікування пацієнтів з ГЕРХ. Вивчення та аналіз результатів, отриманих по закінченню призначеного лікування, свідчили про антиоксидантний ефект запропонованого ЛПК. Такий висновок

був зроблений на підставі того, що активність каталази в основній групі після проведеного лікування підвищилась на 55,5%. Через 1,5 року у пацієнтів основної групи активність каталази був на 36% вищий від показника, отриманого на початку лікування. Таким чином, хоча призначений ЛПК має пролонговану дію, доцільним є регулярне проведення вищезазначених заходів. На відміну від основної групи в групі порівняння, в якій застосовувалась стандартна схема профілактики основних стоматологічних захворювань, наприкінці лікування відбулось достовірне підвищення активності каталази на 26,5 % на тлі зниження вмісту МДА на 9,7 %. Проте через 1,5 року у пацієнтів групи порівняння активність каталази стала нижчою за вихідне значення на 4,1 %, що свідчить про недостатність використання стандартна схема профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей з проявами ГЕРХ.

Підводячи підсумок, слід зазначити, що аналіз динаміки показників клінічного, інструментального та лабораторного методів дослідження основних стоматологічних захворювань у дітей з проявами ГЕРХ, свідчить про ефективність запропонованого ЛПК із застосуванням препаратів з протизапальною та антиоксидантною дією, які сприяли підвищенню адаптогенних можливостей організму та мали детоксикаційну властивість, особливо при умові тривалого та ретельного застосування.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено експериментальне, генетичне та клінічно-лабораторне обґрунтування та науково-практичне рішення актуального завдання сучасної стоматології, пов'язаного з підвищенням ефективності лікування та профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей з проявами ГЕРХ шляхом призначення лікувально-профілактичного комплексу із застосуванням препаратів з антибактеріальною, ремінералізуючою, протизапальною та антиоксидантною дією.

1. В результаті клінічного обстеження пацієнтів дитячого віку (12 – 16 років) карієс зубів та його ускладнення було виявлено у 111 дітей з 148 дітей, що складає 74,8 %, з яких у 15 дітей спостерігався множинний карієс (КПВз більше 8), що становило 10,1 %, і лише 37 дітей мали інтактний зубний ряд (25,2 %). Окрім того легкий ступінь запалення ясен у дітей зустрічався у 59,4 % випадків (76 дітей), середній ступінь – 29,7 % (38 дітей), тяжкий ступінь – 10,9 % (15 дітей), що свідчить про високий рівень захворюваності твердих та м'яких тканин порожнини рота у пацієнтів дитячого віку.

2. В результаті проведеного генетичного дослідження було виявлено наступне:

- серед досліджуваних пацієнтів за поліморфізмом С-634G гену VEGF 40 % дітей з ГЕРХ мають алель С, який є генетичним фактором ризику захворювань пародонту;
- 40 % дітей з ГЕРХ, які мають алель А в гетерозиготній формі поліморфізму 2092G>А гену COL3A1 схильні до більш високої чутливості щодо ГЕРХ та до карієсу високої інтенсивності а також до захворювань пародонту;
- в дослідній групі пацієнтів недосконалий амелогенез (поліморфізм Т>С rs946252 гену AMELX) виявлений у 50 %, до того ж 20 % були носіями мінорного гомозиготного функціонально неповноцінного

генотипу C/C, що призводить до глибокого ураження твердих тканин зубів;

- 10 % дітей з ГЕРХ, які мали гетерозиготну форму функціонально неповноцінного алеля Т гену DSPP (g.49C>T) схильні до некаріозних уражень твердих тканин зубів.

3. Встановлено, що найбільш розповсюдженою стоматологічною патологією у дітей з ГЕРХ є гінгівіт (97,78 %) та карієс (80 %) на тлі низького рівня гігієни порожнини рота. Так 57,78 % дітей з ГЕРХ мали незадовільний стан гігієни порожнини рота, 28,89 % - поганий і лише 13,33 % - задовільний. про це свідчили індекси Silness-Loe та Stallard, які знаходились у межах «2» у дітей з ГЕРХ, а це в свою чергу означає, що кількість та розмір зубної бляшки у них достатньо великий. Окрім того, у дітей з ГЕРХ збільшене мікробне обсіменіння порожнини рота на тлі зниженої активності лізоциму на 26,6 % та збільшеної активності уреаз на 41,7 %, що кореспондується з отриманим показником СД у дітей з ГЕРХ, який дорівнював 1,93 та відповідав легкому ступеню дисбіозу. Вищесказане свідчить про підвищений ризик виникнення та розвитку карієса у дітей з ГЕРХ.

4. Було виявлено зниження мінералізуючої властивості змішаної слини у дітей з проявами ГЕРХ, яке зумовлене тим фактом, що середній показник ΔрН у дітей з ГЕРХ був $0,33 \pm 0,02$, а вміст неорганічних фосфатів та іонізованого кальцію слини знаходились на нижній границі фізіологічної норми.

5. Дослідження стану кісткового метаболізму у дітей з проявами ГЕРХ, з метою виявлення порушення загальної мінералізації кісткової тканини за допомогою ультразвукового денситометра, не виявило статистично значущих відмінностей, усі показники знаходились у фізіологічних межах.

6. Згідно результатам експериментальних досліджень встановлено, що моделювання рефлюксної хвороби у щурів призводить до розвитку каріозного процесу, порушенню активності фосфатаз пульпи з посиленням

процесів демінералізації твердих тканин зубів, сприяє розмноженню умовно-патогенної флори, інтенсифікації запалення та ПОЛ в тканинах ясен, пригнічує антимікробний та антиоксидантний захист, індукує запалення та активацію ПОЛ в організмі тварин в цілому. Призначення запропонованого лікувально-профілактичного комплексу попереджало порушення активності активності фосфатаз пульпи зубів, підвищувало ступінь антиоксидантного та антимікробного захисту в тканинах ясен, пригнічувало ріст умовно-патогенної флори в ротовій порожнині, а тому є перспективним методом лікування та профілактики основних стоматологічних захворювань на тлі рефлюксної хвороби.

7. Призначений лікувально-профілактичний комплекс, який включав застосування препаратів з протизапальною та антиоксидантною дією, що сприяли підвищенню адаптогенних можливостей організму та мали детоксикаційну властивість призвів до:

- позитивної динаміки показників стану гігієни порожнини рота (показник РМА на початку лікування складав в основній групі 41,20 %, що відповідало середньому ступеню запалення, через 1,5 року після лікування - 13,31 %, що відповідає легкому ступеню);
- покращення мінералізуючої властивості змішаної слини (ΔpH по закінченню лікування в основній групі знизився на 62,2 %; вміст неорганічних фосфатів збільшився на 69,7 %, а іонізованого кальцію – у два рази);
- зниження активності еластази (на 82,4 %) та вмісту МДА (вдвічі), що свідчить про позитивний протизапальний ефект на препаратів; підвищення активності каталази (на 55,5 %), маркера антиоксидантного захисту, свідчить про антиоксидантну дію лікувально-профілактичного комплексу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Для підвищення ефективності лікування та профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей з проявами ГЕРХ рекомендовано:

