

*На правах рукописи*

**Гуленко Ольга Владимировна**

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

14.01.14 – стоматология

03.01.04 – биохимия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
доктора медицинских наук

Краснодар – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

**Научные консультанты:** доктор медицинских наук, профессор  
**Гайворонская Татьяна Владимировна;**  
доктор медицинских наук, профессор  
**Быков Илья Михайлович.**

**Официальные оппоненты:**

**Севбитов Андрей Владимирович,** доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт стоматологии, кафедра пропедевтики стоматологических заболеваний, заведующий кафедрой;

**Авраамова Ольга Георгиевна,** доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел профилактики стоматологических заболеваний, руководитель отдела;

**Гильмиярова Фрида Насыровна,** доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, профессор кафедры.

**Ведущая организация:**

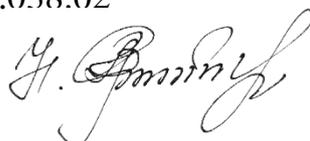
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 10 декабря 2019 г. в 09.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.038.02 на базе ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4, тел. (861) 262-73-75).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и официальном сайте (<http://www.ksma.ru>) ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 года.

Учёный секретарь  
диссертационного совета Д 208.038.02  
доктор медицинских наук,  
доцент



Лапина Наталья Викторовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** В настоящее время наблюдается увеличение числа пациентов с «другими» возможностями («differently abled people»), в том числе детей, что обуславливает необходимость понимания особенностей коморбидной патологии, важных для эффективного лечения стоматологических заболеваний [Баранов А.А. и соавт., 2012; Гусейнова М.Х. и соавт., 2013; Гузева В.И. и соавт., 2014; Филиппова Н.В. и соавт., 2015; Голиков Н.А., 2015]. По данным Голикова Н.А. (2015), в структуре детской инвалидности в России доминируют (более 60 %) именно психоневрологические заболевания (ПНЗ). Дети с ПНЗ сталкиваются с вынужденными ограничениями в интеллектуальном, физическом и социальном функционировании [Гузева В.И. и соавт., 2009, 2014; Сабгайда Т.П. и соавт., 2012; Семина В.И. и соавт., 2015; Гажва С.И. и соавт., 2018; Anders P.L. et al., 2010; Al Habashneh R. et al., 2012]. Последние исследования выявили, что качество жизни, связанное со здоровьем полости рта, значительно зависит от уровня стоматологической помощи [Косюга С.Ю. и соавт., 2016]. Ранние исследования показывают, что хорошее здоровье полости рта является важным аспектом общего состояния здоровья, особо значимого для детей с «другими» возможностями [Цинченко Г.М., 2018; Avraamova O.G. et al., 2016; Bekkema N. et al., 2016].

Плохая гигиена полости рта имеет серьёзные биологические, психологические и социальные последствия, тем не менее адекватный уход за полостью рта входит в число наиболее игнорируемых медицинских потребностей данного контингента [Тарасова Н.В. и соавт., 2014; Ткаченко Е.С. и соавт., 2017]. Стоматологическое здоровье детей с ПНЗ может быть утрачено из-за ограничения доступа к стоматологической помощи ввиду разного рода причин [Искоростенская О.В. и соавт., 2014; Тарасова Н.В. и соавт., 2014; Данилова М.А. и соавт., 2017; Diab H.A. et al., 2017]. Дети с ПНЗ имеют особые потребности в медицинской помощи, в частности, стоматологической [Макаров И.В., 2013; Волобуев В.В., 2017; Скрипник Ю.В. и соавт., 2017; Diéguez-Pérez M. et al., 2016]. Однако детские стоматологи, не имеющие специальной подготовки и понимания особенностей ПНЗ, сталкиваются с серьёзными проблемами при лечении: выбор оптимального вида обезболивания, незнание возможных рисков при лечении и требований к контролю безопасности, низкий уровень стоматологического комплаенса. Последнее подразумевает особые условия оказания стоматологической помощи детям с ПНЗ: увеличение тайминга приёмов, создание доступной стоматологической среды с минимизацией световых и звуковых триггеров, пересчёт оценки манипуляций в УЕТ, однако отечественные стандарты оказания стоматологической помощи детям ориентированы на контингент, не имеющий физических и/или интеллектуальных ограничений [Солондаев В.В. и соавт., 2011; Прохно О.И., 2012; Куруптурсунов А.А., 2014; Скрипник Ю.В., 2014; Касибина А.Ф., 2014, 2016; Косюга С.Ю. и соавт., 2016; Волобуев В.В., 2017; Delli K. et al., 2013; Grier E. et al., 2018].

Большинство исследований говорят о низком уровне гигиены полости рта у детей с ПНЗ, объясняя этот факт непониманием поставленной задачи в связи с низким IQ, нарушениями моторики, недостаточным/полным отсутствием родительского участия в преодолении физических ограничений, отсутствие эмпатии со стороны медицинского персонала и специализированной подготовки для реализации стоматологических потребностей данного контингента [Петерсен П.Э. и соавт., 2017]. Однако ряд исследователей утверждает, что адекватная гигиена полости рта детей с ПНЗ не является гарантом стоматологического здоровья [Мухамеджанова Л.Р. и соавт., 2012; Fahlvik-Planefeldt Ch. et al., 2001], что подразумевает участие иных механизмов развития патологии полости рта, вероятно, связанных с особенностями обсуждаемого коморбидного фона.

Некоторые исследователи утверждают, что распространённость заболеваемости кариесом зубов у детей с ПНЗ ниже, чем в группе контроля [Bassoukou I.H. et al.,

2009; Davidovich E. et al., 2010; Jaber M.A., 2011; Al Habashneh R. et al., 2012; Rai K. et al., 2012; El Khabit A.A. et al., 2014; Deps T.D. et al., 2015]. Однако большинство авторов считают распространённость кариеса и болезней пародонта у детей с ПНЗ значительно более высокой в сравнении с детьми без ПНЗ [Османов С.Э., 2010; Савичук Н.О. и соавт., 2011; Хагурова С.Б., 2018; Rathnayake N. et al., 2013; Тарасова Н.В. и соавт., 2014; Волобуев В.В., 2017; Fakroon S. et al., 2015; Niedzielska E. et al., 2015; Seo E. et al., 2017]. Лечение ПНЗ подразумевает пожизненное использование психотропных веществ, дестабилизирующих вегетативную нервную систему [Османов С.Э., 2010; Савичук Н.О. и соавт., 2011; Тарасова Н.В. и соавт., 2014]. Побочным эффектом психотропной терапии является формирование сенсорных нарушений, что нивелирует количество жалоб у таких детей и косвенно увеличивает интенсивность и распространённость стоматологической патологии [Бутова С.А., 2012; Дониёрова Ф.А., 2017; Гажва С.И., 2018]. Однако ряд авторов не считают нужным учитывать фактор психотропной терапии, степень тяжести и стаж основного заболевания [Елизарова В.М. и соавт., 2012; Скрипник Ю.В. и соавт., 2017].

Кариес и преждевременная потеря временных зубов могут привести к вторичным деформациям и неправильному прикусу в постоянном зубном ряду [Кольшикина М.С. и соавт., 2017; Сунцов В.Г., 2017; Vellappally S. et al., 2014]. Сообщается, что распространённость неправильного прикуса выше среди детей с физическими и/или умственными недостатками по сравнению со здоровыми детьми [Рублёва И.А. и соавт., 2009, 2010], однако связь аномалий окклюзии и высокой распространённости кариеса у детей с ПНЗ до настоящего времени не подтверждалась [Рублёва И.А. и соавт., 2009, 2010; Залазаева Е.А. и соавт., 2012].

Несмотря на достаточно большое количество информации о стоматологических заболеваниях у детей с ПНЗ, механизмы их возникновения и развития, по-прежнему, формулируются на уровне гипотез и предположений. Так, стоматологическую патологию у детей с ПНЗ некоторые исследователи считают звеном патогенеза перинатальной патологии нервной системы [Менделевич Б.Д., 2009; Елизарова В.М. и соавт., 2012; Сабгайда Т.П. и соавт., 2012]. Ряд исследований показывает, что причина в агрессивных факторах, вызывающих нарушения гистоорганогенеза и процессов минерализации зубов, действующих на разных стадиях пренатального развития. [Менделевич Б.Д., 2009; Елизарова В.М. и соавт., 2012; Сабгайда Т.П. и соавт., 2012]. Выявление вероятных генетических факторов, способствующих формированию врождённых пороков развития ЦНС, проводится в процессе многочисленных исследований [Shang Y. et al., 2009; Pillas D. et al., 2010; Van G. M.M.H.J. et al., 2010; John D. Bartlett et al., 2011; Wang J. et al., 2011; Katsuragi Y. et al., 2013]. Наиболее значительный вклад в формирование и развитие дефектов нервной трубки (ДНТ) вносят генетические и экологические факторы [Shang Y. et al., 2009; Van G. M.M.H.J. et al., 2010]. В формировании зуба, эпителия ротовой полости, нервной трубки и нервного гребня участвует эктодерма. Таким образом, стоматологические заболевания можно рассматривать как закономерный результат перинатальной патологии нервной системы, однако подобная связь патологии полости рта и психоневрологических заболеваний на сегодняшний день не считается доказанной [Тактаров В.Г., 2009; Елизарова В.М. и соавт., 2012; Сабгайда Т.П. и соавт., 2012].

Проводятся обширные исследования по поиску молекулярно-генетических маркеров кариеса. Установлен спектр маркеров кариеса, включающий гены, связанные с формированием эмали, дентина, иммунитета [Brancher J.A. et al., 2011; Yarat A. et al., 2011; Buczkowska-Radlińska J. et al., 2012; Olszowski T. et al., 2012; Gasse V. et al., 2013; Yang Y. et al., 2013]. Исследователи утверждают, что умение контролировать работу таких генов позволит профилактировать и лечить ряд стоматологических

заболеваний [Pillas D. et al., 2010; John D. Bartlett et al., 2011; Wang J. et al., 2011; Katsuragi Y. et al., 2013; Hu J.C. et al., 2014]. Таким образом, изучение связи молекулярно-генетических маркеров генов с возникновением стоматологических заболеваний особенно актуально у детей с ПНЗ [Pillas D. et al., 2010; Bartlett J.D. et al., 2013].

Современные взгляды на этиопатогенез психоневрологических заболеваний говорят о ведущем участии окислительного стресса (ОС) в формировании и развитии данной патологии, причём накопление свободных радикалов выявляется на всех уровнях макроорганизма, в том числе, в полости рта [Нагорная Н.В. и соавт., 2010; Семина В.И. и соавт., 2015; Озорнин А.С. и соавт., 2017; Parisotto E.V. et al., 2014; Muniz F.W. et al. 2015; Tóthová L. et al., 2017]. Однако мало изучена роль местных факторов, в частности ионного и ферментативного баланса, процессов перекисного окисления липидов, активности ферментов антирадикальной защиты в ротовой жидкости (РЖ) детей с ПНЗ и связь местных изменений с ОС макроуровня [Salim S., 2014; Smaga I. et al., 2015].

Таким образом, изучение патобиохимических механизмов, индуцированных ОС и лежащих в основе развития неврологического «дефицита» и формирования стоматологической патологии у детей с ПНЗ, патогенетическое обоснование новых подходов к профилактике, стоматологическому лечению и последующей медико-социальной реабилитации данного контингента имеет теоретическую и практическую значимость для предупреждения резидуальных явлений и осложнений, вызванных окислительным стрессом [Sudharani A Pyati. et al. 2018].

**Степень разработанности темы.** Психоневрологическая заболеваемость в детском возрасте является нарастающей и актуальной проблемой в России и за рубежом, а ОС рассматривается как ведущий этиологический фактор [Филлипова Н.В., 2015; Голиков Н.А., 2015; Семина В.И. и соавт., 2015; Озорнин А.С. и соавт., 2017; Parisotto E.V. et al., 2014; Muniz F.W. et al., 2015; Espinoza K.M. et al., 2016; Bekkema N., 2016; Tóthová L. et al., 2017]. Стоматологическая заболеваемость у детей с ПНЗ включает все известные нозологические формы, однако данные разных исследований имеют значительные отличия [Пронина Л.А., 2015; Jaber M.A., 2011; Deps T.D. et al., 2015; Ghaith V. et al., 2017; Palaska P.K. et al., 2017; Sixou J.-L. et al., 2017; Torales J. et al., 2017]. Эффективность оказания стоматологической помощи пациентам с ПНЗ в России и за рубежом достаточно низкая, чтобы являться одной из вероятных причин роста стоматологической заболеваемости у данного контингента [Тарасова Н.В. и соавт., 2014; Касибина А.Ф., 2016; Шовкун Н.В. и соавт., 2016; Цинченко Г.М., 2018; Bekkema N., 2016; Espinoza K.M. et al., 2016; McNeil K. et al., 2018]. Группа с ПНЗ не является полностью однородной ни по этиологии, ни по приоритетности поражения тех или иных сфер нервной деятельности, однако ряд патогенетических механизмов, общность клинических проявлений и единый медикаментозный менеджмент позволяют объединить эти нозологии для исследования стоматологической заболеваемости [Тарасова Н.В. и соавт., 2014; Семина В.И. и соавт., 2015; Salim S., 2014; Niedzielska E. et al., 2015; Smaga I. et al., 2015]. Отсутствует комплексная концепция этиологии и патогенеза стоматологической патологии у детей с ПНЗ, которая включает ряд дополнительных механизмов, отсутствующих у здоровых детей [Lazarevic V. et al., 2012; Rathnayake N. et al., 2013; Salim S., 2014; Smaga I. et al., 2015; Niedzielska E. et al., 2015; Seo E. et al., 2017]. Опубликованные результаты биохимических исследований на местном уровне при стоматологических заболеваниях у детей с ПНЗ фрагментарны и разрознены, а молекулярно-генетические исследования крайне немногочисленны и касаются, в основном, лишь детей с синдромом Дауна [Елизарова В.М., Баширова Н.В., 2012; Katsuragi Y. et al., 2013; Torales J. et al., 2017; Ghaith V. et al., 2017; Sudharani A Pyati. et al., 2018]. Отсутствуют данные о комплексных исследованиях, содержащих клиническую интерпретацию биохимических и молекулярно-генетических показателей у детей с ПНЗ [Salim S., 2014; Vieira A.R. et al.,

2014; Gomez A., Nelson K.E., 2017; Abed R.M. et al., 2017]. Вышеперечисленное подтверждает необходимость дальнейших исследований в трёх основных направлениях: уточнение патогенетических механизмов стоматологической патологии у детей с ПНЗ; разработка стратегий для повышения доступности стоматологического лечения; создание эффективных протоколов профилактики и лечения, способных минимизировать потребность в стоматологической помощи детям с ПНЗ [Wang J. et al., 2011; Wang Q. et al., 2013; Katsuragi Y. et al., 2013; Hu J.C. et al., 2014].

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

**Задачи исследования:**

1. Провести комплексную оценку стоматологической модальности у детей с психоневрологическими заболеваниями 7–17 лет г. Краснодара с оценкой профиля («вклада») врождённой стоматологической патологии.

2. Изучить факторы предрасположенности к основным стоматологическим заболеваниям детей с психоневрологической патологией на основании анализа местных и общих факторов риска.

3. Выявить и проанализировать наиболее значимые биохимические маркёры ротовой жидкости для экспресс-диагностики риска развития стоматологической патологии, персонификации лечебных стандартов, а также прогнозирования течения и исхода стоматологических заболеваний.

4. Изучить молекулярно-генетические маркёры кариеса (VNTR-полиморфизм генов IL1RN и IL4) и выявить возможные ассоциации с активностью кариеса у детей 7–17 лет с психоневрологическими заболеваниями и без таковых.

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

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

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

**Новизна исследования.** В настоящем исследовании впервые:

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

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

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

4. Определены значения ключевых биохимических показателей (коэффициент окислительной модификации биомолекул, концентрация тиоцианата на фоне рН ро-

товой жидкости, интегральный показатель функционирования ферментов антирадикальной защиты), характеризующих степень риска прогрессивности стоматологической патологии у детей с психоневрологическими заболеваниями 7–17 лет.

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

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

#### **Теоретическая и практическая значимость исследования:**

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

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

3. Новые данные о связи психоневрологических и стоматологических заболеваний требуют высокого уровня компетенций врачей-стоматологов в сфере изучаемой коморбидной патологии, что диктует необходимость создания дополнительных образовательных программ/модулей «Особенности профилактики и стоматологического лечения детей с психоневрологическими заболеваниями».

