Міністерство охорони здоров’я України

Харківський національний медичний університет

КРИВЕНКО ЛЮДМИЛА СТАНІСЛАВІВНА

УДК 616.311.2-002-053.2-07-084:616.5-002:616.248:616.211-002

ГІНГІВІТ У ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

(КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ)

14.01.22 – стоматологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

Харків 2018

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Харківському національному медичному університеті МОЗ України

**Науковий консультант:**

доктор медичних наук, професор **Назарян Розана Степанівна,**

Харківський національний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри стоматології дитячого віку, дитячої щелепно-лицевої хірургії та імплантології.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Каськова Людмила Федорівна**,

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, м.Полтава, завідувач кафедри дитячої терапевтичної стоматології з профілактикою стоматологічних захворювань

доктор медичних наук, професор **Савичук Олександр Васильович**,

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, м.Київ, завідувач кафедри дитячої терапевтичної стоматології та профілактики стоматологічних захворювань

доктор медичних наук, професор **Ковач Ілона Василівна**,

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м.Дніпро, завідувач кафедри дитячої терапевтичної стоматології

Захист дисертації відбудеться 27 березня 2018 р. о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.02 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України, за адресою: 61022, м. Харків, пр. Науки, 4; тел. (057) 7077327.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківського національного медичного університету МОЗ України, за адресою: 61022, м. Харків, пр.Науки, 4.

Автореферат розісланий «26» лютого 2018 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

к. мед. н., доцент Т. Г. Хмиз

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність дослідження.** Згідно з дослідженнями провідних науковців, поширеність таких стоматологічних захворювань, як гінгівіт та пародонтит, серед дитячого населення не має тенденції до зниження. Останнім часом спостерігається істотне зростання частоти захворювань пародонту у осіб молодого віку. Поширеність гінгівіту і пародонтиту досягає рівня 97 % серед дітей та підлітків (Каськова Л.Ф., 2014; Ковач І.В., 2016). За даними Всесвітньої організації охорони здоров’я, поширеність гінгівіту у європейській популяції дітей 10-12 років складає 80%, а 14-річних дітей – 100%. У США поширеність гінгівіту становить близько 38% у віці 6-11 років, а у віці 12-17 років сягає 62-68%, в Іспанії поширеність гінгівітом теж є достатньо високою та складає 77% (Малий Д.Ю., 2013).

Аналіз клінічних і експериментальних даних свідчить про те, що найбільш частим захворюванням пародонту, особливо у дітей, є гінгівіт з перевагою хронічного катарального гінгівіту (80 – 85% серед усіх захворювань пародонту) (Савичук О.В., 2010; Смоляр Н.І., 2013; Опанасенко О.О., 2011). На сьогоднішній день встановлено, що гінгівіт може протікати як самостійна нозологічна одиниця, так і бути симптомом пародонтиту (Антоненко М.Ю., 2012; Хоменко Л.О., 2013).

Якщо проаналізувати епідеміологію захворювань пародонту, а саме гінгівіту, серед дитячого контингенту, спостерігається чітка тенденція до зростання поширеності гінгівіту з віком, а також зростання його розповсюдженості у дітей на тлі загальносоматичної патології (Савичук Н.О., 2010; Романенко О.Г., 2010). Важливим фактором є те, що гінгівіт, як правило, виявляється не на початковій стадії, а вже при наявності вираженої симптоматики (Проданчук А.І., 2012).

Частота та тяжкість ураження пародонта значно вищі у дітей, обтяжених загальносоматичною патологією. Як свідчать наукові дослідження, приблизно у 36,4% дітей визначається спадкова схильність до алергічних захворювань (Балаболкін І.І., 2012; Беш Л.В., 2012; Паттерсон Р., 2010). Як відомо, розвиток алергічних, а саме атопічних, захворювань визначається особливостями генетично запрограмованої імунної відповіді на антиген під дією різних провокуючих факторів, які призводять до реалізації захворювання (Проценко Т.В., 2008; Hwang C.Y., 2010). Наведені дані обумовлюють актуальність пошуку шляхів ранньої діагностики та профілактики гінгівіту серед дітей на тлі соматичних захворювань, в тому числі атопічних.

Дані досліджень останніх років вказують на те, що захворювання пародонту є не тільки медичною, але й соціальною проблемою, а підвищення ефективності лікування та профілактики даної патології залишається актуальним (Зубачик В.М., 2011, Каськова Л.Ф., 2013).

Аналіз сучасних досліджень вказує на те, що значна увага приділяється вивченню епідеміології та найбільш значимих факторів ризику захворювань пародонту з метою подальшого створення ефективних програм профілактики. Однак, незважаючи на значну увагу вітчизняних та іноземних науковців, залишається недостатньо вивченою проблема патогенезу захворювань пародонту у дітей та фактори ризику формування та прогресування гінгівіту у дітей на тлі атопічних захворювань. Визначення профілю ризиків, що сприяють розвитку та прогресуванню захворювань пародонту у дітей, визначення їх значимості від стану макроорганізму дозволять розробити індивідуалізовані програми лікування, що базуються на управлінні факторами та визначенні маркерів ризику.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету «Діагностика та лікування захворювань органів та тканин щелепно-лицевої ділянки», державний реєстраційний номер 0113U002274, строк виконання 2013-2015, та «Характер, структура та лікування основних стоматологічних захворювань», державний реєстраційний номер 0116U004975, строк виконання 2016-2018.

**Мета дослідження**: розробка концептуально нової програми лікування та профілактики гінгівіту у дітей на тлі атопічних захворювань шляхом комплексного аналізу стоматологічного статусу, виявлення прогностичних біомаркерів ініціації гінгівіту та диференційованої корекції імунометаболічних ланок його патогенезу.

Для досягнення мети вирішувалися наступні **завдання:**

* 1. Вивчити показники клінічного стоматологічного статусу у дітей з гінгівітом та провідні чинники розвитку гінгівіту у дітей на тлі атопічних захворювань.
	2. Провести моделювання атопічного стану на експериментальних тваринах для дослідження тканинних змін у пародонті та вивчення впливу запропонованих методів профілактики та лікування запальних захворювань пародонту.
	3. Запропонувати скринінгові методи діагностики захворювань пародонту у дітей на тлі атопічних захворювань на основі побудови прогностичної моделі методом регресійного аналізу даних клінічних, імунологічних та біохімічних досліджень ротової рідини.
	4. Виділити прогностичні біомаркери ініціації гінгівіту у пародонтологічно здорових дітей на основі дослідження ротової рідини.
	5. Провести обстеження дітей з атопічними захворюваннями з метою виявлення факторів ризику та предикторів розвитку стоматологічних захворювань.
	6. Розробити та обґрунтувати диференційовані лікувально-профілактичні заходи на основі патогенетичної корекції імунологічного статусу та корекції антиоксидантного дисбалансу у дітей на тлі атопічних захворювань.
	7. Обґрунтувати, впровадити та оцінити ефективність використання концептуально нової програми лікування та профілактики гінгівіту у дітей з атопічними захворюваннями з урахуванням виявлених змін клінічного, імунологічного та антиоксидантного статусу.

*Об’єкт дослідження*: запальні захворювання пародонту у дітей на тлі атопічних захворювань.

*Предмет дослідження*: клінічний стоматологічний статус, імунометаболічні властивості ротової рідини, букальний епітей у дітей на тлі атопічних захворювань до та після використання розроблених лікувально-профілактичних заходів.

*Методи дослідження*: клінічні - визначення стану гігієни порожнини рота, ступеню запалення тканин пародонту, рівню муцину у ротовій рідині, кислотності ротової рідини; експериментальні – визначення морфологічних, гістологічних, імуногістохімічних змін тканин ротової порожнини при атопії; клініко-лабораторні – визначення рівнів каталази, супероксиддисмутази, малонового диальдегіду, відновленого глутатіону, уреази, лізоциму, імуноглобулінів класу А, G, M у ротовій рідині; генетичні – дослідження поліморфізму генів MUC5B, rs1801270, rs1800896 у дітей з атопічними захворюваннями; цитоморфологічні – дослідження клітин букального епітелію; клініко-статистичні – визначення відмінностей між групами, регресійний аналіз залежності клінічних та імунометаболічних показників.

**Наукова новизна дослідження.** Вперше вирішено проблему прогнозу, ранньої діагностики, профілактики та лікування гінгівіту у дітей на тлі атопічних захворювань, що досягнуто за рахунок комплексного дослідження клінічного, імунологічного та антиоксидантного статусу даного контингенту та регресійного аналізу отриманих даних.

Вперше описані морфологічні зміни в тканинах слизової оболонки ротової порожнини при експериментальному моделюванні атопії на тваринах з розвитком запальних, дистрофічних, дисциркуляторних процесів, метаболічних розладів, що може служити обґрунтуванням для подальшого ретельного вивчення маркерів імунометаболічного дисбалансу та розробки профілактичних заходів у хворих на атопічні захворювання, заснованими на корекції антиоксидантного дисбалансу. Проведення цитофотометрії вказує на показники накопичення ендотеліальної NO-синтази в стінці судин на рівні 0,79±0,11 ум.од., у периваскулярному просторі 0,27±0,04 ум.од. при моделюванні атопії.

Вперше отримано дані комплексного клінічного та імунометаболічного статусу дітей, хворих на атопічні захворювання, на етапі виражених клінічних проявів хронічного гінгівіту та на стадії передхвороби. Встановлено, що рівень запалення тканин пародонту у дітей з атопією відповідає в середньому 2.11 ± 0.22 балам згідно з індексом SBI, стан гігієни ротової порожнини 1.54 ± 0.42 бали за індексом OHI-S, рівень муцину 5.76 ± 0.82 г/л. Вперше проаналізовано динаміку змін ступеню запалення тканин пародонту за індексами РМА та SBI в аспекті їх взаємозв’язку з показниками імунного статусу та стану антиоксидантної системи. Вперше встановлено, що у групі пацієнтів з атопічними захворюваннями при мінімальних значеннях показників, що характеризують запалення у тканинах пародонту, а саме 0,49 ± 0,22 балів за індексом SBI, вже спостерігається імунометаболічний дисбаланс, визначений у ротовій рідині, а саме: СОД дорівнює 3.27 ± 0.40 у.о./л, відновлений глутатіон 2.69 ± 0.56 ммоль/л, sIgA 75.41 ± 9.04 мг/л, що дає змогу визначити стадію передхвороби у даного контингенту дітей. Встановлено, що незалежно від рівня запалення, спостерігається зниження рівня імуноглобулінів класу А, G, М та зниження активності СОД, зростання концентрації МДА, знижується вміст каталази та глутатіону.

Вперше виявлено найбільш інформативні неінвазивні діагностичні та прогностичні біомаркери ротової рідини, отримані за допомогою методу регресійного аналізу даних комплексного клінічного стоматологічного обстеження хворих та імунометаболічного дослідження ротової рідини. Вперше встановлено, що коефіцієнт детермінації залежності рівню запалення тканин пародонту (за індексом SBI) від рівня секреторного імуноглобуліну А дорівнює 87 %, від рівня імуноглобуліну G – 82 %. Вперше встановлено, що коефіцієнт детермінації залежності рівню запалення тканин пародонту (за індексом РМА) від рівня імуноглобуліну А дорівнює 76 %. Залежність ступеню запалення ясен за індексом РМА від зміни рівню імуноглобуліну M не є значимою, оскільки визначений коефіцієнт детермінації 68%. Вперше визначено, що найбільш інформативним біомаркером, який характеризує антиоксидантний статус та дає змогу прогнозувати ступінь запалення тканин пародонту є рівень відновленого глутатіону у ротовій рідині, коефіцієнт детермінації складає 91%.

Вперше побудовано прогностичну модель запальних захворювань пародонту на основі виділених у процесі дослідження найбільш інформативних біомаркерів запалення. Вперше побудовано рівняння лінійної регресії, за допомогою якого можливе цифрове визначення прогностичних значень запалення тканин пародонту при здійсненні профілактичних та лікувальних заходів. Визначено коефіцієнти рівняння лінійної регресії залежності ступеня запалення тканини пародонту за рівнем РМА від рівню імуноглобуліну А, які дорівнюють мінус 1,63 та 10,85; за рівнем індексу кровоточивості залежність від рівню секреторного імуноглобуліну А - мінус 88,7 та 50,6; від рівню імуноглобуліну G - мінус 0,32 та 0,98. Визначено коефіцієнти рівняння лінійної регресії, яке характеризує залежність глутатіону як найбільш інформативного біомаркера, який характеризує ступінь запалення ясен, - мінус 2.49 та 40.97.

