

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**СЛАВІНСЬКА ВАЛЕНТИНА ВАСИЛІВНА**

УДК 616.31-002.2:08-039.71+616.5-002

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО – ЛАБОРАТОРНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ УДОСКОНАЛЕННЯ**  
**ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ УРАЖЕНЬ**  
**СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ДІТЕЙ**  
**З АТОПІЧНИМ ДЕРМАТИТОМ**

**22 «Охорона здоров'я»**

**221 «Стоматологія»**

Подається на здобуття наукового ступеня  
доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ Славінська В.В.

Науковий керівник: Антоненко Марина Юріївна, доктор медичних наук, професор

Київ - 2021

## АНОТАЦІЯ

**Славінська В.В.** Клініко–лабораторне обґрунтування удосконалення діагностики, лікування та профілактики уражень слизової оболонки порожнини рота у дітей з atopічним дерматитом. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії PhD у галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 221 «Стоматологія» – Національний медичний університет МОЗ України, Київ, 2021.

### **Зміст анотації**

Поширеність atopічного дерматиту (АД) в світі та Україні, зокрема, набуває значущості та коливається від 5 до 30% популяції, з вираженими віковими та генетичними особливостями. Atopічний дерматит маніфестує у дитячому віці, а у третини пацієнтів при досягненні ними дорослого віку захворювання сягає медико–соціального значення, адже має тенденцію до персистенції; тривалі рецидиви супроводжуються розширенням площі ураження шкіри та розвитком резистентності до лікування, що створює значне напруження щодо соціальної адаптації хворих.

Вагому проблему складають асоційовані з АД ураження слизової оболонки порожнини рота та губ у дітей – багатоформна ексудативна еритема (БЕЕ), герпес–асоційована багатоформна ексудативна еритема (ГА БЕЕ), простий рецидивний герпес (ПРГ), оскільки вони не тільки ускладнюють перебіг основного захворювання, а й виступають додатковими чинниками бактеріальної, вірусної сенсibiliзації організму дитини. На окрему увагу заслуговує поєднання та взаємообтяжуючий зв'язок хронічних запальних та запально–дистрофічних процесів у пародонті зі змінами резистентності слизової оболонки порожнини рота, місцевих та загальних факторів захисту та вірогідність впливу на ці процеси персистуючої інфекції вірусу простого герпесу та вірус–бактеріальних асоціацій. У цьому сенсі складні ураження слизової оболонки порожнини рота, асоційовані з atopічним дерматитом у дітей, обтяженим генералізованими захворюваннями пародонта, потребують аналізу щодо з'ясування ланок патогенезу, особливостей клінічних проявів перебігу та розробки адекватного лікування і профілактики.

**Мета роботи** – підвищення ефективності лікування уражень слизової оболонки порожнини рота, асоційованих з atopічним дерматитом у дітей, шляхом клініко–лабораторного обґрунтування системи патогенетично спрямованих лікувально–профілактичних заходів та оцінки їх ефективності.

**Завдання дослідження:**

1. Встановити частоту, нозологічну структуру захворювань слизової оболонки порожнини рота та їх особливості на тлі IgE-залежної та IgE-незалежної клініко-імунологічних форм atopічного дерматиту у дітей 12–18 років.
2. Провести ситуаційний аналіз показників стоматологічного здоров'я у дітей з багатоформною ексудативною еритемою, простим рецидивним герпесом та герпес-асоційованою БЕЕ на тлі АД.
3. Дослідити спектр пародонтопатогенної мікрофлори ротової порожнини, ступінь ідентифікації *Staphylococcus aureus* у біоматеріалі ротоглотки та шкіри, рівень експресії антимікробних пептидів у ротовій рідині та ендогенної інтоксикації організму дітей як предикторів розвитку БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, асоційованих з АД.
4. Визначити стан загального та місцевого імунітету у дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД.
5. Обґрунтувати та розробити систему патогенетично спрямованих заходів щодо алгоритму діагностики, лікування та профілактики уражень СОПР, асоційованих з АД, з урахуванням комплексу змін імунної реактивності та ендогенної інтоксикації дітей.
6. Визначити клінічну ефективність розроблених лікувально-профілактичних заходів із використанням препаратів імуномодулюючої та детоксикаційної дії, розробити практичні рекомендації з упровадженням їх у клінічну практику.

У відповідності до мети та поставлених завдань програма дисертаційного дослідження передбачала виконання низки послідовних етапів.

На першому етапі роботи на підставі аналізу джерел літератури та інтернет-ресурсів, результатів порівняльного дослідження даних щодо поширеності, клінічних форм та проявів atopічного дерматиту в порожнині рота у дітей, етіології та патогенезу захворювання, чинників його розвитку було створено базу для формування напрямків дисертаційного дослідження та визначено підґрунтя для проведення його другого етапу, який полягав у виявленні клініко-лабораторних особливостей перебігу уражень органів ротової порожнини, у тому числі, слизової оболонки порожнини рота, що розвиваються на тлі atopічного дерматиту, за порівняння клініко-імунологічних форм АД, а також дітей ідентичної вікової групи та статевого розподілу без АД та стоматологічних захворювань, визначенні особливостей впливу захворювань пародонта та ЛОР-органів як вірогідних чинників патогенезу формування уражень слизової оболонки порожнини рота при atopічному дерматиті.

Дослідження другого етапу слугували основою для диференціювання клінічних груп досліджуваних пацієнтів, ступеню тяжкості перебігу захворювань в групах,

визначення чинників ризику їх виникнення і рецидивування та також підґрунтям для проведення системного аналізу результатів, отриманих на третьому етапі виконання дисертаційної роботи.

Третій етап дослідження був присвячений вивченню патогенетичних механізмів розвитку уражень слизової оболонки порожнини рота на тлі atopічного дерматиту у дітей з різними клініко–імунологічними формами в контексті змін показників місцевого та системного імунітету й цитокінового фону організму з урахуванням можливого впливу на цей процес стану гігієни порожнини рота, захворювань пародонта та ЛОР органів з урахуванням показників їх мікробіоти, рівня експресії антибактеріальних пептидів у ротовій рідині та ендогенної інтоксикації організму дитини.

На четвертому етапі виконання дисертаційної роботи було апробовано авторські схеми етіопатогенетичної корекції виявлених порушень в комплексній терапії дітей, хворих на АД з ураженнями СОПР, удосконалення алгоритму їх диспансеризації й стоматологічного супроводу та проведено оцінку ефективності запропонованих лікувально–профілактичних заходів.

Критерії включення дітей з АД у дослідження:

1. Наявність у дітей з АД проявів на слизовій оболонці порожнини рота та губ клінічних ознак, характерних для багатоформної ексудативної еритеми, простого рецидивного герпесу.
2. Тривалість захворювання від 2 місяців.
3. Вік дітей від 12 до 18 років.
4. Інформована згода батьків на обстеження.

Критерії виключення дітей з АД із дослідження:

1. Використання імунокорегуючих препаратів, гормональних препаратів упродовж останніх 12 місяців.
2. Тяжкі соматичні захворювання (діабет, хвороби шлунко–кишкового тракту, ювенільний ревматоїдний артрит, захворювання нирок тощо).

Дизайн дослідження був схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця. Дослідження не містить підвищеного ризику для суб'єктів дослідження (дітей у віці 12–18 років) і виконано з урахуванням існуючих біоетичних норм та наукових стандартів щодо проведення клінічних досліджень із залученням пацієнтів–дітей.

Для формування дослідної групи дітей з проявами уражень СОПР на тлі АД проведено клінічне стоматологічне обстеження 278 дітей у віці від 12 до 18 років з клінічними проявами АД, які були на диспансерному обліку у районного

дерматовенеролога дитячого. Безпосередньо дослідну групу склали загалом 129 дітей, у яких були виявлені зміни СОПР та губ, що розвивалися на тлі АД, тобто 46,4% від загальної кількості обстежених дітей з АД з контингенту диспансерного обліку.

В залежності від клініко-імунологічної форми АД досліджувані були розподілені на дві групи: 52 дитини з АД-залежної форми (АД (IgE<sup>+</sup>)) та 77 дітей із АД IgE-незалежної форми (АД (IgE<sup>-</sup>)). Контрольну групу склали 30 клінічно здорових дітей аналогічного віку та статі.

Використовували наступні методи дослідження: порівняльного аналізу, бібліосемантичний, загальноклінічні, лабораторні, біохімічні, бактеріологічні, імунологічні, математично-статистичні.

Дослідження нозологічної структури уражень слизової оболонки порожнини рота у дітей з АД виявило, що серед 129 дітей з АД найпоширенішою формою ураження СОПР та губ виявився атопічний хейліт (АХ) – 34,11%, багатформна ексудативна еритема (БЕЕ) – 25,58%, простий рецидивний герпес (ПРГ) – 23,36%, хронічний рецидивний афтозний стоматит (ХРАС) – 9,3%, герпес-асоційована БЕЕ (ГА БЕЕ) у 7,75%.

У групі дітей з АД (IgE<sup>+</sup>) нозологічна структура ураження СОПР та губ переважно більшість склав АХ – 61,54%, ПРГ – 21,15%, ХРАС – 13,46%, БЕЕ – 3,85%, ГА БЕЕ не виявлено. У групі дітей з АД (IgE<sup>-</sup>): БЕЕ – 40,26%, ПРГ – 24,68%, ГА БЕЕ – 12,99%, АХ – 15,58%, ХРАС – 6,49%.

Проаналізовано особливості локалізації та перебігу тяжких уражень СОПР (БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ), тригерні чинники та фактори, що передували первинній маніфестації або рецидиву БЕЕ та ГА БЕЕ у дітей з АД обох клініко-імунологічних форм.

Стоматологічне обстеження 129 дітей з АД виявило високу розповсюдженість карієсу та його ускладнень, яка становить 83,7%. У дітей з АД (IgE<sup>+</sup>) цей показник вище і дорівнює 84,62%, а у дітей з АД (IgE<sup>-</sup>) є достовірно нижчим – 77,92%. Висловлено припущення, що така різниця у розповсюдженості карієсу та його ускладнень при різних клініко-імунологічних формах АД, за діагностичними критеріями Hanifin&Rajka пов'язана з тим, що IgE-позитивна форма АД розглядається, за рекомендаціями експертів Європейської Академії Алергії і клінічної імунології (ЕААСІ) як наслідок генетичних змін імунної системи та системних порушень реактивності організму, патологічних станів з боку шлунково-кишкового тракту, у тому числі органів ротової порожнини, тощо.

Аналіз структури КПВ у дітей з АД (IgE<sup>-</sup>) свідчить, що 30,1% його складають зуби, що потребують лікування з приводу карієсу, 2,1% зубів втрачені (видалені зуби та зуби, що підлягають видаленню), а 67,8% – запломбовані. Структура КПВ у дітей з

БЕЕ, асоційованою з АД ( $IgE^-$ ) мала відхилення від показників в цілому по загальному контингенту в бік достовірного збільшення частки зубів, що потребують лікування до 46,7%, вже видалені та підлягають видаленню ще 3,5%, а запломбовані – відповідно 49,8%. У дітей з ГА БЕЕ, асоційованою з АД ( $IgE^-$ ), потребували лікування 36,9% зубів, втрачено 3,2% зубів, а запломбовані 59,9%. У дітей з ПРГ, асоційованим з АД ( $IgE^-$ ) в структурі КПВ потребують лікування 42,8% зубів, вже втрачені на момент огляду 2,4% зубів, а запломбованих, відповідно, – 54,8%.

Генералізовані захворювання пародонта виявлені у всіх, 129 обстежених дітей з АД обох клініко–імунологічних форм, 100%. За структурою хвороб пародонта в обох клініко–імунологічних групах розподіл між хронічним катаральним гінгівітом (ХКГ) та генералізованим пародонтитом майже рівний, але на користь ХКГ – 51,94%, з них в стадії загострення – у 13,43%. Генералізований пародонтит (ГП) діагностовано у 48,06% спостережень.

У дітей з АД ( $IgE^-$ ) аналіз структури хвороб пародонта свідчить, що ГП складає найвагомішу групу – 71,43%, переважно початкового ступеню тяжкості (89,09%), у решти – I ступінь. За нозологічними формами ураження СОПР, показники наступні: ГП виявлено у всіх дітей з ГА БЕЕ (100%), причому у 40% з них ГП I ступеню, у дітей з БЕЕ ГП діагностовано у 93,55% випадків, при цьому I ступеню – 6,9%, у решти – початкового ступеню; при ПРГ на тлі АД ( $IgE^-$ ) ГП діагностовано у 73,68%, початкового ступеню.

Отримані дані можуть свідчити про безпосередню роль ймовірних пародонтопатогенних вогнищ у розвитку інфекційно–алергічного процесу на тлі atopічного дерматиту у дітей – формування багатоформної ексудативної еритеми, її герпес–асоційованої форми як окремої нозологічної одиниці, а також додатковим чинником обтяження імунітету у хворих на простий рецидивний герпес.

В результаті проведеного аналізу встановлено пряий сильний кореляційний зв'язок ( $r=0,98$ ) рівня гігієнічного стану порожнини рота, інтенсивності ураження зубів та пародонта із перебігом БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, що асоційовані з АД ( $IgE^-$ ) у дітей. Висловлено припущення, що генералізований пародонтит та генералізований хронічний катаральний гінгівіт у досліджуваних хворих відіграють роль предиктору розвитку таких уражень СОПР та є фактором, що обтяжує перебіг захворювання, спричиняючи додаткове напруження імунітету.

З метою виявлення вірогідних інфекційно–алергічних чинників розвитку тяжких уражень СОПР у дітей з АД проведено генетично–молекулярне дослідження у 60 дітей з АД ( $IgE^-$ ) за умов розвитку запально–деструктивних уражень СОПР, таких як БЕЕ, ГА БЕЕ та ПРГ, які показали високу частоту виявлення пародонтопатогенів

«червоного комплексу». Зокрема, у 91,7% випадках було виявлено *Porphyromonas gingivalis*, у 63,3% – *Treponema denticola* та *Tannerella forsythia* – у 43,3%.

У дітей з ГА БЕЕ на тлі IgE-незалежної форми АД виявлено: *Porphyromonas gingivalis* – у 100%, *Treponema denticola* – у 60%, *Tannerella forsythia* – у 5%, а *Prevotella intermedia*, який належить до «оранжевого комплексу», зустрічався у 4%. При БЕЕ на тлі АД (IgE<sup>-</sup>) з «червоного комплексу» виявили *Porphyromonas gingivalis* у 93,5% спостережень, *Treponema denticola* – у 77,4%, *Tannerella forsythia* – у 35,5%, з «оранжевого комплексу» – *Prevotella intermedia* (45,2%), *Fusobacterium nucleatum* (22,6%), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* – у 12,9%. У дітей з ПРГ, асоційованим з АД (IgE<sup>-</sup>), у спектрі мікроорганізмів пародонтопатогенної групи домінував *Porphyromonas gingivalis* – 36,8%, інші представники «спільноти пародонтопатогенів» «червоного та оранжевого комплексу» були у поодиноких випадках.

Отже, провідним пародонтопатогенним мікроорганізмом, облігатно присутнім у дітей з АД (IgE<sup>-</sup>), у яких були діагностовано тяжкі запально-деструктивні ураження СОПР – БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, є *Porphyromonas gingivalis*.

У контрольній групі цей мікроорганізм виявлено у 6,7%, а *Treponema denticola* та *Prevotella intermedia* – у 3,3% кожний.

На підставі проведеного бактеріологічного дослідження зішкрібів, отриманих зі шкіри в зонах ураження у дітей з АД (IgE<sup>-</sup>), у яких були прояви БЕЕ, ГА БЕЕ, ПРГ, було виявлено 10 видів мікроорганізмів, що належать до п'яти бактеріальних родів: *Staphylococcus* (*S. aureus*, *S. epidermalis*, *S. hominis*, *S. capitis*, *S. haemolyticus*), *Syngneptococcus* (*St. viridis*, *S. cristatus*), *Enterobacter* (*Enterobacter cloacae*), *Acinetobacter* (*Acinetobacter Iwofii*), *Pseudomonas* (*Pseudomonas slutzeri*). Домінуюче місце посідає *S. aureus*, який 100% виявлені на шкірі у всіх дітей з тяжкими захворюваннями СОПР, асоційованими з АД (IgE<sup>-</sup>). При бактеріологічному дослідженні слизових оболонок ротоглотки було виявлено, що *S. aureus* також посідає провідне місце – 100% у даної групи обстежених дітей. У дітей з АД (IgE<sup>+</sup>) видовий спектр виявлених мікроорганізмів суттєво відрізнявся: колонізація *S. aureus* виявлена у 50% дітей з БЕЕ та 45,5% з ПРГ, *S. epidermalis* у 54,5% з ПРГ та у жодному випадку з БЕЕ; колонії *Pseudomonas slutzeri* були виявлені при ПРГ у 27,3%.

Відповідно до програми дослідження, нами було проведено аналіз експресії антимікробних пептидів ротової рідини у 129 дітей з тяжкими захворюваннями СОПР, асоційованими з АД обох клініко-імунологічних форм. В основу даного фрагменту закладено припущення про вірогідні кореляції експресії антимікробних пептидів АМП з виявленням безумовно патогенної мікрофлори – пародонтопатогенів та *S. aureus* та визначальну роль їх наявності у патогенезі інфекційно-алергічних уражень СОПР у дітей з АД. Було досліджено активність двох основних

антимікробних пептидів порожнини рота – LL-37 (кателіцидинів) та HNP 1-3 ( $\alpha$  – дефензинів).

В цілому, при АД з наявними ураженнями СОПР середньогрупове значення рівня LL-37 (кателіцидинів) становить  $0,63 \pm 0,12$  нг/мл у порівнянні з контролем  $0,99 \pm 0,19$  нг/мл ( $p \leq 0,05$ ), а HNP 1-3 ( $\alpha$  – дефензинів) – відповідно  $6,07 \pm 1,21$  нг/мл, порівняно з контролем  $7,29 \pm 1,29$  нг/мл ( $p \leq 0,05$ ).

Порівняння показників експресії АМП у ротовій рідині дітей з АД різних клініко-імунологічних форм значне їх зниження при IgE-незалежній формі АД. Так, у дітей з БЕЕ АД (IgE<sup>-</sup>) активність LL-37 (кателіцидинів) становила  $0,58 \pm 0,13$  нг/мл, а при БЕЕ АД (IgE<sup>+</sup>) –  $0,72 \pm 0,19$  нг/мл ( $p \leq 0,05$ ). Наявність ГА БЕЕ у дітей з АД (IgE<sup>-</sup>) супроводжувалася найнижчим рівнем експресії LL-37 (кателіцидинів), що складало  $0,56 \pm 0,16$  нг/мл, у порівнянні з контролем ( $0,99 \pm 0,19$  нг/мл) це фактично менше у 1,7 рази. Дещо менш значущі зміни відносно контрольних показників LL-37 (кателіцидинів) спостерігалися у хворих з ПРГ. Так, при АД (IgE<sup>+</sup>) цей показник становив  $0,82 \pm 0,09$  нг/мл, а при АД (IgE<sup>-</sup>) він був достовірно нижчим –  $0,65 \pm 0,14$  нг/мл ( $p \leq 0,05$ ).

Аналогічно змінюється активність  $\alpha$  – дефензинів в обох групах, але простежується закономірність падіння рівня експресії цього АМП у дітей з АД (IgE<sup>-</sup>). Так, при БЕЕ АД (IgE<sup>-</sup>) рівень HNP 1-3 становить  $5,24 \pm 1,22$  нг/мл, що достовірно нижче за БЕЕ АД (IgE<sup>+</sup>) ( $6,04 \pm 2,09$  нг/мл), ( $p \leq 0,05$ ), що у 1,4 разу менше за контрольний показник. Ще виразніше зниження експресії  $\alpha$  – дефензинів у дітей з ГА БЕЕ, асоційованій з АД (IgE<sup>-</sup>) –  $5,20 \pm 1,01$  нг/мл.

Водночас, при ПРГ, де бактеріальне навантаження є вторинним, спостерігаються менші відхилення рівнів АМП від контрольних у дітей обох груп, причому при АД (IgE<sup>-</sup>) рівень HNP 1-3 вище за такий при АД (IgE<sup>+</sup>):  $6,98 \pm 1,79$  проти  $6,12 \pm 1,17$  нг/мл ( $p \leq 0,05$ ).

На підставі цих даних, з урахуванням хронічного, персистуючого перебігу захворювань СОПР, які діагностовано у дітей з АД, було проведено визначення ступеню ендогенної інтоксикації організму дітей за рівнем молекул пептидів середньою маси (середньо молекулярних пептидів, СМП).

Аналіз показників ендогенної інтоксикації за рівнем СМП виявив розбіжності в групах дітей з АД (IgE<sup>+</sup>) та АД (IgE<sup>-</sup>) – як за клініко-імунологічною формою atopічного дерматиту, так і за нозологічними формами уражень СОПР. У дітей з АД (IgE<sup>+</sup>) найвищий в цій групі показник рівня ендогенної інтоксикації виявлено при БЕЕ –  $298,2 \pm 37,33$  опт. од. при Медіані 300,0 опт. од., що відповідає «низькому рівню» за оціночною шкалою та відносно низькому ризику виникнення ускладнень. Водночас, при ПРГ рівень СМП нижче,  $257,7 \pm 37,33$  опт. од. при Медіані 251,0 опт. од., що



оцінюється як дуже низький рівень ендогенної інтоксикації та мінімальний ризик ускладнень.

У дітей з АД ( $IgE^-$ ) високий рівень ендогенної інтоксикації за СМП виявлено при ГА БЕЕ –  $357,3 \pm 68,53$  опт. од. при Медіані 361,0 опт. од., що має оцінку «дуже високий» показник ризику ускладнень. Аналогічна тенденція спостерігається у дітей з БЕЕ –  $331,7 \pm 46,84$  опт. од. при Медіані 336,0 опт. од., рівень інтоксикації оцінюється як «середній» із «високим» ризиком ускладнень. Розвиток ПРГ у дітей з АД ( $IgE^-$ ) супроводжується «низьким рівнем» –  $302,3 \pm 39,65$  при Медіані 298,0 опт. од., а ризик ускладнень оцінюється як «низький».

З метою визначення ролі і місця порушень імунного статусу дітей з ураженнями СОПР на тлі АД було проаналізовано показники гуморального, клітинного імунітету, у тому числі, цитокинового профілю, та детермінант місцевого імунітету.

Виявлено, що у дітей із захворюваннями СОПР (БЕЕ, ГА БЕЕ. ПРГ), асоційованими з АД, змінюються показники усіх складових імунітету, більшою мірою ці зміни виявлені при АД ( $IgE^-$ ), а саме при ГА БЕЕ. Порівняння показників різних класів сироваткових імуноглобулінів периферійної крові дітей з ураженнями СОПР – БЕЕ, ГА БЕЕ та ПРГ, асоційованими з  $IgE^-$  незалежною формою atopічного дерматиту, дозволяє стверджувати про розвиток дизімуноглобулінемії внаслідок зниження концентрації  $IgA$  та підвищення рівня  $IgG$  у сироватці крові, а також зростання рівня ЦК, максимально виражених у дітей з ГА БЕЕ.

У дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з  $IgE^-$  залежною та  $IgE^-$  незалежною формами atopічного дерматиту виявлені значні зміни клітинної ланки імунітету, більшою мірою виражені у дітей з АД ( $IgE^-$ ), а серед них – за розвитку герпес–асоційовної форми БЕЕ, що підтверджується достовірним збільшенням у крові, порівняно з контролем, частки  $CD3+$  у 1,4 разу,  $CD8+$  і  $CD19+$  лімфоцитів у 2,2 та у 2,6 рази відповідно; зменшенням  $CD16+$  кілерних клітин у 2,9 рази та  $CD4+$  Тхелперів у 2,4 рази.

Співставлення характеру експресії цитокінів при алергічній ( $IgE^-$  залежній) та неалергічній ( $IgE^-$  незалежній) формі АД свідчить, що розбіжність між формами полягає у більшій експресії  $IL-5$  та  $IL-13$  при  $IgE^-$  залежній формі АД.

У контексті індивідуалізованої діагностики та можливості подальшої диференційованої терапії асоційованих з АД захворювань СОПР та пародонта можна передбачити важливість дослідження характеру змін щодо рівня цитокінів у клітинах та сироватці циркулюючої крові дітей з АД.

Збільшення рівня  $IL-5$  за умови зниження концентрації  $TNF-\alpha$  та  $IFN-\gamma$  у крові дітей з  $IgE^-$  незалежною формою може слугувати важливим критерієм для подальшої

диференційної діагностики різних форм АД та маркером потенційного розвитку асоційованої патології СОПР.

Показники місцевої реактивності ротової порожнини дітей із захворюваннями СОПР, асоційованими з АД, свідчать про значні порушення місцевого захисту, особливо вираженими при ГА БЕЕ на тлі АД ( $IgE^-$ ) – зниженням секреції  $sIgA$  у 5,4 рази падінням активності лізоциму у 1,4 разу та зниженням рН до  $6,89 \pm 0,51$  у порівнянні з контролем ( $7,21 \pm 0,05$ ,  $p < 0,05$ ), а також падіння бар'єрної функції епітелію СОПР за РАМ, зміни цитологічного профілю середовища порожнини рота на користь зростання дегенеративних форм нейтрофільних лейкоцитів та значного зниження активності фагоцитозу.

Отже, дослідження у дітей з атопічним дерматитом виявило переважання тяжких захворювань СОПР інфекційно–алергічної та вірусної природи за  $IgE^-$  незалежної форми АД – БЕЕ, ГА БЕЕ та ПРГ, які супроводжується: зниженням рівня експресії антимікробних пептидів LL–37 (кателіцидинів) та HNP 1–3 ( $\alpha$  – дефензинів) у ротовій рідині; присутністю в порожнині рота у 93,5% дітей безумовно пародонтопатогенних мікроорганізмів, насамперед *Porphyromonas gingivalis*; агресивним ураженням пародонта на тлі переважання незадовільного рівня гігієни порожнини рота, що проявляється наявністю у 100% генералізованих захворювань пародонта, зокрема, у 71,43% – генералізованого пародонтиту початкового–I ступеню; виявленням у 100% дітей з АД ( $IgE^-$ ) *Staphylococcus aureus* на слизовій ротоглотки та шкірі; і, нарешті, зростанням рівня ендогенної інтоксикації за показниками СМП у ротовій рідині – від «низького» при ПРГ, «середнього» при БЕЕ та «високого» при ГА БЕЕ із відповідними ризиками розвитку ускладнень. Результати наших досліджень щодо стану гігієни порожнини рота у дітей з тяжкими ураженнями СОПР, насамперед, ГА БЕЕ БЕЕ і ПРГ, а також ураження тканин пародонта, які засвідчили достатньо агресивний перебіг ГП, його високу частоту та наявність значної кількості факторів місцевого подразнення на тканини пародонта з відповідним бактеріально–інфекційними чинниками надали можливість припустити, що зазначені фактори відіграють роль предикторів та обтяжують перебіг захворювань СОПР, асоційованих, насамперед, з АД ( $IgE^-$ ), спричиняючи додаткове напруження імунітету, про що свідчать виявлені зміни гуморальної та клітинної ланок імунітету та детермінант місцевої реактивності у порожнини рота досліджуваних дітей.

Проведений аналіз свідчить про високу потребу обстежених дітей з атопічним дерматитом, зокрема,  $IgE^-$  незалежної форми, у яких розвиваються тяжкі ураження СОПР, насамперед, інфекційно–алергічного генезу – БЕЕ, ГА БЕЕ, у лікуванні генералізованих захворювань пародонта та у лікуванні зубів. Враховуючи, що каріозні ураження на апроксимальних поверхнях та пришийковій зоні є потужним

подразнюючим чинником, який сприяє більш швидкому та агресивному перебігу генералізованого пародонтиту, ця проблема набуває підвищеної актуальності у контексті планування лікування таких дітей. Зазначене свідчить про наявність синергізму чинників ендогенної інтоксикації у дітей ураженнями тяжкими СОПР на тлі АД (IgE<sup>-</sup>), що потребує спеціальних методів детоксикаційної терапії як загального впливу, так і безпосередньої дії на тканини пародонта та слизової оболонки порожнини рота на тлі професійної та індивідуальної гігієни порожнини рота.

Представлені результати дослідження слугують підставою розглядати концепцію розвитку уражень СОПР, асоційованих з АД у тісному зв'язку із хронічними захворюваннями дітей, насамперед, генералізованими запально– дистрофічними хворобами пародонта, які не тільки спричиняють зниження реактивності організму в цілому, а й підвищують рівень мікробної сенсibiliзації та обтяжують перебіг захворювань СОПР. Виступаючи джерелом аутоінфекції та аутосенсибилізації, що, вірогідно, призводить до збільшення рівня ендотоксикації організму із низкою закономірних патологічних процесів токсичного впливу на стан слизової оболонки порожнини рота, з урахуванням патоморфозу БЕЕ та ГА БЕЕ, у тому числі, спричиняють порушення клітинного обміну, мікроциркуляції, місцевої інтоксикації СОПР та вони сприяють розвитку синдрому ендогенної інтоксикації.

Отримані в ході виконання роботи факти щодо значних змін – імунної системи дітей з АД та асоційованими з ним БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, вираженою різною мірою ендогенної інтоксикації, яка, з одного боку, є віддзеркаленням системних порушень метаболічних процесів в організмі дітей, а з іншого, відіграє роль патогенетичного фактору, склали основу побудови диференційованих схем лікування та профілактики рецидування хронічних, асоційованих з АД, захворювань СОПР. Виявлені клінічні та імунологічні особливості перебігу цих захворювань, більшою мірою виражених при АД (IgE<sup>-</sup>), із урахуванням анамнезу перебігу простого герпесу перед дебютом ГА БЕЕ у дітей з АД, рецидиви простого герпесу в маніфестації ГА БЕЕ, а також кількісної та якісної імунної недостатності, загальної оцінки стану дітей дозволили інтерпретувати отримані дані для визначення варіантів імунопатогенезу БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, зокрема, за характеристикою типу імунних порушень. Доцільність визначення різних варіантів імунопатогенезу досліджуваних уражень СОПР на тлі АД продемонстровано з точки зору планування диференційованого підходу до вибору тактики лікування, спрямованого на корекцію виявлених імунологічних порушень, передбачення ефективності та прогнозу реабілітації.

Побудова диференційованих за типом імунопатогенезу схем лікування мала принципові позиції, які стосувалися, насамперед, залежності від періоду перебігу захворювання – рецидивний чи період ремісії. Для вибору оптимального підходу до

методу лікування використовували уніфіковану оцінку статусу пацієнта, яка базується на визначенні клінічного індексу терапевтичної тактики (ІТТ) та клініко–імунологічного індексу етіопатогенетичної терапії (ІЕПТ). Розрахунки індексів ІТТ та ІЕПТТh1 і ІЕПТТh2 дітей із БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, асоційованих із АД, дозволяють розподілити (згідно клінічної картини, значень індексів та рівня ендотоксикації) на групи щодо диференційованого підходу до вибору комплексного лікування.

В цілому, структура лікувальних заходів включала: 1) заходи щодо поліпшення стану гігієни порожнини рота дітей та комплексну терапію виявлених захворювань пародонта; 2) безпосереднє лікування уражень СОПР за принципами двохетапної схеми – лікування загострення БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ (рецидиву) та профілактика рецидивів простого герпесу як тригерного чинника та фактичного ключового механізму в патогенезі ПРГ та ГА БЕЕ.

Стандартна схема лікування хворих із БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ у стадії загострення, тобто рецидивному періоді, включала наступні етапи: первинна обробка порожнини рота та губ Ентеросгелем у вигляді розчину у дистильованій воді (зрошення, полоскання, аерозольні інгаляції), некректомія – видалення некротичних тканин з поверхні деструктивних уражень – ерозій, афт, виразок (за наявності – стандартними для слизової оболонки порожнини рота методами з використанням кисень–виділяючих засобів як хімічно інертних речовин, без застосування пептидних компонентів, що мають ризик провокації алергічної реакції), щадна гігієна та усунення травматичних подразників (за можливості) – гострих країв пломб, зубів, зубних відкладень, що травмують слизову (у перші відвідування), детоксикаційна терапія — обробка порожнини рота та губ Ентеросгелем, розведеним у дистильованій воді (аплікації на слизову оболонку порожнини рота та губ, інсталяції Ентеросгелю в пародонтальні кишени/аплікації на ясна з експозицією до 10 хв), а також перорально Ентеросгель ЕкстраКапс (Enterosgelum extracaps) (1 капсула містить 0,32 г ксерогелю поліметилсилоксану); для імунокорекції, детоксикації та стимуляції репаративних процесів призначали Трилумін (1 капсула містить 10 мг діючої речовини – комплекс низькомолекулярних органічних біологічно активних сполук, отриманих з *Bacillus Subtilis*)– по 1 капсулі від 1 до 3 разів на день (в залежності від клініко– імунологічного варіанту перебігу БЕЕ, ПРГ та БЕЕ).

Аналіз терапевтичної ефективності методів лікування, що були застосовані та мали патогенетичне спрямування, продемонстрував достатньо високу результативність, тобто клінічне одужання. Значне покращення, яке виражалось у скороченні рецидивів в 3–4 рази при використанні Трилуміну було відмічено не менше як у третини (31,4–35,3% ) дітей. Незначне покращення, зменшення частоти

рецидивів у 2 рази, спостерігалось від 17,6 до 31,4% в залежності від вихідного типу імунопатогенезу уражень СОПР та індивідуальних імунологічних показників.

Отже, диференційоване включення імуномодуючого та детоксикаційного препарату Трилумін в комплексну терапію дітей з асоційованими ураженнями СОПР – БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ продемонструвало доцільність його використання при глибоких змінах в імунній системі хворих на ГА БЕЕ, асоційованій із АД (IgE<sup>-</sup>) із значним переважанням гуморальної відповіді під час рецидиву. Так, в ході роботи показано, що використання препарату Трилумін в комбінації із системною детоксикаційною терапією (Ентеросгель +/-або Ентеросгель ЕкстраКапс) під час рецидиву ГА БЕЕ збільшує продукцію IFN- $\gamma$  у 4–7,5 разів відповідно до вихідного типу імунопатогенезу ГА БЕЕ, відбувається зміщення у бік Th1 типу клітинної відповіді та швидко купірується рецидив, а кількість IL-4 і IL-10 в крові хворих в 1,2–1,3 рази відповідно, що подовжує період ремісії. Важливим критерієм ефективності запропонованого лікування було підвищення рівня експресії антимікробних пептидів – LL-37 (кателіцидинів) та HNP 1–3 ( $\alpha$ -дефензинів) у ротовій рідині.

Підсумовуючи клінічні результати лікування загалом у дослідних групах з різним типом уражень СОПР на тлі АД, визначено високу ефективність застосування препарату Трилумін при комплексному лікуванні за розробленими схемами: клінічне одужання (відсутність рецидивів протягом року) у 27,2%, значне покращення – у 22,1% випадках спостереження. Зменшення частоти рецидивів вдвічі (незначне покращення) зареєстровано у 18,2% хворих. Водночас, у всіх дітей, яким Трилумін не призначали, а обмежувалися тільки детоксикаційною терапією при БЕЕ та детоксикаційною та етіотропною Ацикловіром при ПРГ та ГА БЕЕ, відмічено відсутність наростання частоти рецидивів, що можна розцінювати як відносну ефективність лікування.

Надано рекомендації для практичного протоколу лікування дітей з БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, асоційованими з АД у стадії рецидиву та профілактики рецидивування під час диспансерного спостереження.

### **Наукова новизна одержаних результатів**

Наукове значення роботи полягає у тому, що здійснено теоретичне узагальнення і нове рішення наукового завдання в області стоматології щодо удосконалення діагностики, лікування та диспансерного спостереження дітей із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота, асоційованими з atopічним дерматитом.

Вперше досліджено нозологічну структуру захворювань СОПР, асоційованих з IgE-залежною та IgE-незалежною формами atopічного дерматиту, виявлені особливості перебігу та тяжкості ураження СОПР у дітей з IgE-незалежною формою

на тлі фонових генералізованих уражень пародонта – хронічного катарального гінгівіту та генералізованого пародонтиту, досліджено вплив пародонтопатогенної мікрофлори у порожнині рота та золотистого стафілококу на слизових носа та шкіри на тлі зниження експресії антибактеріальних пептидів LL-37 (кателіцидинів) та HNP 1-3 ( $\alpha$  – дефензинів) у ротовій рідині, зростання рівня ендогенної інтоксикації та виражених системних змін гуморального і клітинного імунітету, у т.ч. неспецифічної реактивності епітелію СОПР та секреторних складових.

### **Практичне значення одержаних результатів**

На основі отриманих даних удосконалено схеми комплексного лікування дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД, а також алгоритм їх диспансерного спостереження та стоматологічного супроводу.

З огляду на високий рівень сенсibiliзації дітей із захворюваннями СОПР на тлі АД, запропоновано та оцінено клінічну ефективність як позитивну щодо використання препарату природного походження Трилумін, що містить в якості основної діючої речовини комплекс низькомолекулярних органічних біологічно активних сполук, отриманих з *Bacillus Subtilis*, та виявляє імуномодулюючу, протівірусну, антибактеріальну, протизапальну дію, знижує інтоксикаційне навантаження, підвищує резистентність організму до вірусних та бактеріальних інфекцій, у комбінації з комплексною детоксикаційною терапією.

Ефективність лікування підтверджена клінічними спостереженнями у найближчі та віддалені терміни та позитивною динамікою клініко–лабораторних показників.

Результати дослідження впроваджені у стоматологічних лікувально–профілактичних закладах та у навчальний процес у системі післядипломної освіти лікарів–стоматологів.

### **ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове рішення актуального наукового завдання, що полягає у підвищенні ефективності лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота – багатоформної ексудативної еритеми, простого рецидивного герпесу та герпесасоційованої багатоформної ексудативної еритеми, асоційованих з atopічним дерматитом, на основі вивчення клініко–імунологічних закономірностей їх перебігу, інтенсивності генералізованих захворювань пародонта та стану гігієни порожнини рота, спектру пародонтопатогенної мікрофлори та рівня експресії антимікробних пептидів у ротовій рідині, ендотоксикації та обґрунтування й розробки патогенетично спрямованої терапії і профілактики.

1. Встановлено, що частота захворювань СОПР у дітей 12–18 років з atopічним дерматитом складає 46,4%, а нозологічна структура серед контингенту дітей з ураженнями СОПР на тлі АД представлена atopічним хейлітом – 34,11%, багатоформною ексудативною еритемою – 25,58%, простим рецидивним герпесом – 23,36%, хронічним рецидивним афтозним стоматитом – 9,3%, герпес–асоційованою БЕЕ – 7,75%; у групі дітей з АД (IgE<sup>+</sup>) переважну більшість склав АХ – 61,54%, ПРГ – 21,15%, ХРАС – 13,46%, БЕЕ – 3,85%, ГА БЕЕ не виявлено; у групі дітей з АД (IgE<sup>-</sup>): БЕЕ – 40,26%, ПРГ – 24,68%, АХ – 15,58%, ГА БЕЕ – 12,99%, ХРАС – 6,49%.

2. У дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД, виявлено високу розповсюдженість карієсу та його ускладнень, яка становить в цілому 83,7%: у дітей з АД (IgE<sup>+</sup>) – 84,62%, а у дітей з АД (IgE<sup>-</sup>) – 77,92%. Генералізовані захворювання пародонта виявлені у всіх, 100%, обстежених дітей із ураженнями СОПР, асоційованими з АД: хронічний катаральний гінгівіт діагностовано у 51,94%, з них у стадії загострення – у 13,43%, генералізований пародонтит – у 48%. У дітей з АД (IgE<sup>-</sup>) ГП в цілому по групі виявлено у 71,43%, зокрема, при ГА БЕЕ – 100%, з них 40% І ступеню; у дітей із ураженнями СОПР, асоційованими з АД (IgE<sup>+</sup>), ХКГ – у 90,38%, з них у 6,38% загостреного перебігу, ГП початкового ступеню – у 9,62%.

3. Результати молекулярно–генетичних досліджень мікробіоти пародонтальних та ясеневих кишень у дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД (IgE<sup>-</sup>) показали в цілому високу частоту виявлення пародонтопатогенів «червоного комплексу»: *Porphyromonas gingivalis* – у 91,7% дітей, *Treponema denticola* – у 63,3%, *Tannerella forsythia* – у 43,3%; зокрема, при ГА БЕЕ *Porphyromonas gingivalis* – у 100%, *Treponema denticola* – у 60%; при БЕЕ *Porphyromonas gingivalis* у 93,5%, *Treponema denticola* – у 77,4%; при ПРГ *Porphyromonas gingivalis* – 36,8%, порівняно з контролем, де *Porphyromonas gingivalis* виявлено у 6,7%.

При бактеріологічному дослідженні *S. aureus* на шкірі виявлено у всіх (100%) дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД (IgE<sup>-</sup>), у дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД (IgE<sup>+</sup>) колонізація *S. aureus* виявлена в цілому у 50% дітей. При бактеріологічному дослідженні слизових оболонок ротоглотки *S. aureus* виявлено у 100% обстежених дітей з АД обох форм.

4. Порівняльний аналіз показників експресії антимікробних пептидів LL– 37 (кателіцидинів) та HNP 1–3 ( $\alpha$  – дефензинів) у ротовій рідині дітей з atopічним дерматитом виявив її більш значне зниження при IgE–незалежній формі АД. Рівень експресії LL–37 (кателіцидинів) знизився при БЕЕ АД (IgE<sup>-</sup>) у 1,7 та АД (IgE<sup>+</sup>)– у 1,4 рази; при ПРГ АД (IgE<sup>-</sup>) – у 1,5 та при АД (IgE<sup>+</sup>) – у 1,2 рази, при ГА БЕЕ АД (IgE<sup>-</sup>) – у 1,7 рази (за контроль - 0,99±0,19 нг/мл ( $p \leq 0,05$ )). Експресія HNP 1–3 ( $\alpha$  – дефензинів) при БЕЕ АД (IgE<sup>-</sup>) зменшилась у 1,4 рази, при БЕЕ АД (IgE<sup>+</sup>) – у 1,2 рази, при ПРГ АД

(IgE<sup>-</sup>) у 1,1 та АД (IgE<sup>+</sup>) – 1,2 рази, при ГА БЕЕ АД (IgE<sup>-</sup>) – у 1,4 рази порівняно з контролем  $7,34 \pm 1,19$  нг/мл ( $p \leq 0,05$ ).

5. Встановлено значне зростання рівня ендогенної інтоксикації за рівнем середньомолекулярних пептидів у дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД обох клініко–імунологічних форм, однак достовірно вищим у дітей з АД (IgE<sup>-</sup>) на тлі генералізованих хвороб пародонта та виявленої пародонтопатогенної мікрофлори. Найвищий рівень ендогенної інтоксикації виявлено у дітей з ГА БЕЕ АД (IgE<sup>-</sup>) –  $357,3 \pm 68,53$  опт. од. при Медіані 361,0 опт. од., що має «дуже високий» показник ризику ускладнень розвитку синдрому ендогенної інтоксикації, аналогічні ризики спостерігається у дітей з БЕЕ АД (IgE<sup>-</sup>) –  $331,7 \pm 46,84$  опт. од. при Медіані 336,0 опт. од., при ПРГ АД (IgE<sup>-</sup>) –  $302,3 \pm 39,65$  при Медіані 298,0 опт. од., а ризик ускладнень оцінюється як «низький».

6. У дітей із захворюваннями СОПР, асоційованими з АД змінюються показники усіх складових імунітету, більшою мірою при АД (IgE<sup>-</sup>), а саме при ГА БЕЕ. Порівняння показників різних класів сироваткових імуноглобулінів периферійної крові засвідчило розвиток дизімуноглобулінемії внаслідок зниження концентрації IgA та підвищення рівня IgG у сироватці крові, а також зростання рівня ЦІК, максимально виражених у дітей з ГА БЕЕ АД (IgE<sup>-</sup>). Зміни клітинної ланки імунітету, більшою мірою виражені у дітей з АД (IgE<sup>-</sup>), а серед них – за розвитку ГА БЕЕ, підтверджується достовірним збільшенням у крові, порівняно з контролем, частки CD3<sup>+</sup> у 1,4 разу, CD8<sup>+</sup> і CD19<sup>+</sup> лімфоцитів у 2,2 та у 2,6 рази відповідно; зменшенням CD16<sup>+</sup>кілерних клітин у 2,9 рази та CD4<sup>+</sup>Тхелперів у 2,4 рази. Співставлення характеру експресії цитокінів у дітей із захворюваннями СОПР при IgE–залежній та IgE–незалежній формі АД свідчить, що розбіжність між формами полягає у більшій експресії ІЛ–5 та ІЛ–13 при IgE–незалежній формі АД.

7. Розроблено патогенетично обґрунтовану, диференційовану за інтенсивністю ступеню тяжкості захворювань СОПР, асоційованих з АД, клініко–імунологічними характеристиками їх перебігу та типом імунопатогенезу систему лікувально-профілактичних заходів із використанням засобу детоксикаційної та імуномодулюючої дії Трилумін та комплексної детоксикаційної терапії з використанням препаратів групи Ентеросгель. За результатами клініко–лабораторних показників у динаміці лікування дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД, визначено клінічне одужання у 27,4%, значне покращення – у 30,1% та незначне покращення - у 23,2% хворих. Розроблено та впроваджено рекомендації для практичного протоколу лікування дітей з БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, асоційованими з АД (IgE<sup>-</sup>), у стадії рецидиву захворювань СОПР та профілактики їх рецидивування під час диспансерного спостереження.



**Ключові слова:** атопічний дерматит, багатоформна ексудативна еритема, простий рецидивний герпес, герпес–асоційована багатоформна ексудативна еритема, генералізовані хвороби пародонта, антимікробні пептиди, середньо молекулярні пептиди, імунітет.

## ANNOTATION

***Slavinska V.V. Clinical and laboratory substantiation of improving diagnostics, treatment and prevention of the oral mucosa lesions in children with atopic dermatitis.***

- Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for obtaining the PhD degree in the field of knowledge 22 "Health Care", speciality 221 "Dentistry" – National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

### **Annotation content**

The prevalence of atopic dermatitis (AD) in the world and particularly in Ukraine is significant and ranges from 5% to 30% of the population with marked age and genetic characteristics. Atopic dermatitis manifests in childhood and gets medical and social significance in the third part of patients who reach adulthood because it tends to persist. Prolonged relapses are accompanied by an increase in the skin lesions area and resistance development to treatment, which creates significant stress on the patients' social adaptation. Significant problems constitute associated with AD oral and labial mucous membrane lesions in children, such as erythema multiforme (EM), herpes associated erythema multiforme (HAEM), recurrent herpes simplex labialis (HSL). These not only complicate the disease but also act as additional factors of bacterial, viral sensitization of the child's body. The combination and aggravating relationship of chronic inflammatory and inflammatory-dystrophic processes in the periodontium with changes in resistance of the oral mucosa, local and general protective factors and possible influence of persistent infection of herpes simplex virus and bacterial association are also considered. In this context, complex oral mucosa lesions associated with atopic dermatitis in children burdened with the generalized periodontal disease require analysis to determine the links in the pathogenesis, features of clinical manifestations and the development of adequate treatment and prevention.

**The aim of the work** is to increase the effectiveness of treatment of the oral mucosa lesions associated with atopic dermatitis in children by clinical and laboratory substantiation of the system of pathogenetically directed therapeutical and preventive measures as well as evaluation of their effectiveness.

### **Study objectives:**

1. To establish the frequency, nosological structure of diseases of the oral mucosa and their features on the background of IgE-dependent and IgE-independent clinical and immunological forms of atopic dermatitis in children aged 12-18.
2. To carry out a situational analysis of dental health indicators in children with erythema multiforme, simple recurrent herpes and herpes associated EM on the background of AD.
3. To investigate the spectrum of periodontopathogenic microflora of the oral cavity,

Staphylococcus aureus identification degree in the biomaterial of the oropharynx and skin, the level of expression of antimicrobial peptides in oral fluid and endogenous intoxication of children as predictors of EM, HAEM and HSL.

4. To determine the state of general and local immunity in children with oral mucosa lesions associated with AD.

5. To substantiate and develop a system of pathogenetically directed measures for the algorithm of diagnosis, treatment and prevention of oral mucosa lesions associated with AD, considering changes in immune reactivity and endogenous intoxication of children.

6. To determine the clinical effectiveness of the developed therapeutical and preventive measures with the usage of drugs with immunomodulatory and detoxifying action; to develop practical recommendations for their introduction into clinical practice.

In accordance with the aim and objectives, the research needed the completion of several successive stages.

The first stage included the analysis of the literature, the Internet resources, data comparative research of prevalence, clinical forms and displays of atopic dermatitis in the oral cavity children, aetiology and pathogenesis of a disease, factors of its development. The research directions and the ideas for the second stage were found which included identification of clinical and laboratory features of the oral cavity lesions, including the oral mucosa, developed together with atopic dermatitis; comparison of clinical and immunological forms of AD, children of the same age and gender groups without AD and dental diseases; determination of the characteristics of periodontal disease and ENT organs as probable factors in the pathogenesis of the formation of lesions of the oral mucosa in case of atopic dermatitis.

The research of the second stage served as a basis for differentiation of clinical groups of patients, the severity of diseases in groups, determining the risk factors for their occurrence and recurrence, and systematic analysis of results obtained in the third stage of the study.

The third stage of the study was devoted to the study of pathogenetic mechanisms of oral mucosal lesions on the background of atopic dermatitis in children with different clinical and immunological forms. Changes in local and systemic immunity and cytokine background, the possible impact of oral hygiene periodontal diseases and ENT organs with the indicators of their microbiota, the level of expression of antibacterial peptides in the oral fluid, and endogenous intoxication of the child were considered.

At the fourth stage of the dissertation, the author's schemes of etiopathogenetic correction of the revealed disturbances in the complex therapy of children with AD and oral mucosa lesions were tested. Improvement of the medical examination algorithm and dental support were formulated. The effectiveness of the proposed therapeutical and preventive measures was evaluated.

Criteria for children with AD inclusion into the study:

1. The presence of clinical signs of erythema multiforme and/or simple recurrent herpes on the mucous membrane of the mouth and lips in children with AD.

2. Two or more months duration of the disease.
3. Children aged 12 – 18.
4. Informed parental consent for examination.

Criteria for children with AD exclusion from the study:

1. The usage of immunocorrective and/or hormonal drugs for the last 12 months.
2. Severe somatic diseases (diabetes, diseases of the gastrointestinal tract, juvenile rheumatoid arthritis, kidney disease, etc.).

The design of the study was approved by the Commission on Bioethical Expertise and Ethics of Scientific Research at Bogomolets National Medical University. The study does not contain an increased risk for study subjects (children aged 12–18 years) and was performed in accordance with existing bioethical norms and scientific standards for conducting clinical trials involving pediatric patients.

To form an experimental group of children with signs of the oral mucosa lesions on the background of AD, a clinical dental examination of 278 children aged 12 to 18 years with clinical manifestations of AD, who were on the dispensary register at the district pediatric dermatovenereologist, was carried out. The direct research group consisted of 129 children with changes in oral cavity and lips that developed on the background of AD, ie 46.4% of the total number of examined children with AD from the dispensary register.

Depending on the clinical and immunological form of AD, the subjects were divided into two groups: 52 children with AD-dependent form (AD (IgE +)) and 77 children with AD IgE-independent form (AD (IgE-)). The control group consisted of 30 clinically healthy children of the same age and gender.

The following research methods were used: comparative analysis, bibliosemantic, general clinical, laboratory, biochemical, bacteriological, immunological, mathematical and statistical ones.

The study of the nosological structure of lesions of the oral mucosa in children with AD revealed that among 129 children with AD the most common forms of oral and labial mucosa lesions were atopic cheilitis (AC) – 34.11%, erythema multiforme (EM) – 25.58%, simple recurrent herpes (SRH) – 23.36%, chronic recurrent aphthous stomatitis (CRAS) – 9.3%, herpes associated EM (HA EM) – 7.75%.

In the group of children with AD (IgE +) nosological structure of the oral and labial mucosa lesions mainly constituted AC - 61.54%, HSL – 21.15%, CRAS - 13.46%, EM - 3.85%; HA EM was not detected. In the group of children with AD (IgE-), the percentage was the following: EM - 40.26%, HSL –24.68%, HA EM –12.99%, AC - 15.58%, CRAS – 6.49%.

Specifics of localization and course of severe oral mucosa lesions (EM, HSL and HA EM) were analyzed, as well as triggers and factors, that preceded the primary manifestation or relapse of EM and HA EM in children with AD of both clinical immunological forms.

Dental examination of 129 children with AD found a high prevalence of caries and its

complications, which accounts for 83,7%. In children with AD (IgE+), this value is higher and equals 84,62%, and in children with AD (IgE-), it's authentically lower – 77,92%. It was suggested, that such discrepancy in the prevalence of caries and its complications in different clinical immunological forms of AD, according to Hanifin&Rajka diagnostic criteria is related to IgE positive form of AD being considered a consequence of genetic changes in the immune system and systemic disorders of reactivity of the organism, pathological conditions of the gastrointestinal tract, as well as organs of the oral cavity etc. by recommendations of European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI).

Evaluation of DMF structure in children with AD (IgE<sup>-</sup>) states, that 30,1% of it are teeth that require caries treatment, 2,1% of teeth are missing (extracted or to be extracted), and 67,8% are filled. DMF structure in children with EM, associated with AD (IgE<sup>-</sup>) had deviations from the values across the population with a confirmed increase in the proportion of teeth that require treatment to 46,7%, already extracted and to be extracted another 3,5%, and filled teeth – 49,8% respectively. In children with HA EM associated with AD (IgE<sup>-</sup>), 36,9% of teeth required treatment, 3,2% were missing and 59,9% were filled. In children with HSL, associated with AD (IgE<sup>-</sup>), the DMF structure consisted of 42,8% teeth that required treatment, 2,4% were missing at the moment of examination, and 54,8% were filled, respectively.

Generalized periodontal diseases were discovered in all 129 examined children with AD of both clinical immunological forms, 100%. Looking at the structure of periodontal diseases in both clinical immunological forms, the chronic catarrhal gingivitis and generalized periodontitis are almost evenly split, but the CCG comprises 51,94%, and 13,43% of the cases were in exacerbation stage. Generalized periodontitis (GP) was diagnosed in 48,06% of the observed cases.

In children with AD (IgE<sup>-</sup>), the evaluation of the structure of periodontal diseases states, that GP comprises the largest group – 71,43%, mostly of initial severity (89,09%), and I stage – in others. According to the nosological forms of oral mucosa lesions, the estimates presented as following: GP was found in all children with HA EM (100%), with 40% of GP cases at the I stage, in children with EM, GP was diagnosed in 93,55% of cases, with 6,9% at the I stage, and at the initial stage –in the rest of children, and of those suffering from HSL with AD (IgE<sup>-</sup>) 73,68% were diagnosed with GP at the initial stage of severity.

This data can point to the immediate role of possible periodontopathogenic lesions in development of the infectious and allergic process in children with atopic dermatitis – formation of erythema multiforme, it's herpes-associated form as a separate nosological unit, and an additional factor of immunity burden in patients suffering from recurrent herpes simplex.

A strong correlation ( $r=0,98$ ) was established as a result of this analysis between the level of oral cavity hygiene, the intensity of tooth and periodontal disease and clinical course of EM, HSL and HA EM associated with AD (IgE<sup>-</sup>) in children. It was suggested, that

generalized periodontitis and generalized chronic catarrhal gingivitis in examined patients play a role of a predictor of the development of such oral mucosa lesions and are the factors, that complicate the course of the disease leading to an extra immunity burden.

In order to determine the probable infectious allergic factors in the development of severe oral mucosa lesions in children with AD, genetic molecular research was performed in 60 children with AD (IgE<sup>-</sup>) who had developed destructive inflammatory oral mucosa lesions, such as EM, HA EM, HSL, and which showed a high incidence of periodontopathogens of —red complex<sup>||</sup>. In particular, in 91,7% of cases, *Porphyromonas gingivalis* was found, in 63,3% *Treponema denticola* and *Tannerella forsythia* – in 43,3%.

In children with HA EM who had IgE-independent form of AD the following were found: *Porphyromonas gingivalis* – in 100%, *Treponema denticola* – in 60%, *Tannerella forsythia* – in 5%, and *Prevotella intermedia*, which belongs on —orange complex<sup>||</sup> – in 4%. In EM with AD (IgE<sup>-</sup>), the following were found, belonging to —red complex<sup>||</sup>: *Porphyromonas gingivalis* in 93,5% of observations, *Treponema denticola* – in 77,4%, *Tannerella forsythia* – in 35,5%, from the —orange complex<sup>||</sup> – *Prevotella intermedia* (45,2%), *Fusobacterium nucleatum* (22,6%), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* – in 12,9%.

In children with AD (IgE<sup>-</sup>) associated HSL, *Porphyromonas gingivalis* dominated among the microorganisms of periodontopathogenic group – 36,8%, other members of the —periodontopathogenic community<sup>||</sup> of the -red and orange complexes<sup>||</sup> were sporadic.

So, *Porphyromonas gingivalis* is the leading periodontopathogenic microorganism, ubiquitously found in children with AD (IgE<sup>-</sup>), diagnosed with severe destructive inflammatory oral mucosa lesions – EM, HSL and HA EM.

In the control group this microorganism was found in 6,7%, and *Treponema denticola* and *Prevotella intermedia* – in 3,3% each.

Based on the bacteriological analysis of the skin scraping of the lesions in children with AD (IgE<sup>-</sup>), who had manifested EM, HA EM, HSL, 10 microorganism species were found, that belong to 5 bacteriological genera: *Staphylococcus* (*S. aureus*, *S. epidermalis*, *S. hominis*, *S. capitis*, *S. haemolyticus*), *Syngneum* (*St. viridis*, *S. cristatus*), *Enterobacter* (*Enterobacter cloacae*), *Acinetobacter* (*Acinetobacter Iwofii*), *Pseudomonas* (*Pseudomonas slutzeri*). *S. aureus* is dominating, being found in 100% of children with severe oral mucosa lesions, associated with AD (IgE<sup>-</sup>). Bacteriological analysis of the oropharynx also showed, that *S. aureus* takes the leading spot, being detected in 100% in children of this group. In children with AD (IgE<sup>-</sup>) the range of microorganism species varied significantly: *S. aureus* colonization found in 50% of children with EM and 45,5% with HSL, *S. epidermalis* in 54,5% with HSL and in none of EM cases; colonies of *Pseudomonas slutzeri* were discovered in 27,3% of HSL cases.

According to the research program, we performed an analysis of expression of antimicrobial peptides of the oral cavity in 129 children with severe oral mucosa diseases,

associated with AD of both clinical immunological forms. At the heart of this fragment lies a suggestion about probable correlations in expression of antimicrobial peptides (AMP) with detection of strict pathogenic microflora – periodontopathogens and *S. aureus* and their defining role in pathogenesis of infectious and allergic oral mucosa lesions in children with AD. The activity of two major antimicrobial peptides was evaluated: LL-37 (Cathelicidin) and HNP 1-3 ( $\alpha$ -defensins).