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

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

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

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

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

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

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

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

**Основные положения, выносимые на защиту:**

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

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

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

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

**Степень достоверности и апробации работы.** Достоверность результатов и выводов исследования подтверждается эквивалентным количеством клинических наблюдений основной группы (n = 281), контрольной группы (n = 277), лабораторных анализов (биохимических и молекулярно-генетических), личным участием диссертанта во всех клинических этапах работы, в реализации её клиничко-лабораторного сегмента, в статистической обработке полученных данных и их анализе. Результаты диссертационной работы обсуждались на межкафедральных заседаниях кафедры фундаментальной и клинической биохимии и профильных стоматологических кафедр ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, а также доложены на международных конференциях: «Проблемы генетики населения и этнической антропологии» (г. Москва, 2013), «Образование и наука: современное состояние и перспективы развития» (г. Тамбов, 2015), VI международной конференции «Global Science and Innovation» (г. Чикаго, США, 2015), IV Российско-Европейском конгрессе по детской стоматологии, посвящённом 25-летию кафедры детской стоматологии МГМСУ им. Евдокимова (г. Москва, 2015), VI Международной научно-практической конференции «Теоретические и прикладные аспекты современной науки» (г. Белгород, 2015), «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии» (Гурзуф, Крым, 2015), научно-практической конференции с международным участием «Генетика – фундаментальная основа инноваций в медицине и селекции» (Ростов-на-Дону, Россия, 2017), 10th International Symposium of Clinical and Applied Anatomy Sechenov University (г. Москва, 2018), X Всероссийской конференции с международным участием «Современные аспекты профилактики стоматологических заболеваний» (г. Москва, 2018), всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты комплексной стоматологической реабилитации пациентов с дефектами челюстно-лицевой области» (г. Краснодар, 2019); на общероссийских конгрессах: XIV российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»: XI научно-практической конференции «Стоматологическое здоровье ребёнка» (г. Москва, 2015), V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Врождённая и наследственная патология головы, лица и шеи у детей: актуальные вопросы комплексного лечения» (г. Москва, 2016), VI Всероссийской научно-практической конференции «Остеосинтез лицевого черепа» (г. Москва, 2016), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «50 лет ВОГиС: успехи и перспективы» (г. Москва, 2016), X Всероссийской конференции с международным участием «Современные аспекты профилактики стоматологических заболеваний» (г. Москва, 2018), международной конференции «Scientific Research of the SCO countries: Synergy and Integration» (Beijing, China, 2019), международном конгрессе International Federation of Associations of Anatomists (IFAA 2019) (London, UK).

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

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

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

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

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено клинико-лабораторное исследование 281 пациента 7–17 лет с психоневрологическими заболеваниями (таблица 1, рисунок 1), являющихся учащимися коррекционной школы VIII типа г. Краснодара (основная группа ПНЗ). Контрольная группа (КГ) исследования была представлена 277 соматически здоровыми детьми со стоматологической патологией аналогичных возрастных групп. По возрасту основная и контрольная группы были разделены на две подгруппы: 7–12 лет и 13–17 лет с учётом возрастных анатомо-физиологических особенностей стоматогнатической системы.

Критерии включения в группу ПНЗ: возраст 7–17 лет; наличие информированного согласия на все виды исследований и лечения; психоневрологические заболевания: F-20, 70–79, 84, 80–89; G-40, 80; Q-90.

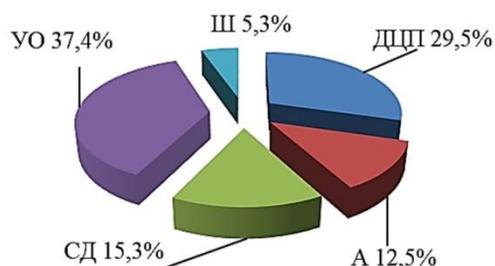
Критерии исключения из группы ПНЗ: наличие сопутствующей тяжёлой соматической патологии (тиреотоксикоз, сахарный диабет и прочее: E 00–07, 10–14; Q20–Q28); возраст до 7 лет.

Критерии включения в группу КГ: возраст 7–17 лет; наличие информированного согласия на все виды исследований и лечения.

Критерии исключения из группы КГ: возраст до 7 лет; наличие сопутствующей тяжёлой соматической патологии (тиреотоксикоз, сахарный диабет и прочее: E 00–07, 10–14; Q20–Q28).

**Таблица 1** – Количественная характеристика основной группы исследования

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



**Рисунок 1** – Удельный вес коморбидной патологии у детей в группе с психоневрологическими заболеваниями

Клинические исследования проводились в детском отделении стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России г. Краснодара, лабораторные исследования велись на базе лаборатории кафедры фундаментальной и клинической биохимии КубГМУ и ПЦР-лаборатории института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН. Концепция диссертационного исследования (дизайн) представлена на рисунке 2.



**Рисунок 2** – Дизайн исследования

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

### ***Биохимические методы исследования.***

1. Исследование показателей работы гуморальной и прооксидантно-антиоксидантной систем ротовой полости путём определения в ротовой жидкости (РЖ) концентрации интерлейкина-1, интерлейкина-2, интерлейкина-4, интерлейкина-8, интерлейкина-10 с вычислением провоспалительного индекса (ПВИ);

2. Изучение состояния низкомолекулярных прооксидантных (вспышку люминол-зависимой  $H_2O_2$ -индуцированной хемилюминесценции) и антиоксидантных факторов (концентрация SH-групп), содержание продуктов окислительной модификации и тиоцианат-аниона. С целью интегральной оценки функционального состояния прооксидантно-антиоксидантной системы в полости рта проводилось вычисление интегрального коэффициента окислительной модификации биомолекул (КОМБ) [Павлюченко И.И. и соавт., 2003];

3. Проведение оценки функционального состояния ферментных компонентов системы неспецифической защиты в РЖ на основании анализа активности супероксиддисмутазы (СОД), миелопероксидазы (МПО) и каталазы (КАТ). Дисбаланс в работе энзимов антиокислительной защиты (АОЗ) рассчитывался по интегральному показателю функционирования ферментов антирадикальной защиты (ИПФФАРЗ), основанному на определении соотношения активностей супероксиддисмутазы и каталазы с учётом значений максимума вспышки и площади хемилюминесценции [А.А. Басов и соавт., 2011];

4. Исследование физико-химических показателей РЖ (уровень кальция и фосфора, кальций-фосфорное соотношение (Ca/P), pH, вязкость и буферную ёмкость).

***Молекулярно-генетическое исследование.*** Исследовались минисателлитный (VNTR) маркер гена IL1RN (rs2234663) и минисателлитный (VNTR) маркер гена IL4 (rs8179190). Выбранный маркер гена IL1RN обусловлен присутствием повтора субъединицы в 86-bp в интроне 2 гена. Полиморфизм генов IL1RN и IL4 (rs8179190) изучался с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), протокол которой представлен в материалах диссертации. Для надёжности типирования и воспроизводимости метода включали внутренние контроли для каждого генотипа. Для статистической обработки данных молекулярно-генетического исследования использовали алгоритмы программы Statistica 6,0 и алгоритм WinPepi (для определения OR (odds ratio), определяли 95 % интервал разброса величины OR CI (confidence interval) в случае величины вероятности  $p < 0,05$  по точному тесту Фишера (two-tailed – для двух распределений). Определяли частоты аллелей, равновесие Хари-Вайнберга, оценку ожидаемой и наблюдаемой гетерозиготности. Выборки сравнивали с помощью G-критерия.

***Метод анализа медицинских карт участников основной группы исследования.*** Анализ превалирующих групп лекарственных препаратов для лечения ПНЗ проводился ретроспективно, по данным школьных медицинских карт формы «026/у-2000» в количестве 281 карты.

***Социологический метод (метод анкетирования).*** Анкетирование членов семей участников исследования проводилось с помощью оригинальной анкеты, проектированной с учётом рекомендаций для составления опросников [Белянин В.П., 2009] и направленной на исследование социальных характеристик – индикаторов состояния здоровья ребёнка, в том числе стоматологического. 37 вопросов были «закрытыми»/альтернативными, сформулированы просто и чётко, учитывая различные характеристики восприятия и IQ респондентов и подразделены на 5 блоков: общебытовой, социальный, питание семьи, «общее» здоровье семьи и «стоматологическое» здоровье семьи.

***Статистические исследования*** строились на основе этапов: составление плана и программы исследований, сбор материала (статистические наблюдения), статистическая группировка и сводка, анализ первичных и полученных данных, формулировка выводов.

Первичные данные формировались в электронных таблицах Excel в виде базы данных, в которой затем проводили группировку по критериям включения и исключения [Lang T., Secic M., 2011]. Для анализа данных применяли методы описательной статистики, с помощью которых находили точечные или интервальные оценки параметра центра распределения и параметра вариации распределения.

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

С помощью метода сравнения гипотез устанавливали различия для средних (M) значений показателей в группах сравнения или различия законов распределения числовых значений исследуемых показателей в группах сравнения.

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

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

Установление корреляций и определение значимости найденных взаимосвязей при исследовании различных показателей выполняли с использованием ранговой корреляции Спирмена (с расчётом R-коэффициента и его значимости). Статистически значимыми считали различия, для которых вероятность ошибки была меньше 0,05, то есть вероятность возможной ошибки была ниже 5 %. В ходе выполнения анализа данных и графического представления результатов анализа использовали стандартные статистические процедуры программного обеспечения Excel MS Office 2013, а также надстроек для Excel «Пакет анализа» и «AtteStat». Кроме этого, применяли для анализа статистическую программу Statistica v.10 и статистический онлайн-калькулятор (<http://medstatistic.ru/calculators/calchit.html>).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Клинические исследования.** Средние значения индекса ОНІ-S у детей группы ПНЗ обеих возрастов демонстрировали неудовлетворительную гигиену полости рта в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,0001$ ) (таблица 2). При сравнении ОНІ-S внутри группы для разных видов ПНЗ, статистически значимого различия установлено не было ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 2** – Средние значения показателя ОНІ-S ( $M \pm SD$ ) детей в группах сравнения

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

Показатель количественной оценки зубного налёта в пришеечной области (PLI) подтверждал факт неудовлетворительной гигиены полости рта у детей с ПНЗ, незначительно ухудшающейся с возрастом, в отличие от контроля ( $p = 0,1632$ ). В КГ 1 и КГ 2 этот показатель составил ( $2,31 \pm 0,77$ ) и ( $1,96 \pm 0,65$ ) усл. ед. соответственно, что соизмеримо с показателем ОНI-S и характеризуется как удовлетворительная гигиена полости рта, причём показатель PLI улучшается статистически значимо с возрастом участников контрольной группы ( $p < 0,0001$ ) (таблица 3). Распространённость кариеса временных зубов у детей с ПНЗ 7–12 лет составила 97,7 %, в КГ1 77,5 %. Распространённость кариеса постоянных зубов у детей с ПНЗ также преобладала над показателями контрольных групп: 49,2 % и 34,2 % (группы ПНЗ 1 и КГ 1 соответственно) и 99,3 % и 80,3 % (группы ПНЗ 2 и КГ 2 соответственно).

**Таблица 3** – Средние значения показателя PLI ( $M \pm SD$ ) пациентов в группах сравнения

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

Распространённость кариеса постоянных зубов у детей с ПНЗ всех возрастов (средний показатель) достигает 76,5 %, в КГ значительно ниже (60,3 %) ( $p < 0,0001$ ) (таблица 4).

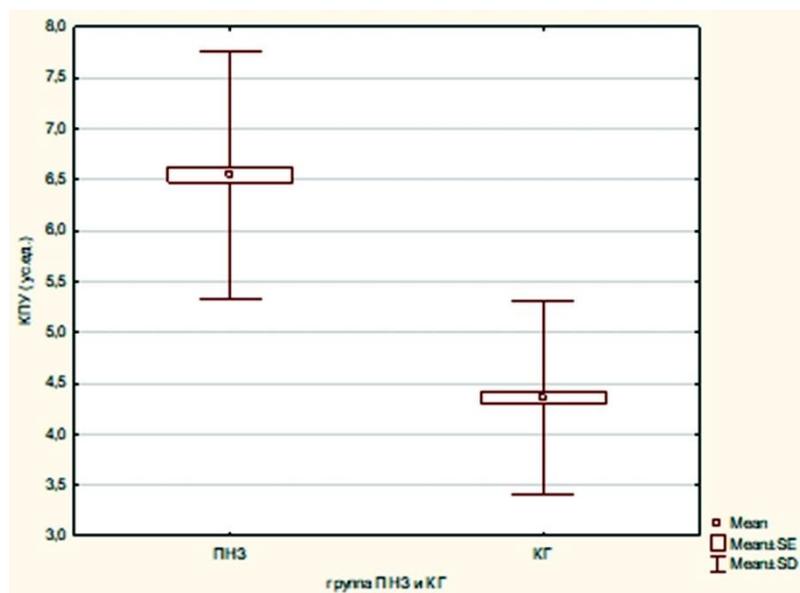
**Таблица 4** – Количество пациентов с кариесом временных и постоянных зубов в группах сравнения и их относительная доля

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

Средний индекс интенсивности кариеса в группе ПНЗ соответствовал «очень высокому» уровню ( $6,54 \pm 1,21$ ) усл. ед. В КГ индекс КПУ составил ( $4,36 \pm 0,94$ ) усл. ед., что соответствует «среднему» уровню интенсивности кариеса ( $p < 0,001$ ) (рисунок 3). Значения КПУ у детей с различными видами ПНЗ отличались, однако статистически значимые различия выявлены только для наибольшего и наименьшего значений индекса: для детей с б. Дауна ( $7,44 \pm 3,30$ ) усл. ед., и с шизофренией ( $5,68 \pm 2,39$ ) (таблица 5). Среди остальных видов ПНЗ значимых различий не установлено ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 5** – Средние значения показателя индекса КПУ ( $M \pm SD$ ) для каждого вида психоневрологического заболевания

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



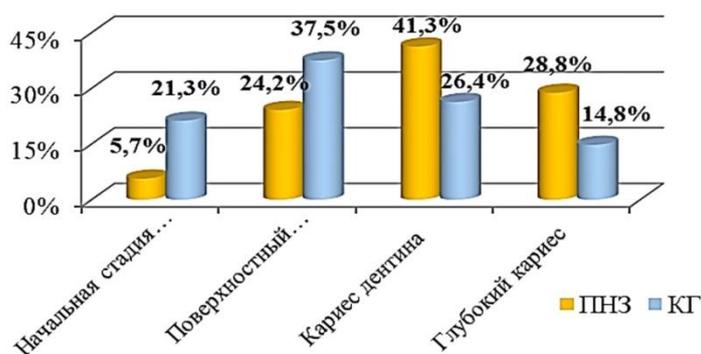
**Рисунок 3** – Средние значения показателя индекса КПУ в группах детей с психоневрологическими заболеваниями и контрольной группе

Анализ активности кариеса у детей с ПНЗ демонстрирует преобладание декомпенсированной формы кариеса (53,7 %), у детей КГ преобладала (49,5 %) субкомпенсированная форма. Компенсированная форма кариеса у детей с ПНЗ выявлена лишь у 11,1 % обследованных детей, а в КГ у 20,5 %, что статически значимо во всех случаях (таблица 6).

**Таблица 6** – Количество пациентов с различной формой кариеса в подгруппах и группах сравнения и их относительная доля

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

Показатели индекса ICDAS II также подтверждают неблагоприятную ситуацию в полости рта у детей с ПНЗ, причём различия статистически значимы. Анализ ICDAS II позволяет предположить стремительное развитие кариеса у детей с ПНЗ (об этом говорит низкий процент начальных стадий кариеса), а также этот факт может объясняться низким уровнем стоматологического комплаенса (рисунок 4).



**Рисунок 4** – Доля распространённости различных стадий кариеса в группах детей с психоневрологическими заболеваниями и контрольной группе

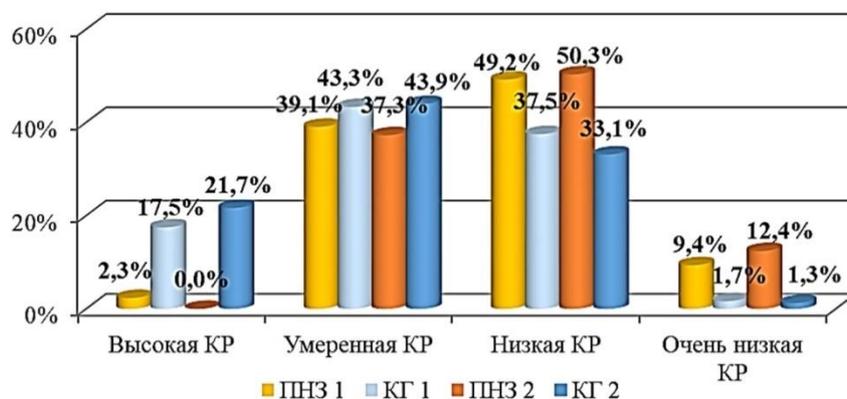
Индекс УИК (Леус П.А., 1990) для всех возрастов группы ПНЗ квалифицировался как «очень высокий», а у детей КГ, в зависимости от возраста, варьировал от «среднего» ( $0,42 \pm 0,008$ ) до «высокого» ( $0,61 \pm 0,004$ ). Учитывая столь высокие показатели распространённости, активности и интенсивности кариеса у детей с ПНЗ, возникла необходимость оценить кариесрезистентность (КР) эмали зубов с помощью теста эмалевой резистентности (ТЭР) (таблица 7).