Дістала подальшого розвитку концепція етіології та патогенезу хронічного гінгівіту у дітей з атопічними захворюваннями завдяки виявленню факторів ініціації запального процесу та отриманим даним першочергової залежності ступеню запалення тканин пародонту від гомеостазу ротової рідини, яка забезпечується та характеризується станом імунної системи та прооксидантно-антиоксиданого балансу.

Отримані нові наукові дані інформативності експрес-методу оцінювання функціонального стану організму та наявності стрес-клітин за допомогою визначення ступеню конденсації хроматину у клітинах букального епітелію дітей, хворих на атопічні захворювання.

Отримано нові наукові дані про зміни властивостей ротової рідини дітей, хворих на атопічні захворювання та соматично здорових дітей, які є специфічними факторами ризику розвитку запальних захворювань пародонту. Визначено, що атопічні захворювання впливають на гомеостаз ротової рідини, що призводить до підвищення рівня кислотності та підвищення вмісту муцину у ротовій рідині дітей, хворих на атопічні захворювання.

Вперше розроблений та патогенетично обґрунтований індивідуалізований комплекс заходів, спрямований на профілактику та лікування хронічного гінгівіту, на основі корекції імунологічного статусу та корекції антиоксидантного дисбалансу у дітей на тлі атопічних захворювань.

Вперше проведене комплексне клініко-лабораторне оцінювання ефективності використання концептуально нової програми лікування та профілактики гінгівіту у дітей з атопічними захворюваннями з урахуванням виявлених змін клінічного, імунологічного та антиоксидантного статусу.

**Практичне значення отриманих результатів.** Створена та впроваджена індивідуалізована програма профілактики та лікування гінгівіту на основі корекції імунологічного статусу та антиоксидантного дисбалансу у дітей на тлі атопічних захворювань.

Практично значимим є визначення найбільш інформативних неінвазивних біомаркерів у ротовій рідині, які є предикторами запалення тканин пародонту та визначаються під час профілактичних оглядів та на доклінічній стадії розвитку хвороби. До таких біомаркерів належать рівні секреторного імуноглобуліну А та імуноглобуліну G, а також рівень глутатіону у ротовій рідині. Запропонована концептуально нова програма профілактики та лікування хронічного гінгівіту дозволяє виявляти гінгівіт на ранніх стадіях та не допустити прогресування гінгівіту у більш тяжкий ступінь або у пародонтит.

Результати дослідження впроваджені на різних рівнях медичної допомоги, зокрема у лікувально-діагностичний процес профільних стоматологічних відділень: КЗОЗ «Харківська міська стоматологічна поліклініка № 4», КЗОЗ «Харківська міська стоматологічна поліклініка №2», КЗОЗ «Харківська міська дитяча поліклініка № 23», Університетського стоматологічного центру Харківського національного медичного університету, ТОВ «Університетська стоматологічна поліклініка» м.Ужгород, в лікувальну діяльність кафедри дитячої терапевтичної стоматології та профілактики стоматологічних захворювань ПВНЗ «Київський медичний університет» Полтавської міської дитячої клінічної стоматологічної поліклініки, Стоматологічного медичного центру Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького, стоматологічного відділу КЗ ТОР «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільського державного медичного університету ім.І.Я.Горбачевського, в діяльність Вінницького обласного патологоанатомічного бюро, Тернопільського обласного патологоанатомічного бюро, Одеського обласного патологоанатомічного бюро. Крім цього, результати дослідження впроваджені в учбовий процес на кафедрі стоматології дитячого віку Івано-Франківського національного медичного університету, на кафедрі дитячої терапевтичної стоматології з профілактикою стоматологічних захворювань та кафедрі дитячої стоматології ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», патологічної анатомії Сумського державного університету, дитячої терапевтичної стоматології та профілактики стоматологічних захворювань ПВНЗ «Київський медичний університет», на кафедрі дитячої стоматології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім.І.Я. Горбачевського МОЗ України», ДВНЗ «Ужгородський національний університет» та Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є завершеним самостійним дослідженням. Автором на основі аналізу літературних даних та пріоритетних розробок у напрямі дослідження визначена та обґрунтована тема дослідження, сформульовано мету та його задачі, визначено методи діагностики, профілактики та лікування. Безпосередньо дослідником здійснено обстеження та лікування усіх тематичних пацієнтів згідно з розробленою концептуально новою програмою профілактики та лікування. Здобувачем особисто визначено перелік біомаркерів, які можуть бути застосовані для діагностики, профілактики та лікування хронічного гінгівіту у дітей на тлі атопічних захворювань. Первинний матеріал повністю зібраний дослідником, проведений аналіз, систематизація, а також статистично-прогностична обробка отриманих даних. На основі виконаних клінічних та клініко-лабораторних досліджень автором написані усі розділи дисертаційної роботи. Здобувачем не були використані результати досліджень та ідеї співавторів публікацій. Автором особисто розроблена, обґрунтована та впроваджена концептуально нова програма лікування та профілактики гінгівіту у дітей з атопічними захворюваннями з урахуванням виявлених змін клінічного, імунологічного та антиоксидантного статусу.

**Апробація результатів дослідження.** Результати досліджень висвітлені у доповідях на з’їздах, конгресах та науково-практичних конференціях та семінарах всесвітнього, міжнародного, національного та регіонального рівнів, зокрема: FDI Annual World Dental Congress (м.Познань, 7-10 вересня 2016), НПК "Актуальні проблеми сучасної патологічної анатомії" (м. Київ, 21 квітня 2017), 4th International Scientific-Practical Conference Problems of Infocommunications. Science and Technology (м. Харків, 11-13 жовтня 2017), НПК з міжнародною участю "Щорічні терапевтичні читання: Медикаментозна ти немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд у майбутнє" (м. Харків, 20 квітня 2017), 4th International Student Congress, (м. Грац, 26-28 травня 2016), 43 науково-методична конференція з інтернатури «Сучасний стан та перспективи підготовки лікарів-інтернів у Харківському національному медичному університеті» (м. Харків, 11 квітня 2017), IV Международная научно-практическая конференция «Наука и медицина: современный взгляд молодежи» (м. Алмати, 20-21 квітня 2017), 6th Mediterranean Conference on Embedded Computing MECO’2017 (м. Бар, Чорногорія, 11-15 червня 2017), Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (м.Харків, 20 січня 2016 р.), Second Scientific-Practical Conference “Problems of Infocommunication. Science and Technology” (м.Харків, 13-15 жовтня 2015), XIX Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (м.Тернопіль. 27-29 квітня 2015), НПК "Інноваційні технології у сучасній стоматології", (м.Івано-Франківськ, 20 березня 2015), VІІI Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми клінічної та фундаментальної медицини ISIC» (м.Харків, 14-15 травня 2015), Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених і студентів з міжнародною участю «Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я – 2015» (м.Запоріжжя, 26-27 березня 2015 р.), НПК «Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки» (м. Львів, 27-28 лютого 2015 р).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 50 наукових праць, 29 статей у фахових наукових виданнях (16 одноосібно), з них 7 статей у міжнародних виданнях, 5 статей у виданнях, що індексуються у SCOPUS, два патенти України на винахід, один патент України на корисну модель, 18 наукових праць у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена українською мовою, загальним обсягом 339 сторінок. Складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, а також дев’яти розділів з результатами власних досліджень, аналізом та узагальненням результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків, списку використаної літератури, який містить 417 джерел (205 кирилицею, 212 латиницею). Дисертація проілюстрована 81 таблицею (2 сторінки) та 31 рисунком (1 сторінка).

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження**. Для досягнення мети та виконання поставлених завдань під час дослідження було обстежено 221 пацієнта дитячого віку на базі Обласної дитячої клінічної лікарні №1 м. Харкова та Університетського стоматологічного центру Харківського національного медичного університету. На базі Обласної дитячої клінічної лікарні №1 було обстежено дітей, яким був встановлений діагноз «бронхіальна астма», «алергічний риніт», «атопічний дерматит». Даний контингент дітей склав групу дітей з атопічними захворюваннями. На базі Університетського стоматологічного центру було обстежено групу практично здорових дітей без встановленої соматичної патології.

Для даного дослідження пацієнти були поділені на наступні групи: 76 пацієнтів з хронічним гінгівітом на тлі атопічних захворювань (1 група), яким було проведене запропоноване концептуально нове лікування; 50 пацієнтів без клінічних ознак запальних і запально-дистрофічних захворювань пародонту з атопічними захворюваннями (2 група), для яких була призначена специфічна профілактика; 30 пацієнтів з хронічним гінгівітом на тлі атопічних захворювань, до яких застосована стандартна схема лікування гінгівіту (3 група); 30 пацієнтів без клінічних ознак запальних і запально-дистрофічних захворювань пародонту з атопічними захворюваннями з застосуванням традиційних профілактичних заходів (4 група); як умовну фізіологічну норму приймали клініко-лабораторні показники 35 пацієнтів з інтактними тканинами пародонту без супутньої патології (5 група). До дослідження були залучені діти від 3 до 18 років. Середній вік пацієнтів у п’яти групах між собою достовірно не відрізнявся (р˂0,05).

Комплекс традиційних заходів у всіх групах був ідентичний і включав профілактику загальних захворювань, усунення шкідливих звичок, навчання раціональної гігієни порожнини рота, рекомендації щодо нормалізації кількісного і якісного вмісту поживних речовин в раціоні. При повторних профілактичних оглядах проводили контроль за якістю виконання індивідуальних гігієнічних заходів пацієнтом, професійні заходи з гігієни порожнини рота, своєчасну санацію порожнини рота. При повторних профілактичних оглядах через 1, 3 і 6 місяців проводили контроль за якістю виконання індивідуальних гігієнічних заходів пацієнтом, професійні заходи з гігієни порожнини рота, а саме видалення зубних відкладень, своєчасну санацію порожнини рота при необхідності.

Запропонована концептуально нова програма лікування включала прийом полівалентного препарату з антигенними властивостями по 8 таблеток на добу протягом 10 днів при наявності хронічного гінгівіту («Імудон», Росія) пацієнтами першої групи. У групі дітей з атопічними захворюваннями без виражених клінічних проявів гінгівіту (друга група) даний препарат був призначений по 6 таблеток на добу, курс профілактичного прийому 10 днів. Пацієнтам обох груп (першої та другої) призначали полівітамінний препарат "Вітрум Антиоксидант» для підлітків віком 12-18 та «Вітрум Юніор» для дітей віком 6-11 (Vitrum Antioxydant, UNIPHARM, Inc. США) для корекції антиоксидантного дисбалансу протягом 1 місяця.

Крім того, пацієнтам першої і другої групи була призначена індивідуалізована програма гігієни порожнини рота, яка включала застосування відразу після інгаляційних медикаментів, призначених при астматичному нападі або як компонент систематичного лікування, ополіскувача з нейтральним рН «Dentaid Xeros» та гель «Dentaid Xeros» (Xeros Dentaid, Іспанія) при вираженій ксеростомії, які містять бетаїн, алантоїн, ксиліт та алое вера, підбір індивідуальних засобів гігієни, зубну пасту «G.U.M Activital Q10» (Sunstar), що містить коензим Q10 та екстракт гранату.

Після здійснення лікувально-профілактичних заходів відповідно до концептуально нової програми, пацієнтам першої та другої груп був здійснений моніторинг імунометаболічних показників через 3, 6 та 12 місяців. При визначенні змін з боку імунної та/або антиоксидантної системи був призначений повторний курс імуномодулюючого препарату та/або вітамінно-антиоксидантного комплексу відповідно до виявлених порушень. У подальшому пацієнтам усіх підгруп рекомендовано візити до лікаря-стоматолога з періодичністю один раз на шість місяців з визначенням рівнів секреторного імуноглобуліну А, імуноглобуліну G та відновленого глутатіону у ротовій рідині та при необхідності призначення повторних курсів імунопрепаратів та/або вітамінно-антиоксидантних комплексів.

Усі клінічні методи досліджень були виконані за єдиним алгоритмом до проведення лікування та профілактики гінгівіту у дітей основних та контрольної групи, через один, три, шість та дванадцять місяців.