Overall, in AD with manifested oral mucosa lesions the average group value of LL-37 (cathelicidin) level is  $0,63 \pm 0,12$  ng/ml, compared to  $0,99 \pm 0,19$  ng/ml ( $p \leq 0,05$ ) in the control group. The HNP 1-3 ( $\alpha$ -defensins) levels were  $6,07 \pm 1,21$  ng/ml compared to  $7,29 \pm 1,29$  ng/ml ( $p \leq 0,05$ ) in the control group, respectively.

Comparison of AMP expression in the oral fluid in children with AD of different clinical immunological forms shows its significant reduction in IgE-independent form of AD. Thus, in children with EM AD (IgE $-$ ) the activity of LL-37 (cathelicidin) was  $0,58 \pm 0,13$  ng/ml, and in EM AD (IgE $+$ ) -  $0,72 \pm 0,19$  ng/ml ( $p \leq 0,05$ ). HA EM in children with AD (IgE $-$ ) corresponded to the lowest level of expression of LL-37 (cathelicidin), which was  $0,56 \pm 0,16$  ng/ml, compared to  $0,99 \pm 0,19$  ng/ml in the control group, which is basically 1,7 times lower. A bit less significant changes, relative to the controls of LL-37 (cathelicidin) were noted in patients with HSL. Thus, in AD (IgE $+$ ) this estimate was  $0,82 \pm 0,09$  ng/ml and in AD (IgE $-$ ) it was reliably lower -  $0,65 \pm 0,14$  ng/ml ( $p \leq 0,05$ ).

Similarly the activity of  $\alpha$ -defensins changes in both groups, but there was noticed a pattern in the reduction of expression of this AMP in children with AD (IgE $-$ ). Thus, in EM AD (IgE $-$ ) the HNP 1-3 level is  $5,24 \pm 1,22$  ng/ml, which is reliably lower than EM AD (IgE $+$ ) ( $6,04 \pm 2,09$  ng/ml), ( $p \leq 0,05$ ), which is 1,4 times lower than the control. The reduction in  $\alpha$ -defensins expression is even more pronounced in children with HA EM, associated with AD (IgE $-$ ) -  $5,20 \pm 1,01$  ng/ml.

At the same time, in HSL, where bacterial infection is secondary, less deviation is observed in the levels of AMP from the control groups in children of both groups with AD (IgE $-$ ) NHP 1-3 level higher than in AD (IgE $-$ ):  $6,98 \pm 1,79$  against  $6,12 \pm 1,17$  ng/ml ( $p \leq 0,05$ ).

Based on this data, taking into account the chronic, persistent course of oral mucosa diseases diagnosed in children with AD, the stage of endogenous intoxication in children was determined using the level of peptide molecules with medium mass (medium molecular peptides, MMP).

Analysis of endogenous intoxication estimates based on the MMP level showed the difference in the groups of children with AD (IgE $+$ ) and AD (IgE $-$ ) – both in the clinical immunological form of atopic dermatitis and nosological forms of oral mucosa lesions. In children with AD (IgE $+$ ) the highest value of endogenous intoxication in this group was found in EM -  $298,2 \pm 37,33$  optical units with a median of 300,0 optical units, which corresponds to —low level according to assessment scale and relatively low risk of complications. At the same time, in HSL the MMP level was lower,  $257,7 \pm 37,33$  optical units with a median of

251,0 optical units, which is regarded as very low level of endogenous intoxication and minimal risk of complications.

In children with AD (IgE<sup>-</sup>) the high level of endogenous intoxication based on MMP level was found in HA EM – 357,3±68,53 optical units with a median of 361,0 optical units, this intoxication level regarded as —very high risk of complications. A similar trend is observed in children with EM - 331,7±46,84 optical units with a median of 336,0 optical units which is regarded as —medium with a —high risk of complications. Development of HSL in children with AD (IgE<sup>-</sup>) is marked with a —low level - 302,3±39,65, with a median of 298,0 optical units, and the risk of complications graded as —low.

To determine the role and location of the immune status disorder in children with oral mucosa lesions associated with AD, the indicators of humoral immunity and cell-mediated immunity, including cytokine profile and local immunity determinants, were analyzed.

It was found that in children with oral mucosa diseases (EM, HA EM, HSL), associated with AD, values of all parts of immunity change, to the larger extent these changes were found in AD (IgE<sup>-</sup>), specifically in HA EM. Comparison of levels of different classes of serum immunoglobulins in peripheral blood of children with oral mucosa lesions – EM, HA EM, and HSL, associated with IgE-independent form of atopic dermatitis, allows to confirm the development of disimmunoglobulinemia as a result of decrease in IgA concentration and increase in IgG level in blood serum, as well as increase of CICs level, which are most pronounced in children with HA EM.

In children with oral mucosa lesions, associated with IgE-dependent and IgE-independent forms of atopic dermatitis, significant changes in the cell-mediated immunity were found, most pronounced in children with AD (IgE<sup>-</sup>), and among them – in herpes-associated form of EM, which is confirmed with reliable 1,4 times increase in the blood level of CD3<sup>+</sup>, 2,2 and 2,6 times of CD8<sup>+</sup> and CD19<sup>+</sup> respectively; 2,9 times decrease in CD19<sup>+</sup> killer cells and 2,4 times decrease in CD8<sup>+</sup> T-helpers, compared to controls.

Comparing the character of expression of cytokines in allergic (IgE-dependent) and non-allergic (IgE-independent) form of AD proves, that the difference between these forms lies in the greater expression of IL-5 and IL-13 in IgE-independent form of AD.

In the context of personalized diagnostics and further possibility of differentiated therapy of oral mucosa diseases and periodontium associated with AD, it's possible to predict the importance of evaluation of changes in the levels of cytokines in the cells and circulating blood serum in children with AD.

An increase in IL-5, when concentrations of TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  are decreased in the blood of children with IGE-independent form can be an important criterion for further differential diagnostics of different forms of AD and a marker of the potential development of associated oral mucosa pathology.

Markers of local reactivity of the oral cavity in children with oral mucosa diseases, associated with AD, prove there are significant disorders of the local protection, especially



pronounced in HA EM associated with AD (IgE<sup>-</sup>) – 5,4 times decrease in sIgA secretion, 1,4 times reduction in lysozyme activity and pH decrease to  $6,89 \pm 0,51$  compared to controls ( $7,21 \pm 0,05$ ,  $p < 0,05$ ), as well as a decrease in barrier function of oral mucosa epithelium according to the reaction of microorganism adsorption, changes in cytological profile of the oral cavity with an increase in degenerative forms of neutrophils and the significant reduction in phagocytosis.

Thus, the tests in children with atopic dermatitis found the prevalence of severe oral mucosa diseases of infectious, allergic and viral nature in IgE-independent form of AD – EM, HA EM, and HSL, which are accompanied by the decrease in expression of antimicrobial peptides LL-37 (cathelicidin) and HNP 1-3 ( $\alpha$ -defensins) in the oral cavity; the presence of strict periodontopathogenic organisms, most of all - *Porphyromonas gingivalis* in the oral cavity of 93,5% of the children; aggressive lesions of periodontium in case of unsatisfying oral hygiene, which manifests in 100% of generalized periodontal diseases, particularly – in 71,43% of generalized periodontitis in the I stage; detection of *Staphylococcus aureus* in 100% of children with AD (IgE<sup>-</sup>) in the oropharynx mucosa and the skin; and, finally, an increase of endogenous intoxication based on the levels of MMP in the oral fluid – from –low|| in HSL, –medium|| in EM and –high|| in HA EM with corresponding risks of developing complications. The results of our research on the oral cavity hygiene in children with severe oral mucosa lesions, primarily, HA EM, and also EM and HSL, as well as periodontal tissue lesions show quite an aggressive course of generalized periodontitis. Its high incidence and presence of a large number of factors, that locally injure the periodontal tissue, as well as corresponding bacterial infectious factors, allow us to suggest, that the listed factors serve as predictors and complicate the course of oral mucosa diseases, primarily those, associated with AD (IgE<sup>-</sup>), leading to additional burden on immunity, which is evidenced by changes in both antibody and cell-mediated immunity and in markers of local reactivity in the oral cavity of the examined children.

The research we conducted shows that children with atopic dermatitis, particularly its IgE-independent form, who develop severe oral mucosa lesions primarily of infectious allergic nature – EM, HA EM, have a great need in the treatment of generalized periodontal diseases and teeth. Taking into account, that caries lesions on the approximal surface and cervical area are a powerful irritating factor, which promotes a more rapid and aggressive course of generalized periodontitis, this problem becomes even more topical in the context of planning treatment for such patients. This proves there is a synergism of factors of endogenous intoxication in children with severe oral mucosa lesions associated with AD (IgE<sup>-</sup>), which requires special methods of detoxification therapy with both systemic effect and immediate action on the periodontal tissues and oral mucosa with professional and individual oral hygiene.

These results lead us to consider the concept of development of oral mucosa lesions, associated with AD in close connection to chronic diseases in children, primarily generalized

inflammatory dystrophic periodontal diseases, which not only lead to decreased reactivity of the organism overall but also increase the level of microbial sensibility and complicate the course of oral mucosa diseases. Being a source of autoinfection and autosensibilization, which, possibly, leads to increase in the endointoxication of the organism with a list of consistent pathological processes of toxic effect on the state of the oral mucosa, including pathomorphosis of EM and HA EM that also cause disorders of cellular metabolism, microcirculation, local intoxication of oral mucosa and promote the development of endogenous intoxication.

The factual data that we got throughout our research on the significant changes in the immune system of the children with AD and associated EM, HSL and HA EM and to a various extent endogenous intoxication, one the one hand, mirrors the systemic metabolic disorders in children's organisms and on the other hand, plays a role of pathogenic factor. Together they provided a basis for differential schemes of treatment and prevention of relapsing chronic, AD-associated oral mucosa diseases. The discovered clinical and immunological features of these diseases, that are more pronounced in AD (IgE-), taking into account the history of herpes simplex before the debut of HA EM in children with AD, relapses of herpes simplex, manifesting in HA EM, as well as quantitative and qualitative immunological deficit and general assessment of children's condition allowed to interpret the data to determine the versions of immunopathogenesis of EM, HSL and HA EM, particularly according to the character of immunological disorders. The expediency of determining different kinds of immunopathogenesis of the researched oral mucosa lesions associated with AD is demonstrated from the point of view of planning a differential approach to choosing the treatment, directed at correction of discovered immunological disorders, prediction of efficacy and rehabilitation prognosis.

Composition of differential treatment schemes according to the immunopathogenesis type had principal positions, which concerned, primarily, the dependence on the period of the disease – relapse or remission. To choose the optimal approach to treatment method we used the unified assessment of patient status, based on calculating the therapeutic tactic index (TTI) and clinical immunological index of etiopathogenic therapy (IEPT). Calculating the TTI, IEITTh1 and IEITTh2 indexes in children with EM, HSL and HA EM, associated with AD, allow to divide (according to clinical presentation, index estimates and endogenous intoxication level) into groups of differential approach to choosing integrative treatment.

Overall, the structure of medical interventions included: 1) interventions to improve the oral hygiene in children and integrative therapy of discovered periodontal diseases; 2) direct treatment of oral mucosa lesions based on the two-stage scheme – treatment of exacerbated EM, HSL and HA EM (without relapse) and prevention herpes simplex relapses as a triggering factor and basically a key mechanism in HSL and HA EM pathogenesis.

Standard treatment scheme for patients with EM, HSL and HA EM in exacerbation phase, meaning in relapse, included the following : first applying Enterosgelum to the oral

and lips in the form of distilled water solution (irrigation, rinsing, aerosol inhalations), necrectomy – excision of the necrotic tissues of the surface of destructive lesions – erosions, aphths, ulcers (if present – with standard methods for the oral cavity using oxygen-emitting agents as chemically inert substances, without using peptide components, that could provoke an allergic reaction), sparing hygiene and elimination of the injuring factors (if possible) – acute fillings' edges, teeth, dental plaques that injure the mucosa (at the first visit), detoxification therapy - applying Enterosgelum to the oral cavity and lips in the form of distilled water solution (applications to the oral mucosa and lips, installations of Enterosgelum in periodontal pockets with up to 10 min exposure), as well as Enterosgelum extracaps per os (1 capsule contains 0,32 g of polymethylsiloxane xerogel); for immunocorrection, detoxification and stimulation of reparative processes we prescribed Trilumin (1 capsule contains 10 mg of the active substance – complex of low-molecular organic biologically active substances, derived from *Bacillus Subtilis*) – 1 capsule from 1 to 3 times per day (depending on the type of clinical-immunological course of EM, HSL and EM).

Evaluation of therapeutic efficacy of the treatment methods, that were used and had pathogenic direction, demonstrated quite high effectiveness, meaning clinical recovery. A significant improvement manifested in cutting relapses 3-4 times when using Trilumin was noted in about a third (31,4–35,3%) of children. A slight improvement, a 2 times decrease in the incidence of relapses, was observed in 17,6 – 31,4%, depending on the initial immunopathogenesis type of the oral mucosa lesions and individual immunological markers.

Thus, a differential inclusion of the immunomodulating and detoxicating drug Trilumin in the integrative therapy of children with associated oral mucosa lesions – EM, HSL and HA EM showed the merit of using it if the patients with AD (IgE–) associated HA EM have deep changes in the immune system with a more pronounced antibody-mediated response in relapse. So, over the course of this study, it was shown, that using Trilumin in combination with systemic detoxification therapy (Enterosgelumum + Enterosgelumum extracaps) in HA EM relapses increases production of IFN- $\gamma$  4-7,5 times, respective to the initial ummunopathogenesis type of HA EM, the shift towards Th1 type of cell response occurs and the relapse is managed, the IL-4 and IL-10 blood counts 1,2-1,3 times respectively, which prolongs the remission. An important criterion of the efficacy of suggested treatment was an increase in the expression of antimicrobial peptides – LL-37 (cathelicidin) and HNP 1-3 ( $\alpha$ -defensins) in the oral fluid.

To conclude the overall clinical outcomes of the treatment in research groups with different types of oral mucosa lesions associated with AD, we discovered high efficacy in using the drug Trilumin as part of the integrative treatment according to the developed schemes: clinical recovery (absence of relapses for a year) in 27,7%; significant improvement – in 22,1% of observed cases. A two-fold decrease in the incidence of relapses (slight improvement) was registered in 18,2% of patients. At the same time, in all children, who were not prescribed Trilumin and were limited to detoxification therapy in EM and detoxification

therapy plus etiotropic Acyclovir in HSL and HA EM, we noted the absence of an increase in the relapse incidence, which can be considered as a relative efficacy of the treatment.

Provided are the recommendations for the practical protocol of treatment children with EM, HSL and HA EM, associated with AD in relapse and prevention of relapses during a regular medical check-up.

**Scientific novelty of acquired results** The scientific value of this study lies in the theoretical generalization and new decision of the scientific problem in dentistry as to improving the diagnostics, treatment and regular medical check-up for children with oral mucosa diseases, associated with atopic dermatitis.

For the first time, the nosological structure of oral mucosa diseases associated with IgE-dependent and IgE-independent forms of atopic dermatitis was examined. Features of the course and severity of oral mucosa lesions in children with IgE-independent form with generalized periodontal lesions – chronic catarrhal gingivitis and generalized periodontitis were looked at as well as the effect of periodonopathogenic microflora in the oral cavity and *Staphylococcus aureus* in the nasal mucosa and skin with a decrease in expression of antimicrobial peptides LL-37 (cathelicidin) and HNP 1-3 ( $\alpha$ -defensins) in the oral fluid, increase in endogenic intoxication and manifested systemic changes in antibody and cell-mediated immunity, including non-specific reactivity of oral mucosa epithelium, and its secretory components.

#### **Practical value of acquired results**

Based on this data the schemes of integrative treatment for children with oral mucosa lesions, associated with AD, were improved, as well as the algorithm of the medical check-up and dental management.

Considering the high level of sensibility in children with oral mucosa lesions and AD, we suggested and assessed the clinical efficacy as positive with using a natural drug Trilumin, whose main active substance is a combination of low-molecular organic biological active substances, derived from *Bacillus Subtilis*. Trilumin shows immunomodulating, antiviral, antibacterial, anti-inflammatory actions, decrease intoxication and increase resistance of the organism to viral and bacterial infections in combination with integrative detoxification therapy.

Treatment efficacy has been confirmed with clinical observations soon and further after it and positive dynamic of clinical and laboratory markers.

Study results have been incorporated in dental treating and preventing facilities and the educational process as part of post-graduate studies for dental specialists.

### **СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Славінська В. В., Фоновий рівень сироваткових цитокінів у дітей, хворих на atopічний дерматит з супутньою патологією слизової оболонки порожнини рота /

- В.В. Славінська, А.І. Курченко, М.Ю. Антоненко // Імунологія та алергологія: наука і практика. – 2019. – № 2. – С. 37–43. *(Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно із співавторами).*
2. Славінська В. В., Фоновий рівень сироваткових цитокінів у дітей з генералізованим катаральним гінгівітом, асоційованим з atopічним дерматитом / В.В. Славінська, А.І. Курченко, М.Ю. Антоненко // Сучасна стоматологія. – 2019. – № 4. – С. 52–55. DOI: *(Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно із співавторами).*
  3. Славінська В. В., Динаміка фонового рівня сироваткових цитокінів у дітей, хворих на atopічний дерматит з супутньою патологією СОПР в процесі оптимізованої комплексної терапії [Електронний ресурс] / В.В. Славінська // Імунологія та алергологія: наука і практика. – 2020. – № 1. – С. 32–38.
  4. Antonenko M., Integration features of oral hygiene and periodontopathogenic microbiota in children with generalized chronic catarrhal gingivitis and atopic dermatitis / M.Yu. Antonenko; V.V. Slavinskaya, S.I. Palamarchuk, M.I. Palamarchuk, L.L. Reshetnyk, N.A. Zelinskaya // International Journal of Medical Dentistry, 2020, 2(24), 206–210. *(Автором проведено обстеження, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані зі співавторами).*
  5. Antonenko M, Pathogenetic Mechanism Of Affiliation Generalized Parodontal Diseases And Anorexia Nervosa / M.Yu. Antonenko, V.V. Slavinskaya, L.L Reshetnyk, N.A. Zelinskaya, R.V. Popov // Balneo Research Journal, 2020, 11(2) p. 125 – 132. DOI: *(Автором проведено обстеження, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані зі співавторами).*
  6. Antonenko M., Pathogenetic Features of Solidarity of Interdependence and Interaction of Generalized Parodontal Diseases and Anorexia Nervosa / M.Antonenko, N.Zelinska, L.Reshetnyk, R.Popov, V.Slavinskaya//World Science, 2020, 1(53) – 30–36. *(Автором проведено обстеження, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані зі співавторами).*
  7. Славінська В.В., Прояви та нозологічна структура захворювань слизової оболонки порожнини рота, асоційованих з atopічним дерматитом у дітей // «The Scientific Heritage», 2020, №56, p. 44–49.
  8. Славінська В.В., Структура захворювань пародонта у дітей з atopічним дерматитом// Матеріали XIII конгрес з міжнародною участю «Людина та ліки – Україна», 21 – 22 травня 2020 року, С.26.
  9. Славінська В.В., Генералізовані ураження пародонта як предиктор розвитку захворювань СОПР у дітей з atopічним дерматитом // I International Scientific and Practical Conference «Science, Education, Innovation: Topical Issues And Modern

- Aspects», Tallinn, Estonia, ISBN 978–5–7983–4322–5, 2020, p. 46– 52.
10. *Славінська В.В.*, Оцінка стану пародонта у дітей з atopічним дерматитом //International Scientific and Practical Conference «Experimental And Theoretical Research In Modern Sciense», November 16–18, 2020, Kishinev, Moldova. P.466–467. ISBN 978–5–368–01372–5
  11. *Славінська В.В.*, Клініко–лабораторне обґрунтування діагностики захворювання пародонта у дітей з atopічним дерматитом // Матеріали Науково–практичної конференції з медичних наук «Vasile Goldis» Western University of Arad, 17–18 грудня. 2020 року.
  12. *Slavinska V.*, Analysis of the expression of antimicrobial peptides of saliva in children with diseases of the oral mucosa associated with atopic dermatitis / V. Slavinska // «Norwegian Journal of development of the International Science», 2020, №52, p.29-32.
  13. *Slavinska V.*, Evaluation of endogenous intoxication of children with diseases of the oral mucosa associated with atopic dermatitis / V. Slavinska // «Danish Scientific Journal», 2020, № 43, p.24-27.

## ЗМІСТ

<b>ВСТУП</b>	35
<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ</b>	39
<b>РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКУ УРАЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМ ДЕРМАТИТОМ (аналітичний огляд літератури) ...</b>	40
1.1. Атопічний дерматит: аспекти епідеміології, етіології та патогенезу.....	40
1.2. Клініко-функціональний стан слизової оболонки і органів порожнини рота при атопічному дерматиті у дітей.....	46
1.3. Антимікробні пептиди та їх роль у патогенезі ушкоджень органів ротової порожнини при атопічному дерматиті у дітей.....	49
1.4. Ендогенна інтоксикація: методи виявлення та усунення у дітей з ураженнями слизової оболонки порожнини рота на тлі атопічного дерматиту.....	58
1.5. Сучасні підходи до лікування дітей з ураженнями органів порожнини рота на тлі атопічного дерматиту .....	61
<b>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....</b>	<b>63</b>
2.1. Програма та етапи дослідження.....	63
2.2. Загальна характеристика клінічних спостережень.....	66
2.3. Методи клініко-лабораторних досліджень.....	69
2.3.1. Методи клінічного дослідження.....	69
2.3.2. Методи верифікації клінічних форм ураження СОПР та губ (ПРГ та ГА БЕЕ).....	72
2.3.3. Методи імунологічних досліджень.....	73
2.3.3.1. Методи визначення місцевої резистентності органів ротової порожнини.....	73

2.3.3.2. Методи дослідження клітинної та гуморальної ланки імунітету.....	74
2.4. Бактеріологічні дослідження.....	76
2.5. Імуноферментний аналіз антибактеріальних пептидів порожнини рота..	77
2.6. Оцінка ендогенної інтоксикації за рівнем середньо молекулярних пептидів ротової рідини .....	77
2.7. Методи оцінки ефективності лікування.....	78
2.8. Методи статистичної обробки отриманих результатів.....	78
<b>РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ УРАЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИ РОТА І ГУБ У ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМ ДЕРМАТИТОМ.....</b>	<b>80</b>
<b>РОЗДІЛ 4. СИТУАЦІЙНИЙ АНАЛІЗ ПРЕДИКТОРІВ РОЗВИТКУ ЗАХВОРЮВАНЬ СОПР І ГУБ У ДІТЕЙ НА ТЛІ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ.....</b>	<b>97</b>
4.1. Генералізовані ураження пародонта як предиктор розвитку захворювань СОПР у дітей з atopічним дерматитом.....	97
4.1.1. Дослідження стану твердих тканин зубів та впливу гігієни порожнини рота на особливості клінічного перебігу та інтенсифікацію захворювань СОПР на тлі atopічного дерматиту у дітей.....	98
4.1.2 Місце генералізованих захворювань пародонта у розвитку інфекційно-алергічних уражень СОПР, асоційованих з atopічним дерматитом: аналіз клінічних спостережень.....	102
4.2. Дослідження спектру пародонтопатогенів та ідентифікація <i>St. aureus</i> у біоматеріалі ротоглотки та шкіри дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з atopічним дерматитом.....	107
4.2.1. Визначення спектру пародонтопатогенів у ротовій рідині дітей з інфекційно-алергічними ураженнями СОПР, асоційованими з atopічним дерматитом IgE–незалежної форми.....	107
4.2.2. Ідентифікація <i>Staphylococcus aureus</i> у біоматеріалі ротоглотки та	109



шкіри дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з atopічним дерматитом...

4.3. Аналіз експресії антимікробних пептидів ротової рідини у дітей з ураженнями СОПР на тлі atopічного дерматиту..... 111

4.4. Оцінка ендогенної інтоксикації організму дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з atopічним дерматитом..... 114

**РОЗДІЛ 5. СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ З УРАЖЕННЯМИ СОПР, АСОЦІЙОВАНИМИ З АТОПІЧНИМ ДЕРМАТИТОМ..... 121**

5.1. Стан гуморального імунітету у дітей з БЕЕ, ГА БЕЕ та ПРГ на тлі atopічного дерматиту..... 122

5.2. Особливості порушень клітинного імунітету у дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД..... 125

5.3. Цитокиновий профіль периферійної крові як предиктор розвитку БЕЕ, ГА БЕЕ, ПРГ на тлі atopічного дерматиту у дітей ..... 128

5.4. Особливості місцевого імунітету порожнини рота у дітей atopічним дерматитом та супутніми БЕЕ, ГА БЕЕ, ПРГ..... 132

**РОЗДІЛ 6. ОБГРУНТУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ПІДХОДУ ДО КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З УРАЖЕННЯМИ СОПР, АСОЦІЙОВАНИМИ З АТОПІЧНИМ ДЕРМАТИТОМ..... 138**

6.1. Обґрунтування диференційованої терапії та стоматологічної диспансеризації дітей з БЕЕ, ГА БЕЕ та ПРГ, асоційованими з atopічним дерматитом..... 138

6.2. Клінічна ефективність лікування уражень СОПР, асоційованих з atopічним дерматитом ..... 153

6.3. Динаміка експресії антимікробних пептидів у ротовій рідині як критерій ефективності лікування дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД ІgЕ-незалежної форми..... 165

6.4. Імунний статус дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД ІgЕ-незалежної форми після проведеного лікування..... 167

6.4.1. Стан клітинної ланки імунітету дітей з БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ,

асоційованими з АД IgE-незалежної форми після лікування.....	167
6.4.2. Стан гуморальної ланки імунітету у дітей з БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, асоційованими з АД IgE-незалежної форми після лікування.....	167
6.4.3. Стан цитокінового фону периферійної крові дітей з ПРГ, БЕЕ та ГА БЕЕ, асоційованими з АД IgE-незалежної форми після лікування.....	169
<b>АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....</b>	<b>180</b>
<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>196</b>
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....</b>	<b>199</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>201</b>
<b>ДОДАТКИ.....</b>	<b>222</b>

## ВСТУП

Поширеність atopічного дерматиту (АД) в світі та Україні, зокрема, набуває значущості та коливається від 5 до 30% популяції, з вираженими віковими та генетичними особливостями [88,106,133]. Атопічний дерматит маніфестує у дитячому віці, а у третини пацієнтів при досягненні ними дорослого віку захворювання сягає медико–соціального значення, адже має тенденцію до персистенції; тривалі рецидиви супроводжуються розширенням площі ураження шкіри та розвитком резистентності до лікування, що створює значне напруження щодо соціальної адаптації хворих [28,38,107].

Вагому проблему складають асоційовані з АД ураження слизової оболонки порожнини рота та губ у дітей – багатоформна ексудативна еритема (БЕЕ), герпес–асоційована багатоформна ексудативна еритема (ГА БЕЕ), простий рецидивний герпес (ПРГ), оскільки вони не тільки ускладнюють перебіг основного захворювання, а й виступають додатковими чинниками бактеріальної, вірусної сенсibiliзації організму дитини. На окрему увагу заслуговує поєднання та взаємообтяжуючий зв'язок хронічних запальних та запально–дистрофічних процесів у пародонті зі змінами резистентності слизової оболонки порожнини рота, місцевих та загальних факторів захисту та вірогідність впливу на ці процеси персистуючої інфекції вірусу простого герпесу та вірус–бактеріальних асоціацій. У цьому сенсі складні ураження слизової оболонки порожнини рота, асоційовані з atopічним дерматитом у дітей, обтяженим генералізованими захворюваннями пародонта, потребують аналізу щодо з'ясування ланок патогенезу, особливостей клінічних проявів перебігу та розробки адекватного лікування і профілактики.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри стоматології Інституту післядипломної освіти НМУ імені О.О.Богомольця «Наукове обґрунтування оптимізації діагностики, лікування і профілактики основних стоматологічних захворювань в осіб молодого віку» (№ держреєстрації 0115U000907). Дисертант є співвиконавцем даної роботи.

**Мета роботи** – підвищення ефективності лікування уражень слизової оболонки порожнини рота, асоційованих з atopічним дерматитом у дітей, шляхом клініко–лабораторного обґрунтування системи патогенетично спрямованих лікувально–профілактичних заходів та оцінки їх ефективності.

### **Завдання дослідження:**

1. Встановити частоту, нозологічну структуру захворювань слизової оболонки порожнини рота та їх особливості на тлі IgE–залежної та IgE–незалежної клініко–імунологічних форм atopічного дерматиту у дітей 12–18 років.

2. Провести ситуаційний аналіз показників стоматологічного здоров'я у дітей з багатоформною ексудативною еритемою, простим рецидивним герпесом та герпес-асоційованою БЕЕ на тлі АД.
3. Дослідити спектр пародонтопатогенної мікрофлори ротової порожнини, ступінь ідентифікації *Staphylococcus aureus* у біоматеріалі ротоглотки та шкіри, рівень експресії антимікробних пептидів у ротовій рідині та ендогенної інтоксикації організму дітей як предикторів розвитку БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, асоційованих з АД.
4. Визначити стан загального та місцевого імунітету у дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД.
5. Обґрунтувати та розробити систему патогенетично спрямованих заходів щодо алгоритму діагностики, лікування та профілактики уражень СОПР, асоційованих з АД, з урахуванням комплексу змін імунної реактивності та ендогенної інтоксикації дітей.
6. Визначити клінічну ефективність розроблених лікувально-профілактичних заходів із використанням препаратів імуномодулюючої та детоксикаційної дії, розробити практичні рекомендації з упровадженням їх у клінічну практику.

*Об'єкт дослідження:* слизова оболонка порожнини рота, тканини пародонта, слизової оболонки порожнини рота, ротова рідина, показники системного та місцевого імунітету, мікробіота ротової порожнини, шкіри та слизових у дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з atopічним дерматитом.

*Предмет дослідження:* зміни слизової оболонки порожнини рота, пародонта, стану гігієни порожнини рота, спектру пародонтопатогенної мікрофлори, експресії антимікробних пептидів в ротовій рідині, стану місцевого та системного імунітету у дітей 12-18 років з atopічним дерматитом та асоційованими з ним захворюваннями СОПР, диференційований підхід до їх лікування та профілактики, його ефективність.

**Методи дослідження.** У роботі використані методи порівняльного аналізу, бібліосемантичний, загальноклінічні, лабораторні, біохімічні, бактеріологічні, імунологічні, математично-статистичні.

Дослідження проводилося із дотриманням біоетичних норм (висновок Комісії з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О.Богомольця від «25» червня 2020 року, протокол №134).

**Наукова новизна дослідження.** Вперше визначено прогностичні фактори розвитку захворювань слизової оболонки порожнини рота, асоційованих з atopічним дерматитом у дітей, а саме інтенсивності генералізованих захворювань пародонта, рівня гігієни порожнини рота та ураження твердих тканин зубів, спектру пародонтопатогенної мікрофлори на слизовій оболонці порожнини рота та

золотистого стафілококу на слизовій ротоглотки та шкірі в контексті системних змін імунітету та неспецифічної реактивності порожнини рота на тлі падіння рівня експресії антимікробних пептидів у ротовій рідині та зростання ендогенної інтоксикації організму дитини.

Обґрунтовано та запропоновано нові підходи до комплексного лікування дітей із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота (багатоформною ексудативною еритемою, простим рецидивним герпесом, герпес-асоційованою багатоформною ексудативною еритемою) та удосконалено схеми диспансерного спостереження дітей з atopічним дерматитом та стоматологічний супровід.

Проведено оцінку ефективності запропонованих методів лікування та алгоритму стоматологічної диспансеризації дітей з ураженнями слизової оболонки порожнини рота на тлі atopічного дерматиту.

**Практичне значення отриманих результатів.** Досліджено нозологічну структуру захворювань СОПР, асоційованих з IgE-залежною та IgE-незалежною формами atopічного дерматиту, виявлені особливості перебігу та тяжкості ураження СОПР у дітей з IgE-незалежною формою на тлі фонових генералізованих уражень пародонта – хронічного катарального гінгівіту та генералізованого пародонтиту, досліджено вплив пародонтогенної мікрофлори у порожнині рота та золотистого стафілококу на слизових носа та шкіри на тлі зниження експресії антибактеріальних пептидів LL-37 (кателіцидинів) та HNP 1-3 ( $\alpha$  – дефензинів у ротовій рідині, зростання рівня ендогенної інтоксикації та виражених системних змін гуморального і клітинного імунітету, у т.ч. неспецифічної реактивності епітелію СОПР, та його секреторних складових.

На основі отриманих даних удосконалено схеми комплексного лікування дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД, а також алгоритм їх диспансерного спостереження та стоматологічного супроводу. У системі комплексних лікувально-профілактичних заходів запропоновано використання препарату природного походження Трилумін, що має імуномодельючу дію, та препаратів Ентеросгель та Ентеросгель ЕкстраКапс як засобів детоксикаційної дії. Запроваджено та оцінено ефективність лікування підтверджена клінічними спостереженнями дисертанта у найближчі та віддалені терміни та позитивною динамікою імунологічних показників.

**Впровадження результатів дослідження.** Результати наукових досліджень, викладені у дисертаційній роботі, впроваджено у навчальний процес на кафедрі стоматології Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О.Богомольця МОЗ України (використано в курсі лекцій з дитячої терапевтичної стоматології та терапевтичної стоматології для лікарів-інтернів-стоматологів, лікарів-слухачів курсів тематичного удосконалення та спеціалізації з

терапевтичної стоматології), впроваджено в практику відділення дитячої стоматології та відділення захворювань СОПР Стоматологічного медичного центру НМУ імені О.О.Богомольця, відділення стоматології філії №6 КНП «Консультативно-діагностичний центр» Шевченківського р-ну м. Києва.

**Особистий внесок здобувача.** Автор самостійно здійснено патентно-інформаційний пошук, аналіз та узагальнення джерел літератури з питань, що становлять тему дисертаційної роботи. Разом з науковим керівником обрано напрямок, обґрунтовано та визначено мету дослідження та завдання дисертаційної роботи, опрацьовано вибір методів досліджень. Самостійно проведено клінічні дослідження пацієнтів, збір матеріалу для лабораторних, імунологічних досліджень, бактеріологічних, проведено аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, написано дисертаційну роботу, проведено обговорення одержаних результатів, формулювання висновків та практичних рекомендацій, підготовлено наукові праці до друку. У друкованих роботах разом зі співавторами участь здобувача є визначальною, матеріали і висновки належать здобувачу.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації оприлюднено на науково-практичних конференціях з міжнародною участю: на XIII конгресі з міжнародною участю «Людина та ліки – Україна» (Київ, Україна, 2020), I Міжнародній науково-практичній конференції «SCIENCE, EDUCATION, INNOVATION: TOPICAL ISSUES AND MODERN ASPECTS» (Таллінн, Естонія, 2020), 1-й Міжнародній науково-практичній конференції «EXPERIMENTAL AND THEORETICAL RESEARCH IN MODERN SCIENCE», (Кишинів, Молдова, 2020), Науково-практичній конференції з медичних наук «Vasile Goldis» Western University of Arad, (Арад, Румунія, 2020), фаховому семінарі на кафедрі стоматології Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О.Богомольця (27 серпня 2020).

**Публікації.** За темою дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових праць, із них 3 статті у наукових фахових виданнях України, 8 у закордонних виданнях, у т.ч. 2 у перпеліку Web of Science, 2 тез у матеріалах науково-практичних конференцій.

**Об'єм і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена українською мовою на 183 сторінках основного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 43 таблицею, 18 рисунками. Список літератури містить 249 джерел, із них 96 кирилицею, 153 латиницею.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АД	- атопічний дерматит
АД (IgE <sup>+</sup> )	- атопічний дерматит IgE-залежної форми
АД (IgE <sup>-</sup> )	- атопічний дерматит IgE-незалежної форми
АХ	- атопічний хейліт
БЕЕ	- багатоформна ексудативна еритема
ГА БЕЕ	- герпес-асоційована багато формна ексудативна еритема
ВПГ	- вірус простого герпесу
ГІ	- герпетична інфекція
ГП	- генералізований пародонтит
ІЕПТ	- індекс етіопатогенетичної терапії
ІПТР	- індекс прогнозування тривалості ремісії
ІТТ	- індекс терапевтичної тактики
ІФА	- імуноферментний аналіз
ПЛР	- полімеразна ланцюгова реакція
ПРГ	- простий рецидивний герпес
СОПР	- слизова оболонка порожнини рота
ХРАС	- хронічний рецидивний афтозний стоматит
CD	- кластери диференціації клітин
IFN	- інтерферони
Ig	- імуноглобуліни
IL	- інтерлейкіни
NK	- натуральні кілери
Th	- Т-хелпери
TNF	- фактор некрозу пухлин

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКУ УРАЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМ ДЕРМАТИТОМ (аналітичний огляд літератури)

Впродовж останнього десятиліття поширеність atopічного дерматиту (АД) в світі значно збільшилась, спостерігається тенденція до її подальшого зростання, від 5 до 30% популяції [1, 10, 21, 226], з вираженими віковими та генетичними особливостями. Захворювання характеризується хронічним запаленням шкіри, дисфункцією епідермального бар'єру з вираженими проявами ксерозу і часто слугує фоном для розвитку різноманітної супутньої патології, у тому числі ураження пародонта та слизової оболонки порожнини рота [46]. При цьому у третини пацієнтів при досягненні ними дорослого віку проблема набуває медико-соціального значення, адже захворювання персистує, тривалі рецидиви супроводжуються розширенням площі ураження шкіри та розвитком резистентності до лікування [53].

Провідну роль в патогенезі АД відіграють імунні порушення і фактори навколишнього середовища, а сам АД зазвичай розглядають як генетично детерміновану IgE-опосередковану реакцію гіпрчутливості уповільненого типу, яка формується під впливом різноманітних триггерних факторів [39].

#### **1.1. Атопічний дерматит: аспекти епідеміології, етіології та патогенезу**

Атопічний дерматит (АД) - хронічне запальне захворювання шкіри, що має генетичну схильність і складні механізми розвитку, які призводять до порушень імунної відповіді і появи певного симптомокомплексу, для якого характерні вікові особливості локалізації та морфології вогнищ запалення, а також болісний свербіж шкіри [52, 84, 189, 214]. За даними ВООЗ та Всесвітньої організації з алергії (World Allergy Organization; WAO) АД займає четверте місце серед соціально значущої клінічної патології і 50-60% у структурі алергічних захворювань [234]. Багатоцентровими дослідженнями встановлено, що майже 30% дитячого населення економічно розвинених країн страждає на АД, який персистує більш, ніж у 1/3 з них в дорослому віці [52], трансформуючись у 60-70% дорослих пацієнтів в екзему рук або професійні шкірні захворювання [143]. Відносно високий показник розповсюдженості АД відмічено в країнах Європейського регіону, Австралії, США, Японії (15-30% серед дітей, 2-3% серед дорослих), а найнижчий (5%) зареєстровано в Азії [61]. Ступінь тяжкості АД варіює від легкої або середньої (найчастіше) до важкої, якою страждають близько 10% дітей [59].



За останні роки відзначається різке зростання захворюваності на АД. Так, в країнах Європейського регіону в 6,6 рази за 30 років [84], в Україні на 3,6% за 10 років [11], у РФ в 1,9 рази за 5 років [87].

Для atopічних захворювань, до яких відносяться АД, бронхіальна астма, алергічний риніт / кон'юнктивіт (так звана atopічна тріада), характерні різні вікові терміни первинної маніфестації [224]. Atopічна тріада найчастіше дебютує з яскравих проявів АД, первинна маніфестація якого припадає на перші 5 років життя, однак, нерідким став пізній дебют захворювання серед дітей. У певної кількості дітей формується латентна сенсibilізація, яка реалізується у вигляді алергічних реакцій у віці 19-20 років [86, 224].

У якості етіологічних факторів АД розглядаються харчові та інгаляційні алергени [224]. Неалергенні подразники: харчові добавки, барвники одягу, перегрівання, сухе повітря) або посилюють вже наявну алергічну реакцію, або викликають запалення і симптоми дерматиту самостійно [39, 46,].

Експерти Європейської Академії Алергії і клінічної імунології (ЕААСІ) рекомендують класифікувати АД як алергічну (IgE-залежний АД, екзогенний, extrinsic) і неалергічну форми захворювання (IgE-незалежний АД, ендогенний, intrinsic). За основу даної класифікації обрано такий критерій atopії, як підвищення рівня сироваткового IgE, сенсibilізація до аеро- і / або харчових алергенів і / або коморбідні алергічний риніт і астма. У 70-80% хворих має місце алергічна форма захворювання (рівень сироваткового IgE може сягати 410000 Од), а у 20-30% - неалергічна форма, при якій вміст IgE-антитіл залишається нормальним [119]. Слід зазначити, що клінічна симптоматика за обох формах АД (екзематозні висипання, сухість шкіри, свербіж) практично не відрізняється одна від одної [52].

Удосконалення генетичних та імунологічних методів дослідження певних біомаркерів, а також вивчення тригерних факторів і особливостей імунної відповіді при АД дозволило досягти певного прогресу у розумінні механізмів розвитку захворювання. На сьогодні існує дві основні гіпотези патогенезу АД [23, 157]. Згідно з гіпотезою «Outside to Inside - зовні - всередину» порушення проникності епідермального бар'єру (ЕБ) і сухість шкіри є первинними у розвитку імунної відповіді при АД. Згідно з гіпотезою «Inside to Outside - всередині - назовні» порушення ЕБ при АД є вторинними і відбуваються внаслідок первинних порушень імунної відповіді. Обидві гіпотези характеризують АД як багатокомпонентне захворювання, а різні поєднання причинних факторів визначають клінічну картину захворювання. ЕБ - це складноорганізована система, що складається з двох частин (білкової і ліпідної), яка відповідає за бар'єрні функції і підтримання гомеостазу шкіри. Білкова частина здебільшого представлена корнеоцитами - роговими

лусочками (кератиноцити у фінальній стадії диференціювання), які пов'язані між собою десмосомами. В ході утворення корнеоцитів клітини зернистого шару виділяють вміст ламеллярних гранул у позаклітинний простір, де формується ламеллярний ліпідний матрикс, що обволікає корнеоцити [187]. Ламеллярний ліпідний матрикс є кристалічною субстанцією, що складається на 40% з керамідів, які відносяться до особливого класу сфінголіпідів, на 25% з холестерину і на 10-15% з вільних жирних кислот і ефірів холестерину. Таке співвідношення дозволяє рогового шару підтримувати нормальний ступінь гідратації шкіри і захищає її від проникнення водорозчинних речовин [186, 188]. Сталість товщини епідермісу і збереження інтегративної цілісності ЕБ, які потрібні для запобігання проникнення алергенів і подразників у глибше лежачі шари шкіри, підтримується шляхом балансу між проліферацією кератиноцитів базального шару і десквамацією корнеоцитів. Під час десквамації «коктейль» протеолітичних ферментів виділяється у позаклітинний простір рогового шару для полегшення руйнування корнеодесмосомальних контактів. Активність протеаз і, як наслідок, швидкість десквамації, контролюється рН-чутливими інгібіторами протеаз [128, 144].

Лімфоцитопатичний інгібітор (ЛЕКТИ) калікреїн-пов'язаних протеаз (КЛК5 і КЛК7) є особливо важливим рН-залежним регулятором десквамації, який разом з КЛК локалізується на межі рогового і зернистого шарів епідермісу, де рН близький до нейтральних значень. За цих умов ЛЕКТИ діє як потужний інгібітор по відношенню до обох: КЛК5 і КЛК7. При закисленні рН в області локалізації ЛЕКТИ його інгібіторний потенціал знижується, що сприяє процесу десквамації [1343, 1452]. Навпаки, нейтралізація рівня рН на поверхні шкіри супроводжується активацією серінових протеаз з подальшим руйнуванням корнеодесмосом, що призводить до утворення неповністю сформованих ламеллярної ліпідних мембран, затримки відновлення епідермального бар'єру і меншої його стійкості до впливу факторів [143]. Високий вміст перекисів ліпідів в сироватці крові хворих на АД характеризує ступінь окислювального стресу з найбільшим проявом у клітинах органів-мішеней (клітини шкіри), що виражається симптомами захворювання (еритема, свербіж, пухири) і відбивається на тяжкості шкірних ушкоджень зростанням коефіцієнта SCORAD [58].

Дослідження, які присвячені вивченню змін структури та функції шкірного бар'єру, дозволяють зробити наступний висновок. У дітей без спадкової схильності до порушення шкірного бар'єру (і розвитку АД), відразу після народження функція шкірного бар'єру лише трохи перевищує той поріг, за яким можлива маніфестація проявів АД [203]. У перший рік життя навіть незначні генетичні зміни можуть стати вирішальними, щоб порушення шкірного бар'єру сягнуло порогової величини, за якою можливий розвиток клінічних симптомів АД. По мірі дорослішання дитини стан

його шкіри поліпшується природним шляхом, внаслідок чого відбувається віддалення від порога, який є небезпечний в плані розвитку АД, і настає поліпшення захворювання. Ті діти, у яких АД спонтанно поліпшується до трьох років, зазвичай, мають легкий перебіг захворювання, що не супроводжується підвищенням рівня IgE (IgE - незалежний АД). Дана форма дерматиту асоційована зі змінами гена KLR7 [209]. При тяжкому перебігу АД спостерігаються зміни гена FLG, що асоційовані з важкими формами захворювання, які відбуваються з підвищенням рівня сироваткового IgE [112, 143]. У дітей, які є носіями мутацій гена FLG з втратою його функції, виникають важкі порушення шкірного бар'єру, яких достатньо, щоб АД персистувало після трьох років, та навіть у дорослому віці. Це пов'язано з тим, що поліпшення стану шкірного бар'єру, яке відбувається природним шляхом, є недостатнім, щоб подолати його тяжке порушення, викликане дефектом гена.

Основний імунопатологічний механізм розвитку АД полягає у двофазній зміні співвідношення Th1/Th2-лімфоцитів [157]. У гостру фазу захворювання під час впливу на шкіру хворого алергену відбувається активація антиген-презентуючих клітин - клітин Лангерганса (КЛ) та дендритних клітин (ДК), які інфільтрують епідерміс та несуть на своїй поверхні рецептори до IgE. Активовані КЛ ініціюють вивільнення хемокінів, міграцію їх та ДК-попередників у лімфатичні вузли, де, в свою чергу, відбувається активація Th2-лімфоцитів, що секретують прозапальні цитокіни алергічного запалення в шкірі: ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13. Останні є необхідними для перемикання синтезу імуноглобулінів на IgE-відповідь та експресії молекул міжклітинної адгезії, що визначають міграцію еозинофілів та мононуклеарів безпосередньо у вогнище запалення. ІЛ-13 також індукує активність низькоафінних рецепторів для IgE, і, подібно до ІЛ-5, подовжує життя еозинофілів та підвищує патологічну роль цих клітин у запальному процесі. Мононуклеари у хворих на АД відрізняються підвищеною активністю цАМФ-фосфодієстерази, що сприяє продукції ІЛ-4, ІЛ-10, простагландину E2 та IgE. Крім того, під час АД кератиноцити здатні продукувати ІЛ-7-подібний тимусний стромальний лімфопоетин (TSLP), який дає сигнал ДК активувати Т-клітини у напрямку Th2 [209]. TSLP-індуковані Th2-клітини продукують у великій кількості ІЛ-13, ІЛ-5, і під час стимуляції експресії TSLP рівень сироваткового IgE та еозинофілів значно зростає. Таким чином, у гострій фазі АД відбувається активація Th2-клітин, що призводить до надлишкової продукції ізо типу антитіл - IgE. При хронічному перебігу АД внаслідок постійного впливу екзогенних факторів, хронічного пошкодження шкірних покривів (свербіж, розчісування), вивільнення внутрішньоклітинних білків (діють як аутоантигени), запальний процес набуває хронічного перебігу, для якого є характерним переважання активності Th1-відповіді, тоді як кількість мРНК цитокінів Th2-профілю різко скорочується. Для

цього етапу є характерним підвищення синтезу ІЛ-12, ІЛ-8 та ІФН- $\gamma$ , які є маркерами хронічного запалення в шкірі [204]. З тяжкістю захворювання корелює підвищена продукція ІФН- $\gamma$  (відзначається у 80% хворих, але знижується під час успішного лікування) і збільшений вміст еозинофільного катіонного білка у пошкодженій шкірі та периферичній крові хворих на АД [23]. Таким чином, имунопатогенез АД характеризується, перш за все, не кількістю Т-хелперів та Т-супресорів, а зміною диференціювання Т-лімфоцитів та профілю їх цитокінової секреції.

У патогенезі АД беруть участь також Th17- та Th22-клітини, що продукують цитокіни ІЛ-17 та ІЛ-22, відповідно [39, 233]. Посилюючи експресію молекул адгезії на кератиноцитах, ІЛ-17, таким чином, підсилює адгезію Th17 та кератиноцитів, а також Т-клітинну цитотоксичність в результаті апоптозу кератиноцитів. Навпаки, Th22-клітини забезпечують не адгезію, а проліферацію та міграцію кератиноцитів, а за наявності запалення можуть сприяти посиленню імунної відповіді шляхом залучення цитокінів та хемокінів, що вивільняються кератиноцитами. Отримані докази участі аутоімунних механізмів у розвитку АД [142, 143]. Вважають, що ксероз, свербіж, дисгідроз, іхтіоз, бактеріальні та вірусні інфекції сприяють вивільненню з пошкодженої тканини та кератиноцитів аутоалергенів, що є тригером ІgE- або Т-клітинної відповіді. ІgE-антитіла до аутоантигенів можуть активувати ДК та індукувати проліферацію аутореактивних Т-клітин. Аутореактивне розвивається в перші роки життя дитини у вигляді сенсibilізації до харчових та респіраторних алергенів. Плісняви гриби *Malassezia spp.*, що колонізують шкіру хворих на АД, викликають сенсibilізацію до людської марганець залежної супероксиддисмутази через високу гомологічність до останньої. Така крос-сенсibilізація з появою алерген-специфічних ІgE до антигенів пліснявих грибів *Malassezia spp.* спостерігається у 30- 80% хворих на АД з локалізацією уражень в області голови, шиї та комірцевої області [146, 157].

Важливу роль у розвитку АД відводять дефекту гуморальної ланки вродженого імунітету шкіри, а саме, продукції антимікробних пептидів (АМП) -  $\beta$ -дефензинів, кателіцидинів, дерміцидіна, лактоферину, лізоциму, системи  $\alpha/\beta$  інтерферонів) [215]. Ці порушення лежать в основі підвищеної колонізації шкіри хворих на АД *S.aureus*, *Malassezia spp.*, *Candida spp.*, а також схильності до вірусної інфекції (*Herpes simplex virus*, *Molluscum contagiosum virus*, *Vaccinia virus*). Встановлено, що саме Th2 цитокіни пригнічують експресію  $\beta$ -дефензина 2, що дозволяє зрозуміти причину підвищеної колонізації шкіри при АД *S.aureus*, яка підтримує або загострює шкірний процес за рахунок секреції екзотоксину [74]. Активовані під впливом екзотоксину еозинофіли, макрофаги і КЛ, в свою чергу, активують кератиноцити до продукції ІЛ-1 і ФНП- $\alpha$ , які змінюють функцію рецепторів адгезивних молекул на ендотеліальних

клітинах і сприяють рециркуляції Т-клітин у шкіру. Активовані Т-лімфоцити шкіри можуть запускати апоптоз кератиноцитів через Fas-ліганд, експресія якого посилюється під впливом ІНФ- $\gamma$ , і кератиноцити стають чутливими до апоптозу. Взаємодія Fas-ліганда з рецептором CD95 розглядається як головний механізм пошкодження кератиноцитів Т-клітинами, з подальшим розвитком спонгіоза і акантоліза - характерних проявів АД. Існує чітка залежність між функціонуванням імунної системи, активністю місцевої імунної відповіді та станом кишкової мікрофлори. Особливе значення вона має у дітей раннього віку, оскільки їх становлення відбувається паралельно [8]. Грудне вигодовування малюків забезпечує колонізацію кишківника сапрофітною флорою, з суттєвою перевагою біфідумбактерії (80–90%), яка має імуногенні властивості: стимулює викид регуляторних клітин, зменшує викид Th2, збільшує кількість IgA продукуючих клітин, знижує проникність кишкової стінки.

Певне значення у патогенезі АД відіграють порушення нейровегетативної регуляції, що пояснюють хронічний перебіг захворювання навіть за відсутності експозиції етіологічно значущих алергенів.

Суттєва роль у патогенезі АД належить генетичним механізмам регуляції імуногенезу. Відомо близько 20 генів, пов'язаних з atopічною схильністю [29]. Посиленої уваги заслуговує ділянка на 5 хромосомі (5q 31-33), яка містить кластер генів Th2-імунної відповіді ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13. У деяких дослідженнях показана асоціація поліморфізмів в гені ІЛ-4 з АД [39, 153].

У дослідженні Kubo A. зі співавторами, (2012) [182] показана асоціація поліморфізмів промоторної ділянки гена FC $\epsilon$ RI, що кодує рецептор IgE, з підвищеним рівнем сироваткового IgE у хворих на АД. Поверхня шкіри переважної більшості хворих на АД колонізована *S. aureus* (більше 90%) завдяки TLR2 (толл- подібний рецептор 2) на кератиноцитах, що розпізнають різні компоненти бактерії. У свою чергу, пептидоглікани клітинної стінки *S. aureus* індукують продукцію кератиноцитами прозапальних цитокінів у вогнищах ураженої шкіри [115, 138]. Поліморфізми гена TLR2 у хворих на АД асоційовані з колонізацією шкіри *S. aureus*, а також зі ступенем тяжкості захворювання та підвищенням рівня сироваткового IgE [223].

Таким чином, етіопатогенетичний аналіз АД дозволяє висунути думку щодо ймовірної моделі розвитку захворювання, реалізація якого досягається шляхом поєднання аддитивного впливу генів, середовищних факторів ризику та імунологічних механізмів, що визначають можливість розвитку захворювання і тяжкість його перебігу. Прояви на шкірі atopічних реакцій нерідко супроводжуються патологічними змінами слизової оболонки та органів порожнини рота.

## **1.2. Клініко-функціональний стан слизової оболонки і органів порожнини рота при атопічному дерматиті**

Вплив алергічних процесів і, зокрема, АД на стан слизової оболонки і органів ротової порожнини є одною з актуальних проблем дитячої стоматології, тому що карієс зубів, хвороби пародонту, ураження слизової оболонки порожнини рота і АД найчастіше починається у дитячому віці.

Аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури дозволив оцінити стан вивчення клініко-функціональних особливостей ураження слизової оболонки і органів порожнини рота на тлі АД. Паралельно зі змінами на шкірі, у 54 % дітей спостерігаються захворювання на слизовій оболонці порожнини рота у вигляді афтозного стоматиту [85]. Результати проведеного на когорті білоруських дітей (3-15 років), хворих на АД, дослідження [94] показали, що перебіг АД у стадії загострення супроводжується різними змінами з боку слизової оболонки порожнини рота та червоної кайми губ. Атопічний хейліт, хронічні тріщини губ і кутів рота спостерігалися у 74% і 26% випадків, відповідно. Часто відзначалися сухість, лущення шкіри в куточках рота (38%) і сухість червоної кайми (35% обстежених дітей). У більшості пацієнтів (85%) при огляді слизової оболонки порожнини рота звертало на себе увагу наявність петехій в області слизової оболонки м'якого, твердого піднебіння, щік і сухість слизової оболонки (79%).

Також було виявлено дифузна помірна гіперемія слизової (59%) і набряклість у бічних ділянках (82%). У той же час, при огляді язика, відзначалися симптоми дифузійного обкладення білим нальотом (71%), десквамативного глоситу (38%), гіпертрофії грибоподібних сосочків (44%). Поряд з цим, реєструвалися набряк слизової язика (53%) і зміни смакової чутливості у 9% пацієнтів.

Більшості обстежених на АД дітей (79%) мали коморбідні стани: хронічні захворювання органів дихання у 12%, шлунково-кишкового тракту у вигляді хронічних гастритів, гастродуоденітів, колітів (56%), а також лікарська нестерпність у 32% дітей. За даними алергологічного анамнезу харчова нестерпність сформувалася у 65% обстежених дітей у віці до року на тлі грудного вигодовування, а обтяжений сімейний алергологічний анамнез зареєстровано у 88% випадків.

Для такої категорії стоматологічних хворих прояви атопічного хейліту і його рецидиви мають косметичні наслідки (зміна кольору, архітектоніки губ), порушують харчування дитини, перешкоджають санації порожнини рота. У деяких випадках можуть виникати психогенні розлади як результат появи ідеї «втрати своєї фізичної привабливості» [25, 46, 88, 94].

В основі патофізіологічної прогресії хвороб пародонта лежить активація як імунної системи, так і виробництво кисневих радикалів і пов'язаних із ними

метаболітів, збільшення яких може посилювати окисний стрес [13]. Окисний стрес призводить до молекулярного ушкодження внаслідок порушень балансу між оксидантами й антиоксидантами [100, 106]. Відомо, що цей дисбаланс відіграє важливу роль у патогенезі багатьох хронічних запальних хвороб, у тому числі хвороб атопічного маршу [112]. За даними науковців, у ротовій рідині пацієнтів із захворюванням пародонту знижується загальна потужність антиоксидантної системи, а також спостерігаються нижчі концентрації відновленого глутатіону в сироватці крові та рідини ясенної борозни [228]. В цьому контексті особливу зацікавленість викликає стан і залежність показників прооксидантно-антиоксидантного балансу ротової рідини у пацієнтів із захворюваннями пародонту на тлі атопічних хвороб. Дослідження [33] продемонструвало зміни прооксидантно-антиоксидантного балансу ротової рідини у дітей на тлі атопічних хвороб (АХ) - АД, бронхіальної астми, алергічного риніту - у бік активізації процесів вільнорадикального окислення, що створює сприятливі умови для розвитку патологічних змін у тканинах пародонта. У пацієнтів з хронічним гінгівітом на тлі АХ і пацієнтів з клінічно інтактними тканинами пародонта, у яких діагностовано АХ, концентрація продуктів вільнорадикального окислення у ротовій рідині (малонового діальдегіду, МДА) мала майже аналогічне значення і в 1,8 разів перевищувала показники пацієнтів з інтактними тканинами пародонта без супутньої патології (контрольна група). У пацієнтів з хронічним гінгівітом на тлі АХ рівень показників неферментативної ланки (глутатіону) і ферментативної ланки (каталази) антиоксидантного захисту був знижений в 1,8 та 1,7 разів за аналогічними показниками контрольної групи. Концентрації глутатіону і каталази були нижчими в 2,2 і 1,6 разів у пацієнтів без клінічних проявів гінгівіту, але з АХ, ніж у контрольній групі.

Важливим аспектом в стоматології є вплив алергічних процесів і, зокрема, АД на стан твердих тканин постійних зубів, оскільки АД частіше виникає в період закладки і формування постійних зубів і є найбільш поширеною патологією дитячого віку. У дослідженні Козлової Н.С. [31] показано, що у дітей з АД представлені всі форми системної гіоплазії емалі постійних зубів. У 54% обстежених дітей виявлена плямиста форма системної гіоплазії; практично з однаковою частотою (18% і 14%, відповідно) спостерігалися борозниста і чашоподібна форми гіоплазії. Ерозивна форма реєструвалася в одиничних випадках (2%), а змішана форма гіоплазії емалі зустрічалася в 11% дітей.