**Таблица 7** – Средние значения показателя различной степени кариесрезистентности эмали ( $M \pm SD$ ) в баллах по ТЭР у детей в подгруппах и группах сравнения

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

Количество детей группы ПНЗ 1 с низкой/очень низкой КР в 1,59 раза превышало аналогичный показатель в КГ 1, а количество детей с высокой/умеренной КР в КГ 1 было в 1,38 раза больше, чем в группе ПНЗ 1. С возрастом, показатели КР эмали в группе с ПНЗ 2 в 1,2 раза ухудшились, что выражалось в значительно большем дисбалансе по данному показателю в сравнении с группой ПНЗ 2 (в 1,8 раза больше, чем в КГ 2). Количество детей КГ 2 с высокой/умеренной КР было в 1,4 раза больше чем в группе ПНЗ 2.

Низкая КР эмали у детей с ПНЗ побудила к изучению уровня кариесогенности налёта (рН и «давность» присутствия налёта на зубах) (рисунок 5).



**Рисунок 5** – Доля распространённости различной степени кариесрезистентности эмали среди пациентов в разных возрастных группах детей с психоневрологическими заболеваниями и контрольной группе

Эти параметры изучались экспресс-методами при условии отсутствия гигиены полости рта перед обследованием и обеспечивался набором «Plaque indicator kit» (GC), который не даёт возможности получения высокоточных цифровых результатов, однако позволяет составить представление о диапазоне рН измеряемого субстрата: «жёлто-оранжевое поле» – рН в пределах 6,6–6,0 усл. ед., «розово-красное поле» – рН в пределах 5,8–5,0, «поле зелёных оттенков» – нейтральный рН 7,0–7,2. Критической «точкой отсчёта» величины рН, при которой запускается процесс разрушения эмали является величина 4,5 усл. ед., однако активный рост кариесогенных бактерий запускается уже при рН налёта = 5,2 [Скатова Е.А. и соавт., 2010; Hassan H. et al., 2014]. Поэтому «розово-красное поле» в данной тест-системе считалось критическим и указывало на ацидогенность налёта. Результаты, приведённые в таблице 8, свиде-

тальствуют о преобладании критических цифр рН налёта у детей в обеих группах с ПНЗ, с тенденцией к увеличению числа его обладателей в старшей группе.

**Таблица 8** – Количество детей с различными показаниями экспресс-тестирования рН зубного налёта в подгруппах и группах сравнения и их относительная доля

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

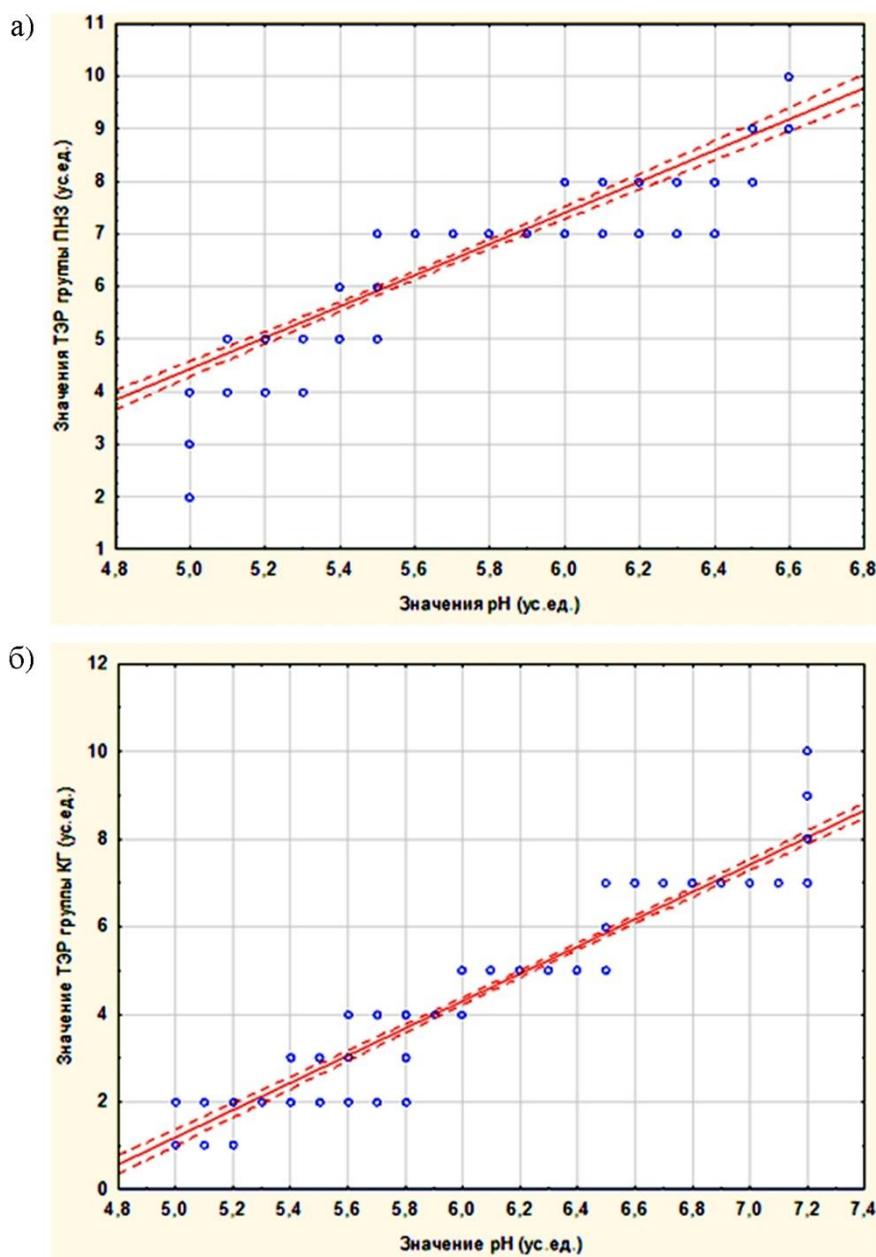
Противоположная картина наблюдается в КГ: больший процент детей имеет рН налёта в пределах 6,6–6,0, а количество детей с критическими значениями показателя с возрастом снижается в 1,3 раза ( $p = 0,0313$ ). Данный факт коррелирует с улучшением индексов ОНI-S и РLI у КГ 2 и объясняется, по-видимому, улучшением качества гигиены полости рта с связи с взрослением и социализацией. В оценке уровня риска возникновения кариеса зубов важны не только кариозный анамнез и уровень гигиены, но и характеристика «давности пребывания» биоплёнки на зубах, так как чем дольше биоплёнка фиксирована на эмали, тем интенсивнее увеличивается процент ведущих ацидогенных бактерий-инвайдеров, участвующих в деминерализации эмали [Cummins D., 2013]. *S. mutans* очевидно лидирует по степени вовлеченности в патогенез кариеса зубов, что обусловило интерес к её количественным показателям в РЖ участников исследования. Таким образом, уровень рН биоплёнки зуба тесно связан не только с характером пищи, но и с длительностью метаболической активности ацидогенных бактерий, а также с их количеством, способным увеличиваться прямо пропорционально времени экспозиции биоплёнки на эмали зуба.

Налёт давностью более 48 часов, с высоким уровнем «ацидогенности», превалировал у 76,6 % детей группы ПНЗ 1 с тенденцией к увеличению числа его обладателей в группе ПНЗ 2 (83,7 %) ( $p = 0,1353$ ). Налёт, давностью менее 48 часов, был выявлен у 23,4 % группы ПНЗ 1 с тенденцией к уменьшению его обладателей в группе ПНЗ 2 (16,3 %). Налёт, давностью до 48 часов, преимущественно выявляли у детей в КГ 1 (47,5 %), а в КГ 2 в 40,1 % (таблица 9). Превалировал в КГ 2 свежий зубной налёт 40,8 % (с «давностью» до 24 часов), в КГ 1 его выявляли у 20,8 % детей. Налёт с высоким уровнем ацидогенности выявили лишь у 31,7 % у детей КГ 1 и у 19,1 % КГ 2 ( $p = 0,0161$ ). Уменьшение количества детей с «ацидогенным» налётом в группе КГ 2 в 1,66 раза указывает на фактор социализации и повышения уровня стоматологического комплаенса. Показатели «давности» биоплёнки в КГ коррелируют с гигиеническими индексами и более низкой распространённостью кариеса, в сравнении с группой ПНЗ.

Выявленная связь между показателями КР эмали, кариеса зубов и рН зубного налёта побудила к изучению характера и силы связи упомянутых параметров. В результате была установлена прямая положительная корреляционная связь между значениями ТЭР и рН зубного налёта в обеих группах исследования (рисунок 6). В группах ПНЗ и КГ зависимость указанных признаков определялась как однонаправленная, по характеру связь одинаково сильная, однако у детей КГ коэффициент корреляции Спирмена был несколько выше ( $r = 0,91$ ), чем у детей с ПНЗ ( $r = 0,86$ ), что позволяет предположить участие дополнительных механизмов в развитии кариеса, связанных с особенностями психоневрологических заболеваний и требует дальнейшего детального изучения.

**Таблица 9** – Количество детей с различными показаниями экспресс-идентификации длительности пребывания налёта на зубах в группах сравнения и их относительная доля

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



**Рисунок 6** – а) Корреляционная связь значений ТЭР с pH налёта (коэффициент корреляции Спирмена  $r = 0,86$  при  $p < 0,0001$ ) с 95 % доверительным интервалом для группы детей с психоневрологическими заболеваниями; б) Корреляционная связь значений ТЭР с pH налёта (коэффициент корреляции Спирмена  $r = 0,91$  при  $p < 0,0001$ ) с 95 % доверительным интервалом для контрольной группы

Экспресс-тестирование РЖ у детей с ПНЗ на предмет критического уровня её контаминации *S. Mutans* ( $> 5 \times 10^5$  КОЕ/мл) выявила высокий процент инфицированных детей (97,9 % и 100 %) в обеих возрастных группах. В КГ также у подавляющего большинства наблюдался критически высокий уровень *S. Mutans* (86,7 % и 93,6 % КГ 1 и КГ 2 соответственно), однако эти показатели на 11,2 % и 6,4 % значимо ниже, чем у детей с ПНЗ 1 и ПНЗ 2 соответственно (таблица 10). Количество *S. mutans* увеличивается прямо пропорционально времени экспозиции биоплёнки зуба и достигает критического уровня контаминации у 100 % детей группы ПНЗ 2. В КГ прослеживается тенденция к снижению количества детей с критическим уровнем *S. Mutans* в слюне, однако отмечено незначительное увеличение (на 7,2 %) количества детей КГ 2 с критическим уровнем *S. Mutans*, несмотря на существенное снижение обладателей «ацидогенного» зубного налёта (на 11,9 %) в сравнении с КГ 1.

**Таблица 10** – Количество детей с различными показаниями экспресс-тестирования критического уровня *S. mutans* в слюне пациентов в подгруппах и группах сравнения и их относительная доля

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

Данную особенность можно объяснить тем, что несмотря на улучшение гигиенических навыков, актуален контактный путь инфицирования, либо в период проведения теста наблюдалось нарушение нормальной микробиоты полости рта «хозяина», что способствовало дисбалансу в сторону указанных патогенов. Однако, несмотря на наличие критического уровня *S. Mutans* в полости рта у 86,2 % и 93,4 % детей КГ 1 и КГ 2 соответственно, распространённость и интенсивность поражения кариесом в КГ значительно ниже, чем в группе с ПНЗ. Это можно объяснить состоятельностью механизмов защиты, в частности, высокой КР эмали. Таким образом, результаты клинического исследования свидетельствуют о преобладании механизмов поражения (рН биоплёнки зуба, инфицирование полости рта *S. Mutans*, уровень гигиены, степень ацидогенности зубного налёта) над механизмами защиты, в частности, КР эмали зубов, что частично объясняет факт высокой распространённости, интенсивности и активности кариеса у детей с ПНЗ.

Некариозные поражения зубов, аномалии анатомии и комплектности зубных рядов были широко представлены в группе с ПНЗ. В большей степени это были поражения, возникающие на прееруптивной стадии развития. В среднем, частота проявлений всех видов аномалий зубов у детей с ПНЗ в 5,8 раз превышает данный показатель у детей КГ (таблица 11, 12).

Высокую частоту некариозных поражений зубов можно рассматривать как неуправляемую (врождённую) детерминанту в развитии кариеса, так как резервы кариесрезистентности эмали значительно истощаются при пороках прееруптивного развития зубов. Следует отметить, что в относительно малочисленной подгруппе с шизофренией аномалии развития зубов выявлены не были. Данный факт, как и наименьшее значение индекса КПУ у детей с шизофренией, может быть связан с минимальной выборкой этой подгруппы.

**Таблица 11** – Структура некариозных поражений зубов у детей основной и контрольной группы (относительные доли распространённости, %)

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

**Таблица 12** – Частота встречаемости аномалий зубов у детей с разными видами психоневрологических заболеваний (относительные доли распространённости, %)

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

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

Травматические повреждения зубов у детей с ПНЗ встречались в 2,5 раза чаще, в сравнении с КГ и преимущественно в группе ПНЗ 1 по типу переломов коронки фронтальной группы зубов в пределах эмали. В КГ чаще диагностировали последствия острой травмы зубов (спортивные занятия, подвижные игры) фронтального отдела (переломы коронок зубов в пределах дентина и с обнажением пульпы).

Признаки воспаления пародонта были выявлены в 100 % случаев в группе ПНЗ, в КГ распространённость заболеваний пародонта была в 1,48 раза ниже и составила 67,5 %. Структура пародонтальной патологии у детей с ПНЗ характеризовалась значительным многообразием: в обеих возрастных группах преимущественно констатировали наличие хронического генерализованного катарального гингивита различной степени тяжести – 92,2 % и 83,7 % соответственно, гипертрофическую форму гингивита у 7,8 % и 12,8 % соответственно (преимущественно был характерен детям с ДЦП в сочетании с УО), локальный пародонтит наблюдался у 3,5 % детей старшей возрастной группы у детей с тяжёлыми формами УО в сочетании с эпилепсией, при этом в КГ основной проблемой пародонтального комплекса был хронический катаральный гингивит лёгкой и средней степени тяжести. Распространённость болезней пародонта в группе ПНЗ превышала таковую в КГ в 1,4 раза (средний показатель по обеим возрастным группам). Пародонтальные индексы, дающие комплексную оценку тканей пародонта в группе ПНЗ были несравненно выше, чем в контроле: ОНI-S выше в 2,5 раза, РВI выше в 2,8 раза, а индексы РМА и РLI были сопоставимы с показателем распространённости: выше в 1,4 и 1,3 раза соответственно (таблица 13).

Высокий показатель индекса РВI характеризует тяжесть воспалительного процесса у детей с ПНЗ, а отличие младших возрастных групп ПНЗ 1 и КГ 1 по индексам ОНI-S и РМА может свидетельствовать о том, что, по всей вероятности, плохая гигиена полости рта не является основным и ведущим фактором поражения в патогенезе заболеваний пародонта, в том числе, у детей с ПНЗ.

**Таблица 13** – Индексная оценка состояния пародонта у детей обеих групп исследования

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

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

Известно, что некоторые лекарственные препараты имеют побочные эффекты, которые оказывают прямое негативное влияние на состояние здоровья полости рта. По данным школьных медицинских карт основными группами постоянно используемых медикаментов для лечения ПНЗ были нейролептики, транквилизаторы, антидепрессанты, нормотимики, дегидратационные средства, ноотропы и сосудистые средства. Причём с возрастом увеличивалась доля психотропных препаратов (нейролептиков, транквилизаторов, антидепрессантов, нормотимиков): в группе ПНЗ 1 доля психотропных препаратов составила 73 % от общего количества лекарств, в группе ПНЗ 2 показатель вырос до 91 %. Исследования физических параметров РЖ на этом фоне достоверно диагностировали их ухудшение в старшем возрасте и высокую степень ассоциативности от стажа ПНЗ. Снижение скорости саливации, сдвиг в кислую сторону рН и увеличение вязкости ротовой жидкости можно объяснить воздействием специфической медикаментозной терапии, усугубляемой вегетативной дисфункцией, характерной для данной коморбидной патологии и следует рассматривать как предиктор основных стоматологических заболеваний у детей с ПНЗ (таблица 14). Таким образом, следствием воздействия психотропных препаратов на гомеостаз полости рта может быть развитие метаболических осложнений, запускающих формирование, развитие и декомпенсацию стоматологической патологии.