Інтенсивність карієсу оцінювали за допомогою індексу КПВ. Для оцінювання гігієнічного стану порожнини рота використовували індекс, запропонований Гріном та Вермільйоном (1964). Для оцінювання тяжкості гінгівіту, а також для реєстрації динаміки запального процесу, використовували папілярно-маргінально-альвеолярний індекс РМА у модифікації Парма (1960). Рівень запалення ясен був оцінений за допомогою індексу кровоточивості SBI (Mühlemann and Son, 1971). SBI було зафіксовано на шістьох зубних поверхнях. Кислотно-лужну рівновагу визначали за допомогою вимірювання рН ротової рідини. Визначення pH ротової рідини проводили за допомогою тесту Saliva Check.

Клініко-лабораторні методи дослідження були проведені на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету (завідувач ЦНДЛ – к.фарм.н., с.н.с. Т.О. Іваненко). Нестимульована ротова рідина була зібрана від пацієнтів з 8:00 до 12:00. Щоб уникнути варіацій у аналізах, пацієнтів просили не їсти, не пити, не виконувати гігієнічні процедури порожнини рота (чищення зубів, використання ополіскувача) за 60 хвилин до процедури збору слини. Зразки передавали у біохімічну лабораторію Харківського національного медичного університету, де їх зберігали при температурі -20 ° С. Стан прооксидантно-антиоксидантного захисту визначали за рівнем малонового диальдегіду (МДА), каталази, глутатіону та супероксиддисмутази (СОД). Визначення рівня малонового диальдегіду проводили за методом Uchiyma M. & Michara M. в модифікації Волчегорского І.А. і співавт. по тесту з тіобарбітуровою кислотою (ТБК). Активність каталази визначали методом, заснованому на здатності перекису водню утворювати з солями молібдену стійкий забарвлений комплекс. Активність супероксиддисмутази визначали методом окислення кверцетину в модифікації В.А.Костюка та співавторів. Активність уреази вимірювали для визначення дисбіозу порожнини рота за методом А.П. Левицького (2007). Для вивчення рівню муцину аналіз проводили у лабораторних умовах за методикою Стрелец Е.В. Визначення активності лізоциму у ротовій рідині проводили бактеріологічним методом Горіна та співавт. в модифікації Левицького і Жігіной. Рівень секреторного імуноглобуліну А, імуноглобулінів А, G, M визначали на імуноферментному аналізаторі «Лаблайн-90» з використанням комерційних наборів «Вектор-Бест» за доданою до набору методикою. Батьки пацієнтів були проінформовані про мету та методи дослідження, була отримана письмова інформована згода.

Цитоморфологічне дослідження клітин букального епітелію та ступеню конденсації хроматину були виконані за методикою Ю. Г. Шкорбатова (2012). Клітини букального епітелію були отримані вранці, натщесерце, шляхом забору шпателем з внутрішньої поверхні слизової оболонки щоки. Усього було досліджено 60 зразків, 30 з яких склали основну групу (група дітей з атопічними захворюваннями), 30 зразків склали контрольну групу (група дітей без атопії). Отриманий матеріал наносився на предметне скло, висушувався та маркувався, потім фарбувався 1% розчином ацетоорсеїну та досліджувався при 1000-кратному збільшенні під імерсійною системою мікроскопа (Zeiss). У кожному препараті оцінювалось 50 ядер за наступними критеріями: морфологічно незмінними вважалися ядра з добре оконтурованою оболонкою, світлою каріоплазмою, добре забарвленими глибками конденсованого хроматину.

Для проведення генотипування використовували клітини букального епітелію. Всього обстежено 48 дітей віком від 6 до 18 років. Забір біоматеріалу для дослідження проводили під час стоматологічного обстеження за допомогою стерильного одноразового урогенітального зонду в індивідуальному пакуванні з маркуванням відповідно до методики. Для проведення генотипування з клітин букального епітелію виділяли ДНК за допомогою комерційного набору Diatom ™ DNA Prep 100 (Росія) відповідно до інструкції виробника. Для проведення ПЛР використовували автоматичний термоциклер «Терцик» (Росія) та комерційні набори реагентів GenPak™ PCR Core (0,5 мл) (Росія) відповідно до інструкцій виробників. Умови ПЛР: денатурація протягом 5 хв. при 94°С; 35 циклів, що складаються з денатурації протягом 20 с при 94°С, відпал праймерів протягом 20 с при 58°С, елонгація протягом 20 с при 72°С; остаточна елонгація протягом 10 хв при 72°С.

Оцінка рівня гігієнічних знань та навичок школярів проводилася традиційним анкетно-опитувальним методом серед організованих популяцій, рекомендованих ВООЗ для епідеміологічних досліджень. Загальна кількість обстежених складала 156 осіб, середній вік респондентів склав 13,24 ± 1,41 років. Анкетування проводилося як серед дітей, у яких у анамнезі є бронхіальна астма, алергічний риніт, атопічний дерматит, так і серед дітей без анамнезу.

Експериментальна частина дослідження була поставлена на 40 експериментальних тваринах (кролі-самці голландської породи у віці 3-4 місяців), яким за методикою Cho S. J., Kim H., Yoshida M. формували атопічну патологію. Експериментальних тварин (самці-кролі у віці 3 місяці) сенсибілізували шляхом внутрішньочеревної ін'єкції овальбуміна і гідроксиду алюмінію протягом перших 3-х днів експерименту. Через п'ять днів кролям під місцевою анестезією інтраназально вводили в два рази меншу дозу овальбуміна (8-й день) і повторювали інтраназальне введення овальбуміна на 16-й, 17-й, 20-й і 21-й день. Були сформовані три групи: інтактні тварини (10 тварин), група тварин з модельованою атопією (15 тварин), група тварин з модельованою атопією, яка отримувала місцеву терапію у вигляді аплікацій гелю, який містить бетаїн, алое вера, ксиліт («Dentaid Xeros», Dentaid International, Іспанія) (15 тварин). Після виведення кролів з експерименту, тканини слизової оболонки ротової порожнини фіксували в 10% формаліні і після рутинної проводки виготовляли зрізи, які фарбували гематоксиліном і еозином, за Ван-Гізоном, ставили PAS-реакцію.

Імуногістохімічне дослідження (ІГХ) проводили постановкою непрямої імунопероксидазної реакції з моноклональними антитілами (МКА) до ендотеліальної і індуцібельної фракціям NO-синтази (eNOs і iNOs відповідно), collagen IV, CD3, CD30, CD20, CD23, VEGF фірми Thermo scientific. Специфічність рецепторів, визначених ІГХ дослідженням. Реакція візуалізувалася за допомогою набору UltraVision LP Detection System HRP Polymer & DAB Plus Chromogen (Thermo scientific). Виготовлення мікропрепаратів здійснювали на кафедрі патологічної анатомії Харківської медичної академії післядипломної освіти (завідувач кафедри – проф., д.мед.н. І.І.Яковцова).

**Результати власних досліджень.** При мікроскопічному дослідженні гістологічних препаратів забарвлених гематоксиліном і еозином, встановлено, що в результаті проведених маніпуляцій в слизовій оболонці ротової порожнини дослідних тварин сформований комплекс патологічних змін. В епітелії відзначається нерівномірність товщини плоскоклітинного шару з наявністю інтраепітеліальних лімфоцитів, еозинофілів, вогнищевих ерозивних ушкоджень, чергуванням ділянок атрофії, некрозу, проліферації. Товщина плоскоклітинного епітелію неоднорідна, спостерігаються як ділянки його потоншення до одного-двох рядів клітин, так і нерівномірного потовщення. Проведення цитофотометрії вказує на показники накопичення ендотеліальної NO-синтази в стінці судин на рівні 0,79±0,11 ум.од., у периваскулярному просторі 0,27±0,04 ум.од.

Рівень активності eNOs достовірно не відрізняється в судинній стінці різних груп тварин, в той час як позасудинна локалізація eNOs достовірно вище в групі тварин з модельованою атопією. У власній пластинці слизової найбільша активність iNOs виявляється в уражених зонах, тобто у фокусах периваскулярних запальних мікроінфільтратів; ступінь інтенсивності імунореактивності пов'язана з кількісним і якісним складом клітинного інфільтрату в тканинах при атопії.

При типуванні клітинних елементів виявилося, що практично всі інтраепітеліальні запальні клітини позитивні до CD23. У власній пластинці слизової переважна більшість клітинних елементів також була імунопозитивною до CD23, при цьому щільність клітин з ядерним фарбуванням CD23 виявилася в 7,7 раз вище у групі тварин з атопією, ніж у інтактних тварин.

При зіставленні результатів ІГХ з eNOs, iNOs, CD23, CD20 найбільш виражена кореляція виявляється між CD23 і CD20 (r = 0,89), iNOs і CD23 (r = 0,85), iNOs і CD20 (r = 0,87).

Описані нами морфологічні зміни в тканинах слизової оболонки ротової порожнини прийнято розглядати як прояви атопічного процесу з розвитком запальних, дистрофічних, дисциркуляторних процесів, метаболічних розладів, у патогенезі яких бере активну участь порушення обміну оксиду азоту, що може служити обґрунтуванням для подальшого ретельного вивчення антиоксидантного статусу та розробки профілактичних заходів у хворих на атопічні захворювання, направленими на корекцію антиоксидантного дисбалансу.

Результати клінічних досліджень представлені параметрами, які комплексно характеризують стоматологічний статус пацієнтів з атопічними захворюваннями при застосуванні концептуально нової програми лікування та профілактики гінгівіту та при застосуванні традиційної програми. Як показали результати дослідження, середній рівень запалення тканин пародонту згідно з індексом SBI у групах дітей з атопічними захворюваннями та без таких достовірно відрізнявся та склав 2.11 ± 0.22 бали та 0.48 ± 0.21 бали відповідно. Середній рівень індексу SBI у першій групі дітей складав 3,42 ± 0,42 бали. Аналіз показників у динаміці, через 1 місяць показав покращення стану тканин пародонту, що проявлялося у ліквідації ознак запалення, при цьому індекс SBI дорівнював 0,11 ± 0,35 бали. Динаміку показників індексу SBI ми спостерігали протягом року, через три місяці індекс SBI дорівнював 0,16 ± 0,21 балам, через шість місяців 0,19 ± 0,28 балам, через дванадцять місяців 0,17 ± 0,14 балам (таблиця 1).

*Таблиця 1*

**Показники індексу SBI у динаміці**

|  |  |
| --- | --- |
| Строк спостереження | Індекс SBI (бали) |
| Група 1 (n=76) | Група 2 (n=50) | Група 3 (n=30) | Група 4(n=30) | Група 5 (n=35) |
| До лікування | 3,42±0,42 | 0,49±0,22 | 3,33±0,43 | 0,47±0,23 | 0,48±0,21 |
| Через 1 місяць  | 0,11±0,35\* | 0,08±0,1\* | 0,19±0,13\* | 0,24±0,09\* | 0,41±0,17 |
| Через 3 місяці | 0,16±0,21\*1 | 0,11±0,12\*2 | 0,83±0,19\* | 0,4±0,2 | 0,47±0,16 |
| Через 6 місяців | 0,19±0,28\*1 | 0,13±0,14\*2 | 1,81±0,48\* | 0,74±0,29 | 0,4±0,17 |
| Через 1 рік | 0,17±0,141\* | 0,13±0,13\*2 | 3,15±0,34 | 1,35±0,31\* | 0,39±0,17 |

Примітка: \* - статистично значима різниця відносно початкового рівня, р˂0,05

1 - статистично значима різниця у порівнянні з третьою групою пацієнтів, р˂0,05

2 - статистично значима різниця у порівнянні з четвертою групою пацієнтів, р˂0,05

У другій групі дітей без виражених ознак гінгівіту на тлі атопічних захворювань початковий рівень індексу SBI дорівнював 0,49 ± 0,22 балам. Здійснення запропонованих нами концептуально нових профілактичних заходів призвело до статистично значимого зниження рівню індексу SBI до рівня 0,08 ± 0,1 балів через 1 місяць, 0,11 ± 0,12 балів через три місяці, 0,13 ± 0,14 балів через 6 місяців та 0,13 ± 0,13 через 12 місяців.