1. Пацієнтам з проявами ГЕРХ після обстеження у гастроентролога та підтвердження діагнозу рекомендована консультація у лікаря-стоматолога.
2. Лікування ГЕРХ згідно призначенням лікаря-гастроентролога: дієта, фізичне навантаження, а, також, в залежності від ступеню тяжкості рефлюкс-езофагіту: антациди, альгірати, інгібітори протонної помпи, блокатори H₂-гістамінорецепторів, прокінетики. та лікування.
3. Призначення запропонованого лікувально-профілактичного комплексу:
 - Перорально пігулки Біотрит-плюс по 1 пігулці 3 рази на добу (НВА «Одеська біотехнологія», Україна) та Бактобліс по 1 пігулці 1 раз на добу розсмоктувати («Medico domus d.o.o.», Республіка Сербія)
 - Застосовували ополіскувач для порожнини рота 20 мл розчину Ремодента (3 г/100 мл води) 3 рази на добу (ТОВ «Київське фармацевтичне товариство», Україна);
 - Ввечері перші 10 днів порожнину рота обробляли мукозальним гелем «Остеовіт» (НВА «Одеська біотехнологія», Україна), другі 10 днів використовували гель «Біотрит-Дента» (НВА «Одеська біотехнологія», Україна).
4. Диспансерне спостереження у лікаря-стоматолога.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абубакирова К. Е. Атипичные варианты течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Вестник КазНМУ*. 2013. № 3 (2). С. 74–77.
2. Алгоритм дії лікаря при наданні медичної допомоги пацієнтам із гастроэзофагеальною рефлюксною хворобою. *Український медичний часопис*. 2014. № 2 (100). III/IV. С. 136–139.
3. Андреева Е. И. Перспективы сахароснижающей терапии в лечении больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне сахарного диабета 2 типа и ожирения. *Вестник новых медицинских технологий*. 2017 Т. 24, № 4. С. 73–78.
4. Апенченко Ю. С. Гастроэзофагеальный рефлюкс и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012. № 5. С. 89–95.
5. Арифуллина В. К. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у школьников. *Актуальные проблемы в абдоминальной патологии у детей: 14 конгресс детских гастроэнтерологов России, 13-15 марта 2007 г.: материалы*. М.: ИД «Медпрактика-М», 2007. С. 104–106.
6. Ахпаров Н. Н., Немилова Т. К., Каган А. В., Сулейманова С. Б. Современные подходы к диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2015. № 5. С. 15–20.
7. Бабаджанова М. Ш. Влияние *Helicobacter pylori* на клинико-эндоскопические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2009. Т. 8, № 2. С. 119–120.
8. Балаганский Д. А., Киргизов И. В., Кошель А. П., Хамматов Н. Р. Эндоскопическая диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2013 № 5. С. 31–35.

9. Баяхметова А. А., Жаханова С. Н. Особенности лечения быстро прогрессирующего глубокого кариеса. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2014. № 2-2. С. 112–115.
10. Безшейко В. Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: модификация образа жизни и фармакотерапия с позиций доказательной медицины. *Український медичний часопис*. 2013. № 3 (95). V/VI. С. 81–85.
11. Белоклицкая Г. Ф., Савченко Н. В., Пахомова В. А. Оценка эффективности комплексного подхода к лечению гиперестезии твердых тканей зубов разной этиологии, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, на основании изменения кислотно-щелочного гомеостаза ротовой жидкости полости рта. *Современная стоматология*. 2014. № 1 (70). С. 54.
12. Белоусов Ю. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в детском возрасте. *Здоров'я України*. 2005. № 5. С. 24–25.
13. Бельмер С. В., Приворотский В. Ф. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: отечественный рабочий протокол 2013 года. *Лечащий врач*. 2013. № 8. С. 66–71.
14. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко и др. Одесса: КП ОГТ, 2010. 16 с.
15. Бичков М. А., Магльована Г. М. Стиль життя та поширеність симптомів гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби у студентів. *Львівський медичний часопис*. 2015. Т. XXI, № 4. С. 38–42.
16. Бичков М. А., Яхницька М. М. Поширеність гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби за даними ендоскопічних досліджень. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2017. № 2. С. 38–43.
17. Білоклицька Г. Ф., Копчак О. В. Структурна характеристика твердих тканин зубів при гіперестезії дентину, що виникла на фоні

захворювань пародонта / Г. Ф. Білоклицька. *Український медичний часопис*. 2004. № 6 (44). С. 67–72.

18. Боброва В. І., Кошова А. О., Воробієнко Ю. І. Вікові особливості клінічного перебігу хронічної гастродуоденальної патології в дітей. *Перинатология и педиатрия*. 2013. № 2 (54). С. 73–77.

19. Боброва В. І., Прощенко Ю. І. Тютюнопаління та хронічна гастродуоденальна патологія у дітей. *Современная педиатрия*. 2015. № 6 (70). С. 74–78.

20. Богату С. И. Сочетанная патология: заболевания пародонта и гастродуоденальной зоны (обзор литературы). *Инновации в стоматологии*. 2017. № 3-4 (16). С. 40–46.

21. Бойко Т. В. Сучасні аспекти діагностики гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2017. № 2. С. 8–12.

22. Боярська Л. М., Іванова К. О., Скалозубова І. Б. Клініко-функціональні особливості гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей і підлітків. *Патологія*. 2012. № 1. С. 26–30.

23. Буторина Н. В. Патогенетические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017. Т. 19, №1. С.12–15.

24. Буторина Н. В., Вахрушев Я. М., Запруднов А. М. Роль ряда гормонов и состояния обмена коллагена в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. *Казанский медицинский журнал*. 2014. № 95 (1). С. 54–58.

25. Быков В. Л., Леонтьева И. В. Тканевые клеточные взаимодействия в слизистой оболочке полости рта при введении цитостатиков. *Морфология*. 2011. Т. 138, № 3. С. 7–14.

26. Бычкова Е. В., Козырев М. А. Мотивация врачей-стоматологов к реализации программ профилактики стоматологических заболеваний.

Актуальный вопросы профилактики стоматологических заболеваний: III Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, 19 мая 2017 г., Санкт-Петербург: материалы. СПб.: Изд-во С.-Петерб. ун-та, 2017. С. 136–138.

27. Вагнер В. Д., Нимаев Б. Ц. Профилактическая направленность деятельности врача-стоматолога общей (семейной) практики. *Институт стоматологии*. 2006. № 2 (31). С. 10.

28. Вахтангишвили Р. Ш., Кржечковская В. В. Гастроэнтерология: заболевания пищевода. Ростов н/Д.: Феникс, 2006. С. 174–207.

29. Видманова Т. А., Жукова Е. А., Сыресина О. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей. *Медицинский альманах*. 2010. № 4 (13). С. 229–234.

30. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в детском возрасте / Ю. П. Съемщикова, В. М. Шинкарева Л. В. Холмогорова и др. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016. № 4. С. 155–156.

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

32. Гаврилова О. А., Зюзькова С. А., Иванова О. В. Структура поражений поверхностей зубов кариозным процессом у детей, страдающих хроническими гастро-дуоденальными заболеваниями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2010. № 55 (2). С. 91–95.

33. Гализина О. А. Особенности лечения и профилактики начального кариеса и хронического катарального гингивита. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2013. № 2. С. 142–148.

34. Гализина О. А., Морозова С. И., Рязанова Е. А. Оценка эффективности влияния фитопрепарата для профилактики кариеса зубов на

динамику показателей ротовой жидкости. *Российский стоматологический журнал*. 2013. № 3. С. 26–30.

35. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) у детей / В. Ф. Приворотский, Н. Е. Луппова, Т. А. Герасимова и др. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011. № 1. С. 14–21.

36. Гири́н С. В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах. *Лабораторная диагностика*. 1999. № 4. С. 45–46.

37. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике: [справоч. пособие]. Изд. 3-е исп. и доп. Одеса: Екологія, **2005**. **616 с.**

38. Гришечкина И. А., Касий С. Н., Конуркин С. С. Оценка распространённости гастроэзофагеальной рефлюксной болезни среди студентов. *Омский научный вестник*. 2014. № 1 (128). С. 53–56.

39. Давыдова А. Н. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей школьного возраста при различных вегетативных нарушениях и пути их коррекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09. Волгоград, 2008. 24 с.

40. Делягин В. М., Мызин А. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей. *Практическая медицина*. 2008. № 7 (31). С. 51–54.

41. Делягин В. М., Уразбагамбетов А., Мызин А. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей. *Русский медицинский журнал*. 2013. № 14. С. 769.

42. Денисов А. Б. Слюнные железы. Слюна. М.: Изд-во РАМН, 2003. 131 с.

43. Дрогомирецька М. С. Патогенетичні принципи ортодонтичного лікування зубощелепних аномалій у дорослих при пародонтиті на фоні атеросклерозу та гіпоестрогенії: дис. ... д-ра мед. наук. Одеса, 2010. 334 с.

44. Елизарова В. М., Горелов А. В., Таболова Е. Н. Специфика пародонтального статуса у подростков с *Helicobacter pylori*-ассоциированной патологией желудочно-кишечного тракта. *Российский стоматологический журнал*. 2006. № 1. С. 12–15.