Наиболее распространёнными заболеваниями губ были эксфолиативный, ангулярный хейлит и хейлит при облизывании губ. Причём ангулярный хейлит и срединная трещина губ в 57 % случаев встречались у детей с синдромом Дауна.

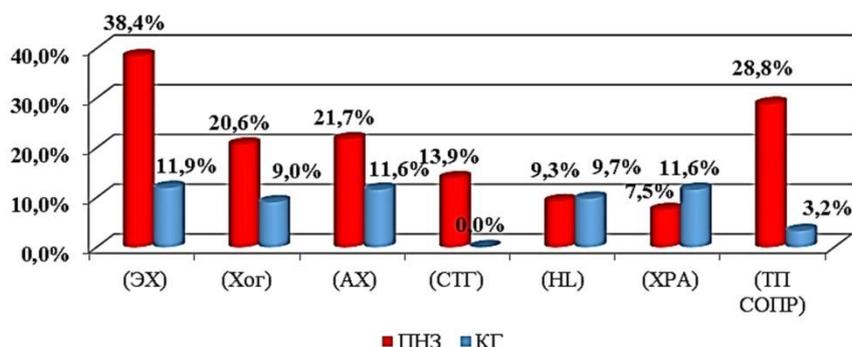
**Таблица 14** – Физические параметры ротовой жидкости в группах детей с психоневрологическими заболеваниями и в контрольной группе

Показатель	Ед. измерения	ПНЗ 1 М ± σ	КГ 1 М ± σ	ПНЗ 2 М ± σ	КГ 2 М ± σ
рН	ед.	6,37 ± 0,41	7,11 ± 0,69	6,27 ± 0,38	7,23 ± 0,42
Вязкость	отн. ед.	2,54 ± 0,43	1,52 ± 0,34	3,14 ± 0,48	1,40 ± 0,37
НСРЖ	мл/мин	0,28 ± 0,05	0,34 ± 0,07	0,26 ± 0,07	0,33 ± 0,09

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

Ротовой тип дыхания, общая гипотония мышц (в частности, снижение тонуса круговой мышцы рта) вследствие особенностей коморбидной патологии и фоновой лекарственной терапии приводит к постоянному состоянию несомкнутых губ, вследствие чего нарушается физиологический баланс степени гидратации красной каймы и линии Клейна с последующим присоединением патогенной флоры. Причём, следует отметить, что нарушение архитектоники губ выявлялось в обеих группах, однако у детей с ПНЗ этот показатель был выше в 1,5 раза, чем в КГ (90,0 % и 57,0 % соответственно). Травматические поражения губ и слизистой оболочки полости рта (СОПР) в 9 раз чаще встречались у детей с УО в сочетании с эписиндромом и у детей с ДЦП, сочетающемся с УО, в срав-

нении с КГ. Для заболеваний «herpes labialis» и «хронические рецидивирующие афты» статистически значимого различия в частоте встречаемости не выявлено ( $p = 0,8421$  и  $p = 0,1003$ ), для остальных заболеваний различие статистически значимо. Частоту травматических поражений у детей с ПНЗ можно объяснить сенсорными нарушениями, характерными для коморбидной патологии, снижением сенситизации мягких тканей вследствие систематического приёма психотропных препаратов, а также моторными тиками, проявляющимися в «закусывании», облизывании, сосании губ, а также регулярном самоповреждении губ пальцами самого пациента (рисунок 7).



**Рисунок 7** – Частота встречаемости нозологических форм патологии слизистой оболочки полости рта и губ у детей в группе с психоневрологическими заболеваниями: ЭХ – эксфолиативный хейлит; Хог – хейлит при облизывании губ; АХ – ангулярный хейлит; СТГ – срединная трещина губ; НЛ – herpes labialis; ХРА – хронические рецидивирующие афты; ТП СОПР – травматические поражения СОПР

При обследовании у детей с ПНЗ были выявлены парафункции жевательных мышц/бруксизм и дроулинг ротовой жидкости (таблица 15). Бруксизм способствует возникновению патологии ВНЧС и истиранию твёрдых тканей зубов. Некоторые из этиологических факторов бруксизма присутствуют у детей с ПНЗ: спастичность мышц, миофункциональные нарушения ЧЛЮ, нарушения постурального контроля, отсутствие контроля положения нижней челюсти. Интраоральное обследование выявляло фасетки стираемости в области режущего края фронтальных зубов и бугров жевательной группы зубов. Следует отметить, что указанные нарушения не встречались у детей с шизофренией. Статистически значимы различия в частотах встречаемости «Дроулинга слюны» и «Бруксизма» наблюдаются в подгруппе ДЦП, СД и УО. В подгруппах с аутизмом и шизофренией значимого различия не выявлено (таблица 15).

**Таблица 15** – Частота встречаемости функциональных нарушений полости рта у детей с разными видами психоневрологических заболеваний (относительные доли распространённости, %)

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

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

У детей группы ПНЗ был выявлен дроулинг слюны, наиболее частой причиной которого, по данным литературы, является гиперсаливация. Дроулинг приводит к функциональным и клиническим последствиям для организма на общем и местном уровне. Физические и психосоциальные осложнения включают мацерацию кожи во-

круг рта, вторичную бактериальную инфекцию, плохой запах от тела пациента, возможное обезвоживание и социальную стигматизацию. В процессе исследования установлено, что показатель скорости нестимулированной секреции ротовой жидкости (НСРЖ) был снижен у детей с ПНЗ в 1,2 раза в сравнении с контролем и составил 0,28–0,26 мл/мин, что можно квалифицировать как лёгкую степень ксеростомии. Таким образом, дроулинг РЖ у детей с ПНЗ следует квалифицировать как «ложную гиперсаливацию», причинами которой могут быть анатомические и функциональные нарушения, свойственные ПНЗ (нарушения акта глотания, гипофункция круговой мышцы рта, патология прикуса, высокое/аркообразное нёбо, дисфункция вегетативной нервной системы и пр.). Явления дроулинга у детей с ПНЗ, в совокупности с ксеростомией, способствуют нарушениям гомеостаза полости рта в целом, и являются фактором риска развития стоматологической патологии (таблица 16).

**Таблица 16** – Показатели стоматологических индексов и нестимулированной секреции ротовой жидкости у детей основной и контрольной групп

Показатель	Клиническая группа (M ± σ)			
	ПНЗ 1	КГ 1	ПНЗ 2	КГ 2
НСРЖ, мл/мин	0,28 ± 0,05*	0,34 ± 0,07	0,26 ± 0,07*	0,33 ± 0,09
ОНИ-S, усл. ед.	2,81 ± 0,80*	1,59 ± 0,74	3,01 ± 1,02*	1,51 ± 0,38
РМА, %	39,89 ± 13,01*	39,21 ± 9,18	59,06 ± 23,*	31,04 ± 19,8
Распространённость кариеса, %	97,7 ± 2,32*	77,56 ± 2,23	99,3 ± 1,04*	80,54 ± 2,43
КПУ, усл. ед.	6,75 ± 0,19*	5,133 ± 0,205	6,556 ± 0,55*	3,75 ± 0,36

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

Хирургическая патология у детей с ПНЗ встречалась в 100 % случаев, что в 1,5 раза превосходит показатели контрольной группы (65,9 %) (таблица 17, 18). Воспалительные заболевания ЧЛЮ, являющихся, по сути, осложнениями кариеса зубов, встречались у детей с ПНЗ в 3,4 раза больше, чем в КГ.

**Таблица 17** – Структура приобретённой хирургической патологии в группе детей с психоневрологическими заболеваниями и контрольной группе (относительные доли распространённости, %)

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

Клинико-рентгенологическое обследование выявило у детей с ПНЗ высокий уровень врождённой хирургической патологии (деформации черепа, аномалии формы и размера мягкотканых структур и органов полости рта и пр.) в сравнении с КГ (таблица 18, 19). Статистически значимая распространённость врождённой патологии у детей с ПНЗ даёт основания предполагать присутствие генетических механизмов, участвующих в её формировании.

Подгруппа детей с шизофренией характеризовалась наименьшей распространённостью врождённой хирургической патологии (аномалии уздечек языка и губ у 10 детей) (таблица 19).

**Таблица 18** – Структура врождённой хирургической патологии в группе детей с психоневрологическими заболеваниями и контрольной группе (относительные доли распространённости, %)

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

**Таблица 19** – Частота встречаемости врождённой хирургической патологии у детей с разными видами психоневрологических заболеваний (относительные доли распространённости, %)

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

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

Нарушений окклюзии выявлялись у детей всех возрастов с ПНЗ в 92,9 % случаев, в КГ в 40,8 ± 3,65 % случаев (таблица 20), а скелетные формы аномалий диагностировались на основании расчётов ТРГ у 47,6 % от всей ортодонтической патологии в этой группе (таблица 20). Различия статистически значимы для всех патологий в сторону увеличения в группе ПНЗ по сравнению с группой КГ. Возникновение патологии прикуса у детей с ПНЗ можно объяснить в первую очередь, значительной выраженностью орофациальных дисфункций, привычными патологическими неврологическими действиями (тиками), нарушением функции глотания, гипотонусом мышц при разных формах ПНЗ, преждевременным удалением временных зубов ввиду осложнений кариеса. Выявленные признаки бруксизма могут усугублять ортодонтическую патологию и способствовать формированию миофункциональных нарушений. Нарушения окклюзии, в сочетании с неудовлетворительной гигиеной полости рта, высокими показателями заболеваемости кариесом зубов и интермиттирующей фармакотерапией ПНЗ представляют собой местные предикторы риска болезней пародонта у детей основной группы, выявленные в процессе обследования.

**Таблица 20** – Структурный анализ ортодонтической патологии у обеих групп исследования (относительные доли распространённости, %)

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

**Молекулярно-генетическое исследование.** Высокая распространённость и интенсивность заболеваемости кариесом детей с ПНЗ побудили к поиску неуправляемых факторов риска развития кариеса, влияющих на преруптивное формирование зубов. Результатом исследования роли полиморфных вариантов цитокинов в развитии кариеса зубов у детей с ПНЗ и КГ явились доказательства вовлеченности VNTR полиморфизма по IL4 (rs8179190) и IL1RN в ассоциацию с развитием кариеса у детей обеих групп исследования. Также установлено, что генотипы с «короткими аллелями» (присутствие аллеля A2 (240 bp)) VNTR IL1RN (rs2234663) является фактором риска развития кариеса: «длинные» аллели в генотипе (500 и 410 bp) обуславливают устойчивость к кариесу, а «короткие» – чувствительность. Однако, не удалось достигнуть порога достоверности по отличительным особенностям VNTR гена IL4 в развитии кариеса у детей с ПНЗ, вероятно, в силу относительной малочисленности выборок. Результаты позволяют предположить, что генетическая изменчивость генов IL1RN и IL4, участвующих в иммунном ответе, может вносить вклад в этиологию кариеса, и что восприимчивость к кариесу является результатом взаимодействия гена и окружающей среды, даже несмотря на отсутствие специфических особенностей по распределению генотипов у детей с ПНЗ в зависимости от степени активности кариеса.

**Биохимические исследования.** Постэруптивное формирование кариесрезистентности зубов и функционирование органов полости рта во многом определяется качественными и количественными характеристиками окружающей их среды, то есть РЖ,

что и определило потребность в изучении физико-химических и прочих параметров РЖ. При исследовании концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в РЖ пациентов с ПНЗ было установлено снижение его уровня относительно показателей соответствующей по возрасту КГ (таблица 21). Причём с возрастом содержание фосфора (Р) уменьшалось на 21,8 % в отличие от детей КГ (увеличение на 8,3 %), что объясняется дроулингом РЖ в сочетании с ксеростомией [Damle S.G. et al., 2012], усугубляющим потерю биологически активных компонентов слюны у детей с ПНЗ. Возникающий в результате этого дефицит фосфатсодержащих соединений может являться причиной падения реминерализующей функции слюны, обеспечивающей постэруптивное формирование кариесрезистентности зубов и дисбаланс ионного состава РЖ с нарушением работы буферной системы.

Кроме того, установлено существенное различие изменений Са/Р соотношения у детей с ПНЗ и КГ, характеризовавшееся достоверным увеличением в сравнении с референтными возрастными значениями в группах контроля, в отличие от группы ПНЗ: в ПНЗ 1 статистически значимых изменений не было выявлено ( $p = 0,174$ ), а в группе ПНЗ 2 отмечено его небольшое, относительно ожидаемого для этого возраста, повышение на 19,0 % (таблица 21). Выявленный дисбаланс минерализующей функции РЖ можно характеризовать как дизадаптацию фактора защиты, определяющего судьбу минерального баланса в твёрдых тканях зубов и требующего адекватной коррекции.

**Таблица 21** – Показатели минерального обмена в ротовой жидкости у детей с психоневрологическими заболеваниями и контрольной группы в разных возрастных периодах

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

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

Также в обеих группах были выявлены стойкие нарушения кислотно-основного состояния (КОС) РЖ: показателя рН и буферной ёмкости, характеризовавшиеся снижением рН относительно референтных значений соответствующих возрастных групп в группе ПНЗ и КГ. Однако более существенное снижение рН и буферной ёмкости отмечено у старшей подгруппы детей с ПНЗ, что коррелирует не только с ухудшающимися показателями пародонтальных и гигиенических индексов и обусловлено, вероятно, активным размножением кариесогенной микробиоты на фоне сниженной функциональной активности местных защитных систем, но и с увеличением вязкости РЖ (на 52,2 % в ПНЗ 1 и на 117,8 % в ПНЗ 2) (таблица 22). В КГ изменения рН слюны были выражены в меньшей степени, но тем не менее, даже такое возрастание концентрации протонов в РЖ способно усиливать выход ионов кальция из гидроксиапатита и снижать показатель кариесрезистентности эмали. Повышение вязкости РЖ, особенно на фоне выявленной гипосаливации, можно рассматривать одним из важных элементов механизмов «поражения», детерминирующим развитие кариеса, заболеваний пародонта и СОПР, что также требует коррекции в процессе лечения детей с ПНЗ.

Однако защитные механизмы, реализованные в РЖ, определяются не только её минеральным составом и физико-химическими показателями, но и функционированием прооксидантно-антиоксидантной системы.

**Таблица 22** – Физико-химические показатели ротовой жидкости у пациентов с психоневрологическими заболеваниями и контрольной группы в разных возрастных периодах

Показатель	Группа			
	КГ 1	КГ 2	ПНЗ 1	ПНЗ 2
Вязкость, относит. ед.	2,24 ± 0,258	2,31 ± 0,270	2,39 ± 0,262*	3,18 ± 0,36*,#
pH	7,01 ± 0,389	6,88 ± 0,458^	6,54 ± 0,413*	6,32 ± 0,395*,#
Буферная ёмкость, усл. ед.	4,3 ± 0,30	3,7 ± 0,28^	3,2 ± 0,27*	2,8 ± 0,19*,#

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с показателем контрольной группы соответствующего возрастного диапазона; ^ –  $p < 0,05$  в сравнении с показателем группы КГ 1; # –  $p < 0,05$  в сравнении с показателем группы ПНЗ 1.

Анализ низкомолекулярного звена прооксидантно-антиоксидантного баланса РЖ у детей с ПНЗ и КГ установил уменьшение содержания восстановленных SH-групп относительно референтных значений соответствующего возрастного диапазона, наблюдавшееся в обеих группах. При этом наиболее существенным снижением данного показателя отмечено у детей с ПНЗ (таблица 23).

**Таблица 23** – Состояние низкомолекулярного звена прооксидантно-антиоксидантного баланса ротовой жидкости у детей с психоневрологическими заболеваниями и контрольной группы в разных возрастных периодах

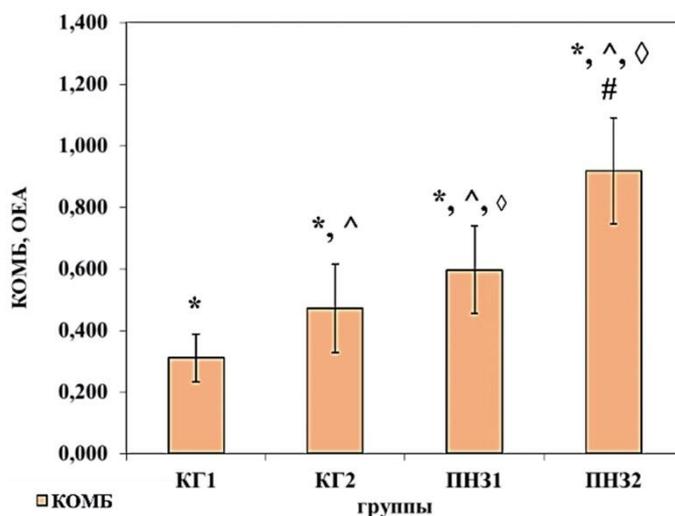
Показатель	КГ 1	КГ 2	ПНЗ 1	ПНЗ 2
S-XЛ, усл. ед.	0,161 ± 0,024	0,189 ± 0,030^	0,246 ± 0,057*	0,328 ± 0,079*,#
МаксВХЛ, усл. ед.	0,094 ± 0,018	0,107 ± 0,022	0,112 ± 0,026	0,190 ± 0,041*,#
SH-группы, опт. ед.	0,043 ± 0,006	0,031 ± 0,009^	0,030 ± 0,005*	0,026 ± 0,004*
ПОМ, опт. ед.	0,094 ± 0,013	0,127 ± 0,020^	0,156 ± 0,023*	0,218 ± 0,029*,#

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с показателем группы без коморбидной патологии соответствующего возрастного диапазона; ^ –  $p < 0,05$  в сравнении с показателем группы КГ 1; # –  $p < 0,05$  в сравнении с показателем группы ПНЗ 1; опт. ед. – оптические единицы; S-XЛ – площадь хемилюминесценции; ПОМ – продукты окислительной модификации; МаксВХЛ – максимум вспышки хемилюминесценции.