При аналізі отриманих клінічних даних другої групи пацієнтів після здійснення заходів профілактики, спостерігається чітка тенденція до покращення стану тканин пародонту та збереження стабільності досягнутого результату. У третій групі пацієнтів, де була застосована традиційна методика лікування та профілактики гінгівіту, запалення тканин пародонту згідно з показниками індексу SBI поступово повернулося до початкового рівня, індекс SBI дорівнював 3,15 ± 0,34 бали. У четвертій групі пацієнтів через 12 місяців індекс SBI дорівнював 1,35 ± 0,31 бали, що достовірно (р˂0,05) вище за початковий рівень.

Згідно з індексом РМА, у першій та третій групах обстежених дітей, хворих на атопічні захворювання, ми спостерігали середній ступінь тяжкості гінгівіту на початку дослідження. Рівень індексу РМА був на рівні 34,34 ± 2,54 % у першій групі та 35,5 ± 2,35 % у другій групі без достовірної (р˂0,05) різниці між даними групами. Незалежно від виду застосованих методів лікування, через 1 місяць ми спостерігали позитивну динаміку в обох групах, індекс РМА дорівнював 3,29 ± 2,06 % у першій групі та 2,87 ± 1,57 % у третій групі. Проте вже через три місяці ми виявили статистично значиму різницю у показниках індексу першої та третьої груп. У першій групі пацієнтів, де була застосована запропонована нами концептуально нова схема лікування, індекс РМА був на рівні 3,09 ± 1,93 %, а у третій групі пацієнтів з атопічними захворюваннями та хронічним гінгівітом, де була застосована традиційна методика лікування, індекс РМА дорівнював 8,5 ± 1,17 %. Таке співвідношення індексних показників свідчить про більшу клінічну ефективність запропонованої нами методики лікування хронічного гінгівіту.

Для клінічної картини у другій та четвертій групах пацієнтів були характерні поодинокі прояви гінгівіту, початковий рівень індексу РМА відповідав рівню 6,86 ± 1,53 % у другій групі та 7,87 ± 1,52 % у четвертій групі без достовірної (р˂0,05) різниці у показниках. Через один місяць після здійснення заходів профілактики рівень індексу РМА у другій групі дорівнював 1,86 ± 1,76 %, у четвертій групі 2,93 ± 1,08 %. Наявність статистично значимої різниці у показниках при порівнянні з початковим рівнем свідчить про ефективність профілактичних заходів в обох групах. Достовірна різниця у показниках індексу РМА між групами починається з третього місяця спостережень, у другій групі індекс РМА був на рівні 2,9 ± 1,18 %, у четвертій групі 9,0±1,08, що у 3,1 рази більше, ніж у другій групі. Динаміка зростання індексу РМА у четвертій групі зберіглася через шість та дванадцять місяців спостереження, через шість місяців індекс РМА дорівнював 13,67 ± 2,2 %, через дванадцять місяців 18,33 ± 1,65 %. Відповідно до отриманих даних, індекс РМА у другій групі через шість місяців дорівнював 1,58±1,36, через дванадцять місяців 1,94 ± 1,61 %. Нами не була відмічена достовірна різниця у значеннях індексу РМА у динаміці, що підтверджує ефективність запропонованої програми профілактики.

Проведення дослідження рівню муцину у ротовій рідині дітей з атопічними захворюваннями та соматично здорових дітей виявило підвищення його вмісту на тлі атопічних захворювань. На початку дослідження у всіх чотирьох основних групах спостерігалося достовірне (р˂0,05) підвищення рівня вмісту муцину у ротовій рідині, відносно контрольної групи. Отримані дані були підтверджені клінічним оглядом, який виявив високу в’язкість слини. Призначене лікування та профілактика, згідно з показниками першої та другої групи пацієнтів, призвело до зниження концентрації муцину у ротовій рідині. Так, через шість місяців рівень муцину серед дітей першої групи дорівнював 3.14 ± 0.42 г/л, через дванадцять місяців 2.48 ± 0.55 г/л, що достовірно відрізняється від початкового рівня 5.65 ± 0.86 г/л. Схожу позитивну тенденцію ми спостерігали у другій групі пацієнтів, де вміст муцину знаходився на рівні 5.75 ± 0.75 г/л на початку дослідження, через шість місяців дорівнював 2.51 ± 0.62 г/л, через дванадцять місяців 2.37 ± 0.53 г/л. Таким чином, корекція антиоксидантних та імунних ланок при лікуванні та профілактиці хронічного гінгівіту у дітей на тлі атопічних захворювань у поєднанні з корекцією схеми індивідуальної гігієни, яка включає застосування гелю, направленого на боротьбу з ксеростомією, дала позитивний клінічний результат.

Традиційний спосіб лікування та профілактики хронічного гінгівіту у дітей на тлі атопічних захворювань не мав позитивного результату як з точки зору клінічних, так і клініко-лабораторних показників. Так, через шість місяців у пацієнтів третьої групи достовірної різниці у рівні муцину у порівнянні з початковим рівнем не спостерігалося, так само як і через дванадцять місяців (4.53 ± 0.65 г/л, 5.12 ± 0.72 г/л відповідно). Показники четвертої групи пацієнтів так само достовірно не відрізнялися від початкового рівня, вміст муцину дорівнював 5.12 ± 0.88 г/л та 5.20 ± 0.59 г/л через шість та дванадцять місяців відповідно.

Для комплексної характеристики стану антиоксидантної системи були проаналізовані рівні каталази, малонового диальдегіду, відновленого глутатіону, супероксиддисмутази, уреази. Аналіз даних показників засвідчив значне послаблення антиоксидантного захисту. При аналізі отриманих даних у першій групі пацієнтів ми встановили підвищення рівня МДА до позначки 6.87 ± 0.91 мкмоль/л, через шість місяців рівень МДА змінився з достовірною (р˂0,05) різницею і дорівнював 3.44 ± 0.59 мкмоль/л, через дванадцять місяців 3.38 ± 0.65 мкмоль/л. Пацієнтам другої групи без виражених клінічних ознак гінгівіту з атопічними захворюваннями після проведення комплексного клініко-лабораторного обстеження була призначена концептуально нова програма профілактичних заходів, яка через шість місяців призвела до зниження активності МДА до рівню 3.50 ± 0.62 мкмоль/л та до рівню 3.37±0.63 мкмоль/л через дванадцять місяців. Лікування пацієнтів третьої групи призвело до статистично значимого збільшення рівня МДА тільки у короткостроковому періоді спостережень (4.64 ± 0.70 мкмоль/л через шість місяців), проте через дванадцять місяців ми зафіксували зниження рівня МДА до рівня 5.00 ± 0.70 мкмоль/л, у порівнянні з початковим рівнем достовірна різниця відсутня. На початку дослідження до проведення профілактичних заходів рівень МДА у четвертій групі пацієнтів дорівнював 5.73 ± 0.78 мкмоль/л, через шість місяців 5.02 ± 0.90 мкмоль/л, через дванадцять місяців 5.20 ± 0.69 мкмоль/л.

Поряд з іншими показниками була також визначена активність супероксиддисмутази, результати наведені у таблиці 2.

*Таблиця 2*

**Характеристика активності супероксиддисмутази у динаміці**

|  |  |
| --- | --- |
| Строк спостереження | СОД, у.о./л |
| Група 1 (n=76) | Група 2 (n=50) | Група 3 (n=30) | Група 4(n=30) | Група 5 (n=35) |
| До лікування | 3.30±0.41 | 3.27±0.40 | 3.26±0.44 | 3.30±0.39 | 5.26±0.57 |
| Через 6 місяців  | 5.72±0.79\*1 | 5.63±0.67\*2 | 3.23±0.60\* | 3.06±0.45 | 5.53±0.60 |
| Через 12 місяців | 5.86±0.64\*1 | 6.01±0.73\*2 | 3.29±0.59 | 3.44±0.59 | 5.51±0.73 |

Примітка: \* - статистично значима різниця відносно початкового рівня, р˂0,05

1 - статистично значима різниця у порівнянні з третьою групою пацієнтів, р˂0,05

2 - статистично значима різниця у порівнянні з четвертою групою пацієнтів, р˂0,05

Аналіз початкового рівня активності СОД демонструє його зниження у першій, другій, третій та четвертій групах. Динаміка спостережень показує зростання активності СОД у першій та другій групах. Починаючи з шостого місяця, ми спостерігали достовірну різницю у показниках СОД різних груп. Так, у першій групі пацієнтів відбулося статистично значиме (р˂0,05) збільшення показників у 1,73 рази, активність СОД склала 5.72±0.79 у.о./л., через дванадцять місяців 5.86±0.64 у.о./л, що у 1,76 рази більше за початковий рівень. Запобігання негативному впливу окислювального стресу та ліквідація його наслідків завдяки наявності антиоксидантних препаратів у програмі концептуально нової профілактики підтверджується збільшенням активності СОД через шість (5.63±0.67 у.о./л) та дванадцять (6.01±0.73 у.о./л) місяців у другій групі пацієнтів.

У третій групі пацієнтів рівень активності СОД залишався пониженим та дорівнював 3.23±0.60 у.о./л через шість місяців та 3.29±0.59 у.о./л через дванадцять місяців, що достовірно відрізняється від групи контролю. Серед пацієнтів четвертої групи так само активність СОД була незначною та дорівнювала 3.06±0.45 у.о./л через шість місяців та 3.44±0.59 у.о./л через дванадцять місяців.

До лікування стан антиоксидантної системи за рівнем відновленого глутатіону (ВГ) у першій, другій, третій та четвертій групах не мав достовірних відмінностей. Динаміка змін показників ВГ представлена у таблиці 3.

*Таблиця 3*

**Динаміка змін рівню відновленого глутатіону різних груп пацієнтів**

|  |  |
| --- | --- |
| Строк спостереження | Відновлений глутатіон, ммоль/л |
| Група 1 (n=76) | Група 2 (n=50) | Група 3 (n=30) | Група 4(n=30) | Група 5 (n=35) |
| До лікування | 2.31±0.44 | 2.69±0.56 | 2.73±0.58 | 2.67±0.51 | 5.12±0.66 |
| Через 6 місяців  | 5.52±0.68\*1 | 5.60±0.76\*2 | 2.82±0.54 | 2.52±0.48 | 5.41±0.57 |
| Через 12 місяців | 5.63±0.74\*1 | 4.82±0.73\*2 | 2.47±0.59 | 2.40±0.42 | 5.27±0.74 |

Примітка: \* - статистично значима різниця відносно початкового рівня, р˂0,05

1 - статистично значима різниця у порівнянні з третьою групою пацієнтів, р˂0,05

2 - статистично значима різниця у порівнянні з четвертою групою пацієнтів, р˂0,05

При вивченні показників першої групи, характерним було зниження антиоксидантного захисту на початку лікування, коли рівень відновленого глутатіону дорівнював 2.31 ± 0.44 ммоль/л, проте після застосування концептуально нової програми лікування рівень глутатіону збільшився до рівня 5.52 ± 0.68 ммоль/л через шість місяців та 5.63 ± 0.74 ммоль/л через дванадцять місяців, що достовірно (р˂0,05) відрізнялося від початкового рівня.

У третій групі пацієнтів, хворих на атопічні захворювання та хронічний гінгівіт, також було зафіксовано зниження рівню глутатіону (2.73 ± 0.58 ммоль/л). Проте, на відміну від першої групи, позитивної динаміки після проведення традиційного лікування згідно з протоколами надання медичної допомоги, ми не спостерігали. Рівень глутатіону не мав достовірної (р˂0,05) різниці з початковими показниками та дорівнював 2.82 ± 0.54 ммоль/л та 2.47 ± 0.59 ммоль/л через шість та дванадцять місяців відповідно. При аналізі показників четвертої групи також характерною ознакою було зниження ступеню антиоксидантного захисту на початку дослідження та відсутність позитивної динаміки після здійснення профілактичних заходів. Так, на початку дослідження рівень відновленого глутатіону знаходився на позначці 2.67 ± 0.51 ммоль/л, через шість місяців дорівнював 2.52 ± 0.48 ммоль/л, через дванадцять місяців 2.40 ± 0.42 ммоль/л у четвертій групі пацієнтів.

Проведене дослідження обумовлює включення компоненту корекції антиоксидантного захисту у програми лікування та профілактики хронічного гінгівіту на тлі атопічних захворювань. Отримані результати доводять можливість використання рівня відновленого глутатіону як біомаркеру для характеристики запалення тканин пародонту, так і для прогнозу майбутньої ініціації захворювання у теперішніх пародонтологічно здорових осіб.