Поширеність карієсу у дітей з гіпопластичними дефектами емалі і АД в анамнезі становила 79%. Каріозні порожнини у 51% випадків локалізувалися на місці ураження емалі (поєднання гіоплазії з карієсом), а в 18% випадків карієс локалізувався у незмінних тканинах (карієс супроводжував гіпоплазію). У 10%

випадків відзначалося комбінування поєднаного і супутнього карієсу. Середні показники індексу інтенсивності карієсу у дітей з atopією збільшувалися з віком і були достовірно вище за групу дітей без atopії.

Дослідження, що проведене Сінгапурським національним університетом та Сінгапурським інститутом клінічної медицини [175], також дозволило виявити зв'язок між двома поширеними дитячими захворюваннями: АД і карієсом. В рамках дослідження було опитано близько 500 батьків протягом першого року життя їхньої дитини - на момент досягнення нею 3-х, 6-ти та 12-ти місяців. Результати дослідження показали, що діти, які демонстрували симптоми цього шкірного захворювання і чутливість до типових алергенів, піддавалися в 3 рази більшому ризику розвитку карієсу у віці 2-3 років, ніж немовлята без АД. За словами дослідників, можливим механізмом асоціації цих двох захворювань є загальний патогенетичний шлях, а саме, ектодермальні дефекти, що виникають на етапі формування тканин плоду («гіпотеза про структурний дефект»), оскільки ектодерма формує зубну емаль, епідерміс і ряд інших тканин. Для підтвердження своєї здогадки, геном-мішенню майбутніх досліджень вчені вважають *distal-less homeobox (Dlx-3) gene*, який відіграє важливу роль як у формуванні емалі, так і регуляції епідермального диференціювання.

Дослідження [172] робить спробу пояснити чому пацієнти з АД більш сприйнятливі до резорбції коренів зубів, ніж здорові люди, при застосуванні підвищеної ортодонтичної сили. На культурі людських клітин періодонтальної зв'язки продемонстровано значне збільшення експресії мРНК IL-17 у хворих з АД при підвищенні сили стиснення, в порівнянні зі здоровими особами, а клітини Th17, відповідно, розглядаються в якості агентів погіршення резорбції коренів.

Таким чином, аналіз спряженості АД і стоматологічних захворювань показав, що поширеність останніх залежить від наявності основного захворювання. При АД, як правило, спостерігаються зміни органів порожнини рота і слизової оболонки у вигляді обкладеного язика, сухості слизової оболонки, тріщин губ, ангулярного хейліту, гінгівіту, гіпоплазії емалі, симптомів карієсу з активізацією процесів вільнорадикального окислення і зниженням АМП у ротовій рідині. Підвищення ефективності ранньої діагностики, профілактики та лікування стоматологічних захворювань на тлі АД вимагає комплексних заходів з урахуванням системних змін, що відбуваються в організмі даної категорії пацієнтів.

### **1.3. Антимікробні пептиди та їх роль у патогенезі ушкоджень органів ротової порожнини при atopічному дерматиті у дітей**

Одним з маловідомих до сьогодні компонентів системи вродженого імунітету є антимікробні пептиди (АМП), які на даний час дослідники розглядають як природні



ендогенні антибіотики [169]. Саме антибактеріальний вплив є критерієм, за яким до однієї групи включають різноманітні за структурою пептиди різних тканин організму, які контактують з навколишнім середовищем: шкіри, слизових оболонок, шлунково-кишкового тракту, сечовидільної та статеві систем [165]. На даний час відомо, що водночас із антимікробною дією, антимікробні пептиди опосередковують взаємодію двох основних імунного захисту організму – вродженого та набутого [166], а саме за участі антимікробних пептидів їх активація та координація сприяє більш ефективному розпізнаванню та знищенню патогенів [169]. На даний час описано понад 800 таких пептидів, впродовж останніх десятиліть антимікробні пептиди ретельно вивчають і з точки зору патогенезу природного захисту організму, і з точки зору використання у створенні нових лікарських засобів [158].

У людини виявлено три родини пептидів-антибіотиків – дефензини, кателіцидини та гістатини. Відомі також інші антимікробні пептиди: азуроцирин, гістатин, аденомедулин, дермоцидин тощо [158]. У шкірі та слизових людини виявлено понад двадцять антимікробних пептидів. Кератиноцити, клітини дериватів шкіри, епітелій слизової оболонки порожнини рота синтезують не менш десяти пептидів цієї групи [163]. Приблизно стільки ж винайдено у клітинах, що інфільтрують шкіру – у нейтрофілах, тучних клітинах, макрофагах та природних кіллерах. Спроможність знищувати патогенні мікроорганізми притаманна пептидам із різними хіміко-біологічними властивостями – інгібіторам протеїназ, нейропептидам, хемокінам засобів [164]. Найбільш вивченими є дві родини антимікробних пептидів людини – дефензини та кателіцидини. Це катіонні білки, оскільки поверхневий заряд цих пептидів позитивний. Завдячуючи катіонним властивостям антимікробні пептиди порушують цілісність негативно зарядженої мембрани мікробів, грибів та вірусів та спричиняють інгібуючий вплив на внутрішньоклітинні функції патогенного організму [9, 24].

У 1980 році Lehner із співробітниками виділив з альвеолярних макрофагів кроля антимікробні пептиди, які назвав дефензинами, і надалі було визначено, що це явище притаманне іншим ссавцям, а також людині [34, 35]. Перші  $\alpha$ -дефензини людини були виділені у 1980 році з азурофільних гранул нейтрофілів, які є головним депо чотирьох  $\alpha$ -дефензинів. Звідти їх назва - human neutrophils peptides (HNP), пептиди нейтрофілів людини, кожному присвоїли порядкові номери. У 1992 та 1993 роках у клітинах Пеннета були винайдені ще два дефензини (Human neutrophils defensin 5и 6 – HD5 и HD6) [11].

У 1994 році R.Gallo виявив катіонний пептид із молекулярною масою 1,8 кДа з групи кателіцидинів hCAP-18(human cationic antimicrobial protein), від якого під впливом протеаз відщеплюється пептид із 37 амінокислотами. У шкірі здорової

людини вони практично не виробляються, але їх активний синтез починається у випадку розвитку інфекцій [110, 120].

Кателіцидин (LL-37) – це єдиний відомий людський антимікробний пептид, який зберігається в специфічних гранулах нейтрофілів, може бути виявлений у лімфоцитах і моноцитах, у ділянках мікробної інфекції [130]. Кателіцидин проявляє антимікробну активність і проти грам(-), і проти грам(+) бактерій, грибів, деяких вірусів. LL-37 може зв'язувати ЛПС і нейтралізувати його здатність індукувати ендотоксичний шок. Цей пептид є важливим чинником реепітелізації ран, також була показана його ангіогенна активність *in vivo* й *in vitro*. Більше того, LL-37 функціонує в ролі хемотаксичного агента для нейтрофілів, моноцитів і Т-клітин. Недостатність LL-37 у ротовій рідині пацієнтів узгоджується з наявністю захворювань тканин пародонта [119].

*Дефензини.* Дефензини – невеликі катіонні пептиди, зазвичай містять від 34 до 47 амінокислотних залишків, серед них від 6 до 8 залишків цистеїну, які створюють дисульфідні містки [129, 135]. Наявність дисульфідних зв'язків забезпечує збереження стійкості молекул дефензинів до численних лейкоцитарних мікробних протеїназ та збереження антибіотичних властивостей у вогнищі запалення та тканинної деструкції. Дефензини являють собою амфипатичні молекули, тобто гідрофільні та гідрофобні ділянки молекули чітко відокремлені одна від одної. Ця властивість полегшує зв'язування та вбудову їх до фосфоліпідного шару мікроорганізмів [186]. Вони проявляють мікробицидну активність по відношенню до грибів, бактерій та оболонкових вірусів [188]. На підставі молекулярної структури дефензини поділяють на 3 класи:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\theta$ . На даний час у людини відомо шість  $\alpha$ - дефензинів: HNP-1, HNP-2, HNP-3, HNP-4, HD-5, HD -6; шість  $\beta$ -дефензинів: HBD-1, HBD-2, HBD-3, HBD-4, HBD-5, HBD-6. Щодо класу  $\theta$ , то ця група досліджена недостатньо, виявлені тільки у лейкоцитах приматів [136, 189].

Відомо, що  $\alpha$  - дефензини – це ланцюжок з 29-36 залишків амінокислот, які містять три дисульфідні містки у положеннях 1-6, 2-4 та 3-5. Ці конгломерати складають 30-50% від загального вмісту білка азурофільних гранул нейтрофілів та 99% від усіх дефензинів клітини [239] Важливо, що  $\alpha$ -дефензини виявлені у НК клітинах, В-лімфоцитах, Т-лімфоцитах, моноцитах, макрофагах та клітинах епітелію, у тому числі, ротової порожнини [136, 187]. Вони синтезуються нейтрофілами, що дозволяє розглядати їх як специфічні клітинні маркери цих клітин. Активація нейтрофілів при інфекційних та запальних процесах призводить до швидкого визволення дефензинів [187], які, у свою чергу, надалі виявляються у плазмі та інших рідинах організму, зокрема, ротовій рідині [35].

У нормальній плазмі виявляється достатньо низький рівень дефензинів (від невизначених величин до 50-100 нг/мл), однак в умовах сепсису, наприклад, вміст дефензинів може зростати до 10 мг/мл та вище [119]. Окрім мікробіцидної дії  $\alpha$ -дефензини проявляють також хемотаксичну, імуномодельную та цитотоксичну активність, що відіграє суттєву роль у механізмах загального захисту організму та розвитку процесів запалення [130]. Нещодавно було відкрито антивірусну активність деяких  $\alpha$ -дефензинів [189].

Щодо  $\beta$ -дефензинів, вони продукуються клітинами покровних тканин, кератиноцитами, на епітелії легенів, шлунково-кишкового тракту, зокрема, порожнини рота, репродуктивного тракту;  $\beta$ -дефензини являють собою ланцюг з 29- 45 амінокислотних залишків, які містять три дисульфідні містки у 1-5, 2-4 та 3-6 положеннях. Для цих сполук є характерним високий вміст основних амінокислот (аргініну, лізину, гістидину), що надає їх молекулі позитивного заряду [240]. Їх антимікробна активність підтримується властивостями хемоаттрактантів для Т-лімфоцитів та незрілих дендритних клітин, сприяє виробленню гістаміну та простагландину D2 у тучних клітинах, що, вірогідно, може відігравати певну роль у розвитку алергічних реакцій [35]. Слід зазначити, що проти дефензинів практично не розвивається бактеріальна резистентність, оскільки основою ефективності їх дії є гідрофобність клітинної мембрани та унікальний склад бактеріальних фосфоліпідів [130].

*Кателіцидини.* Кателіцидини (LL-37) – родина антимікробних білків, головним чином виявлені у пероксидаза-негативних гранулах нейтрофілів, а також в клітинах епітелію. Розміри варіюють від 12 до 80 амінокислотних залишків. Найбільш поширені антимікробні пептиди, які належать до групи лінійних пептидів, містять 23-37 амінокислотних залишків. Інші члени цієї родини містять низку невеликих (12-18 залишків) молекул,  $\alpha$ -спіральної структури, що стабілізована однією або двома дисульфідними містками [120]. Важливо відмітити, що LL-37 були виявлені у плоскоклітинному епітелії слизової порожнини рота та стравоходу [130]. На теперішній час єдиним ідентифікованим кателіцидином є катіонний антимікробний білок людини (hCAP) 18; він також присутній у субпопуляціях лімфоцитів та моноцитів, у сквамозному епітелії (порожнини рота, язика, стравоходу, статевих органів, епітелії легень, кератиноцитах під час запальних шкірних захворювань [130, 136].

Було доведено, що антибактеріальний С-термінальний hCAP18, LL-37 (37 амінокислот) виявляє антимікробну активність як про грам(-), так і проти грам (+) бактерій. [35, 46]. Також показано, що кателіцидин спричиняє синергічний антибактеріальний ефект із дефензинами. Наприклад, недостатність LL-37 у слині

узгоджується із наявним захворюванням пародонта у пацієнтів із хворобою R. Kostman - генетично детермінованим агранулоцитозом [35].

Визначено, що в нормі вміст LL-37 у плазмі становить 1,2-1,8 нг/мл. під час інфекційних захворювань концентрація цього білку зростає. Відомо, що хворі на atopічний дерматит із дефіцитом експресії кателіцидину частіше страждають на вакцинальну екзему [108].

*Механізм дії антимікробних пептидів.* Відомі два основні типи впливу АМП на клітини: інгібування метаболічних процесів та порушення цілісності клітинної мембрани. Більшість антимікробних пептидів викликають загибель за другим типом. У своїй переважній більшості АМП – полікатіони та спроможні формувати амфипатичні структури, у яких гідрофільні та гідрофобні ділянки чітко відокремлені одна від одної. Ці властивості забезпечують зв'язування та інкорпорації антимікробних пептидів у фосфоліпідний бішар клітинної мембрани мікроорганізмів [35, 110]. Антимікробні поліпептиди в процесі взаємодії з клітинною стінкою викликають втрату мембранної цілісності. У Грам(-) бактерій клітинна стінка складається із зовнішньої ліпосахаридної мембрани, взаємодія з АМП призводить до її розтягнення та зсуву іонів  $Ca^{2+}$  та  $Mg^{2+}$ , які в нормі стабілізують структуру зовнішньої мембрани. У Грам(+) бактерій зовнішня мембрана відсутня, однак пептидоглікановий шар розвинений значно сильніше, і АМП взаємодіють із тейхоєвими кислотами та карбоксильними групами амінокислот, які присутні на зовнішньому шарі пептидоглікану [189]. Це призводить до порушення цілісності мембрани, зміни енергетичного градієнту та збільшення ушкодження мембрани, що в свою чергу призводить до лізису бактерії [116]. Утворення іонних каналів, трансмембранних пор та великих мембранних проривів таки призводить до лізису мікробних клітин, цього ще недостатньо для досягнення повного мікробицидного ефекту. Існують ще й внутрішньоклітинні мішені для антимікробних пептидів. Так, зокрема, HNP-3 інгібує синтез нуклеїнових кислот та синтез протеїнів, ністатини інгібують активність ензимів, впливають на мітохондрії. Отже, механізм бактерицидної дії АМП передбачає (за Beverly A. Dale, 2005) [116] наступні етапи:

- 1) Початкову електростатичну, гідрофобну та іншу біофізичну та біохімічну взаємодію АМП з мембраною клітини-мішені.
- 2) Конформаційно-фазовий перехід АМП до мембрани клітини-мішені.
- 3) Акумуляція порогових концентрацій АМП, які призводять до активації та розширення антимікробної активності.
- 4) Швидке або пролонговане мембранне ушкодження, що призводить до пермеабілізації, деполаризації та пов'язаних із цим порушень, які можуть викликати пряму та непряму дисфункцію клітин.

- 5) Проникнення пептидів всередину клітини та інгібіція внутрішньоклітинних мішеней, активування аутолітичних ензимів.

Антимікробні пептиди спричиняють безпосередній вплив на ефекторні ланки запального процесу;  $\beta$ -дефензини та LL-37 індують синтез інтерлейкінів IL-6, IL та хемокинів у кератиноцитах, що викликає мобілізацію нейтрофілів, моноцитів, T-клітин та тучних клітин. Останні за впливу LL-37 дегранулюють та вивільняють медіатори, у тому числі гістамін.

Існує і зворотній зв'язок – медіатори запалення впливають на продукцію антимікробних пептидів. Показано, що гістамін збільшує продукцію HBD2 кератиноцитами [198]. Nomura та співт. (2013) свідчать, що на цей процес спричиняють певний вплив і протизапальні цитокіни [193]. Руйнувати мембрани клітин організму із наступним некрозом здатні високі концентрації АМП. Таким ефектом володіє LL-37 у високих концентраціях [116].

*Антимікробні пептиди порожнини рота.* У порожнині рота АМП відіграють ключову роль щодо підтримки здоров'я. Це обумовлено відомими бар'єрними властивостями СОПР як авангардом захисту внутрішнього середовища від безлічі видів мікроорганізмів. Останніми роками були проведені низки досліджень щодо ролі дефензинів, кателіцидинів, гістатину та інших АМП у підтримці гомеостазу ротової порожнини, а також у профілактиці бактеріальних, грибкових та вірусних інфекцій. Головною перевагою антимікробних поліпептидів вважають те, що вони можуть працювати швидко проти декількох видів бактерій [35]. Окрім того, вони синергічні у своїй дії з іншими протимікробними факторами слини, стимулюють набутий імунітет та сприяють підвищенню продукції IgA, IgG [116], перешкоджають утворенню мікробної плівки на поверхні зубу. Останній факт свідчить про анти каріозну ефективність АМП у своїй взаємодії із традиційним карієс-патогеном *S.mutans*.

Кателіцидин виробляється у ацинарних клітинах підщелепної залози, піднебінних малих залозах, а також в епітелії язика, слизової оболонки піднебіння, щік [35]. Значна кількість АМП знаходиться у нестимульованій слині – ротовій рідині, куди вони потрапляють з протоків слинних залоз, нейтрофілів, ясеневі рідини. За даними Renchuan Tao, Beverly A Dale et all (2005) [116], низький рівень дефензинів сприяє підвищеній сприйнятливості індивідууму до карієсу, а зменшення експресії LL-37 призводить до виникнення захворювань пародонта [172] За цими ж даними, середній рівень  $\alpha$ -дефензинів у слині здорових дітей був вище, ніж у дітей з карієсом, однак статистичної достовірності автором не було виявлено [35]. Було висловлено думку, що антимікробна дія HPN 1-4 обумовлена синергізмом з іншими АМП порожнини рота та здатністю  $\alpha$ -дефензинів порушувати ліпополісахаридний шар

мембрани клітин бактерій[213, 214]. Разом з тим, на даному етапі дослідження АМП порожнини рота у дітей немає чітких даних щодо рівня концентрації АМП в ротовій рідині. Так, для НРН 1-3 показники коливаються від 0,24 до 0,9 нг/мл, середнє значення 0,89 нг/мл. Водночас, для LL-37 ці значення – від 1,1 до 4,83 нг/мл, при середньому значенні 3,07 нг/мл [116].

Результати досліджень останніх років довели, що дефекти експресії або функціонування АМП можуть пояснити деякі аспекти патогенезу самих різних захворювань людини, у тому числі, atopічного дерматиту, карієсу, хронічних тонзилітів тощо.

Певну роль у формуванні патології порожнини рота відіграють АМП, оскільки захист епітеліальних поверхонь від мікроорганізмів залежить від їх експресії. Основні класи АМП експресуються як у епітелії шкіри, так і у ротовій порожнині (слині і епітелії) [11].

Дослідження ролі АМП (кателіцидіна і альфа-дефензини) у формуванні патології порожнини рота у 98 пацієнтів (6-18 років) з АД різного ступеня тяжкості (43% - важкий АД, 20% - середньотяжкий перебіг АД) виявило наступні результати [33]. Концентрація АМП у слині дітей, які страждали на карієс різної інтенсивності, залежала від наявності у них АД. У дітей без atopії рівень кателіцидіна при високій і середній інтенсивності карієсу був вищий, ніж при легкому перебігу процесу, тоді як рівень альфа-дефензинів не залежав від інтенсивності каріозного процесу. У дітей з АД концентрація кателіцидіна і альфа-дефензинів у слині знижувалася при наростанні інтенсивності карієсу.

Рівень кателіцидіна у слині дітей з АД знижувався при наявності гінгівіту, а концентрація альфа-дефензинів у ротовій рідині не залежала від наявності запального захворювання пародонту. Концентрація кателіцидіна у слині дітей з АД залежала від спектра сенсibiliзації, а саме, при наявності харчової алергії рівень останнього у ротовій рідині був значно знижений у порівнянні з дітьми без atopії. Рівень  $\alpha$  - дефензинів у слині дітей з АД не залежив від спектра сенсibiliзації.

Разом з тим, у розвитку atopічного дерматиту інфекційний фактор має відоме значення [165]. Доведено, що саме *S. aureus* [35, 54] и *Malassezia sympodiali* значною мірою впливають на розвиток та особливості клінічних проявів захворювання. Тому недостатній експресії антимікробних пептидів, зокрема, кателіцидину LL-37 приділяють підвищену увагу [40, 42].

Таблиця 1.1. - Антимікробні пептиди порожнини рота (Beverly A.Dale, 2005) [116].

Антимікробні пептиди	Місце експресії	Роль, мікроорганізми-мішені
HPN 1-4 ( $\alpha$ -дефензини)	Нейтрофіли (азурофільні гранулоцити) Ясенева борозна Місце запалення	Антибактеріальна Фунгіцидна Противірусна <i>C. albicans</i> , <i>S.mutans</i> ВІЛ
LL-37 (кателіцидин)	Нейтрофіли Ясенева борозна Слина (ротова рідина)	Переважно антибактеріальна <i>S.mutans</i> , <i>F. nucleatum</i> , <i>A.actinomycetemcomitans</i> <i>Capnocytophaga sputigena</i>
$\beta$ -дефензини	Епітеліальні клітини слизової оболонки щік, язика, ясен, піднебіння	Антибактеріальна <i>S. mutans</i> , <i>F. nucleatum</i>
Гістатин	Епітелій СОПР	Фунгіцидна <i>C. albicans</i>

Цей факт розглядається в якості однієї з провідних ланок патогенезу atopічного дерматиту, хоча наявність перманентного подразнення шкіри внаслідок зуду, приєднання вторинної інфекції передбачали, на думку деяких дослідників, компенсаторно високий рівень продукції LL-37 [84]. Однак, сучасні методи дослідження з використанням кількісної ПЛР при різних формах АД виявили значне зниження рівнів мРНК HBD2 и мРНК LL-37 [30, 31] та мРНК HBD3. Це надало підстави вважати, що недостатня продукція АМП ушкодженою шкірою обумовлена Th2-спрямованістю цитокинової відповіді. Остання, разом з підвищенням рівня IgE та еозінофілією, характеризується підвищеною експресією IL-4, IL-10 и IL-13. Високі рівні IL-4 та IL-13 обумовлюють нечутливість кератиноцитів до стимуляції фактором некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та  $\gamma$ -інтерфероном ( $\gamma$ -ІНФ) [37, 55, 85], а також пригнічують експресію відповідних генів. Внаслідок цих процесів знижується продукція HBD2, HBD3 та LL-37. В умовах культури шкіри обробка специфічними антитілами, що нейтралізують IL-10 (анти-IL-10), підвищує виділення ФНП- $\alpha$  та  $\gamma$ -ІНФ мононуклеарними клітинами хворих на atopічний дерматит і навпаки, нейтралізація анти-IL-10 сприяє зростанню експресії HBD2 и LL-37 клітинами хворих на АД [58, 59, 65]. Отже, опосередковане дефіцитом LL-37, HBD2 та HBD3 зниження антистафілококкової активності є одним з механізмів колонізації на шкірі *S. aureus* за

умов алергічного запалення. За даними [58, 59], показник колонізації у пошкодженій шкірі сягає 90% на відміну від осіб із здоровою шкірою (5%). Змінюється і характер колонізації. Спостерігається значне збільшення кількості мікробів у пошкоджених ділянках шкіри хворих на АД: у проміжках між кератиноцитами верхніх шарів епідермісу з'являються колонії *S. aureus*, що збільшує кількість мікроорганізмів у геометричній прогресії [52, 54]. Важливо, що чинником цього перш за все вбачають недостатність експресії антимікробних пептидів, а не особливі патогенні властивості *S. aureus* [56, 99]. Так, поєднання HBD2 та LL-37 у концентраціях, що відповідають рівню цих антимікробних пептидів при псоріазі, призводило у культурі клітин кератиноцитів людини до загибелі *S. aureus*, отриманого зі шкіри хворих на atopічний дерматит. Поєднання цих же антимікробних пептидів у концентраціях, притаманних пацієнтам з atopічним дерматитом, було не в змозі знищити *S. aureus*. У свою чергу, протеази та токсини, що продукують *S. aureus*, впливають на вже синтезовані антимікробні пептиди. Зокрема, ауреолізін, що з класу метолапротеїназ, інактивує LL-37 [61, 97].

Наявні дані про первинну недостатність синтезу антимікробних пептидів у хворих на АД, а саме протеїнів HBD2, HBD3 та кателіцидину [70, 74, 75, 78, 80]. Ці ж дослідники вважають, що інфікуванню шкіри сприяє Th2-цитокіновий профіль алергічного запалення, водночас, підвищення рівнів антимікробних пептидів притаманне Th1-цитокіновому профілю, який характеризується високою експресією прозапальних цитокінів – ФНП- $\alpha$ , IL-1, IL-1 $\beta$ , IL-6,  $\gamma$ -ІНФ. Також наведені дані про можливий вплив Th-1 та Th-2 профілей цитокінів на експресію генів, що визначають формування бар'єрної функції шкіри та слизових оболонок із ланцюгом вроджених імунних реакцій з наступними фенотиповими розбіжностями за нозологічними формами хронічних запальних захворювань [100].

Вірогідним розглядається зв'язок базового рівня продукції пептиду, обумовленої алергічним запаленням, коли індуктором продукції АМП виступає антимікробна активність, із процесами реепітелізації та за живлення ушкоджених ділянок [54, 79].

На окрему увагу, з огляду на мету та завдання нашого дослідження, заслуговують малочисленні роботи щодо рівня антимікробних пептидів у слині дітей з різним ступенем санації порожнини рота [35, 76]. Залищається відкритим питання зміни концентрації АМП у ротовій рідині дітей різних вікових груп. Не досліджені відмінності експресії АМП у дітей з atopічним дерматитом, тим більше, із різним типом Ig-E-опосередкованої сенсibiliзації.

Отже, ці питання формують актуальність нашого дослідження та перспективи використання АМП як маркерів імунологічної реактивності у дітей із atopічним



дерматитом за умов ушкодження слизової оболонки порожнини рота, прогнозування їх перебігу та планування патогенетично спрямованих профілактичних заходів.

#### **1.4. Ендогенна інтоксикація: методи виявлення та усунення у хворих з ураженнями пародонта та слизової оболонки порожнини рота**

Проблема ендогенної інтоксикації внаслідок дії токсичних речовин та їх метаболітів, у першу чергу, на судинне русло, рецепторний апарат клітин тощо традиційно достатньо широко висвітлюється у сфері наукових інтересів спеціалістів різних напрямків [9, 19]. Синдром ендогенної інтоксикації може бути результатом значного антигенного навантаження, специфічних та неспецифічних біохімічних реакцій, порушення фізіологічних процесів анаболізму та катаболізму, що в сукупності з клінічними проявами формує ендотоксикаційний синдром [9, 12, 68]. В нормі (у здорових осіб) він, як правило компенсується, а при різних порушеннях може певною мірою визначати, загострювати та ускладнювати перебіг основного захворювання [9, 42, 78]. Розвиток хроніосепсису можливий при тривалому впливі навіть малими дозами токсинів [27]. При цьому хронічна ендогенна інтоксикація, супроводжуючи найрізноманітніші види порушень, одночасно може виступати як самостійний та визначальний фактор [11, 64]. Є дані про здатність ендотоксинів, що циркулюють в крові, блокувати рецепторний апарат клітин та призводити до фармакорезистентності [47, 90]. Досліджуються питання рівня показників ендогенної інтоксикації в нормі та в різних вікових групах; взаємозв'язок із ступенем функціональної активності детоксикуючих систем організму [62, 76].

Одним з джерел аутоенсибілізації організму є захворювання токсико- та інфекційно-алергічної природи, до яких певною мірою можна віднести атопічний дерматит. Особливістю патогенезу даного захворювання, як було розглянуто у підрозділі 1.1, є висока вірулентність та токсичність різноманітної супутньої мікрофлори, що активується при зниженні реактивності організму людини та спричиняє патоморфоз розгорнутої клініки захворювання. Біологічно активні речовини та токсини, що активують каскад реакцій з вивільненням вільних радикалів, протеолітичних ферментів, цитокінів тощо спричиняють алергічно-запальне ураження тканин слизової оболонки порожнини рота [25]. Одночасно ці патологічні метаболіти реалізують свій вплив і на рівні різних органів та систем макроорганізму [61]. Вони здатні індукувати лізис білкових структур клітин нервової системи, печінки, міокарду тощо. Доведено патогенетичний зв'язок ряду загальних захворювань (ендокардит, міокардит, інфекційний поліартрит, невралгії, мігрень, розвиток патології в нирках, легенях, цереброваскулярних процесів і ін.) зі стоматогенними вогнищами [32]. Вплив хронічної інфекції на функцію різних органів і систем різнобічний. Це алергізація з підвищенням судинної проникності, вплив на

центральну нервову систему, ендокринні органи та процеси обміну, рефлекторні порушення, бактеріємія. Зміни реактивності організму при вогнищевій інфекції на даний час більшість клініцистів пов'язують з певними імунологічними порушеннями. Тривале існування локального вогнища інфекції супроводжується підвищеною чутливістю організму – сенсibiliзацією до дії того чи іншого подразника [11, 32, 94].

Наведені дані спонукають до опрацювання питання ролі ендогенної інтоксикації, насамперед, бактеріальної природи, у формуванні каскаду уражень органів порожнини рота, а саме слизової оболонки, у дітей з atopічним дерматитом.

Розроблені загальні підходи до виявлення ендогенної інтоксикації, виділені класи ендотоксинів, показана їх мембрано-деструктивна та імуномодельюча роль [94]. Проте, значно менша увага приділяється розробці заходів для виявлення прихованої токсемії, що створює погіршуючу дію на перебіг патологічного процесу. Водночас, вчасне виявлення ендогенної інтоксикації та її адекватна корекція дозволили би попередити розвиток системного синдрому та уникнути багатьох його негативних наслідків. Відомо, що основні біохімічні та фізіологічні реакції організму здійснюються на рівні: навколоклітинне середовище, клітина, клітинні рецептори мембран органів (печінка, нирки) та систем (нервова, імунна, сполучна тканина та ін.). При цьому зміни в слизовій оболонці порожнини рота, шкірі, які є поліфункціональною системою, набувають важливого значення. В результаті пошкодження, коли порушуються бар'єрна, захисна, трофічна та опорно-утримуюча функції СОПР, вона стає вогнищем формування токсичних метаболітів. Долаючи міжклітинні та міжтканинні бар'єри та включаючись в нормальний метаболізм організму, ендотоксини призводять до розбалансування гомеостатичних процесів та сприяють погіршенню негативних змін в організмі.

Незважаючи на існування цілого ряду клінічних симптомів, які є результатом тривалого функціонування органів та систем в умовах ендогенної інтоксикації, діагностика її при хронічних патологічних станах є ускладненою. Для захворювань з хронічним перебігом характерна гіпоергічна запальна реакція та відсутність яскравих клінічних проявів захворювання [11, 57]. Зокрема, проведені раніше дослідження показали, що, наприклад, при пародонтиті хронічного перебігу утворення токсинів не має лавиноподібного характеру та основні ознаки ендогенної інтоксикації менше виражені, порівняно з гострими процесами (хірургічні, сепсис, нефропатії тощо), маскуючись млявим перебігом запального процесу. При цьому, клінічна ситуація може виглядати досить позитивно, в тому числі щодо проведення хірургічного лікування. Між тим, такі хворі відносяться до групи з несприятливим клінічним прогнозом та вимагають розробки нових підходів до діагностики та лікування.

Визначення ступеня ендогенної інтоксикації необхідне для оцінки прогнозу лікування, перебігу запального процесу та можливості розвитку ускладнень.

На даний час існують різноманітні способи виявлення ендогенної інтоксикації за допомогою гематологічних, біохімічних, біофізичних, мікробіологічних, імунологічних методів та методів біологічного тестування [62]. Однак, дані методики вимагають проведення венепункції або артеріально-венозної пункції. Інвазивність способів створює небезпеку трансфузійного зараження хворого, а також інших проблем, пов'язаних з проведенням забору крові для дослідження, ускладнює проведення контрольних досліджень на етапах лікування. Отже, ці методи добре зарекомендували себе в клініці внутрішніх хвороб, проте необхідність проведення багаторазової венепункції обмежує їх застосування у стоматологічних хворих і тим більше – у дітей.

За даними літератури, одним із високоінформативних та перспективних способів оцінки рівня ендогенної інтоксикації є визначення так званих «молекул середньої маси» (МСМ) [11, 42]. Доведено, що найбільший токсичний ефект пов'язаний саме з фракцією «середньомолекулярних пептидів» - речовин білкової природи з молекулярною масою від 300 до 5000 дальтон. МСМ утворюються при запальних процесах в тканинах та біологічних рідинах та шляхом впливу на клітинному та молекулярному рівні обумовлюють гемоліз еритроцитів, порушують синтез та розпад молекул АТФ, синтез білку та ін.

Істотна особливість даних сполук полягає в їх значній біологічній активності. МСМ не тільки є маркером ендоінтоксикації, також вони погіршують перебіг патологічного процесу, набуваючи роль вторинних токсинів, впливають на життєдіяльність всіх систем та органів. До теперішнього часу достатньо детально вивчена біологічна дія МСМ. Багато з них мають нейротоксичну активність, пригнічують процеси біосинтезу білку, активність ряду ферментів, роз'єднують процеси окислення та фосфорилування, порушують механізми регуляції синтезу аденілових нуклеотидів, змінюють транспорт іонів через мембрани, еритропоез, фагоцитоз, мікроциркуляцію, лімфодинаміку, викликають стан вторинної імунодепресії. МСМ здатні з'єднуватись та блокувати рецептори будь - якої клітини, неадекватно впливаючи на її метаболізм та функції. Показана можливість впливу МСМ на тонус гладком'язових клітин, на трансваскулярний транспорт. Ці речовини можуть взаємодіяти з компонентами систем гемостазу [42].

При різних патологічних станах в біологічних рідинах (кров, слина, сеча) встановлене підвищення рівня МСМ. Існують дані, що на ранній стадії розвитку ендогенної інтоксикації рівень молекул середньої маси збільшується порівняно з

нормою в середньому на 20-30 %, в розпалі - на 100-200 %, пізній стадії - на 300- 400%. [50].

Методи, що визначають МСМ досить різноманітні: ультрафільтрація крізь мембрани, що мають суворо визначений розмір пор; гель-фільтрація на різних носіях; рідинна хроматографія під високим тиском; спектрометрія пулу середньомолекулярних пептидів та олігопептидів, що залишаються в розчині після осадження крупномолекулярних білків [73]. Високоінформаційними тестами оцінки токсемії на даний час є визначення речовин середньої та низькомолекулярної маси шляхом прямої спектрометрії депротейнізованого супернатата крові, отриманого після осадження білку розчином трихлоруксусної кислоти при довжинах 254 нм та 280 нм [42, 79]. Запропоновані неінвазивні методи визначення МСМ, зокрема, у ротовій рідині [16]. На даний час визначення середньомолекулярних пептидів є загально визнаним критерієм оцінки рівня ендогенної інтоксикації. Саме такий метод вдало апробований у недавніх дослідженнях Денисової М.Т. (2019), яка застосувала його у хворих із герпес-асоційованою БЕЕ [19].

Визначення ступеню ендогенної інтоксикації у дітей із atopічним дерматитом є перспективним з огляду на можливість визначення у них клініко-лабораторних кореляцій перебігу уражень СОПР та планування патогенетично спрямованих методів корекції виявлених порушень.

Явища ендогенної інтоксикації безперечно потребують використання методів детоксикації, і таким сучасним та ефективним методом є сорбційна терапія. Провідне місце в цьому сенсі посідають препарати на основі наносорбентів, які здатні швидко зв'язувати і виводити з організму токсичні речовини ендо- та екзогенного походження, патогени, мікроорганізми і віруси [63]. Сорбенти не викликають в організмі алергічних і пірогенних реакцій. Вони здатні підвищувати рН середовища, депонувати лікарські засоби з наступним їх виділенням і чинять каталітичну, ензимоподібну, імуностимулюючу та бактеріостатичну дії [16, 62]. На сучасному фармацевтичному ринку група сорбентів представлена досить широко. Найбільш відомі з них можна розділити на три групи: вуглецеві (на основі активованого та гранульованого вугілля), полімерні (природні та синтетичні) та кремнійвмісні (природні алюмосилікатні, кремнійорганічні та на основі високодисперсного діоксиду кремнію - ВДК) [64].

Для ефективного усунення явищ ендогенної інтоксикації організму доцільним є одночасно з місцевою терапією застосувати ентеральні сорбенти. При вивченні сорбційних властивостей ентеросорбента Ентеросгель по відношенню до різних видів умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів було встановлено, що на 6 годині інкубації відбувалася повна їх адсорбція препаратом. Оптимальною концентрацією

Ентеросгелю з найбільшою сорбційною активністю, є концентрація 7-15 мг/мл, при якій препарат повністю адсорбує взяті в дослід бактерії, гриби, незалежно від їхньої початкової концентрації. Отримані результати надають підставу рекомендувати ентеросорбент Ентеросгель для включення до комплексної терапії мікробно- запальних захворювань як для усунення ендотоксикозу, так і для виведення самих мікроорганізмів [11, 54, 64].

Резюмуючи, вважаємо, що планування комплексного підходу до лікування дітей з atopічним дерматитом, які мають ураження слизової оболонки порожнини рота, має базуватися на визначенні рівня ендогенної інтоксикації організму дітей, насамперед, бактеріальної етіології. Врахування таких даних надасть можливість виявити та передбачити предиктори розвитку уражень СОПР, а використання методів детоксикаційної терапії забезпечить адекватну корекцію їх стану.

### **1.5. Сучасні підходи до лікування дітей з ураженнями органів порожнини рота на тлі atopічного дерматиту**

Аналізуючи джерельну базу з питання лікування дітей з АД та ураженнями органів ротової порожнини, слід зазначити, що усі дослідники одностайні у необхідності дотримання принципів патогенетичної спрямованості, комплексного підходу, ліквідацію чи пригнічення алергічного запалення у шкірі та слизових, збереження максимально тривалої ремісії [219]. Головними напрямками лікування АД вважають: елімінацію причиннозначущих алергенів із призначенням дієтотерапії та контролем несприятливих чинників зовнішнього середовища, системну фармакотерапію антигістамінними препаратами та блокаторами медіаторів алергії; диференційовану корекцію супутньої патології (лікування хвороб системи травлення, метаболітну та антиоксидантну терапію, нормалізацію функціонального стану нервової системи, санацію вогнищ хронічної інфекції); імунотерапію; зовнішню терапію. При цьому найважливішою умовою ефективного керування хворобою вважають створення гіпоалергенного режиму [221].

Елімінаційна дієта (не менш 6-12 місяців) базується на виключенні з раціону харчових продуктів, роль яких доведена у загостренні АД. Вона має бути адекватною віку дитини, збалансована за жирами, білками, вуглеводами, із дотриманням принципу обов'язкової заміни виключених продуктів харчування рівноцінними без алергізуючих чинників.

Фармакотерапія АД визначається формою та перебігом захворювання. При загостренні необхідно призначення антигістамінних препаратів. Перевагу надають антигістамінним препаратам 2 покоління – кларитин, еріус, зір тек, оскільки вони мають високу специфічність та спорідненість із H1-рецепторами, не мають M-холінергічної дії, седативного та кардіотоксичного ефектів, не спричиняють

тахифілаксію та впливають на обидві фази алергічної реакції, і при цьому – що важливо! – мають дитячі лікарські форми [83].

Надважливу роль в лікуванні АД надають корекції супутньої патології. З цією метою призначають цитопротектори (вентер, фенол), антисекреторні препарати (фосфалюгель, маалокс), регулятори моторики (мотилі ум, примедат), гепатопротектори (ессенціале форте, хофітол). Обов'язковою є ефективна ерадикаційна терапія хелікобактерної інфекції [82, 84]. Для корекції травлення та компенсації порушень функції підшлункової залози при АД у дітей проводиться замісна терапія ферментними препаратами у вигляді мікросфер (креон, панцитрат). Обов'язковим є відновлення мікробіоценозу кишківника – санація умовно-патогенної флори з використанням кішкових антисептиків (ерсефурил, ентерол) із наступною замісною терапією пробіотиками або синбіотиками. Найбільш ефективним вважають використання пробіотиків (релалайф, біфіформ) або синбіотиків (нормоспектрум) [77, 82, 83, 84].

Не менш уваги приділяють необхідності санації вогнищ хронічної інфекції, метаболітній та антиоксидантній терапії. Використовують алергенспецифічну імунотерапію – імуномодулятори, імуносупресанти, еферентні методи лікування. Саме алергенспецифічну імунотерапію вважають патогенетичним методом лікування АД, адже вплив здійснюється на усі лінки алергічного процесу. Разом з тим, такий метод, на думку [82], не узгоджується з міжнародними документами, що регламентують лікування дітей з АД. Переваги віддають імунофармакотерапії, що спрямована на корекцію імунної фази алергічної реакції. З цією метою використовують імуномодулятори – сполуки із імунотропною активністю, які у терапевтичних дозах відновлюють функції імунної системи [106, 152]. Їх використовують при тяжкому перебігу АД, ускладненому вторинною інфекцією (піодермією, герпетичною та кандидозною), а також за наявності ознак вторинної імунної недостатності [35, 77].

У процесі пошуку літературних джерел щодо опису досліджень з розробки інновацій у лікуванні проявів АД на слизовій оболонці порожнини рота з урахуванням їх патогенезу та контексту змін місцевої та загальної реактивності організму дитини, особливостей мікробіому ротової порожнини та ЛОР-органів як потенційних предикторів ми не знайшли робіт саме із такою постановкою питання. Це, на нашу думку, є мотиваційним фактором для постановки мети та завдань нашої дисертаційної роботи.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проводили на кафедрі стоматології Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О.Богомольця МОЗ України у період з 2017 по 2020 роки, з використанням клініко-лабораторних ресурсів кафедри клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики НМУ імені О.О.Богомольця (зав. кафедри – д.мед.н., професор Курченко А.І.), відповідно до угоди про науково-практичне співробітництво.

#### 2.1. Програма та етапи дослідження

Програма дисертаційного дослідження передбачала виконання низки послідовних етапів.

На *першому етапі* роботи на підставі аналізу літературної джерельної бази, результатів порівняльного дослідження даних щодо поширеності, клінічних форм та проявів atopічного дерматиту в порожнині рота у дітей, етіології та патогенезу захворювання, чинників його розвитку було створено базу для формування напрямків дисертаційного дослідження та визначено підґрунтя для проведення *другого етапу* дослідження, який полягав у виявленні клініко-лабораторних особливостей перебігу уражень органів ротової порожнини, у тому числі, слизової оболонки порожнини рота, що розвиваються на тлі atopічного дерматиту, за порівняння клініко- імунологічних форм atopічного дерматиту, а також дітей ідентичної вікової групи та статевого розподілу без atopічного дерматиту, визначенні особливостей впливу захворювань пародонта та ЛОР-органів як вірогідного чинника патогенезу формування уражень слизової оболонки порожнини рота при atopічному дерматиті.

Отже, *другий етап* (клініко-лабораторні дослідження) передбачав виконання наступних завдань:

- верифікація діагнозу atopічного дерматиту та супутніх/фонових захворювань СОПР та пародонта,
- визначення клініко-імунологічного типу АД за критеріями Hanifin&Rajka щодо IgE-залежності;
- виявлення особливостей клінічного перебігу проявів уражень СОПР у дітей з АД та дітей контрольної групи;

Для цього використовували такі методи дослідження:

- анамнестичний;
- клінічне обстеження стану СОПР та губ, шкіри навколоротової зони;
- клінічне та рентгенологічне (за показами) обстеження та індексна оцінка стану пародонта, рівня гігієни порожнини рота (проводили у періоді ремісії в разі

неможливого обстеження на тлі розвинутої картини виражених деструктивних уражень СОПР та губ);

- молекулярно-генетичні дослідження ПЛР та виявлення маркерів ВПГ-інфекції в крові хворих методом імуноферментного аналізу щодо для верифікації діагнозу простого рецидивного герпесу (ПРГ) та герпес-асоційованої БЕЕ (ГА БЕЕ).

Дослідження *другого етапу* слугують базою для диференціювання клінічних груп досліджуваних пацієнтів, ступеню тяжкості перебігу захворювань в групах, визначення чинників ризику їх виникнення та рецидивування та підґрунтям для проведення та системного аналізу результатів *третього етапу* виконання дисертаційної роботи відповідно до мети та поставлених завдань.

*Третій етап* дослідження був присвячений вивченню патогенетичних механізмів розвитку уражень слизової оболонки порожнини рота на тлі атопічного дерматиту у дітей з різними клініко-імунологічними формами в контексті змін показників місцевого та системного імунітету й цитокінового фону організму з урахуванням можливого впливу на цей процес стану гігієни порожнини рота, захворювань пародонта та ЛОР органів з урахуванням показників їх мікробіоти, рівня антибактеріальних пептидів ротової рідини та ендогенної інтоксикації організму дитини.

З цією метою було проведено поглиблене дослідження показників місцевого та системного імунітету й цитокінового фону у хворих дослідних груп, дослідження мікробіоти ротової порожнини, ЛОР-органів та шкіри навколоротової зони та проведення ситуаційного аналізу виявлених відхилень. Дослідження здійснювали у періодах рецидиву АД:

- оцінка неспецифічної реактивності СОПР за реакцією адсорбції мікроорганізмів (РАМ);
- дослідження імунологічних показників ротової рідини (sIg A, лізоциму, рН ротової рідини);
- оцінка стану гуморальної та клітинної ланки системного імунітету;
- дослідження цитокінового фону,
- визначення спектру пародонтопатогенів методом ПЛР та ідентифікація *St. aureus* у біоматеріалі з рото глотки бактеріологічним методом;
- дослідження рівня антимікробних пептидів в ротовій рідині дітей дослідних груп;
- оцінювання ступеню ендогенної інтоксикації організму дітей з ураженнями слизової оболонки порожнини рота на тлі атопічного дерматиту



На четвертому етапі виконання дисертаційної роботи було апробовано авторські схеми етіопатогенетичної корекції виявлених порушень в комплексній терапії дітей, хворих на АД з ураженнями СОПР та проведено оцінку ефективності запропонованого лікування.

Для лікування дітей з ураженнями СОПР, що розвиваються на тлі АД, було запропоновано використання препарату Трилумін® (виробництва ТОВ «Елемент здоров'я», Україна, ТУ У 10.8-33558748-005:2017, <https://healthelement.com.ua/>), що містить в якості основної діючої речовини комплекс низькомолекулярних органічних біологічно активних сполук, отриманих з *Bacillus Subtilis* (10 мг) та допоміжні інгредієнти - крохмаль кукурудзяний (335,05 мг), ароматизатор харчовий (4,5 мг), консервант харчовий метилпарабен (0,45 мг). Як зазначено в інструкції Трилумін®, біологічно активні сполуки, отримані із *Bacillus subtilis*, у складі Трилумін® містять амінокислоти, олігопептиди, нуклеотиди, вітаміни та забезпечують активацію імунологічних та фізіологічних змін в організмі людини, завдяки чому Трилумін® виявляє імуномодулюючу, протівірусну, антибактеріальну, протизапальну дію, знижує інтоксикаційне навантаження, підвищує резистентність організму до вірусних та бактеріальних інфекцій, сприяє швидкій локалізації вогнища інфекції.

Клінічний досвід застосування Трилумін® показав його високу активність, добру сприйнятність, у тому числі у дітей від 12 років, відсутність токсичності та небажаних побічних ефектів. Активні компоненти Трилумін® стимулюють синтез ендогенного інтерферону, сприяють нормалізації лейкопоезу, підвищують проліферативну активність лімфоцитів: стимулюють поділ та активацію макрофагів і Т-лімфоцитів, регулюють функціональну активність CD4-рецептора, нормалізують імунорегуляторний індекс CD4/CD8, а також субпопуляційний склад імунокомпетентних клітин (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20); підвищують цитотоксичну активність натуральних кілерних клітин; містять ферменти, здатні розчиняти чужорідні та денатуровані білки; посилюють фагоцитарну активність нейтрофілів і моноцитів, підвищуючи природні захисні сили організму проти вірусів та бактерій. Трилумін® знижує загальну інтоксикацію, оксидативний стрес, прояви запалення; покращує кровообіг, утилізацію глюкози в тканинах, зменшує рівень холестерину; служить джерелом отримання вітамінів, олігопептидів, нуклеотидів, амінокислот, що сприяє відновленню пошкоджених клітин, поліпшенню самопочуття та одужанню.

Використання Трилумін® поєднували з методами детоксикаційної терапії із застосуванням препарату Ентеросгель ЕкстраКапс (Enterosgelum extracaps) (1 капсула містить 0,32 г ксерогелю поліметилсилоксану). Обидва препарати дозволені до застосування у віковій групі дітей від 12 років.

На цьому етапі дослідження для верифікації ефективності терапії використовували попередні методи клініко-лабораторних досліджень та здійснювали диспансерне спостереження дітей разом із дитячим дерматовенерологом.

## 2.2. Загальна характеристика клінічних спостережень

Згідно з умовами „Гельсинської Декларації“ (2000), до початку дослідження батьків дітей було поінформовано про мету дослідження, методи дослідження, про потенційні користь і ризик, можливий дискомфорт при проведенні діагностики та інших маніпуляцій. Дослідження проводилось за умови отримання поінформованої згоди батьків (у письмовій формі).

При діагностиці, обстеженні та супроводі дітей з atopічним дерматитом керувалися наказом МОЗ України від 04.07.2016 № 670 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при atopічному дерматиті» [[https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016\\_670\\_ukpmd\\_ad.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_670_ukpmd_ad.pdf)].

Діагноз atopічний дерматит визначався дерматовенерологом дитячим відповідно до клініко-лабораторних критеріїв, запропонованих Hanifin і Rajka [118, 136]. У більшості обстежених хворих спостерігалися 2 основних і 3-4 додаткових клінічних критеріїв, що було достатнім для постановки діагнозу.

На *другому етапі* дисертаційного дослідження нами були використані методи клінічного обстеження стану слизової оболонки порожнини рота та губ для верифікації діагнозу ураження.

Критерії включення дітей з АД у дослідження:

1. Наявність у дітей з АД проявів на слизовій оболонці порожнини рота та губ клінічних ознак, характерних для багатоформної ексудативної еритеми, простого рецидивного герпесу.
2. Тривалість захворювання від 2 місяців.
3. Вік дітей від 12 до 18 років.
4. Інформована згода батьків на обстеження.

Критерії виключення дітей з АД із дослідження:

1. Використання імунокорегуючих препаратів, гормональних препаратів упродовж останніх 12 місяців.
2. Тяжкі соматичні захворювання (діабет, хвороби шлунко-кишкового тракту, ювенільний ревматоїдний артрит, захворювання нирок тощо).

Для формування дослідної групи дітей з проявами уражень СОПР на тлі atopічного дерматиту нами упродовж 2017-2019 років було проведено клінічне стоматологічне обстеження 278 дітей з клінічними проявами АД, з рівномірним розподілом за статтю у віці від 12 до 18 років. Усі діти були на диспансерному обліку

у районного дерматовенеролога дитячого (філія №6 КНП КДЦ Шевченківського р-ну м. Києва).

Критерії діагнозу та оцінки ступеню тяжкості АД відповідали загальноприйнятим стандартам («Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) Медичної допомоги. Атопічний дерматит», затверджений наказом МОЗ України від 04.07.2016 №670), діагностику АД та визначення ступеню тяжкості за шкалою SCORAD (severity scoring of atopic dermatitis) проводив спеціаліст дерматовенеролог дитячий. Індекс SCORAD визначається формулою, що враховує поширеність шкірних висипів. Їх характер, ступінь вираженості проявів та тяжкість суб'єктивних відчуттів. Значення індексу можуть варіювати в межах від 0 (немає захворювання) до 103 (максимально тяжкий перебіг АД).

Безпосередньо дослідну групу склали загалом 129 дітей із середнім ступенем тяжкості АД (індекс SCORAD від 40 до 50), у яких були виявлені зміни СОПР та губ, які розвивалися на тлі АД, що склало 46,4% від загальної кількості обстежених дітей з АД. В залежності від клініко-імунологічної форми АД за діагностичними критеріями Hanifin&Rajka [118, 136], досліджувані були розподілені на дітей, хворих на АД-залежної форми (АД (IgE<sup>+</sup>)) та дітей, хворих на АД IgE-незалежної форми (АД (IgE<sup>-</sup>)). Групу порівняння (ГрП) склали 30 дітей з (АД (IgE<sup>+</sup>)) та 30 дітей з (АД (IgE<sup>-</sup>)) без проявів ураження СОПР, з рівномірним розподілом за віком і статтю у відповідності до основної групи дітей. Розподіл досліджуваних дітей за віком та статтю наведено у таблиці 2.1.

Контингент дітей з IgE-залежною формою АД (IgE<sup>+</sup>), у яких були прояви уражень СОПР та губ, увійшли 52 дитини, практично із рівномірним розподілом за статтю (дівчата -27 осіб склали 51,92%,  $p \leq 0,05$ ). Аналіз історії хвороби цих дітей вказував на появи атопічних захворювань у родичів в анамнезі та виявляв високі рівні концентрації загального IgE у сироватці крові, резистентність до лікування як АД, так і проявів і уражень СОПР та губ (детально – у розділі 3).

АД-незалежної форми (АД (IgE<sup>-</sup>)) за критеріями Hanifin&Rajka було визначено у 77 дітей з числа тих, у кого спостерігалися в анамнезі та під час обстеження ураження СОПР та губ, вони не мали атопічного анамнезу та підвищеного рівня загального сироваткового IgE. Щодо статевого розподілу, переважну більшість у цій групі (54,55%) склали хлопці (42 особи),  $p \leq 0,05$ .

Таблиця 2.1. Розподіл досліджуваних дітей за віком та статтю (абс., %)

Вік (роки)		12-13		14-15		16-18		Разом		Всього
Стать		хл.	дівч.	хл.	дівч.	хл.	дівч.	хл.	дівч.	
Групи досліджуваних	АД (IgE <sup>+</sup> ) +СОПР	11 (21,15%)	15 (28,85%)	6 (11,54%)	6 (11,54%)	8 (15,38%)	6 (11,54%)	25 (48,08%)	27 (51,92%)	52 (100%)
	АД (IgE <sup>-</sup> ) +СОПР	22 (28,57%)	18 (23,38%)	11 (14,29%)	9 (11,69%)	9 (11,69%)	8 (10,38%)	42 (54,55%)	35 (45,45%)	77 (100%)
	ГрП АД (IgE <sup>+</sup> )	5 (16,67%)	5 (16,67%)	5 (16,67%)	5 (16,67%)	5 (16,67%)	5 (16,67%)	15 (50,00%)	15 (50,00%)	30 (100%)
	ГрП АД (IgE <sup>-</sup> )	5 (16,67%)	5 (16,67%)	5 (16,67%)	5 (16,67%)	5 (16,67%)	5 (16,67%)	15 (50,00%)	15 (50,00%)	30 (100%)
	К, здорові	5 (16,67%)	5 (16,67%)	4 (13,33%)	6 (20,00%)	6 (20,00%)	4 (13,33%)	15 (50,00%)	15 (50,00%)	30 (100%)
Всього		38 (23,90%)	38 (23,90%)	21 (13,21%)	21 (13,21%)	23 (14,46%)	18 (11,32%)	82 (51,57%)	77 (48,43%)	219 (100%)

Найчисельнішою віковою групою з проявами АД на СОПР, які увійшли до контингенту спостереження, склали діти 12-13 років із рівномірним розподілом за статтю – по 38 осіб, хоча серед дітей АД (IgE<sup>+</sup>) у цій віковій категорії дівчатка склали 28,85% проти 21,15% хлопчиків, а у II групі АД (IgE<sup>-</sup>) навпаки, достовірно переважну більшість склали хлопчики – 28,57% проти 23,38% дівчаток.

Контрольну групу склали 30 клінічно здорових дітей аналогічного віку та статі.

Обстеження дітей проводили в період загострення (до лікування), після курсу лікування та в період ремісії захворювання.

### **2.3. Методи клініко-лабораторних досліджень**

#### **2.3.1. Методи клінічного дослідження**

Методи клінічного дослідження дітей із проявами АД на СОПР та губ в цілому можна охарактеризувати як стандартні методи діагностики захворювань слизової оболонки порожнини рота, губ, тканин пародонта.

Однак, відповідно до мети та поставлених завдань роботи щодо дослідження структури, особливостей клінічних проявів уражень СОПР у дітей з АД, вважаємо за доцільне зупинитися на окремих деталях клінічної діагностики та використанні допоміжних методів клінічної верифікації захворювань.

Використання *анамнестичного* методу дозволяє детально вивчити скарги, провести поглиблений аналіз розвитку захворювання (*anamnesis morbi*) та відслідкувати ланки формування захворювання впродовж життя дитини, вплив низки патогенних чинників (спадковість, негативні, згубні звички, способу життя, особливо у дітей підліткового віку, особливості та звички харчування, нарешті, наявність супутніх та перенесених захворювань й способи їх лікування тощо), інші аспекти анамнезу життя дитини. Звертали увагу на скарги дітей (характер больових відчуттів, наявність чи відсутність кровоточивості ясен, зв'язок дискомфорту в порожнині рота із прийомом їжі та чищенням зубів, оцінка загального стану). Анамнестичне дослідження включало в себе аналіз давності та періодичності проявів захворювання, наявність чи відсутність герпесвірусної інфекції у батьків та родичів, зв'язок з екзо- і ендогенними факторами, наявність загострень, первинні та наступні звертання по медичну допомогу до стоматолога, дерматовенеролога дитячого чи педіатра, характер проведеного лікування та його ефективність. Клінічний аналіз анамнезу життя дітей проводили з урахуванням перенесених соматичних захворювань.

Загальноклінічні лабораторні обстеження проводили у клінічній лабораторії філії №6 КНП «Консультативно-діагностичний центр Шевченківського району міста Києва» (завідувач – біолог вищої категорії Шешацька О.В.).

Для оптимізації аналізу результатів клінічного обстеження пацієнтів з ураженнями СОПР на кафедрі стоматології Інституту післядипломної освіти НМУ

було розроблено анкету досліджуваного (Додаток 1), яка нами була адаптована для обстеження дітей з проявами уражень СОПР на тлі atopічного дерматиту та використана в процесі роботи. Анкету заповнювали батьки обстежуваних дітей, а у підлітковому віці – діти самостійно в присутності батьків.

Усім досліджуваним дітям проводили *стоматологічне обстеження* з оцінкою зовнішнього вигляду щодо наявності проявів на шкірі обличчя, навколоротової ділянки. Враховуючи вірогідність проявів БЕЕ, ПРГ, ГГА БЕЕ, з'ясовували наявність типових для цих захворювань висипань на інших частинах тіла та слизових оболонках, а також епізоди проявів захворювань в анамнезі.

Повне стоматологічне обстеження дітей з АД, насамперед щодо оцінки стану пародонта, проводили в період клінічної ремісії основного захворювання СОПР.