Истощение восстановленных SH-групп при длительных патологических процессах в полости рта отражает выраженную локальную дизадаптацию и дисфункцию низкомолекулярного звена локальной антиоксидантной защиты (АОЗ), что подтверждается значительным увеличением (на 165,9 %) ПОМ в РЖ детей группы ПНЗ 2 по сравнению с возрастными референтными значениями. При этом уровень ПОМ в РЖ детей в группах КГ 1, КГ 2 и ПНЗ 1 также был достоверно выше соответствующих референтных значений на 44,6 %, 54,9 % и 139,8 % ( $p < 0,05$ ). Выявлено существенное преобладание окислительных процессов и уязвимость биомолекул ротовой полости у детей с ПНЗ в сравнении с КГ, что указывает на необходимость антиоксидантной коррекции при патогенетическом лечении заболеваний полости рта детей с ПНЗ, особенно в старшей возрастной группе.

При исследовании интенсивности процессов свободнорадикального окисления было установлено их возрастание во всех обследованных группах, однако показатели максимум вспышки хемилюминесценции в старшем возрасте, в отличие от младшего, были достоверно выше у детей с ПНЗ в сравнении с показателями у детей КГ (на 77,6 % ( $p < 0,05$ )). Последнее отражает большую чувствительность даже к краткосрочным воздействиям прооксидантных факторов у детей с ПНЗ при хронизации патологических процессов в ротовой полости. Исследование площади хемилюминесценции выявило схожие изменения у детей обеих возрастных групп, что свидетельствует о возможных

нарушениях в работе ферментного звена антирадикальной защиты, нейтрализующего образование супероксидного анион-радикала и о более значительном ослаблении долговременных механизмов антирадикальной системы у детей с ПНЗ, в сравнении с КГ (таблица 23). Об адаптивном напряжении компенсаторных механизмов АОЗ у детей группы ПНЗ и КГ говорит достоверное повышение интегрального показателя (КОМБ), отражающего функционирование низкомолекулярного звена прооксидантно-антиоксидантной системы и коррелирующего с тяжестью клинической картины в полости рта, что позволяет рекомендовать данный коэффициент для объективной оценки степени выраженности биохимических нарушений в работе низкомолекулярного звена системы неспецифической защиты на местном уровне (рисунок 8).



**Рисунок 8** – Показатель состояния низкомолекулярного звена прооксидантно-антиоксидантной системы в ротовой жидкости детей с психоневрологической патологией и контрольной группой в разных возрастных периодах: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с референтным значением соответствующей возрастной группы;  $\diamond$  –  $p < 0,05$  в сравнении с показателем контрольной группы соответствующего возраста; ^ –  $p < 0,05$  в сравнении с показателем группы КГ 1; # –  $p < 0,05$  в сравнении с показателем группы ПНЗ 1; референтное значение КОМБ в возрастном диапазоне от 7 до 12 лет –  $0,0 \pm 0,10$  ОЕА; референтное значение КОМБ в возрастном диапазоне от 13 до 17 лет –  $0,0 \pm 0,08$  ОЕА; КОМБ – коэффициент окислительной модификации биомолекул в смешанной слюне; ОЕА – окислительные единицы активности

Увеличение КОМБ в РЖ до 0,3 единиц окислительной активности говорит об адаптивном напряжении компенсаторных механизмов АОЗ, а повышение его более чем на 0,5 единиц окислительной активности следует интерпретировать как декомпенсацию ферментативно неконтролируемых окислительных процессов в полости рта, что также требует антиоксидантной коррекции с использованием средств как местного, так и общего действия.

При исследовании активности тиоцианатов, миелопероксидазы (МПО) и ключевых энзимов АОЗ (каталазы и супероксиддисмутазы) удалось выявить, что выраженность нарушений этих соединений была максимальной в старших возрастных группах ПНЗ и КГ, однако у детей с ПНЗ иногда наблюдались разнонаправленные изменения в сравнении с показателями КГ: детям с ПНЗ было характерно снижение активности МПО, свидетельствующее о декомпенсации защитных механизмов, обеспечивающих первую линию противомикробной резистентности на местном уровне (таблица 24). При этом различие в уровне активности МПО в группах ПНЗ 2 и КГ 2 (на 55,8 % выше у детей с ПНЗ) отражает более выраженную декомпенсацию местного гомеостаза у детей с ПНЗ в возрасте от 13 до 17 лет.

**Таблица 24** – Показатели активности ферментов прооксидантно-антиоксидантной защиты в ротовой жидкости у детей с психоневрологическими заболеваниями и в контрольной группе в разных возрастных периодах

Показатель	Группа			
	КГ 1	КГ 2	ПНЗ 1	ПНЗ 2
КАТ, ммоль·мин <sup>-1</sup> ·л <sup>-1</sup> /(1 мг белка)	35,2 ± 5,56	33,8 ± 7,13	42,9 ± 7,02*	40,5 ± 6,68*,#
МПО, ед. акт.	4,90 ± 0,77	5,86 ± 0,9 <sup>^</sup>	2,97 ± 0,51*	2,59 ± 0,36*,#
СОД, ед. ·л <sup>-1</sup> /(1 мг белка)	19,4 ± 1,80	18,6 ± 2,54	31,4 ± 3,2*	36,2 ± 3,57*,#

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с показателем группы контроля соответствующего возрастного диапазона; <sup>^</sup> –  $p < 0,05$  в сравнении с показателем группы КГ 1; # –  $p < 0,05$  в сравнении с показателем группы ПНЗ 1; ед. акт. – единицы активности; КАТ – каталаза; МПО – миелопероксидаза; СОД – супероксиддисмутаза.

Повышение активности МПО у детей КГ говорит об адаптивной перестройке в прооксидантной системе антимикробной защиты полости рта и ускорении реакции, приводящей к накоплению в РЖ гипохлорит-аниона, который наиболее активно проявляет свои эффекты при величине  $pH \geq 7$ , модифицируя аминокислотные остатки в протеинах патогенных микроорганизмов до реакционноспособных альдегидов и других токсичных субстратов (согласуется с изменениями КОС, описанными в таблице 22).

При изучении функционирования защитной системы полости рта, включающей окисление тиоцианат-аниона, также была установлена различная степень изменения его концентрации у детей с ПНЗ и КГ. Наиболее показательно он увеличен, в сравнении с возрастными референтными значениями, в КГ 2, что на фоне умеренного закисления РЖ служит дополнительным механизмом, препятствующим размножению карриесогенных микроорганизмов и пародонтопатогенов. У детей группы ПНЗ 1 было более выражено возрастание концентрации  $S-CN^-$ , в сравнении как с референтными значениями, так и с показателями КГ 1, что указывает на усиление воспалительного процесса на местном уровне при ПНЗ, но с относительно сохранным функционированием системы бактерицидной защиты, в том числе при снижении  $pH$  в полости рта. Умеренное возрастание концентрации тиоцианат-анионов в РЖ детей группы ПНЗ 2, в сравнении с референтными значениями, может свидетельствовать о нарушении интенсивности химической реакции, катализируемой лактопероксидазой (ЛПО), что на фоне выраженного снижения  $pH$  и недостаточной активности МПО можно расценивать как проявления локальной дизадаптации в работе систем неспецифической окислительной защиты. Кроме того, концентрация  $S-CN^-$  может зависеть от скорости слюноотделения, явлений дриулинга, а также от рекреторной способности слюнных желёз, которые могут в значительных количествах выделять тиоцианат-анионы.

В целом, значение описанных оксидоредуктаз в РЖ определяется как их способностью генерировать тиоцианат- и гипохлорит-анионы, ингибирующие патогенные микроорганизмы при различных значениях  $pH$  ротовой жидкости, так и возможностью препятствовать токсическому воздействию  $H_2O_2$  на клеточные структуры СОПР. Существенное увеличение на местном уровне реакционноспособного гипохлорит- и гипотиоцианат-анионов, в свою очередь, также может сопровождаться усилением оксидативных процессов в полости рта с повреждением структур слизистой оболочки, поэтому эффективное функционирование высокомолекулярных компонентов АОС является необходимым условием поддержания стоматологического здоровья [De Sousa M.C. et al., 2015; Magacz M. et al., 2019].

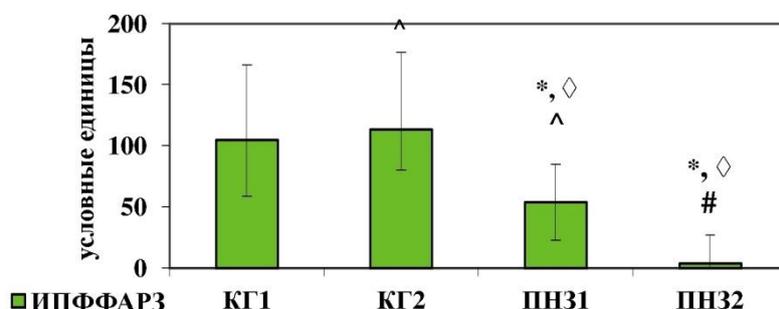
При исследовании СОД установлено увеличение её активности относительно референтных значений в обеих группах ПНЗ и КГ: наиболее значимым повышением констатировалось у детей с ПНЗ (на 138,2 % в группе ПНЗ 2), у детей КГ 2 активность СОД была повышена на 22,5 %. Это указывает на избыточную локальную продукцию супе-

роксидного анион-радикала, что может быть связано как с активацией клеточного комплекса (НАДФН-оксидазы) фагоцитирующих клеток в полости рта, при усилении микробной инвазии, так и с неконтролируемыми реакциями свободнорадикального окисления в результате нарушения проницаемости гемато-саливарного барьера на фоне декомпенсации комплексной стоматологической патологии у детей с ПНЗ. Выраженный дисбаланс в утилизации продуктов неполного одно- и двухэлектронного восстановления кислорода у детей группы ПНЗ 2, который, помимо хемилюминесцентного анализа, также косвенно подтверждается и по существенному возрастанию активности антиоксидативных ферментов в РЖ, указывает на значимые патологические сдвиги в продукции не только пероксидов, но первичного свободного кислородсодержащего радикала, способных совместно усиливать прогрессирование заболеваний слизистой оболочки полости рта, пародонта и активизировать течение кариозного процесса в твёрдых тканях зубов, особенно на фоне снижения рН и падения минерализующего потенциала РЖ.

Вклад дисбаланса ферментативных антиоксидативных процессов в формирование нарушений окислительного метаболизма на местном уровне оценивали с помощью интегрального показателя функционирования ферментов антирадикальной защиты РЖ (ИПФФАРЗ), который был достоверно снижен у детей с ПНЗ относительно возрастных референтных значений ( $p < 0,05$ ). При этом наибольшее снижение данного интегрального показателя наблюдалось в старшей возрастной группе (на 96,2 %), что отражает глубокий дисбаланс в работе ферментного звена АОЗ при формировании окислительного стресса. Снижение ИПФФАРЗ свидетельствует о преобладании дисмутазной активности на местном уровне над активностью КАТ и указывает на возникающий риск избыточного образования и аккумуляции пероксида водорода, способного генерировать цитотоксичный радикал. Однако, локальное усиление продукции  $H_2O_2$  можно рассматривать как приспособительную реакцию у детей с ПНЗ, направленную на ограничение размножения патогенной микрофлоры полости рта с формированием состояния «компенсации», которое при отсутствии адекватной коррекции приведёт к срыву компенсаторных механизмов с развитием различных (вплоть до самых тяжёлых) стоматологических осложнений. На основании ранее проведённых нами исследований было установлено, что снижение ИПФФАРЗ до 74 % относительно референтных значений в РЖ свидетельствует о слабовыраженных нарушениях утилизации  $H_2O_2$  и компенсаторно-адаптивных изменениях в работе ферментов АОЗ при усилении свободнорадикального окисления в полости рта; при снижении его от 74 % до 23 % относительно референтных значений в РЖ можно говорить о субкомпенсации в работе ферментов АОЗ с патологическим усилением генерации  $H_2O_2$ ; снижение ИПФФАРЗ менее 23 % указывает на выраженную локальную дисфункцию в работе ферментов АОЗ, приводящую к декомпенсации ОС на местном уровне, сопровождающегося неконтролируемым образованием свободных радикалов, активно повреждающих ткани ротовой полости. При субкомпенсации и тем более декомпенсации целесообразно назначение общей и местной терапии, включающей антиоксиданты. Отсутствие статистически значимых различий ИПФФАРЗ в КГ указывает на реализацию адаптационных механизмов у детей этой группы (рисунок 9).

На основании полученных данных, в процессе комплексного лечения детей основной группы в соответствии с разработанным ранее «Multistep»-регламентом стоматологической помощи детям с психоневрологическими расстройствами [Волобуев В.В. с соавт., 2017; акт внедрения от 4 октября 2016 г., стоматологическая поликлиника ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России], при выявлении маркеров окислительного стресса в РЖ, детям с ПНЗ назначали аскорбиновую кислоту и токоферол ежедневно в течение четырёх месяцев. Дозы для детей 7–12 лет составили: токоферол 300 мг/сут, аскорбиновая кислота 250 мг/сут (1 раз в сутки); для детей 13–17 лет доза аскорбиновой кислоты не менялась, а количество токоферола увеличили до 400 мг/сут (раз в сутки) [Traber M.G. et al., 2011; Parisotto E.V. et al., 2014; Mehvari J. et al., 2016]. У 100 % детей,

получавших указанные медикаменты, не было выявлено побочных эффектов. Повторное исследование РЖ через четыре месяца лечения показало восстановление активности КАТ, СОД и интегрального показателя ИПФФАРЗ до цифр, близких к референтным возрастным значениям ( $p < 0,05$ ). Фоновая психотропная терапия в течение периода антиоксидантного лечения и на момент повторной оценки динамики биохимических маркеров ОС не влияла на полученные результаты в силу отсутствия у применяемых психотропных препаратов антиоксидантных эффектов.



**Рисунок 9** – Показатель ИПФФАРЗ у детей с психоневрологическими заболеваниями и контрольной группы в разных возрастных периодах: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с референтным значением соответствующей возрастной группы;  $\diamond$  –  $p < 0,05$  в сравнении с показателем контрольной группы соответствующего возрастного диапазона; ^ –  $p < 0,05$  в сравнении с показателем группы КГ 1; # –  $p < 0,05$  в сравнении с показателем группы ПНЗ 1; референтное значение ИПФФАРЗ в возрастном диапазоне от 7 до 12 лет: Me [P<sub>25</sub>–P<sub>75</sub>] – 104,1 [93,8–115,4] усл. ед.; референтное значение ИПФФАРЗ в возрастном диапазоне от 13 до 17 лет: Me [P<sub>25</sub>–P<sub>75</sub>] – 105,4 [80,8–113,9] усл. ед.; ИПФФАРЗ – интегральный показатель функционирования ферментов антирадикальной защиты

Исследование факторов гуморальной защиты в РЖ у детей с ПНЗ и КГ показало, что возрастание продукции как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов у детей старшего возраста существенно выше (за исключением интерлейкина-10 в группе КГ 2 по сравнению с группой КГ 1,  $p = 0,32$ ), чем у детей соответствующих младшего возраста групп ПНЗ и КГ (таблица 25). Интегральная диагностика цитокинового дисбаланса с помощью провоспалительного индекса РЖ (ПВИ) показала его возрастание относительно референтных значений в большей степени у детей КГ, что обусловлено генерализацией продукции цитокинов в полости рта у детей с ПНЗ и формированием дисбаланса в регуляции иммунной защиты. У детей с ПНЗ было установлено влияние локального цитокинового дисбаланса на показатели минерального обмена ( $R = 0,41$ ) (таблица 26), что может быть обусловлено не только местными нарушениями функционирования иммунной защиты, но также и системным дисбалансом продукции интерлейкинов на фоне ПНЗ.