Для оцінювання імунного статусу нами було проведене комплексне дослідження найбільш вагомих показників стану імунітету, а саме дослідження sIgA, IgA, IgG, IgM та лізоциму.

Згідно з отриманими даними у першій групі пацієнтів, хронічний гінгівіт у дітей з атопічними захворюваннями розвивався на тлі зниженого імунного захисту, рівень секреторного імуноглобуліну А знаходився на рівні 78.06 ± 9.32 мг/л до проведення лікування. Через шість та дванадцять місяців рівень секреторного імуноглобуліну А збільшився відносно початкового рівню у 0,67 та 0,64 рази та досяг рівня 117.61 ± 14.03 мг/л та 121.42 ± 11.95 мг/л відповідно. Аналіз динаміки показників секреторного імуноглобуліну А другої групи пацієнтів показав зниження імунного захисту ротової порожнини, а саме зниження рівня sIgA до рівня 75.41 ± 9.04 мг/л. Через шість та дванадцять місяців після проведення програми профілактики гінгівіту, ми спостерігали нормалізацію стану мукозального імунітету згідно з рівнем секреторного імуноглобуліну А, який дорівнював 111.84 ± 5.88 мг/л та 122.03 ± 11.68 мг/л відповідно, що склало достовірну (р˂0,05) різницю з початковим рівнем. На початку дослідження рівень секреторного імуноглобуліну А у третій групі пацієнтів, хворих на атопічні захворювання та гінгівіт, знаходився на рівні 76.09 ± 9.33 мг/л. Проте аналіз даних показників через шість та дванадцять місяців не виявив покращення стану мукозального імунітету, що полягало у відсутності достовірної різниці у показниках. Через шість місяців нами був констатований середній рівень секреторного імуноглобуліну А 77.10 ± 8.36 мг/л, через шість місяців 80.13 ± 6.29 мг/л. Аналогічною ситуація була у четвертій групі пацієнтів, рівень секреторного імуноглобуліну А знаходився на рівні 76.71 ± 10.53 мг/л на початку дослідження, через шість місяців він дорівнював 75.28 ± 7.02 мг/л, через дванадцять місяців ми зафіксували позначку у 80.71 ± 7.04 мг/л.

Дослідження рівню загального імуноглобуліну А виявило схожу тенденцію серед усіх груп. До проведення лікування рівень імуноглобуліну А у першій групі знаходився на рівні 2.06 ± 0.41 г/л, у той час як у контрольній групі даний показник був на рівні 5.04 ± 1.19 г/л. Після проведення лікувальних заходів за запропонованою нами методикою з використанням імунокорегуючої терапії показники імуноглобуліну А нормалізувалися та дорівнювали 6.58 ± 0.73 г/л через шість місяців та 6.40 ± 0.69 г/л через дванадцять місяців, що становить статистично значиму (р˂0,05) різницю з початковими показниками. Показники другої групи пацієнтів так само свідчили про нормалізацію стану імунної системи. У третій та четвертій групі пацієнтів позитивної динаміки не спостерігали, через дванадцять місяців IgА дорівнював 2.03±0.59 г/л та 1.72±0.31 г/л відповідно.

На початку було зафіксовано зниження рівню імуноглобуліну G у всіх групах, крім контрольної. Аналіз даних підтверджує, що динаміка змін рівню імуноглобуліну G у різних групах відрізнялася із статистично значимою (р˂0,05) різницею. Так, у першій групі через шість місяців ми спостерігали разом з клінічним покращенням збільшення рівню імноглобуліну до 4.71 ± 0.81 г/л, через дванадцять місяців 5.04 ± 0.69 г/л. У той же час у третій групі, де були обстежені діти з гінгівітом на тлі атопічних захворювань, але лікування не враховувало патогенетичних особливостей гінгівіту, показники імуноглобуліну G достовірно не відрізнялися від початкових та дорівнювали 2.04 ± 0.58 г/л та 1.99 ± 0.47 г/л через шість та дванадцять місяців відповідно. Концептуально нова програма профілактики захворювань пародонту у дітей з атопічними захворюваннями мала значну ефективність, яка проявлялася не тільки в усуненні симптомів гінгівіту, але й у збільшенні рівню імуноглобуліну G до рівня 4.89 ± 0.85 г/л через шість місяців та 5.10 ± 0.68 г/л через дванадцять місяців у другій групі пацієнтів. У четвертій групі пацієнтів покращення згідно з рівнем імуноглобуліну G не спостерігалося, його рівень дорівнював 1.93 ± 0.42 г/л через шість місяців та 1.85 ± 0.44 г/л через дванадцять місяців.

Стан неспецифічного імунітету також визначали за ступенем активності лізоциму. У першій групі рівень лізоциму дорівнював 192.77 ± 23.12 у.о./л., у другій групі 193.80 ± 20.30 у.о./л., у третій групі 184.48 ± 26.52 у.о./л., у четвертій групі 189.06 ± 25.30 у.о./л. Згідно з наведеними даними очевидним є зниження ступеню неспецифічного захисту порожнини рота у дітей з атопічними захворюваннями. Через шість місяців після проведення лікування, у першій та другій групах рівень лізоциму зріс до рівня 331.55 ± 22.22 у.о./л та 335.46 ± 28.14 у.о./л. У той же час у третій та четвертій групах пацієнтів з атопічними захворюваннями через шість місяців достовірних змін ми не констатували, оскільки рівень лізоциму дорівнював 203.97 ± 19.37 у.о./л та 202.89 ± 18.09 у.о./л відповідно.

Отже, у результаті дослідження встановлено, що серед дітей з атопічними захворюваннями незалежно від наявності клінічних проявів гінгівіту спостерігається послаблення імунного захисту, що проявляється зниженими рівнями імуноглобулінів класу А, G, М, лізоциму. На тлі імунної недостатності нами виявлений антиоксидантний дисбаланс за такими показниками, як рівень малонового диальдегіду, супероксиддисмутази, каталази, відновленого глутатіону, уреази.

Для виявлення предикторів запальних захворювань пародонту та їх ранньої діагностики було проведене цитоморфологічне дослідження клітин букального епітелію. Найбільш значущою при порівнянні контрольної та дослідної групи є різниця у ступеню конденсації хроматину (83,25±0,95 у дослідній групі, 21,67±0,25 у контрольній групі) та кількість гетерохромних ядер, а також наявність апоптозних клітин. В той же час у соматично здорових дітей переважали клітини з незміненою структурою хроматину та незначною кількістю гетерохромних ядер, що характерно для нормального функціонування клітин.

За результатами досліджень генетичних предикторів спостерігали, що переважна більшість (75 %) осіб, які склали контрольну групу є носіями короткого варіанту (2 повтори) інтрона 36 гена MUC5B. При цьому серед них є як гомозиготи за даним алелем, так і гетерозиготи. Навпаки, даний алель практично не зустрічається (94 %) в осіб з дослідної групи (з гінгівітом та атопічними захворюваннями). Це підтверджує перевірка за критерієм Краскелла-Уолліса (H =26,48; p <0,001). Даний алель може бути запропонований як протективний відносно гінгівіту та атопічних захворювань. Слід, однак, зауважити, що фактор носійства алелю з двома повторами не має асоціації з рівнем досліджуваних імуноглобулінів як сам по собі, так і у взаємодії з іншими контрольованими в дослідженні факторами (наявність діагнозу, гомо/гетерозиготність). У ході дослідження прогенотиповано пацієнтів за поліморфізмом rs1801270. Розраховані частоти генотипів та алелів за даним поліморфізмом загалом та в контрольній та основній (з діагонозом гінгівіт на тлі атопічних захворювань) групах окремо. Частота алелю С склала в середньому 0,76, частота алелю А – 0,24. Встановлено, що у основній групі частоти генотипів відхиляються від очікуваних за законом Харді-Вайнберга. Спостерігається тенденція до різного формування імунної відповіді (за трьома різними імуноглобулінами) у пацієнтів основної групи з різними генотипами за rs1801270 поліморфізмом, зокрема гомозиготи АА з атопічними захворюваннями тяжіють до більш агресивного протікання гінгівіту. Вважаємо даний поліморфізм перспективним для подальшого аналізу асоціації з характером розвитку запальних процесів ясен в пацієнтів з астмою, алергічним ринітом чи атопічним дерматитом.

Для встановлення залежності між показниками стоматологічного та імунометаболічного статусу та побудови прогностичної моделі був використаний регресійний аналіз отриманих даних, який дозволив виявити інформативність кожного показника імунного та антиоксидантного статусу, визначити коефіцієнти детермінації, побудувати рівняння лінійної регресії та оцінити прогностичні значення.

Результати дослідження взаємозв’язку між рівнем імуноглобуліну А та папілярно-маргінально-альвеолярним індексом та регресійний аналіз даних наведений у таблицях 4, 5.

*Таблиця 4*

**Регресійна статистика рівнів імуноглобуліну А та індексу РМА**

|  |
| --- |
| *Регресійна статистика* |
| Множинний R | 0.871753382 |
| R-квадрат | 0.75995396 |
| Нормований R-квадрат | 0.754953001 |
| Стандартна помилка | 0.755122086 |
| Спостереження | 50 |

Для оцінки загальної якості отриманого рівняння лінійної регресії застосували коефіцієнт детермінації, який позначений як R-квадрат, який є показником якості рівняння регресії й точності прогнозу за його допомогою.

*Таблиця 5*

**Визначення коефіцієнтів регресійної статистики**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | *Коефіцієнти* | *Стандартна помилка* | *t-статистика* | *P-значення* |
| Y-пересічення | 10.85519802 | 0.341234917 | 31.81151011 | 6.47787E-34 |
| Змінна X 1 | -1.637376238 | 0.132825511 | -12.32727223 | 1.74997E-16 |

При проведенні регресійного аналізу очевидним є те, що отримані коефіцієнти значно більші за стандартну помилку (коефіцієнт 10.86 та стандартна помилка 0.34, коефіцієнт -1.64 та стандартна помилка 0.13). На основі отриманих даних можливо побудувати рівняння лінійної регресії. Побудована залежність показників імуноглобуліна А (Y) від рівня запалення згідно з індексом РМА (змінна X) у вигляді лінійної регресії. Визначені коефіцієнти лінійної регресії мінус 1,63 та 10,85. Для оцінки загальної якості отриманого рівняння лінійної регресії застосовується коефіцієнт детермінації. Отримане в результаті значення 0,76 означає, що 76 % змінюваності Y пов’язується зі змінюваністю фактору Х. Інша частина змінюваності Y (24 %) пов’язується з впливом інших факторів. Таким чином, оскільки функція регресії визначена, інтерпретована та обґрунтована, а оцінка якості рівняння регресії відповідає вимогам, можна вважати, що побудована модель та прогностичні значення мають необхідну адекватність.

Результати дослідження взаємозв’язку між рівнем секреторного імуноглобуліну А та індексом кровоточивості ясен та регресійний аналіз даних наведений у таблицях 6, 7.

*Таблиця 6*

**Регресійна статистика рівнів секреторного імуноглобуліну А та індексу SBI**

|  |
| --- |
| *Регресійна статистика* |
| Множинний R | 0.933328946 |
| R-квадрат | 0.871102921 |
| Нормований R-квадрат | 0.865947038 |
| Стандартна помилка | 5.264184457 |
| Спостереження | 76 |

Для оцінки загальної якості отриманого рівняння лінійної регресії застосували коефіцієнт детермінації, який позначений як R-квадрат та дорівнював 0.87. Даний коефіцієнт є показником якості рівняння регресії й адекватності прогностичних значень. Оскільки його значення дорівнює 0.87, рівень секреторного імуноглобуліну А є інформативним біомаркером для прогнозу та діагностики запальних захворювань пародонту у дітей з атопією.

*Таблиця 7*

**Визначення коефіцієнтів регресійної статистики**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | *Коефіцієнти* | *Стандартна помилка* | *t-статистика* | *P-значення* |
| Y-пересічення | -88.66873813 | 14.52809987 | -6.103257752 | 2.2255E-06 |
| Змінна X 1 | 50.62451495 | 3.894732842 | 12.99819962 | 1.2714E-12 |

На основі отриманих даних побудована залежність показників секреторного імуноглобуліна А (Y) від рівня запалення згідно з індексом SBI (змінна X) у вигляді лінійної регресії. Визначені коефіцієнти лінійної регресії мінус 88,7 та 50,6. Коефіцієнт детермінації дорівнював 0,87, що означає, що 87% змінюваності секреторного імуноглобуліну А пов’язується зі змінюваністю індексу SBI.