Комплекс стоматологічного обстеження проводився за стандартною схемою, створеною на основі карти ВООЗ. Оцінювали: стан зубів (індекс КПВ), тканин пародонта (РМА, СРІ), стан гігієни порожнини рота (індекси J.C. Green, J.R.Vermillion (ОHI-S) (1964) та Федорова-Володкіної (1971)).

Дані стоматологічного обстеження вносили до розробленої нами «Карти стоматологічного обстеження дитини» після підписання згоди батьками та самою дитиною (з урахуванням вікової групи досліджуваних 12-18 років) на проведене обстеження.

Обстеження органів порожнини рота проводили за стандартною в дитячій терапевтичній стоматології методикою, починаючи з обстеження червоної кайми губ і кутів рота, відмічали відхилення від нормального стану щодо зміни рельєфу, кольору, зволоженості, оцінювали елементи ураження та їх динаміку.

Діагноз ураження СОПР у дітей встановлювали на підставі характерної клінічної картини, анамнезу життя та захворювання з урахуванням сукупності основних та додаткових критеріїв.

Під час *вивчення стану твердих тканин зубів* звертали увагу на переважний характер перебігу (гострий або хронічний) каріозного процесу, локалізацію каріозних порожнин, кількість ускладненого карієсу в постійних зубах у дітей. Аналізували структуру показника КПВ окремо за кожним його компонентом: кількість каріозних, пломбованих та видалених зубів в абсолютних цифрах та у відсотковому співвідношенні.

*Оцінку стану тканин пародонта* проводили на підставі клінічних даних та показників пародонтальних індексів. При стоматологічному обстеженні звертали увагу на колір, рельєф та консистенцію тканин ясен, в процесі збору анамнезу з'ясовували скарги на кровоточивість ясен її інтенсивність та час появи. Об'єктивну оцінку тканин пародонта здійснювали шляхом визначення пародонтальних індексів

PMA (Parma,1960), CPI, кровоточивості ясеневі борозни (SBI, Millman,1976).

*Індекс РМА* для визначення ступеню тяжкості хронічного катарального гінгівіту (ХКГ) як найбільш поширеного захворювання пародонта у дітей: запалення окремого ясеневого сосочка оцінювали в 1 бал, маргінальної частини ясен — в 2 бали, запалення альвеолярної частини ясен - в 3 бали.

Формула розрахунку індексу РМА:

$$PMA = (\text{Сума показників кожного зуба} / 3 \times n) \times 100 \% , \text{ де}$$

$n = 28$  (в 12 - 14 років);

$n = 30$  (в 15 років і старше).

Критерії оцінки індексу РМА: до 30% оцінювали як легкий ступінь ХКГ, від 31 до 60% - середній та понад 61 % - як тяжкий ступінь ХКГ [66, 89].

Відповідно до рекомендацій ВООЗ, використовували *індекс CPI* як такий, що дозволяє виявити кровоточивість зубо- ясеневого з'єднання – ініціальну ознаку ураження тканин пародонта, що нерідко є проявом доклінічних змін в ньому [66] та дозволяє виявити наявність зубного каменю як одного з важливих етіологічних чинників захворювань пародонта, а також наявність пародонтальних кишень – провідної ознаки деструктивних змін в пародонті, що супроводжує розвиток пародонтиту. Для визначення індексу CPI проводили зондування спеціальним пародонтальним зондом тканин пародонту в ділянці 6 індексних зубів (як це рекомендовано для осіб молодше 20 років): 16, 11, 26, 36, 31, 46. Виявлені зміни кодували наступним чином: 0 - здорові тканини; 1 - кровоточивість, що виникає одразу або після (через 10-30 секунд) після зондування; 2 – зубний камінь або інші фактори, що затримують зубний наліт (нависаючі краї пломб) та відчуються під час зондування; 3 – пародонтальна кишень 4-5 мм (край ясен знаходиться в чорній ділянці зонда); 4 - пародонтальна кишень 6 мм або більше (мітка 5,5 або вся чорна ділянка зонда знаходяться в пародонтальній кишень) [66, 89].

*Гігієнічний стан порожнини рота* оцінювали на підставі визначення індексів гігієни порожнини рота Федорова-Володкіної та J.C. Green, J.R.Vermillion (ОHI-S) (1964), який надає можливість визначення як немінералізованих (зубний наліт), так і мінералізованих (зубний камінь) зубних відкладень в усіх ділянках зубного ряду. Інтерпретацію значень індексу здійснювали наступним чином: сумарне значення індексу (за наявності і зубного нальоту, і зубного каменю): 0,0 - 1,2 – хороший рівень гігієни порожнини рота; 1,3 – 3,0 – задовільний; 3,1 – 6,0 – незадовільний рівень гігієни.

Окремо - за показником або зубного нальоту, або зубного каменю значення індексу оцінювали наступним чином: 0,0 – 0,6 - хороший рівень гігієни порожнини рота; 0,7 – 1,8 - задовільний; 1,9 – 3,0 - поганий рівень гігієни порожнини рота.

### **2.3.2. Методи верифікації клінічних форм ураження СОПР та губ (багатоформної ексудативної еритеми та хронічного рецидивуючого герпесу)**

Верифікація асоційованої з АД герпетичної інфекції, самостійного захворювання на простий рецидивний герпес СОПР та губ, герпес-асоційованої багато формної еритеми здійснювалася, насамперед, з моменту збору анамнезу. Докладно про це зазначено у підрозділі 2.3.1.

Для підтвердження діагнозу та визначення активності запального процесу використовували стандартне цитологічне дослідження ексfolіативного матеріалу та змивів із зон ураження (за Кимеле Е.В., 1984) [41].

Для лабораторної об'єктивізації діагнозу проводили ідентифікацію вірусної ДНК у тканинах ділянки ураження методом полімеразно ланцюгової реакції (ПЛР) та визначення антитіл до ВПГ 1 та ВПГ 2 шляхом ІФА сироватки крові за твердофазним методом ELISA [17, 73].

*Метод ПЛР.* Визначення методом ПЛР наявності збудників в тканинах, взятих з патологічного вогнища було використано для швидкої, точної та широкої діагностики наявності герпесвірусної інфекції в клітинній суспензії з вогнища ураження. ПЛР–діагностику проводили за допомогою комплексів «АмпліСенс» (Росія) для ампліфікації ділянок ДНК ВПГ-1 та 2 типів [17, 73].

Суть методу полягає у багаторазово повторюваних циклах синтезу специфічної ділянки ДНК-мішені в присутності термостабільної ДНК- полімерази, дезоксинуклеозидтрифосфатів, відповідного сольового буферу та олігонуклеозидних затравок-полімерів, які визначають межі ампліфікованої ділянки ДНК-мішені. Кожний цикл складався з трьох стадій з різними температурними режимами. На першій стадії при температурі 94°C відбувалося розділення ланцюгів ДНК, на другій при температурі 50-65°C – приєднання (відпал) праймерів до гомологічних послідовностей на ДНК-мішені, й на третій при температурі 72°C – синтез ланцюгів ДНК за допомогою подовження праймера в напрямку від 5' - кінця до 3' кінця нитки ДНК. У кожному циклі здійснювалось подвоєння кількості копій ампліфікованої ділянки, що дозволило за 25-40 циклів напрацювати фрагмент ДНК, обмежений парою відібраних праймерів у кількості, достатній для її детекції за допомогою електрофорезу [17].

*Виявлення маркерів ВПГ-інфекції в крові хворих методом імуноферментного аналізу .* Метод ІФА базується на феномені АГ+АТ і виконується за допомогою рідиннофазової та твердофазової методології [73]. Для твердофазного ІФА були використані тести «Інтипо Сотв 11» (Ізраїль). Рідиннофазова ІФА проводилась за допомогою діагностичних імуноферментних тест-систем «Векто ВПГ-IgM-стрип», «Векто ВПГ-IgG-стрип» (РФ).



Для визначення IgM та IgG до ВПГ-1 та 2 на першій стадії аналізу контрольні зразки інкубували іммобілізованими антигенами ВПГ-1, ВПГ-2. Антитіла до збудника з'єднувались з іммобілізованим антигеном. Матеріал, який не зв'язався, видаляли відмиванням. Імуноглобуліни, які зв'язались, виявляли при інкубації з кон'югатом антитіл до IgM та до IgG людини з пероксидазою хрому. Після другої відмивки кількість кон'югату, який зв'язався, визначали кольоровою реакцією з використанням субстрату пероксидази – перекису водню та хромогену – тетраметилбензидину. Реакцію зупиняли додаванням розчину сірчаної кислоти та вимірювали оптичну щільність (ОЩ) розчину в лунках при довжині хвилі 450 нм. Норма ОЩ у контрольній групі IgM до антигену ВПГ – 0,4нм, IgG – 0,24-0,40 нм. Деякі дослідники вважають, що за допомогою ІФА можна не тільки виявити АТ до ВПГ, але й зробити припущення про перебіг інфекції: гострий чи рецидив [73].

### **2.3.3. Методи імунологічних досліджень**

Імунологічні дослідження проводили у ДУ «Інститут урології НАМН України», в лабораторії імунології (завідувач лабораторії - старший науковий співробітник Савченко В.С.).

#### **2.3.3.1. Методи визначення місцевої резистентності органів ротової порожнини**

*Цитологічне дослідження РАМ* (реакції абсорбції мікроорганізмів) проводили за авторською методикою М.Ф. Данилевського та Т.А. Біленчук (1985) [23]. Використовували для оцінки стану неспецифічної імунологічної реактивності слизової оболонки маргінального пародонта та слизової оболонки ротової порожнини за здатністю епітеліальних клітин адсорбувати мікроорганізми. Методика полягає в тому, що в мазках слизової оболонки порожнини рота підраховують кількість мікроорганізмів, адсорбованих на поверхні 100 епітеліальних клітин. Залежно від кількості адсорбованих мікроорганізмів клітини ділили на 4 групи:

1 група – епітеліальні клітини, на поверхні яких мікроорганізми не виявлені, або зустрічались дуже рідко;

2 група – адсорбція епітеліальною клітиною 5-25 мікроорганізмів;

3 група – епітеліальні клітини, на поверхні яких адсорбовано від 26-50 мікроорганізмів;

4 група – епітеліальні клітини, на поверхні яких адсорбовано більше 50 мікроорганізмів (у вигляді «мурашника»).

Першу і другу групу відносили до РАМ-негативних, третю і четверту – до РАМ-позитивних. Потім визначали відсоток клітин з позитивною та негативною РАМ. За відсотком позитивної РАМ визначали неспецифічну резистентність СОПР.

При активності РАМ 70% і вище – функціональний стан слизової оцінювали як добрий; при 31-69% - задовільний; при 30% і нижче – незадовільний.

*Визначення sIg A.* Для визначення секреторного sIg A, лізоциму та рН ротову рідину у дітей збирали натще протягом 10 хвилин у пробірку. Після цього пробірку зберігали на холоді. Стан місцевого імунітету визначали реакцією простої радіальної імунодифузії в гелі за G.A.Mancini (1965). Рівень секреторного імуноглобуліну А (sIg A) визначався із застосуванням моноспецифічної сироватки проти секреторного IgA людини («БИОМЕД», Росія).

*Визначення сироваткових імуноглобулінів IgA, IgM, Ig G* проводили методом радіальної дифузії на агарі за G.Manchini, A.Carbonara (1965). Використовували моноспецифічні діагностичні сироватки проти IgA(H), IgG(H). Кількісний вміст імуноглобулінів визначали у надосадковій рідині (супернатанті), концентрацію вимірювали у г/л.

*Рівень ЦИК* у сироватці крові визначали методом диференційованої преципітації в 3,5% розчині поліетиленгліколю з молекулярною масою 6000 дальтон. Виділяли фракцію середньомолекулярних (11S-19S) імунних комплексів [71.].

*Визначення вмісту лізоциму в ротовій рідині* здійснювали за методом Lowry і співавт. (1951 р.). В основу методу покладена здатність лізоциму ротової рідини розщеплювати полісахариди клітинної оболонки бактерії *Micrococcus lysodeicticus*. Активність ферменту визначають нефелометрично за змінами помутніння суспензії *Micrococcus lysodeicticus*. З тест-культури готують суспензію у фосфатному буфері (рН 7,2-7,4), фільтрують її через вату з метою видалення мікробних клітин та залишків живильного середовища, стандартизують за фотоелектроколориметром-56 із зеленим фільтром в кюветах довжиною 3 мм. Пропускання світла отриманою сумішшю становить 20%, що було отримано при нефелометрії. Досліджувану слину в кількості 0,03 мл попередньо розводили фосфатним буфером в співвідношенні 1:20 та додавали 1,47 мл суспензії, пробірку взболтували та розміщали в термостаті на 60 хв при температурі 37<sup>0</sup> та проводили нефелометрію. Для розрахування відсотка активності лізоциму з відсотка світло пропускання досліджуваної суспензії віднімали відсоток світло пропускання вихідної суспензії, тобто 20%.

### **2.3.3.2. Методи дослідження клітинної та гуморальної ланки імунітету**

*Визначення фенотипу лімфоцитів методом проточної цитофлюориметрії.* В основу даного методу [123] покладено вимірювання параметрів кожної окремо взятої клітини у клітинній суспензії зі швидкістю до 3000 клітин на секунду. Субстратом дослідження слугує периферійна кров. Суспензію попередньо забарвлених флуоресцентним барвником (як правило, це моноклональні

антитіла, що кон'югували з флуоресцентною міткою) клітин під тиском проганяють через капіляр. Клітини, що підхоплюються потоком рідини, вибудовуються послідовно у «ланцюжок» - принцип гідродинамічного фокусування, завдяки якому створюються умови ламінарного потоку без змішування суспензії клітин з рідиною, що їх обтікає. Коли такий струмінь перетинає сфокусований лазерний промінь, в точці перетину струменю та променю одночасно знаходиться тільки одна клітина, що дозволяє уникнути артефактів, що пов'язані з різною віддаленістю клітин від точки перетину лазерного струменю з потоком. Високочутливі датчики, що розташовані поблизу проточної комірки, фіксують розсіювання світла під кутом від 2 до 19°, яке називається прямим або мало кутовим світлорозсіюванням (FSC) та від кутом 90° – бічне світлорозсіювання (SSC). Одночасно з цим реєструється випромінювання флуоресцентних міток (FL1, FL2 тощо), які мають чітко визначену для кожного барвника (флуорохрому) довжину хвилі.

Таким чином, аналіз клітин здійснюється за наступними основними параметрами: FSC (forward side scatter) – показник прямого світлорозсіювання, який характеризує розміри клітин; SSC (side scatter) – показник бічного світлорозсіювання, який відображує оптичну неоднорідність цитоплазми клітин, характер клітинних включень та грануляпність клітини; FL1 – FL5 – канали детекції специфічного флуоресцентного сигналу барвника на різній довжині хвилі.

Впродовж останніх 20 років цей метод отримав широке визнання для аналізу гетерогенності лімфоцитів за фенотипом (антигенним маркером) та за функціональними властивостями.

Сигнали, що надходять до детекторів, після відповідного посилення виводяться на екран дисплея комп'ютера у вигляді гістограм. Для виявлення специфічних антигенних маркерів клітин, мононуклеари периферійної крові хворих для ідентифікації рецидивного герпесу забарвлювали в прямому імуофлуоресцентному тесті.

У дослідженні використовували різні панелі моноклональних антитіл, мічених флуоресцеїном та фікоеритрином виробництва Becton Dickinson, для визначення CD антигенів, що експресовані на клітинах периферійної крові: CD3 (маркери Т-лімфоцити), CD4 (маркери Т-лімфоцити хелпери/індуктори), CD8 (маркери Т-лімфоцити кілери/супресори), CD16 (маркери NK-клітини (природні кілери) та CD19 (маркери В-лімфоцити).

У планшети вносили по 5 мкл вищезазначених антитіл, додавали по 30 мкл крові, ретельно перемішували за допомогою трусу 3 секунди та інкубували в темноті при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Потім додавали 200 мкл лізуючого розчину та протягом 8 хвилин тримали на холоді при 4°C. Після центрифугування

надосадов вилучали, додавали 200 мкл буферного розчину з азидом натрію, перемішували та тричі відмивали буфером за допомогою центрифугування. Фіксували осад параформальдегідом (2% параформ розбавляли буфером 1:1 та додавали 200 мкл у кожну лунку). Планшети зберігали в холодильнику при 4°C до тестування за допомогою цитофлуориметру FACScan (Becton Dickinson).

Визначення рівню сироваткових цитокінів (*IFN- $\gamma$* , *TNF- $\alpha$* , *IL-4*, *IL-5*, *IL-10*, *IL-13*) здійснювали за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням імуноферментного аналізатору STAT-FAX-303 PLUS (США) за довжини хвилі 492 нм. Для визначення концентрації цитокінів використовували комерційні набори тест-систем фірм «IMMUNOTECH» та «DIACLONE» (Франція).

#### **2.4. Бактеріологічні дослідження**

З метою визначення факторів ризику розвитку уражень СОПР у дітей з atopічним дерматитом проводили мікробіологічне (бактеріологічне) культуральне дослідження біоматеріалу – зіскрібу із носу (передніх відділів носових ходів), зеву та елементів ураження шкіри на *Staphylococcus aureus* та чутливість виявлених мікроорганізмів до антибіотиків, а також дослідження мікрофлори пародонтальних кишень/міжзубних проміжків методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР).

При використанні мікробіологічного методу дослідження, а саме: забору матеріалу, його транспортування та безпосередньо бактеріологічного дослідження керувалися чинним наказом МОЗ СРСР від 22 квітня 1985 р. №535 «Про уніфікацію мікробіологічних (бактеріологічних) методів дослідження, що застосовуються в клініко-діагностичних лабораторіях лікувально-профілактичних закладів». Дослідження здійснювали у бактеріологічній лабораторії філії №1 КНП «Консультативно-діагностичний центр Шевченківського району міста Києва» (завідувач – лікар-бактеріолог Суботіна Л.О.).

Збір біоматеріалу з дослідних ділянок виконували обертовими рухами від центру до периферії за допомогою сухого стерильного віскозного тупферу Після забору матеріалу тампон розміщували у стерильній пластиковій пробірці «Transwab» з транспортним середовищем Еймса (Medical Wire, England), яке забезпечує зберігання життєздатності аеробних та факультативно-анаеробних мікроорганізмів, які присутні у біоматеріалі, на етапі транспортування зразків до клініко-дагностичної бактеріологічної лабораторії. Посів біоматеріалу проводили на тверді живильні середовища: кров'яний агар (BD, США), Сабуро агар з хлорамфеніколом (bioMerieus, Франція) та хромогенний агар «Uriselect» (Bio-Rad, Франція). Кількісну оцінку результатів проводили у відповідності з чинною нормативною базою. Визначення чутливості до антибактеріальних препаратів проводили на автоматичному

мікробіологічному аналізаторі «Phoenix» (BD, США) методом серійних розведень з визначенням мінімальної інгубуючої концентрації антибіотика. Визначення чутливості та резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів проводили у відповідності з актуальними клінічними рекомендаціями Європейського Комітету Антимікробної Чутливості (EUCAST) від 01.01.2018 ([http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)).

Контроль якості здійснювали із застосуванням контрольних штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212.

Дослідження пародонтопатогенної мікрофлори ротової рідини (за наявності – пародонтальних кишень) проводили методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі реального часу. Забір матеріалу проводився в ранковий час, натщесерце, без попереднього проведення гігієнічної обробки порожнини рота за допомогою стерильного паперового зонду, який вводили в ділянку найглибшої пародонтальної кишені. Отриманий за вищевказаною методикою матеріал поміщали в стерильну пробірку типу Eppendorf об'ємом 1.5 мл. Використовували набір micro- IDent® фірми Hain Lifescience GmbH для визначення ДНК п'яти видів пародонтопатогенних бактерій: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*. Методика дослідження використана згідно інструкції даного набору. Набір ввозився в України для дослідницьких цілей.

### **2.5. Імуноферментний аналіз антибактеріальних пептидів порожнини рота**

Дослідження щодо вмісту двох основних антимікробних пептидів порожнини рота - LL-37 (кателіцидинів) та HNP 1-3 ( $\alpha$  – дефензинів) проводили з використанням методу імуноферментного аналізу ротової рідини на апараті RIDER ANTHOOS 2020 за допомогою набору Human LL-37 ELISA, Human HNP 1-2 ILISA (Hycult Biotech, Голандія). Використовували ротову рідину, яку збирали вранці натще (перед чищенням зубів) шляхом прямого витікання до пробірки, у кількості 0,2 мл. Використовували пробірки SaliCap, з поліпропілену, що перешкоджає адгезії антимікробних пептидів до стінок пробірки. Зібраний матеріал центрифугували зі швидкістю 1500 об/хв протягом 15 хвилин. Надосадну рідину заморожували при температурі  $-70^{\circ}\text{C}$ .

### **2.6. Оцінка ендогенної інтоксикації за рівнем середньо молекулярних пептидів ротової рідини**

В якості показника ендогенної інтоксикації дітей оцінювали рівень молекул середньої маси (середньо молекулярних пептидів, СМП). Визначення СМП проводили в ротовій рідині експрес-методом за модифікованою методикою Н.І. Габриелян та

співавт.(1984) [14]. Метод ґрунтується на прямій спектрографії депротейнізованої ротової рідини, отриманої після зсідання білків трихлороцтовою кислотою. Ротову рідину збирали після трьохразового полоскання ротової порожнини, у стерильну пробірку, періодично імітуючи акт жування, протягом 5-10 хвилин. Після цього, ротову рідину змішували з 10% розчином трихлороцтової кислоти в співвідношенні 1 до 0,5. Центрифугували 30 хв. при 6000 об/хв.. для відділення високомолекулярних сполук. Після, до 0,5 мл. надосадкової рідини додавали 4,5 мл дистильованої води та визначали оптичну густину на спектрофотометрі СФ 26 при довжині хвилі 254 нм в кюветі 1см. проти води. Рівень СМП визначали в оптичних одиницях (опт.од.).

### 2.7. Методи оцінки ефективності лікування

Клінічний ефект лікування оцінювали з урахуванням найближчих та віддалених результатів. Оцінка найближчих результатів ефективності терапії проводилася за динамікою регресу проявів уражень СОПР та суб'єктивних скарг. Оцінка клінічного ефекту лікування у віддалені терміни спостереження проводилася за традиційними у стоматології критеріями та наведена у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2. – Оцінка клінічної ефективності лікування у віддалені терміни спостереження хворих з ГА БЕЕ

Клінічна ефективність	Критерії
Клінічне одужання (стійка клінічна ремісія)	Відсутність рецидивів у терміни спостереження 12 місяців
Значне клінічне покращення	Скорочення кількості рецидивів на $\geq 50\%$ .
Клінічне покращення	Скорочення кількості рецидивів на $\leq 50\%$ та/або зниження тспуеню тяжкості рецидивів на $\leq 50\%$ .
Відсутність ефекту	Відсутність скорочення кількості рецидивів та зниження ступеню тяжкості рецидивів
Погіршення	Збільшення кількості рецидивів та/або підвищення ступеню тяжкості рецидивів в порівнянні з вихідним рівнем

Клінічне одужання або стійка клінічна ремісія реєструвалася за відсутності рецидивів у термін спостереження 12 місяців. Значне клінічне покращення – при скороченні кількості рецидивів на  $\geq 50\%$ . Клінічне покращення реєстрували при скороченні кількості рецидивів на  $\leq 50\%$  або зниженні ступеню тяжкості рецидивів.

### 2.8. Методи статистичної обробки отриманих результатів

Статистичну обробку результатів проводили в рамках параметричної та непараметричної базової статистики з використанням W-критерію Shapiro-Wilk, t-критерію Стюдента, U-критерію Mann-Whitney, критерію Wilcoxon, критерію Pearson та Spearman, методу Хи-квадрат ( $\chi^2$ ), застосовуючи стандартний пакет статистичних

програм Windows 7 (StatSoft 7.0), Exel та WinMdi. Статистичну обробку результатів ПЛР-дослідження пародонтопатогенів проводили за критерієм Крускала-Уоллісса, Хі-квадрат і процедурі Марас-Куяало. Для статистичної обробки було використано програмне забезпечення «IBM SPSS Statistics 20». При використанні методу проточної цифрофлуометрії результати збір даних і статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення LISIS-II Ver.I.I. (Becton Dickinson), Win MDI 2.8 (Joseph Trotter, Scripps Institute, LA Jolla, CA, USA) та Microsoft Excel 2000 з пакетом Microsoft Office 2000.

Статистично достовірними вважалися значення, де  $p$  – рівень  $\leq 0,05$  [78].

### РОЗДІЛ 3

## ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ УРАЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИ РОТА І ГУБ У ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМ ДЕРМАТИТОМ

У клініко–лабораторному обстеженні взяли участь 129 дітей з АД, з них 52 дитини з АД (IgE<sup>+</sup>) та 77 осіб з АД (IgE<sup>-</sup>). Розподіл за віком та статтю було наведено у розділ 2, таблиця 2.1. Під час дослідження особливостей ураження СОПР та губ, асоційованих з АД як, фактично, одного з основних завдань дисертаційної роботи, ми формували групи порівняння за кожною нозологічною формою уражень СОПР та губ з контингенту дітей з такими ж за діагнозом ураженнями СОПР та губ, аналогічного віку та статі, але без ознак atopічного дерматиту.

Структура уражень СОПР та губ у дітей з АД наведена на рис. 3.1. Так, серед 129 дітей з АД найпоширенішою формою ураження СОПР та губ виявився atopічний хейліт – 34,11% (44 дитини), діагностовано багатформну ексудативну еритему (БЕЕ) у 33 дітей (25,58%), простий рецидивний герпес виявлено у 30 дітей (23,36%), а хронічний рецидивний афтозний стоматит (ХРАС) – у 12 дітей, що становить 9,3%. Герпес–асоційовану БЕЕ (ГА БЕЕ) виявлено всього у 10 дітей (7,75%), причому лише в групі АД (IgE<sup>-</sup>).

Важливо зазначити, що саме серед 77 дітей з АД (IgE<sup>-</sup>) ми спостерігали тяжкі ураження СОПР та губ (рис.3.2.А) у вигляді БЕЕ – 31 дитина (40,26%), простого рецидивного герпесу (ПРГ) – 19 дітей (24,68%), герпес-асоційованої БЕЕ (ГА БЕЕ) – 10 дітей (12,99%); atopічний хейліт (АХ) діагностували у 12 дітей (15,58%), хронічний рецидивний афтозний стоматит (ХРАС) – у 5 дітей (6,49%),  $p \leq 0,05$ .

У групі дітей з АД (IgE<sup>+</sup>), структура ураження СОПР та губ була іншою (рис. 3.2.Б): переважну більшість склав atopічний хейліт – 32 дитини, (61,54%), ПРГ діагностовано у 11 дітей (21,15%), ХРАС виявлено у 7 дітей (13,46%), а БЕЕ – лише у 2 дітей (3,85%), ГА БЕЕ не виявлено.

Враховуючи той факт, що, за рекомендаціями експертів Європейської Академії Алергії і клінічної імунології (ЕААСІ) [115], АД (IgE<sup>-</sup>) розглядається як неалергічна форма захворювання, при якій вміст IgE–антитіл залишається нормальним, а у формуванні клінічних проявів відіграють роль фактори ендогенного порядку, зокрема, взаємодії організму з ендогенними хронічними чинниками, ймовірно, бактеріальної, вірусної природи, ми приділили поглиблену увагу саме цій групі дітей, з огляду на те, що у структурі уражень СОПР та губ



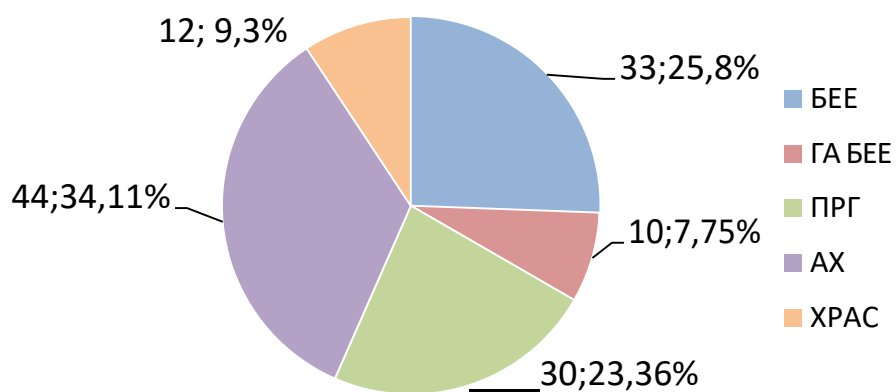


Рис. 3.1. Структура уражень СОПР та губ у 129 дітей з АД, абс., %.

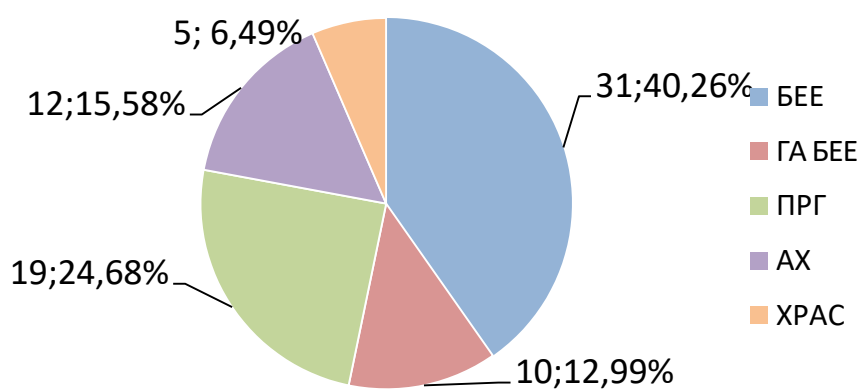


Рис. 3.2.А. Структура уражень СОПР та губ у 77 дітей з АД IgE-незалежної форми (АД (IgE<sup>-</sup>), абс., %).

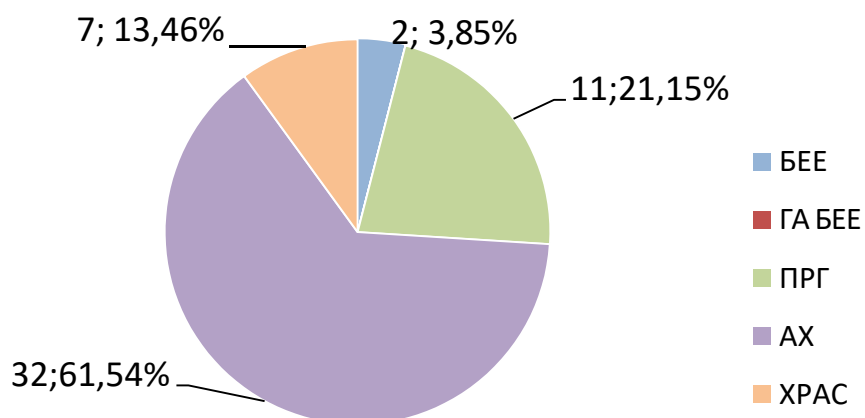


Рис. 3.2.Б. Структура уражень СОПР та губ у 52 дітей з АД IgE-залежної форми (АД (IgE<sup>+</sup>), абс., %).

переважають саме тяжкі хронічні, рецидивуючі стани, такі як БЕЕ та ПРГ, а також ГА БЕЕ, а у джерельній базі ми не знайшли опису особливостей перебігу цих захворювань при атопічному дерматиті, у тому числі у дітей. Водночас, достатньо відома низка робіт щодо атопічного хейліту у дітей з АД [86].

Відповідно до традиційної схеми обстеження дитини з ураженнями СОПР та губ, ми досліджували локалізацію елементів ураження, типових для БЕЕ, ПРГ, динаміку їх трансформації, тривалість рецидивів та інтерміссійного періоду, ефективність терапії, яка була проводилася дітям за даними анамнезу.

Таким чином, наша увага була прикута до діагностики та виявлення особливостей проявів цих захворювань у дітей з АД, особливо з огляду на численні дані впродовж останніх років щодо розвитку герпес–асоційованої багатоформної ексудативної еритеми і формування проявів її саме у підлітковому віці [17].

У наших спостереженнях елементи ураження локалізувалися на слизовій оболонці порожнини рота, охоплюючи окремі ділянки передніх відділів або поширюючись на піднебіння та язик, або тільки на губах (верхня і нижня окремо, або обидві разом), кути рота або тільки слизова оболонка рота. До поширеного ураження відносили ті випадки, коли патологічний процес охоплював дві, три ділянки щелепно–лицевої області, у тяжких випадках фіксували поєднання ураження СОПР та губ. Окрім цього, наприклад, до уражень червоної облямівки приєднувалися ураження слизової рота і слизової оболонки носа та крила носа, шкіра навколо ротової ділянки. Такі прояви були більш характерними для БЕЕ та ПРГ. Також зустрічалися випадки поєднання герпетичних уражень щелепно–лицевої області з ураженнями герпесом шкіри інших частин тіла чи кінцівок та геніталій.

Аналізуючи клінічний перебіг БЕЕ, рецидивного герпесу СОПР і губ, та з огляду на вірогідність розвитку ГА БЕЕ у дітей, оцінювали вираженість ознак інтоксикації; характер і тривалість температурної реакції; залучення інших анатомічних ділянок; наявність і тривалість регіонарного лімфаденіту; локалізацію, кількість і динаміку елементів уражень; площу висипань; частоту рецидивів на рік; тривалість рецидиву та міжрецидивного періоду; схильність до наростання рецидивів; характер провокуючих факторів; наявність супутніх захворювань внутрішніх органів і систем організму. Сукупність клінічних проявів та їх динаміка формувала певні ознаки ступеню тяжкості захворювання.

Ураження СОПР при БЕЕ спостерігали у всіх без виключення випадках в обох групах – у 2 дітей із АД ІgЕ–залежною формою (АД (ІgЕ<sup>+</sup>) та 31 дитини з АД ІgЕ–незалежною формою (АД (ІgЕ<sup>-</sup>))

В цілому зазначимо, що розподіл БЕЕ за ступенем тяжкості в групах хворих на АД ІgЕ–залежної та ІgЕ–незалежної форми був таким, що 2 дитини з

АД (IgE<sup>+</sup>) мали легкий ступінь БЕЕ, а у 31 дитини з АД у в групі АД (IgE<sup>-</sup>) БЕЕ протікала із легким ступенем (9 дітей, 29,03%), середнім (12 дітей, 38,71%) та тяжким (10 дітей, 32,26%).

Аналіз локалізації елементів ураження виявив, що ураження переважно локалізувалися у передніх відділах ротової порожнини: на яснах у 25 дітей (75,76%), дорзальній поверхні язика в зоні його верхівки та передньої третини, бокових поверхнях в проекції наявних зубів – у 23 (69,7%), на дні порожнини рота у під'язиковій зоні у 10 дітей (30,3%), червоній облямівці губ – у 24 дітей (51,61%). Важливо відмітити також, що ураження шкіри кінцівок, специфічні саме для БЕЕ, спостерігали у 7 хворих з БЕЕ, асоційованою з АД IgE-незалежною формою (АД (IgE<sup>-</sup>), причому при середньому та тяжкому ступенях БЕЕ, склали 4 (12,12%) та 3 (9,09%) від загальної кількості спостережень АД та 12,9% і 9,9% в групі АД (IgE<sup>-</sup>) відповідно.

Зазначимо, що у дітей з БЕЕ, асоційовані із АД (IgE<sup>+</sup>) елементи ураження, притаманні БЕЕ, в обох випадках були виявлені у передніх відділах ротової порожнини, на яснах, та червоній облямівці губ одночасно.

Ми проаналізували детально локалізацію елементів уражень СОПР та губ, характерних для БЕЕ, за ступенем тяжкості у дітей із (АД (IgE<sup>-</sup>)). Результати представлені в таблиці 3.1.

Як зазначено у таблиці, з 31 дитини з БЕЕ, асоційованою з АД (IgE<sup>-</sup>), легкий ступінь захворювання виявлено у 9 осіб, що становить 29,03%; середній ступінь тяжкості БЕЕ діагностовано у 12 дітей (38,71%), а тяжкий ступінь – 10 дітей, тобто у 32,26% контингенту з АД (IgE<sup>-</sup>).

При легкому ступеню перебігу БЕЕ на тлі АД (IgE<sup>-</sup>) ураження червоної облямівки губ виявлені у 19,35%, а ураження безпосередньо СОПР – різних ділянок – у всіх дітей цієї категорії, найбільш часто елементи ураження локалізувалися на яснах (12,9%) язиці (9,67%) та дні порожнини рота (6,45%).

При середньому ступені тяжкості БЕЕ, асоційованої з АД (IgE<sup>-</sup>), при значній частоті локалізації проявів на язиці (32,26%), під'язичній зоні (23,31%) та яснах (45,16%), ураження червоної облямівки губ проявляється практично у всіх 12 дітей, що становить 38,71% від загальної кількості випадків БЕЕ на тлі АД (IgE<sup>-</sup>), у 2 пацієнтів (6,45%) виявлено ураження шкіри інших ділянок – тильних поверхнях кистей, шкірі обличчя, ліктях.

Таблиця 3.1 – Локалізація елементів ураження в залежності від ступеня тяжкості БЕЕ у дітей з atopічним дерматитом  $IgE^-$  – незалежної форми (АД ( $IgE^-$ ), абс,%).

Локалізація ураження	Легкий (n=9)		Середній (n=12)		Тяжкий (n=10)		Разом (n=31)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Червона облямівка губ	6	19,35	12	38,71	10	32,26	28	90,32
Шкіра навколоротової ділянки	–	–	–	–	–	–	–	–
СОПР:	9	29,03	12	38,71	10	32,26	31	100,0
- язик	3	9,67	10	32,26	10	32,26	23	74,19
- дно порожнини рота	2	6,45	6	23,21	2	3,57	10	30,3
- піднебіння і дужки	–	–	–	–	–	–		
- ясна	4	12,90	14	45,16	7	22,58	25	80,65
Шкіра та слизові інших ділянок	–	–	2	6,45	6	19,35	8	25,81

Тяжкий перебіг БЕЕ на тлі АД ( $IgE^-$ ) характеризувався наявністю проявів практично на всіх ділянках з достатньо високою частотою: пріоритетною локалізацією уражень виявилися червона облямівка губ, язик, у тому числі бокові поверхні, ясна та під'язична зона, дно порожнини рота, у 6 з 10 дітей виявлені прояви на шкірі інших ділянок у вигляді типового «кокардного» висипу, що склало 19,35% від загальної кількості контингенту хворих на АД ( $IgE^-$ ).

Зазначимо, що у жодному випадку не було виявлено патологічних проявів, притаманних БЕЕ, на шкірі навколоротової ділянки та поширення патологічного процесу на слизову оболонку дистальних відділів порожнини рота.

Як було зазначено вище, у групі дітей з АД ( $IgE^-$ ) було діагностовано ГА БЕЕ, причому віковий склад дітей становив 15–18 років. І хоча загальна кількість спостережень дітей з ГА БЕЕ на тлі АД ( $IgE^-$ ) є невеликою, всього 10 випадків, що становить 7,75% від загальної кількості дітей з проявами АД на СОПР, та 12,99%

серед дітей з atopічним дерматитом  $IgE^-$  – незалежної форми (АД ( $IgE^-$ ) форми, тяжкість перебігу та вірогідні наслідки цього важкого захворювання спонукає нас детально дослідити як прояви, так і визначити патогенетичні шляхи для подальшого опрацювання тактики профілактики та лікування таких дітей.

У абсолютної більшості дітей – 9 (95,24% з числа пацієнтів з легким ступенем ГА БЕЕ та 25,97% від загальної кількості осіб даної групи) елементи ураження охоплювали червону кайму губ, у 3 осіб (3,9% від загалу ГА БЕЕ) були ураження шкіри навколоротової зони, у 2 пацієнтів (2,6%) елементи ураження проявлялися також на слизовій оболонці порожнини рота: на язичку (боковій поверхні) та яснах (нижньої щелепи).

При обстеженні дітей з АД та БЕЕ ми дослідили прояви клінічного перебігу захворювання, визначали обсяг ураження СОПР, її окремих ділянок, залучення до патологічного процесу червоної облямівки губ, шкіри навколоротової зони та обличчя, а також вірогідні прояви БЕЕ в інших ділянках. Результати клінічного обстеження щодо залучення до патологічного процесу червоної облямівки губ, слизової рота і шкіри та інших ділянок при різних ступенях тяжкості перебігу БЕЕ наведені у таблиці 3.2.

Насамперед зазначимо, що при ГА БЕЕ абсолютно у всіх дітей з atopічним дерматитом  $IgE^-$  – незалежної форми (АД ( $IgE^-$ ) при всіх ступенях тяжкості елементи ураження виявлені на червоні облямівці губ, шкірі навколоротової ділянки (90%), яснах (90%), язичці (50%).

При легкому ступені тяжкості перебігу БЕЕ, що розвивалася на тлі АД ( $IgE^-$ ), локалізація елементів ураження була, як правило, в межах однієї – двох ділянок. При середньому та важкому ступенях перебігу ГА БЕЕ у дітей з АД ( $IgE^-$ ) до процесу, як видно з таблиці 3.2, залучаються дистальні відділи СОПР та шкіра і слизові інших ділянок. ГА БЕЕ важкого ступеню охоплює практично всі зони СОПР, шкіру рук у вигляді еритематозного висипу типового червоного–бурого кольору у формі «мішені» («кокарди»).

При середньому ступені тяжкості ГА БЕЕ ураження червоної облямівки губ спостерігали у обох пацієнтів, при цьому у них спостерігали поширення процесу на шкіру навколоротової зони та СОПР в її різних ділянках: слизова язика, переважно спинка у передніх відділах, бокова поверхня була задіяна у патологічному процесі, на яснах нижньої та/або верхньої щелепи елементи ураження спостерігали також еритематозно–ерозивні ураження на піднебінні – в зоні твердого та м'якого піднебіння, дужках. Слід зазначити, що при клінічному перебігу ГА БЕЕ у досліджуваних дітей у легкому та середньому ступенях тяжкості ми не відмітили

проявів захворювання на інших слизових оболонках та ділянках шкіри (за даними опитування пацієнтів та огляду видимих зон).

Таблиця 3.2 – Локалізація елементів ураження в залежності від ступеня тяжкості ГА БЕЕ у дітей з atopічним дерматитом  $IgE^-$  – незалежної форми (АД ( $IgE^-$ ), абс,%).

Локалізація ураження	Легкий (n=4)		Середній (n=2)		Тяжкий (n=4)		Разом (n=10)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Червона облямівка губ	4	40,0	2	20,0	4	40,0	10	100,0
Шкіра навколоротової ділянки	3	30,0	2	20,0	4	40,0	9	90,0
СОПР	4	40,0	2	20,0	4	40,0	10	100,0
- язик	1	10,0	1	10,0	3	30,0	5	50,0
- дно порожнини рота	–	–	2	10,0	2	20,0	4	40,0
- піднебіння і дужки	–	–	1	10,0	3	30,0	4	40,0
- ясна	3	30,0	2	20,0	4	40,0	9	90,0
Шкіра та слизові інших ділянок	–	–	–	–	2	20,0	2	20,0

Поширення елементів ураження при ГА БЕЕ тяжкого ступеня характеризувалося максимальним охопленням патологічним процесом усіх зазначених ділянок, насамперед, червоної облямівки губ, шкіри навколоротової зони та СОПР у широкому сенсі: у всіх 4 пацієнтів цієї категорії (40,0%) елементи ураження фіксували на яснах, язичку (30,0%), були охоплені тверде й м'яке піднебіння (30,0%), слизова дна порожнини рота (20,0%), а у 2 (20%) підлітків були відмічені прояви на шкірі кистей та ліктів у вигляді еритематозного висипу типового червоного– бурого кольору у формі «мішені».

Таким чином, можна зазначити, що клінічні прояви ГА БЕЕ на тлі АД ( $IgE^-$ ) у 100% локалізуються на губах та різних зонах СОПР з перевагою проявів на яснах та

шкірі навколоротової ділянки, а у 10% проявляються також типовими висипами на шкірі інших ділянок, зокрема верхніх кінцівок.

Клінічні прояви простого рецидивного герпесу загалом було виявлено у 30 дітей зі 129 хворих на АД, що склало 23,26%. Діагноз ПРГ було підтверджено лабораторним шляхом з використанням ПЛР за методикою, наведеною у розділі 2.

Частота ПРГ серед 52 дітей з АД IgE-залежною формою (АД (IgE<sup>+</sup>)) становила 21,15%, а саме 11 осіб, а в групі 77 дітей з АД IgE<sup>-</sup> – незалежної форми (АД (IgE<sup>-</sup>)) майже на тому ж рівні – 24,68% (19 осіб). Враховуючи високу частоту тяжких захворювань СОПР саме у дітей з АД (IgE<sup>-</sup>) – 40,26% БЕЕ та 12,99% ГА БЕЕ, ми провели аналіз локалізації елементів ураження в залежності від ступеня тяжкості ПРГ в цій категорії досліджуваних, по аналогії з вище зазначеними патологічними станами. Результати наведені у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 – Локалізація елементів ураження в залежності від ступеня тяжкості ПРГ у дітей з атопічним дерматитом IgE<sup>-</sup> – незалежної форми (АД (IgE<sup>-</sup>), абс,%).

Локалізація ураження	Легкий (n=9)		Середній (n=6)		Тяжкий (n=4)		Разом (n=19)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Червона облямівка губ	9	47,37	3	15,79	7	36,84	19	100
Шкіра навколоротової ділянки	7	36,84	5	26,32	6	31,58	18	94,74
СОПР	5	26,32	7	36,84	6	31,58	19	100
- язик	–	–	1	5,26	3	15,79	3	15,79
- дно порожнини рота	–	–	1	5,26	3	15,79	4	21,05
- піднебіння і дужки	–	–	–	–	–	–	–	–
- ясна	–	–	–	–	3	15,79	3	15,79
Шкіра та слизові інших ділянок	–	–	–	–	4	21,05	4	21,05

Для всіх хворих на ПРГ, асоційований з АД ( $IgE^-$ ), було характерним ураження червоної облямівки губ та шкіри навколоротової ділянки та СОПР. Зі зростанням тяжкості перебігу ПРГ локалізація елементів ураження поширювалася на дно порожнини рота – при середньому та тяжкому ступенях по 3 хворих, що дорівнювало відповідно 15,79%, а на яснах ерозивні елементи, притаманні ПРГ ми спостерігали у всіх 3 пацієнтів з тяжким ступенем захворювання.

Таким чином, аналізуючи виявлені особливості локалізації типових для ГА БЕЕ, БЕЕ та ПРГ елементів ураження, що розвиваються на тлі АД ( $IgE^-$ ), можна зазначити, що для ГА БЕЕ та ПРГ характерним є ураження червоної облямівки губ, яке при власне герпетичному процесі зустрічається у 100% випадків. Ураження шкіри навколоротової ділянки частіше виявляли у хворих на ПРГ – 94,74% проти 90,0% при ГА БЕЕ та відсутності уражень даної локалізації при БЕЕ. Ураження СОПР різної локалізації в цілому були виявлені зі 100% частотою у всіх у хворих на АД ( $IgE^-$ ). Однак, при ПРГ ураження СОПР різних відділів, окрім піднебіння та дужок, спостерігали у 52,63% випадків. Прояви на шкірі інших ділянок були виявлені практично у всіх дітей, але при середньому або тяжкому ступеню перебігу.

Так, при ПРГ лише при тяжкому ступені у 4 дітей, що склало 21,05% цього контингенту було виявлено ураження шкіри зовніх носових ходів. При ГА БЕЕ на тлі АД ( $IgE^-$ ) специфічні ураження були виявлені також при тяжкому ступені у 20%, на шкірі кистей та ліктях. А при БЕЕ на тлі АД ( $IgE^-$ ) прояви захворювання на шкірі кінцівок у вигляді еритематозних висипів типової форми були виявлені у 25,81% при середньому та тяжкому ступенях захворювання.

Щодо особливостей клінічного перебігу асоційованих з АД ( $IgE^-$ ) захворювань СОПР, саме при ГА БЕЕ спостерігалися найтяжчі прояви із вираженою загально соматичною реакцією, притаманною не тільки БЕЕ, а в більшій мірі ПРГ. Так, детальне дослідження клінічних проявів ГА БЕЕ виявило низку типових проявів захворювання у продромальному періоді: підвищення температури тіла, озноб, головний біль, погіршення самопочуття та свербіння, пощипування, біль, набряк в ділянці ураження напередодні та під час рецидиву були виявлені у 8 з 10 хворих (80%). Усі хворі на ГА БЕЕ відмічали біль в ділянці ураження, який характеризували як пекучий – 40% випадків, як свербіння – 60% випадків. Також усі хворі відмічали посилення болю під час прийому їжі. Рецидиви супроводжувались явищами інтоксикації у 100% хворих з тяжким ступенем перебігу, у 70% хворих з середнім ступенем, і у 40% хворих з легким ступенем перебігу.

В результаті дослідження динаміки розвитку ГА БЕЕ в зв'язку із епізодами простого герпесу, нами було зазначено, що у всіх хворих прояви простого герпесу, після яких розвилася ГА БЕЕ, локалізувалися на обличчі. Так, найчастіше за все



ураження були на губах – верхній та/або нижній, кутах рота, шкірі периоральної зони. Рідше – шкіра та слизова оболонка носа, у одного пацієнта – шкіра підборіддя. Рецидиви простого герпесу до появи проявів ГА БЕЕ у досліджуваних пацієнтів спостерігалися з частотою 3–4 рази на рік в середньому.

Загострення, що спричинило розвиток ГА БЕЕ, проявлялося практично одночасно двома «біполярними» вогнищами простого герпесу, крім того, воно розвивалося через більш короткий інтервал часу (через 1 місяць після епізоду загострення, коли простий герпес локалізувався в одному випадку – лише на нижній губі, у другому – на верхній). Ситуація, коли напередодні розвитку ГА БЕЕ змінювався тип рецидивування простого герпесу, була типовою для більшості пацієнтів.

Аналізуючи особливості типу рецидивування простого герпесу у хворих з ГА БЕЕ, асоційовану з АД ( $\text{IgE}^-$ ), ми виявили, що у 6 пацієнтів (60%) розвитку захворювання СОПР передували зміни тяжкості перебігу рецидивів простого герпесу. Так, 4 пацієнтів (40%) відмітили збільшення площі ураження на шкірі в порівнянні з попередніми рецидивами, в середньому на 12–17%.

У 4 осіб (40%) ПРГ був діагностований впродовж 4–7 років, разом з тим лише напередодні фіксації проявів ГА БЕЕ, впродовж останніх 0,5 – 1,5 року, пацієнти відмічали розширення зони висипу під час рецидивів. При цьому даний факт мав місце на тлі збільшення частоти рецидивів простого герпесу в середньому вдвічі та/або подовженні тривалості рецидиву в середньому на 4–5 днів.

Окрім того, батьки значної більшості дітей цієї дослідної групи (70%) відмітили, що ефективні до цього засоби терапії простого герпесу втратили результативність або вимагали більш тривалого застосування. Окрім того, на тлі перманентного рецидивування простого герпесу практично 1 раз на 2–3 місяці зростала резистентність до традиційних засобів лікування (наприклад, крем Ацикловір, Зовіракс). А прояви рецидивів ГА БЕЕ відмічали після кожного загострення простого герпесу.

Таким чином, можна зазначити, що у більшості випадків ГА БЕЕ на тлі АД ( $\text{IgE}^-$ ) розвивається односпрямовано із зростанням тяжкості перебігу простого герпесу: збільшенням частоти, тривалості рецидивів та/або площі уражень, стійкості до ефективної раніше терапії.

Хоча динаміка загострень простого герпесу у хворих дітей з ГА БЕЕ на тлі АД ( $\text{IgE}^-$ ) в цілому не мала суттєвих розбіжностей з класичною БЕЕ, разом з тим спостерігалися певні закономірності. Так, у половині випадків герпетичні везикули впродовж 4–5 діб відкривалися спонтанно або внаслідок випадкового травмування, після чого спостерігалось мокнуття в зоні виникнення ерозії зі зростанням ступеню

набряку базису (в середньому на 30% від вихідного рівня) та/або утворенням нашарувань пухких кірок жовтуватого кольору. У 4 осіб (40%) на 3–4 добу рецидиву спостерігалася поява болючої тріщини з незначними виділеннями, також зі зростанням ступеню набряку основи при локалізації елементів на червоній каймі губ або шкірі навколоротової ділянки.

З урахуванням літературних даних [17, 73], цікавим на нашу думку було проаналізувати стадії простого герпесу, на яких розвивається ГА БЕЕ та тлі АД ( $IgE^-$ ). Так, час існування герпетичного афекту складав від 4 до 20 діб. При цьому 60% пацієнтів відмітили, що розвиток висипу на шкірі навколоротової зони мав місце на фоні формування кірочки, тобто в крустозній стадії простого герпесу. У більшості (понад 50% випадків) виникло на тлі збільшення набряку його базису поряд з явищами мокнуття та утворення імпетигінозних корок. Отже, у переважній більшості випадків ГА БЕЕ, асоційована з АД ( $IgE^-$ ), розвивається на 4–6 день рецидиву, частіше на фоні крустозної стадії простого герпесу.

Клінічні особливості морфологічного складу та динаміки проявів ГА БЕЕ+АД ( $IgE^-$ ) проявилися наступним чином. Локалізація елементів ураження на шкірі та слизовій оболонці порожнини рота в цілому відповідала проявам при типовій БЕЕ, але мала деякі особливості. Так, при 100% ураженні СОПР, значному ураженні обличчя, висипи на шкірі рук (типовий «кокардний» висип) спостерігалися у 20% пацієнтів.

Первинні прояви простого герпесу на губах та СОПР під час низки попередніх рецидивів та напередодні діагностування ГА БЕЕ у хворих на АД ( $IgE^-$ ) не стали гарантією безперечного залучення СОПР у процес формування клініки ГАБЕЕ. Тобто, ці дані збігаються зі спостереженнями низки вчених [17, 125, 176] про те, що з простим герпесом асоціюється так звана «мала» ексудативна еритема, тобто з мінімальним залученням слизових оболонок, адже ми не діагностували ураження інших слизових оболонок, окрім СОПР. Хоча, кількість спостережень – 10 випадків ГА БЕЕ у хворих на АД – дозволяє робити лише припущення щодо даного висновку.

Окрім проявів ГА БЕЕ на СОПР уважно ставилися до аналізу проявів висипів на шкірі, які були представлені типовими еритематозно–набряклими вогнищами за типом «мішені (кокарди)» до 3 см у діаметрі. В їхньому центрі у більшості випадків формувалися пухирі з щільною покривкою, які в подальшому мали тенденцію до підсихання з формуванням корочок. Висип мав поліморфний характер, з еритематозно–набряклими та еритематозно–бульозними вогнищами, поодинокими папулами та пустулами. Саме у двох осіб із тяжкою формою ГА БЕЕ еритематозно–бульозні висипи поєднувалися з геморагічними елементами, які складали близько 30% від усіх елементів сипу. На СОПР прояви були також характерними для типової

форми БЕЕ та проявлялися вираженою еритемою, на тлі якої домінували ерозивно–виразкові ураження з вираженими больовими відчуттями, геморагічні корки на червоній облямівці губ та шкірі навколоротової зони.

На СОПР та шкірі обличчя, навколоротової зони та губ відмічалось безперечне домінування еритематозно–бульозної та еритематозно–набрякових проявів над іншими формами (у випадках відсутності даних про вторинне бактеріальне інфікування, за його наявності кількість пустул на шкірі та виразкових елементів на СОПР значно зростала).

У процесі дослідження було визначено різні ступені тяжкості перебігу ГА БЕЕ, що розвивалася на тлі АД ( $IgE^-$ ). Легкий ступінь ми вважали за умови частоти рецивів ГА БЕЕ 2–4 рази на рік (4 дитини), тривалість рецидиву складала від 3 до 6 тижнів, з поступовим проявом висипу та спонтанним регресом у випадку відсутності лікування. Суб'єктивна симптоматика була виражена слабо та в основному полягала у неприємних відчуттях під час прийому їжі (100% локалізація елементів ураження на СОПР та червоній облямівці губ), легкому нездужанні.

При рецидивуванні 5–6 разів на рік (2 пацієнти) прояви ГА БЕЕ з еритематозно–папульозними та еритематозно–ерозивними проявами в порожнині рота та на губах відрізнялась більш значним, у порівнянні з легким ступенем, приєднанням загальностоматичних проявів, зокрема, субфебрильної температури, нездужання, унеможливлення відвідування занять в школі внаслідок вираженого больового синдрому в порожнині рота та появи косметичних дефектів на губах та шкірі навколоротової зони, усі діти, за співбесідою та свідченнями батьків, відмічали значний психологічний дискомфорт. Такий перебіг захворювання ми оцінювали як середній ступінь тяжкості ГА БЕЕ на тлі АД ( $IgE^-$ ).

При тяжкому ступені ГА БЕЕ (4 особи) частота рецидивування була 6 та більше разів на рік, тобто прояви ГА БЕЕ мали перманентно рецидивуючий характер. На тлі неповного регресу старих елементів тривало утворення нових. У всіх дітей спостерігалися симптоми інтоксикації, слабкість, зниження апетиту, підвищення температури тіла до  $37,8^{\circ}$ –  $38,0^{\circ}$  С. В порожнині рота та на губах превалювали еритематозно–деструктивні типові прояви ГА БЕЕ – ерозії, виразки, з низькою потенцією до епітелізації, що вкрай ускладнювало перебіг чергового рецидиву захворювання.. За наявності інтоксикаційного синдрому, особливо за умови вторинного бактеріального інфікування, що виражалось регіонарним лімфаденітом, пустулізацією сипу (на шкірі навколоротової зони та червоній облямівці губ), тяжкий стан пацієнтів потребував вивільнення від занять в школі.

Неоднорідність клінічного перебігу та необхідність визначення критеріїв диференційної діагностики ГА БЕЕ та БЕЕ і ПРГ СОПР та губ, що розвиваються на тлі

АД IgE–незалежної форми, спонукали нас до проведення порівняльного аналізу основних клінічних проявів захворювань. При оцінці клінічної картини ГА БЕЕ та БЕЕ у таких хворих були виявлені типові ознаки інфекційно–алергічного генезу захворювання, залежність від активності ПРГ у хворих на ГА БЕЕ та відсутність провокацій токсичного/медикаментозного характеру.

Аналіз початку захворювання на простий рецидивний герпес хворих на ГА БЕЕ показав, що у понад половини хворих (5 пацієнтів) дебют ПРГ припадав на 6–10 років, що свідчить про необхідність раннього виявлення ПРГ з огляду на високу ймовірність спричинення ГА БЕЕ у дітей з atopічним дерматитом. Слід зазначити, що аналізуючи вік первинного діагностування рецидивного герпесу, ми відштовхувалися від попередніх досліджень Р.А.Регурецької (2008) та М.Т.Денисової (2019), які показали, що чим раніше дебютує РПГ, тим тяжче перебіг захворювання хронічного рецидивуючого герпесу [73] та ГА БЕЕ [17].