**Таблица 25** – Содержание интерлейкинов в ротовой жидкости у детей с психоневрологическими заболеваниями и в контрольной группе в разных возрастных периодах

Показатель	Группа			
	КГ 1	КГ 2	ПНЗ 1	ПНЗ 2
ИЛ-1, нг/л	29,6 ± 4,5	34,1 ± 5,6 <sup>^</sup>	41,8 ± 6,7*	43,5 ± 6,6*,#
ИЛ-2, нг/л	42,5 ± 5,6	60,4 ± 8,5 <sup>^</sup>	68,1 ± 9,3*	92,7 ± 11,9*,#
ИЛ-8, нг/л	81,3 ± 10,7	86,7 ± 12,4 <sup>^</sup>	104,9 ± 14,8*	126,1 ± 16,2*,#
ИЛ-4, нг/л	11,4 ± 2,6	10,3 ± 2,5 <sup>^</sup>	17,8 ± 3,9*	18,5 ± 3,8*,#
ИЛ-10, нг/л	5,7 ± 1,4	5,9 ± 1,6	9,0 ± 2,2*	12,3 ± 2,9*,#

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с показателем контрольной группы соответствующего возрастного диапазона; ^ –  $p < 0,05$  в сравнении с показателем группы КГ 1; # –  $p < 0,05$  в сравнении с показателем группы ПНЗ 1; ИЛ – интерлейкин.

**Таблица 26** – Выраженность взаимосвязи различных биохимических показателей ротовой жидкости у детей с психоневрологическими заболеваниями 7–12 лет

Показатели	Коэффициент R	p-level
Са/Р – тиоцианат	0,22	0,011
Са/Р – ПВИ	0,41	< 0,01
Са/Р – КОМБ	0,47	< 0,01
КОМБ – рН	0,19	0,032
КОМБ – ПВИ	0,53	< 0,01
Са/Р – ИПФФАРЗ	-0,43	< 0,01
ИПФФАРЗ – КОМБ	-0,60	< 0,01
ИПФФАРЗ – ПВИ	-0,66	< 0,01
Тиоцианат – ИПФФАРЗ	-0,12	0,180

Примечание: ПВИ – провоспалительный индекс; ИПФФАРЗ – интегральный показатель функционирования ферментов антирадикальной защиты; КОМБ – коэффициент окислительной модификации; Р – фосфор; Са – кальций.

Влияние нарушений низкомолекулярного антиоксидантного звена на минеральный обмен в группах КГ 1 и ПНЗ 1 сопоставимо ( $R = 0,54$  и  $R = 0,47$  соответственно), а значение дисфункции ферментов АОЗ выше у детей с ПНЗ ( $R = -0,43$ ).

Причём её прогрессирование связано с дисбалансом и других звеньев системы местной защиты ( $R = -0,60$  и  $R = -0,66$ ). Несколько большее влияние тиоцианатов на минеральный обмен ( $R = 0,22$ ), чем миелопероксидазы, связано с закислением РЖ, большей активностью гипотиоцианат-анионов с усилением дисбаланса низкомолекулярных антиоксидантных компонентов ( $R = 0,19$ ) у детей с ПНЗ. Однако, не вызывает сомнений, более существенное влияние на местный антиокислительный гомеостаз патологической продукции иммунных факторов у детей с ПНЗ ( $R = 0,53$ ). Необходимо отметить, что если влияние нарушений низкомолекулярного антиоксидантного звена на минеральный обмен у детей групп ПНЗ1 и КГ1 примерно сопоставимо ( $R = 0,54$  и  $R = 0,47$ ), то значение дисфункции ферментов АОЗ значительно выше у детей группы ПНЗ1 ( $R = -0,43$ ), а её прогрессирование связано с дисбалансом других звеньев системы местной защиты ( $R = -0,60$  и  $R = -0,66$ ) (таблица 26). Также был установлен ряд прямых и обратных взаимосвязей между биохимическими показателями и в старшей группе детей с ПНЗ (таблица 27).

**Таблица 27** – Выраженность взаимосвязи различных биохимических показателей ротовой жидкости у детей с психоневрологическими заболеваниями 13–17 лет

Показатели	Коэффициент R	p-level
Са/Р – КОМБ	0,23	0,004
Са/Р – ПВИ	0,42	< 0,01
Са/Р – ИПФФАРЗ	-0,55	< 0,01
Миелопероксидаза – КОМБ	0,24	0,003
ПВИ – ИПФФАРЗ	-0,62	< 0,01
Са/Р – миелопероксидаза	0,15	0,064
Вязкость – миелопероксидаза	0,10	0,205

Примечание: ПВИ – провоспалительный индекс; ИПФФАРЗ – интегральный показатель функционирования ферментов антирадикальной защиты; КОМБ – коэффициент окислительной модификации; Р – фосфор; Са – кальций.

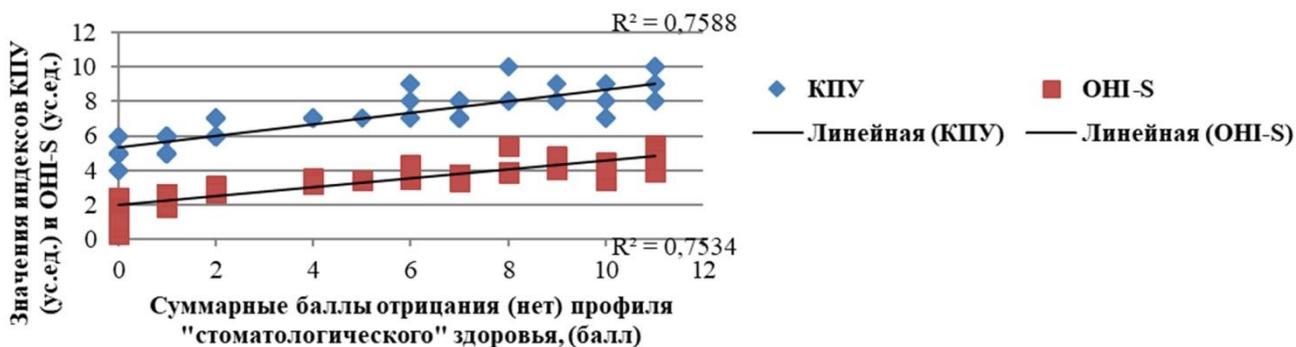
Нарушения минерального обмена сопряжены с целым каскадом неблагоприятных воздействий патобиохимических сдвигов в разных звеньях системы защиты полости рта. Отмечено достоверное влияние на минеральный обмен дисбаланса антиоксидантной

низкомолекулярной ( $R = 0,23$ ) и ферментной ( $R = -0,55$ ) составляющих, а также дисфункции иммунной защиты ( $R = 0,42$ ), что значительно утяжеляет течение кариозного процесса у таких детей и требует дополнительных диагностических, профилактических и лечебных мер. Недостаточная активность у детей группы ПНЗ 2 системы «лактопероксидаза-тиоцианат-гипотиоцианат», несмотря на сниженный рН РЖ, обуславливает чрезмерную нагрузку на гипохлорит-продуцирующие клетки, вызывая повреждение антиоксидантных компонентов слюны ( $R = 0,24$ ). Взаимное влияние иммунной и ферментной антиоксидантной составляющей системы местной защиты также подтверждается достоверной корреляцией ( $R = -0,62$ ) и указывает на высокий риск агрессивного и стремительного развития стоматологической патологии у детей с ПНЗ.

**Социологическое исследование профильной структуры уровня жизни семей участников исследования.** Медико-социальное анкетирование участников обеих групп исследования выявило наиболее «слабые звенья» в цепочке социально-экономических факторов, принимающих участие в формировании высокого уровня стоматологической патологии у детей с ПНЗ. Разработана оригинальная анкета с учётом рекомендаций для составления опросников [Белянин В.П., 2009] по выявлению ключевых социальных характеристик – индикаторов состояния здоровья ребёнка, в том числе стоматологического. Количество «закрытых/альтернативных» вопросов не превышало оптимального максимума, чтобы не увеличивать вероятность роста ошибок. Вопросы были сформулированы просто и чётко, учитывая различные характеристики особенностей памяти, восприятия и IQ респондентов. Корреляционный анализ суммарных баллов «отрицания» для профилей «стоматологическое здоровье», «общее здоровье» и «социально-экономический» со стоматологическими индексами КПУ и ОНІ-S позволил установить наибольшие значения коэффициентов корреляции (0,874/0,947, 0,831/0,889 и 0,871/0,943 соответственно), что показывает наличие связи между стоматологической заболеваемостью у детей с ПНЗ и уровнем жизни их семей (таблица 28, рисунок 10).

**Таблица 28** – Коэффициенты корреляции между стоматологическими индексами КПУ и ОНІ-S и суммарными баллами «отрицаний» для отдельных профилей социально-экономического анкетирования

Профиль анкеты	Индекс КПУ (коэффициент Спирмена)	Индекс ОНІ-S (коэффициент Спирмена)
«Стоматологического» здоровья	0,874	0,947
Социально-экономический	0,871	0,943
Питания	0,852	0,925
«Общего» здоровья	0,831	0,889
Общебытовой	0,807	0,886



**Рисунок 10** – Зависимость индексов КПУ и ОНІ-S от суммарного балла отрицания профиля «стоматологического» здоровья

Учитывая наркозные риски у детей с ПНЗ, стоматологическое лечение детей с показателями IQ 45 ед. и выше (по показателям детского варианта методики Векслера), а также лёгкой и средней степенью двигательных нарушений, осуществлялось в амбулаторных условиях и местное обезболивание являлось методикой выбора. Указанная тактика, а также психоневрологический «портрет» детей с ПНЗ (речевые, интеллектуальные, коммуникативные, двигательные и эмоционально-волевые нарушения) обусловили необходимость создания особых коммуникативных стратегий амбулаторного лечения этого контингента. Одним из коммуникативных сегментов адаптации детей с ПНЗ к стоматологическому лечению и фрагментом разработанного ранее «Multistep»-регламента является система «Визуальных нарративов», разработка и тестирование которой являлись частью настоящего исследования [получен приоритет и регистрационный № заявки на изобретение 2018142057/14(070110) от 30.11.18., уведомление о положительном результате экспертизы от 22.01.19 на «Способ обучения детей с психоневрологическими расстройствами и подготовке к санации полости рта»]. Принцип «Визуальных нарративов» (комплекты № 1 и № 2 для домашнего использования, № 3 для применения в клинике на адаптивных приёмах с целью графического объяснения планируемых манипуляций) заключался в дроблении необходимого сложного навыка на мелкие блоки, в результате чего ребёнок осваивает отдельные действия, которые впоследствии соединяются в более сложный навык. Такая последовательность событий в картинках, помещённых в отдельные рамки, каждая из которых выхватывает момент времени и действий/событий, учитывает особенности психики детей с ПНЗ и базовые правила эффективного дизайна «информационных инструментов» (рисунок 11).

Эффективность «Визуальных нарративов» как способа адаптации к санации детей с ПНЗ была подтверждена положительной динамикой пародонтальных индексов и эмоционального компонента стоматологического лечения (рисунок 12).

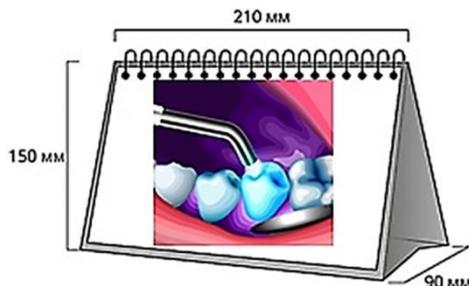


Рисунок 11 – Вид комплекта № 3 с перекидными ламинированными листами



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

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования позволяют утверждать, что окислительный стресс, потенциальная роль которого была подчёркнута в патогенезе психоневрологических заболеваний [Salim S., 2014; Smaga I. et al., 2015; Hassan W. et al., 2016; Tóthová L. et al., 2017], а совокупность клинических данных свидетельствует о более высоком уровне окислительных и низком уровне антиоксидантных биомаркеров в полости рта при ПНЗ, является ведущим звеном патогенеза стоматологической патологии у этого контингента детей. С возрастом, растёт доминирование механизмов поражения (контаминация ведущими бактериями-инвайдерами, развитие ОС в полости рта, усиливающегося со стажем ПНЗ, длительная экспозиция ацидогенной биоплёнки на зубах вследствие неудовлетворительной гигиены полости рта) над физиологическими факторами защиты, демонстрирующими серьёзные функциональные нарушения (качественные и количественные изменения РЖ, связанные со снижением НСРЖ и дроблингом, увеличение вязкости РЖ, нарушения ионного и ферментативного баланса и снижение водородного показателя слюны, а также низкая резистентность эмали зубов к факторам внешней агрессии, обусловленная структурными нарушениями врождённого характера и низкой кислотоустойчивостью эмали).

Вышеперечисленные нарушения усиливаются и поддерживаются характером ПНЗ, проявляющем себя как двусторонне-отягощающий по отношению к стоматологической патологии, а также пожизненной лекарственной терапией, ввиду чего, «сценарий» в полости рта приобретает характер «порочного круга»: плохая гигиена провоцирует воспалительные заболевания пародонта, активный рост и доминирование кариесогенной микробиоты на фоне сниженной функциональной активности местных защитных систем способствует ещё большему снижению водородного показателя рН РЖ, а, следовательно, недостаточной эффективности миелопероксидазной системы при инактивации кариесогенных патогенов, наличие стойкой биоплёнки с низким уровнем рН и критический уровень *Str. mutans* запускает процессы деминерализации эмали с развитием кариозных полостей, острое течение которых (ввиду снижения реминерализующей функции слюны) и отсутствие жалоб со стороны таких пациентов вследствие сенсорных нарушений приводит к осложнениям кариеса, лечение которых, ввиду значительно большей трудоёмкости, временных затрат и низкого уровня комплаентности, игнорируется родителями, что неминуемо приводит к формированию приобретённой хирургической патологии (воспалительные одонтогенные процессы, и пр.) и ранней потере зубов. Это, в свою очередь, способствует появлению вторичных деформаций зубных рядов, нарушению роста и развития челюстей, что дополнительно усугубляет гигиенический статус на фоне растущей декомпенсации защитных механизмов полости рта и замыкает «порочный круг» стоматологической заболеваемости. Ввиду этого развитие стоматологической патологии у детей с ПНЗ бессмысленно рассматривать изолированно, как исключительно терапевтическую, хирургическую или ортодонтическую, потому что особенности её развития предполагают комплексность поражения стоматогнатической системы в целом и прогрессирующее течение в тесной связи со стажем ПНЗ.

Выявленные особенности патогенеза, детерминанты и факторы риска развития стоматологической патологии являются основанием для рефрейминга порядка оказания стоматологической помощи детям с ПНЗ, в том числе оснащения детской стоматологической поликлиники (отделения), где проводится лечение данного контингента, так как дети с психоневрологическими заболеваниями, наряду с «ограниченными возможностями» имеют и «дополнительные потребности».

## **Основные положения стратегии стоматологического менеджмента у детей с ПНЗ**

1. С момента верификации психоневрологических заболеваний (F-20, 70–79, 84, 80–89; G-40, 80; Q-90) детей с указанным коморбидным фоном целесообразно включать в группу высокого риска для ранней профилактики стоматологической патологии с целью предотвращения или ограничения её распространённости и степени тяжести.

2. Скрининг врождённой патологии ЧЛО, как «анатомических условий» для развития стоматологических заболеваний, должен представлять важный сегмент первоначального обследования этого контингента у врача-стоматолога, потому что только нормальная морфология ЧЛО способна обеспечить адекватные условия функционирования ЧЛО и органов полости рта.

3. Ключевые направления стоматологического менеджмента у детей с ПНЗ:

А) Превентивная стратегия «высокого риска» (коррекция пищевого поведения, оценка расстройств питания и при необходимости назначение интенсивной нутритивной поддержки, выбор оптимальной методики фтор-и антимикробной профилактики, раннее объективное выявление окислительного стресса в полости рта и его антиоксидантная коррекция, коррекция количества, pH и вязкости ротовой жидкости, оценка пациента с точки зрения коморбидной патологии, включая диапазон двигательной активности, уровень понимания и тип коммуникации, планирование всех этапов профилактики и лечения).

В) Стратегия ухода за полостью рта (индивидуальный подбор средств с антиоксидантными компонентами, фторидами и методов гигиены полости рта, обучение гигиене полости рта детей с ПНЗ с использованием «Визуальных нарративов», а также их родителей/опекунов (при тяжёлой степени двигательных нарушений, девиантных формах поведения и выраженном интеллектуальном дефиците у их детей) и контроль полученных гигиенических навыков детей и родителей/опекунов, увеличение кратности профессиональной гигиены полости рта до 4 раз в год).