Згідно з отриманими даними середній рівень кровоточивості ясен за індексом SBI дорівнював 3.42±0.42 балам, що свідчить про доволі високий рівень кровоточивості та відповідно про наявність процесів запалення у тканинах пародонту. Середній рівень IgG дорівнював 1.72 ± 0.49 г/л. Результати визначення залежності між даними показниками за допомогою регресійного аналізу наведені у таблицях 8, 9.

*Таблиця 8*

**Регресійна статистика рівнів імуноглобуліну G та індексу SBI**

|  |
| --- |
| *Регресійна статистика* |
| Множинний R | 0.90689 |
| R-квадрат | 0.82245 |
| Нормований R-квадрат | 0.818119 |
| Стандартна помилка | 0.19452 |
| Спостереження | 76 |

Коефіцієнт детермінації R-квадрат дорівнював 0,82, що робить можливим використання результатів регресійного аналізу та прогнозу за допомогою рівняння регресії. У зв’язку з високою інформативністю даного параметру, імуноглобулін G може бути рекомендований як діагностичний біомаркер стану тканин пародонту у дітей з атопічними захворюваннями.

*Таблиця 9*

**Визначення коефіцієнтів регресійної статистики**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | *Коефіцієнти* | *Стандартна помилка* | *t-статистика* | *P-значення* |
| Y-пересічення | -0.32473 | 0.24433 | -1.32906 | 0.191177 |
| Змінна X 1 | 0.980734 | 0.071165 | 13.78116 | 5.55E-17 |

Згідно з отриманими результатами застосування регресійного аналізу даних кровоточивості ясен за рівнем індексу SBI та імунологічного статусу за рівнем імуноглобуліну G виявлений міцний кореляційний зв’язок між даними показниками. Побудована залежність показників запалення тканин пародонту згідно з індексом SBI та імуноглобуліна G у вигляді лінійної регресії. Визначені коефіцієнти лінійної регресії мінус 0,32 та 0,98. Для оцінки загальної якості отриманого рівняння лінійної регресії був застосований коефіцієнт детермінації, який дорівнював 82 %. Таким чином, оскільки функція регресії визначена, інтерпретована та обґрунтована, а оцінка якості рівняння регресії відповідає вимогам, побудована модель та прогностичні значення можуть бути використані для характеристики та прогнозу запалення ясен у пацієнтів з атопією.

Крім показників імунного системи, ми проаналізували залежність стану тканин пародонту від показників антиоксидантного статусу. Найбільш інформативним з даної групи біомаркерів виявився рівень відновленого глутатіону, визначеного у ротовій рідині. Згідно з отриманими результатами, середній рівень відновленого глутатіону серед обстеженого контингенту дорівнював 2.73 ± 0.58 ммоль / л на початку дослідження, а рівень РМА дорівнював 35.50 ± 2.35 %, що відповідає середньому ступеню тяжкості гінгівіту. Отримані результати регресійного аналізу наведені у таблицях 10, 11.

*Таблиця 10*

**Регресійна статистика рівню відновленого глутатіону та індексу РМА**

|  |
| --- |
| *Регресійна статистика* |
| Множинний R | 0.952755 |
| R-квадрат | 0.907742 |
| Нормований R-квадрат | 0.904447 |
| Стандартна помилка | 0.724943 |
| Спостереження | 30 |

Звертає на себе увагу той факт, що коефіцієнт детермінації, позначений як R-квадрат, дорівнює 0.91, що вказує на стійку залежність між значенням вмісту відновленого глутатіону у ротовій рідині та ступенем запалення тканин пародонту та доводить що 91 % змінюваності одного параметру залежить від змінюваності іншого. Множинний R є коефіцієнтом кореляції та підтверджує залежність досліджуваних параметрів.

*Таблиця 11*

**Визначення коефіцієнтів регресійної статистики**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | *Коефіцієнти* | *Стандартна помилка* | *t-статистика* | *P-значення* |
| Y-пересічення | 40.97408 | 0.355369 | 115.3 | 4.91E-39 |
| Змінна X 1 | -2.49199 | 0.150137 | -16.5981 | 5.06E-16 |

Визначення стандартної помилки та Р-значення вказує на достовірність побудованого рівняння лінійної регресії. Наведені коефіцієнти регресії показують, що залежність ступеню запалення тканин пародонту зворотно залежна від значень рівню відновленого глутатіону.

Таким чином, регресійний аналіз даних показав, що побудована прогностична модель має необхідну адекватність, прогностичні значення можуть бути застосовані як предиктивні для характеризування ступеню запалення тканин пародонту. У результаті проведеного аналізу визначено коефіцієнт детермінації, який показав, що 91 % змінюваності рівню індексу РМА, а отже запалення тканин пародонту, залежить від зміни рівню глутатіону; на 9 % припадає вплив інших факторів. Отже, рівень відновленого глутатіону може бути рекомендований як предиктивний та діагностичний біомаркер запалення тканин пародонту у дітей з атопічними захворюваннями.

**ВИСНОВКИ**

1. На сьогоднішній день гінгівіт у дітей на тлі атопічних захворювань має високу розповсюдженість та не має тенденції до зниження. Невирішеною є проблема ранньої діагностики, профілактики та лікування гінгівіту у дітей з атопічними захворюваннями. У дисертаційній роботі представлене вирішення наукової проблеми, що полягає у розробці концептуально нової програми лікування та профілактики гінгівіту у дітей на тлі атопічних захворювань шляхом комплексного аналізу стоматологічного статусу, виявлення прогностичних біомаркерів ініціації гінгівіту та диференційованої корекції імунометаболічних ланок його патогенезу.
2. Вивчені показники клінічного стоматологічного статусу у дітей з гінгівітом та провідні чинники розвитку гінгівіту у дітей на тлі атопічних захворювань. Встановлено, що у дітей з атопічними захворюваннями ступінь запалення тканин пародонту за індексом SBI та РМА достовірно вищий (SBI дорівнював 2.11 ± 0.22 бали та РМА дорівнював 21.14 ± 1.86 %), ніж у дітей без соматичної патології, де SBI знаходився на рівні 0.48 ± 0.21 бали, РМА - на рівні 6.03 ± 2.56 %. Також спостерігали зміни у властивостях ротової рідини, які полягали у підвищенні кислотності до рівня 4.94 ± 0.49 та збільшенні рівню муцину до 5.76 ± 0.82 г/л в середньому серед груп дітей з атопією. Встановлено, що у групі пацієнтів з атопічними захворюваннями при мінімальних значеннях показників, що характеризують запалення у тканинах пародонту, вже спостерігається імунометаболічний дисбаланс, що дає змогу визначити стадію передхвороби у даного контингенту дітей. Встановлено, що незалежно від рівня запалення, спостерігається зниження рівня імуноглобулінів класу А, G, М та зниження активності СОД, зростання концентрації МДА, знижується вміст каталази та глутатіону. Провідними етіологічними чинниками хронічного гінгівіту у дітей з атопічними захворюваннями є наявність імунометаболічного дисбалансу.
3. При моделюванні атопічних процесів в експерименті на тваринах морфологічна картина в ротовій порожнині характеризується запальними, дистрофічними, дисциркуляторними змінами, які супроводжуються порушенням обміну синтази оксиду азоту. Останнє проявляється зниженням синтезу ендотеліальної фракції синтази оксиду азоту у стінках судин до 0,79±0,11 ум.од., підвищенням активності індуцибельної синтази оксиду азоту більш ніж в два рази, підвищенням активності ендотеліальної синтази оксиду азоту у позасудинному просторі до 0,27±0,04 ум.од. Порушення обміну синтази оксиду азоту пов’язано з накопиченням запальних клітин, зокрема, кількість клітинних елементів імунопозитивних до CD23 в 7,7 раз вище при наявності атопічного процесу. Застосування запропонованої методики лікування дозволяє поліпшити стан мікроциркуляторного русла слизової оболонки, що проявляється у відновленні констрікторно-ділататорних механізмів судинного тонусу.
4. Побудовано прогностичну модель запальних захворювань пародонту на основі виділених у процесі дослідження найбільш інформативних біомаркерів запалення та рівняння лінійної регресії, за допомогою якого можливе цифрове визначення прогностичних значень запалення тканин пародонту при здійсненні профілактичних та лікувальних заходів. Визначено коефіцієнти рівняння лінійної регресії залежності ступеня запалення тканини пародонту за рівнем індексу кровоточивості SBI від рівню секреторного імуноглобуліну А - мінус 88,7 та 50,6; від рівню імуноглобуліну G - мінус 0,32 та 0,98. Визначено коефіцієнти рівняння лінійної регресії, яке характеризує залежність глутатіону як найбільш інформативного біомаркера, який характеризує ступінь запалення ясен, які дорівнюють мінус 2.49 та 40.97.
5. Встановлено найбільш інформативні біомаркери запалення тканин пародонту у дітей з гінгівітом – рівень відновленого глутатіону, імуноглобуліну G, імуноглобуліну А. Найбільш інформативним біомаркером, який характеризує антиоксидантний статус та дає змогу прогнозувати ступінь запалення тканин пародонту є рівень відновленого глутатіону у ротовій рідині, коефіцієнт детермінації складає 91%. Коефіцієнт детермінації залежності рівню запалення тканин пародонту (за індексом SBI) від рівня секреторного імуноглобуліну А дорівнює 87 %, від рівня імуноглобуліну G – 82 %. Дані біомаркери можуть бути використані для прогнозу запальних захворювань пародонту у пародонтологічно здорових дітей з атопічними захворюваннями.
6. Пацієнти з атопічними захворюваннями та різними генотипами за rs1801270 поліморфізмом мають різний характер імунної відповіді (за імуноглобулінами А, G, M); зокрема гомозиготи АА тяжіють до більш агресивного протікання гінгівіту. У дітей з атопічними захворюваннями виявлено генетичні предиктори розвитку стоматологічних захворювань, а саме для представників даної групи характерні «довгі» алелі з 7-ма, 8-ма або 9-ма повторами в інтроні 36 гена MUC5B (поширені у 79% випадків). Дані алелі можна використовувати як маркери групи ризику щодо гінгівіту на тлі атопічних захворювань, або як додатковий діагностичний тест для цієї групи захворювань.
7. Диференційована програма лікувально-профілактичних заходів на основі патогенетичної корекції у дітей на тлі атопічних захворювань полягала у прийомі імуномодулюючих препаратів при зниженні рівнів імуноглобулінів та прийомі вітамінно-антиоксидантного комплексу при порушенні антиоксидантної рівноваги, а також корекцію схеми індивідуальної гігієни, яка полягала у використанні зволожувального гелю для ясен та ополіскувача з нейтральним рН з вмістом бетаїну, алое вера, алантоїну та ксиліту при ксеростомії, астматичних нападах та застосуванні інгаляційних медикаментозних засобів. Концептуально нова програма лікування та профілактики гінгівіту включала прийом імуномодулюючих препаратів при зниженні рівнів визначених біомаркерів запалення, а саме IgG до рівня 1.72 ± 0.49 г/л у групі дітей з гінгівітом та атопічними захворюваннями, 1.56 ± 0.49 г/л у групі дітей без виражених ознак гінгівіту, та вітамінно-антиоксидантних комплексів за наявності антиоксидантного дисбалансу, а саме зниження рівню відновленого глутатіону до рівня 2.31 ± 0.44 ммоль/л у групі дітей з гінгівітом та атопічними захворюваннями, 2.69 ± 0.56 ммоль/л у групі дітей без виражених ознак гінгівіту.
8. Впроваджено використання концептуально нової моделі лікування та профілактики гінгівіту у дітей з атопічними захворюваннями з урахуванням виявлених змін клінічного, імунологічного та антиоксидантного статусу. Оцінювання клінічної ефективності показало нормалізацію стоматологічного статусу у динаміці, при оцінюванні через дванадцять місяців РМА дорівнював 3,59 ± 2,31 % у групі дітей з гінгівітом та атопічними захворюваннями, 1,94 ± 1,61 % у групі дітей без виражених ознак гінгівіту; SBI - 0,17 ± 0,14 бали у групі дітей з гінгівітом та атопічними захворюваннями, 0,13 ± 0,13 бали у групі дітей без виражених ознак гінгівіту; рівень муцину - 2.48 ± 0.55 г/л у групі дітей з гінгівітом та атопічними захворюваннями, 2.37 ± 0.53 г/л у групі дітей без виражених ознак гінгівіту. Зазначені показники достовірно (р<0,05) відрізнялися від показників контрольної групи пацієнтів, що підтверджує ефективність концептуально нової програми лікування та профілактики гінгівіту на тлі атопічних захворювань.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Рекомендовано ввести термін диспансерного нагляду дітей з атопічними захворюваннями з відвідуванням лікаря-стоматолога один раз на шість місяців
2. Під час кожного профілактичного візиту у дітей з атопічними захворюваннями під час стоматологічного огляду рекомендовано проводити неінвазивну скринінг-діагностику, яка полягає у заборі ротової рідини з подальшим визначенням рівня відновленого глутатіону, рівня секреторного імуноглобуліну А та імуноглобуліну G.
3. При профілактичних оглядах дітей з атопічними захворюваннями рекомендувати схему індивідуальної гігієни, яка включає застосування ополіскувача з нейтральним рН та використання гелю для ясен з вмістом бетаїну, алое вера, алантоїну та ксиліту у періоди загострення соматичного захворювання.
4. При виявленні запальних змін тканин пародонту або при визначенні змін імунометаболічних показників рекомендовано призначити курс прийому імуномодулюючих препаратів та вітаміно-антиоксидантних комплексів відповідно до розробленої диференційованої схеми лікувально-профілактичних заходів.

**ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ ПРАЦЬ,
ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:**

1. Кривенко Л. С. Прогнозування ступеню запалення тканин пародонту у дітей з атопічними захворюваннями / Л. С. Кривенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2016. – № 4 (56), том 16. – С. 214-216.
2. Кривенко Л. С. Взаємозв’язок стану прооксидантно-антиоксидантного балансу та хронічного гінгівіту у дітей на тлі атопічних захворювань / Л. С. Кривенко // Український стоматологічний альманах. – 2017. – № 2. – С.57-61.
3. Кривенко Л. С. Выявление факторов риска развития стоматологических заболеваний среди школьников г. Харькова / Л. С. Кривенко // Медицина сегодня и завтра. – 2016. – №4 (73).– С.92-95.
4. Кривенко Л. С. Особенности стоматологического статуса детей, рожденных преждевременно (обзор литературы) / Л. С. Кривенко // Вісник проблем медицини та біології. – 2014. – № 4, Том 3 (115).
– С. 20-24.
5. Кривенко Л. С. Діагностична та прогностична значущість маркерів запалення тканин пародонту у дітей з атопічними захворюваннями /
Л. С. Кривенко // Новини стоматології. – 2017. – №4 (93). – С.72-74.
6. Кривенко Л. С. Досвід генотипування дітей мешканців Харківської області з проявами гінгівіту на тлі атопічних захворювань за snp rs1801270 / Л. С. Кривенко // Клінічна та експериментальна патологія. – 2017. – №2 (60), ч.2. – С. 33-36.
7. Кривенко Л. С. Прогностичні біомаркери хронічного гінгівіту у ротовій рідині дітей з атопічними захворюваннями / Л. С. Кривенко // Новини стоматології. – 2017. – №3 (92). – С.88-91.
8. Кривенко Л. С. Динаміка біомаркерів ротової рідини при лікуванні хронічного гінгівіту у дітей з атопічними захворюванням /
Л. С. Кривенко // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2017. – №3(5). – С.145-149.
9. Кривенко Л. С. Характеристика клітин букального епітелію дітей, хворих на атопічні захворювання, та їх стоматологічний статус /
Л. С. Кривенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2017. – № 4 (60), том 17. – С. 134-137.
10. Кривенко Л. С. Експериментальне дослідження морфологічних змін тканин ротової порожнини при моделюванні атопічного процесу у тварин / Л. С. Кривенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2017. – № 4, т.3. – С. 46-49.
11. Krivenko L. S. Influence of maternal pathology and atopic diseases on development of oral cavity pathology in children / L. S. Krivenko,
R. S. Nazaryan // Inter collegas. – 2015. – 3 (4). – p.386-391. https://inter.knmu.edu.ua/?journal=pub&page=article&op=view&path%5B%5D=99 (*Дисертантом виконано обстеження дітей з атопічними захворюваннями та здійснено аналіз отриманих даних*)
12. Kryvenko L. S. Comparative analysis of the role of domestic allergens in atopic dermatitis etiology in children / V. K. Shmulich, M. K. Uryvayva,
O. S. Lupaltsova, V. V. Staruseva, O. S. Rybka, O. V. Shmulich,
L. S. Kryvenko // Inter collegas. – 2015. – 2 (3). – С.205-211. https://inter.knmu.edu.ua/?journal=pub&page=article&op=view&path%5B%5D=67 (*Дисертантом виконано аналіз отриманих даних щодо провідної ролі алергенів у розвитку атопічного дерматиту у дітей)*
13. Кривенко Л. С. Комплексний аналіз стоматологічного статусу дітей, хворих на алергічні захворювання / Р. С. Назарян, Л. С. Кривенко // Український стоматологічний альманах. – 2016. – №1, Т.2. – С.76-80. (*Дисертантом проведено клінічне стоматологічне обстеження пацієнтів та здійснено аналіз отриманих даних*)
14. Кривенко Л. С. Регресійна модель зв’язку рівня імуноглобуліну А та стану тканин пародонту у дітей з бронхіальною астмою /
Л. С. Кривенко, Р. С. Назарян // Вісник проблем медицини та біології. – 2016. – Вип. 3, Т.2 (132) – С. 132-138. (*Дисертантом проведено клінічне стоматологічне обстеження пацієнтів та здійснено регресійний аналіз отриманих даних*)
15. Кривенко Л. С. Закономірності розвитку та формування зубощелепної системи дітей, народжених передчасно / І. Ю. Кондратова,
Р. С. Назарян, А. О. Хоценко, Л. С. Кривенко // Медицина сегодня и завтра. – 2015. – № 4 (69). – С. 125-127. (*Дисертантом проведено клінічне стоматологічне обстеження пацієнтів та здійснено аналіз отриманих даних*)
16. Кривенко Л. С. Спосіб оптимізації лікування хронічного гінгівіту у дітей, хворих на атопічні захворювання / Л. С. Кривенко // Вісник проблем медицини та біології. – 2017. – Вип.3, том 2 (138). – С.193-196.
17. Кривенко Л. С. Тканевая активность синтазы оксида азота в ротовой полости при атопической патологии / Р. С. Назарян, Л. С. Кривенко, В. В. Гаргин // Morphologia. - 2016. - Т. 10, № 3. - С. 212-216. (*Дисертантом запропоновано модель експерименту, проаналізовано отримані дані змін тканин ротової порожнини)*
18. Кривенко Л. С. Перспектива використання поліморфізму гена MUC5B у діагностиці гінгівіту на тлі атопічних захворювань у дітей Харківської області / Л. С. Кривенко, Р. С. Назарян, Н. Є. Волкова, О. В. Горенська // Новини стоматології. – 2017. – №1 (90). – С. 18-22. *(Дисертантом проведено стоматологічне обстеження, зібраний клінічний матеріал, проведено аналіз та обробку отриманих даних)*
19. Кривенко Л. С. Можливості використання генетичних предикторів гінгівіту у дітей на тлі атопічних захворювань / Л. С. Кривенко,
Р. С. Назарян, Н. Є. Волкова, О. В. Горенська // Новини стоматології. – 2017. – №2 (91). – С. 89-92. *(Дисертантом проведено стоматологічне обстеження, зібраний клінічний матеріал, проведено аналіз та обробку отриманих даних)*
20. Kryvenko L. S. Functional diagnostic using Electrical Impedance Tomography Reconstruction and the Internet of Things / L. S. Kryvenko,
A. A. Pulavskyi, S. S. Krivenko // 2017 6th Mediterranean Conference on Embedded Computing (MECO): proceedings, research monograph. – 2017. – Р.379-382. *(Дисертантом проведено обстеження пацієнтів з захворюваннями легень, оброблено клінічні дані та оцінено дані додаткових методів обстеження)*
21. Kryvenko L. S. The role of nitric oxide synthase in the modulation of the immune response in atopic disease / L. S. Kryvenko, V. V. Gargin, R.S. Nazaryan // The New Armenian Medical Journal. – 2017. – Vol.11, № 2. – P. 52-57 (*Дисертантом запропоновано модель експерименту, проаналізовано отримані дані змін тканин ротової порожнини*)
22. Кривенко Л. С. Коррекция иммунологического статуса при оптимизации лечения хронического гингивита на фоне атопических заболеваний детей 12-18 лет / Л. С. Кривенко // Современная стоматология (Беларусь). - №3. – 2017. – С.74-76.
23. Кривенко Л. С. Изменение иммунологических показателей при лечении хронического гингивита детей на фоне атопических заболеваний /
Л. С. Кривенко // Стоматолог (Беларусь). – 2017. – № 4(27). – С.26-30.
24. Kryvenko L. S. Salivary lipid peroxidation and periodontal status detection in Ukrainian atopic children with Convolutional Neural Networks / L. S. Kryvenko, V. N. Bezruk, S. A. Krivenko // 2017 4th International Scientific-Practical Conference “Problems of Infocommunications. Science and Technology”. – 2017. – P.122-125. *(Дисертантом проведено клінічне стоматологічне обстеження, отримано матеріал для біохімічних досліджень, проведений статистичний аналіз)*
25. Kryvenko L. S. Correlation of the antioxidant level in saliva and periodontal status in Ukrainian children with atopy / L. S. Kryvenko // Iraqi Journal of Public Health. – 2017. – № 1. – С. 26-29. http: // www.jocms.org / index.php / ijph / article/ view/ 233
26. Kryvenko L. S. Orthodontic aspects of dental status in prematurely born children / L. S. Kryvenko // Наука и здравоохранение (Казахстан). – 2014. – №6. – С.13-15.
27. Kryvenko L. S. The Pareto chart for caries intensity evaluation in children with allergic diseases / V.M. Bezruk, S.S. Kryvenko, L.S. Kryvenko // Second International Scientific-Practical Conference “Problems of Infocommunication. Science and Technology”: conference proceedings. – 2015. – P.110-112
28. Kryvenko L. S. Salivary oxidative analysis and periodontal status in Ukrainian children with atopy / R. S. Nazaryan, L. S. Kryvenko // Interventional Medicine & Applied Science. – 2017. – Vol. 9, №4. – P. 199-203. https://doi.org/10.1556/1646.9.2017.32 *(Дисертантом проведено клінічне стоматологічне обстеження, отримано матеріал для біохімічних досліджень, проведено статистичний аналіз)*
29. Кривенко Л. С. Характеристика антиоксидантної системи дітей з гінгівітом на тлі атопічних захворювань / Л. С. Кривенко // Вісник проблем біології і медицини. - №1 (135). -2017. – с. 326-327.
30. Пат. 115848 Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб прогнозування рівня секреторного імуноглобуліну А в слині дітей, хворих на бронхіальну астму / Кривенко Л.С. (UA), Назарян Р.С. (UA) // Харківський національний медичний університет (UA). – Заявка a201700397; Заявлено 16.01.2017; Опубл. 26.12.2017, бюл. № 24. (*Здобувачем зібрано первинний матеріал, визначені діагностична цінність та прогностичні значення рівня секреторного імуноглобуліну А, написана формула винаходу та приклади клінічного застосування*)
31. Пат. 116178 Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01) Спосіб оцінки активності патологічного процесу порожнини рота при атопічній патології / Кривенко Л.С. (UA), Назарян Р.С. (UA), Гаргін В.В. (UA) // Харківський національний медичний університет (UA). – Заявка а201700396; Заявлено 16.01.2017; Опубл. 12.02.2018, бюл. № 3 (*Здобувачем запропонований протокол експериментального моделювання атопії, зібраний первинний матеріал, оброблені результати, написана формула винаходу та підготовлено текст заявки*).
32. Пат. 117456 Україна, МПК G01N 33/00 (2006.01). Спосіб прогнозування рівня секреторного імуноглобуліну А в слині дітей, хворих на бронхіальну астму / Кривенко Л.С. (UA), Назарян Р.С. (UA) // Харківський національний медичний університет (UA). – Заявка u201700594; Заявлено 23.01.2017; Опубл. 26.06.2017, бюл. №12. (*Здобувачем зібрано первинний матеріал, визначені діагностична цінність та прогностичні значення рівня секреторного імуноглобуліну А, написана формула корисної моделі та приклади клінічного застосування, підготовлено текст заявки*)
33. Кривенко Л. С. Аналіз пародонтологічного статусу дітей, хворих на алергію / Л. С. Кривенко // Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки: матеріали науково-практичної конференції, Львів, 27-28 лютого 2015 р. – Львів, 2015. – С.37-38.
34. Кривенко Л. С. Анатомические особенности полости рта детей, рожденных преждевременно / Л. С. Кривенко // Новые технологии в стоматологии: материалы международной конференций челюстно-лицевых хирургов и стоматологов, Санкт-Петербург, 3-5 июня 2015. – Санкт-Петербург, 2015. – С. 73.
35. Кривенко Л. С. Нуждаемость в ортодонтическом лечении детей, рожденных преждевременно / Л. С. Кривенко // Медицина третього тисячоліття: матеріали міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, Харків, 19-21 січня 2015. – Харків, 2015. - С. 452-453.
36. Кривенко Л. С. Нуждаемость в ортодонтическом лечении детей с аллергическими заболеваниями в анамнезе / Л. С. Кривенко // Новини та перспективи медичної науки: матеріали наукової медичної конференції студентів та молодих вчених, Дніпропетровськ, 14-15 квітня 2015. – Дніпропетровськ, 2015. - С.90-91.
37. Кривенко Л. С. Рівень інтенсивності карієсу зубів дітей 12-15 років, хворих на алергічні захворювання / Л. С. Кривенко // Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я – 2015: матеріали Всеукраїнської науково-практична конференції молодих вчених і студентів з міжнародною участю, Запоріжжя, 26-27 березня. – Запоріжжя, 2015. – С. 57.
38. Кривенко Л. С. Pathological changes of oral mucosa and lips in children with allergic pathology / Л. С. Кривенко, Н. А. Олейник // Актуальні проблеми клінічної та фундаментальної медицини ISIC: матеріали VІІI науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 14-15 травня 2015. – Харків, 2015. – С. 267. (*Дисертантом проведено клінічне стоматологічне обстеження пацієнтів та здійснено аналіз отриманих даних*)
39. Кривенко Л. С. Вивчення поширеності некаріозних уражень твердих тканин зубів у дітей 5-18 років, хворих на алергічні захворювання /
Л. С. Кривенко // Інноваційні технології у сучасній стоматології: матеріали науково-практичної конференції, Івано-Франківськ, 20 березня 2015. – Івано-Франківськ, 2015. – С. 89-90.
40. Кривенко Л. С. Прояви патологічних змін у порожнині рота дітей, хворих на алергічні захворювання / Л. С. Кривенко // Інноваційні технології в стоматології: матеріали науково-практичної конференції, Тернопіль, 23 вересня 2016. – Тернопіль, 2016. – С.72-73.
41. Кривенко Л. С. Гігієнічний та пародонтальний статус дітей, хворих на бронхіальну астму / Л. С. Кривенко // Медицина третього тисячоліття: матеріали міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, Харків, 20 січня 2016. – Харків, 2016. – С. 416-417.
42. Kryvenko L. S. Oral cavity hygienic status in children with asthma /
L. S. Kryvenko // International Student Congress: abstract book, Graz, Austria, 26-28 May 2016. – Graz, 2016. – Р. 131.
43. Kryvenko L. S. Influence of allergic rhinitis on condition of oral cavity pathology in children / L. S. Kryvenko // International Student Congress: abstract book, Graz, Austria, 26-28 May 2016. – Graz, 2016. – P.74.
44. Kryvenko L. S. Periodontal and oral hygiene problems in children with asthma / L. S. Kryvenko // FDI Annual World Dental Congress: International Dental Journal, Poznan, Poland, 7-10 September 2016. – Poznan, 2016. – Р. 147.
45. Kryvenko L. S. Comparative characteristic of periodontal and oral hygiene status in children with allergic diseases / L. S. Kryvenko // Actual problems of clinical and theoretical medicine: IXth International Interdisciplinary Scientific Conference of Young Scientists and Medical Students, Kharkiv, 22-23 May 2016. – Kharkiv, 2016. – P. 85.
46. Kryvenko L. S. Modulation of the immune response in the oral cavity in atopic disease / L. Kryvenko, A. S. Tarawneh, R. Nazaryan, V. Gargin // Graz, Austria, May 25th – May 27th, 2017. – Graz, 2017. – P. 134. (*Дисертантом запропоновано модель експерименту, проаналізовано отримані дані змін тканин ротової порожнини)*
47. Кривенко Л. С. Морфофункциональные особенности состояния ротовой Кривенко Л. С. Состояние мягких тканей ротовой полости при моделировании атопической патологии / Л. С. Кривенко, В. В. Гаргін, Р. С. Назарян // Актуальні проблеми сучасної патологічної анатомії: матеріали науково-практичної конференції, Київ, 26-27 квітня 2017. – Київ, 2017. – С.26-28 (*Дисертантом запропоновано модель експерименту, проаналізовано отримані дані змін тканин ротової порожнини*)
48. Кривенко Л.С. Морфофункциональные особенности состояния ротовой полости при моделировании атопической патологии / В.В. Гаргин, Л.С. Кривенко, Р.С. Назарян // Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 20 квітня 2017. – Харків, 2017. – С. 54.
49. Kryvenko L. S. Oxidative stress markers and chronic gingivitis in children with asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis / L. S. Kryvenko //
Наука и медицина: современный взгляд молодежи: материалы IV международной научно-практической конференции, Алматы, 20-21 апреля 2017. – Алматы, 2017. – С.316-317.
50. Кривенко Л.С. Досвід оптимізації лікування хронічного гінгівіту у дітей з атопічними захворюваннями / Л.С. Кривенко // Актуальні питання науково-практичної стоматології: матеріали VI міжнародної стоматологічної конференції студентів та молодих вчених, Харків, 20-22 квітня 2017. – Харків, 2017. – С. 112-113.