Окрім терміну дебюту проявів ПРГ у хворих на ГА БЕЕ ми проаналізували стаж захворювання на ГА БЕЕ та відповідний розподіл пацієнтів за ступенем тяжкості. Було виявлено, що загальний стаж ГА БЕЕ (на момент нашого дослідження) не впливає на ступінь тяжкості, на відміну від віку дебюту ПРГ. Так, у хворих із ГА БЕЕ середнього ступеню тяжкості, вік дебюту становив 10–12 років, тривалість захворювання на ГА БЕЕ коливалася від 1 до 2 років. Серед пацієнтів із середнім ступенем тяжкості, у яких РПГ дебютував у віці 6–8 років, тривалість захворювання на ГА БЕЕ становив 2–4 роки.. Серед хворих на ГА БЕЕ з тяжким ступенем перебігу захворювання ми не спостерігали випадків тривалістю понад 3 та більше років при дебюті РПГ у віці 6–8 років. Більш виразною в цьому сенсі категорією можна розглядати випадки первинного діагностування РПГ Г у віці 6–8 років, що призвели з часом до розвитку ГА БЕЕ легкого ступеню: формування хронічного вірусного захворювання у віці 10–12 років показало картину тривалого захворювання на ГА БЕЕ зі стажем від 3 та більше років.

Отже, в цілому можна зауважити, що первинне захворювання пацієнта на ПРГ у віці 10–12 років не тільки є найчастішим, як мінімум, у нашому дослідженні, але й призводить до тривалого перебігу герпесасоційованого стану – багатоформної ексудативної еритеми.

При цьому відповідний стаж ПРГ, що спричинив розвиток ГА БЕЕ та тяжкість його перебігу під час рецидивів теж коливалися та не мали закономірностей – а ні щодо тяжкості клінічного перебігу, а ні, відповідно, і частоти рецидивів. Аналогічні закономірності простежено при легкому та тяжкому ступенях тяжкості перебігу ГА БЕЕ.

Розвиток багатоформної ексудативної еритеми у хворих на АД IgE –незалежної форми також відслідковували за даними анамнезу (співбесіда з батьками). Встановлено, що у випадках розвитку токсико–алергічної форми БЕЕ у 6 дітей початку захворювання передували прийом антибіотиків (амоксиклав), у 5 дітей – нестероїдних протизапальних препаратів (парацетамол). Термін від початку прийому медикаментів до виникнення проявів, типових для БЕЕ складав 5–7 діб, при цьому слід зазначити, що прийом даних препаратів пацієнти здійснювали не вперше, а мали в анамнезі досвід лікування на розсуд батьків, не завжди контрольований педіатром, лікарських засобів, що містять зазначені діючі речовини. Дані про тригерні чинники щодо розвитку БЕЕ у дітей з АД IgE –незалежною формою наведені у таблиці 3.4.

Клінічні особливості БЕЕ токсико–алергічної форми у 11 досліджуваних нами пацієнтів, що склали 35,48% хворих з АД (IgE<sup>-</sup>), відзначалися залученням до процесу не тільки СОПР, губ та шкіри навколоротової зон, значними проявами еритеми, поширенням як площі висипань, так і локалізації – на шкірі кінцівок, тулуба. У порожнині рота типовою була поширена еритема з вираженим набряком та утворенням внутрішньо епітеліальних пухирів, які практично «не виживали» впродовж навіть короткого часу та швидко трансформувалися у вторинні елементи – ерозії, з різким больовим синдромом, швидким інфікуванням вторинною мікрофлорою порожнини рота та поглибленням запального процесу як по площі, так і вглибину. В окремих випадках (у 2 хворих) спостерігали ерозивно–виразкові ураження на боковій поверхні язика, що провокувалося набряком та контактом з зубним рядом.

У 20 пацієнтів з БЕЕ на тлі АД (IgE<sup>-</sup>), що склали 64,52% спостереження, спостерігали інфекційно–алергічну форму захворювання. Типовою для цих випадків була можливість співставити початок розвитку БЕЕ з загостренням хронічного інфекційного процесу, який був притаманним таким хворим. До таких хронічних вогнищ бактеріальної інфекції можна було віднести наступні стани, причому в комбінації: хронічний тонзиліт (18), хронічний пієлонефрит (1), хронічний бронхіт (2 особи), хронічний холецистит (7 осіб), що було підтверджено висновками відповідних фахівців на підставі профільних клініко–лабораторних досліджень. У 13 пацієнтів (65,0% випадків) перше проявлення БЕЕ було відмічено після ГРВІ та розвивалося у весняно–осінній період. У даній категорії пацієнтів можливість ПРГ була виключена методом ПЛР.

Таблиця 3.4 – Тригерні чинники та фактори, що передували первинній маніфестації або рецидиву БЕЕ у дітей з atopічним дерматитом IgE –незалежної форми (АД (IgE<sup>-</sup>)), абс., %.

Тригерні чинники	Кількість хворих	
	абс.	%
Токсико–алергічна форма БЕЕ (n=11; 35,48%)		
Прийом медикаментів, з них:	11	100
- антибіотики	6	54,55
- нестероїдні протизапальні	5	45,45
Інфекційно–алергічна форма БЕЕ (n=20; 64,52%)		
Рецидиви у вогнищах фокальної інфекції:	20	100
- хронічний тонзиліт	18	90,0
- хронічний бронхіт	2	10,0
- хронічний пієлонефрит	1	5,0
- хронічний холецистит	7	35,0
ГРВІ	13	65,0
Багатоформна ексудативна еритема (n=31, 100%)		
Психоемоційні стреси (як провідний чинник)	11	35,48
Переохолодження (як провідний чинник)	24	77,42
Фізичне перенавантаження (як провідний чинник)	6	19,35
Комбінація чинників	29	93,55

В цілому, аналізуючи анамнез БЕЕ у пацієнтів з АД (IgE<sup>-</sup>) слід зазначити, що на відміну від ГА БЕЕ, де кожен пацієнт мав дебют РПГ в молодшому віці, певний стаж захворювання на РПГ і перехід в ГА БЕЕ та розвитком розгорнутої клінічної картини інфекційно–алергічного ураження різного ступеню тяжкості, виникненню

захворювання на БЕЕ передував вплив конкретних чинників токсико – чи інфекційно–алергічного патогенної дії. Однак, саме інфекційно–алергічний генез, на нашу думку, є провідним (64,52% спостережень). Цей факт є підставою для визначення вірогідних чинників ендogenous бактеріальної сенсibiliзації – насамперед, ЛОР– та пародонтопатогенної природи та умов її реалізації – розвитку БЕЕ та ГА БЕЕ у дітей з АД (IgE<sup>-</sup>).

Хронічний рецидивний афтозний стоматит (ХРАС) діагностували у 12 дітей з числа 129 хворих на АД обох клініко–імунологічних форм. При цьому при АД (IgE<sup>+</sup>) хвороба була виявлена у 7 дітей, що склало 13,46%, та у 5 дітей з АД (IgE<sup>-</sup>) – але цей показник у відносному вимірі становив 6,49%, тобто практично вдвічі менше.

Як свідчать численні результати досліджень етіології та патогенезу ХРАС, зокрема, у дітей, найвірогіднішою причиною його виникнення вважають захворювання шлунково–кишкового тракту, алергічні реакції, вірусні інфекції [76]. За рекомендаціями експертів Європейської Академії Алергії і клінічної імунології (ЕААСІ) [116]. АД (IgE<sup>-</sup>) розглядається як неалергічна форма захворювання, при якій вміст IgE–антитіл залишається нормальним, а у формуванні клінічних проявів відіграють роль фактори ендogenous порядку, насамперед, бактеріального та вірусного походження, на відміну від АД (IgE<sup>+</sup>), коли на перший план виступають фактори генетичної спадковості, алергічного порядку, хронічні захворювання шлунково–кишкового тракту тощо. Тому, на нашу думку, саме у дітей з atopічним дерматитом IgE–залежної форми частота ХРАС була виявлена вдвічі значущою, ніж при АД IgE–незалежної форми.

Отже, незважаючи на малу кількість діагностованого ХРАС – всього у 5 дітей з АД (IgE<sup>-</sup>) (6,49%) ми дослідили певні особливості його проявів. Середній вік цих дітей складав 14,3±0,02 років. Важливо, що у всіх були наявні ЛОР та пародонтопатогенні вогнища інфекції, що підтвердилося бактеріологічними дослідженнями (результати – у розділі 4), а у двох з них – педіатром виявлені захворювання шлунково–кишкового тракту. ХРАС було діагностовано у середньому ступені тяжкості, із доволі частими рецидивами – понад 2 на рік, переважно сезонно та під час загострення ЛОР – захворювань. Локалізація афт у дітей була наступною : тільки на слизовій оболонці бокової поверхні язика – у 2 спостереженнях (40%), змішана локалізація – перехідні складки щелеп, слизова губ та щік – у інших, 60%.

### ***Резюме до розділу:***

У розділі наведені дані щодо частоти та клінічних проявів тяжких уражень СОПР та губ, серед яких при АД (IgE<sup>-</sup>) багатоформна ексудативна еритема становить 40,26%, простий рецидивний герпес –24,68%, герпес–асоційована багатоформна

ексудативна еритема – 12,99%, хронічний рецидивний афтозний стоматит – 6,49%. Для дітей з АД (IgE<sup>+</sup>) характерною є інша нозологічна структура захворювань СОПР та губ: БЕЕ діагностовано лише у 3,85%, ПРГ – у 21,15%, ХРАС – у 13,46%, а ГА БЕЕ не виявлена у жодному випадку. Однак, атопічний хейліт при АД (IgE<sup>+</sup>) виявляється домінуючим патологічним станом з боку СОПР та губ – 61,54%. А у дітей з АД (IgE<sup>-</sup>) ураження губ у вигляді атопічного хейліту виявлені лише у 15,58% спостережень.

Таким чином, аналізуючи матеріал даного розділу ми вважаємо: на особливу увагу заслуговують випадки розвитку уражень СОПР, що асоційовані з атопічним дерматитом IgE-незалежної форми, як такої, що в своєму генезі базується на патогенній дії ендогенних чинників, насамперед, бактеріальної та вірусної етіології, а виявлення таких чинників та формування патогенетичної стратегії впливу на них може стати запорукою успішного лікування хронічних захворювань СОПР та губ, покращення рівня стоматологічного та загального здоров'я дітей з АД, а головне – упередження тяжких наслідків хронічних деструктивних захворювань, у першу чергу, інфекційно-алергічного генезу, що асоційовані з АД та спричиняють негативний вплив на його перебіг

***За матеріалами розділу опубліковано:***

1. Славінська В.В., Прояви та нозологічна структура захворювань слизової оболонки порожнини рота, асоційованих з атопічним дерматитом у дітей // «The Scientific Heritage», 2020, №56, р. 49-63. DOI: 10.24412/9215-0365-2020-56-2-59-63
2. Славінська В.В., Оцінка стану пародонта у дітей з атопічним дерматитом // International Scientific and Practical Conference «Experimental And Theoretical Research In Modern Science», held on November 16–18, 2020 in Kishinev, Moldova,. ISBN 978–5–368–01372–5, P.466–467.
3. Славінська В.В., Клініко-лабораторне обґрунтування діагностики захворювання пародонта у дітей з атопічним дерматитом // Матеріали Науково-практичної конференції з медичних наук «Vasile Goldis» Western University of Arad, 17–18 грудня.2020 року.



## РОЗДІЛ 4

### СИТУАЦІЙНИЙ АНАЛІЗ ПРЕДИКТОРІВ РОЗВИТКУ ЗАХВОРЮВАНЬ СОПР І ГУБ У ДІТЕЙ НА ТЛІ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ

#### 4.1. Генералізовані ураження пародонта як предиктор розвитку захворювань СОПР у дітей з atopічним дерматитом

У аналітичному огляді літератури (р.1.4.) ми вже зазначили думку вагомої кількості дослідників щодо взаємозв'язку хронічних запальних чи запально-дистрофічних процесів в пародонті зі змінами резистентності слизової оболонки порожнини рота, місцевих та загальних факторів захисту та вірогідність впливу на ці процеси персистуючої інфекції вірусу простого герпесу та вірус-бактеріальних асоціацій. Останні дослідження в цьому напрямку [17, 12,13] присвячені розкриттю механізмів пародонтопатогенної ролі вірусу герпесу, які базуються на гіпотезі та доведених фактах щодо його розмноження в тканинах пародонта та слизової оболонки ясен із максимальним накопиченням у надясенних тканинах та підясенних ділянках. Таким чином, автори підтверджують думку, що вірусно-бактеріальна колонізація не тільки запускає, а й підтримує процеси запалення тканин пародонта.

Водночас, можна припустити, що в основі взаємодії герпесвірусної та бактеріальної флори лежить двонаправлений зв'язок, що базується на активації бактеріальних ферментів та інших чинників, що викликають запалення та зумовлюють включення до патогенетичного ланцюгу герпесвірусів. Так, зокрема, фундаментальними дослідженнями Т.М.Волосовець (2013) [13] показано вірогідну участь вірусу герпесу у розвитку й перебігу різних форм герпесасоційованого генералізованого пародонтиту. Показано, що віруси герпесу можуть викликати захворювання тканин пародонта безпосередньо - як результат ураження вірусом і його реплікацією в організмі, так і в результаті опосередкованого впливу віріонів на систему захисту організму.

Разом з тим, проведені клінічні дослідження свідчать, що запальні захворювання тканин пародонта, асоційовані з персистуючою герпесвірусною інфекцією без профілактичного та поточного лікування препаратами противірусної спрямованості протікають досить важко і можуть провокувати маніфестні прояви герпесвірусної інфекції в порожнині рота [13, 17, 60]. Крім того, будь-яке втручання, що супроводжується порушенням цілісності слизової оболонки порожнини рота у вірусоносіїв може викликати рецидив вірусної інфекції, що значно подовжує терміни лікування [60].

Результати наших попередніх досліджень, викладених у р.3.1., спонукали нас до визначення ролі та місця хронічних генералізованих захворювань пародонта (генералізованого пародонтиту) як вірогідного предиктору розвитку тяжких уражень СОПР на тлі atopічного дерматиту, таких як БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ.

Отже, наступним кроком на шляху до виконання програми дослідження та завдань дисертаційної роботи стало визначення ролі та місця стану гігієни порожнини рота та захворювань пародонта у дітей з виявленими нами на попередньому етапі роботи (р.3.1.) тяжкими захворюваннями СОПР та губ - БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, асоційованими з АД.

#### **4.1.1. Дослідження стану твердих тканин зубів та впливу гігієни порожнини рота на особливості клінічного перебігу та інтенсифікацію захворювань СОПР на тлі atopічного дерматиту у дітей**

Для ситуативної оцінки стоматологічного статусу дітей з АД та розуміння умов розвитку уражень СОПР та губ, а вірогідно, і предикторів цих патологічних станів, які були описані у підрозділі 3.1, відповідно програми дослідження (розділ 2), нами проведено оцінку стану гігієни порожнини рота, твердих тканин зубів шляхом обрахування індексу КПВ та визначення захворюваності на хвороби пародонта та їх структури у даній категорії осіб.

Дослідження стану гігієни порожнини рота ми проводили у всіх дітей з АД, обох клініко-імунологічних форм. Слід зазначити, що обстеження – інструментальні та індексні оцінювання стоматологічного здоров'я - твердих тканин зубів, пародонта, визначення стану гігієни порожнини рота ми здійснювали під час ремісії захворювань СОПР.

Стоматологічне обстеження 129 дітей з АД виявило високу розповсюдженість карієсу та його ускладнень, яка становить 83,7%. У дітей з АД ( $IgE^+$ ) цей показник вище і дорівнює 84,62%, а у дітей з АД ( $IgE^-$ ) є достовірно нижчим – 77,92%. У дітей з групи порівняння в цілому розповсюдженість карієсу становить 76,7%%, в групі ГрП АД ( $IgE^+$ ) – 83,3%, а у дітей ГрП АД ( $IgE^-$ ) також нижче - 70,0% ( $p \leq 0,05$ ).

Середньогрупове значення КПВ у дітей СОПР+АД становить – 5,44, у дітей ГрП АД середньогрупове значення КПВ становить 5,21 ( $p > 0,05$ ). Ці показники можна вважати достатньо високими для даної вікової групи, з огляду на те, усі діти з АД, які увійшли у дослідження, знаходяться на диспансерному обліку у лікаря дерматовенеролога дитячого. Можна припустити, що така різниця у розповсюдженості карієсу та його ускладнень при різних клініко-імунологічних формах АД, за діагностичними критеріями Hanifin&Rajka [117], пов'язана з тим, що  $IgE$ -позитивна форма АД розглядається, за рекомендаціями експертів Європейської

Академії Алергії і клінічної імунології (ЕААСІ) [17], як наслідок генетичних змін імунної системи, системних порушень реактивності організму, системних патологічних станів з боку шлунково-кишкового тракту тощо. Структура КПВ 129 дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з atopічним дерматитом представлена на рис.4.1: 30,1% зубів потребують лікування, у групі порівняння ГрП АД (рис. 4.2) цей показник дорівнює 35,2%, що достовірно вище ( $p \leq 0,05$ ).

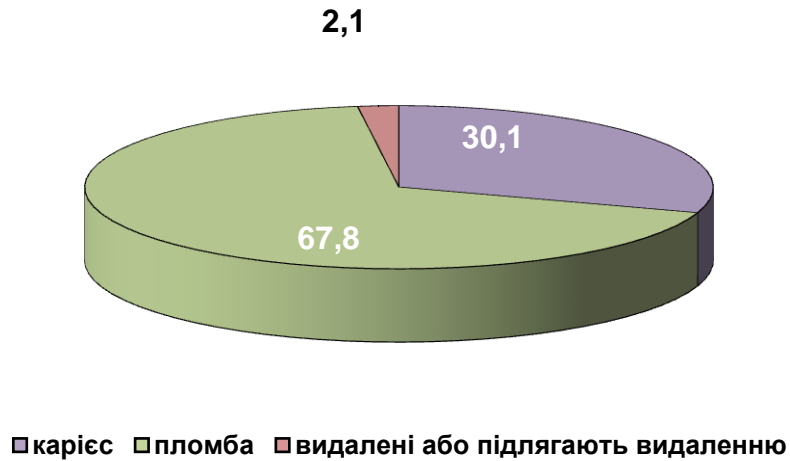


Рис. 4.1. – Структура КПВ у дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з atopічним дерматитом IgE-залежної та IgE-незалежної форми, %, n=129.

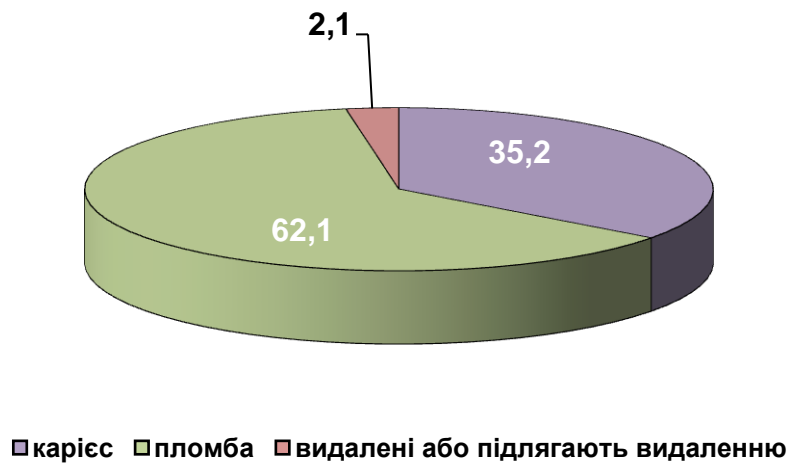


Рис. 4.2 – Структура КПВ у дітей з atopічним дерматитом групи порівняння (без уражень СОПР) (IgE-залежної та IgE-незалежної форми), %, n=60.

З огляду на це, ми зосередили нашу увагу на групі дітей з IgE – незалежною формою atopічного дерматиту та проаналізували показники стоматологічного здоров'я у хворих з різними нозологічними формами ураження СОПР та губ, асоційованими з АД (IgE<sup>-</sup>) – БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ.

Структура КПВ у дітей з БЕЕ, асоційованою з АД (IgE<sup>-</sup>) (рис. 4.3) мала відхилення від показників в цілому по загальному контингенту в бік достовірного збільшення частки зубів, що потребують лікування до 46,7%, вже видалені та підлягають видаленню ще 3,5%, а запломбовані – відповідно 49,8%.

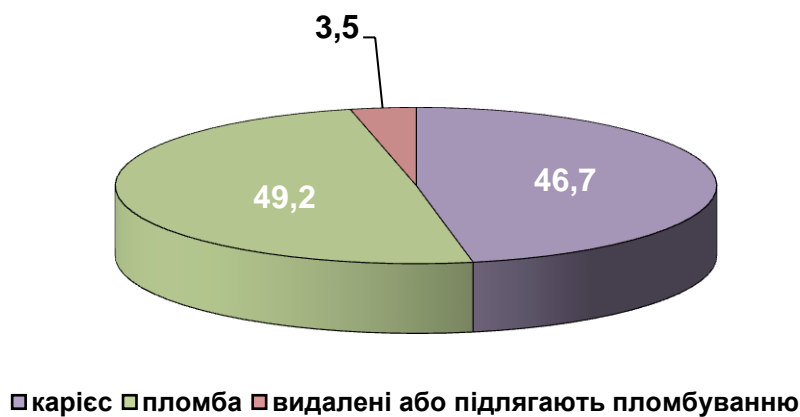
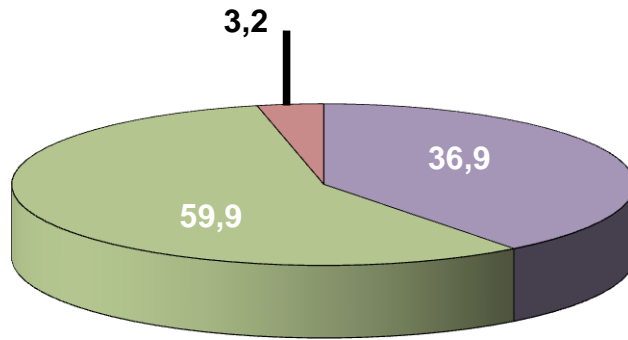


Рис.4.3 – Структура КПВ у дітей з БЕЕ, асоційованою з atopічним дерматитом IgE-незалежної форми, %, n=31.

У дітей з ГА БЕЕ, асоційованою з АД (IgE<sup>-</sup>) (рис.4.4), потребували лікування 36,9% зубів, втрачено 3,2% зубів, а запломбовані 59,9%.

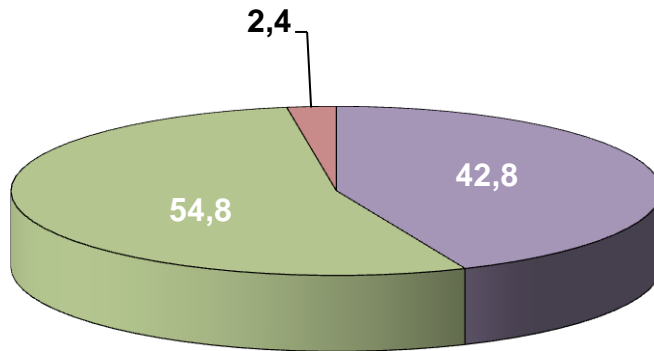
У дітей з ПРГ, асоційованим з АД (IgE<sup>-</sup>) (рис.4.5) в структурі КПВ потребують лікування 42,8% зубів, вже втрачені на момент огляду 2,4% зубів, а запломбованих, відповідно, – 54,8%.

Намагаючись пояснити факт високої потреби обстежених дітей з АД (IgE<sup>-</sup>) у стоматологічному лікуванні, зокрема, карієсу, ми вважаємо, що основною причиною значної, на нашу думку, частки зубів, що підлягають видаленню чи вже видалені, а також таких, що потребують пломбування, може бути практично перманентне загострення тяжких захворювань СОПР та губ, яке практично унеможливує повноцінне відвідування стоматолога з метою санації та надання планового лікування. З анамнезу, від дітей та їх батьків, ми дізналися, що звернення до стоматолога дитячого, як правило, відбувається з метою лікування загострень запально-деструктивних уражень СОПР, надання невідкладної допомоги при розвитку елементів уражень та болісністю будь-яких маніпуляцій в порожнині рота.



■ карієс ■ пломба ■ видалені або підлягають пломбуванню

Рис.4.4 – Структура КПВ у дітей з ГА БЕЕ, асоційованою з атопічним дерматитом ІgЕ-незалежної форми, %, n=10.



■ карієс ■ пломба ■ видалені або підлягають пломбуванню

Рис.4.5 – Структура КПВ у дітей з ПРГ, асоційованим з атопічним дерматитом ІgЕ-незалежної форми, %, n=19.

Ми не проводили детальний аналіз пломб, що потребували заміни, однак, навіть за попереднього огляду під час масового обстеження можна констатувати, що понад 20% наявних пломб потребують заміни. Найбільш поширеними причинами їх незадовільного стану та потреби заміни є відсутність контактної поверхні та наявність нависаючих країв пломб при пломбуванні апроксимальних порожнин, невірний вибір пломбувального матеріалу, вторинний карієс та дефекти пломб

Особливу увагу приділяли обстеженню контактних поверхонь. Локалізацію каріозних порожнин обов'язково фіксували в карті. Запальні та дистрофічно-запальні захворювання пародонта виявляли клінічно за класичною схемою обстеження та результати також фіксували в карті обліку щодо кожного зуба.

Аналіз структури КПВ у дітей з АД ( $IgE^-$ ) свідчить, що 42,1% його складають зуби, що потребують лікування з приводу карієсу, 3,0% зубів втрачені (видалені зуби та зуби, що підлягають видаленню), а 54,6% - запломбовані.

#### **4.1.2 Місце генералізованих захворювань пародонта у розвитку інфекційно-алергічних уражень СОПР, асоційованих з atopічним дерматитом: аналіз клінічних спостережень**

Генералізовані захворювання пародонта (ГЗП) виявлені у всіх 129 дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД, тобто, розповсюдженість хвороб пародонта у них становить 100%. В групі порівняння ГрП АД розповсюдженість ГЗП дорівнює 78,3%, зокрема у ГрП АД ( $IgE^+$ ) ГЗП виявлені у 17 осіб (56,7%), а в групі ГрП АД ( $IgE^-$ ) – у 20 (66,7%).

За структурою хвороб пародонта в основній групі за обох клініко-імунологічних форм розподіл між хронічним катаральним гінгівітом (ХКГ) та генералізованим пародонтитом майже рівний, але на користь ХКГ - 51,94% (67 дітей), з них в стадії загострення – у 13,43% (9 дітей). Генералізований пародонтит (ГП) діагностовано у 62 дітей, що складає 48,06%.

Дані щодо захворюваності дітей з atopічним дерматитом основної групи та групи порівняння на генералізовані ураження пародонта та їх структури наведені у таблиці 4.1.

З таблиці видно, що серед 52 дітей з АД ( $IgE^+$ ) переважну більшість, 90,38%, склали діти з хронічним катаральним гінгівітом – 47 осіб, з них лише у 6,38% випадків (3 дітей) було виявлено ознаки загостреного перебігу гінгівіту, а генералізований пародонтит початкового ступеню було діагностовано у 9,62% (5 осіб).

У дітей з АД  $IgE$ -незалежної форми (АД ( $IgE^-$ )) структура хвороб пародонта виявилася іншою. Генералізований пародонтит діагностовано у 71,43% дітей (55 осіб), з них переважну кількість склали випадки початкового ступеню тяжкості ГП – 89,09% (49 осіб), а у інших 6 осіб з ГП виявлено I ступінь.

У групі порівняння при  $IgE$ -залежній формі серед 17 дітей, серед яких виявлені ГЗП, переважно діагностовано ХКГ – 46,7% від загальної чисельності групи, ГП виявлено відповідно у 10%. В групі порівняння із  $IgE$ -незалежною формою АД ХКГ діагностовано у 20% , але ГП - у 40%.

Таблиця 4.1 – Захворюваність дітей з ураженнями СОПР та губ, асоційованими з atopічним дерматитом, на генералізовані хвороби пародонта та їх структура, абс.,%.

Групи	ХКГ				ГП	
	абс.	%	у т.ч. у стадії загострення		абс.	%
			абс.	%		
АД (IgE <sup>+</sup> ) n=52	47	90,38	3	6,38	5	9,62
АД (IgE <sup>-</sup> ) n=77	22	28,57	6	27,3	55	71,43
ГрП АД (IgE <sup>+</sup> ) n=30	14	46,7	3	21,4	3	10,0
ГрП АД (IgE <sup>-</sup> ) n=30	6	20,0	5	83,3	12	40,0

Виявлені високі поширеність та інтенсивність захворювань твердих тканин зубів – 83,7% та пародонта – 100% у дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД, а також в групі порівняння з АД без проявів на СОПР корелюють з даними про високу поширеність цих захворювань у віковій групі дітей 12-18 років в Україні [68, 91] з урахуванням обтяженого загально соматичного, алергічного стану. При цьому спостерігаються достовірні розбіжності у зазначених показниках між основними групами та групами порівняння, що свідчить про безумовний вплив стану стоматологічного здоров'я – карієсу та його ускладнень та генералізованих хвороб пародонта - на розвиток захворювань слизової оболонки порожнини рота на тлі АД.

Ми проаналізували частоту генералізованих захворювань пародонта – ХКГ та ГП у дітей з АД IgE-незалежної форми із різними нозологічними формами ураження СОПР.

Найвищий показник частоти ГП виявлено у дітей з ГА БЕЕ – 100%, тобто у всіх 10 осіб із даною патологією СОПР, у 4 з них ГП I ступеню (40%), у 6 – початкового. Тобто у всіх дітей з ГА БЕЕ на тлі АД (IgE<sup>-</sup>) діагностовано активний

запально-дистрофічний процес в пародонті. Отже ХКГ, як самостійної нозологічної одиниці, у цієї групи дітей вже не виявлено.

Менш інтенсивне ураження пародонта спостерігали у 31 дитини з БЕЕ, асоційованої з АД (IgE<sup>-</sup>). Так, ГП діагностовано у 93,55% випадків (29 з 31 дитини), при цьому I ступеню – у 2 дітей (6,9% від хворих на ГП), у інших 27 дітей – початкового ступеню. При ПРГ на тлі АД (IgE<sup>-</sup>) ГП діагностовано у 14 з 19 дітей, що склало 73,68%.

Отримані дані можуть свідчити про безпосередню роль пародонтопатогенних вогнищ у розвитку інфекційно-алергічного процесу на тлі атопічного дерматиту у дітей – формування багатоформної ексудативної еритеми, її герпес-асоційованої форми як практично окремої нозологічної одиниці, а також додатковим чинником обтяження імунітету у хворих простий рецидивний герпес.

У розвитку карієсу та захворювань пародонта, а також у особливостях їх клінічного перебігу важлива роль належить місцевим факторам травмування пародонта, у першу чергу, зубному нальоту. Тому було досліджено стан гігієни порожнини рота та її вплив на інтенсивність захворювань твердих тканин зубів (за індексом КПВ) та захворювань пародонта (за індексом РМА) у хворих на ураження СОПР, асоційованих з АД (IgE<sup>-</sup>).

В результаті проведено аналізу встановлено певний вплив гігієнічного стану порожнини рота у 75 дітей, хворих на БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, що асоційовані з АД (IgE<sup>-</sup>), із проявами ХКГ (20 дітей) та ГП (55 дітей) (див. табл.4.1), на інтенсивність ураження зубів та пародонта. Було досліджено зміни величин індексу КПВ та РМА при «задовільній», «незадовільній» та «поганій» оцінці стану гігієни порожнини рота.

Так, виявлено, що із задовільним гігієнічним доглядом за порожниною рота КПВ у 2,2 разу нижче, ніж у дітей з незадовільним станом гігієни та у 2,8 разу нижче, ніж в осіб з поганим гігієнічним станом порожнини рота ( $p < 0,05$ ). При цьому середнє по групі значення індексу КПВ дорівнює 5,44, що вдвічі перевищує величину КПВ при задовільній гігієні порожнини рота. Аналогічна закономірність, як видно спостерігається при оцінці гігієни порожнини рота за індексом Green-Wermillion (ОНІ-S).

При задовільному гігієнічному догляді за порожниною рота значення КПВ в групі дітей з ГА БЕЕ дорівнюють  $2,58 \pm 0,76$ , що вдвічі нижче за середній груповий показник  $5,44 \pm 0,92$  та у 2,44 разу нижче аналогічного індексу при незадовільній гігієні ( $6,28 \pm 0,93$ ), у 3 рази нижче –  $7,46 \pm 0,81$  ніж за поганого гігієнічного догляду. Розбіжності у величинах КПВ при визначенні стану гігієни за двома способами (індексами) статистично не достовірні ( $p > 0,05$ ).



Далі нами було визначено вплив гігієни порожнини рота на інтенсивність запального процесу в тканинах пародонта у дітей з БЕЕ, ГА БЕЕ та ПРГ у періоді ремісії.

При задовільному рівні гігієни порожнини рота (індекс Федорова–Володкіної) частота легкого ступеня запалення становить 77,59%, середнього – 17,24%, а важкого – 5,17% (за РМА).

Порівняння з аналогічними показниками у дітей із незадовільним рівнем гігієни свідчить про зниження частки легкого ступеня запалення на майже 45%, тобто з 77,59% до 33,33% (у 2,3 разу), зростання середнього ступеню запалення на 41%, з 17,24% до 58,33% (у 3,4 разу), та збільшення важкого ступеню запалення на 3,16%, з 5,17% до 8,33% (у 1,6 разу). Залежність запального процесу від гігієни порожнини рота є статистично значимою ( $\chi^2=108,9$ ;  $p<0,00001$ ).

При незадовільному стані гігієни порожнини рота спостерігається збільшення частки дітей з більш важким ступенем запалення до 41,37%. При цьому питома вага осіб з легким ступенем запалення знижується до 18,87%, що майже у 4 рази (4,1) менше, ніж при задовільному стані гігієни порожнини рота. Кількість осіб із середнім ступенем тяжкості запалення дорівнює 39,76%, що 2,3 разу більше за такий показник при задовільному стані гігієни та майже не відрізняється від частоти важкого ступеню запалення при поганій оцінці гігієни (39,76% проти 41,37%). Отже частота важкого стану запального процесу в яснах при незадовільному стані гігієни більше за аналогічний показник при задовільній гігієні у 8 разів.

Ще більш наочна динаміка індексу РМА у дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД ( $\text{IgE}^-$ ), в залежності від стану гігієни, що визначали за індексом Green-Wermillion ( $\chi^2=110,4$ ;  $p<0,00001$ ).

Питома вага дітей з важким ступенем запалення у парадонті за РМА коливається від 0 при задовільній гігієні до 19,61% при незадовільній та 28,57% при поганому стані гігієни порожнини рота.

Паралельно з процесом погіршення стану гігієни порожнини рота частка осіб із середнім ступенем запалення зростає: при незадовільному стані у 2,9 разу, з 11,11% до 32,29%; при поганому рівні гігієни – у 5,2 разу, до 57,14%, при цьому частка дітей з легким ступенем запалення зменшується з 88,88% при незадовільному стані до 45,1% (у 1,9 разу) та до 14,1% (у 6,3 разу) при поганому гігієнічному стані.

Різні значення РМА при оцінці якості гігієни за двома індексами зберігають аналогічну закономірність та у значній мірі співпадають з клінічною оцінкою стану тканин пародонта у дітей дослідної групи.

Для урахування місцевих чинників у розвитку та перебігу генералізованих уражень пародонта у дітей з БЕЕ, ГА БЕЕ та ПРГ на тлі АД ( $\text{IgE}^-$ ) нами було

проведено аналіз клініко-рентгенологічних та лабораторних показників Під час обстеження особливу увагу приділяли характеру запалення у яснах та деструктивним змінам у альвеолярній кістці та твердих тканинах зубів, першочергово на апроксимальних та пришійкових поверхнях.

З метою дослідження ролі хронічного запально-дистрофічного процесу в тканинах пародонта, в патогенезі якого, як відомо, відіграє, окрім бактеріальної, й вірусна інфекція, у хворих з ГА БЕЕ, БЕЕ та ПРГ проаналізували перебіг генералізованого пародонтиту у 55 хворих залежності від ступеню тяжкості.

Як показано вище, у хворих на БЕЕ, ГА БЕЕ та ПРГ на тлі АД (IgE<sup>-</sup>) було діагностовано ГП початкового та I ступеню із високою частотою – від 73,68% при ПРГ до 100% при ГА БЕЕ. Під час обстеження та моніторингу стану хворих ми не діагностували виражених проявів загострення ГП. Це можна пояснити, на нашу думку, що в зв'язку із частими рецидивами ГА БЕЕ діти отримували комплекс призначень (за даними анамнезу) загального та місцевого порядку, зокрема, протизапальні, антибіотики, антигістамінні препарати, а також засоби місцевої дії – антисептики, знеболюючі, кератопластичні препарати тощо.

Серед особливостей проявів ГП у досліджуваних дітей зазначимо, що симптоматичний катаральний гінгівіт характеризувався помірною гіперемією, ціанозом, кровоточивістю ясен. Проявів інших клінічних форм самостійного та симптоматичного гінгівіту – гіпертрофічного, виразково-некротичного – не виявлено. Ми звернули увагу на те, що для дітей з ГА БЕЕ на тлі АД (IgE<sup>-</sup>) був притаманним достатньо агресивний перебіг ГП, що проявлялося у наявності ГП у 100,0% осіб цієї групи та переважанні I ступеню запально-дистрофічних процесів у пародонті.

Отже, враховуючи більш агресивний перебіг ГП у дітей з тяжкими ураженнями СОПР (БЕЕ, ГА БЕЕ та ПРГ), асоційованими з АД (IgE<sup>-</sup>) - високу частоту ураження пародонта та наявність значної кількості факторів місцевого подразнення на тканини пародонта з відповідним бактеріально-вірусними чинниками можна припустити, що генералізований пародонтит та хронічний катаральний гінгівіт у досліджуваних хворих відіграють роль предиктору розвитку таких уражень СОПР та є фактором, що обтяжує перебіг захворювання, спричиняючи додаткове напруження імунітету.

На наш погляд цей факт спонукає до пошуку вірогідних інфекційно-алергічних чинників розвитку тяжких уражень СОПР у дітей з АД. Саме такими вогнищами чинників додаткової сенсibiliзації можуть виступати безпосередньо тканини пародонта із пародонтальними чи клінічними кишнями, органи ротоглотки, шкіра із численними ушкодженнями, притаманними безпосередньо АД.

## 4.2. Дослідження спектру пародонтопатогенів та ідентифікація *St. aureus* у біоматеріалі ротоглотки та шкіри дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з atopічним дерматитом

### 4.2.1. Визначення спектру пародонтопатогенів у ротовій рідині дітей з інфекційно-алергічними ураженнями СОПР, асоційованими з atopічним дерматитом IgE–незалежної форми

На сьогоднішній день в порожнині рота виявлено понад 700 видів мікроорганізмів, які сприяють розвитку захворювань пародонта, проте, згідно численних наукових досліджень достовірно вагоме значення мають наступні пародонтопатогенні мікроорганізми: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*), *Tannerella forsythia* (*Bacteroides forsythus*), *Treponema denticola* та інші [24,25, 29, 32, 68, 204].

Згідно з класифікацією, запропонованою Socransky&Haffajee (2005), пародонтопатогени умовно прийнято розділяти на 5 кластерних груп, які різняться своєю токсичністю, ступенем інвазії, специфічністю дії на пародонт, що безпосередньо впливає на тяжкість перебігу захворювання [68] (таблиця 4.2). При порушенні мікробіоценозу порожнини рота пародонтопатогенні бактерії біоплівки відіграють роль тригерів в системі запуску каскаду імунопатологічних реакцій в порожнині рота, в тому числі тканинах пародонту [204].

Результати генетично-молекулярного дослідження у 60 дітей з atopічним дерматитом IgE–незалежної форми за умов розвитку запально-деструктивних уражень СОПР, таких як БЕЕ, ГА БЕЕ та ПРГ, показали високу частоту виявлення пародонтопатогенів «червоного комплексу». Зокрема, у 91,7% випадках (55 дітей) було виявлено *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* - у 63,3%, а *Tannerella forsythia* - у 43,3% дітей.

Узагальнення результатів генетично-молекулярного дослідження спектру пародонтопатогенів наведено на рис. 4.6.

У дітей з ГА БЕЕ (10 осіб) виявлено: *Porphyromonas gingivalis* – у 100%, *Treponema denticola* – у 60%, *Tannerella forsythia* – у 5%, *Prevotella intermedia*, який належить до «оранжевого комплексу» зустрічався у 4%.

Серед 31 дитини з БЕЕ на тлі IgE–незалежної форми з «червоного комплексу» виявили *Porphyromonas gingivalis* у 93,5% спостережень (23 особи), *Treponema denticola* – у 77,4% (24 особи), *Tannerella forsythia* – у 35,5% (11 осіб), з «оранжевого комплексу» - *Prevotella intermedia* (45,2%, 14 осіб), *Fusobacterium nucleatum* – 22,6% (7 осіб), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* – у 12,9% (4 особи).

Таблиця 4.2. – Види пародонтопатогенних бактерій (Patini R, Staderini E, Lajolo C, Lopetuso L, Mohammed H, Rimondini L, et al., 2018) [204].

Види бактерій	Кластерна група
<i>Actinomyces veillonella</i>	Фіолетовий
<i>Streptococcus: gordonii, intermedius, mitis, sanguis</i>	Жовтий
<i>Capnocytophaga</i> <i>E. corrodens</i> <i>A. actinomycetemcomitans</i>	Зелений
<i>Campilobacter rectus</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>P. micros</i> <i>Prevotella intermedia</i>	Оранжевий
<i>T. forsythia</i> <i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Treponema denticola</i>	Червоний

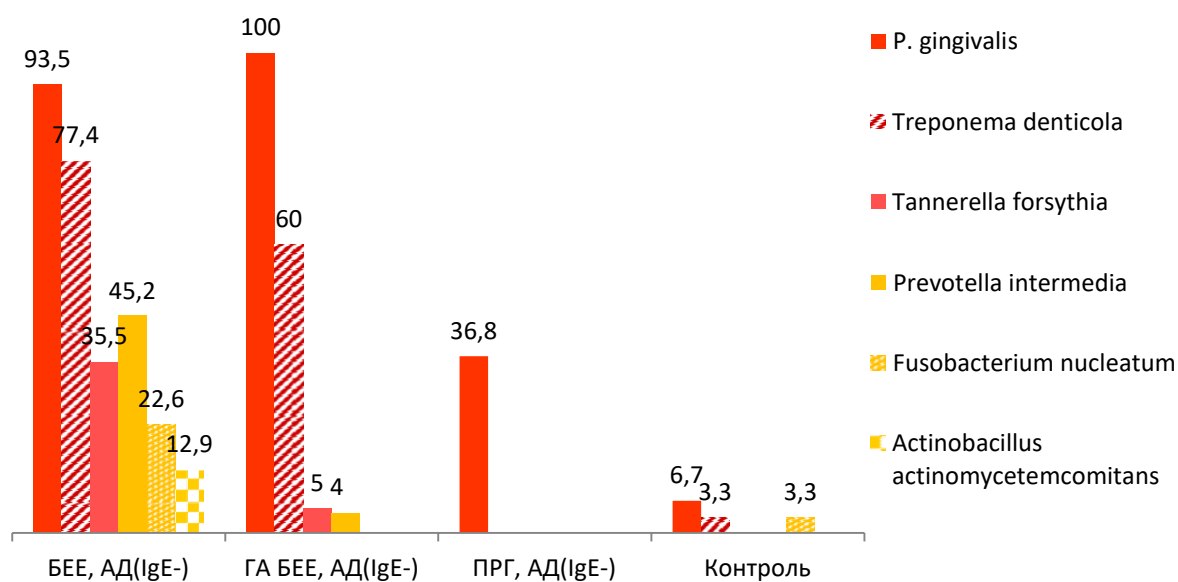


Рис. 4.6. Спектр пародонтопатогенів ротові рідини дітей з БЕЕ, ГА БЕЕ та ПРГ, асоційованими з ІgЕ–незалежної форми, %.

У дітей з ПРГ, асоційованим з IgE-незалежної форми у спектрі мікроорганізмів пародонтопатогенної групи домінував *Porphyromonas gingivalis* – 36,8% (7 осіб), інші представники «спільноти пародонтопатогенів» «червоного та оранжевого комплексу» були у поодиноких випадках.

Контролем слугували результати обстеження 30 клінічно здорових дітей аналогічного віку та статі, у тому числі з клінічно інтактним пародонтом.

Отже, провідним пародонтогенним мікроорганізмом, облігатно присутнім у дітей з АД IgE-незалежної форми, у яких були діагностовано тяжкі запально-деструктивні ураження СОПР – багатоформна ексудативна еритема, герпес-асоційована БЕЕ, простий рецидивний герпес, є *Porphyromonas gingivalis*. У 30 дітей контрольної групи, цей мікроорганізм виявлено у 2 випадках (6,7%), а *Treponema denticola* та *Prevotella intermedia* – у 3,3% кожний

#### **4.2.2. Ідентифікація *Staphylococcus aureus* у біоматеріалі ротоглотки та шкіри дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з atopічним дерматитом**

На підставі проведеного бактеріологічного дослідження мазків, отриманих зі шкіри в зонах ураження, частіше, в ділянці згону ліктя, 60 дітей з atopічним дерматитом IgE-незалежної форми, у яких були прояви БЕЕ (31 дитина), ГА БЕЕ (10 дітей), ПРГ (19 дітей), було виявлено 10 видів мікроорганізмів, що належать до п'яти бактеріальних родів: *Staphylococcus* (*S. aureus*, *S. epidermalis*, *S. hominis*, *S. capitis*, *S. haemolyticus*), *Syngneptosoccus* (*St. viridis*, *S. cristatus*), *Enterobacter* (*Enterobacter cloacae*), *Acinetobacter* (*Acinetobacter Iwofii*), *Pseudomonas* (*Pseudomonas slutzeri*). Видовий спектр мікроорганізмів представлено на рис. 4.7.

Домінуюче місце посідають *S. aureus*, які 100% виявлені на шкірі у всіх дітей з тяжкими захворюваннями СОПР, асоційованими з АД (IgE<sup>-</sup>). Виявлені поодинокі випадки колонізації шкіри іншими мікроорганізмами, які найбільшою мірою представлені у дітей з БЕЕ - *S. epidermalis* у 3 дітей з 31 (9,7%) та у 3 дітей (30%)з ГА БЕЕ, а також *Acinetobacter Iwofii*, по 2 випадки при кожній нозологічній формі ураження СОПР – відповідно 6,45% при БЕЕ, 20% при ГА БЕЕ та 10,5% при ПРГ. Отже, відносні показники більш наочно демонструють вірогідне місце мікроорганізмів найпоширеніших бактеріальних родів як чинників бактеріальної сенсibilізації дітей з АД щодо розвитку інфекційно-алергічних захворювань СОПР ГА БЕЕ та БЕЕ.

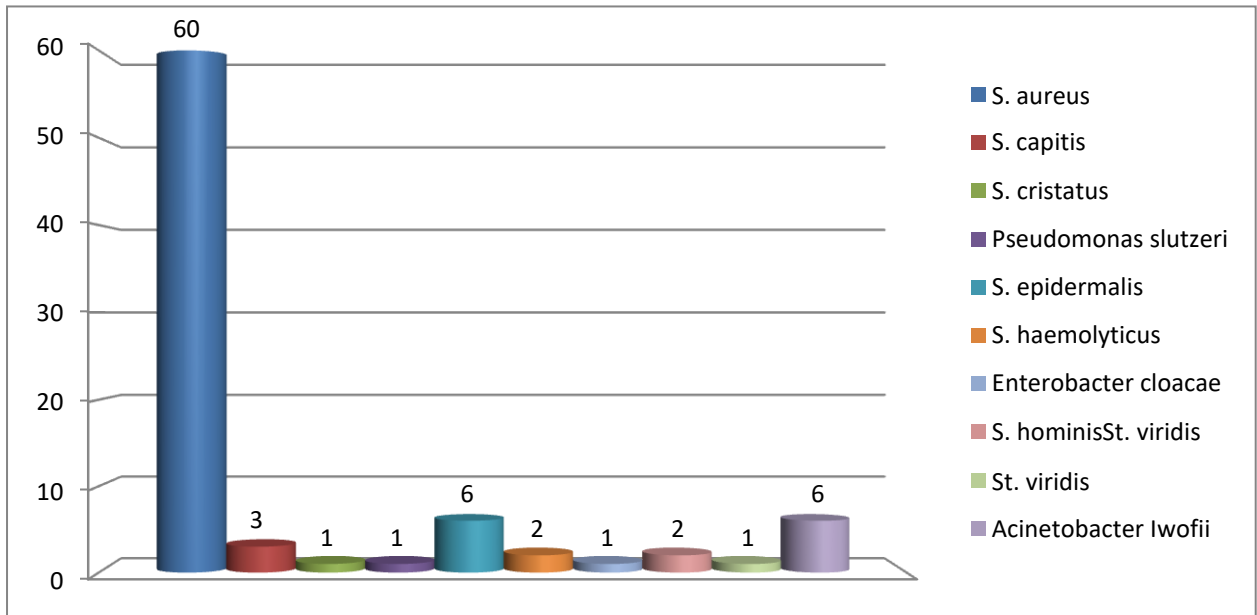


Рис. 4.7. Видова приналежність мікроорганізмів, які виявлені у вогнищах ураження шкіри дітей з atopічним дерматитом IgE-незалежної форми з проявами БЕЕ, ГА БЕЕ, та ПРГ (абс.).

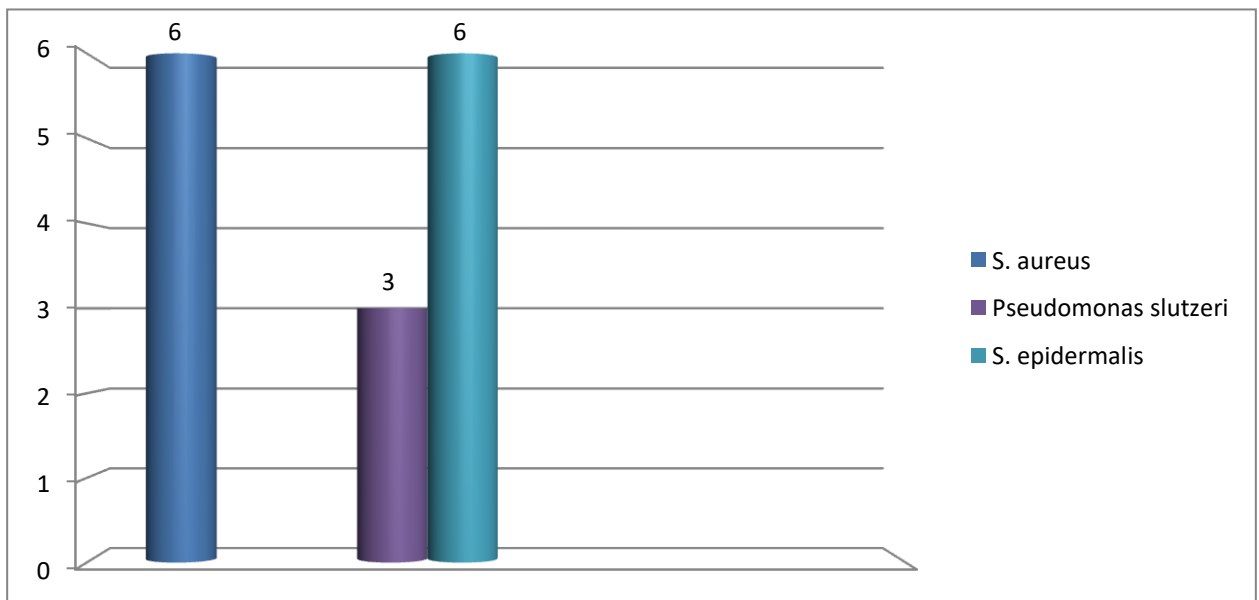


Рис. 4.8. Видова приналежність мікроорганізмів, які виявлені у вогнищах ураження шкіри дітей з atopічним дерматитом IgE-залежної форми з проявами БЕЕ, ПРГ (абс.).

При бактеріологічному дослідженні слизових оболонок ротоглотки було виявлено, що *S. aureus* також посідає провідне місце – 100% у даної групи обстежених дітей.

У даному дослідженні групою порівняння були результати дітей з IgE- залежною форми – всього 13 дітей: 2 з багатоформною ексудативною еритемою та 11 з простим рецидивним герпесом.

Видовий спектр виявлених мікроорганізмів (рис. 4.8.) суттєво відрізнявся: колонізація *S. aureus* виявлена у 1 дитини з БЕЕ та 5 дітей з ПРГ (50% та 45,5% відповідно), *S. epidermalis* у 6 дітей з ПРГ (54,5%) та у жодному випадку з БЕЕ; колонії *Pseudomonas slutzeri* були виявлені у 3 випадках при ПРГ (27,3%) та 1 випадку БЕЕ.

#### **4.3. Аналіз експресії антимікробних пептидів ротової рідини у дітей з ураженнями СОПР на тлі atopічного дерматиту**

Відповідно до програми дослідження, нами було проведено аналіз експресії антимікробних пептидів ротової рідини у 129 дітей з тяжкими захворюваннями СОПР, асоційованими з АД обох клініко-імунологічних форм. В основу даного фрагменту закладено припущення про вірогідні кореляції експресії антимікробних пептидів АМП з виявленням безумовно патогенної мікрофлори – пародонтопатогенів та *S. aureus* та визначальну роль їх наявності у патогенезі інфекційно-алергічних уражень СОПР у дітей з АД.

Було досліджено активність двох основних антимікробних пептидів порожнини рота - LL-37 (кателіцидинів) та HNP 1-3 ( $\alpha$  – дефензинів).

На початку дослідження нами було визначено рівень АМП порожнини рота в залежності від віку. Відповідно, дослідження проводили у вікових групах: 12-13 років – 66 дітей. 14-15 – 32 дитини, 16-18 – 31. Контролем слугували 30 клінічно соматично та стоматологічно здорових дітей аналогічного віку та статі (Розділ 2, таблиця 2.1).

Результати наведені у таблиці 4.3. Статично не виявлено залежності між рівнем антимікробних пептидів та віком дітей, які беруть участь у дослідженні. Це стосується як дітей з atopічним дерматитом, так і дітей контрольної групи.

В цілому при АД з наявними ураженнями СОПР середньогрупове значення рівня LL-37 (кателіцидинів) становить  $0,63 \pm 0,12$  нг/мл у порівнянні з контролем  $0,99 \pm 0,19$  нг/мл ( $p \leq 0,05$ ), а HNP 1-3 ( $\alpha$  – дефензинів) – відповідно  $6,07 \pm 1,21$  нг/мл порівняно з контролем  $7,29 \pm 1,29$  нг/мл ( $p \leq 0,05$ ).

З метою визначення вірогідної ролі АМП у формуванні уражень СОПР при atopічному дерматиті ми проаналізували показники рівнів АМП у дітей з різними

нозологічними формами тяжких уражень СОПР – БЕЕ, ГА БЕЕ та ПРГ, асоційованих з АД (IgE<sup>+</sup>) та АД (IgE<sup>-</sup>). Результати наведені у таблиці 4.4.

Порівняння показників експресії АМП у ротовій рідині дітей з atopічним дерматитом різних клініко-імунологічних форм виявило значне їх зниження при IgE-незалежній формі АД. Так, у дітей з БЕЕ АД (IgE<sup>-</sup>) активність LL-37 (кателіцидинів) становила 0,58±0,13 нг/мл, а при БЕЕ АД (IgE<sup>+</sup>) - 0,72±0,19 нг/мл (p≤0,05). Наявність ГА БЕЕ у дітей з АД (IgE<sup>-</sup>) супроводжувалася найнижчим рівнем експресії LL-37 (кателіцидинів), що складало 0,56±0,16 нг/мл, в порівнянні з контролем 0,99±0,19 нг/мл це фактично в 1,7 рази. Дещо менші зміни відносно контрольних показників LL-37 (кателіцидинів) спостерігалися у хворих з ПРГ. Так, при АД (IgE<sup>+</sup>) цей показник становив 0,82±0,09 нг/мл, а при АД (IgE<sup>-</sup>) він був достовірно нижчим - 0,65±0,14 нг/мл (p≤0,05).

Таблиця 4.3. Рівень антимікробних пептидів у дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД, за віком (p≤0,05).

Вікові групи	12-13 років		14-15 років		16-18 років	
	АД n=66	К n=10	АД n=32	К n=10	АД n=31	К n=10
LL-37, нг/мл	0,61±0,15	0,88±0,16	0,63±0,13	1,1±0,21	0,66±0,19	1,0±0,16
HNP 1-3, нг/мл	6,3±1,35	7,34±1,76	6,1±1,67	7,26±1,92	5,8±1,91	7,26±2,02

Аналогічно змінюється активність α – дефензинів в обох групах, як було зазначено вище. Але простежується закономірність падіння рівня експресії цього АМП у дітей з АД (IgE<sup>-</sup>).

Так, при БЕЕ АД (IgE<sup>-</sup>) рівень HNP 1-3 становить 5,24±1,22 нг/мл, що достовірно нижче за БЕЕ АД (IgE<sup>+</sup>) (6,04±2,09 нг/мл), (p≤0,05), в 1,4 менше за контрольний показник.

Ще виразніше зниження експресії α – дефензинів у дітей з ГА БЕЕ, асоційованій з АД (IgE<sup>-</sup>) – 5,20±1,01 нг/мл.



Таблиця 4.4. – Рівень експресії антимікробних пептидів у ротовій рідині дітей з БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, асоційованими з атопічним дерматитом IgE-залежної та IgE-незалежної форм

Групи	БЕЕ		ГА БЕЕ		ПРГ		К
	АД (IgE <sup>+</sup> ) n=2	АД (IgE <sup>-</sup> ) n=31	АД (IgE <sup>+</sup> ) n=0	АД (IgE <sup>-</sup> ) n=10	АД (IgE <sup>+</sup> ) n=11	АД (IgE <sup>-</sup> ) n=19	
LL-37, нг/мл	0,72±0,19	0,58±0,13	-	0,56±0,16	0,82±0,09	0,65±0,14	0,99±0,14
HNP 1-3, нг/мл	6,04±2,09	5,24±1,22	-	5,20±1,01	6,12±1,17	6,98±1,79	7,29±0,45

Водночас, при ПРГ, де бактеріальне навантаження є вторинним, спостерігається менші відхилення рівнів АМП від контрольних у дітей обох груп, причому при АД ( $IgE^-$ ) рівень ННР 1-3 вище за такий при АД ( $IgE^-$ ):  $6,98 \pm 1,79$  проти  $6,12 \pm 1,17$  нг/мл ( $p \leq 0,05$ ).

На підставі цих даних, з урахуванням хронічного, персистуючого перебігу захворювань СОПР, які діагностовано у дітей з АД, було проведено визначення ступеню ендогенної інтоксикації організму дітей за рівнем молекул пептидів середньою маси (середньо молекулярних пептидів, СМП).