С) Стратегия лечения (функциональная поведенческая оценка пациента с ПНЗ (поиск триггеров девиантных реакций) перед лечением, стратификация риска и пользы при выборе методов и средств обезболивания с учётом лекарственной терапии психоневрологического заболевания и общесоматического статуса, а также анализ возможных побочных эффектов лекарственных средств, влияющих на лечение или здоровье полости рта).

4. Стоматологическое лечение детей с ПНЗ требует глубокого понимания этиологии, патогенеза и особенностей лечения психоневрологических заболеваний и требует особой подготовки стоматологов и непрерывного дополнительного образования (создание специальных модулей «Особенности оказания стоматологической помощи детям с ПНЗ», постдипломная подготовка специалистов высшего и среднего звена по указанному направлению).

5. Обеспечение «эффективного ответа», соответствующего повышенным стоматологическим потребностям детей с ПНЗ, требует единого менеджмента медико-стоматологической помощи у детей с ПНЗ, основанного на координации междисциплинарного взаимодействия врачей: стоматологов, гигиенистов, неврологов, психиатров и педиатров, а также мотивированности и информированности всех членов семьи/опекунов о потенциальной или уже существующей стоматологической проблеме ребёнка с ПНЗ.

6. Обеспечение социальной (управление социально-экономическими факторами риска), профессиональной и логистической доступности стоматологической помощи детям с ПНЗ, реализация которой зависит от объединения усилий государственной власти в её различных сферах, формирования особых условий (экономических стимулов) для

роста инициативы по оказанию доступной и высокотехнологичной помощи со стороны негосударственных стоматологических учреждений, разработка стабильной системы транспортной логистики для пациентов с выраженными двигательными нарушениями и формирование «доступной стоматологической среды» (проектные решения для кабинетов и санитарно-гигиенических зон, специальные стоматологические кресла, для пациентов, способных к самостоятельному перемещению или наклонные платформы для инвалидов кресел для облегчения доступа к лечению без предварительного перемещения пациента в стоматологическое кресло ввиду риска его травматизации).

## ВЫВОДЫ

1. Дети с психоневрологическими заболеваниями 7–17 лет являются контингентом высокого риска по развитию стоматологической патологии: распространённость, интенсивность и полиморфизм всех видов стоматологических заболеваний значительно выше, чем у детей без коморбидной патологии ( $p < 0,0001$ ).

2. У детей с психоневрологическими заболеваниями выявлена значительно большая доля врождённой патологии ЧЛЮ в сравнении с группой контроля, формирующая анатомические условия для развития стоматологических заболеваний и являющаяся неуправляемым фактором риска ( $p < 0,0001$ ).

3. Доказано наличие более выраженных нарушений функционирования системы, регулирующей гомеостаз полости рта, у детей 7–12 лет и 13–17 лет с психоневрологической патологией, которые проявлялись относительно референтных значений снижением минерализующих компонентов на 20–27 % и 39–50 %, рН на 11,8 % и 13,5 %, буферной ёмкости на 48 % и 59 %, вязкости ротовой жидкости на 52 % и 117 %, количества SH-групп на 54 % и 61 %, активности миелопероксидазы на 20 % и 36 %, интегрального показателя функционирования ферментов антирадикальной защиты на 49 % и 96 %, увеличением продукции провоспалительных интерлейкинов на 32–59 % и 61–148 %, продуктов окислительной модификации биологических молекул на 140 % и 166 %, интенсивности свободнорадикального окисления в 2,4 и 4,0 раза, соответственно, что способствует большому риску развития стоматологических осложнений и более агрессивному клиническому течению в сравнении с детьми контрольной группы.

4. У детей с психоневрологическими заболеваниями установлены значимые взаимосвязи между патологическими изменениями ферментного и низкомолекулярного звеньев антиоксидантной системы и нарушениями минерального обмена, выраженные в большей степени, чем в группе контроля ( $R$  составил от  $-0,43$  до  $-0,47$  и от  $-0,55$  до  $-0,42$  соответственно), а также выявлены корреляции с дисбалансом продукции гуморальных факторов защиты ( $R$  составил  $0,41$  и  $0,42$ ), не встречающиеся в контрольной группе.

5. Полученные результаты позволяют утверждать, что окислительный стресс в полости рта, наряду с генетически детерминированной дисфункцией иммунной системы, особенно у детей старшей возрастной группы, является одним из ведущих звеньев патогенеза стоматологической патологии при психоневрологических заболеваниях, а взаимосвязь психоневрологической и стоматологической патологии имеет двусторонне отягощающий характер.

6. Результаты молекулярно-генетического исследования доказывают вовлечённость VNTR – полиморфизма по IL4 (rs8179190) и присутствие аллеля A2 (240 bp) VNTR IL1RN (rs2234663) в ассоциацию с развитием кариеса у детей обеих групп исследования, тогда как особой роли гена VNTR IL4 в развитии кариеса у детей с психоневрологическими заболеваниями в сравнении с детьми контрольной группы установить не удалось.

7. Социально-экономические факторы оказывают существенное влияние на развитие стоматологической патологии у детей с психоневрологическими заболева-

ниями в возрасте от 7 до 17 лет и должны рассматриваться с точки зрения «социальных детерминант» риска развития основных стоматологических заболеваний: коэффициент корреляции социально-экономического профиля с индексами интенсивности кариеса (КПУ) и гигиены полости рта (ОНИ-S) составил 0,871 и 0,943 соответственно.

8. Результаты клинического, биохимического и социологического исследований позволяют отнести психоневрологические заболевания (F-20,70–79, 84, 80–89; G-40, 80; Q-90) к общим факторам риска развития стоматологической патологии, что является основанием для рефрейминга порядка оказания стоматологической помощи указанному контингенту.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При наблюдении стоматологом детей с психоневрологическими заболеваниями рекомендуется проведение неинвазивного алгоритма диагностики с использованием ротовой жидкости, в которой целесообразно, помимо определения концентрации кальция и фосфора с расчётом их соотношения, выполнять оценку состояния низкомолекулярного звена антиоксидантной системы на основании количества SH-групп и продуктов окислительной модификации с последующим расчётом коэффициента окислительной модификации биомолекул (КОМБ), а также определять содержание тиоцианата, провоспалительный цитокиновый индекс (ПВИ), буферную ёмкость и значения рН, активность каталазы, супероксиддисмутазы и интенсивность хемилюминесценции с последующим расчётом интегрального показателя функционирования ферментов антирадикальной защиты (ИПФФАРЗ).

2. При обследовании детей можно рекомендовать:

– при выявлении повышения КОМБ более 0,5 единиц окислительной активности целесообразно использования низкомолекулярных местных средств с антиоксидантными свойствами;

– в случае понижения концентрации тиоцианата менее 0,63 ммоль/л с одновременным уменьшением рН менее 6,5, возможно проведение внепланового осмотра и санации ротовой полости с контролем качества гигиенических мероприятий и коррекцией используемых средств гигиены для полости рта (зубные пасты с фторидами и антиоксидантами, в случае проживания ребёнка с ПНЗ в регионе с высоким содержанием фтора в питьевой воде, рекомендовать зубные пасты с ксилитом и антиоксидантами, увеличение кратности профессиональной гигиены полости рта до 4 раз в год).

– при снижении ИПФФАРЗ меньше 74 %, а особенно менее 23 % относительно референтных значений возможно профилактическое назначение антиоксидантных средств и иммуномодуляторов с целью снижения патологического воспаления и уменьшения иммунной дисфункции с гиперпродукции цитокинов, в том числе провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-8). Рекомендуемые дозы витаминов С и Е (per os) для детей 7–12 лет: токоферол 300 мг/сут, аскорбиновая кислота 250 мг/сут (1 раз в сутки); для детей 13–17 лет аскорбиновой кислоты 250 мг/сут (1 раз в сутки), а токоферол 400 мг/сут (раз в сутки) не менее 4 месяцев под контролем показателя ИПФФАРЗ (положительной динамикой, регламентирующей прекращение антиоксидантной терапии считать повышение ИПФФАРЗ более 74 % относительно референтных значений).

3. У детей с ПНЗ (лёгкая и средняя степени двигательных нарушений, показатели IQ 45 ед. и выше) рекомендуется использовать комплекты «Визуальных нарративов» № 1, 2 родителями для обучения ребёнка гигиене полости рта и домашней адаптации к стоматологическому лечению, а в процессе санации полости рта в амбулаторных условиях целесообразно включение комплекта № 3 в схему адаптивного приёма.

4. При первичном обращении к стоматологу детей, не имеющих психоневрологических заболеваний, целесообразно помимо оценки уровня кальция и фосфора с рас-

чѐтом их соотношения, выполнять исследование состояния низкомолекулярного звена антиоксидантной системы с последующим расчѐтом коэффициента окислительной модификации биомолекул (КОМБ), а также определять провоспалительный цитокиновый индекс (ПВИ), содержание тиоцианата и буферную ёмкость с целью своевременного предупреждения нарушений кислотно-основного баланса, а в старшей возрастной группе (13–17 лет) ещё дополнительно оценивать активность миелопероксидазы.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследования генетических механизмов в этиологии кариеса охватывают 4 основные группы генов, ответственных за развитие эмали, уровень секреции и состав слюны, иммунологические реакции и углеводный обмен [Piekoszewska-Ziętek P. et al., 2017]. Результаты настоящего исследования служат доказательством вовлеченности генов цитокинов IL4 и IL1RN в ассоциацию с развитием кариеса у детей основной и контрольной группы, хотя особой роли гена IL4 в развитии кариеса у детей с ПНЗ в сравнении с детьми КГ установить не удалось. Однако, «...отсутствие доказательства не есть доказательство отсутствия...», поэтому, несомненно, можно сделать вывод о полезном дальнейшем изучении VNTR IL4 в связи с кариесом на большей выборке и более детально с учётом возраста. Для уточнения факторов, непосредственно связанных с «хозяином», находящихся под генетическим контролем, могут быть полезны исследования маркеров генов, ответственных за развитие эмали, уровень секреции и состав слюны и углеводный обмен, что может играть роль в этиологии кариеса в качестве факторов риска или защиты. Поиск достоверных маркеров основных стоматологических заболеваний может способствовать пониманию этиопатогенеза и выявлению групп высокого риска, обеспечивая потенциальные цели для эффективного скрининга, профилактики и лечения стоматологической патологии, в частности, у детей с ПНЗ.

Настоящая работа не затрагивала тему раннего кариеса у детей с ПНЗ младше 7 лет, в связи с чем было бы интересно изучение функционирования системы, регулирующей гомеостаз полости рта и основных маркеров окислительного стресса в младшем детском возрасте для более достоверного установления причинного или отягчающего характера ПНЗ, а также для поиска и последующей реализации новых превентивных стратегий, направленных на предотвращение развития стоматологических заболеваний у детей этого контингента.

Потенциал неинвазивной диагностики РЖ в настоящее время не реализован в полной мере из-за отсутствия методик, доступных к применению в клинике и не требующих особых лабораторных условий. Создание систем для экспресс-диагностики, (например, тест-полоски), включающих определение указанной констелляции биохимических маркеров ОС, расширит возможности стратификации риска развития тяжѐлых форм стоматологической патологии на амбулаторном стоматологическом приѐме.

## **СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Using computerized axial tomography in diagnostics of maxillofacial pathology in children / V.I. Shulzhenko, S.S. Gushchina, **O.V. Gulenko** [et al.] // Management organization, economy and accounting in dentistry (collection of scientific works). – Moscow-Krasnodar, 2005. – P. 464.

2. **Гуленко, О.В.** Анализ показателей заболеваемости кариесом зубов детей в возрасте 6–7 лет г. Краснодара / **О.В. Гуленко**, В.В. Волобуев, И.К. Севастьянова //

Сборник материалов VI Всероссийской конференции «Стоматология детского возраста». – Новосибирск, 2007. – С. 52–55.

3. \***Организация комплексной реабилитации детей и подростков с врождённым несращением губы и неба в Краснодарском крае / Ф.С. Аюпова, А.Ф. Верапатвелян, В.И. Шульженко, О.В. Гуленко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2007. – № 3(68). – С. 15–18.**

4. \***Волобуев, В.В. Заболеваемость кариесом зубов первоклассников различных школ г. Краснодара / В.В. Волобуев, О.В. Гуленко, И.К. Севастьянова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2008. – № 3–4. – С. 18–19.**

5. \***Показатели распространённости и интенсивности кариеса зубов у детей краснодарского края, имеющих врождённое несращение губы и неба / В.В. Волобуев, О.В. Гуленко, И.К. Севастьянова, Н.И. Быкова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 7 (112). – С. 35–38.**

6. \***Молекулярно-генетическое изучение врождённых пороков развития челюстно-лицевой области в краснодарском крае / И.Г. Удина, В.С. Учаева, О.В. Гуленко [и др.] // Наука Кубани. – 2011. – № 4. – С. 20–27.**

7. \*\*\***Пат. 2476172 Российская Федерация, МПК А 61 В 17/24. Способ обезболивания переднего отдела твёрдого неба ротовой полости до уровня вторых премоляров / О.В. Гуленко, Ю.П. Братчиков, А.С. Мосесова, В.В. Волобуев, И.К. Севастьянова, А.В. Арутюнов; заявители и патентообладатели ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравсоцразвития России, О.В. Гуленко, Ю.П. Братчиков, А.С. Мосесова, В.В. Волобуев, И.К. Севастьянова, А.В. Арутюнов; № 2011152339/14; заявл. 21.12.2011; опубл. 27.02.2013, Бюл. № 6.– 5 с.**

8. Оценка генетического риска врождённых расщелин губы и неба по данным медицинской документации и молекулярно-генетического анализа в краснодарском крае / Ю.А. Васильев, О.В. Гуленко, В.С. Учаева [и др.] // Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии. – Украина, 2012. – С. 38–40.

9. Стоматологическая заболеваемость детей детских садов ст. Северской Краснодарского края / В.В. Волобуев, А.В. Арутюнов, О.В. Гуленко [и др.] // Реализация программ профилактики стоматологических заболеваний. Актуальные вопросы стоматологии: сб. науч. тр. – Краснодар : Изд-во Советская Кубань, 2012. – С. 115–118.

10. **Гуленко, О.В. Разработка новой методики обезболивания твёрдого неба у детей / О.В. Гуленко, Ю.П. Братчиков, А.С. Мосесова // Реализация программ профилактики стоматологических заболеваний. Актуальные вопросы стоматологии: сб. науч. тр. – Краснодар : Изд-во Советская Кубань, 2012. – С. 141–144.**

11. \***Актуальность вопроса разработки лекарственной формы для аппликационной анестезии в детской стоматологической практике / О.В. Гуленко, Ю.П. Братчиков, Д.Г. Бадалян, А.М. Сампиев // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 2 (131). – С. 64–67.**

12. \***Предъявляемые требования и общие принципы создания лекарственной формы для аппликационной анестезии в детской стоматологической практике / А.М. Сампиев, Д.Г. Бадалян, Ю.П. Братчиков, О.В. Гуленко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 2 (131). – С. 157–160.**

13. \*\*\***Пат. 119230 Российская Федерация, МПК А 61 С 17/06. Устройство для забора ротовой жидкости у детей раннего возраста / Ю.А. Васильев, О.В. Гуленко, И.Г. Удина, Е.Ю. Плотникова, Н.И. Быкова, В.В. Волобуев; заявители и патентообладатели Ю.А. Васильев, О.В. Гуленко, И.Г. Удина, Е.Ю. Плотникова; № 2011148828/14; заявл. 30.11.2011; опубл. 20.08.2012, Бюл. № 23. – 1 с.**

14. Дерматоглифические показатели у пациентов с врождёнными дефектами зубочелюстной системы / **О.В. Гуленко**, Л.А. Носенко, Е.В. Веселовская [и др.] // Актуальные вопросы в теории и практике стоматологии: юбилейный сборник научных трудов. – Краснодар, 2013. – С. 115–118.

15. **Гуленко, О.В.** Первичный скрининг основных компонентов новой лекарственной формы для аппликационной анестезии в детской стоматологии / **О.В. Гуленко**, Ю.П. Братчиков, Н.И. Быкова // Актуальные вопросы в теории и практике стоматологии: юбилейный сборник научных трудов. – Краснодар, 2013. – С. 118–123.

16. \*Пространственно-временная динамика частот врождённых расщелин губы и/или неба в Краснодарском крае / **И.Г. Удина**, Ю.А. Васильев, **О.В. Гуленко** [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 1 (136). – С. 171–175.

17. \*Показатели гомеостаза ротовой жидкости как критерий эффективности ортопедического лечения вторичной адентии / **Е.В. Гизей**, В.А. Аكوпова, **О.В. Гуленко**, С.П. Корочанская // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 6 (141). – С. 68–73.

18. \*Структурно-функциональный анализ стоматологического статуса у детей с умственной отсталостью / **О.В. Гуленко**, В.В. Волобуев, **И.К. Севастьянова** [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 6 (141). – С. 81–85.