**АНОТАЦІЯ**

**Кривенко Л.С. Гінгівіт у дітей з атопічними захворюваннями (клініка, діагностика, профілактика та лікування). Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2018.

У дисертаційній роботі представлена концептуально нова програма лікування та профілактики гінгівіту у дітей на тлі атопічних захворювань шляхом комплексного аналізу стоматологічного статусу, виявлення прогностичних біомаркерів ініціації гінгівіту та диференційованої корекції імунометаболічних ланок його патогенезу.

Встановлено, що у дітей з атопічними захворюваннями ступінь запалення тканин пародонту за індексом SBI та РМА достовірно вищий, ніж у дітей без соматичної патології. Експериментально доведено, що при атопічних процесах в ротовій порожнині морфологічна картина характеризується запальними, дистрофічними, дисциркуляторними змінами. Визначено, що найбільш інформативним біомаркером, який характеризує антиоксидантний статус та дає змогу прогнозувати ступінь запалення тканин пародонту, є рівень глутатіону у ротовій рідині, коефіцієнт детермінації складає 91%.

**Ключові слова:** гінгівіт, атопічні захворювання, імунний статус, антиоксидантний баланс, регресійний аналіз.

**АННОТАЦИЯ**

**Кривенко Л. Гингивит у детей с атопическими заболеваниями (клиника, диагностика, профилактика и лечение). Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 - стоматология. - Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины, Харьков, 2018.

В диссертационной работе представлена концептуально новая программа лечения и профилактики гингивита у детей на фоне атопических заболеваний путем комплексного анализа стоматологического статуса, выявление прогностических биомаркеров инициации гингивита и дифференцированной коррекции иммунометаболических звеньев его патогенеза.

Доказано, что у детей с атопическими заболеваниями степень воспаления тканей пародонта по индексу SBI и РМА достоверно выше, чем у детей без соматической патологии. Экспериментально доказано, что при атопических процессах в ротовой полости морфологическая картина характеризуется воспалительными, дистрофическими, дисциркуляторными изменениями. Доказано, что наиболее информативным биомаркером, который характеризует антиоксидантный статус и позволяет прогнозировать степень воспаления тканей пародонта, является уровень глутатиона в ротовой жидкости, коэффициент детерминации составляет 91%.

**Ключевые слова:** гингивит, атопические заболевания, иммунный статус, антиоксидантный баланс, регрессионный анализ.

**ANNOTATION**

**Krivenko L.S. Gingivitis in children with atopic diseases (clinic, diagnosis, prevention and treatment). Manuscript.**

Dissertation for the scientific degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.22 - Dentistry. - Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2018.

In the dissertation the conceptually new program of treatment and prophylaxis of gingivitis in children with atopic diseases is presented by means of the complex analysis of dental status, detection of prognostic biomarkers of initiation of gingivitis and differentiated correction of immunomedabolic units of its pathogenesis. Clinical, experimental, biochemical, clinical-laboratory, genetic, cytomorphological, immunohistochemical, clinical-statistical methods of investigation were used during investigation.

The indexes of clinical dental status in children with gingivitis and the leading etiological factors of development of gingivitis in children with atopic diseases are studied. It is established that in children with atopic diseases the degree of inflammation of periodontal tissues according to the index SBI and PMA is significantly higher than in children without somatic pathology. Changes in the properties of the oral fluid were observed, which were increasing of the acidity and increasing the level of mucin among groups of children with atopy. It has been established that in the group of patients with atopic diseases at the minimum values of indices characterizing inflammation in periodontal tissues, an immune metabolic imbalance has already been observed, which makes it possible to determine the stage of pre-illness in this contingent of children. It has been established that irrespective of the level of inflammation, there is a decrease in the level of immunoglobulins of class A, G, M and decrease in activity of SOD, increase of concentration of MDA, decrease of the content of catalase and glutathione. The leading etiological factors of chronic gingivitis in children with atopic diseases are the presence of immune-metabolic imbalance.

It has been experimentally proved that, in atopic processes in the oral cavity, the morphology is characterized by inflammatory, dystrophic, dyscirculatory changes.

The prognostic model of inflammatory periodontal diseases was constructed on the basis of the most informative biomarkers of inflammation observed during the study. The linear regression equation is constructed, with the help of which a determination of predictive values of inflammation of periodontal tissues is possible during the preventive and therapeutic measures. It has been determined that the most informative biomarker, which characterizes the antioxidant status and allows to predict the degree of periodontal tissue inflammation, is the level of glutathione in the oral liquid, the determination coefficient is 91%. It was established that the determination coefficient of the level of inflammation of the periodontal tissues (by the index SBI) from the level of secretory immunoglobulin A is 86%, on the level of immunoglobulin G - 82%. It was established that the determination coefficient of the level of inflammation of periodontal tissues (by the index of PMA) from the level of immunoglobulin A is 76%. These biomarkers can be used to predict inflammatory periodontal disease in periodontal healthy children.

The individualized program of treatment and prophylactic measures on the basis of pathogenetic correction of immunological status and correction of antioxidant imbalance in children with atopic diseases is developed and implemented. Conceptually a new program for the treatment and prevention of gingivitis included the indication of immunomodulatory medication and vitamin, antioxidant complexes in the presence of antioxidant imbalance, as well as the correction of the individual hygiene scheme, which was to use a moisturizing gel for gums containing betaine, allantoin and xylitol and mouth rinse in xerostomia, asthmatic attacks and the use of inhaled medicines.

**Keywords:** gingivitis, atopic diseases, immune status, antioxidant balance, regression analysis.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АД – атопічний дерматит

БА – бронхіальна астма

АР – атопічний риніт

ХГ – хронічний гінгівіт

ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів

МДА – малоновий диальдегід

СОД – супероксиддисмутаза

ВГ – відновлений глутатіон

КПВ – карієс, пломба, видалений (індекс інтенсивності карієсу)

PMA – папілярно-маргінально-альвеолярний індекс

SBI – індекс кровоточивості ясен (sulcus bleeding index)

OHI-S – спрощений індекс гігієни порожнини рота (Oral Hygiene Index Simplified)

sIgA – секреторний імуноглобулін А

IgA – імуноглобулін А

IgG – імуноглобулін G

IgM – імуноглобулін М

ПЛР - полімеразна ланцюгова реакція

ПДРФ - поліморфізм довжин рестрикційних фрагментів.

ІГХ – імуногістохімічне дослідження