#### **4.4. Оцінка ендогенної інтоксикації організму дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з atopічним дерматитом**

Як було наголошено в аналітичному огляді літератури, розвиток БЕЕ, ГА БЕЕ, ПРГ у хворих на atopічний дерматит спричиняють зниження реактивності організму в цілому, підвищують рівень мікробної сенсibiliзації, обтяжують перебіг цих захворювань. У свою чергу, хронічні вогнища запалення, притаманні АД, є джерелом аутоінфекції та аутосенсibiliзації, що вірогідно призводить до збільшення рівня ендоінтоксикації організму із низкою закономірних патологічних процесів токсичного впливу на стан слизової оболонки порожнини рота, у тому числі спричиняють порушення клітинного обміну, мікроциркуляції, місцевої інтоксикації СОПР та розвитку синдрому ендогенної інтоксикації.

Визначення показників ендогенної інтоксикації організму може слугувати обґрунтуванням патогенетично спрямованої терапії зазначених інфекційно-алергічних станів СОПР у дітей з АД.

Для оцінки рівня ендогенної інтоксикації організму ми використали найбільш простий та поширений спосіб, який базується на визначенні рівня молекул пептидів середньої маси або середньо молекулярних пептидів (СМП). У розділі 2.6 наведено опис даного методу.

Наголосимо, що, як свідчать численні дослідження щодо ендоінтоксикації організму та її діагностики, найбільший токсичний ефект пов'язаний саме з фракцією «середньомолекулярних пептидів» - речовин білкової природи з молекулярною масою від 300 до 5000 дальтон (Д) [19]. Вони утворюються при запальних процесах в тканинах та біологічних рідинах та, шляхом впливу на клітинному та молекулярному рівні, обумовлюють гемоліз еритроцитів, порушують синтез та розпад молекул АТФ, синтез білку, активують процеси вільно радикального окислення ліпідів та гальмують систему антиоксидантного захисту, руйнують клітинну мембрану. Істотна особливість СМП полягає в їх значній біологічній активності. Накопичення середньомолекулярних пептидів є не тільки маркером ендоінтоксикації, в

подальшому вони погіршують перебіг патологічного процесу, набуваючи роль вторинних токсинів, впливаючи на життєдіяльність всіх систем та органів. В результаті досліджень СМП було встановлено підвищення їх рівня в біологічних рідинах (кров, слина, сеча) при патологічних станах різного ступеня тяжкості [16, 19].

При вивченні літератури нами не знайдені роботи з визначення рівня показника СМП в ротовій рідині у відносно здорових дітей, тим більше у дітей вікової групи від 12 до 18 років. Тому насамперед було проведено визначення рівня СМП у ротовій рідині 100 відносно здорових дітей 12-18 років, з яких 30 увійшли до контрольної групи дисертаційної роботи (Розділ 2, таблиця 2.1).

Діаграма розподілу 100 осіб контрольної групи залежно від рівня СМП наведено на рис.4.6.

Як видно з наведеної діаграми, у 54% обстежених умовно здорових дітей рівень СМП знаходився в межах від 268 до 335 опт.од., що свідчило про наявність правобічної асиметрії. Ця відмінність від графіка нормального розподілу також підтверджувалась вирахуванням статистичних характеристик групи умовно здорових осіб, що досліджувалися (табл. 4.5).

За умови нормального розподілу величина Медіани та середнє значення тотожні. В нашому випадку була відмінність, в зв'язку з чим розрахунок нормативів проводився методом перцентилей, а не методом сигмальних відхилень. В якості середнього значення використовували Медіану. Такий підхід дозволив отримати більш точні дані норми рівня СМП в ротовій рідині практично здорових дітей вікової групи 12-18 років.

При розробці норм за допомогою перцентилей нами використані тільки деякі з них  $P_3$ ,  $P_{05}$ ,  $P_{25}$ ,  $P_{75}$ ,  $P_{90}$ ,  $P_{97}$ . Вирахування перцентилей проводилось за програмою «Statistica.6.0».

Вважається, що якщо індивідуально наведений показник (в нашому випадку, рівень СМП) знаходиться в межах від  $P_{25}$  до  $P_{75}$ , то його величина відповідає нормі. Відповідно, в норму входило 50% всіх випадків. Якщо ж він знаходиться в межах від  $P_{10}$  до  $P_{25}$  та від  $P_{75}$  до  $P_{90}$ , то його оцінка відповідно вища та нижча за середню (відповідно 15% всіх випадків отримали оцінку нижче середньої та 15% - оцінку вище середньої). Якщо величина ознаки, що розглядається, знаходиться в межах від  $P_3$  до  $P_{10}$  та від  $P_{90}$  до  $P_{97}$ , то оцінка відповідно буде низькою або високою (відповідно по 7% всіх випадків отримали відповідно низьку та високу оцінку). Якщо величина ознаки, що розглядається, буде нижче  $P_3$  або вище  $P_{97}$ , то оцінка буде дуже низька - 3% або дуже висока також 3%.

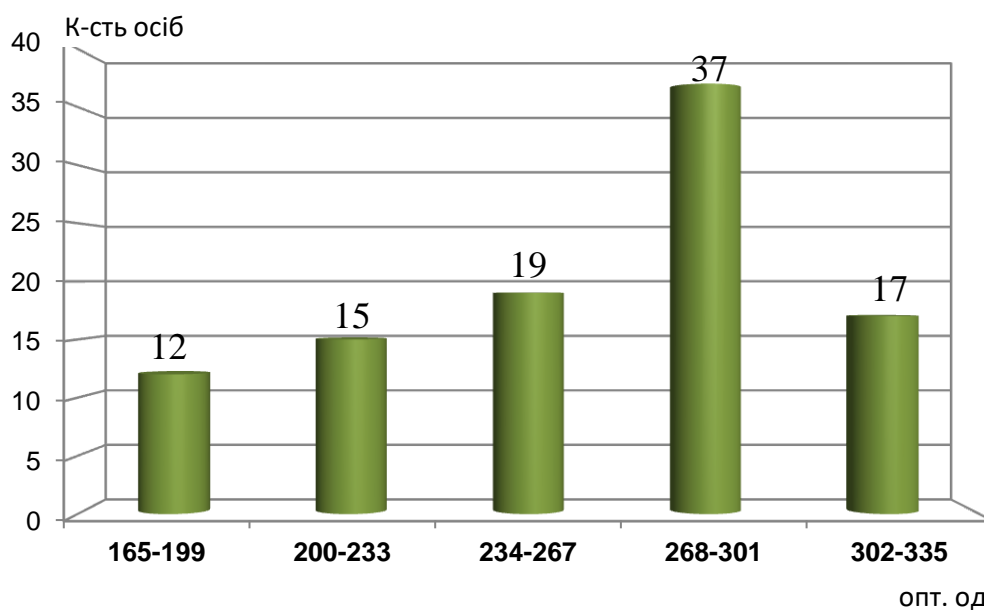


Рис. 4.6. – Розподіл дітей контрольної групи віком 12-18 років (n=100) залежно від рівня СМП в ротовій рідині.

Таблиця 4.5 – Статистичні характеристики дослідження рівня СМП у ротовій рідині контрольної групи дітей

Кількість обстежених	Середнє значення рівня СМП (опт.од.)	Стандартне відхилення $\pm\sigma$	Стандартне відхилення середньої $\pm m$	Значення медіани М (опт.од.)
100	259,6	$\pm 49,23$	$\pm 5,50$	269,0

Таблиця 4.6 – Показники рівня СМП в ротовій рідині дітей для оцінки ступеню ендогенної інтоксикації

Показники	Рівень СМП в ротовій рідині, опт. од.			
	174-294	295-320	321-332	333≤
Ступінь ендогенної інтоксикації	Дуже низький	Низький	Середній	Високий
Ризик ускладнень	Мінімальний	Низький	Високий	Дуже високий

Таблиця 4.7 – Показники рівня ендогенної інтоксикації за СМП у ротовій рідині дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з ІgЕ-залежною та ІgЕ-незалежною формами атопічного дерматиту (опт.од.).

Група	Захв. СОПР	Показники			
		середнє значення рівня СМП	стандартне відхилення	стандартне відхилення середньої	Медіана М
		опт.од.	±σ	±m	опт.од.
АД (ІgЕ <sup>+</sup> ) (n=13)	БЕЕ (n=2)	298,2	±37,33	±5,36	300,0
	ГА БЕЕ (n=0)	-	-	-	-
	ПРГ (n=11)	257,7	±32,73	±7,71	251,0
АД (ІgЕ <sup>-</sup> ) (n=60)	БЕЕ (n=31)	331,7	±46,84	±4,76	336,0
	ГА БЕЕ (n=10)	357,3	±68,53	±7,62	361,0
	ПРГ (n=19)	302,3	±39,65	±4,31	298,0
К (n=100)		259,6	±49,23	±5,50	269,0

Відповідно, з урахуванням досліджень з цього питання [16,19], нами розраховані показники рівня СМП в ротовій рідині для оцінки ступеню ендогенної інтоксикації дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з atopічним дерматитом. Результати представлені у таблиці 4.6.

Для об'єктивної оцінки рівня ендогенної інтоксикації 60 дітей з тяжкими ураженнями СОПР на тлі АД – БЕЕ, ГА БЕЕ та ПРГ ми провели порівняльне дослідження показника СМП в ротовій рідині в групах з IgE-залежною та IgE-незалежною формами atopічного дерматиту. Результати наведені у таблиці 4.7.

Розвиток ПРГ у дітей з АД (IgE<sup>-</sup>) супроводжується «низьким рівнем» -  $302,3 \pm 39,65$  при Медіані 298,0 опт. од., а ризик ускладнень оцінюється як «низький».

#### **Резюме до розділу 4**

Отже, дані наших досліджень у дітей з atopічним дерматитом IgE-залежної та IgE-незалежної форм на попередніх етапах, визначення структури, частоти та тяжкості у них уражень СОПР виявило переважання тяжких захворювань інфекційно-алергічної та вірусної природи у дітей з АД (IgE<sup>-</sup>) – БЕЕ, ГА БЕЕ та ПРГ, які супроводжується: зниженням рівня експресії антимікробних пептидів LL-37 (кателіцидинів) та HNP 13 ( $\alpha$  – дефензинів) у ротовій рідині; присутністю в порожнини рота у 93,5% дітей безумовно пародонтопатогенних мікроорганізмів, насамперед *Porphyromonas gingivalis*; агресивним ураженням пародонта на тлі переважання незадовільного рівня гігієни порожнини рота, що проявляється наявністю у 100% генералізованих захворювань пародонта, зокрема, у 71,43% - генералізованого пародонтиту початкового-I ступеню; виявленням у 100% дітей з АД (IgE<sup>-</sup>) *Staphylococcus aureus* на слизовій рото глотки та шкірі; і нарешті, зростанням рівня ендогенної інтоксикації за показниками СМП у ротовій рідині – від «низького» при ПРГ, «середнього» при БЕЕ та «високого» при ГА БЕЕ із відповідними ризиками розвитку ускладнень.

Результати наших досліджень щодо стану гігієни порожнини рота у дітей з тяжкими ураженнями СОПР, насамперед, ГА БЕЕ, а також БЕЕ і ПРГ а також ураження тканин пародонта, які засвідчили достатньо агресивний перебіг ГП, його високу частоту та наявність значної кількості факторів місцевого подразнення на тканини пародонта з відповідним бактеріально-інфекційними чинниками надали можливість припустити, що зазначені фактори відіграють роль предикторів та обтяжують перебіг СОПР, асоційованих, насамперед, з АД IgE-незалежної форми, спричиняючи додаткове напруження імунітету.

Тяжкість перебігу клінічних проявів БЕЕ, ГАБЕЕ та ПРГ залежить від наявності вторинного бактеріального інфікування, роль якого можуть відігравати

хронічний катаральний гінгівіт та генералізований пародонтит переважно початкового та I ступеню тяжкості.

Проведений аналіз свідчить про високу потребу обстежених дітей з atopічним дерматитом, зокрема, IgE-незалежної форми, у яких розвиваються тяжкі ураження СОПР насамперед інфекційно-алергічного генезу – БЕЕ, ГА БЕЕ у лікуванні генералізованих захворювань пародонта та у лікуванні зубів. Враховуючи, що каріозні ураження на апроксимальних поверхнях та пришийковій зоні є потужним подразнюючим чинником, який сприяє більш швидкому та агресивному перебігу генералізованого пародонтиту, ця проблема набуває підвищеної актуальності у контексті планування лікування таких дітей.

Зазначене, на нашу думку, свідчить про наявність синергізму чинників ендогенної інтоксикації у дітей ураженнями тяжкими СОПР на тлі АД IgE-незалежної форми, що потребує спеціальних методів детоксикаційної терапії як загального впливу, так і безпосередньої дії на тканини пародонта та слизової оболонки порожнини рота на тлі професійної та індивідуальної гігієни порожнини рота.

***За матеріалами розділу опубліковано:***

1. *Antonenko M.*, Integration features of oral hygiene and periodontopathogenic microbiota in children with generalized chronic catarrhal gingivitis and atopic dermatitis / Antonenko, M. Yu.; Slavinskaya, V. V.; Palamarchuk, S. I.; Palamarchuk, M. I.; Reshetnyk, L. L.; Zelinskaya, N. A. // International Journal of Medical Dentistry, 2020, 2(24), 206-210.
2. *Antonenko M.*, Pathogenetic Mechanism Of Affiliation Generalized Parodontal Diseases And Anorexia Nervosa / Antonenko, M. Yu.; Slavinskaya, V. V.; Reshetnyk, L. L.; Zelinskaya, N. A, Popov R.V. // Balneo Research Journal, 2020, 11(2) p. 125 – 132.
3. *Antonenko M.*, Pathogenetic Features of Solidarity of Interdependence and Interaction of Generalized Parodontal Diseases and Anorexia Nervosa / Maryna Antonenko, Natalia Zelinska, Lujdmila Reshetnyk, Roman Popov, Valentyna Slavinskaya // World Science, 2020, 1(53) – 30-36.
4. *Славінська В.В.*, Структура захворювань пародонта у дітей з atopічним дерматитом // Матеріали XIII конгрес з міжнародною участю «Людина та ліки – Україна», 21 – 22 травня 2020 року, С.26.
5. *Славінська В.В.*, Генералізовані ураження пародонта як предиктор розвитку захворювань СОПР у дітей з atopічним дерматитом // I International Scientific and Practical Conference «SCIENCE, EDUCATION, INNOVATION: TOPICAL ISSUES AND MODERN ASPECTS», Tallinn, Estonia, ISBN 978-5-7983-4322-5, 2020, p. 46- 52.

6. *Slavinska V.*, Analysis of the expression of antimicrobial peptides of saliva in children with diseases of the oral mucosa associated with atopic dermatitis / V. Slavinska // «Norwegian Journal of development of the International Science», 2020, №52, p 29-32.
7. *Slavinska V.*, Evaluation of endogenous intoxication of children with diseases of the oral mucosa associated with atopic dermatitis / V. Slavinska // «Danish Scientific Journal», 2020, № 43, p 24-27.



## РОЗДІЛ 5

### СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ З УРАЖЕННЯМИ СОПР, АСОЦІЙОВАНИМИ З АТОПІЧНИМ ДЕРМАТИТОМ

Проблема atopічного дерматиту та асоційованих з ним захворювань не втрачає актуальності у зв'язку із високою поширеністю АД в популяції, зростанні її внаслідок збільшення ризиків алергізації. Разом з тим, тяжкі ураження слизової оболонки порожнини рота, такі як багатоформна ексудативна еритема та герпе-асоційовані захворювання, як і безпосередньо простий рецидивний герпес СОПР та губ, посідають значуще місце у стоматологічній практиці. Ці питання виходять за межі однієї спеціальності – дерматовенерології, алергології чи стоматології – у діагностиці, аналізі клінічних проявів, а що найважливіше – потребують міждисциплінарного підходу у формуванні та індивідуалізації лікування.

Як було показано у попередніх розділах роботи, проблемну групу складають діти з тяжкими ураженнями СОПР, асоційованими з IgE-незалежною формою, їх стан обтяжений зниженням рівня експресії антимікробних пептидів LL-37 (кателіцидинів) та HNP 1-3 ( $\alpha$  – дефензинів) у ротовій рідині; присутністю з надвисокою частотою в порожнині рота безумовно пародонтопатогенних мікроорганізмів, насамперед *Porphyromonas gingivalis*; агресивним ураженням пародонта на тлі переважання незадовільного рівня гігієни порожнини рота, що проявляється наявністю у 100% генералізованих захворювань пародонта, зокрема, у 71,43% - генералізованого пародонтиту початкового-I ступеню; 100% виявленням на слизовій органів рото глотки та шкірі *Staphylococcus aureus*, значним рівнем ендогенної інтоксикації за показниками СМП. Отже, підходи до вирішення проблеми патогенезу та адекватної діагностики, ефективного обґрунтованого лікування дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД (IgE<sup>-</sup>), лежать в площині розуміння імунологічних процесів, обумовлених реактивністю організму, особливостями його взаємодії з вірусним та асоційованим бактеріальним контекстом та низкою інших детермінант. Водночас, відсутність системного підходу до контентного аналізу стану місцевого імунітету порожнини рота та показників імунної системи в цілому пояснює відсутність методів ефективного лікування та ранньої діагностики, визначення ризиків виникнення та відповідної профілактики таких уражень у дітей з АД (IgE<sup>-</sup>) у дитячому віці.

Враховуючи вищевикладене, нами було проведене поглиблене вивчення особливостей змін клітинної та гуморальної ланки імунітету, а також цитокінового профілю у дітей з БЕЕ, ГА БЕЕ та ПРГ, асоційованими з АД, під час рецидиву та ремісії, здійснено оцінку стану імунокомпетентної резистентності епітелію ротової

порожнини як локусу реалізації патологічного процесу та секреторного сегменту імунокомпетентного супроводу зазначених патологічних станів.

У цьому фрагменті дослідження взяли участь діти з БЕЕ, ГА БЕЕ та ПРГ обох форм atopічного дерматиту: 13 дітей з АД (IgE<sup>+</sup>) та 60 - з АД (IgE<sup>+</sup>). Контролем слугували результати обстеження 30 клінічно здорових дітей аналогічного віку та статі (розділ 2.2).

### **5.1. Стан гуморального імунітету у дітей з БЕЕ, ГА БЕЕ та ПРГ на тлі atopічного дерматиту**

Для визначення найбільш характерних патологічних змін імунного статусу дітей обраного контингенту було проведено порівняльний аналіз показників сироваткових імуноглобулінів в залежності від клініко-імунологічної форми АД та асоційованих з ним захворювань СОПР. У таблиці 5.1. наведено результати досліджень, які були здійснені підчас ремісії клінічних проявів ураження СОПР.

Аналіз показників гуморального імунітету показав, що у всіх категоріях досліджених є достовірне ( $p \leq 0,05$ ) відхилення від контрольних значень за обраними критеріями.

У дітей обох клініко-імунологічних груп АД прослідковується достовірні відхилення від контрольних усіх досліджуваних показників гуморального імунітету – IgA, IgM, IgG та ЦІК, із з однаковими тенденціями по нозологічних формах ураження СОПР. У дітей з АД (IgE<sup>+</sup>) найнижчі показники IgA та IgM спостерігаються при ПРГ -  $1,17 \pm 0,15$  г/л та  $0,83 \pm 0,04$  г/л відповідно ( $p \leq 0,05$ ), тобто у 2,3 рази та 1,4 разу менше контролю. Ці зміни відбуваються на фоні збільшення концентрації IgG у сироватці крові до  $8,96 \pm 0,44$  г/л, але розбіжність з контрольним показником не є достовірною ( $p > 0,05$ ).

У дітей АД (IgE<sup>-</sup>) динаміка кількісних змін у спектрі досліджуваних показників гуморального імунітету була більш виразною, причому саме у дітей з ГА БЕЕ. Так, концентрація IgA у дітей з ГА БЕЕ впала до  $1,12 \pm 0,04$  г/л, що у 2,4 рази нижче контролю, а IgM - знизилася до  $0,78 \pm 0,12$  г/л проти  $1,15 \pm 0,08$  г/л, тобто у 1,8 разу ( $p \leq 0,05$ ). Ці зміни супроводжувалися достовірним підвищенням вмісту IgG до  $9,97 \pm 0,21$  г/л, тобто у 1,2 разу ( $p \leq 0,05$ ). У дітей з БЕЕ, асоційованій з АД (IgE<sup>-</sup>), вміст IgA знизився до  $1,19 \pm 0,10$  г/л, тобто у 2,2 рази порівняно з контролем ( $p \leq 0,05$ ), а IgM – становив  $0,76 \pm 0,18$  г/л, що в порівнянні з контролем всього менше всього у 1,1 разу. У дітей з БЕЕ вміст IgG зріс, по аналогії з дітьми з ГА БЕЕ у цій групі, до  $9,24 \pm 0,21$  г/л, але всього у 1,1 разу.

Таблиця 5.1 – Показники гуморального імунітету у дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з IgE-залежною та IgE-незалежною формами atopічного дерматиту.

Група	Захворювання СОПР	Показники			
		IgA г/л	IgM г/л	IgG г/л	ЦІК од. опт. щільності
АД (IgE <sup>+</sup> ) (n=13)	БЕЕ (n=2)	1,22±0,04*	0,86±0,02**	8,96±0,44*	0,073±0,011*
	ГА БЕЕ (n=0)	-	-	-	-
	ПРГ (n=11)	1,17±0,15*	0,83±0,04*	9,42±0,33*	0,071±0,023*
АД (IgE <sup>-</sup> ) (n=60)	БЕЕ (n=31)	1,19±0,10*	0,76±0,18*	9,24±0,21*	0,068±0,002*
	ГА БЕЕ (n=10)	1,12±0,04*	0,78±0,12*	9,97±0,21*	0,076±0,015*
	ПРГ (n=19)	1,24±0,13*	0,84±0,17*	8,41±0,11*	0,071±0,017*
ГрП АД (IgE <sup>+</sup> ) n=30		2,12±0,11*	0,96±0,17*	8,22±0,67*	0,056±0,007**
ГрП АД (IgE <sup>-</sup> ) n=30		2,14±0,15*	0,97±0,12*	8,19±0,71*	0,057±0,009**
К (n=30)		2,67±0,11	1,15±0,08	8,08±0,12	0,051±0,001

*Примітка:* порівняно з контролем \* -  $p \leq 0,05$ ; \*\* -  $p > 0,05$ .

Перебіг ПРГ у дітей з АД (IgE<sup>-</sup>) також супроводжується достовірним падінням концентрації сироваткових IgA та IgM: відповідно IgA - до 1,24±0,13 г/л, у 2,2 рази, та до IgM 0,84±0,17 г/л, у 1,4 рази. Зміни вмісту IgG при цьому у дітей з ПРГ: підвищення до 8,41±0,11 г/л проти 8,08±0,12 г/л у контролі ( $p \leq 0,05$ ).

У всіх дітей дослідних груп було виявлено збільшення рівня ЦІК у порівнянні з контролем, максимально виражене у дітей з ГА БЕЕ на тлі АД (IgE<sup>-</sup>) - 0,076±0,015 проти 0,051±0,001 од. опт. щільності у контролі, практично на одному рівні (0,071±0,023 - 0,071±0,017 од. опт. щільності) цей показник зареєстрований у дітей з ПРГ обох клініко-імунологічних форм АД, а при БЕЕ, асоційованій з АД (IgE<sup>-</sup>) він найменше, але достовірно відрізнявся від контролю - 0,068±0,002 од. опт. щільності.

Рис. 5.1., 5.2., 5.3. демонструють динаміку відносних показників вмісту сироваткових IgA, IgM, IgG у дітей з АД (IgE<sup>+</sup>) та АД (IgE<sup>-</sup>) у порівнянні з контрольними. Найбільш виразно виглядають зміни вмісту імуноглобулінів у дітей з АД (IgE<sup>+</sup>).

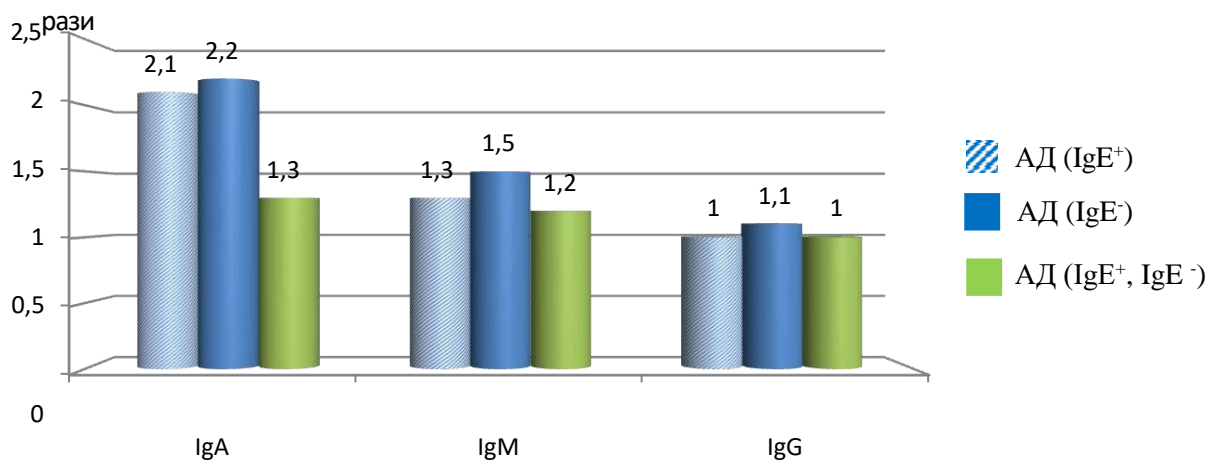


Рис. 5.1 Зміни вмісту IgA, IgM, IgG у сироватці крові дітей з БЕЕ на тлі АД (IgE<sup>+</sup>) та АД (IgE<sup>-</sup>).

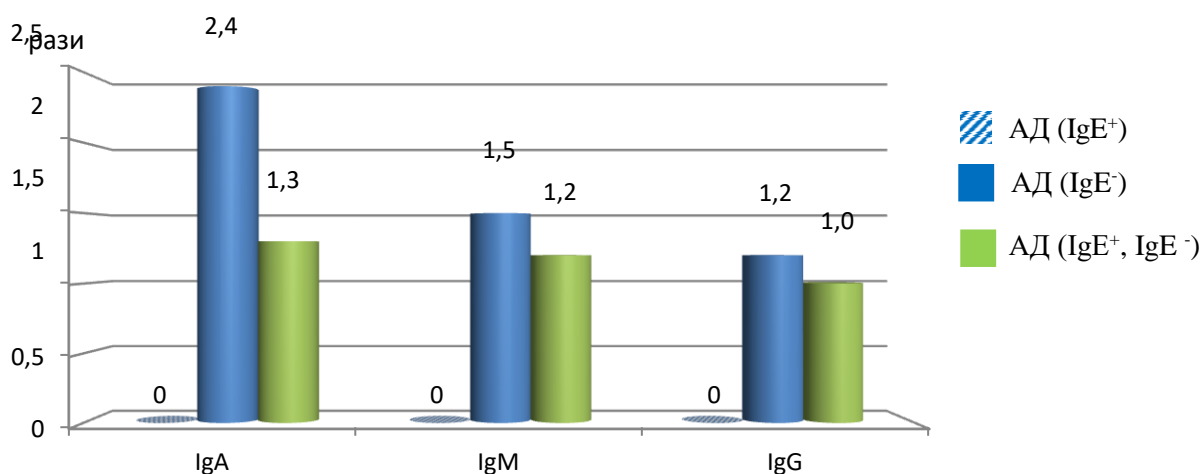


Рис. 5.2 Зміни вмісту IgA, IgM, IgG у сироватці крові дітей з ГА БЕЕ на тлі АД (IgE<sup>+</sup>) та АД (IgE<sup>-</sup>).

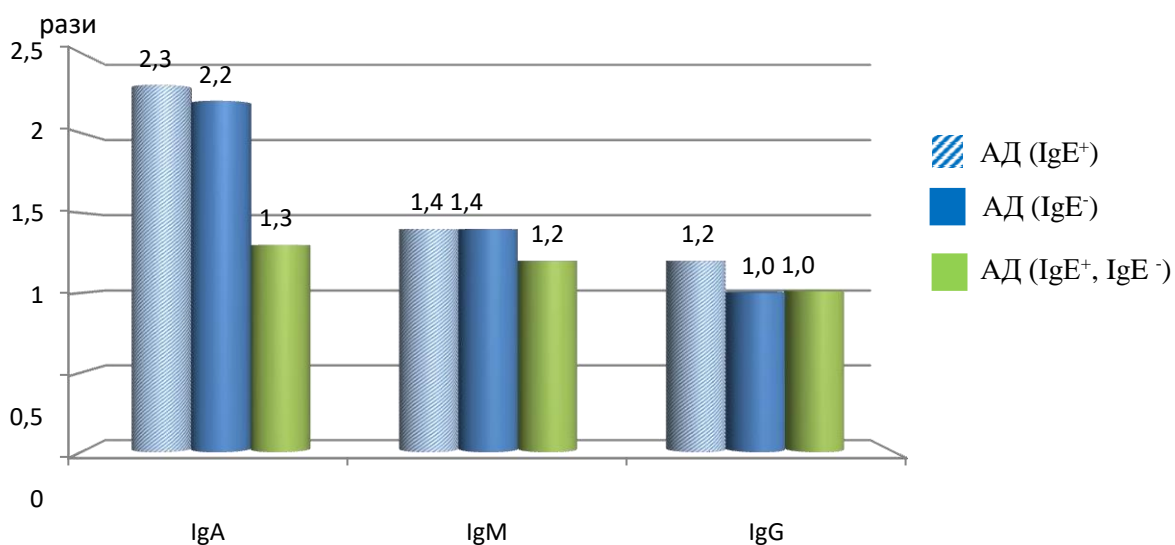


Рис. 5.3 Зміни вмісту IgA, IgM, IgG у сироватці крові дітей з ПРГ на тлі АД (IgE<sup>+</sup>) та АД (IgE<sup>-</sup>).

У дітей обох груп порівняння ГрП АД ( $IgE^+$ ) та ГрП АД ( $IgE^-$ ) досліджувані показники фактично посідають проміжне місце, вони достовірно відрізняються від контрольних (за виключенням ЦК) та від показників у дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД, при цьому розбіжності між обома групами порівняння не є достовірними.

Отже, результати проведених досліджень засвідчили, що у дітей з тяжкими ураженнями СОПР – БЕЕ, ГА БЕЕ та ПРГ, асоційованими з АД обох клініко-імунологічних форм виявлені зміни у гуморальній ланці імунітету, більшою мірою при  $IgE$ -незалежній формі.

Порівняння показників різних класів сироваткових імуноглобулінів периферійної крові дітей з ураженнями СОПР - БЕЕ, ГА БЕЕ та ПРГ, асоційованими з  $IgE$ -незалежною формою atopічного дерматиту дозволяє стверджувати про розвиток дизімуноглобулінемії внаслідок зниження концентрації  $IgA$  та підвищення рівня  $IgG$  у сироватці крові, а також зростання рівня ЦК, максимально виражених у дітей з ГА БЕЕ.

## **5.2. Особливості порушень клітинного імунітету у дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД**

Для оцінки стану клітинної ланки імунітету у дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з  $IgE$ -залежною та  $IgE$ -незалежною формами atopічного дерматиту використовували дослідження периферійної крові методом лазерної проточної цитофлуориметрії.

Порівняльний аналіз показників популяцій лімфоцитів при різних нозологічних формах уражень СОПР – БЕЕ, ГА БЕЕ та ПРГ в залежності від клініко-імунологічної форми АД виявив низку характерних патологічних змін клітинного імунітету. Найбільш значними виявилися зміни досліджуваних показників при ГА БЕЕ у дітей з АД ( $IgE^-$ ). Дані представлені у таблиці 5.2.

У дітей з ГА БЕЕ, асоційованою з АД ( $IgE^-$ ) середні значення Середнє значення загальної кількості Т-лімфоцитів, які визначаються як  $CD3^+$ клітини, значною мірою відрізнялися від контрольних та аналогічних показників в цій же групі при БЕЕ та ПРГ.

Так, частка  $CD3^+$ клітин при ГА БЕЕ на тлі АД ( $IgE^-$ ) складала  $78,27 \pm 3,31\%$ , при БЕЕ -  $73,42 \pm 2,22\%$  та  $76,12 \pm 3,11\%$ , що перевищувало контрольні показники відповідно у 1,4, 1,2 та 1,3 разу.

Таблиця 5.2. – Показники клітинного імунітету у дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з ІgЕ-залежною та ІgЕ-незалежною формами atopічного дерматиту

Група	Захворювання СОПР	Показники					
		CD3+(%)	CD4+(%)	CD8+(%)	CD19+(%)	CD16+(%)	CD4+/CD8+
АД (ІgЕ <sup>+</sup> ) (n=13)	БЕЕ (n=2)	63,26±1,13	20,44±2,66	29,05±2,23	31,75±1,91	5,03±0,41	0,69±0,01
	ГА БЕЕ (n=0)	-	-	-	-	-	-
	ПРГ (n=11)	66,82±2,63	19,82±2,13	30,42±1,71	34,47±1,73	4,94±0,17	0,65±0,04
АД (ІgЕ <sup>-</sup> ) (n=60)	БЕЕ (n=31)	73,42±2,22	18,21±1,69	40,82±1,81	41,41±1,53	3,91±0,62	0,45±0,06
	ГА БЕЕ (n=10)	78,27±3,31	16,32±1,97	42,36±2,34	43,51±1,68	3,36±0,62	0,38±0,01
	ПРГ (n=19)	76,12±3,11	17,44±2,13	41,73±1,91	42,82±1,23	3,56±0,72	0,42±0,01
ГрП АД (ІgЕ <sup>+</sup> ) n=30		59,21±1,14	27,43±2,67	26,11±2,12	29,28±1,86	7,02±0,44	0,71±0,05
ГрП АД (ІgЕ <sup>-</sup> ) n=30		61,34±1,22	28,52±2,65	28,14±1,97	32,15±1,46	6,93±0,58	0,69±0,11
К (n=30)		57,12±2,57	39,15±1,63	19,66±1,92	17,43±2,11	9,81±1,28	1,99±0,02

Примітка: p<0,05 вірогідно в порівнянні з контрольною групою

У дітей з АД (IgE<sup>+</sup>) зміни частки CD3<sup>+</sup>клітин були менш значущими та коливалися від 63,26±1,13% при БЕЕ до 66,82±2,63% при ПРГ, як було зазначено у р.3. ГА БЕЕ у цій групі виявлено не було. Відносні показники динаміки дорівнюють 1,1 та 1,2 рази.

Середні значення CD4<sup>+</sup> позитивних клітин, що описані як Т-лімфоцити з індукторними властивостями, у дітей з АД за обох клініко-імунологічних груп були достовірно меншими за контроль. У групі IgE-залежної форми АД у дітей з П2,8РГ зменшення цього показника було у 2 рази і його значення дорівнювало 19,82±2,13%, а при БЕЕ - 20,44±2,66%, що у 1,9 рази менше контролю.

У дітей з АД (IgE<sup>-</sup>) тенденція до зниження рівня клітин CD4<sup>+</sup>Тхелперів в периферійній крові посилилася та проявилася у найвищому падінні значення при ГА БЕЕ до 16,32±1,97% (у 2,4 рази менше за контроль), при БЕЕ - 18,21±1,69% (у 1,1 рази нижче контролю) та 17,44±2,13% при ПРГ, що у 2,2 рази нижче контрольних значень.

Показник частки клітин CD8<sup>+</sup> зростав у дітей обох клініко-імунологічних форм АД при всіх нозологічних формах ураження СОПР, але у дітей з АД (IgE<sup>-</sup>) ці зміни були більш значущими. Зокрема, максимальні значення частки клітин CD8<sup>+</sup> були при ГА БЕЕ у дітей з АД (IgE<sup>-</sup>) - 42,36±2,34%, що у 2,2 перевищувало контрольне значення, приблизно на такому ж рівні коливалися показники при БЕЕ та ПРГ - 40,82±1,81% та 41,73±1,91% відповідно. У дітей з БЕЕ та ПРГ асоційованими з АД (IgE<sup>+</sup>), зростання частки клітин CD8<sup>+</sup> було менш виразним та складало 29,05±2,23% та 30,42±1,71% відповідно.

Рівень клітин CD19<sup>+</sup> також був підвищеним у дітей з АД (IgE<sup>-</sup>) при всіх клінічних формах уражень СОПР із максимальним значенням при ГА БЕЕ - 43,52±1,68%, що у 2,6 рази перебільшувало контроль, частка клітин CD19<sup>+</sup> при БЕЕ та ПРГ також була збільшеною - 42,82±1,23% при ПРГ та 41,41±1,53% при БЕЕ, що у 2,5 рази та 2,4 рази більше контрольних.

Щодо частки клітин CD16<sup>+</sup>, популяції натуральних кілерів (НК-клітини), їх вміст зменшувався значно – в групі дітей з АД (IgE<sup>-</sup>), із максимально низьким показником при ГА БЕЕ - 3,36±0,62%, що у 2,9 рази нижче контролю. Меншою мірою змінювався цей показник при БЕЕ та ПРГ: 3,91±0,62% та 3,56±0,72%, що у 2,5 рази та 2,8 рази менше за контрольні значення відповідно.

Середнє значення імуnoreгуляторного індексу, Т-хелперно/супресорного співвідношення (CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>), у пацієнтів з ГА БЕЕ, асоційованій з АД (IgE<sup>-</sup>), виявлено на низькому рівні у порівнянні з контролем та іншими групами. При ПРГ в цій групі дітей цей показник дещо вище - 0,42±0,01 та при БЕЕ - 0,45±0,06, що значно знижено у порівнянні з контролем (1,99±0,02). Для дітей з АД (IgE<sup>+</sup>) така тенденція

також є характерною, але відхилення від контрольних значень менше. При БЕЕ значення цього показника наближені до ПРГ та дорівнюють  $0,69 \pm 0,01$  та  $0,65 \pm 0,04$  при контролі  $1,99 \pm 0,02$ .

Таким чином, у дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з IgE-залежною та IgE-незалежною формами atopічного дерматиту виявлені значні зміни клітинної ланки імунітету, більшою мірою виражені у дітей з АД (IgE<sup>-</sup>), а серед них – за розвитку герпес-асоційованої форми БЕЕ, що підтверджується достовірним збільшенням у крові, порівняно з контролем, частки CD3<sup>+</sup> у 1,4 разу, CD8<sup>+</sup> і CD19<sup>+</sup> лімфоцитів у 2,2 та у 2,6 рази відповідно; зменшенням CD16<sup>+</sup>кілерних клітин у 2,9 рази та CD4<sup>+</sup>Тхелперів у 2,4 рази.

### **5.3. Цитокінний профіль периферійної крові як предиктор розвитку БЕЕ, ГА БЕЕ, ПРГ на тлі atopічного дерматиту у дітей**

З точки зору імунних порушень на теперешній час АД розглядається як двофазна клітинно-опосередкована патологія. Існує припущення, що в гострій фазі захворювання домінує цитокінний профіль, характерний для клітин Th2 типу, тоді як при переході захворювання в хронічну стадію спостерігається переключення синтезу цитокінів з Th2 на Th1 тип імунної відповіді. На думку багатьох авторів, загострення АД частіше пов'язане з підсиленням синтезом IL-4, 5 та IL-13, а хронічний процес навпаки частіше характеризується збільшенням продукції IFN- $\gamma$  [30, 39, 41]. Однак, виявлених розбіжностей при простому порівнянні показників Th1 і Th2 цитокінного профілю в периферійній крові у хворих дітей з IgE-залежною та IgE-незалежною формами АД на тлі асоційованих з ними захворювань слизової оболонки порожнини рота (СОПР) та пародонта виявилось недостатньо.

Певний прогрес в розумінні цього процесу визначився після появи фактів щодо патогенетичної ролі IL-13 у формуванні та розвитку шкірних atopічних станів. Аналіз можливих механізмів дії IL-13 в умовах *in vitro* та *in vivo* дозволяє припустити ключову участь цього цитокіну у формуванні первинної шкірної алергічної реакції у дітей, хворих на АД та розвитку асоційованих з ним ГЗП та СОПР [6].

З урахуванням того, що відомі перехресно-реагуючі реакції Th1/Th2 синтезу у хворих на АД добре описані в літературі, залишається відкритим питання, як фонові концентрації зазначених цитокінів впливають на формування асоційованих з АД патологічних станів в порожнині рота. В зв'язку з цим дослідження цитокінного профілю крові хворих на АД дітей може бути корисним для прогнозу вірогідних варіантів розвитку перебігу асоційованих з АД патологічних станів в порожнині рота.



В якості таких маркерів нами було здійснено дослідження фоновому рівню цитокінів у сироватці крові дітей з АД IgE-залежної та IgE-незалежної формами, з якими асоційовані ураження СОПР – БЕЕ, ГА БЕЕ та ПРГ.

Результати дослідження рівня сироваткових цитокінів IL-2, IFN- $\gamma$  та TNF- $\alpha$  у дітей з ураження СОПР – БЕЕ, ГА БЕЕ та ПРГ, асоційованими із IgE-залежною та IgE-незалежною формами АД наведені на рис.5.3.

Як видно з рис.5.3., у дітей IgE-залежною формою АД спостерігалось значне збільшення концентрації IL-2 у сироватці периферійної крові ( $26,3 \pm 4,6$  пкг/мл), у порівнянні з показниками у групі дітей з IgE-незалежною формою АД ( $15,9 \pm 1,2$  пкг/мл) ( $p < 0,05$ ) та дітей контрольної ( $15,3 \pm 2,5$  пкг/мл) ( $p < 0,05$ ).

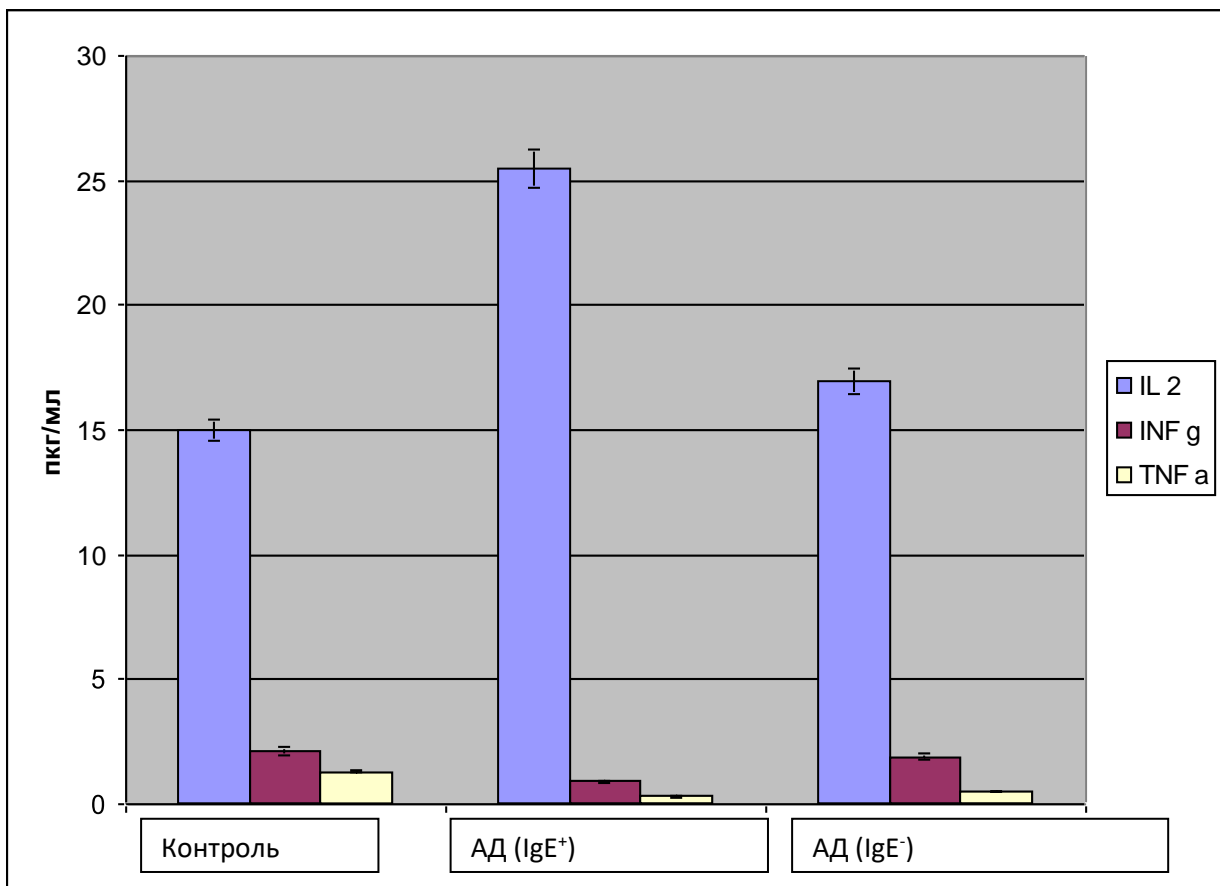


Рис. 5.3. Порівняльна характеристика рівня цитокінів Th1 профілю у сироватці крові дітей з ураженнями СОПР – БЕЕ, ГА БЕЕ та ПРГ, асоційованими з АД IgE-залежної та IgE-незалежної форми.

При цьому у дітей з АД IgE-залежної форми виявлено суттєве зниження показника концентрації IFN- $\gamma$  ( $0,8 \pm 0,5$  пкг/мл) порівняно з показниками у групі дітей з IgE-незалежної форми ( $2,1 \pm 0,2$  пкг/мл) ( $p < 0,05$ ) та контролі ( $1,9 \pm 0,5$  пкг/мл) ( $p < 0,05$ ), а також показника концентрації TNF- $\alpha$  ( $0,2 \pm 0,1$  пкг/мл) у порівнянні з аналогічними

показниками дослідної групи дітей з IgE-незалежної форми АД ( $0,6 \pm 0,1$  пкг/мл) ( $p < 0,05$ ) і контролем ( $1,2 \pm 0,3$  пкг/мл) ( $p < 0,05$ ).

Результати визначення рівня сироваткових цитокінів Th2 профілю (IL-4, IL-5, IL-10 и IL-13), що продукуються у дітей з АД IgE-залежної форми та АД IgE- незалежної форми, наведені на рис. 5.4.

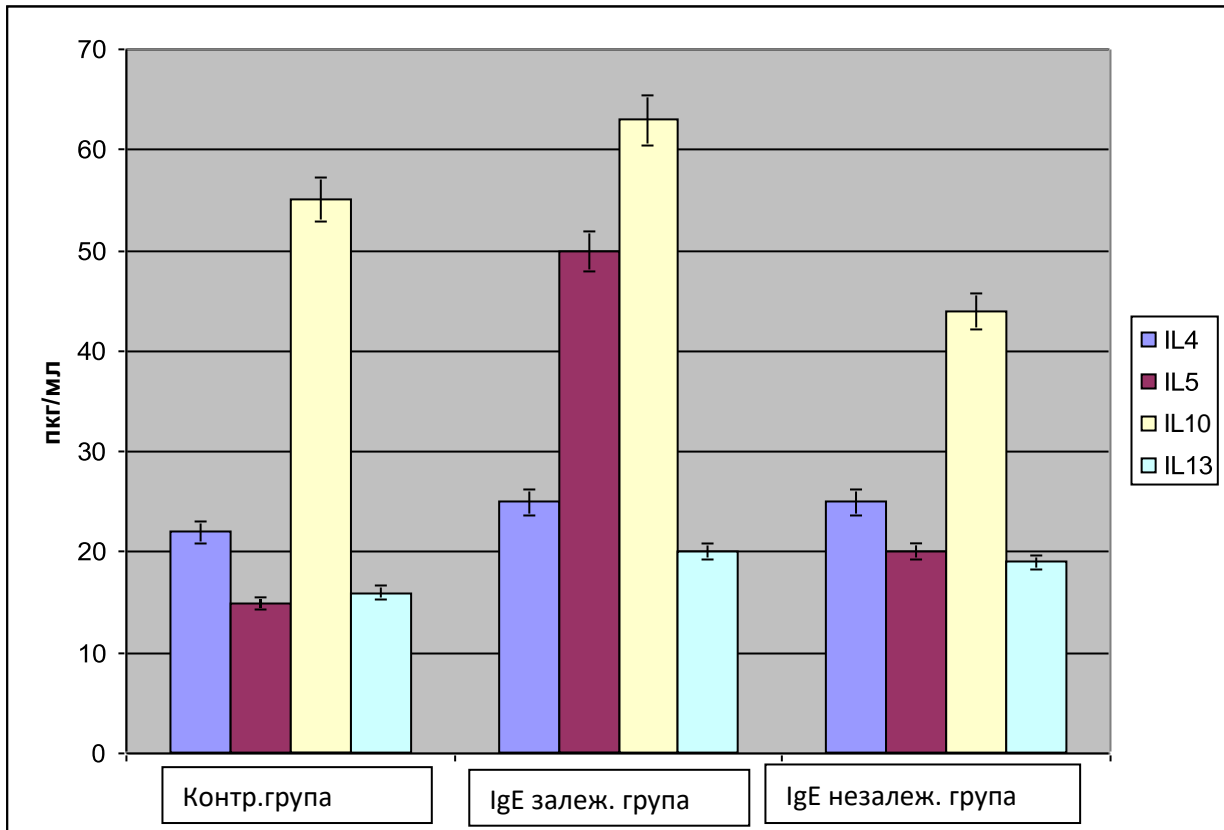


Рис. 5.4. Порівняльна характеристика рівня цитокінів Th2 профілю у сироватці крові дітей з ураженнями СОПР – БЕЕ, ГА БЕЕ та ПРГ, асоційованими з АД IgE-залежної та IgE-незалежної форми.

Як наведено на рис.5.4, у дітей з захворюваннями СОПР, асоційованими з АД IgE-залежної форми. Виявлено значне зростання концентрації IL-5 ( $49,2 \pm 1,6$  пкг/мл) у порівнянні з показниками в групі дітей з АД IgE-незалежної форми ( $19,3 \pm 2,5$  пкг/мл) ( $p < 0,05$ ) та контрольною групою ( $13,3 \pm 1,5$  пкг/мл) ( $p < 0,05$ ). Рівень концентрації сироваткового IL-10 також був збільшений у дітей з АД (IgE<sup>+</sup>) ( $59,2 \pm 1,6$  пкг/мл) порівняно з показниками в групі дітей із АД (IgE<sup>-</sup>) та контролем ( $53,3 \pm 1,5$  пкг/мл) ( $p < 0,05$ ).

Показник рівня IL-4 був незначною мірою збільшений як у групі дітей з АД (IgE<sup>+</sup>) ( $29,2 \pm 2,6$  пкг/мл), так і у групі АД (IgE<sup>-</sup>) ( $27,3 \pm 1,2$  пкг/мл) у порівнянні з контролем ( $21,3 \pm 1,5$  пкг/мл) ( $p < 0,05$ ).

Рівень концентрації сироваткового ІЛ-13 був також збільшений у дітей з АД (IgE<sup>+</sup>) (22,2±1,6 пкг/мл) порівняно з групою АД (IgE<sup>-</sup>) (18,3±1,6 пкг/мл) (p<0,05) та контролем (16,3±1,5 пкг/мл)(p<0,05).

Отримані дані співпадають з даними, відповідно до яких Th2 клітини також здатні брати участь у формуванні початкової стадії запалення у СОПР та розвитку алергічних реакцій за наявності супутньої патології з інфекційним, вірусним компонентом. В ролі саме таких предикторів ми розглядаємо генералізовані запальні процеси в пародонті, персистенцію вірусу простого герпесу в клітинах СОПР та пародонта, наявність агресивних пародонтопатогенів, насамперед *Porphyromonas gingivalis*, та широке розповсюдження *St. aureus* у ділянці рото глотки, ЛОР-органів та шкіри. При цьому Th1 цитокіновий профіль починає проявляти себе у більш пізній відповіді [39, 41]

Зниженню концентрації у крові ІFN-γ у дітей ІgE-незалежної форми АД за наявності супутньої патології СОПР передуює пік концентрації ІЛ-5, що передбачає важливість ІЛ-5 у формуванні Th2 типу відповіді на поверхні слизової оболонки порожнини рота. На думку численних авторів, підвищення концентрації ІЛ-5 співпадає з інфільтрацією в зону мукозального запалення макрофагів та еозинофілів, які, як відомо, здатні синтезувати ІЛ-12. Все це викликає припущення, що ініціація формування уражень СОПР інфекційно-алергічного генезу (БЕЕ, ГА БЕЕ, ПРГ) визначається алерген-активованими Th2 клітинами, тоді як при хронічному запаленні, (у т.ч. генералізованих захворюваннях пародонта) домінує Th1 тип клітинної відповіді [41].

Початок формування хронічного запалення у дітей з АД ІgE-незалежної форми пов'язано з синтезом ІЛ-5, що сприяє інфільтрації зони гострого запалення еозинофілами та макрофагами у відповідь на синтез цитокінів Th2 профілю та створенням характерних умов для розвитку патологічних процесів на слизовій оболонці порожнини рота.

Важлива роль Th1 та Th2 цитокінів у шкірному запаленні була показана в експериментальній моделі викликаного алергеном алергічного запалення шкіри на мишах із генетично викликанною підвищеною чи відсутньою продукцією цих цитокінів. Трансгенні миші з підвищеною продукцією ІЛ-4 в шкірі мали свербіжні кожні зміни, подібні за зміни при АД. Це підтверджує, що локальна експресія Th2 цитокінів є ключовим чинником у розвитку АД. Шкіра сенсibilізованої алергеном миші, із генним дефіцитом продукції ІЛ-5, не містить еозинофілів та характеризується зменшеним товщини шкіри, тоді як шкіра ІЛ-4-дефіцитних мишей має нормальну товщину шарів, але знижену численність еозинофілів [40].

Співставлення характеру експресії цитокінів при алергічній (IgE-залежній) та неалергічній (IgE-незалежній) формі АД свідчить, що розбіжність між формами полягає у більшій експресії IL-5 та IL-13 при IgE-незалежній формі АД.

Отже, у контексті індивідуалізованої діагностики та можливості подальшої диференційованої терапії асоційованих з АД захворювань СОПР та пародонта можна передбачити важливість дослідження характеру змін щодо рівня цитокінів у клітинах та сироватці циркулюючої крові дітей з АД.

Збільшення рівня IL-5 за умови зниження концентрації TNF- $\alpha$  та IFN- $\gamma$  у крові дітей з IgE-незалежною формою може слугувати важливим критерієм для подальшої диференційної діагностики різних форм АД та маркером потенційного розвитку асоційованої патології СОПР.

#### **5.4. Особливості місцевого імунітету порожнини рота у дітей атопічним дерматитом та супутніми БЕЕ, ГА БЕЕ, ПРГ**

Стан неспецифічної резистентності слизової оболонки порожнини рота у дітей з захворюваннями СОПР, асоційованими з АД IgE-залежної та IgE-незалежної форми відображає реакція адсорбції мікроорганізмів (РАМ). Результати порівняльного аналізу наведені у таблиці 5.3.

Таблиця 5.3. – Показники РАМ-позитивних клітин у дітей із захворюваннями СОПР, асоційованими з АД IgE-залежної та IgE-незалежної форми (%)

Група	Захворювання СОПР	Показники РАМ
АД (IgE <sup>+</sup> ) (n=13)	БЕЕ (n=2)	31,24 $\pm$ 2,34
	ГА БЕЕ (n=0)	-
	ПРГ (n=11)	29,27 $\pm$ 3,32
АД (IgE <sup>-</sup> ) (n=60)	БЕЕ (n=31)	25,84 $\pm$ 0,31
	ГА БЕЕ (n=10)	22,16 $\pm$ 2,19
	ПРГ (n=19)	23,46 $\pm$ 0,32
К (n=30)		75,01 $\pm$ 4,93

Примітка:  $p \leq 0,05$  у порівнянні з контролем.

Дані таблиці наочно демонструють достовірне зниження неспецифічної імунологічної резистентності епітелію слизової оболонки порожнини рота при

розвитку інфекційно-алергічних захворювань СОПР на тлі АД обох форм. ГА БЕЕ, яку було діагностовано у 10 дітей з АД ( $IgE^-$ ), характеризується найнижчим рівнем РАМ-позитивних клітин ( $22,16 \pm 2,19\%$ ), що у 3,4 рази менше за контроль ( $75,01 \pm 4,93\%$ ). Така тенденція до зменшення активності адсорбції мікроорганізмів епітеліальними клітинами порожнини рота у дітей з АД ( $IgE^-$ ) проявляється також падінням показника РАМ при БЕЕ у 2,9 рази та 3 рази при ПРГ.

У дітей з БЕЕ на тлі АД ( $IgE^+$ ) активність адсорбції мікроорганізмів епітеліальними клітинами СОПР у 2,4 разу менше за контрольний показник та дорівнює  $31,24 \pm 2,34\%$ , а при ПРГ –  $29,27 \pm 3,32$ , різниця між ними не є достовірною ( $p > 0,05$ ).

Для підтвердження діагнозу простого рецидивного герпесу порожнини рота та губ у дітей з АД крім анамнестичних та клінічних даних проводили ряд лабораторних досліджень, а саме: цитологічне дослідження, ПЛР та ІФА.

Для цитологічного дослідження брали клітини епітелію слизової, отримані способом зішкрябання та мазка-відбитка з поверхні елементів уражень – безпосередньо з герметичних везикул та з вмісту бульозних елементів при ГА БЕЕ.

Препарати забарвлювали гематоксилин-еозином за Романовським-Гімза.

Для аналізу стану ерозивної поверхні виділяли наступні цитологічні критерії.

- слабо виражені зміни (слабкі запальні зміни):

в мазку – розрізнено розміщені клітини плоского епітелію, невелика кількість нейтрофілів, серед яких переважають незмінні форми над зруйнованими, виражені явища фагоцитозу, поодинокі незмінні лімфоцити та вільні макрофагоцити.

- помірно виражені зміни:

в мазку – крім клітин плоского епітелію – значна кількість нейтрофілів, серед яких переважають зруйновані, явища фагоцитозу мало виражені, поодинокі дистрофічно-змінені лімфоцити.

- різко виражені зміни:

в мазку – багато клітинних елементів зі значною кількістю нейтрофілів, серед яких малий відсоток незмінених, відсутні явища фагоцитозу. Часто зустрічається кокова флора.

Склад мазків-відбитків відображає особливості локального запального процесу в утвореній ерозії: на його склад впливає давність запалення, його інтенсивність, обумовлена комплексом вегетуючих збудників, лікувальні заходи.

При гістологічному дослідженні спостерігали руйнування структурних компонентів базальної мембрани, цитоліз у шиповатому шарі епітелію з утворенням субепітеліальних або внутрішньо епітеліальних пухирів. Руйнування базально-епітеліальних структур пов'язане зі здатністю слизової сорбувати імунні комплекси з метою їх наступної елімінації. І саме тут накопичуються найбільша кількість

цитотоксичних субстанцій при автоімунних процесах. Клінічно підвищення автоімунної агресії у зоні базальної мембрани супроводжується характерними гістологічними змінами [19].

У цитологічних препаратах (мазках-відбитках) з ерозивних поверхонь у дітей при всіх ступенях тяжкості перебігу ГА БЕЕ в перші три дні визначались гігантські багатоядерні клітини балануючої дистрофії, хоча клітинний склад до лікування був досить неоднорідним, та в значній кількості був представлений поліморфноядерними нейтрофільними лейкоцитами, незміненими або на різних стадіях дегенерації. Протоплазма останніх вакуолізована, чітко прослідковується гіперсегментація ядер. Деякі лейкоцити знаходились в стані лізису, місцями – аглютинації. В полях зору видно частини клітинних елементів, фрагменти їх ядер.