45. Ендоскопічна діагностика гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби / О. О. Крилова, Т. В. Майкова, В. М. Кутняк та ін. *Сучасна гастроентерологія*. 2016. № 6 (92). С. 109–118.

46. Еремин О. В., Лепилин А. В., Козлова И. В., Каргин Д. В. Коморбидность болезней пародонта и желудочно-кишечного тракта. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2009. Т. 5, № 3. С. 393–398.

47. Жихарева Н. С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей. *Медицинский совет*. 2013. № 3. С. 34–41.

48. Загорский С. Э. Частота типичных симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей старшего возраста и подростков Республики Беларусь, проживающих в различных условиях урбанизации. *Практическая медицина*. 2013. № 6 (75). С. 119–121.

49. Зайцев А. В., Ваценко А. В. Карлес – біологічний феномен. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*. 2009. № 9 (3 (27)). С. 185–187.

50. Зак М. Ю. Гастроканцеропревенція у хворих на рефлюкс-гастрит: роль та місце урсодезоксихолевої кислоти. *Здоров'я України*. 2015. Травень. С. 28–29.

51. Закиров И. И., Сафина А. И. Респираторные проявления гастроэзофагеального рефлюкса у детей. *Вестник современной клинической медицины*. 2016. Т. 9, вып. 2. С. 46–52.

52. Запруднов А. М., Григорьев К. И. Современные особенности подростковой гастроэнтерологии. *Педиатрия*. 2011. № 2. С. 6–13.

53. Зверева С. И., Еремина Е. Ю. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. *Медицинский алфавит. Гастроэнтерология*. 2013. № 2. С. 4–8.

URL: <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/6542> (дата доступа: 04.05.2014).

54. Звягинцева Т. Д., Шаргород И. И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и щелочной рефлюкс: механизмы развития и тактика лечения. *Гастроэнтерология*. 2016. № 4 (62). С. 21–25.

55. Зубаренко О. В., Кравченко Т. Ю. Сучасний погляд на гастроэзофагеальну рефлюксну хворобу у дітей. *Перинатология и педиатрия*. 2013. № 1 (53). С. 114–122.

56. Зыкеева С. К., Билисбаева М. О. Лечение кариеса зубов у детей и подростков. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2017. № 3. С. 156–161.

57. Иноземцева О. В. Профилактика кариеса зубов методом глубокого фторирования. *Наука и здравоохранение*. 2013. № 6. С. 89–90.

58. К вопросу о патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и операции антирефлюкса / А. А. Залевский, М. И. Гульман, П. А. Самоотесов и др. *Сибирский медицинский журнал*. 2001. № 4. С. 43–46.

59. Камалова А. А., Булатов В. П. Тяжелая гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей. *Практическая медицина*. 2014. № 9 (85). С. 72–75.

60. Каськова Л. Ф., Марченко К. В. Зміна рівня активності лізоциму та уреазі ротової рідини в дітей у процесі профілактичних заходів. *Український стоматологічний альманах*. 2012. № 2. С. 97–99.

61. Кешав С. Наглядная гастроэнтерология: учеб. пособие / под ред. В. Т. Ивашкина; пер. с англ. С.В. Демичева. М.: ГЭОТАР Медиа, 2005. С. 15.

62. Кішко Н. Ю. Корекція порушень вегетативного гомеостазу у дітей з гастроэзофагеальним рефлюксом. *Педіатрія, акушерство і гінекологія*. 2003. № 4. С. 17–20.

63. Козловский А. А., Лозовик С. К., Покульневич Н. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей (обзор литературы). *Проблемы здоровья и экологии*. 2011. № 2 (28). С. 7–12.
64. Коротич Н. Н., Лохматова, Н. М., Ващенко, И. Ю. Обоснование необходимости эндогенного назначения препаратов кальция для профилактики кариеса зубов у детей. *Світ медицини та біології*. 2014. № 1 (43). С. 176–180.
65. Кочуева М. Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: к вопросу о повышении эффективности терапии. *Український медичний часопис*. 2015. № 3. С. 59–62.
66. Крючко Т. О., Несіна І. М., Пода О. А., Коленко І. О. Оптимізація протоколу лікування дітей із гастроэзофагеальною рефлюксною хворобою. *Здоровье ребенка*. 2016. № 2. С. 23–28.
67. Курдиш Л. Ф. Результаты впровадження методу лікування і профілактики множинного карієсу зубів на основі клінічного спостереження. *Український стоматологічний альманах*. 2013. № 2. С. 70–73.
68. Лебеда В. Ф., Ясинский О. Р. Остеопатии у детей с хроническим гастродуоденитом. *Педиатрия, акушерство и гинекология*. 2000. № 2. С. 29–31.
69. Левин М. Д., Коршун З., Мендельсон Г. Патологическая физиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Гипотеза (обзор литературы). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013. № 5. С. 72–88.
70. Левин М. Я., Орехова Л. Ю., Стюф И. Ю., Нейзберг Д. М. Клинико-иммунологические и микробиологические параллели в течении хронического генерализованного пародонтита и язвенной болезни желудка. *Стоматология*. 2006. № 6. С. 22–26.
71. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков. Одесса: КП ОГТ, 2005. 74 с.

72. Левицкий А. П., Волянский Ю. Л., Скидан К. В. Пребиотики и проблема дисбактериоза. Харьков: ЭДЕНА, 2008. 100 с.
73. Левицкий А. П., Макаренко О. А., Демьяненко С. А. Методы экспериментальной стоматологии: учеб. пособие. Симферополь, ООО «Изд-во Тарпан», 2018. 78 с.
74. Левицкий А. П., Макаренко О. А., Россаханова Л. Н. Саливация у здоровых лиц разного возраста и у стоматологических больных. *Вісник стоматології*. 2005. № 2 (спец. выпуск). С. 7–8.
75. Левицкий А. П., Марченко А. И., Рыбак Т. Л. Сравнительная характеристика трех методов определения фосфатаз слюны человека. *Лабораторное дело*. 1973. № 10. С. 624–625.
76. Левицкий А. П., Стефанов А. В. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов: метод. рекомендации. Киев: ГФЦ, 2002. 15 с.
77. Левицкий А. П., Макаренко О. А., Ходаков І. В., Зеленина Ю. В. Ферментативний метод оцінки стану кісткової тканини. *Одеський медичний журнал*. 2006. № 3. С. 17–21.
78. Леонтьев В. К., Кисельникова Л. П. Детская терапевтическая стоматология. М.: 2010. 415 с.
79. Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей с юношеским артритом / Т. М. Бзарова, П. Л. Щербаков, Е. И. Алексеева и др. *Вопросы современной педиатрии*. 2007. № 6 (4). С. 17–22.
80. Личковська О. Л. Гастроезофагеальний рефлюкс у дітей раннього віку: диференційна діагностика та лікування. *Сучасна гастроентерологія*. 2016. № 1 (87). С. 21–27.
81. Лукина Г. И. Морфофункциональные особенности слизистой оболочки полости рта у больных с заболеваниями органов пищеварения: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. 242 с.
82. Лукина Г. И., Крихели Н. И., Иванникова А. В., Гиоева Ю. А. Субъективные, функциональные и микробиологические параметры

состояния рта у пациентов с кислым и слабокислым характером рефлюктата. *Стоматология*. 2018. № 97 (3). С. 23–29. URL: <https://doi.org/10.17116/stomat201897323>

83. Лучинський М. А., Рожко В. І. Особливості перебігу карієсу зубів у дітей із захворюваннями шлунково-кишкового тракту. *Клінічна стоматологія*. 2016. № 4. С. 66–69.

84. Лярская Н. В. Современные аспекты этиологии, патогенеза и клиники гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2008. Т. 7, № 2. С. 25–32.

85. Лярская Н. В. Современные методы диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2008. Т. 7, № 1. С. 74–81.

86. Маев И. В., Андреев Д. Н., Гончаренко А. Ю., Дичева Д. Т. Ингибиторы протонной помпы как основа лечения кислотозависимых заболеваний. *Справочник поликлинического врача*. 2013. № 7–8. С. 12–14.