19. \*Дерматоглифические показатели у пациентов с врождёнными дефектами зубочелюстной системы / **О.В. Гуленко**, Л.А. Носенко, Е.В. Веселовская [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 6 (141). – С. 85–88.

20. \*Территориальное распределение частот врождённых расщелин губы и/или неба в краснодарском крае в связи с загрязнением окружающей среды / **О.Л. Курбатова**, Ю.А. Васильев, **О.В. Гуленко** [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 6 (141). – С. 111–114.

21. \*\*\*Пат. 133728 Российская Федерация, А61К 9/48. Капсула для местного анестетика / **О.В. Гуленко**, Ю.П. Братчиков, А.М. Сампиев, В.В. Волобуев, **И.К. Севастьянова**, Н.И. Быкова; заявители и патентообладатели **О.В. Гуленко**, Ю.П. Братчиков, А.М. Сампиев, В.В. Волобуев, **И.К. Севастьянова**, Н.И. Быкова; № 2013121693/15; заявл. 08.05.2013; опубл. 27.10.2013, Бюл. № 30. – 1 с.

22. Ошибки природы: «волчья пасть» и «заячья губа» побеждены? / **И.Г. Удина**, **О.Л. Курбатова**, **О.В. Гуленко** [и др.] // Сборник научно-популярных статей победителей конкурса РФФИ 2013 года Федеральное государственное бюджетное учреждение Российский фонд фундаментальных исследований. – М., 2014. – С. 200–211.

23. Про-/антиоксидантный потенциал ротовой жидкости у детей с умственной отсталостью / **О.В. Гуленко**, В.В. Волобуев, Т.В. Еремина, Т.С. Хвостова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 2. – С. 55–59.

24. Состояние перекисного окисления липидов при заболеваниях пародонта у детей с психоневрологическими нарушениями / **О.В. Гуленко**, Е.А. Фарапонова, В.В. Волобуев, Н.И. Быкова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 2. – С. 59–64.

25. **Гуленко, О.В.** Показатели антиоксидантной защиты ротовой жидкости при кариесе зубов у детей с психоневрологическими расстройствами / **О.В. Гуленко**, С.Б. Хагурова, В.В. Волобуев // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 2. – С. 64–68.

26. Влияние генетико-демографических процессов на генетическую безопасность мегаполисов / И.Г. Удина, **О.В. Гуленко**, Е.Ю. Победоносцева [и др.] // Живая природа: современное состояние и проблемы развития. Динамика и сохранение генофондов: материалы отчётной конференции. – М. : Изд-во ИОГен, 2014. – С. 37–42.

27. \***Братчиков, Ю.П. Разработка усовершенствованного метода местного обезболивания твёрдого нёба у детей / Ю.П. Братчиков, О.В. Гуленко, Н.И. Быкова // Наука Кубани. – 2014. – № 2. – С. 4–9.**

28. Распространённость врождённых расщелин губы и/или неба в Краснодарском крае / И.Г. Удина, Ю.А. Васильев, **О.В. Гуленко** [и др.] // Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии : материалы Международной конференции: Весенняя сессия. – М., 2015. – С. 388–396.

29. Сравнительный анализ уровня комплаенса и стоматологического статуса у детей с психоневрологическими расстройствами / **О.В. Гуленко**, В.В. Волобуев, Е.А. Фарапанова, С.Б. Хагурова // Теоретические и прикладные аспекты современной науки: сборник научных трудов по материалам VI Международной научно-практической конференции: в 6 частях. Под общей редакцией М.Г. Петровой. – Белгород, 2015. – С. 28–38.

30. Level of dental compliance in children with mental retardation / **O.V. Gulenko**, V.V. Volobuev, S.B. Nagurova, E.A. Faraponova // International Journal of Applied and Fundamental Research. – 2015. – V. 2. – P. 571.

31. Volobuev, V.V. The use of a diode laser in the treatment of periodontal diseases in the children with intellectual disabilities / V.V. Volobuev, E.A. Faraponova, **O.V. Gulenko** // Global Science and Innovation Materials of the VI International Scientific Conference. – 2015. – P. 251–256.

32. Уровень стоматологического комплаенса у детей с психоневрологическими расстройствами / **О.В. Гуленко**, В.В. Волобуев, С.Б. Хагурова, Е.А. Фарапанова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 3–4. – С. 571–578.

33. Волобуев, В.В. Динамика показателей стоматологической заболеваемости у детей с умственной отсталостью / В.В. Волобуев, **О.В. Гуленко** // Евразийский союз ученых. – 2015. – № 3–5(12). – С. 160–164.

34. Оценка эффективности детских зубных паст «President» в комплексной терапии катарального гингивита у детей / В.В. Волобуев, Е.А. Фарапанова, Н.И. Быкова, **О.В. Гуленко** // Научный альманах. – 2015. – № 8(10). – С. 935–939.

35. Волобуев, В.В. Конструирование анкеты для определения уровня стоматологического комплаенса / В.В. Волобуев, **О.В. Гуленко** // Новые стандарты модернизации педагогического образования в формировании здорового образа жизни и безопасности жизнедеятельности: материалы III Региональной научно-практической конференции Южного федерального округа. – Краснодар; Ростов-на-Дону : Изд-во КубГМУ, 2015. – С. 54–59.

36. \***Сравнительная оценка уровня комплаентности и стоматологического статуса у детей с психоневрологическими расстройствами / О.В. Гуленко, В.В. Волобуев, Н.И. Быкова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – № 1 (150). – С. 37–43.**

37. \***Клинико-биохимическая оценка «окислительного стресса» при кариесе зубов у детей с психоневрологическими расстройствами / О.В. Гуленко, В.В. Волобуев, С.Б. Хагурова [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2015. – Т. 14. – № 1 (52). – С. 3–6.**

38. Эффективность гигиенических средств в комплексной терапии гингивита у детей / В.В. Волобуев, **О.В. Гуленко**, Н.И. Быкова, Е.А. Фарапонова // Новые направления модернизации педагогического образования в формировании здорового образа жизни и безопасности жизнедеятельности: материалы IV региональной научно-практической конференции Южного Федерального округа. – Краснодар, 2016. – С. 73–78.
39. Социально-экономическое положение семей, имеющих детей-инвалидов / **О.В. Гуленко**, Ю.А. Васильев, Л.В. Брещенко, Е.Ю. Трофимова // Врожденная и наследственная патология головы, лица и шеи у детей: актуальные вопросы комплексного лечения: материалы V Всероссийской научно-практической конференции. – М., 2016. – С. 34–36.
40. \***Гуленко, О.В.** Применение диодного лазера при лечении кариеса у детей с психоневрологическими расстройствами / **О.В. Гуленко, В.В. Волобуев** // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 4 (159). – С. 41–44.
41. \***Гуленко, О.В.** Генетические особенности предрасположенности к кариесу зубов у детей с врождёнными пороками развития ЦНС / **О.В. Гуленко, И.Г. Удина** // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2016. – № 8. – С. 78–83.
42. \***Гуленко О.В.** Генетическая детерминация кариеса зубов у детей с врождёнными пороками развития ЦНС (литературный обзор, 1 часть) / **О.В. Гуленко** // Успехи современной науки и образования. – 2016. – Т. 3. – № 6. – С. 51–56.
43. \***Гуленко О.В.** Генетическая детерминация кариеса зубов у детей с врождёнными пороками развития ЦНС (литературный обзор, 2 часть) / **О.В. Гуленко** // Успехи современной науки и образования. – 2016. – Т. 3. – № 6. – С. 57–63.
44. \***Гуленко О.В.** Окислительный стресс как звено патогенеза стоматологических заболеваний у детей с психоневрологическими расстройствами / **О.В. Гуленко** // Успехи современной науки. – 2016. – Т. 3. – № 7. – С. 142–148.
45. \***Гуленко, О.В.** Анализ стоматологической заболеваемости детей с различными формами психоневрологических нарушений / **О.В. Гуленко, В.В. Волобуев** // Успехи современной науки. – 2016. – Т. 4. – № 6. – С. 134–140.
46. Пренатальная УЗИ-диагностика ВПР с изолированной расщелиной губы и/или неба, анализ сопутствующей патологии и ассоциаций двух snp гена mthfr в Краснодарском крае / Ю.А. Васильев, А.Н. Редько, **О.В. Гуленко** [и др.] // Генетика – фундаментальная основа инноваций в медицине и селекции: материалы научно-практической конференции с международным участием. – Ростов-на-Дону; Таганрог : Издательство ЮФУ, 2017. – С. 131–133.
47. \***Выявление врождённых расщелин губы и неба в ходе пренатального УЗИ-исследования в Краснодарском крае / Ю.А. Васильев, А.Н. Редько, О.В. Гуленко, И.Г. Удина** // Российский стоматологический журнал. – 2017. – Т. 21. – № 4. – С. 190–193.
48. \***Гуленко, О.В.** Оценка интегральных показателей окислительного стресса в полости рта у детей с психоневрологическими расстройствами в разных возрастных периодах / **О.В. Гуленко, С.Б. Хагурова, И.М. Быков** // Российский стоматологический журнал. – 2017. – Т. 21. – № 6. – С. 317–321.
49. \***Волобуев, В.В.** Регламент «Multistep» стоматологической помощи детям с психоневрологическими расстройствами / **В.В. Волобуев, С.Н. Алексеенко, О.В. Гуленко** // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 1 (162). – С. 16–21.

50. \*Сравнительный анализ заболеваемости кариесом зубов у детей с психоневрологическими расстройствами и врождённым несращением губы и неба, проживающих в Краснодаре / О.В. Гуленко, В.В. Волобуев, А.Ф. Верапатвелян [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 2 (163). – С. 56–60.
51. \*Гуленко, О.В. Состояние гуморального иммунитета полости рта у детей с психоневрологическими расстройствами / О.В. Гуленко, С.Б. Хагурова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – № 3 (63). – С. 41–44.
52. \*Гуленко, О.В. Особенности физико-биохимических свойств ротовой жидкости у детей с кариесом зубов на фоне психоневрологических расстройств / О.В. Гуленко, С.Б. Хагурова, И.М. Быков // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2017. – № 21(3). – С. 329–338.
53. Гуленко, О.В. Дроулинг слюны у детей с психоневрологическими расстройствами как фактор риска развития стоматологической патологии / О.В. Гуленко, И.М. Быков, Т.В. Гайворонская // Стоматолог. Минск. – 2017. – № 4 (27). – С. 48–53.
54. \*\*Молекулярно-генетическое изучение роли snp a1298c гена mthfr в развитии врождённых расщелин губы и нёба / В.С. Учаева, Ю.А. Васильев, О.В. Гуленко [и др.] // Генетика. – 2018. – Т. 54. – № 4. – С. 108–112.
55. \*\*Удина, И.Г. Молекулярно-генетические механизмы развития кариеса / И.Г. Удина, О.В. Гуленко // Генетика. – 2018. – Т. 54. – № 4. – С. 426–434.
56. \*\*Gulenko, O.V. Clinical and radiological diagnosis of anomalies of dentition in children with psychoneurological disorders / O.V. Gulenko // Морфология. – 2018. – Т. 153. – № S3-1. С. 49.
57. \*\*\*Пат. 2644688 Российская Федерация, А61В 5/01, А61С 19/04. Способ экспресс-выявления острого воспалительного процесса в зубе и окружающих его тканях / О.В. Гуленко, Н.И. Быкова, С.Б. Хагурова; заявители и патентообладатели ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, О.В. Гуленко, Н.И. Быкова, С.Б. Хагурова; № 2017104399; заявл. 09.02.2017; опубл. 13.02.2018, Бюл. № 5. – 10 с.
58. \*Сравнительный анализ стоматологической заболеваемости и антиоксидантной защиты ротовой жидкости у детей с врождёнными расщелинами губы и/ или нёба и психоневрологическими расстройствами / О.В. Гуленко, В.В. Волобуев, Ю.А. Васильев [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2018. – Т. 22. – № 4. – С. 188–192.
59. \*Морфологические предикторы стоматологической заболеваемости у детей с врождённой психоневрологической симптоматикой / И.В. Гайворонский, О.В. Гуленко, Т.В. Гайворонская [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2018. – № 4. – С. 88–94.
60. \*Гуленко, О.В. Особенности функционирования прооксидантно-антиоксидант-ной системы и иммунной защиты при лечении кариеса зубов у детей с психоневрологическими расстройствами / О.В. Гуленко, С.Б. Хагурова, К.А. Попов // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25. – № 2. – С. 63–71.
61. \*Гуленко, О.В. Стоматологическая модальность детей с психоневрологическими расстройствами / О.В. Гуленко // Клиническая стоматология. – 2018. – № 3 (87). – С. 28–32.
62. \*Гуленко, О.В. Экспресс-диагностика ротовой жидкости у детей с психоневрологическими расстройствами как ресурс персонализации стоматологического лечения / О.В. Гуленко // Сеченовский вестник. – 2018. – № 3 (33). – С. 25–30.

63. \*Гуленко, О.В. Социально-экономические предикторы стоматологического здоровья детей с психоневрологической патологией / О.В. Гуленко // *Dental Forum*. – 2018. – № 4. – С. 20–21.

64. \*Молекулярно-генетическое изучение роли SNP C677T гена MTHFR в развитии врождённых изолированных расщелин губы и неба / В.С. Учаева, Ю.А. Васильев, О.В. Гуленко [и др.] // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2018. – Т. 25. – № 5. – С. 104–111.

65. \*\*Гуленко, О.В. Дисморфизм постоянных зубов у детей с психоневрологической патологией / О.В. Гуленко, А.А. Сухинин, В.В. Волобуев // *Морфология*. – 2019. – Т. 155(2). – С. 88–89.

66. \*\*\*Пат. 187939 Российская Федерация, А61М 3/02, А61С 17/02. Ирригатор для гигиены полости рта детей и взрослых с психоневрологическими расстройствами / Ю.А. Васильев, О.В. Гуленко, И.Г. Удина, Ю.Ю. Васильев, Е.Ю. Плотникова; заявители и патентообладатели Ю.А. Васильев, О.В. Гуленко, И.Г. Удина, Ю.Ю. Васильев, Е.Ю. Плотникова; № 2018129712; заявл. 14.08.2018; опубл. 25.03.2019, Бюл. № 9. – 6 с.

67. Gulenko, O.V. Search for associations of VNTR-polymorphism of cytokine genes with dental caries in children with neuropsychiatric diseases / O.V. Gulenko, I.G. Uдина // *Materials of the International Conference «Scientific research of the SCO countries: synergy and integration»*. – Beijing, 2019. – P. 76–84.

68. \*\*Антиоксидантная терапия при лечении стоматологических заболеваний у детей с психоневрологической патологией / О.В. Гуленко, В.Н. Николенко, Н.В. Лапина [и др.] // *Вопросы детской диетологии*. – 2019. – № 17(2). – С. 36–41.

69. \*\*Взаимосвязь фармакотерапии психоневрологических расстройств у детей и стоматологической патологии / О.В. Гуленко, Н.И. Быкова, В.Л. Попков [и др.] // *Стоматология*. – 2019. – № 4. – С. 60–63.

\* – Работа опубликована в журнале, включённом в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук.

\*\* – Работа опубликована в издании, входящем в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованном ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук.

\*\*\* – Патенты

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОЗ	– антиокислительная защита
АОС	– антиоксидантная система
СД	– синдром Дауна
ВНЧС	– височно-нижнечелюстной сустав
ДЦП	– детский церебральный паралич
ЗПР	– задержка психического развития
РАС	– расстройства аутического спектра
ИППФАРЗ	– интегральный показатель функционирования ферментов антирадикальной защиты
КАТ	– каталаза
кп(у)	– индекс интенсивности кариеса зубов (временный прикус)
КПУ	– индекс интенсивности кариеса зубов (постоянный прикус)
КОМБ	– коэффициент окислительной модификации
МПО	– миелопероксидаза
НСРЖ	– нестимулированная секреция ротовой жидкости
РЖ	– ротовая жидкость
ОС	– окислительный (оксидативный) стресс
ПНЗ	– психоневрологические заболевания
ПВИ	– провоспалительный индекс
ПОМ	– продукты окислительной модификации
СОД	– супероксиддисмутаза
УО	– умственная отсталость
УЕТ	– условная единица трудоёмкости
ОНИ-S	– упрощённый индекс гигиены полости рта по Грину-Вермильону
РМА	– папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс
NADPH	– восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотидфосфата
NADP+	– окисленная форма никотинамидадениндинуклеотидфосфата
NADP-оксидаза	– никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидаза
S-XЛ	– площадь хемилюминесценции
МаксВХЛ	– максимум вспышки хемилюминесценции
S-CN <sup>-</sup>	– тиоционат-анион
VNTR	– переменное число tandemных повторов
PLI	– индекс зубного налёта
ICDAS	– Международная система диагностики и оценки кариеса
СОПР	– слизистая оболочка полости рта