До лікування в препаратах-відбитках співвідношення між незміненими лейкоцитами та зруйнованими було різним в залежності від ступеню тяжкості процесу. Так, якщо при легкій формі перебігу незмінених форм нейтрофільних лейкоцитів було  $64,27 \pm 1,22\%$ , а зруйнованих лише  $18,31 \pm 1,99\%$ , то при середній – навпаки – відсоток зруйнованих нейтрофільних лейкоцитів збільшувався до  $37,21 \pm 3,02\%$ , в той час, як кількість незмінених лейкоцитів зменшувалась до  $51,19 \pm 2,75\%$ . Така ж тенденція до збільшення кількості зруйнованих ( $59,29 \pm 2,74\%$ ) і зменшення незмінених нейтрофільних лейкоцитів ( $27,41 \pm 2,96\%$ ) просліджувалась і при тяжкій формі перебігу захворювання. Ці дані кореспондуються з попередніми дослідженнями, проведеними на кафедрі стоматології IPO Денисовою М.Т. у рамках науково-практичного співробітництва з кафедрою загальної стоматології Одеського національного медичного університету (зав. каф. – професор Шнайдер С.А.), договір

Таким чином, із збільшенням ступеня тяжкості патологічного процесу кількість незмінених форм нейтрофільних лейкоцитів зменшується поряд із збільшенням нейтрофільних лейкоцитів, які перебувають в стані дегенерації та розпаду. Явища фагоцитозу були виражені недостатньо ( $8,02 \pm 0,54\%$  і  $3,2 \pm 0,71\%$ ) відповідно до середнього і тяжкого ступеня тяжкості перебігу ГА БЕЕ. Лише при легкому ступені він був більше вираженим ( $9,16 \pm 0,82\%$ ). Високий відсоток нейтрофільних лейкоцитів в стані дегенерації, слабо виражений фагоцитоз при значному бактеріальному обсіменінні свідчать про низьку реактивність дітей із середнім та тяжким ступенем ГА БЕЕ. Поряд з нейтрофільними лейкоцитами в препаратах-відбитках зустрічались в незначній кількості лімфоцити ( $3,18 \pm 0,21\%$ ,  $3,41 \pm 0,32\%$ ,  $2,59 \pm 0,69\%$ ) відповідно легкому, середньому та тяжкому ступеню перебігу. Але в більшості із них протоплазма погано фарбувалась, а ядро перебувало в стадії розпаду. Незначний відсоток вільних макрофагоцитів ( $2,57 \pm 0,22\%$ ,  $3,17 \pm 0,18\%$ ,  $2,47 \pm 0,36\%$ ) та епітеліальних клітин ( $3,86 \pm 0,84\%$ ,  $4,88 \pm 0,81\%$ ,  $10,02 \pm 1,39\%$ ) відповідно до легкого,

середнього та важкого ступеня перебігу свідчать про низькі регенераторні можливості слизової рота у цих хворих. При співставленні клінічних спостережень та цитологічних досліджень можна виявити повну їх кореляцію. У більшості хворих з легким ступенем перебігу ГА БЕЕ динаміка клітинних співвідношень віддзеркалює достатньо високу захисну реакцію слизової рота (високий відсоток незмінених нейтрофільних лейкоцитів, значний фагоцитоз), а при важкому ступені перебігу переважали дистрофічно-змінені нейтрофільні лейкоцити, а фагоцитоз був маловираженим.

Таблиця 5.4. – Показники місцевого імунітету у дітей із захворюваннями СОПР, асоційованими з АД ІgE-залежної та ІgE-незалежної форми

Група	Захворювання СОПР	sIgA, г/л	Лізоцим, мг/г білка	pH
АД (ІgE <sup>+</sup> ) (n=13)	БЕЕ (n=2)	0,089±0,005 p<0,05	15,34±0,27 p<0,05	7,17±0,2 p>0,05
	ГА БЕЕ (n=0)	-	-	-
	ПРГ (n=11)	0,076±0,011 p<0,05	13,03±0,17 p<0,05	7,14±0,25 p>0,05
АД (ІgE <sup>-</sup> ) (n=60)	БЕЕ (n=31)	0,044±0,005 p<0,05	16,79±0,29 p<0,05	6,92±0,33 p>0,05
	ГА БЕЕ (n=10)	0,028±0,001 p<0,05	12,05±0,31 p<0,05	6,89±0,51 p>0,05
	ПРГ (n=19)	0,052±0,014 p<0,05	13,54±0,53 p<0,05	7,11±0,21 p>0,05
К (n=30)		0,151±0,012	17,05±0,32	7,21±0,05

Примітка: p<0,05 – вірогідність розходжень, порівняно з контрольною групою

Зважаючи на те, що багатоядерні гігантські клітини в препаратах хворих зустрічалися тільки у 54,26%, для уточнення діагнозу було проведено ПЛР-дослідження із ділянки ураження, яке підтвердило 100% точність у виникненні захворювання ВПГ-збудника першого типу.

При визначенні рівнів специфічних високоавідних ІgG в сироватці крові методом ІФА був підтверджений діагноз рецидивного простого герпесу – у дітей з ГА БЕЕ, асоційованою з АД (ІgE<sup>-</sup>) та з ПРГ СОПР та губ при обох формах АД. При БЕЕ обох клініко-імунологічних форм АД результати верифікації вірусу простого герпесу (ВПГ) були негативні.

У комплексній оцінці місцевого імунітету у патогенезі уражень СОПР – БЕЕ, ГА БЕЕ та ПРГ на тлі АД ми дослідили показники sIgA, лізоциму, рН ротової рідини у дітей дослідних груп та групи контролю (р.2.2).

Результати, що наведені у таблиці 5.4, демонструють значні порушення місцевого імунного статусу, які характеризуються дефіцитом sIgA, лізоциму та зниженням рН практично у всіх дітей. Максимальної вираженості вони набувають при ГА БЕЕ, асоційованій з АД IgE-незалежної форми.

***Резюме до розділу:***

У дітей із захворюваннями СОПР (БЕЕ, ГА БЕЕ. ПРГ), асоційованими з АД змінюються показники усіх складових імунітету, більшою мірою ці зміни виявлені при АД IgE-незалежної форми, а саме при ГА БЕЕ.

Порівняння показників різних класів сироваткових імуноглобулінів периферійної крові дітей з ураженнями СОПР - БЕЕ, ГА БЕЕ та ПРГ, асоційованими з IgE-незалежною формою atopічного дерматиту дозволяє стверджувати про розвиток дизімуноглобулінемії внаслідок зниження концентрації IgA та підвищення рівня IgG у сироватці крові, а також зростання рівня ЦК, максимально виражених у дітей з ГА БЕЕ.

У дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з IgE-залежною та IgE-незалежною формами atopічного дерматиту виявлені значні зміни клітинної ланки імунітету, більшою мірою виражені у дітей з АД (IgE<sup>-</sup>), а серед них – за розвитку герпес-асоційовної форми БЕЕ, що підтверджується достовірним збільшенням у крові, порівняно з контролем, частки CD3<sup>+</sup> у 1,4 разу, CD8<sup>+</sup> і CD19<sup>+</sup> лімфоцитів у 2,2 та у 2,6 рази відповідно; зменшенням CD16<sup>+</sup>кілерних клітин у 2,9 рази та CD4<sup>+</sup>Тхелперів у 2,4 рази.

Співставлення характеру експресії цитокінів при алергічній (IgE-залежній) та неалергічній (IgE-незалежній) формі АД свідчить, що розбіжність між формами полягає у більшій експресії IL-5 та IL-13 при IgE-залежній формі АД.

У контексті індивідуалізованої діагностики та можливості подальшої диференційованої терапії асоційованих з АД захворювань СОПР та пародонта можна передбачити важливість дослідження характеру змін щодо рівня цитокінів у клітинах та сироватці циркулюючої крові дітей з АД.

Помірне збільшення рівня IL-5 за умови зниження концентрації TNF- $\alpha$  та IFN- $\gamma$  у крові дітей з IgE-незалежною формою може слугувати важливим критерієм для подальшої диференційної діагностики різних форм АД та маркером потенційного розвитку асоційованої патології СОПР.



Показники місцевої реактивності ротової порожнини дітей із захворюваннями СОПР, асоційованими з АД, свідчать про значні порушення місцевого захисту, особливо вираженими при ГА БЕЕ на тлі АД ІgЕ-незалежної форми – зниженням секреції sIgA у 5,4 рази падінням активності лізоциму у 1,4 разу та зниженням рН до  $6,89 \pm 0,51$  у порівнянні з контролем ( $7,21 \pm 0,05$ ,  $p < 0,05$ ), а також падіння бар'єрної функції епітелію СОПР за РАМ, зміни цитологічного профілю середовища порожнини рота на користь зростання дегенеративних форм нейтрофільних лейкоцитів та значного зниження активності фагоцитозу.

***За матеріалами розділу опубліковано:***

1. Славінська В. В., Фоновий рівень сироваткових цитокінів у дітей, хворих на atopічний дерматит з супутньою патологією слизової оболонки порожнини рота / В. В. Славінська, А. І. Курченко, М. Ю. Антоненко // Імунологія та алергологія: наука і практика. - 2019. - № 2. - С. 37-43.
2. Славінська В. В., Фоновий рівень сироваткових цитокінів у дітей з генералізованим катаральним гінгівітом, асоційованим з atopічним дерматитом / В. В. Славінська, А. І. Курченко, М. Ю. Антоненко // Сучасна стоматологія. - 2019. - № 4. - С. 52-55. DOI: <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2019-4-52>
3. Славінська В. В., Динаміка фонового рівня сироваткових цитокінів у дітей, хворих на atopічний дерматит з супутньою патологією СОПР в процесі оптимізованої комплексної терапії [Електронний ресурс] / В. В. Славінська // Імунологія та алергологія: наука і практика. - 2020. - № 1. - С. 32-38.

## РОЗДІЛ 6

### **ОБГРУНТУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ПІДХОДУ ДО КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З УРАЖЕННЯМИ СОПР, АСОЦІЙОВАНИМИ З АТОПІЧНИМ ДЕРМАТИТОМ**

Постановка питання про лікування хронічних захворювань СОПР, таких як БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, асоційованих з atopічним дерматитом, передбачає систему заходів щодо купірування рецидивів та скорочення їх тривалості, подовшення термінів інтермісії та профілактику подальших загострень.

Аналізуючи дані літератури та власні спостереження, ми вважаємо, що підхід до терапії загострень уражень СОПР на тлі АД має бути обумовлений низкою факторів, серед яких, безумовно, тяжкість клінічного перебігу захворювань та клінічні прояви ураження слизової оболонки порожнини рота і губ, а також стан перебігу АД та організму пацієнта в цілому.

Представлені у попередніх розділах факти щодо значних змін імунної системи дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД, наявної різною мірою вираженої ендогенної інтоксикації як результуючої впливу пародонтопатогенних вогнищ за участю пародонтопатогенної та стафілококової мікрофлори із низкою системних порушень метаболічних процесів в організмі дитини склали основу побудови диференційованих схем лікування та профілактики рецидування БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, асоційованих з atopічним дерматитом у дітей 12-18 років.

#### **6.1. Обґрунтування диференційованої терапії та стоматологічної диспансеризації дітей з БЕЕ, ГА БЕЕ та ПРГ, асоційованими з atopічним дерматитом**

Виявлені нами клінічні та імунологічні особливості перебігу БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ із урахуванням кількісної та якісної імунної недостатності у дітей дослідної групи дозволили нам інтерпретувати отримані дані для визначення варіантів імунопатогенезу цих захворювань, зокрема, за характеристикою типу імунних порушень (табл.6.1). Враховуючи односпрямовані зміни імунної системи, виявлені у дітей із ураженнями СОПР на тлі АД, ми сформувавши загальний підхід до визначення варіантів їх імунопатогенезу за критеріями: частота рецидивів БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ на рік та тип імунних порушень. При формуванні варіантів імунопатогенезу захворювань СОПР у дітей, що розвиваються на тлі atopічного дерматиту, ми використали розробки Регурецької Р.А. (2009) [75] та Денісової М.Т. (2019) [19], які були успішно апробовані та впроваджені при лікуванні хворих із простим

рецидивним герпесом СОПР та губ та герпес-асоційованою багатформною ексудативною еритемою.

Таблиця 6.1 - Варіанти імунопатогенезу перебігу БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, асоційованих з атопічним дерматитом у дітей 12-18 років за характеристикою типу імунних порушень

Клінічний перебіг захворювання СОПР (БЕЕ, ПРГ, ГА БЕЕ)	Типи імунних порушень
Рідкі рецидиви захворювання 1-2 рецидиви протягом 1 року	I – транзиторні порушення
Часті рецидиви - більше 5 рецидивів за 1 рік чи перманентний перебіг	II А – імунодефіцит з переважанням гуморальної відповіді (фонові концентрації IL-4, IL-10) II В – імунодефіцит з переважанням Т-клітинної відповіді (фонові концентрації IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) II С – імунодефіцит недиференційованого типу
Помірні рецидиви – 3-4 рецидиви на рік	Поєднання декількох типів імунопатогенезу (I, II А, II В)

Виділення різних варіантів імунопатогенезу уражень СОПР інфекційно-алергічної та вірусної природи у дітей з АД має доцільність з точки зору подальшого планування диференційованого підходу до вибору тактики лікування, спрямованого на корекцію виявлених імунологічних порушень, притаманних даним захворюванням, передбачення ефективності та прогнозу реабілітації.

Імунологічні компоненти патогенезу БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, складність взаємодії різних ланок імунітету і особливостей їх реагування на вірус-бактеріальні асоціації потребують розглянути це питання з точки зору клінічної імунології. Одним із фундаментальних її засад є вплив лікарських засобів на чітко визначені точки патогенезу захворювання, що дозволяє запропонувати диференційний підхід до лікування дітей із зазначеними захворюваннями з урахуванням залежності від перебігу імуномодуючих процесів [19, 193, 200].

Актуальна парадигма ефективного лікування хронічних захворювань передбачає скорочення термінів лікування та профілактику рецидивів захворювання. Це в рівній мірі стосується лікування інфекційно-алергічних, у т.ч. вірус-обумовлених захворювань. Комплексні схеми лікування включають різні засоби патогенетичної

спрямованості, однак їх ефективність не є безперечною. А препарати етіотропної дії не мають профілактичного впливу, тому доцільним є використання технологій, які базуються на сутності змін імунного статусу.

Для вибору оптимального підходу до методу лікування ми адаптували уніфіковану оцінку статусу пацієнта, яка базується на визначенні клінічного індексу терапевтичної тактики (ІТТ) та клініко-імунологічного індексу етіопатогенетичної терапії (ІЕПТ) [19, 75, 79].

ІТТ (індекс терапевтичної тактики) – оцінює клінічні складові захворювання та дозволяє розробити підхід до ведення дітей із затворюваннями СОПР – БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ на тлі АД.

При цьому можливо зосередитись тільки на лікуванні кожного конкретного рецидиву або системного лікування з метою профілактики наступних загострень.

Формула для розрахунку ІТТ:

$$ITT = \frac{(a-1) \cdot (3a + 2b + c + 2d - 9,14)}{3,66a - 3,62},$$

де:  $a$  – значення по шкалі частоти рецидивів;

$b$  – значення по шкалі їх тривалості;

$c$  – значення по шкалі тривалості захворювання;

$d$  – значення по шкалі схильності до наростання частоти рецидивів.

У таблицях 6.2.- 6.5. наведено шкали для розрахунку даного індексу для захворювань СОПР, асоційованих з АД у дітей. .

Отримані в результаті розрахунку індексу значення відповідають адекватному об'єму лікування дітей з АД із захворюваннями СОПР (табл. 6.6).

Досліджувані клінічні показники та індекси прямо пов'язані зі ступенем повноцінності функціонування системи імунітету. Тому, якщо ІТТ вказує на транзиторний характер порушень (значення 0,5-1,5), то будь-яке вторгнення в імунну систему є протипоказаним, так як може призвести до непередбачуваних результатів.

Коли значення ІТТ вказує на необхідність профілактики рецидивів, індекс ІЕПТ дозволяє визначити етіопатогенетичну спрямованість лікування. Він враховує основні кількісні і якісні різновиди варіантів порушень противірусного захисту та визначає шлях їх корекції.

Розрахунок індексу ІЕПТ (за М.А.Самгіним та А.А.Халдіним, 2002) базується на уведенні в формулу значень імунологічних показників у вигляді відповідних шкал, де за одиницю імунологічних показників прийнято значення норми [75, 79].

Таблиця 6.2 – Шкала частоти рецидивів захворювань СОПР, асоційованих з АД у дітей 12-18 років

Частота рецидивів	1-2 рази на рік	3-4 рази на рік	більше 5 разів на рік
значення <i>a</i>	2	3	4

Таблиця 6.3 – Шкала тривалості рецидивів захворювань СОПР, асоційованих з АД у дітей 12-18 років

Тривалість рецидиву	до 7 днів	8-14 днів	понад 14 днів
значення <i>b</i>	1	2	3

Таблиця 6.4 – Шкала загальної тривалості захворювань СОПР, асоційованих з АД у дітей 12-18 років

Тривалість захворювання	до 5 років	6-10 років	понад 10 років
значення <i>c</i>	1	2	3

Таблиця 6.5 – Шкала схильності до зростання частоти рецидивів захворювань СОПР, асоційованих з АД у дітей 12-18 років

Схильність до зростання частоти рецидивів	Є схильність	Немає схильності
значення <i>d</i>	2	1

Отримані в результаті розрахунку індексу значення відповідають адекватному обсягу лікування дітей з ураженнями СОПР на тлі АД (таблиця 6.6).

Досліджувані клінічні показники та індекси прямо пов'язані зі ступенем повноцінності функціонування системи імунітету. Тому, якщо ІТТ вказує на транзиторний характер порушень (значення 0,5-1,5), то будь-яке вторгнення в імунну систему є протипоказаним, так як може призвести до непередбачуваних результатів.

Таблиця 6.6 – Відповідність значень ІТТ і тактики лікування дітей із захворюваннями СОПР, асоційованими з АД

Значення ІТТ	Тактика лікування хворого
0,5-1,5	Лікування кожного конкретного рецидиву
1,6-2,0	Погранична ситуація, що потребує додаткової оцінки імунного статусу і визначення ІЕПТ
від 2,1 і вище	Етіотропна і імунна терапія залежно від значення ІЕПТ

З урахуванням змін показників імунного статусу дітей з ураженнями СПР, асоційованими з АД – БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ під час рецидиву та ремісії захворювання, розраховували індекси етіопатогенетичної терапії - для характеристики продукції цитокінів Th<sub>1</sub> (Т-хелперами 1 типу) та Th<sub>2</sub> (Т-хелперами 2 типу):

$$IEIT_{Th1} = \frac{[ITT + \sqrt{i^2 + f^2}] \cdot (1-t) + 1}{2},$$

$$IEIT_{Th2} = \frac{[ITT + \sqrt{n^2 + k^2}] \cdot (1-t) + 1}{2},$$

де  $i$  – значення по шкалі IFN- $\gamma$ ;  $f$

- значення по шкалі TNF- $\alpha$ ;  $n$

- значення по шкалі IL-10;  $k$

- значення по шкалі IL-4;

$t$  - значення по шкалі співвідношення функціональної активності CD4+/CD8+ лімфоцитів.

У таблицях 6.7 - 6.11 наведено шкали значень окремих показників клітинного імунітету у дітей з БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, (за М.А.Самгіним та А.А.Халдіним, 2002).

Значення індексів та періоди клінічного перебігу захворювань слугували підґрунтям до визначення диференційованих схем етіотропної та імунокорегуючої терапії (табл. 6.12).

Таблиця 6.7– Шкала значень IFN- $\gamma$ 

Рівень продукції IFN- $\gamma$	$\ll 1$	$< 1$	$= 1$	$> 1$
Значення шкали $i$	-2	-1	0	1

Таблиця 6.8 – Шкала значень TNF- $\alpha$ 

Рівень продукції TNF- $\alpha$	$\ll 1$	$< 1$	$= 1$	$> 1$
Значення шкали $f$	-2	-1	0	1

Таблиця 6.9 – Шкала значень IL-4

Рівень продукції IL-4	$\ll 1$	$< 1$	$= 1$	$> 1$	$> 2$
Значення шкали $k$	-2	-1	0	1	2

Таблиця 6.10 – Шкала значень IL-10

Рівень продукції IL-10	$\ll 1$	$< 1$	$= 1$	$> 1$	$> 2$
Значення шкали $n$	-2	-1	0	1	2

Таблиця 6.11 – Шкала індексу співвідношення функціональної активності CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> лімфоцитів

Значення індексу співвідношення	$\ll 1$	$< 1$	$= 1$
Значення шкали $t$	-2	-1	0

Таблиця 6.12 – Співвідношення показників ІЕПТ<sub>Th1</sub> і ІЕПТ<sub>Th2</sub> та спрямування базової етіопатогенетичної терапії БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, асоційованих з АД

Значення ІЕПТ <sub>Th1</sub> і ІЕПТ <sub>Th2</sub>	Рівень ендогенної інтоксикації	Спрямування терапії
1,0 - 2,0	дуже низький	Імуномодуюча терапія (індуктор інтерферону I рівень)+сорбційна терапія місцево
2,1 - 3,0	низький	Імуномодуюча терапія (індуктор інтерферону I рівень)+сорбційна терапія
3,1 - 4,0	середній	Етіотропна терапія (синтетичні нуклеозиди при ПРГ та ГА БЕЕ, стимулятори АМП) + сорбційна терапія
4,1 - 5,0	середній	Етіотропна терапія (синтетичні нуклеозиди при ПРГ та ГА БЕЕ, стимулятори АМП) + індуктор інтерферону (II рівень)+сорбційна терапія
5,1 - 8,0	високий	Етіотропна терапія (синтетичні нуклеозиди при ПРГ та ГА БЕЕ, стимулятори АМП) + імуномодулятори (індуктор інтерферону II рівень)+сорбційна терапія
8,1 і більше	високий	Імунозамісна терапія (препарати інтерферону) + сорбційна терапія

Доцільність проведення етіотропного лікування у випадку розвитку рецидиву при транзиторних порушеннях в імунній системі є очевидною. Найбільш ефективними будуть:

- противірусні препарати (при ПРГ та ГА БЕЕ) - ациклічні синтетичні нуклеозиди: фамвір, валтрекс (які дозволені дітям 12-18 років) по 250 мг 1-2 рази на добу протягом 5-7 днів, або «золотого стандарту» ацикловіру по 200 мг 4 рази на добу протягом 5-7 днів [75]. Такі дози препаратів швидко гасять клінічні прояви рецидиву вірус-спричинених чи вірус-асоційованих захворювань (ПРГ та ГА БЕЕ). Однак використання етіотропних антивірусних препаратів доцільно у ранні терміни (в перші 1-2 дні) рецидиву, що значно підвищує ефективність лікування.

Для лікування рецидивів БЕЕ важливим є рання санація вогнищ фокальної бактеріальної інфекції, серед яких ми вбачаємо на першому місці генералізовані хвороби пародонта, санація ротоглотки та вплив на пародонтопатогенну мікрофлору. Однак, враховуючи інфекційно-алергічний механізм даного захворювання, медикаментозне навантаження слід мінімізувати та обмежити призначення



антибактеріальної, у тому числі суто антибіотико-терапії. В разі необхідності таке етіотропне лікування можна проводити під прикриттям протиалергічних препаратів.

Для базової противірусної терапії кожного конкретного рецидиву у відповідності до визначеного співвідношення індексів ІЕПТ<sub>Th1</sub> і ІЕПТ<sub>Th2</sub> використовували Ацикловір – противірусний препарат специфічної спрямованості щодо вірусу простого герпесу шкіри та слизових, аналог пуринового нуклеозиду дезоксигуаніду, нормального компоненту ДНК. Його взаємодія з вірусними ферментами блокує розмноження вірусу, а саме внаслідок перетворення його в результаті взаємодії з тимідинкіназою вірусу в ацикловір-монофосфат, далі ацикловір-дифосфат, а вже потім в активну форму ацикловір-трифосфат, який блокує реплікацію вірусної ДНК. При цьому на реплікацію клітини людини ацикловір- трифосфат не впливає [75]. Препарат призначали за стандартним протоколом лікування РПГ по 200 мг 5 разів на добу протягом 5 днів.

Вибір імунотропних препаратів для лікування БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, з урахуванням виявлених системних порушень імунітету, припав на препарат Трилумін, який дозволений для медичного використання як у дорослих, так і у дітей з 12 років.

За структурою основу Трилуміну складають біологічно активні речовини з *Bacillus subtilis*, він містить амінокислоти, олігопептиди, нуклеотиди та забезпечує активацію імунологічних та фізіологічних змін в організмі людини. Це обумовлює його імуномодулюючу, противірусну, антибактеріальну та протизапальну дію, також знижує інтоксикаційне навантаження. Трилумін виявив його високу активність, добру переносимість, відсутність токсичності та небажаних побічних ефектів [94].

Клініко-імунологічними дослідженнями доведено, що активні компоненти Трилуміну стимулюють синтез ендogenous інтерферону. Описано його вплив на поліферативну активність лімфоцитів, мітоз та активацію макрофагів та Т- лімфоцитів, регулює функціональну активність CD4 рецептору, нормалізує імунорегуляторний індекс CD4 / CD8, а також субпопуляційний склад імунокомпетентних клітин (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20), підвищує цитотоксичну активність натуральних кілерних клітин [95, 96].

Природні ферменти Трилуміну здатні розщеплювати чужеродні та денатуровані білки, сприяють підвищенню фагоцитарної активності нейтрофілів та моноцитів. Останні якості дозволяють застосовувати Трилумін не тільки внутрішньо, а й місцево для аплікацій на слизовій оболонці порожнини рота, насамперед, у дітей з БЕЕ та ГА БЕЕ.

Відповідно до інструкції, Трилумін рекомендовано приймати перорально за 30 хвилин до прийому їжі по 1 капсулі двічі на добу. Тривалість курсу – від 5 до 20 днів в залежності від типу та глибини імунних порушень.

Отже, в процесі виконання даного дослідження ми визначили два рівні дозування Трилуміну в залежності від розрахованого співвідношення індексів ІЕПТ<sub>Th1</sub> і ІЕПТ<sub>Th2</sub>: I рівень – по 1 капсулі 1 раз на добу протягом 5 днів, II рівень – по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 5 днів.

Як було показано у розділі 5, усі діти з ураженнями СОПР, асоційованими з АД, мали прояви ендогенної інтоксикації, які корелювали зі ступенем тяжкості захворювання. Наші дослідження щодо стану гігієни порожнини рота у дослідній групі, а також ураження тканин пародонта, виявили достатньо агресивний перебіг ГП, його високу частоту та наявність значної кількості факторів місцевого подразнення на тканини пародонта з відповідним бактеріально-інфекційними чинниками. Ми вважаємо, що генералізовані хвороби пародонта, зокрема, генералізований пародонтит у дітей з ГА БЕЕ, асоційованою з IgE-незалежною формою АД, відіграє роль предиктору та є фактором, що обтяжує перебіг цього захворювання, спричиняючи додаткове напруження імунітету. Це дозволяє стверджувати про наявність синергізму чинників ендогенної інтоксикації у дітей з ураженнями СОПР на тлі АД, у першу чергу. IgE-незалежної форми, особливо із ГА БЕЕ, потребує спеціальних методів сорбційної детоксикаційної терапії - на рівні організму в цілому та безпосередньо на тканини пародонта та слизову оболонку порожнини рота як місцеві тригери ендогенної інтоксикації.

Відомо, що сорбційна терапія є різновидом еферентних методів медицини, що спрямовані на вивід з організму ендо- та екзотоксинів. Одним з консервативних методів детоксикаційної терапії є ентеросорбція. Вона отримала широке поширення в клінічній практиці в зв'язку із розвитком резистентності мікроорганізмів до антибактеріальної терапії, а також в зв'язку із суттєвими обмеженнями використання лікарських засобів щодо спричинення ними численних проявів алергічних реакцій, іншими побічними ефектами [62].

Значну роль в ентеросорбції має хімічна природа поверхні, відповідно до якої сорбенти поділяються на вугільні, полімерні, кремнієві та комбіновані, завдяки чому забезпечується детоксикаційна, дегідратаційна, імуностимулююча, ензимоподібно-каталітична та бактеріостатична дія. Окрім того, сорбенти спроможні підвищувати рН середовища та депонувати лікарські засоби з їх наступним виділенням [63].

Нашу увагу привернули сорбенти на основі високодисперсного кремнію (ВДК), які мають низку позитивних якостей: 1) гідрофільність; 2) висока здатність сорбувати білок, що пояснюється певною відповідністю електронної структури фрагменту

поверхні SiO<sub>2</sub> та електронної структури білка; 3) адсорбція мікроорганізмів, за якої величина зв'язування становить до 3 млрд мікробних тіл на 1 г сорбенту. Такий високий зв'язувальний ефект обумовлений феноменом аглютинації мікроорганізмів частинками сорбенту, які за розміром (4-40 нм) значно менше за мікроорганізми (1-10 нм), та саме частинки сорбенту адсорбуються на мікробних тілах, а не утворюють конгломерати з мікробних тіл [62].

Експериментальними та клінічними дослідженнями виявлено, що сам по собі ВДК не тільки має виражену детоксикаційну дію, але й сприяє повід вищенню біологічної активності лікарських засобів. Це надало підстави для розробки нових композиційних матеріалів на основі ВДК та адсорбційно закріплених на їх поверхні (шляхом імпрегнації) антимікробних фізіологічно активних речовин.

Для лікування дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД (БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ) ми обрали препарат Ентеросгель ПрАО «ЕОФ «Креома-Фарм» (Україна). Препарат відноситься до ентеросорбентів, має детоксикаційну дію при внутрішньому застосуванні. Кремнійорганічна матриця гідрогелю метилкремнієвої кислоти ефективно сорбує з крові (за рахунок дії через мембрани ворсинок клітин слизової оболонки кишківника) та з середовища кишкового вмісту продукти незавершених метаболічних реакцій, середньо молекулярні токсичні речовини (з молекулярною масою 70-1000) та інкорпоровані радіонукліди, а також зв'язує та виводить мікроорганізми (умовно патогенні та патогенні), не пригнічує коли-, лакто- та біфідобактерії за рахунок зниженої спроможності до адгезії нормальної кишкової мікрофлори. Проявляє властивості ліквідувати прояви токсикозу, нормалізує лабораторні показники сечі та крові, покращує функціонування печінки, нирок та кишківника. Попереджає розвиток ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунково-кишкового тракту під впливом агресивних зовнішніх факторів за рахунок обволікаючої дії. Покращує пристінкове травлення, не абсорбується в системний кровообіг, стабілізує імунні реакції завдяки ефективній детоксикації [<https://kreoma-pharm.com/ru/stati/57-enterosgel> ].

Ми застосовували Ентеросгель у вигляді пасти, 100 г якої містить гідрогель метилкремнієвої кислоти 70 г. Для дітей з 14 до 18 років разова доза становить 15 г (столова ложка), а добова – 45 г; для дітей від 12 до 14 років – разова доз – 10 г (десертна ложка), добова -30 г. Рекомендований курс лікування – від 7 до 14 діб. За необхідності використовували Ентеросгель із солодким смаком.

Застосування препарату Ентеросгель у вигляді пасти *per os* у дітей мало певні переваги, адже його можна легко розвести дистильованою водою та використовувати для аплікацій на СОПР та інстиляцій у пародонтальні кишені. Отже, для обробки порожнини рота та губ використовували Ентеросгель, розведений у дистильованій

воді (аплікації на слизову оболонку порожнини рота та губ, інсталяції Ентеросгелю в пародонтальні кишені з експозицією до 10 хв).

Використання Ентеросгелю у вигляді пасти не всіма дітьми сприймалося адекватно, особливо у віці 12-14 років. Отже, для лікування таких дітей ми застосовували препарат Ентеросгель ЕкстраКапс, у желатинових капсулах, 1 капсула містить ксерогелю поліметилсилоксану 0,32 г. Відповідно до інструкції, затвердженої наказом МОЗ України від 25.07.2017 р №846 зі змінами, затвердженими наказом МОЗ України від 08.05.2019 р., разова доза становить 1-2 капсулі внутрішньо 2-3 рази на добу – для дітей з 14 років, а з 12 до 14 років – разова доза становить 1 капсулу, а добова – 3 капсули. За необхідності, якщо дитині призначали Ентеросгель ЕкстраКапс, то його ж використовували і для місцевої обробки СОПР та пародонта. У такому випадку вміст капсули розчиняється у дистильованій воді та використовується як розчин для місцевого застосування.

Таким чином, отримані у попередніх етапах дослідження дані дозволили нам скласти диференційовані схеми лікування дітей з БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, асоційованими з АД, з урахуванням ступеню тяжкості захворювання, клініко- імунологічних характеристик та рівня ендогенної інтоксикації.

Побудова схем лікування мала принципові позиції, які стосувалися, насамперед, залежності від періоду перебігу захворювання – рецидивний чи період ремісії.

Якщо охарактеризувати в цілому, структура лікувальних заходів обов'язково включала: 1) заходи щодо поліпшення стану гігієни порожнини рота пацієнтів та комплексну терапію захворювань пародонта (у наших пацієнтів – хронічного катарального гінгівіту та генералізованого пародонтиту початкового-I ступеню за М.Ф.Данилевським); 2) безпосереднє лікування захворювань СОПР – БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ за принципами двохетапної схеми – лікування загострення (рецидиву) та профілактика рецидивів – контроль тригерних чинників та фактичних ключових механізмів у патогенезі уражень СОПР на тлі АД: санація порожнини рота, професійна та контроль індивідуальної гігієни порожнини рота, санація та контроль ЛОР-вогнищ стафілококової інфекції, лікування генералізованих хвороб пародонта та усунення факторів щодо їх сприяння їх розвитку – місцевого та загально соматичного характеру.

Стандартна схема лікування дітей із захворюваннями СОПР, асоційованими з АД, у стадії загострення, тобто рецидивному періоді, яка, насамперед, має за мету зняти прояви запально-деструктивних процесів на слизовій оболонці порожнини рота та губ, включала наступні етапи:

- первинна обробка порожнини рота та губ Ентеросгелем/Ентеросгелем ЕкстаКапс у вигляді розчину у дистилірованій воді (зрошення, полоскання, аерозольні інгаляції),
- некректомія — видалення некротичних тканин з поверхні деструктивних уражень – ерозій, афт, виразок (за наявності - стандартними для слизової оболонки порожнини рота методами з використанням кисень-виділяючих засобів),
- щадна гігієна та усунення травматичних подразників (за можливості) – гострих країв пломб, зубів, зубних відкладень, що травмують слизову (у перші відвідування);
- детоксикаційна терапія — обробка порожнини рота та губ Ентеросгелем/Ентеросгелем ЕкстаКапс, розведеним у дистилірованій воді (аплікації на слизову оболонку порожнини рота та губ, інсталяції Ентеросгелю в пародонтальні кишені на з експозицією до 10 хв);
- для імунокорекції та стимуляції репаративних процесів призначали Трилумін – по 1 капсулі від 1 до 3 разів на день (в залежності від типу клініко-імунологічного варіанту перебігу уражень СОПР).

Після розрахунків індексів ІТТ та ІЕПТ<sub>Th1</sub> і ІЕПТ<sub>Th2</sub> діти з захворюваннями СОПР, асоційованими з АД, були розподілені (згідно клінічної картини, значень індексів та рівня ендоінтоксикації) на групи (табл.6.13) щодо диференційованого підходу до вибору комплексного лікування.

Основними критеріями оцінки достовірності індексів та показників ендоінтоксикації при виборі методу лікування було тривале спостереження за хворими (не менше одного року) та лабораторне тестування після проведеного курсу лікування та в ремісії.

В цілому у всіх дітей спостерігалась нормалізація імунного статусу та показників ендогенної інтоксикації, але різною мірою в залежності від клініко- імунологічного типу АД. Більш вираженою ефективність лікування була у дітей з ІgЕ-незалежною формою АД

Таблиця 6.13 – Розподіл дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД за методами лікування

Метод лікування	ІЕПТ <sub>Th1</sub>	ІЕПТ <sub>Th2</sub>	Рівень ендогенної інтоксикації	Групи хворих					
				БЕЕ		ГА БЕЕ		ПРГ	
				IgE+	IgE-	IgE+	IgE-	IgE+	IgE-
- етіотропна терапія (ацикловір 200 мг 5 разів на добу протягом 5 днів); - сорбційна терапія (Ентеросгель - аерозольні інгаляції/зрошення, аплікації) - імуномодуюча терапія (Трилумін по 1 капс 1 раз на добу протягом 5 днів),	3,1 - 4,0	3,1 - 4,0	низький	-	-	-	-	+	+
- етіотропна терапія (ацикловір 200 мг 5 разів на добу протягом 5 днів); - сорбційна терапія (Ентеросгель - аерозольні інгаляції/зрошення, аплікації; внутрішньо – по 15 г 1 раз на добу 10 днів (Ентеросгель ЕкстраКапс – 1 капс 2 рази на добу 5 днів); - імуномодуюча терапія (Трилумін по 1 капс 2 рази на добу протягом 5 днів),	3,1 - 4,0	4,1 - 5,0	середній	-	-	-	+	+	+

<p>- етіотропна терапія (ацикловір 200 мг 5 разів на добу протягом 5 днів);</p> <p>- сорбційна терапія (Ентеросгель - аерозольні інгаляції/зрошення, аплікації; внутрішньо – по 15 г 2-3 рази на добу 10 днів (Ентеросгель ЕкстраКапс – 1 капс 3 рази на добу);</p> <p>- імуномодулятор Трилумін по 1 капс 2 рази на добу протягом 5 днів,</p>	3,1 - 4,0	5,1 - 8,0	високий	-	-	-	+	+	+
<p>- імуномодулююча терапія (Тридумін по 1 капс 1 раз на добу протягом 10 днів)</p> <p>- сорбційна терапія (Ентеросгель по 15 мг 1 раз на день протягом 7 днів (Ентеросгель ЕкстраКапс – 1 капс 2 рази на добу 10 днів);</p>	1,0 - 2,0	1,0 - 2,0	дуже низький	+	+	-	-	-	-
<p>- імуномодулююча терапія (Тридумін по 1 капс на добу протягом 10 днів)</p> <p>- сорбційна терапія (Ентеросгель по 15 мг 1 раз на день протягом 7 днів (Ентеросгель ЕкстраКапс – 1 капс 2 рази на добу 10 днів);</p>	2,1 - 3,0	2,1 - 3,0	дуже низький	+	+	-	+	-	-

Нами удосконалено алгоритм диспансерного спостереження дітей з atopічним дерматитом за наявності асоційованих захворювань СОПР. З метою розробки карти диспансерного моніторингу ми модифікували метод Р.А. Регурецької (2009) для прогнозування тривалості ремісії після проведеного лікування з приводу загострення/рецидиву захворювання СОПР – БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ. Для цього використали індекс прогнозування тривалості ремісії (ІПТР), який визначали за формулою:

$$\text{ІПТР} = \frac{\text{ІЕПТ}_{Th2a} - \text{ІЕПТ}_{Th2n}}{\text{ІЕПТ}_{Th1a} - \text{ІЕПТ}_{Th1n}}$$

де ІЕПТ<sub>Th2a</sub> і ІЕПТ<sub>Th1a</sub> - до лікування

ІЕПТ<sub>Th2n</sub> і ІЕПТ<sub>Th1n</sub> - після лікування

Формули ІЕПТ<sub>Th1a</sub> і ІЕПТ<sub>Th2a</sub> та ІЕПТ<sub>Th1n</sub> і ІЕПТ<sub>Th2n</sub> дають можливість прослідкувати баланс продукції цитокінів IFN- $\gamma$  і TNF- $\alpha$  та протилежних їх супресорних IL-4 та IL-10 до та після лікування і визначити, по якому шляху: клітинному чи гуморальному буде спрямована імунна відповідь, що обумовлює тривалість ремісії і наближення періоду рецидиву (табл.6.14).

Таблиця 6.14 – Шкала значень індексу прогнозування тривалості ремісії у хворих на БЕЕ, ГА БЕЕ та ПРГ, асоційованих з АД

Тривалість ремісії (міс.)	3	6	9	12
ІПТР (бали)	3,1-4,0 і вище	2,1 - 3,0	1,6 - 2,0	0,5 - 1,5
Диспансерне спостереження (кількість викликів)	1 раз кожні 3 міс.	1 раз на 6 міс.	1 раз за 9 міс.	1 раз на рік

За даними таблиці можна визначити, якщо індекс ІПТР складає від 0,5 до 1,5 балів, то ремісія буде найдовшою, а при значеннях цього індексу від 3,1 до 4,0 і більше тривалість ремісії буде найкоротшою. Відповідно, при найдовшій ремісії кількість викликів для диспансерного спостереження буде найменшою (1 раз протягом року), а при найкоротшій ремісії – кількість диспансерних відвідувань збільшується до 1 рази кожні три місяці.



## **6.2. Клінічна ефективність лікування уражень СОПР, асоційованих з атопічним дерматитом**

Лікування 73 дітей з ураженнями СОПР – БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, асоційованими з АД, проводили за визначеними клінічними, імунологічними критеріями, рівнем ендогенної інтоксикації та значеннями індексів терапевтичної тактики і етіопатогенетичної терапії під час рецидиву та ремісії захворювання СОПР. Загалом, за клініко-імунологічними формами АД: 13 дітей із IgE-залежної форми та 60 дітей з IgE-незалежної.

При підході до вибору методу лікування на основі розрахунку розроблених індексів та показників рівня ендогенної інтоксикації, у всіх дітей спостерігалась або нормалізація імунного статусу, або визначалась тенденція до нормалізації в результаті переключення гуморальної відповіді на клітинну, що дозволяє під час ремісії захворювання проводити підтримуючу тільки імунокорегувальну та профілактичну сорбційну терапію і тим самим збільшити тривалість міжрецидивних проміжків та запобігати розвитку можливих ускладнень.

Як наслідок такого диференційованого підходу до вибору методу лікування визначався клінічний ефект у всіх дітей, чого не вдавалося досягнути при призначенні лікування без врахування типів імунопатогенезу захворювання.

*Лікування дітей з ПРГ, асоційованим з АД IgE-залежної (11 дітей) та АД IgE-незалежної форми (19 дітей).* Значення індексів ІЕПТ<sub>Th1</sub> і ІЕПТ<sub>Th2</sub> відповідно становили від 3,1 до 4,0 балів та від 3,1 до 4,0 балів, що свідчить про транзиторний імунодефіцит з переважанням гуморальної відповіді (фонові концентрації ІЛ-4 і ІЛ-10) під час рецидиву захворювання. Цим дітям призначали етіотропну терапію для лікування кожного конкретного рецидиву. Із етіотропних препаратів був обраний Ацикловір – «золотий стандарт» лікування герпесвірусних інфекцій. Його призначали по 200мг 5 разів на добу протягом 5 діб. Детоксикаційну терапію Ентеросгелем проводили шляхом зрошення або аерозольних інгаляцій порожнини рота та аплікацій на зони ураження 4-5 разів на добу впродовж курсу лікування. Як правило, тривалість такого лікування не перевищувала 5 днів.

*Лікування дітей з БЕЕ, асоційованої з АД IgE-залежної (2 дитини) та АД IgE-незалежної форми (31 дитина).* Значення індексів ІЕПТ<sub>Th1</sub> і ІЕПТ<sub>Th2</sub> були відповідно від 3,1 до 4,0 і від 4,1 до 5,0 балів, що свідчить про більш глибокі зміни в імунній системі із значним переважанням гуморальної відповіді під час рецидиву. Тому в цій групі призначали препарат імуномодельючої дії Трилумін по 1 капсулі 1 раз на добу протягом 10 днів. Детоксикаційну сорбційну терапію здійснювали Ентеросгелем – місцево, як зазначено вище, а також внутрішньо – по 15 г (1 столова ложка) 1 раз на добу 10 днів або по 10 г (1 десертна ложка) для дітей 12-14 років. В разі неможливості

прийому пасти Ентесрогелю дитині призначали Ентеросгель ЕкстраКапс по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 5 днів.

*Лікування дітей з ГА БЕЕ, асоційованою з АД IgE-незалежної (10 дітей).* Значення індексів ІЕПТ<sub>Th1</sub> і ІЕПТ<sub>Th2</sub> відповідали розмаху від 3,1 до 4,0 та від 5,1 до 8,0 і вище. Високі значення балів індексу ІЕПТ<sub>Th2</sub> свідчать про досить значне переважає гуморальної відповіді в рецидиві захворювання, що потребує застосування для корекції таких змін препарату із вираженою інтерфероноіндукувальною здатністю, протівірусною активністю та репаративними можливостями, отже Трилумін призначали по 1 капсулі 2 рази на добу впродовж 10 днів на фоні прийому Ацикловіру за попередньою схемою (по 200мг 5 разів на добу протягом 5 днів). Сорбційно-детоксикаційну терапію Ентеросгелю підсилювали збільшенням дози до 45 г на добу за три прийоми 7 - 10 днів для дітей після 14 років, а з 12 до 14 років – по 30 г на добу за три прийоми. В разі неможливості прийому Ентеросгелю використовували Ентеросгель ЕкстраКапс по 1 капсулі 3 рази на добу впродовж 10 днів. Місцеву обробку вогнищ ураження поводити як було зазначено вище.

Динаміку клінічних проявів уражень СОПР в процесі лікування аналізували диференційовано нозологічною формою захворювання та клініко-імунологічним типом АД, за строками повного або часткового регресу об'єктивних та суб'єктивних симптомів. Клінічні результати лікування дітей під час рецидиву представлені в таблиці 6.15.

Аналіз терапевтичної ефективності методів лікування, що були застосовані і мали патогенетичне спрямування, демонструє достатньо високу результативність, тобто клінічне одужання, 27,4% дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД. Значне покращення із скороченням частоти рецидивів у 3-4 рази досягнуто у третини пацієнтів (30,1%), відносна ефективність – відсутність наростання частоти рецидивів – у 21,1% дітей, які проходили лікування на основі розроблених нами підходів.

Найбільш ефективним запропоноване лікування виявилось у дітей з ПРГ при АД (IgE<sup>-</sup>) – результат клінічного одужання досягнуто у 36,8% дітей, а значне покращення – у 31,6%, хоча відносна ефективність в цій групі дітей зафіксована у 21,1% випадків. В цілому, клінічна ефективність лікування дітей з ПРГ, асоційованим з АД (IgE<sup>-</sup>) дорівнює 78,9%.

У дітей з БЕЕ на тлі АД (IgE<sup>-</sup>) клінічне одужання досягнуто у 29,0%, значне покращення - у 25,8%, а незначне покращення зі зменшенням частоти рецидивів удвічі – у 32,3%, у решти 12,9% визначено відсутність наростання частоти рецидивів, що розцінюється як віносна ефективність лікування. Отже в цілому, можна вважати,

що у дітей з БЕЕ на тлі АД ( $IgE^-$ ) безперечна клінічна ефективність лікування складає 87,1%.

За найтяжчої за перебігом форма ураження СОПР у дітей з АД ( $IgE^-$ ) результативність лікування виявилася достатньо позитивною, адже у 20% досягнуто результату клінічного одужання без рецидивів протягом року, у 30% порівну значного покращення та незначного покращення. В цілому це складає 80%.

У дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД ( $IgE^+$ ), результативність лікування виявилася гіршою. Так, зокрема, при БЕЕ АД ( $IgE^+$ ) вона склала в цілому 50% при 50% відносної ефективності. А у дітей з ПРГ на тлі АД ( $IgE^+$ ) – 72,8%, причому, найбільшу групу – 36,4% склали діти зі значним покращенням, а клінічне одуження зареєстровано впродовж року лише у 18,2%. Це свідчить про негативний вплив інших детермінант на розвиток як самого АД  $IgE$ -залежної форми, так і захворювань СОПР, які розвиваються на його тлі та мають, вірогідно, певні спільні ланки патогенезу.

Важливо відмітити, на наш погляд, що позитивний ефект комплексного лікування з урахуванням типу імунопатогенезу захворювань СОПР у дітей з АД із етіотропним призначенням протівірусної терапії за показами при ПРГ та ГА БЕЕ значною мірою підсилено використанням препарату Трилумін, що має властивості комплексної, у тому числі, імуномодуючої дії, за диференційованою схемою.

Про клінічну ефективність проведеного лікування, певною мірою, можна судити не тільки за зменшенням частоти виникнення рецидивів, але й за тривалістю наступних періодів рецидиву (табл. 6.16) та ремісії (табл.6.17). Відповідно розраховували відповідні коефіцієнти –  $K_{\text{ефективності за тривалістю рецидиву}} (\%)$  та  $K_{\text{ефективності за тривалістю ремісії}} (\%)$ .

Дані таблиці 6.16 свідчать, що найбільшу ефективність за тривалістю наступних рецидивів досягнуто у 8 дітей з ГА БЕЕ, у яких відмічено значне покращення, незначне покращення та відносна ефективність лікування (див. табл..6.15),  $K_{\text{еф. тр. рец.}}$  сягає  $33,3 \pm 0,6\%$ , тобто фактично тривалість рецидивів зменшилася майже на 5 днів. При ПРГ аналогічний показник дорівнює  $23,4 \pm 0,3\%$ , а при БЕЕ –  $16,4 \pm 0,4\%$ .

Відповідно, прослідкувати зміни в перебігу періоду ремісії можна за даними таблиці 6.17.

Таблиця 6.15 – Клінічна ефективність лікування дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД

Група	Захворювання СОПР	Результати лікування								Разом	
		Клінічне одужання (відсутність рецидивів протягом року)		Значне покращення (скорочення частоти рецидивів в 3-4р.)		Незначне покращення (зменшення частоти рецидивів в 2р.)		Відносна ефективність (відсутність зростання частоти рецидивів)			
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%		
АД (IgE <sup>+</sup> ) n=13	БЕЕ (n=2)	-	-	1	50	-	-	1	50	2	100
	ГА БЕЕ (n=0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ПРГ (n=11)	2	18,2	4	36,4	2	18,2	3	27,2	11	100
АД (IgE <sup>-</sup> ) n=60	БЕЕ (n=31)	9	29,0	8	25,8	10	32,3	4	12,9	31	100
	ГАБЕЕ (n=10)	2	20,0	3	30,0	3	30,0	2	20,0	10	100
	ПРГ (n=19)	7	36,8	6	31,6	2	10,5	4	21,1	19	100
Всього	73	20	27,4	22	30,1	17	23,2	14	19,2	73	100

Таблиця 6.16 – Результати клінічного лікування за тривалістю наступних рецидивів БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, асоційованих з АД IgE-незалежної форми

Групи	Тривалість рецидивів (дні)		К <sub>еф.</sub> тр. рец. (%)
	до лікування	після лікування	
БЕЕ АД (IgE <sup>-</sup> ) (n=22)	7,4±0,8	6,2±0,6	16,2±0,4
ГАБЕЕ АД (IgE <sup>-</sup> ) (n=8)	13,2±0,5	8,8±0,4	33,3±0,6
ПРГ АД (IgE <sup>-</sup> ) (n=12)	9,4±0,3	7,2±0,7	23,4±0,3

Таблиця 6.17 – Результати клінічного лікування за тривалістю ремісії БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, асоційованих з АД IgE-незалежної форми

Групи	Тривалість ремісії (дні)		К <sub>еф.</sub> тр. рем. (%)
	до лікування	після лікування	
БЕЕ АД (IgE <sup>-</sup> ) (n=31)	88,1±0,6	93,2±0,4	5,6 ±0,4
ГАБЕЕ АД (IgE <sup>-</sup> ) (n=10)	70,5±0,5	126,2±0,8	78,7±0,9
ПРГ АД (IgE <sup>-</sup> ) (n=19)	67,7±0,4	181,6±0,9	168±0,7

Якщо при БЕЕ в середньому тривалість ремісії складала 88,1±0,6 днів, тобто рецидиви спостерігались майже 4 рази в рік, то після проведеного лікування Трилуміном на фоні детоксикаційної терапії, практично змін в динаміці не відбулося – рецидиви виникали з попередньою частотою (4 рази протягом року), і період ремісії залишився незмінним (93,2±0,4 днів). При ГАБЕЕ та ПРГ до лікування тривалість ремісії складала 70,5±0,5 днів (5 рецидивів в рік) і 67,7±0,4 днів (рецидив виникав 6 разів в рік), а після лікування відповідно 126,2±0,8 днів і 181,6±0,9 днів, що продовжило період ремісії в 1,7 разів та 2,7 разів. Ці дані можна розцінювати як ознаку достатньо високої ефективності розроблених схем лікування дітей з ПРГ та

ГА БЕЕ, асоційованими з АД IgE-незалежної форми із застосуванням комплексу препаратів – противірусної, імуномодулюючої та детоксикаційної дії.

Більше детально оцінку ефективності апробованих схем лікування дітей з ураженнями СОПР на тлі АД IgE-незалежної форми можна розглянути за динамікою клінічних проявів захворювання. Після проведеного курсу медикаментозного лікування у всіх хворих відзначалось зникнення основних симптомів захворювання: свербіння, пощипування, гіперемії, набряку, болю та явищ загальної інтоксикації. Ерозовані поверхні швидко епітелізувались (табл.6.18).

Як демонструють дані таблиці 6.18 щодо клінічних результатів лікування БЕЕ з включенням Трилуміну та сорбційної терпії, у дітей з БЕЕ виявлено зменшення гіперемії та набряку після 1-го дня вже у 32,3%, а після 2-3 днів – у 48,4%, майже у половини дітей (48,4%) початок епітелізації відмічено на 4-6 день, повна епітелізація після 5-6 дня була вже у 58,1%, а у 29% вона завершилася після 7-8 дня, лише у 4 дітей повна епітелізація наступила пізніше, після 10-11 днів.

При ПРГ та, особливо, при ГА БЕЕ клінічні ознаки покращення стану проявлялися також активно і буквально з перших днів комплексної терапії.

В цілому, важливо зазначити, що у всіх дітей з ураженнями СОПР, які проходили лікування за призначеними нами схемами, вже після 2-3 днів лікування було зменшення гіперемії а набряку, ознаки початку епітелізації після 2-3 днів лікування виявлено у 43,3% дітей, а повна епітелізація вже після 5-6 дня у 68,3%.

Про високу терапевтичну ефективність запропонованих схем лікування БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ у дітей з атопічним дерматитом IgE-незалежної форми з індивідуальним етіопатогенетичним спрямуванням свідчать проведені в динаміці лабораторні методи досліджень: цитологічне дослідження клітинного складу ерозивної поверхні, реакції адсорбції мікроорганізмів клітинами плоского епітелію ротової порожнини (РАМ), вмісту лізоциму, секреторного sIgA та рН ротової рідини.

Динаміка змін клітинного складу ерозивних поверхонь при ураженнях СОПР, асоційованих з АД IgE-незалежної форми представлена в табл. 6.19. Результати цитологічного аналізу оцінювались за кількістю клітинних елементів на початку, через 2-3 дні і через 3-4 дні від початку лікування.

Аналізуючи одержані результати, можна визначити деякі закономірності змін клітинного складу ерозивних поверхонь під час комплексного лікування захворювань СОПР за розробленими схемами.

Таблиця 6.18 – Клінічні результати лікування дітей з БЕЕ, ГА БЕЕ та ПРГ, асоційованими з АД ІgЕ-незалежної форми (абс, %)

Групи хворих	Зменшення гіперемії, набряку болю, %				Початок епітелізації, %				Повна епітелізація, %				Разом	
	після 1-го дня		після 2-3 днів		після 2-3 днів		після 4-6 днів		після 5-6 днів		після 7-8 днів			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
БЕЕ АД (ІgЕ <sup>-</sup> ) (n=31)	10	32,3	15	48,4	8	26,8	14	45,2	18	58,1	9	29,0	31	100
ГАБЕЕ АД (ІgЕ <sup>-</sup> ) (n=10)	6	60	4	40	4	40	6	60	7	70	2	20	10	100
ПРГ АД (ІgЕ <sup>-</sup> ) (n=19)	14	73,7	5	26,3	14	73,7	2	6,5	16	84,2	3	15,8	19	100
Всього	30	50	30	50	26	43,3	24	40	41	68,3	19	31,7	60	100

У всіх дітей в препаратах-відбитках до лікування клітинний склад був неоднорідним і головним чином був представлений поліморфноядерними нейтрофільними лейкоцитами – незміненими або в різних стадіях дегенерації. Протоплазма останніх вакуолізована, чітко прослідковується гіперсегментація ядер.

У всіх 10 осіб (100%) хворих на ГА БЕЕ АД (IgE<sup>-</sup>) тільки в перший день висипань до лікування визначалися гігантські багатоядерні клітини балонуючої дистрофії, що є маркерами вірусного ураження. На третій день після лікування в препаратах-відбитках жодної такої клітини в полі зору не було виявлено. Ці дані свідчать про вірогідно низьку діагностичну точність цитологічного методу дослідження для діагностики саме ГА БЕЕ, водночас, для оцінки регенераторних можливостей слизової оболонки він є інформативним.

До лікування в препаратах-відбитках співвідношення між незміненими нейтрофільними лейкоцитами і зруйнованими було різним в залежності від сформованих груп за спрямованим етіопатогенетичним лікуванням. Так, при ПРГ до лікування незмінених форм нейтрофільних лейкоцитів було 66,7±2,3%, а зруйнованих лише 16,23±2,93%; при БЕЕ частка зруйнованих нейтрофільних лейкоцитів збільшувалася до 34,15±2,76%, в той час, як кількість незмінених лейкоцитів зменшувалась до 47,21±2,81%. Така ж тенденція до збільшення кількості зруйнованих – 57,36±3,85% і зменшення незмінених нейтрофільних лейкоцитів – до 25,36±3,23% прослідковувалась в при ГА БЕЕ.

Незважаючи на те, що в препаратах-відбитках поле зору було рясно засіяне мікроорганізмами (переважно кокова флора) фагоцитоз був виражений недостатньо при БЕЕ та ГА БЕЕ – відповідно 7,0±0,69% і 2,6±0,5%. Тільки при ПРГ він був дещо вищий і складав 8,0±1,1%. Значний відсоток нейтрофільних лейкоцитів в стані дегенерації, слабо виражений фагоцитоз при значному бактеріальному обсіменінні свідчить про низьку реактивність усіх дітей.

Поряд з нейтрофільними лейкоцитами в препаратах-відбитках зустрічались в незначній кількості лімфоцити (3,2±0,3%, 3,2±0,26%, 2,6±0,49%), також, незначний відсоток вільних макрофагоцитів (2,6±0,26%, 3,14±0,29%, 2,5±0,23%) та епітеліальних клітин (3,9±0,9%, 4,9±0,76%, 9,3±1,4%) відповідно при ПРГ, БЕЕ та ГА БЕЕ, що свідчить про низькі регенераторні можливості слизової оболонки порожнини рота у цих дітей.

Під впливом лікування в усіх групах вже через 2-3 дні в препаратах-відбитках відмічались різкі зміни як в складі, так і в співвідношенні клітинних елементів.