87. Макаренко О. А. Как защитить костную ткань. Одесса: КП «Одесская городская типография», 2013. 52 с.

88. Марушко Ю. В., Тодика Ю. І., Полковниченко Л. М. Корекція порушень моторно-евакуаторної функції шлунка у дітей. *Современная педиатрия*. 2013. № 5. С. 162–166.

89. Маслак Е. Е., Матвиенко Н. В., Кривцова Д. А., Казанцева Н. Н. Минимально инвазивный подход к лечению кариеса постоянных зубов у детей. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2016. № 3 (59). С. 96–99.

90. Маянский А. Н., Салина Е. В. Адгезивные реакции буккальных эпителиоцитов на *S. Albicans* у детей с бронхиальной астмой и хроническим гастродуоденитом. *Педиатрия*. 2002. № 3. С. 41–43.

91. Медютова О. Г., Недосеко В. Б., Николаев Н. А., Калугина М. С. Новые возможности оценки и прогноза развития кариеса у детей пубертатного возраста. *Институт стоматологии*. 2005. Т. 2, № 27. С. 46–49.
92. Методология выбора безопасных и эффективных лечебно-профилактических средств при кариесе и воспалительных заболеваниях пародонта / О. И. Олейник, К. Э. Арутюнян, И. А. Беленова и др. *Вестник новых медицинских технологий*. 2011. Т. XVIII, № 2. С. 210–215.
93. Милосердова К. Б., Зайцева О. В., Кисельникова Л. П., Царёв В. Н. Кариес раннего детского возраста: можно ли предупредить? *Вопросы современной педиатрии*. 2014. № 13 (5). С. 76–79.
94. Мирсалихова Ф. Л. Развитие кариесогенной ситуации в полости рта у детей младшего школьного возраста. *Актуальный вопросы профилактики стоматологических заболеваний: III Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, 19 мая 2017 г., Санкт-Петербург: материалы*. СПб.: Изд-во С.-Петерб. ун-та, 2017. С. 42–48.
95. Мирсалихова Ф. Л., Абдиримова Г. И., Ахмедова Г. М. Влияние минерализующего потенциала ротовой жидкости на уровень кариесрезистентности эмали зубов. *Актуальный вопросы профилактики стоматологических заболеваний: III Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, 19 мая 2017 г., Санкт-Петербург: материалы*. СПб.: Изд-во С.-Петерб. ун-та, 2017. С. 125–126.
96. Мкртчян З. Г. Методы и средства эрадикации *Helicobacter pylori* в ротовой полости. *Новый армянский медицинский журнал*. 2011. Т. 5, № 3. С. 41–45.
97. Модель прогноза течения кариеса у детей / Д. А. Кузьмина, В. П. Новикова, Н. В. Шабашова и др. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2011. № 3. С. 26–33.
98. Молофеева В. А. Профилактика кариеса у детей разного возраста. *Проблемы стоматологии*. 2012. № 3. С. 59–61.

99. Мосеева М. В., Белова Е. В. Взаимосвязь кариеса с эрозивным гастродуоденитом и язвенной болезнью. *Казанский медицинский журнал*. 2011. № 92 (2). С. 191–193.
100. Мосеева М. В., Белова Е. В., Вахрушев Я. М. *Helicobacter pylori* в развитии кариеса зубов. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010. № 2. С. 19–21.
101. Мухаметова Е. М., Эрдес С. И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: эпидемиология, диагностические критерии, прогноз. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010. Т. 20, № 1. С. 75–81.
102. Мухаметова Е. М., Эрдес С. И. Оценка эффективности различных схем терапии на основе ингибиторов протонной помпы при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015. Т. 94, № 6. С. 39–45.
103. Несіна І. М. Оцінка якості життя дітей з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою. *Здоровье ребенка*. 2017. Т. 12, № 5. С. 580–584.
104. Новикова В. П., Гузеева О. В., Кузьмина Д. А. Патология костной ткани у детей с хроническим гастродуоденитом. Современное состояние вопроса. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2011. № 2–3. С. 19–22.
105. Новикова В. П., Гузеева О. В., Кузьмина Д. А. Хронический гастрит и патология костной ткани у детей. *Врач-Аспирант*. 2011. Т. 47, № 4.1. С. 248–257.
106. Новикова В. П., Шабалов А. М. Состояние полости рта у пациентов с гастроезофагеальной рефлюксной болезнью. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2009. № 1. С. 25–28.
107. Обухов Ю. А. Локальные и системные процессы, влияющие на развитие кариеса у детей (обзор литературы). *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2015. № 2. С. 63–66.

108. Околоков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов. М., 2003. С. 19–23.
109. Октисюк Ю. В., Рожко М. М. Особенности кристаллизации ротовой жидкости у детей при кариесе зубов с учетом климато-географических условий их проживания. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. Вип. 3, Т. 2 (111). С. 374–378.
110. Осипова Ю. Л., Булкина Н. В. Оценка эффективности эрадикационной терапии у больных воспалительными заболеваниями пародонта на фоне хронического геликобактерного гастрита. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011. Т. 7, № 1. Приложение. С. 282–284.
111. Особенности состояния тканей пародонта у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori* / С. Д. Арутюнов, И. В. Маев, Н. В. Романенко и др. *Пародонтология*. 2005. № 3. С. 30–33.
112. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / Т. Г. Завикторина, Е. В. Стрига, Ю. Б. Соколова и др. *Лечащий врач*. 2008. № 7. С. 88–89.
113. Особенности течения рефлюкс-эзофагита у детей и подростков на фоне лечения сопутствующей стоматологической патологии / А. М. Шабалов, В. П. Новикова, Д. А. Кузьмина и др. *Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: VII рос. конгр., 21–23 окт. 2008 г., Москва. М., 2008. С. 60.*
114. Особенности формирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / Н. В. Басалаева, Ю. С. Апенченко, А. Ф. Виноградов и др. *Вестник новых медицинских технологий*. 2012. Т. XIX, № 2. С. 145–148.
115. Островский О. В., Храмов В. А., Попова Т. А. Биохимия полости рта: учеб. пособие / под ред. О. В. Островского. Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2010. 184 с.

116. Оценка организационных мероприятий, направленных на снижение заболеваемости детей кариесом / А. А. Смолина, В. В. Кунин, Ж. В. Вечеркина и др. *Вестник новых медицинских технологий*. 2017. № 24 (2). С. 172–177.

117. Оценка эффективности применения кальцийсодержащих препаратов в программе профилактики кариеса зубов / А. А. Кунин, И. А. Беленова, А. Ю. Скорынина и др. *Вестник новых медицинских технологий*. 2012. Т. XIX, № 2. С. 226–227.

118. Павленко Н. В. Сочетанная патология пищевода и гастродуоденальной зоны у детей: смена приоритетов / Н. В. Павленко, И. Г. Солодовниченко, К. В. Волошин и др. *Перинатология и педиатрия*. 2013. № 4 (56). С. 85–88.

119. Пасечников В. Д., Ивахненко О. И., Слинько Е. Н., Ковалева Н. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с атипичными клиническими проявлениями. *Геден Рихтер в СНГ*. 2000. № 3. С. 36–40.

120. Петрова А. П., Лепилин А. В., Суетенков Д. Е. Эффективность дифференцированного подхода к проведению лечебно-профилактических мероприятий у детей с гастродуоденальной патологией. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2003. № 3–4. С. 13.

121. Петрова А. П., Суетенков Д. Е. Комплексная профилактика кариеса у детей с гастродуоденальной патологией. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011. Т. 7, № 1. Приложение. С. 216–219.

122. Поворознюк В. В., Мазур И. П. Костная система и заболевания пародонта. Киев, 2003. 446 с.

123. Превентивна терапія і профілактика карієсу зубів сучасні тенденції / Н. О. Савичук, І. О. Трубка, Л. В. Корнієнко та ін. *Український стоматологічний альманах*. 2013. № 5. С. 126–130.

124. Рейзвих О. Э., Шнайдер С. А., Нонева Н. О. Взаимосвязь частоты стоматологических заболеваний с уровнем соматического здоровья детей (обзор литературы). *Инновации в стоматологии*. 2014. № 3 (5). С. 125–133.

125. Русакова Е. Ю., Алексеева Е. О., Железная А. П. Результаты стоматологической диспансеризации детей с гастродуоденальной патологией в Приморском крае. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015. № 5. С. 41–51.

126. Сайгитов Р. Т. Эзомепразол в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей и подростков. *Вопросы современной педиатрии*. 2008. Т. 7, № 4. С. 132–135.

127. Сатыбаева Р. Т. Связь гастроэзофагеального рефлюкса с респираторными симптомами у детей. *Здоровье Казахстана третьего тысячелетия*. 2013. № 5 (16). С. 6–7.

128. Сафронова С. В., Мельник В. М. Кариес зубов у детей сотягощенным перинатальным периодом и кислотозависимыми заболеваниями ассоциированными с *Helicobacter pylori*. *Актуальные вопросы современной стоматологии: конф., посвящ. 75-летию Волгогр. гос. мед. ун-та, 45-летию каф. терапевт. стоматологии и 40-летию каф. ортопед. стоматологии: материалы / под общ. ред. В.И. Петрова*. Волгоград: ООО «Бланк», 2010. 248 с.

129. Семенюк Л. А., Санникова Н. Е. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и Нр-ассоциированный хронический гастрит у детей и подростков. *Альманах клинической медицины*. 2006. № 14. С. 101–107.

130. Семикина Т. М., Куницына М. А., Кашкина Е. И., Жукова Е. В. Комплексная оценка риска и механизмов развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне ожирения. *Практическая медицина*. 2018. № 2 (113). С. 41–46.

131. Серебровская Н. Б., Шумейко Н. К. Оценка состояния полости рта у детей с ГЭРБ. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2006. № 1–2.

С. М139 (Санкт-Петербург – Гастро-2006: 8-й междунар. славяно-балт. форум: материалы).

132. Середа Н. Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. *Сибирский медицинский журнал*. 2014. № 4. С. 133–139.

133. Симон А. Патогенетическая роль соляной кислоты при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2008. № 2. С. 55–58.

134. Сирак С. В., Быков И. М., Сирак А. Г., Аكوпова Л. В. Профилактика кариеса и воспалительных заболеваний пародонта с использованием зубных эликсиров. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013. № 6 (141). С. 166–169.

135. Соболева И. В. Использование препаратов, содержащих хлоргексидин, в практике гигиениста стоматологического. *Пародонтология*. 2009. № 3 (52). С. 76–77.

136. Состояние слизистой оболочки ротовой полости, твердых тканей зуба и минеральной плотности костной ткани у подростков с хроническим гастродуоденитом / А. Ю. Щербакова, М. В. Иванова, Д. А. Кузьмина и др. *Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого*. 2014. № 78. С. 101–104.

137. Спасова Т. Е., Григорьева Е. В. Гендерные особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2015. № 2 (102). С. 38–41.

138. Спасова Т. Е., Хитрихеев В. Е., Батудаева Т. И., Соктоева Б. В. Факторы риска развития внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017. № 2 (6). С. 17–20. URL: https://doi.org/10.12737/article_5a0a7e8b546824.43326346

139. Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г. Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977. С. 66–68.

140. Старец Е. А., Трухальская В. В. Использование рефлюкс-анкеты для скрининговой диагностики патологического гастроэзофагеального рефлюкса у детей. *Перинатология и педиатрия*. 2014. № 4. С. 54–56. DOI:10.15574/PP.2014.60.54.

141. Старец Е. А., Трухальская В. В. Этапная диагностика патологического гастроэзофагеального рефлюкса у детей. *Здоровье ребенка*. 2015. № 4. С. 47–50.

142. Стоматологические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И. В. Маев, Г. М. Барер, Г. А. Бусарова и др. *Клиническая медицина*. 2005. № 11. С. 33–38.

143. Тарасова Л. В., Трухан Д. И. Изжога – актуальные аспекты дифференциальной диагностики и лечения. *Медицинский альманах*. 2013. № 1 (25). С. 91–95.

144. Титгат Г. Патогенез гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология*. 2004. № 5. С. 5–11.

145. Ткач С. М. Европейские и американские рекомендации по лечению ГЕРХ: практические уроки. *Здоров'я України*. 2009. № 6/1. С. 20.

146. Ткач С. М. Особенности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при недостаточной эффективности ингибиторов протонной помпы. *Сучасна гастроентерологія*. 2017. № 1 (93). С. 71–79. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/SGastro_2017_1_12.

147. Ткач С. М. Современные возможности повышения эффективности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Гастроентерологія*. 2014. № 2 (52). С. 82–88.

148. Трифонов В. Д. Ионный состав слюны как показатель моторных нарушений в верхних отделах ЖКТ у детей. *Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: 10-й Конгресс гастроэнтерологов России*. 19–21 марта 2003 г. Москва. М., 2003.

149. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская и др. Киев: ГФЦ, 2007. 23 с.

150. Хаустова Г. Г., Банина Т. В., Мухина Ю. Г., Щеплягина Л. С. Дефицит кальция и витамина Д при хронических заболеваниях желудка и тонкой кишки. *Доктор.ру: электронный журнал*. 2008. № 1. С. 14–18.

151. Цветкова Л. Н., Хутиева М. С., Цветков П. М. Факторы риска и профилактика формирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2015. Т. 94, № 6. С. 8–12.

152. Цирдава Г. Ю., Лукоянова Г. М., Шеляхин В. Е. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей и ее хирургическое лечение. *Медицинский альманах*. 2008. № 2. С. 81–84.

153. Чернобровий В. М., Мелашенко С. Г., Ксенчин О. О. Гастрозофагеальна рефлюксна хвороба: функціональна діагностика, вибір інгібіторів протонної помпи та оцінка ефективності їх кислотосупресивної дії. *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 3 (83). С. 50–58.

154. Чуйкин С. В., Баширова Т. В. Оптимизация лечения гингивита и пародонтита у больных с язвенной болезнью желудка, ассоциированной с *Helicobacter pylori* инфекцией. *Современные проблемы науки и образования*. 2011. № 6. С. 60. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5239> (дата доступа: 29.10.2020).

155. Шадрин О. Г. Педиатрические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Здоров'я України*. 2009. № 6/1. С. 11.

156. Шадрин О. Г., Платонова Е. М. Клинико-патогенетические параллели гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдрома раздраженного кишечника у детей. *Перинатология и педиатрия*. 2013. № 2. С. 69–72.

157. Шаймиева Н. И. Индикаторы мониторинга программ профилактики кариеса зубов. *Практическая медицина*. 2014. № 9 (85). С. 164–167.
158. Шаковец Н. В. Оценка эффективности лечения кариеса зубов у детей раннего возраста. *Медицинские новости*. 2016. № 4. С. 76–80.
159. Швець І. Є. Лікування генералізованого пародонтиту у хворих на хронічні запальні процеси шлунково-кишкового тракту з використанням мінеральної води курорту Моршин: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.22. Львів. 2015. 177 с.
160. Шишко В. И., Петрулевич Ю. Я. Гастрозофагеальная рефлюксная болезнь: классификация, клиника, диагностика, принципы лечения (обзор литературы, часть 2). *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2015. № 2. С. 15–23.
161. Щербаков П. Л. Гастрозофагеальная рефлюксная болезнь у детей. *Болезни органов пищеварения*. 2007. Т. 9, № 2. С. 42–47.
162. Щербаков П. Л., Заблудский А. Н. Гастрозофагеальная рефлюксная болезнь у детей: роль эндоскопии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014. Вып. 101, №1. С. 66–73.
163. Экспериментальная стоматология. Ч. I. Экспериментальные модели стоматологических заболеваний / С. А. Шнайдер, В. И. Карый, М. В. Карая и др. Одесса: КП «Одеська міська друкарня», 2017. 167 с.
164. Экспериментальные методы воспроизведения и определения степени дисбиоза в тканях полости рта / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга и др. *Вісник стоматології*. 2010. № 2. С. 22–23.
165. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза: метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга и др. Киев: ГФЦ, 2005. 50 с.

166. Эрдес С. И., Полищук А. Р. Оптимизация диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014. № 4. С. 4–11.
167. Эффективность лечения кариеса дентина с использованием лекарственного средства реминерализующего действия / Л. Е. Леонова, Г. А. Павлова, Р. Г. Першина и др. *Пермский медицинский журнал*. 2016. № 33 (2). С. 71–75.
168. Юренев Г. Л. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006. С. 3–5.
169. Юсупалиева К. Б. Оптимизация мероприятий, направленных на профилактику кариеса у детей. *Вопросы науки и образования*. 2017. № 8 (9). С. 35–38.
170. A Clinicopathologic Study of Oral Changes in Gastroesophageal Reflux Disease, Gastritis, and Ulcerative Colitis / E. Vinesh, K. Masthan, M. S. Kumar et al. *The journal of contemporary dental practice*. 2016. Vol. 17, N 11. P. 943–947. DOI: 10.5005/jp-journals-10024-1959.
171. Acid Rather Than Nonacid Reflux Burden Is a Predictor of Tooth Erosion / M. Ganesh, A. Hertzberg, S. Nurko et al. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2016. Vol. 62, N 2. P. 309–313. URL: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000927>.
172. Anand P. S., Nandakumar K., Shenoy K. T. Are dental plaque, poor oral hygiene, and periodontal disease associated with *Helicobacter pylori* infection? *Journal of Periodontology*. 2006. Vol. 77, N 4. P. 692–698.
173. Arman K., Petruninaitė A., Grigalauskiene R., Slabšinskienė E. Stress experience and effect on self-perceived oral health status among high school students. *Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal*. 2016. Vol. 18, N 3. P. 75–79.
174. Autosomal dominant infantile gastroesophageal reflux disease: exclusion of a 13q14 locus in five well characterized families / S. R. Orenstein, T.

M. Shalaby, R. Finch et al. *The American journal of gastroenterology*. 2002. Vol. 97, N 11. P. 2725–32. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.07060.x

175. Barron M. J., McDonnell S. T., Mackie I., Dixon M. J. Hereditary dentine disorders: dentinogenesis imperfecta and dentine dysplasia. *Orphanet journal of rare diseases*. 2008. Vol. 3. P. 31. DOI: 10.1186/1750-1172-3-31

176. Barron R. P., Carmichael R. P., Marcon M. A., Sàndor G. K. Dental erosion in gastroesophageal reflux disease. *Journal - Canadian Dental Associatio.* 2003. Vol. 69, N 2. P. 84–89.

177. Blondeau K. Treatment of gastro-esophageal reflux disease: the new kids to block. *Neurogastroenterology and motility*. 2010. Vol. 22, N 8. P. 836–840. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01537.x.

178. Boeskxstaens G., Ei-Serag, H. B., Smout, A. G., Kahrilas P. J. Republished: symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Postgraduate medical journal*. 2015. Vol. 91, N 107. P. 46–54. DOI: 10.1136/postgradmedj-2013-306393rep.

179. Carvalho T. S., Lussi A., Jaeggi T., Gambon D. L. Erosive tooth wear in children. *Monographs in oral science*. 2014. Vol. 25. P. 262–278. URL: <https://doi.org/10.1159/000360712>.

180. Chernobrovyi V. M., Melashchenk S. H., Ksenchyn A. A. Hastroezofahelna refliuksna khvoroba: funktsionalna diahnostyka, vybir inhibitoriv protonnoi pompy ta otsinka efektyvnosti yikh kyslotosupresyvnoi dii [Gastroesophageal reflux disease, functional diagnostics, the choice of proton pump inhibitors and the effect of their actions kyslotosupresyvnoyi]. *Suchasna gastroenterolohiya Modern Gastroenterology*. 2015. Vol. 3, N 83. P. 50–58.

Статья на укр. Мові. Чернобровий В. М., Мелашченко С. Г., Ксенчин О. О. Гастрозофагеальна рефлюксна хвороба: функціональна діагностика, вибір інгібіторів протонної помпи та оцінка ефективності їх кислотосупресивної дії. *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 3 (83). С. 50–58.

181. Chi A. C., Neville B. W., Krayner J. W., Gonsalves W. C. Oral manifestations of systemic disease. *American family physician*. 2010. Vol. 82, N 11. P. 1381–1388.

182. Collagen type III alpha I is a gastro-oesophageal reflux disease susceptibility gene and a male risk factor for hiatus hernia / B. Asling, J. Jirholt, P. Hammond et al. *Gut*. 2009. Vol. 58, N 8. P. 1063–9. DOI: 10.1136/gut.2008.167353

183. Combined management strategy for perimyolysis in gastro esophageal reflex diseases: a case report / U. Dharmani, A. Rajput, C. Kamal et al. *Indian journal of applied research*. 2013. Vol. 3. P. 559–560. DOI:10.15373/2249555X/AUG2013/177.

184. Corica A., Caprioglio A. Meta-analysis of the prevalence of tooth wear in primary dentition. *European journal of paediatric dentistry*. 2014. Vol. 15, N 4. P. 385–388.

185. Correa M. C. C. S. F., Lerco M. M., Cunha M. de L. R. de S., Henry M. A. C. de A. Salivary parameters and teeth erosions in patients with gastroesophageal reflux disease. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2012. Vol. 49, N 3. P. 214–218. URL: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032012000300009> (Last accessed: 10.10.2020).

186. De Oliveira P. A., Paiva S. M., De Abreu M. H., Auad S. M. Dental Erosion in Children with Gastroesophageal Reflux Disease. *Pediatric dentistry*. 2016. Vol. 38, N 3. P. 246–250.

187. Dental erosion and salivary flow rate in cerebral palsy individuals with gastroesophageal reflux / R. O. Guaré, M. C. Ferreira, M. F. Leite et all. *Journal of oral pathology & medicine*. 2012. Vol. 41, N 5. P. 367–371. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2011.01112.x.

188. Derceli J., Faraoni J. J., Pereira-da-Silva M. A., Palma-Dibb R. G. Analysis of the Early Stages and Evolution of Dental Enamel Erosion. *Brazilian dental journal*. 2016. Vol. 27, N 3. P. 313–317.

189. Differences in salivary secretory function between patients with erosive esophagitis and those with nonerosive reflux disease / N. Manabe, K. Haruma, H. Kusunoki et al. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2018. Vol. 33, N 4. P. 807–813.
190. Differential regulation of dentin sialophosphoprotein expression by Runx2 during odontoblast cytodifferentiation / S. Chen, S. Rani, Y. Wu et al. *The Journal of biological chemistry*. 2005. Vol. 280, N 33. P. 29717–27. DOI: 10.1074/jbc.M502929200
191. Dundar A., Sengun A. Dental approach to erosive tooth wear in gastroesophageal reflux disease. *African health sciences*. 2014. Vol. 14, N 2. P. 481–486. DOI: 10.4314/ahs.v14i2.28.
192. Enamel formation genes influence enamel microhardness before and after cariogenic challenge / T. Shimizu, B. Ho, K. Deeley et al. *PLoS One*. 2012. Vol. 7, N 9. P. e45022. DOI: 10.1371/journal.pone.0045022
193. Erosive esophageal reflux vs. non erosive esophageal reflux: oral findings in 71 patients / H. Deppe, T. Mücke, S. Wagenpfeil et al. *BMC oral health*. 2015. Vol. 15, 84. DOI: 10.1186/s12903-015-0069-8.
194. Eslami O., Shahraki M., Bahari A., Shahraki T. Dietary habits and obesity indices in patients with gastro-esophageal reflux disease: a comparative cross-sectional study. *BMC gastroenterology*. 2017. Vol. 17, N 1. P. 132. DOI:10.1186/s12876-017-0699-1.
195. Field S. K., Field T. S., Cowie R. L. Extraesophageal manifestation of gastroesophageal reflux disease. *Minerva gastroenterologica e dietologica*. 2001. Vol. 47, N 3. P. 137–150.
196. 4-Aminobutyrate Aminotransferase (ABAT): Genetic and Pharmacological Evidence for an Involvement in Gastro Esophageal Reflux Disease / J. Jirholt, B. Åsling, P. Hammond et al. *PLoS One*. 2011. Vol. 6, N 4. P. e19095. DOI: 10.1371/journal.pone.0019095

197. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins / A. J. Cameron, J. Lagergren, C. Henriksson et al. *Gastroenterology*. 2002. Vol. 122, N 1. P. 55–9. DOI: 10.1053/gast.2002.30301
198. Gastroesophageal reflux is not associated with dental erosion in children / Y. K. Wild, M. B. Heyman, E. Vittinghoff et al. *Gastroenterology*. 2011. Vol. 141, N 5. P. 1605–1611. URL: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.07.041>.
199. Gold B. D. Review article: epidemiology and management of gastro-oesophageal reflux in children. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004. Vol. 19, suppl. 1. P. 22–27.
200. Heidelbaugh J., Harrison R. Van, McQuillan M. A., Nostran T. T. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) : Guidelines for Clinical Care Ambulatory. *UMHS GERD Guideline*. 2013. September. 12 p. URL: <https://www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/gerd/gerd.12.pdf>.
201. Howden G. F. Erosion as the presenting symptom in hiatus hernia. *British dental journal*. 1971. Vol. 131, N 10. P. 455–456. DOI: 10.1038/sj.bdj.4802772.
202. Is histologic esophagitis associated with dental erosion: a cross-sectional observational study? / L. R. Friesen, B. Bohaty, R. Onikul et al. *BMC oral health*. 2017. Vol. 17, N 1. P. 116. URL: <https://doi.org/10.1186/s12903-017-0408-z>.
203. Jajam M., Bozzolo P., Niklander S. Oral manifestations of gastrointestinal disorders. *Journal of clinical and experimental dentistry*. 2017. Vol. 9, N 10. P. e1242–e1248. DOI: 10.4317/jced.54008.
204. Jarvinen V., Rytomaa I. Location of dental erosion in a referred population. *Caries research*. 1992. Vol. 26, N 5. P. 391–396. DOI: 10.1159/000261474.
205. Kang S. W., Yoon I., Lee H. W., Cho J. Association between AMELX polymorphisms and dental caries in Koreans. *Oral diseases*. 2011. Vol. 17, N 4. P. 399–406. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2010.01766.x

206. Kapferer-Seebacher I., Schnabl D., Zschocke J., Pope F. M. Dental Manifestations of Ehlers-Danlos Syndromes: A Systematic Review. *Acta dermatovenereologica*. 2020. Vol. 100, N 7. P. 152–60. DOI: 10.2340/00015555-3428
207. Kellerman R., Kintanar T. Gastroesophageal Reflux Disease. *Primary care*. 2017. Vol. 44, N 4. P. 561–573. DOI:10.1016/j.pop.2017.07.001.
208. Lee R. J., Aminian A., Brunton P. Dental complications of gastro-oesophageal reflux disease: guidance for physicians. *Internal medicine journal*. 2017. Vol. 47, N 6. P. 619–623.
209. Lésions buccales du reflux gastro-oesophagien de l'enfant: des réalités et quelques mythes. [An interface between pediatrics and oral medicine: oral manifestations of gastroesophageal reflux in children] / C. Madrid, M. Abarca, S. Pop et al. *Revue medicale suisse*. 2010. Vol. 6, N 237. P. 384–389.
210. Lymphangiogenesis is induced during development of periodontal disease / L. E. Mkonyi, V. Bakken, J. B. Søvik et al. *Journal of dental research*. 2012. Vol. 91, N 1. P. 71–7. DOI: 10.1177/0022034511424747
211. Malagelada J. R. Supra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Alimentary Pharmacology Therapeutics*. 2004. Vol. 19, iss. s1. P. 43–48. URL: <https://doi.org/10.1111/j.0953-0673.2004.01836.x>.
212. Malferteiner P. Does cure of HP infection induce heartburn?. *Gastroenterology*. 1998. Vol. 114. P. A212.
213. Mantegazza C., Angiero F., Zuccotti G. V. Oral manifestations of gastrointestinal diseases in children. Part 3: Ulcerative colitis and gastro-oesophageal reflux disease. *European journal of paediatric dentistry*. 2016. Vol. 17, N 3. P. 248–250.
214. Milani D. C., Venturini A. P., Callegari-Jacques S. M., Fornari F. Gastro-oesophageal reflux disease and dental erosions in adults: influence of acidified food intake and impact on quality of life. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2016. Vol. 28, N 7. P. 797–801. DOI:10.1097/MEG.0000000000000622.

215. Mineralizing agents in caries prevention: a review of the effects of Remodent / S. Kolmakow, E. M. Kuzmina, T. A. Smirnova et al. *The Journal of pedodontics*. 1990. Vol. 14, N 4. P. 231–234.

216. Mühlemann H. R., Son S. Gingival sulcus bleeding a leading symptom in initial gingivitis. *Helvetica odontologica acta*. 1971. Vol. 15, N 2. P. 107–113.

217. Nord H. J. Extraesophageal symptom: what role for the PPI? *The American journal of medicine*. 2004. Vol. 117, suppl. 5A. P. 56S–62S. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.07.011.

218. Opal S., Garg S., Jain J., Walia I. Genetic factors affecting dental caries risk. *Australian dental journal*. 2015. Vol. 60, N 1. P. 2–11. DOI:10.1111/adj.12262

219. Oral manifestations of gastroesophageal reflux disease in children: A preliminary observational study / Sarath K. K. S., Mungara J., Venumbaka N. R. et al. *Journal of the ndian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*. 2018. Vol. 36, N 2. P. 125–129. DOI: 10.4103/JISPPD.JISPPD_1182_17.

220. Oral pH in gastroesophageal reflux disease / S. Sujatha, U. Jalihal, Y. Devi et al. *Indian journal of gastroenterology*. 2016. Vol. 35, N 3. P. 186–189. DOI: 10.1007/s12664-016-0659-7.

221. Oral soft tissue disorders are associated with gastroesophageal reflux disease: retrospective study / M. Watanabe, E. Nakatani, H. Yoshikawa et al. *BMC gastroenterology*. 2017. Vol. 17, N 1. P. 92.

222. Oral symptoms including dental erosion in gastroesophageal reflux disease are associated with decreased salivary flow volume and swallowing functio / H. Yoshikawa, K. Furuta, M. Ueno et al. *Journal of gastroenterology*. 2012. Vol. 47, N 4. P. 412–420.

223. Paglia L. Pit and fissure sealants or fluoride varnishes? *European journal of paediatric dentistry*. 2016. Vol. 17, N 3. P. 173.

224. Paris S., Meyer-Lueckel H., Kielbassa A. M. Resin infiltration of natural caries lesions. *Journal of dental research*. 2007. Vol. 86, iss. 7. P. 662–666.

225. Potential Role of Dentin Sialoprotein by Inducing Dental Pulp Mesenchymal Stem Cell Differentiation and Mineralization for Dental Tissue Repair / G. H. Yuan, G. B. Yang, L. A. Wu et al. *Dental hypotheses*. 2010. Vol. 1, N 2. P. 69–75. DOI:10.5436/j.dehy.2010.1.00012

226. Pradeep A. R., Prapulla D. V., Sharma A., Sujatha P. B. Gingival crevicular fluid and serum vascular endothelial growth factor: their relationship in periodontal health, disease and after treatment. *Cytokine*. 2011. Vol. 54, N 2. P. 200–4. DOI: 10.1016/j.cyto.2011.02.010

227. Preetha A., Sujatha D., Patil B. A., Hegde S. Oral manifestations in gastroesophageal reflux disease. *General dentistry*. 2015. Vol. 63, N 3. P. e27–e31.

228. Prevalence and Epidemiological Characteristics of Endoscopically Proven Reflux Esophagitis in Children in Korea / A. Yang, B. Kang, J. Y. Choe et al. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*. 2017. Vol. 20, N 3. P. 160–166. DOI: 10.5223/pghn.2017.20.3.160.

229. Prevalence and management of gastroesophageal reflux disease in children and adolescents: a nationwide cross-sectional observational study / L. Martigne, P. H. Delaage, F. Thomas-Delecourt et al. *European journal of pediatrics*. 2012. Vol. 171, N 12. P. 1767–1773.

230. Raibrown A., Giblin L. J., Boyd L. D., Perry K. Gastroesophageal Reflux Disease Symptom Screening in a Dental Setting. *Journal of dental hygiene*. 2017. Vol. 91, N 1. P. 44–48.

231. Ramachandran A., Raja Khan S. I., Vaitheeswaran N. Incidence and Pattern of Dental Erosion in Gastroesophageal Reflux Disease Patients. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*. 2017. Vol. 9, suppl. 1. P. S138–S141.

232. Ranjitkar S., Smales R. J., Kaidonis J. A. Oral manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2012. Vol. 27, N 1. P. 21–27. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06945.x>.

233. Reduction of group A beta-hemolytic streptococcus pharyngo-tonsillar infections associated with use of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12: a retrospective observational study / G. Gregori, O. Righi, P. Risso et al. *Therapeutics and clinical risk management*. 2016. Vol. 12. P. 87–92.

234. Risk factors for gastroesophageal reflux disease and analysis of genetic contributors / A. Argyrou, E. Legaki, C. Koutserimpas et al. *World journal of clinical cases*. 2018. Vol. 6, N 8. P. 176–82. DOI: 10.12998/wjcc.v6.i8.176

235. Sonnenberg A., El-Serag H. B. Clinical epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. *The Yale journal of biology and medicine*. 1999. Vol. 72, N 2-3. P. 81–92.

236. Storr M., Meining A., Allescher H. D. Pathophysiology and pharmacological treatment of GERD. *Digestive diseases*. 2000. Vol. 18, N 2. P. 93–102. DOI: 10.1159/000016970.

237. Taji S., Seow, W. K. A literature review of dental erosion in children. *Australian dental journal*. 2010. Vol. 55, N 4. P. 358–475. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2010.01255.x>.

238. The appearance of GERD in patients with duodenal ulcer after eradication of *Helicobacter pylori* (Hp) infection: a 4 year prospective study / F. Di Mario, N. Dai Bo, S. Salandin et al. *Gastroenterology*. 1998. Vol. 114, N 4, pt. 2. P. 959 (Digestive Disease Week and the 99th annual meeting of the American Gastroenterological Association. New Orleans, Louisiana, USA. May 16-22, 1998).

239. The Study of Oral Liquid Microcrystallization in Children with Gastroesophageal Reflux Disease / A. Spinei, A. M. Picos, I. Romanciuc et al. *Chujul medical : revistă de medicină și farmacie*. 2014. Vol. 87, N 4. P. 269–276. DOI: 10.15386/cjmed-387.

240. Udina I. G., Gulenko O. V. Molecular-Genetic Mechanisms of Caries Development. *Russian Journal of Genetics*. 2018. Vol. 54. P. 415–22. URL: <https://doi.org/10.1134/S1022795418040154>

241. Value of the gastroesophageal reflux disease questionnaire (GerdO) in predicting the proton pump inhibitor response in coronary artery disease patients with gastroesophageal reflux – related chest pain / S. He, Y. Liu, Y. Chen et al. *Diseases of the esophagus*. 2016. Vol. 29, N 4. P. 367–376. DOI: 10.1111/dote.12329.

242. Vargas-Ferreira F., Praetzel J. R., Ardenghi T. M. Prevalence of tooth erosion and associated factors in 11-14-year-old Brazilian schoolchildren. *Journal of public health dentistry*. 2011. Vol. 71, N 1. P. 6–12.

243. Variations in inflammatory genes are associated with periodontitis / M. Ianni, G. Bruzzesi, D. Pugliese et al. *Immunity & ageing*. 2013. Vol. 10, N 1. P. 39. DOI:10.1186/1742-4933-10-39

244. Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphism (rs2010963) and Its Receptor, Kinase Insert Domain-Containing Receptor Gene Polymorphism (rs2071559), and Markers of Carotid Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus / S. Merlo, J. N. Starčević, S. Mankoč et al. *Journal of diabetes research*. 2016. Vol. 2016. 6 p. DOI:10.1155/2016/1482194

245. Walsh S., Metzger D. A., Higuchi R. Chelex 100 as a Medium for Simple Extraction of DNA for PCR-Based Typing from Forensic Material. *BioTechniques*. 2013. Vol. 54, N 3. P. 134–9. DOI: 10.2144/000114018

ДОДАТОК А

1. Шнайдер С. А., Салех А. Ю., Макаренко О. А. Каріес зубів и ГЭРБ – возможности профилактики. *Colloquium-journal*. 2020. № 30(82), Cześć 1. С. 56–59. DOI: 10.24411/2520-6990-2020-12233. *Участь здобувача полягає у розробці лікувальних заходів, проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*
2. Шнайдер С. А., Салех А. Ю., Томашівська Л. М. Структура основних стоматологічних захворювань у дітей з проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2020. № 3 (61). С. 93–100. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4081795>. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізу отриманих даних, написанні статті.*
3. Schneider S. A., Saleh A. Yu., Denga O. V. The state of mineralizing properties of the saliva in children with gastroesophageal reflux disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, N 8. P. 518–525. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.08.063>. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, забору матеріалу для подальших біохімічних досліджень, аналізу отриманих даних, написанні статті.*
4. Schneider S. A., Salekh A. Yu. Pathophysiological aspects of the oral cavity diseases in children against the background of gastroesophageal reflux disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019. Vol. 9, N 3. P. 424–429. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2601919> *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізу отриманих даних, написанні статті.*
5. Салех А. Ю., Шнайдер С. А., Деньга О. В., Макаренко О. А. Експериментальне обґрунтування застосування лікувально-профілактичного комплексу в стоматологічній практиці на тлі гастроєзофагеального рефлюксу. *Вісник стоматології*. 2020. Т. 35, № 1 (110). С. 7–11. DOI: 10.35220/2078-8916-2020-35-1-7-11. *Участь здобувача полягає у проведенні*

експериментальних досліджень, забору матеріалу для біохімічного аналізу, написанні статті.

6. Шнайдер С. А., Салех А. Ю. Біохімічні показники ротової рідини, як критерій оцінки стану антиоксидантно-прооксидантних систем у дітей з проявами ГЕРХ. *Вісник стоматології*. 2020. Т. 38, № 4 (113). С. 96–101. DOI: 10.35220/2078-8916-2020-38-4-96-101. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, забору матеріалу для подальших біохімічних досліджень, аналізу отриманих даних, написанні статті.*

7. Шнайдер С. А., Салех А. Ю. Поліморфізм генів VEGF(C634G), COL3A1(2209G>A), AMELX (T>C RS946252), DSPP G.49C>T) у дітей із стоматологічною патологією на тлі гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). *Spirit time*. 2020. № 12(36). С. 33–37. *Участь здобувача полягає у заборі матеріалу для генетичних досліджень, аналізу отриманих даних, написанні статті.*

8. Шнайдер С. А., Салех А. Ю. Структура основних стоматологічних захворювань у дітей на тлі гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доп. VIII нац. конгр. патофізіологів України, присвяч. 120-річчю Одеської патофізіологічної школи, 13–15 трав. 2020 р. Одеса, 2020. С. 317–319.*

9. Шнайдер С. А., Салех А. Ю. Критерії оцінки стану антиоксидантно-прооксидантних систем у дітей з проявами ГЕРХ. *Перспективи розвитку сучасної науки та освіти (частина I): матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. 30–31 січ. 2021 р. Львів: Львівський науковий форум, 2021. С. 28–29.*

10. Салех А. Ю. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба як чинник стоматологічної патології у дітей. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): тези доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 90-річчю з дня народження Б. Я. Резніка. 18–19 квіт. 2019 р. Одеса: ОНМедУ, 2019. С. 130.*

11. Шнайдер С. А., Салех А. Ю. Зміни стану мінералізуючої властивості слини у дітей на тлі гастрозофагеальної рефлюксної хвороби. *Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук: зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф. 12–13 лют. 2021 р. Дніпро: Організація наукових медичних досліджень «Salutem», 2021. С. 75–78.*
12. Спосіб профілактики карієсу зубів на тлі рефлюксної хвороби: пат. 143144 U Україна: МПК А61К6/69 А61К33/06 А61К33/42 А61К8/67 А61К35/741 А61Р1/02. №202001660; заявл. 10.03.2020; опубл. 27.07.2020, Бюл. № 14. 2 с.