Помітно зменшилась кількість зруйнованих нейтрофілів до 9,8±1,36%, 10,3±0,6% і 28,0±1,8% в порівнянні з такими до лікування, а кількість незмінених складала 15,8±3,5%, 15,9±0,75%, 20,3±0,8% відповідно до ПРГ, БЕЕ та ГА БЕЕ АД (IgE<sup>-</sup>



). Значне збільшення молодих епітеліальних клітин до  $70,0 \pm 5,2\%$ ,  $67,3 \pm 1,7\%$  і  $44,9 \pm 2,9\%$  відповідно, свідчать про значну активацію регенераторних можливостей слизової рота під впливом лікування.

Зі збільшенням кількості клітин плоского епітелію, який заповнював більшу частину поля зору в препараті-відбитку, кількість вільних макрофагоцитів і лімфоцитів поступово знижувалась. Ерозивні поверхні зменшувались в розмірі за рахунок процесу епітелізації, який починався з периферії.

Через 3-4 дні після лікування в усіх групах в препаратах-відбитках знаходили поодинокі незмінні нейтрофільні лейкоцити ( $5,0 \pm 1,6\%$ ,  $4,5 \pm 0,5\%$ ,  $12,0 \pm 0,3\%$ ) відповідно, поодинокі макрофагоцити та лімфоцити. В основному все поле зору заповнювали епітеліальні клітини у вигляді значних скупчень і пластів.

Кількість епітеліальних клітин була  $93,6 \pm 1,87\%$ ,  $91,0 \pm 1,2\%$ ,  $65,8 \pm 1,4\%$  відповідно при ПРГ, БЕЕ та ГА БЕЕ АД ( $\text{IgE}^-$ ).

Таким чином, на основі проведених цитологічних досліджень вмісту ерозивних поверхонь в динаміці лікування за запропонованими схемами із застосуванням препарату Трилумін та інтенсивної детоксикаційної терапії препаратами групи Ентеросгелю, важливо відмітити підвищення захисної реакції слизової оболонки порожнини рота, що сприяє швидкій епітелізації.

В комплексі методів дослідження реакцію адсорбції мікроорганізмів (РАМ) використовували для оцінки неспецифічної резистентності слизової рота в динаміці лікування. Зміна показників реакції адсорбції мікроорганізмів клітинами епітелію слизової рота в процесі лікування рецидивного простого герпесу за різними схемами представлена в табл.6.20.

Як видно з таблиці 6.20, реакція адсорбції мікроорганізмів клітинами епітелію слизової оболонки рота при ураженнях СОПР, асоційованих з АД ( $\text{IgE}^-$ ), знижена до початку лікування (перший день рецидиву), що вказує на зменшення її неспецифічної резистентності. Так, відповідно при ПРГ, БЕЕ та ГА БЕЕ кількість РАМ-позитивних клітин складала  $56,6 \pm 5,3\%$ ,  $38,7 \pm 5,2\%$  і  $37,5 \pm 4,0\%$ . В процесі лікування кількість РАМ-позитивних клітин збільшується до  $60,7 \pm 3,4\%$ ,  $58,2 \pm 4,6\%$ ,  $52,8 \pm 2,7\%$  відповідно до тяжкості клінічного перебігу патологічного процесу. В кінці лікування в усіх групах спостерігається зростання кількості РАМ-позитивних клітин до  $69,1 \pm 2,8\%$ ,  $64,7 \pm 3,2\%$ ,  $65,7 \pm 2,3\%$  відповідно, що свідчить про підвищення неспецифічної резистентності слизової рота під впливом лікування.

Таблиця 6.19 – Клітинний склад ерозивних поверхонь при лікуванні дітей з БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, асоційованими з АД IgE- незалежної форми в процесі лікування (%)

Клітини	Групи								
	ПРГ АД (IgE <sup>-</sup> ) (n=19)			БЕЕ АД (IgE <sup>-</sup> ) (n=31)			ГА БЕЕ АД (IgE <sup>-</sup> ) (n=10)		
	до лікування	через 2-3 дні	в кінці лікування	до лікування	через 2-3 дні	в кінці лікування	до лікування	через 2-3 дні	в кінці лікування
Нейтрофільні лейкоцити незмінні	66,7±2,39	15,77±3,55	5,0±1,61	47,21±2,81	15,86±0,75	4,5±0,55	25,36±3,23	20,36±0,83	12,03±0,3
Нейтрофільні лейкоцити зруйновані	16,2±2,93	9,3±1,96	1,31±0,3	34,13±2,76	10,29±0,68	3,3±0,71	57,36±3,85	28,0±1,84	18,0±0,62
Фагоцити	8,08±1,12	2,46±0,18	-	7,0±0,69	4,07±0,29	0,7±0,19	2,57±0,5	2,07±0,13	1,1±0,13
Лімфоцити	3,23±0,3	0,77±0,12	-	3,21±0,26	1,71±0,16	0,4±0,2	2,62±0,49	2,36±0,2	1,29±0,13
Вільні макрофагоцити	2,69±0,26	0,85±0,15	-	3,14±0,29	1,07±0,16	0,1±0,07	2,5±0,23	2,96±0,25	1,3±0,13
Епітеліальні клітини	3,92±0,86	70,0±5,25	93,69±1,9	4,93±0,76	67,29±1,72	91,0±1,29	9,36±1,46	44,9±2,94	65,79±1,4

Таблиця 6.20 – Динаміка показників РАМ при лікуванні ПРГ, БЕЕ та ГА БЕЕ, асоційованих з АД ІgЕ-незалежної форми (%)

Групи	до лікування		через 1-2 дні		в кінці лікування	
	РАМ- позитивні клітини	РАМ- негативні клітини	РАМ- позитивні клітини	РАМ- негативні клітини	РАМ- позитивні клітини	РАМ- негативні клітини
ПРГ АД (ІgЕ <sup>-</sup> ) (n=19)	56,6±5,3	43,4±5,3	60,7±3,4	39,3±3,2	69,1±2,8	30,9±2,5
БЕЕ АД (ІgЕ <sup>-</sup> ) (n=31)	38,7±5,2	61,2±5,2	58,2±4,6	41,8±4,7	64,7±3,2	35,3±3,1
ГА БЕЕ АД (ІgЕ <sup>-</sup> ) (n=10)	37,5±4,0	62,5±3,8	52,8±2,7	47,2±2,7	65,7±2,3	34,3±2,3

Примітка.  $p < 0,05$  – різниця у вірогідності даних на початку та в кінці лікування

Для оцінки відновлення неспецифічної резистентності слизової оболонки порожнини рота після лікування, як показник його ефективності, визначали вміст лізоциму та рН ротової рідини, а специфічний імунітет оцінювали за кількістю секреторного sIgA до та після проведеного лікування (табл.6.21).

Як свідчать результати дослідження, вміст лізоциму, sIgA, рН ротової рідини до лікування в усіх групах – ПРГ, БЕЕ та ГА БЕЕ був зниженим, зокрема, рівень зниження зворотно пропорційний залежності ступеню тяжкості клінічного перебігу патологічного процесу.

У дітей з ПРГ, БЕЕ та ГА БЕЕ вміст лізоциму становив відповідно  $6,9 \pm 0,6$  мг/г білка,  $4,6 \pm 0,5$  мг/г і  $2,9 \pm 0,2$  мг/г білка. В процесі лікування кількість лізоциму в ротовій рідині поступово збільшується, але не досягає нормальних величин, що свідчить про знижену реактивність слизової –  $8,3 \pm 0,4$  мг/г,  $10,4 \pm 0,3$  мг/г,  $12,4 \pm 0,3$ .

Для всіх дітей з ураженнями СОПР на тлі АД (ІgЕ<sup>-</sup>) є характерним прямо пропорційне зниження рівня лізоциму в ротовій рідині в кореляції із секреторним sIgA, який теж після проведеного лікування не досягає норми: до лікування –

Таблиця 6.21 – Показники резистентності слизової рота при ПРГ, БЕЕ та ГА БЕЕ, асоційованим з АД IgE-незалежної форми

Групи	лізоцим (мг/г білка)		секреторний sIgA (г/л)		рН	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ПРГ АД (IgE <sup>-</sup> ) (n=19)	6,9±0,6	8,3±0,4	0,080 ±0,002	0,083 ±0,008	6,8±0,3	6,9±0,4*
БЕЕ АД (IgE <sup>-</sup> ) (n=31)	4,6±0,5	10,4±0,3	0,073 ±0,003	0,085 ±0,001	6,9±0,2	7,1±0,6*
ГА БЕЕ АД (IgE <sup>-</sup> ) (n=10)	2,9±0,2	12,4±0,3	0,069 ±0,008	0,089 ±0,007	6,9±0,4	7,2±0,5*

Примітка:  $p \leq 0,05$  вірогідність розходження до та після лікування; \*  $p \geq 0,05$ . 0,080±0,002

г/л, 0,073±0,003 г/л, 0,069±0,008 г/л, а після лікування – 0,083±0,008 г/л, 0,085±0,001 г/л, 0,089±0,007 г/л.

Рівень рН до лікування в усіх дослідних групах знаходиться в межах 6,8±0,3, 6,9±0,2, 6,9±0,4, а після проведеного курсу лікування дещо змінюється в лужну сторону, та складає 6,9±0,4, 7,1±0,6, 7,2±0,5 відповідно, однак такі зміни не можна вважати достовірними ( $p \geq 0,05$ ).

Коливання усіх вище досліджуваних показників - лізоциму, секреторного sIgA свідчать про низьку бар'єрну функцію слизової оболонки порожнини рота, яка не відновлюється повністю навіть після проведеного комплексного етіопатогенетично спрямованого лікування, але слід зазначити, що найбільша тенденція до вирівнювання цих показників спостерігається у дітей з БЕЕ та при ГА БЕЕ, де застосовували інтенсивну терапію Трилуміном із активною детоксикаційною терапією та при ГА БЕЕ - на тлі етіотропного базового препарату із противірусною дією.

### **6.3. Динаміка експресії антимікробних пептидів у ротовій рідині як критерій ефективності лікування дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД IgE-незалежної форми**

Для оцінки ефективності проведеного лікування уражень СОПР – БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ у дітей з atopічним дерматитом проведено моніторинг експресії антимікробних пептидів у процесі лікування та у віддалений термін.

Динаміка показників рівня експресії АМП у ротовій рідині в процесі лікування наведена у таблиці 6.22.

Наведені дані свідчать, що оцінка експресії АМП є достатньо чутливим критерієм реагування організму дитини на проведене лікування. Показники експресії LL-37 у дітей з БЕЕ АД (IgE<sup>-</sup>) на 2-3 день від початку лікування не достовірно зрушилися в сторону покращення, але після лікування значною мірою відновилися ( $0,77 \pm 0,19$  нг/мл, зоча і не досягли рівня контрольного показника  $0,99 \pm 0,14$  нг/мл ( $p \leq 0,05$ )). Експресія дифензинів в цій групі дітей також змінювалася під впливом лікування, їх рівень становив  $6,22 \pm 0,19$  нг/мл проти контрольного  $7,29 \pm 0,45$  ( $p \leq 0,05$ )).

У дітей з ГА БЕЕ АД (IgE<sup>-</sup>) динаміка експресії кателіцидинів була більш виразнішою, адже наприкінці лікування показник не мав достовірної розбіжності з контрольним :  $0,79 \pm 0,19$  нг/мл проти  $0,99 \pm 0,14$  нг/мл ( $p > 0,05$ ). Рівень експресії дефензинів зріс від  $5,20 \pm 1,01$  нг/мл до лікування до  $6,54 \pm 0,15$  нг/мл після лікування ( $p \leq 0,05$ ), але не досяг контрольного значення.

При ПРГ АД (IgE<sup>-</sup>) динаміка експресії АМП виявила тенденції до нормалізації вже на 2-3 день від початку лікування та після лікування показники кателіцидинів та дифензинів сягали маже контрольних значень. Це свідчить, на нашу думку, про адекватність вибору лікування у цій категорії дітей та максимальне урахування всіх чинників патогенезу захворювання СОПР на тлі АД.

Таким чином, рівень експресії АМП в ротовій рідині може слугувати оціночним критерієм ефективності лікування, а також, вірогідно, показником зростання ризику загострення хронічних уражень СОПР – БЕЕ, ГА БЕЕ та ПРГ, асоційованих з АД (IgE<sup>-</sup>). Його можна використовувати у моніторингу ризиків рецидивів під час диспансерного спостереження та доцільно внести до протоколу стоматологічної диспансеризації дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД,

Таблиця 6.22 – Динаміка показників експресії антимікробних пептидів у ротовій рідині дітей з БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, асоційованими з атопічним дерматитом ІgЕ-незалежної форми в процесі лікування

Групи	К n=30	БЕЕ n=31			ГА БЕЕ n=10			ПРГ n=19		
		до лікування	через 2-3 дні	в кінці лікування	до лікування	через 2-3 дні	в кінці лікування	до лікування	через 2-3 дні	в кінці лікування
LL-37, нг/мл	0,99±0,14	0,58±0,13	0,61±0,14 <i>*p&gt;0,05</i> <b>** p≤0,05</b>	0,77±0,19 <i>*p≤0,05</i> <b>**p≤0,05</b>	0,56±0,16	0,65±0,14 <i>*p≤0,05</i> <b>**p≤0,05</b>	0,79±0,19 <i>*p≤0,05</i> <b>**p&gt;0,05</b>	0,65±0,14	0,68±0,14 <i>*p≤0,05</i> <b>**p≤0,05</b>	0,83±0,17 <i>*p≤0,05</i> <b>**p&gt;0,05</b>
HNP 1- 3, нг/мл	7,29±0,45	5,24±1,22	5,35±0,81 <i>*p&gt;0,05</i> <b>**p≤0,05</b>	6,22±0,19 <i>*p≤0,05</i> <b>** p≤0,05</b>	5,20±1,01	6,21±0,16 <i>*p≤0,05</i> <b>** p≤0,05</b>	6,54±0,15 <i>*p≤0,05</i> <b>*p≤0,05</b>	6,98±1,79	7,03±0,32 <i>*p≤0,05</i> <b>**p&gt;0,05</b>	7,17±0,19 <i>*p≤0,05</i> <b>**p&gt;0,05</b>

\* достовірність розбіжності відносно вихідного показника до лікування

\*\* достовірність розбіжності відносно контролю

#### **6.4. Імунний статус дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД ІgЕ-незалежної форми після проведеного лікування**

##### **6.4.1. Стан клітинної ланки імунітету дітей з БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, асоційованими з АД ІgЕ-незалежної форми після лікування**

Для визначення терапевтичної ефективності лікування дітей із захворюваннями СОПР із застосуванням засобів патогенетичного спрямування Трилуміну та Ентеросгелю на фоні етіотропної терапії Ацикловіром (ПРГ та ГА БЕЕ) нами було проведено дослідження динаміки показників імунологічної реактивності.

При дослідженні стану лімфоцитарних популяцій і субпопуляцій периферійної крові дітей після лікування були отримані наступні результати (табл.6.23).

В цілому у всіх дітей після лікування за запропонованими схемами з включенням імуномодулюючої та детоксикаційної терапії виявлено тенденцію до значного покращення та наближення до контрольних показників. Так, середній вміст загальної кількості CD3+Т-лімфоцитів у дітей з ПРГ АД (ІgЕ<sup>-</sup>) після лікування виявився на рівні  $61,32 \pm 0,81\%$ , що нижче, ніж до лікування у 1,2 рази, при БЕЕ АД (ІgЕ<sup>-</sup>) –  $62,27 \pm 1,42\%$ , тобто знизився також у 1,2 рази, а при ГА БЕЕ АД (ІgЕ<sup>-</sup>) – 1,3 рази. Кількісні показники CD4+позитивних клітин у досліджуваних після лікування дітей також значно наблизилися до контрольних показників: їх рівень значно підвищився, зокрема, при ПРГ АД (ІgЕ<sup>-</sup>) у 1,8 рази, при БЕЕ АД (ІgЕ<sup>-</sup>) – у 1,1 та при ГА БЕЕ АД (ІgЕ<sup>-</sup>) – у 2 рази.

Середній показник CD8+ в периферійній крові дітей до лікування мав надзвичайно високі рівні при всіх захворюваннях, які розглядаються у роботі, після лікування зареєстровані суттєві зміни у напрямку нормалізації значень, а саме: при ПРГ АД (ІgЕ<sup>-</sup>) вміст CD8+клітин впав у 1,8 рази, при БЕЕ АД (ІgЕ<sup>-</sup>) – у 1,9 рази, при ГА БЕЕ АД (ІgЕ<sup>-</sup>) – у 1,8 рази. Аналогічна тенденція зберігається щодо вмісту клітин CD16+ та CD19+. Однак у жодному випадку ми не зареєстрували значення, максимально тотожні контрольним.

##### **6.4.2. Стан гуморальної ланки імунітету у дітей з БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, асоційованими з АД ІgЕ-незалежної форми після лікування**

Характер змін гуморальної ланки імунної системи у дітей після лікування на герпесасоційовану багато формну ертему після проведеного лікування представлені в табл.6.24.

Середні показники сироваткового ІgА після лікування у дітей із ПРГ АД (ІgЕ<sup>-</sup>) знаходилось на рівні  $1,77 \pm 0,05$  г/л, що достовірно вище у порівнянні з

Таблиця 6.23 – Показники клітинної ланки імунітету у дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД ІgЕ-незалежної форми, після лікування (%)

Імунологічні показники, %		Групи			К (n=30)
		ПРГ АД (ІgЕ <sup>-</sup> ) (n=19)	БЕЕ АД (ІgЕ <sup>-</sup> ) (n=31)	ГА БЕЕ АД (ІgЕ <sup>-</sup> ) (n=10)	
CD3+	після лікування	61,32±0,81	62,27±1,42	60,41±1,34	57,12±2,57
	до лікування	76,12±3,11	73,42±2,22	78,27±3,31	
CD4+	після лікування	31,82±0,71	33,83±1,39	32,12±4,22	39,15±1,63
	до лікування	17,44±2,13	18,21±1,69	16,32±1,97	
CD8+	після лікування	24,32±1,15	21,26±1,33	22,64±1,62	19,66±1,92
	до лікування	41,73±1,91	40,82±1,81	42,36±2,34	
CD19+	після лікування	29,25±0,91	22,24±0,62	21,28±0,91	17,43±2,11
	до лікування	42,82±1,23	41,41±1,53	43,51±1,68	
CD16+	після лікування	5,67±0,22	6,27±0,21	6,56±0,44	9,81±1,28
	до лікування	3,56±0,72	3,91±0,62	3,36±0,62	
CD4/CD8	після лікування	1,38±0,05	1,11±0,12	1,17±0,43	1,99±0,02
	до лікування	0,42±0,01	0,45±0,06	0,38±0,01	

Примітка: достовірність відмінності  $p < 0,05$ ,



вихідними даними ( $1,24 \pm 0,13$  г/л), але менше за контроль ( $2,67 \pm 0,11$  г/л). Щодо IgM, після лікування його вміст достовірно підвищився, причому у дітей з ГА БЕЕ АД (IgE<sup>-</sup>) практично до рівня контрольних значень ( $1,11 \pm 0,16$  г/л проти  $1,15 \pm 0,08$  г/л,  $p \geq 0,05$ ). Аналогічна тенденція у дітей з БЕЕ АД (IgE<sup>-</sup>).

Підвищені до лікування значною мірою показники IgG знизилися у всіх дітей, але не досягли рівня контролю.

Найменше за всі показники гуморальної ланки імунітету у дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД IgE-незалежної форми на лікування зреагував показник ЦК, його рівень залишився помірно підвищеним, порівняно з контролем, у всіх дітей.

Отже, вищенаведені результати досліджень дають можливість зробити висновок, що включення до комплексного лікування рецидивів ПРГ, БЕЕ та ГА БЕЕ, асоційованих з АД IgE-незалежної форми препарату імуномодельючої дії Трилумін на фоні системної детоксикаційної терапії Ентеросгелем дає можливість ефективно досягти позитивної динаміки в регуляції клітинних та гуморальних ланок імунітету. Це дає підставу до включення їх в комплексну патогенетичну терапію зазначених захворювань у дітей з АД.

#### **6.4.3. Стан цитокінового фону периферійної крові дітей з ПРГ, БЕЕ та ГА БЕЕ, асоційованими з АД IgE-незалежної форми після лікування**

Питання доцільності використанні імуномодуляторів в комплексному лікуванні захворювань СОПР на тлі АД IgE-незалежної форми в поєднанні з системною детоксикаційною терапією може бути розкрито шляхом дослідження динаміки цитокінового фону периферійної крові хворих, адже саме ці показники слугують критерієм протизапальної та імуномодулюючої активності [30].

З огляду на важливу роль функціональної активності лімфоцитів в імунопатогенезі БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, ми зважили на доцільне визначити вплив імуномодулюючої терапії Трилуміном, комбінованої із системною детоксикаційною терапією Ентеросгелем на вміст у крові дітей дослідних груп деяких ключових цитокінів, порушення рівня яких, як було нами визначено на попередніх етапах виконання роботи. Це, насамперед, стосується зниження продукції IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , при гіперпродукції IL-4 і IL-10.

Таблиця 6.24 – Показники гуморальної ланки імунітету у дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД ІgЕ-незалежної форми, після лікування

Імунологічні показники		Групи			К (n=30)
		ПРГ АД (ІgЕ <sup>-</sup> ) (n=19)	БЕЕ АД (ІgЕ <sup>-</sup> ) (n=31)	ГА БЕЕ АД (ІgЕ <sup>-</sup> ) (n=10)	
ІgА, г/л	після лікування	1,77±0,05	1,89±0,12	2,01±0,14	2,67±0,11
	до лікування	1,24±0,13	1,19±0,10	1,12±0,04	
ІgМ, г/л	після лікування	1,07±0,6	1,02±0,2	1,11±0,16	1,15±0,08
	до лікування	0,84±0,17	0,76±0,18	0,78±0,12	
ІgG, г/л	після лікування	8,27±0,33	8,460±0,1	8,51±0,64	8,08±0,12
	до лікування	8,41±0,11	9,24±0,21	9,97±0,21	
ЦК, од.опт.щільн.	після лікування	0,064±0,01	0,059±0,02	0,061±0,02	0,051±0,001
	до лікування	0,071±0,017	0,068±0,002	0,076±0,015	

Отримані раніше результати, які свідчили про девіацію функціональної активності Т-хелперів 1 і 2 типів, пов'язану з підвищенням продукції ІЛ-4 і ІЛ-10 другими і зниженням ІFN- $\gamma$  та TNF- $\alpha$  першими – дозволили виявити деякі характерні риси імунопатогенезу ГА БЕЕ, БЕЕ та ПРГ у дітей на тлі АД ІgЕ-незалежної форми, тим більше, що подібні зміни меншою мірою, але наявні при простому герпесі [19,75]. В умовах високої продукції ІЛ-4 та ІЛ-10 у обстежених дітей пригнічується функція клітин моноцитарно-макрофагального ряду та Т-хелперів 1-го типу. Найчастіше страждає продукція імунокомпетентними клітинами ІЛ-12, що є необхідним чинником для переходу «наївних» Т-хелперів у Т-хелпери першого типу. При цьому порушується процес дозрівання клітин і пригнічується їхня функція, пов'язана з продукцією ІFN- $\gamma$  та TNF- $\alpha$ . Ці ключові цитокіни необхідні для дозрівання натуральних кіллерів (NK) та формування повноцінної клітинної імунної відповіді [30, 39]. У зв'язку з цим актуальним є пошук шляхів впливу на дані ланки імунітету при інфекційно-алергічних захворюваннях СОПР у дітей з АД ІgЕ-незалежної форми для підвищення ефективності спрямованого лікування.

Порівняльні величини отриманих показників ІЛ-4, ІЛ-10, ІFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  у хворих на ГА БЕЕ представлені в табл. 6.25.

Як видно з таблиці 6.25, рівень продукції цитокінів клітинами периферійної крові дітей з ураженнями СОПР на тлі АД ІgЕ-незалежної форми –ПРГ, БЕЕ та ГА БЕЕ після проведеної терапії з використанням препарату Трилумін та Ентеросгелю переконливо покращився порівняно з вихідними даними до лікування та проявив тенденцію до наближення до контрольних показників.

Рецидив захворювання характеризується викидом у кров великої кількості запальних медіаторів, центральне місце серед яких відведено гістаміну. Запалення в цей період захворювання пов'язане з продукцією цитокінів Th2 профілю, основними з яких є ІЛ-4 і ІЛ-10. Наступний період запалення характеризується посиленою експресією молекул адгезії на ендотелії судин ураженої слизової й вивільненням цитокінів і медіаторів запалення з хемоаттрактивною активністю. Поступово в запаленні стають домінуючими хелпери Th1 типу та продукція ІFN- $\gamma$ . Особлива роль у цей період приділяється цитокіном ІЛ-10 і ІЛ-4, що відіграють особливу роль при імунній відповіді, сприяючи Т-клітинній толерантності й запобігання запалення в слизовій оболонці.

Проведені дослідження стверджують про доцільність використання препарату Трилумін, тому що він викликає збільшення рівня продукції ІFN- $\gamma$  клітинами периферійної крові й тим самим сприяє зміщенню балансу Th1/Th2 у бік переважання

Th1

відповіді.

Таблиця 6.25 – Показники продукції цитокінів у дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД ІgЕ-незалежної форми, після лікування

Цитокіни, pg/ml		Групи			К (n=30)
		ПРГ АД (ІgЕ <sup>-</sup> ) (n=19)	БЕЕ АД (ІgЕ <sup>-</sup> ) (n=31)	ГА БЕЕ АД (ІgЕ <sup>-</sup> ) (n=10)	
ІFN-γ	після лікування	0,9±0,1	0,8±0,2	1,7±0,3	1,9±0,5
	до лікування	0,6±0,1	1,2±0,2	2,1±0,2	
TNF-α	після лікування	0,9±0,1	0,9±0,1	0,8±0,2	1,2±0,3
	до лікування	0,8±0,2	0,6±0,1	0,6±0,1	
ІL-4	після лікування	31,5±0,2	27,1±0,2	28,2±0,3	21,3±1,5
	до лікування	40,1±0,8	31,9±0,1	32,1±0,1	
ІL-10	після лікування	56,2±1,4	55,3±1,0	55,2±1,2	53,3±1,5
	до лікування	61,0±0,1	56,1±1,1	58,1±1,2	

Для підвищення ефективності лікування дітей з ураженнями СОПР – ПРГ, БЕЕ та ГА БЕЕ на тлі АД ІgЕ-незалежної форми використовували розроблені індекси спрямованої етіопатогенетичної терапії, які сприяли утримуванию балансу між Тхелперами 1 типу (Th1) і Тхелперами 2 типу (Th2), а значить і подовженню ремісії та скороченню тривалості рецидивів і зменшення частоти їх виникнення.

В табл. 6.26. представлені значення індексів терапевтичної тактики та індексу етіопатогенетичної терапії Th1 і Th2 під час рецидивів зазначених захворювань у дітей. Таким чином при середньому значенні клінічного індексу терапевтичної тактики  $1,0 \pm 0,1$  у дітей з ГА БЕЕ АД (ІgЕ<sup>-</sup>) значення індексів етіопатогенетичної терапії ІЕПТ<sub>Th1</sub> і ІЕПТ<sub>Th2</sub> були відповідно  $3,2 \pm 0,1$  і  $3,7 \pm 0,3$ .

Тобто по переважанню значень балів ІЕПТ<sub>Th2</sub> можна судити про зміни в співвідношенні Th1 і Th2 типу в бік Th2 типу, що свідчить про рецидив захворювання. Схожі зміни показників індексів відбувалися у дітей з ПРГ: ІЕПТ<sub>Th1</sub> і ІЕПТ<sub>Th2</sub> становили  $3,2 \pm 0,2$  і  $4,8 \pm 0,5$  відповідно. А при БЕЕ – ІТТ дорівнював  $2,5 \pm 0,3$  балів і ІЕПТ<sub>Th1</sub> –  $3,5 \pm 0,5$  та – ІЕПТ<sub>Th2</sub>  $7,2 \pm 0,5$ . Зі збільшенням значень показників ІТТ в усіх дослідних групах збільшувалися і значення індексів ІЕПТ<sub>Th1</sub> і ІЕПТ<sub>Th2</sub>. Для рецидиву БЕЕ характерними були зміни показників ІЕПТ<sub>Th1</sub> ближче до нижньої межі значень, що свідчить про низький рівень продукції ІFN- $\gamma$  і TNF- $\alpha$  Th1 типу. А зміни показників ІЕПТ<sub>Th2</sub> ближче до верхньої межі значень свідчить про перевагу продукції ІL-4 і ІL-10 Th2 типу.

Таблиця 6.26 – Значення індексів під час рецидиву ПРГ, БЕЕ та ГА БЕЕ, асоційованих з АД ІgЕ-незалежної форми (у балах).

Групи	Рецидив				Строки диспансерного спостереження
	ІТТ	ІЕПТ <sub>Th1</sub>	ІЕПТ <sub>Th2</sub>	ІПТР	
ГА БЕЕ АД (ІgЕ <sup>-</sup> ) (n=10)	0,5-1,5	3,1-4,0	3,1-4,0	3,1-4,0 і >	1 раз в 3 місяці
	$1,0 \pm 0,1$	$3,2 \pm 0,1$	$3,7 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,2$	
ПРГ АД (ІgЕ <sup>-</sup> ) (n=19)	1,6-2,1 і >	3,1-4,0	4,1-5,0	2,1-3,0	1 раз на 6 міс
	$2,1 \pm 0,2$	$3,2 \pm 0,2$	$4,8 \pm 0,5$	$2,5 \pm 0,1$	
БЕЕ АД (ІgЕ <sup>-</sup> ) (n=31)	1,6-2,1 і >	3,1-4,0	5,1-8,0	0,5-2,0	1 раз в 9 міс. і до 1 року
	$2,5 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,5$	$7,2 \pm 0,5$	$1,9 \pm 0,1$	

В залежності від дії на баланс між Th1 першого типу і Th2 другого типу можна впливати на перебіг захворювання, переключаючи гуморальну імунну відповідь на клітинну і тим самим переводячи рецидив захворювання в ремісію. За різницею показників індексів ІЕПТ<sub>Th1</sub> та ІЕПТ<sub>Th2</sub> до та після лікування і їх співвідношенням був виведений індекс прогнозування тривалості ремісії ПТР.

За значеннями балів цього індексу була розроблена схема строків диспансерного спостереження дітей із захворюваннями СОПР – ПРГ, БЕЕ та ГА БЕЕ, асоційованими з atopічним дерматитом лікарем-стоматологом дитячим. Таке доповнення фактично «вбудовується» у чинну схему диспансерного спостереження дітей при АД.

Так, якщо значення індексу ПТР було в межах від 3,1 до 4,0 і більше (наприклад,  $3,6 \pm 0,1$ ) ремісія тривала 3 місяці, тобто такі діти з ГА БЕЕ потребували диспансерного виклику до стоматолога 1 раз у 3 місяці.

Якщо індекс ПТР був у межах від 2,1 до 3,0 (при ПРГ АД (IgE<sup>-</sup>) -  $2,5 \pm 0,1$ ), то можна говорити про тривалість ремісії до 6 місяців і проводити спеціальний огляд таких дітей із оцінкою стану СОПР 1 раз на півроку. При значенні індексу ПТР від 0,5 до 2,0 ( $1,9 \pm 0,1$  при ПРГ АД (IgE<sup>-</sup>)) тривалість ремісії найдовша від 9 місяців до 1 року. Таких дітей обстежують 1 раз протягом року.

В залежності від анамнезу і клінічних даних (частота, тривалість рецидиву, суб'єктивних і об'єктивних симптомів) визначають обсяг лабораторного обстеження хворих на ГА БЕЕ. При імунологічному дослідженні проводять моніторинг імунологічних показників, а саме співвідношення імунорегуляторних субпопуляцій CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, цитокінів IFN- $\gamma$ , 2 другого типу, за значеннями шкал яких визначають відповідні індекси ІЕПТ<sub>Th1</sub> і ІЕПТ<sub>Th2</sub> і призначають етіопатогенетичне лікування для підтримання стійкої ремісії. Значення показників індексів представлені в табл.6.27.

Значення індексів у дітей з ПРГ, яким проводилося лікування етіотропним препаратом ацикловір за схемою із додаванням мінімального дозування Трилуміну свідчить про наближення рецидиву у цих хворих, так як в першу чергу звертає на себе увагу високий бал індексу ІЕПТ<sub>Th2</sub>, який означає, що імунна відповідь формується за гуморальним типом і в сироватці крові накопичуються супресорні цитокіни ІЛ-4 і ІЛ-10.

Значення індексів ІЕПТ<sub>Th1</sub> і ІЕПТ<sub>Th2</sub> знаходиться в таких межах, що потрібне тільки етіотропне лікування і спрямоване на купірування кожного конкретного рецидиву ГА БЕЕ, який виникає 3-4 рази на рік, тобто період ремісії буде коротким. Але потрібно відмітити, що в даній групі не спостерігались тенденції до наростання частоти рецидивів.

Таблиця 6.27 – Значення індексів під час ремісії ПРГ, БЕЕ та ГА БЕЕ, асоційованих з АД IgE-незалежної форми (убалах)

Групи хворих	через 3 місяці			через 6 місяців			через 1 рік		
	ІТТ	ІЕПТ <sub>Th1</sub>	ІЕПТ <sub>Th2</sub>	ІТТ	ІЕПТ <sub>Th1</sub>	ІЕПТ <sub>Th2</sub>	ІТТ	ІЕПТ <sub>Th1</sub>	ІЕПТ <sub>Th2</sub>
ПРГ АД (IgE <sup>-</sup> ) (n=19)	0,5-1,5	3,1-4,0	3,1-4,0	-	-	-	-	-	-
	<i>1,2±0,2</i>	<i>3,5±0,1</i>	<i>3,9±0,3</i>						
БЕЕ АД (IgE <sup>-</sup> ) (n=31)	1,6-2,0	1,1-2,0	0,5-1,0	1,9±0,1	1,8±0,2	0,7±0,1	2,0±0,1	1,1±0,1	1,9±0,3
	<i>1,6±0,1</i>	<i>1,9±0,3</i>	<i>0,6±0,1</i>						
ГА БЕЕ АД (IgE <sup>-</sup> ) (n=10)	від 2,1 і вище	2,1-3,0	1,1-3,0	2,1±0,1	2,9±0,1	1,6±0,1	2,1±0,1	2,3±0,2	3,8±0,5
	<i>2,1±0,1</i>	<i>2,9±0,5</i>	<i>1,2±0,2</i>						

У дітей з БЕЕ АД (IgE<sup>-</sup>) після проведеного лікування досягали стійкої ремісії протягом 6 місяців після чого відомі показники імунограми змінювались, клітинний тип імунної відповіді переключався на гуморальний, що свідчило про наближення рецидиву. Якщо через 6 місяців індекси ІТТ, ІЕПТ<sub>Th1</sub>, ІЕПТ<sub>Th2</sub> мали значення 1,9±0,1, 1,8±0,2, 0,7±0,1 відповідно, то лікування призначали імуномодулювальний препарат Трилумін на тлі щадної детоксикаційної терапії Ентеросгелем, що давало можливість подовжити ремісію до 1 року.

У дітей з ГА БЕЕ АД (IgE<sup>-</sup>) після проведеного лікування стійкої ремісії досягали від 9 місяців до 1 року. Збільшення показників супресорних цитокінів ІЛ-4 і ІЛ-10 свідчить про наближення рецидиву. Тому так важливо вчасно призначити імуномодулюючий препарат, зокрема, Трилумін, з  $\gamma$ -інтерфероніндукувальними властивостями в стадії ремісії, при незначних змінах балансу Th1/Th2, щоб запобігти рецидиву.

Показники індексів ІТТ, ІЕПТ<sub>Th1</sub> і ІЕПТ<sub>Th2</sub> через 1 рік в цій групі були на рівні 2,1±0,1, 2,3±0,2 і 3,8±0,5 відповідно, що свідчить про наближення рецидиву і потребує підтримувального лікування при ремісії імуноотропним препаратом Трилумін на фоні системної детоксикаційної терапії Ентеросгелем за розробленою схемою.

Отже, враховуючи імунопатогенез розвитку захворювання та індивідуальні особливості порушень імунної відповіді під час рецидиву та ремісії, розроблені індекси дають можливість диференційованого вибору методу терапії в кожному конкретному випадку, що підвищує клінічну ефективність лікування дітей з тяжкими ураженнями СОПР, асоційованими з АД(IgE, дає можливість спрогнозувати тривалість ремісії, а відповідно розробити карту диспансерного спостереження на основі моніторингу основних клінічних і імунологічних показників та визначити необхідний мінімум лабораторних тестів для обстеження дітей та визначення груп ризику серед дітей з АД без уражень СОПР.

Принциповий алгоритм ведення дитини з ПРГ, БЕЕ та ГА БЕЕ, асоційованими з АД, представлено на рис.6.1.

### **Резюме:**

1. У дітей з тяжкими ураженнями СОПР – БЕЕ, ГА БЕЕ та ПРГ досягнуто високої терапевтичної ефективності шляхом включення до схеми комплексного лікування імуномодельюючого препарату Трилумін та препарату детоксикаційної дії Ентеросгель (Ентеросгель ЕндоКапс) на загальному та місцевому рівнях за розробленими схемами та індивідуальним підбором цих схем:

- клінічне одужання (відсутність рецидивів протягом року) у 27,4% дітей;





Рис. 6.1 – Алгоритм діагностики та лікування дітей з ураженнями СОПР асоційованими з АД

- значне покращення (скорочення частоти рецидивів у 3-4 рази) у 30,1% дітей%;
- незначне покращення (зменшення частоти рецидивів у 2 рази) у 23,2%;
- відсутність зростання частоти рецидивів, як відносна ефективність лікування, - у 19,2% дітей.

2. Результати ефективності лікування підтверджені позитивними змінами бар'єрної функції СОПР, скороченням термінів епітелізації та раннім зникненням або зменшенням набряку та больового синдрому на тлі підвищення в результаті лікування рівня лізоциму, sIgA у порівнянні з відповідними значеннями до лікування. Водночас у жодному випадку не було досягнуто контрольних рівнів цих показників, що підтверджує потребу системного лікування та диспансерного спостереження з урахуванням впливу на предиктори розвитку уражень СОПР на тлі АД, насамперед, IgE-незалежної форми.

3. Використання препарату Трилумін у комбінації із системною детоксикаційною терапією (Ентеросгелем/Ентеросгель ЕкстраКапс) під час рецидиву захворювань СОПР інфекційно-алергічного генезу (БЕЕ, ГА БЕЕ) та ПРГ збільшує продукцію IFN- $\gamma$ , що свідчить про зміщення типу клітинної відповіді у бік Th1 та забезпечує швидке купірування рецидиву

4. Препарат Трилумін зменшує кількість IL-4 і IL-10 в крові дітей з ураженнями СОПР на тлі АД IgE-незалежної форми у 1,2 і 1,3 рази відповідно, що продовжує період ремісії.

5. Переважання значень балів індексів ІЕПТ<sub>Th2</sub> від 3,1 до 8,0 свідчить про підвищену продукцію супресорних цитокінів IL-4 і IL-10, що спостерігається при рецидивах захворювань СОПР, особливо ГА БЕЕ, або прогнозує їх наближення.

6. Значення балів індексу ІЕПТ<sub>Th1</sub> від 2,1 до 4,0 свідчить про переважання продукції цитокінів IFN- $\gamma$  і TNF- $\alpha$ , а значить підвищення функції Th1 першого типу і купірування рецидиву.

7. Співвідношення індексів ІЕПТ<sub>Th1</sub> і ІЕПТ<sub>Th2</sub> до та після лікування надало можливість розробити індекс прогнозування тривалості ремісії ПТР. Якщо значення індексу від 3,1 до 4,0 і більше – частота рецидивів наростає, ремісія триває три місяці, від 2,1 до 3,0 – ремісія триває 6 місяців, від 0,5 до 2,0 – ремісія триває близько року. Визначення індексів ІЕПТ<sub>Th1</sub> і ІЕПТ<sub>Th2</sub> дає можливість етіопатогенетичного лікування захворювань СОПР – БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, асоційованих з АД IgE-незалежної форми під час рецидиву та ремісії

8. Розроблений алгоритм діагностики, лікування та удосконалення диспансерного спостереження дітей з АД дає можливість підвищити ефективність лікування, покращити їх соціалізацію та зменшити кількість та тяжкість ускладнень.

9. У жодному випадку лікування дітей за запропонованими нами схемами не було виявлено побічних ефектів та клінічного погіршення стану.

*За матеріалами розділу опубліковано:*

1. Славінська В. В., Динаміка фонового рівня сироваткових цитокінів у дітей, хворих на atopічний дерматит з супутньою патологією СОПР в процесі оптимізованої комплексної терапії [Електронний ресурс] / В. В. Славінська // Імунологія та алергологія: наука і практика. - 2020. - № 1. - С. 32-38.

## АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Поширеність atopічного дерматиту (АД) в світі й Україні, зокрема, набуває значущості та коливається від 5 до 30% популяції, з вираженими віковими та генетичними особливостями. Атопічний дерматит маніфестує у дитячому віці, а у третини пацієнтів при досягненні ними дорослого віку захворювання сягає медико–соціального значення, адже має тенденцію до персистенції; тривалі рецидиви супроводжуються розширенням площі ураження шкіри та розвитком резистентності до лікування, що створює значне напруження щодо соціальної адаптації хворих – як дітей, так і старшого віку

Вагому проблему складають асоційовані з АД ураження слизової оболонки порожнини рота та губ у дітей – багатоформна ексудативна еритема (БЕЕ), герпес–асоційована багатоформна ексудативна еритема (ГА БЕЕ), простий рецидивний герпес (ПРГ), оскільки вони не тільки ускладнюють перебіг основного захворювання, а й виступають додатковими чинниками бактеріальної, вірусної сенсibiliзації організму дитини.

Упродовж останніх років дослідники відмічають зростання частоти тяжких, хронічних, торпідних форм БЕЕ, з перманентними рецидивами, залежністю, в аспекті етіології та перебігу, від поширених вірусних захворювань, зокрема, простого герпесу [99, 104, 182].

В структурі неспецифічних запальних дерматостоматитів БЕЕ зустрічається в межах від 8 до 19% [164], її рецидивуючий перебіг спостерігається у 30% хворих [182]. Частота діагностики герпес-асоційованої форми БЕЕ (ГА БЕЕ) серед хворих на БЕЕ варіює від 30 до 93% [144]. Така достатньо висока частота ГА БЕЕ обумовлює проблему диференційної діагностики уражень СОПР в колі різноманіття неспецифічних екзантематозних висипів, частіше спричинених вірусною інфекцією (ентеровірусами, герпесвірусами, респіраторними вірусами (риновірус, аденовірус, вірус парагрипу тощо), які зі значною частотою симулюють прояви БЕЕ як в порожнині рота, так і в поєднанні з ураженнями губ та шкіри. Як зазначають дерматологи, стоматологи, педіатри, у більшості дітей та дорослих з БЕЕ це захворювання викликає вірус простого герпесу 1-го і 2-го типів [182]. Попередній простий герпес губ відзначається приблизно у 50 % осіб з БЕЕ, причому дебют захворювання реєструється у дитячому віці. Простий герпес губ може передувати початку уражень шкіри, спостерігатися одночасно або проявлятися після того, як мішенеподібні елементи БЕЕ вже з'явилися. Найчастіше герпес губ передує

виникненню мішенеподібних уражень БЕЕ за 3-14 днів. Припускають, що більшість випадків у дітей і молодих людей обумовлено вірусом простого герпесу 1-го типу, але повідомлялося про підтверджені випадки вірусу простого герпесу 2-го типу у цієї категорії хворих [190].

Важливо зазначити певні спільні ланки патогенезу та взаємозв'язок ПРГ, БЕЕ та ГА БЕЕ, на що вказують численні дослідження [191, 208, 222]. У межах уражень слизової болонки та епідермісу наявні не тільки кодовані вірусом простого герпесу білки, але і ДНК цих вірусів, які можна виявити в початкових елементах - еритематозних вогнищах у 80 % осіб з БЕЕ [242]. Присутність фрагментів ДНК вірусів простого герпесу (найчастіше складених з послідовностей, які кодують його ДНК-полімерази) в межах уражень, а також експресію кодованих вірусом антигенів на епітеліоцитах можна тлумачити як доказ на користь реплікації вірусу простого герпесу у межах ділянок слизової болонки та шкіри. Однак реплікація повинна бути на низькому рівні, тому зазвичай вірус простого герпесу неможливо культивувати з уражень БЕЕ [243]. Вважають, що запалення в уражених ділянках є частиною специфічної відповіді господаря на вірус простого герпесу. Особи з ГА БЕЕ мають нормальний імунітет до вірусу, але, можливо, у них є перешкода для видалення цього вірусу з інфікованих клітин; в ділянках ураження вірусна ДНК може зберігатися впродовж 3 місяців, навіть після того, як ураження вже зажило. Розвиток уражень запускається послідовностями ДНК вірусом простого герпесу у шкірі та слизових оболонках і рекрутуванням вірус-специфічних клітин Т-хелперів 1-го типу, які виробляють  $\gamma$ -інтерферон у відповідь на вірусні антигени. Вважають, що за цим слідує «автоімунна» відповідь, що виникає у результаті рекрутування Т-клітин, які відповідають на автоантигени, котрі вивільнюються лізованими / апоптозними клітинами, що містять вірусний антиген. Нещодавно показано, що описані вище фрагменти ДНК вірусу простого герпесу транспортуються попередниками клітин Лангерганса CD-34 периферійної крові в місця, в яких розвиватимуться елементи ураження при БЕЕ [242].

На теперішній час значну увагу приділяють дослідженню імунологічних критеріїв діагностики при БЕЕ та ГА БЕЕ. Патоморфологічні дослідження свідчать про участь імунних механізмів в патогенезі БЕЕ. У поверхневих судинах виявлені відкладення С3, IgM та фібрину. В клітинному інфільтраті переважають CD8<sup>+</sup>цитотоксичні лімфоцити. Вони викликають апоптоз та загибель клітин епітелію, експресуючи білки-перфорини. При вивченні імунологічних особливостей у хворих на ГА БЕЕ у більшості хворих виявлено підвищення CD34<sup>+</sup>чутливих клітин, що свідчить про активну проліферацію та здатність до відновлення. Показано, що у

хворих на ГА БЕЕ відбувається зниження  $\alpha$ - та  $\gamma$ -інтерферону [39]. Тривала стимуляція вірусними або бактеріальними антигенами імунокомпетентних клітин (Т та В лімфоцитів у хворих на інфекційно-алергічну багатформну ексудативну еритему призводить до гіперпродукції протизапальних цитокінів [43].

Прогностичними критеріями, що підвищують ризик розвитку захворювання, є збільшення спонтанної продукції ІЛ-4 та ІЛ-6. Ці фактори свідчать про поляризацію імунної відповіді у напрямленні Th2 [40]. Це підтверджується і у інших дослідженнях, де показано збільшення продукції мононуклеарами крові ІЛ-4 та пригнічення секреції TNF- $\alpha$ , ІЛ-2, ІЛ-12 [143, 151]. У дослідженнях, проведених дерматологами [160], у зоні ураженої шкіри хворих на БЕЕ виявлено значну кількість цитотоксичних лімфоцитів, які проліферують під впливом ІЛ-6. Іншими дослідниками [190, 193] у хворих на ГА БЕЕ виявлено достеменно високий вміст циркулюючих цитокінів (ІЛ-1- $\beta$ , ФНП-альфа та ІЛ-6) разом зі зниженням вмісту лейкоцитів, відносної кількості зрілих лімфоцитів (CD3+) та підвищенням відносної кількості CD4+ та CD8+ позитивних клітин, що, на думку автора, свідчило про ступінь активності патологічного процесу поряд із імунодефіцитом за клітинним типом.

В інших роботах наведені дані про розбіжності у спонтанній та індукованій продукції цитокінів у хворих на ГА БЕЕ та БЕЕ [196, 201]. У хворих на ГА БЕЕ на відміну від інших форм БЕЕ спостерігали нормальні рівні ІЛ-4, збереження індукованої продукції ІЛ-6 [228]. Також є дані про те, що для ГА БЕЕ є характерним виснаження індукованої продукції ІЛ-4 та ІЛ-6, що автори інтерпретують як прояви імунодефіциту недиференційованого типу, притаманного імуногенезу часто рецидивуючого простого герпесу [242]. При вивченні рівнів сироваткових цитокінів у хворих на БЕЕ було досліджено дисбаланс в цитокіновому профілі у вигляді значного підвищення ІЛ-8, ІЛ-12, TNF- $\alpha$ , підвищення ІЛ-10, ІЛ-4 на фоні зниження ІЛ-12. Причому найбільш високу концентрацію TNF- $\alpha$  виявлено у хворих із значними обсягами ураження та появами загальної інтоксикації [250].

Показано, що при ГА БЕЕ в гуморальній ланці спостерігалось домінування ІgЕ та зниження ІgА при підвищенні абсолютної кількості вмісту В-лімфоцитів [126,128].

В свою чергу, аналізуючи механізми розвитку БЕЕ під впливом вірусних інфекцій, деякі дослідники [128,189] вказують на роль неповної фрагментації вірусної ДНК, підвищення кількості циркулюючих CD34+ клітин та/або підвищення імунної відповіді на POL protein (ген вірусної полімерази), які свідчать про роль алергічного компоненту в патогенезі БЕЕ та, на думку авторів, пояснюють, чому у незначній кількості хворих рецидивуючим герпесом розвивається БЕЕ.

Максимально вираженими для ГА БЕЕ вважають зміни імунного статусу: зниження вмісту IgA, підвищення рівня IgE, підвищення спонтанної продукції ІЛ-4 та ІЛ-6 на тлі зниження їх індукованої продукції, зниження числа натуральних кілерів та інтерферону (ІФН- $\alpha$  і ІФН- $\gamma$ ), підвищення абсолютної кількості В-лімфоцитів [12,147].

Підсумовуючи дані про дослідження імунологічних показників при БЕЕ можна констатувати, що при цьому захворюванні переважна частина дослідників відмічає зниження продукції ІЛ-12, ІЛ-2 і ІФН, основних цитокінів, які визначають активацію Т-лімфоцитів за Th-1 шляхом. Зниження продукції цих цитокінів та збільшення ІЛ-4 призводить до переключення В-лімфоцитів на синтез IgE.

Отже, сучасні уявлення щодо імунопатогенезу БЕЕ та ГА БЕЕ свідчать про вірогідність змін імунологічної реактивності в ролі повідної ланки патогенезу. Торпідність до антимікробної та гіпосенсибілізуючої терапії може вказувати на необхідність розробки нових, більш ефективних методів комбінованої терапії з позицій імунопатології, з урахуванням особливостей функціонування імунної системи. Важливим чинником етіології при БЕЕ з великою частотою виступають вірусні агенти. Це, безперечно, спричиняє специфічний вплив на імунну систему, і, внаслідок вірусної інфекції в ланцюзі патогенезу ГА БЕЕ, - розвиток зниження толерантності або підвищення імунологічної реактивності. Тривале персистування вірусів в організмі може призвести до змін імунологічної реактивності та вірогідно спричиняє сприятливі умови для розвитку БЕЕ, обумовлюючи специфічні прояви та перебіг герпес-асоційованих форм багатформної ексудативної еритеми.

Таким чином, дослідження основних закономірностей формування патологічного процесу в слизовій оболонці порожнини рота та шкірі набуває зосередження щодо головних адаптаційних систем організму. На даний час не опрацьований комплексний підхід до вивчення ролі імунологічних зсувів в патогенезі ГА БЕЕ, а окремі фрагментарні дослідження не дають цілісного уявлення про механізми розвитку цієї форми БЕЕ та патогенетичний зв'язок з ПРГ.

Різноманіття факторів, що беруть участь в розвитку асоційованих з АД захворювань СОПР - багатформної ексудативної еритеми, герпес-асоційованої БЕЕ та ПРГ, недостатність даних та певні протиріччя в їх трактуванні обумовлюють актуальність дослідження механізмів альтерації основних показників імунітету у дітей з atopічним дерматитом IgE-залежної та IgE-незалежної форм, особливостей патогенезу та розробки способів адекватної корекції в комплексі лікувально-профілактичних заходів.

На окрему увагу заслуговує поєднання та взаємообтяжуючий зв'язок хронічних запальних та запально–дистрофічних процесів у пародонті зі змінами резистентності слизової оболонки порожнини рота, місцевих та загальних факторів захисту та вірогідність впливу на ці процеси персистуючої інфекції вірусу простого герпесу та вірус–бактеріальних асоціацій. У цьому сенсі складні ураження слизової оболонки порожнини рота, асоційовані з atopічним дерматитом у дітей, обтяженим генералізованими захворюваннями пародонта, потребують аналізу щодо з'ясування ланок патогенезу, особливостей клінічних проявів перебігу та розробки адекватного лікування і профілактики.

У нашій роботі показано роль пародонтопатогенної мікрофлори та генералізованих захворювань пародонта як предиктору уражень СОПР, асоційованих з АД. Цьому факту є наукове підтвердження, що базується на низці досліджень щодо патоморфозу імунологічних змін під впливом типових агресивних пародонтопатогенів. Так, відомо, що протеолітичні ферменти *Porphyromonas gingivalis* руйнують фібриноген та трансформують цитокіни – ФНП- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6 та IL-8, розщеплюють або інактивують рецептори фагоцитів, індують хемотаксиси нейтрофілів, активують протромбін, С-реактивний білок та нейтрофіли. Безпосередньо фібрії *Porphyromonas gingivalis* індують продукцію IL-6, тирозинові та серин/треонінове фосфорилування білків у мононуклеарах периферичної крові [222]. В умовах, коли слизова оболонка порожнини рота вже скомпрометована падінням бар'єрної функції внаслідок зниження рівня детермінант місцевого захисту, у т.ч. секреторних компонентів, *Porphyromonas gingivalis* може проникати безпосередньо в епітеліоцити з метою внутрішньоклітинного розмноження: при контакті з *Porphyromonas gingivalis* у епітеліоцитах індуються стресорні метаболічні процеси, що сприяє виживанню бактерій. Водночас, індукція експресії цитокінів (IL-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ , IL-6 та IL-8) призводить до підвищення рівня стимульованих моноцитів, поліморфноядерних лейкоцитів, макрофагів та фібробластів, що насамкінець призводить до спотворення реакції запалення, деструкції тканинного комплексу пародонта, у т.ч. його кісткової складової.

Отже, метою роботи було підвищення ефективності лікування уражень слизової оболонки порожнини рота, асоційованих з atopічним дерматитом у дітей, шляхом клініко–лабораторного обґрунтування системи патогенетично спрямованих лікувально–профілактичних заходів та оцінки їх ефективності.

Для досягнення поставленої мети було сформульовано низку завдань, а саме:



1. Встановити частоту, нозологічну структуру захворювань слизової оболонки порожнини рота та їх особливості на тлі IgE-залежної та IgE-незалежної клініко-імунологічних форм atopічного дерматиту у дітей 12–18 років.
2. Провести ситуаційний аналіз показників стоматологічного здоров'я у дітей з багатоформною ексудативною еритемою, простим рецидивним герпесом та герпес-асоційованою БЕЕ на тлі АД.
3. Дослідити спектр пародонтопатогенної мікрофлори ротової порожнини, ступінь ідентифікації *Staphylococcus aureus* у біоматеріалі ротоглотки та шкіри, рівень експресії антимікробних пептидів у ротовій рідині та ендогенної інтоксикації організму дітей як предикторів розвитку БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, асоційованих з АД.
4. Визначити стан загального та місцевого імунітету у дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД.
5. Обґрунтувати та розробити систему патогенетично спрямованих заходів щодо алгоритму діагностики, лікування та профілактики уражень СОПР, асоційованих з АД, з урахуванням комплексу змін імунної реактивності та ендогенної інтоксикації дітей.
6. Визначити клінічну ефективність розроблених лікувально-профілактичних заходів із використанням препаратів імуномодулюючої та детоксикаційної дії, розробити практичні рекомендації з упровадженням їх у клінічну практику.

У відповідності до мети та поставлених завдань програма дисертаційного дослідження передбачала виконання послідовних етапів.

На першому етапі роботи на підставі аналізу джерел літератури та інтернет-ресурсів, результатів порівняльного дослідження даних щодо поширеності, клінічних форм та проявів atopічного дерматиту в порожнині рота у дітей, етіології та патогенезу захворювання, чинників його розвитку було створено базу для формування напрямків дисертаційного дослідження та визначено підґрунтя для проведення його другого етапу, який полягав у виявленні клініко-лабораторних особливостей перебігу уражень органів ротової порожнини, у тому числі, слизової оболонки порожнини рота, що розвиваються на тлі atopічного дерматиту, за порівняння клініко-імунологічних форм АД, а також дітей ідентичної вікової групи та статевого розподілу без АД та стоматологічних захворювань, визначенні особливостей впливу захворювань пародонта та ЛОР-органів як вірогідних чинників патогенезу формування уражень слизової оболонки порожнини рота при atopічному дерматиті.

Дослідження другого етапу слугували основою для диференціювання клінічних груп досліджуваних пацієнтів, ступеню тяжкості перебігу захворювань в групах,

визначення чинників ризику їх виникнення і рецидивування та також підґрунтям для проведення системного аналізу результатів, отриманих на третьому етапі виконання дисертаційної роботи.

Третій етап дослідження був присвячений вивченню патогенетичних механізмів розвитку уражень слизової оболонки порожнини рота на тлі atopічного дерматиту у дітей з різними клініко–імунологічними формами в контексті змін показників місцевого та системного імунітету й цитокінового фону організму з урахуванням можливого впливу на цей процес стану гігієни порожнини рота, захворювань пародонта та ЛОР органів з урахуванням показників їх мікробіоти, рівня експресії антибактеріальних пептидів у ротовій рідині та ендогенної інтоксикації організму дитини.

На четвертому етапі виконання дисертаційної роботи було апробовано авторські схеми етіопатогенетичної корекції виявлених порушень в комплексній терапії дітей, хворих на АД з ураженнями СОПР, удосконалення алгоритму їх диспансеризації й стоматологічного супроводу та проведено оцінку ефективності запропонованих лікувально–профілактичних заходів.

Критерії включення дітей з АД у дослідження:

1. Наявність у дітей з АД проявів на слизовій оболонці порожнини рота та губ клінічних ознак, характерних для багатоформної ексудативної еритеми, простого рецидивного герпесу.
2. Тривалість захворювання від 2 місяців.
3. Вік дітей від 12 до 18 років.
4. Інформована згода батьків на обстеження.

Критерії виключення дітей з АД із дослідження:

1. Використання імунокорегуючих препаратів, гормональних препаратів упродовж останніх 12 місяців.
2. Тяжкі соматичні захворювання (діабет, хвороби шлунко–кишкового тракту, ювенільний ревматоїдний артрит, захворювання нирок тощо).

Дизайн дослідження був схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О.Богомольця. Дослідження не містить підвищеного ризику для суб'єктів дослідження (дітей у віці 12–18 років) і виконано з урахуванням існуючих біоетичних норм та наукових стандартів щодо проведення клінічних досліджень із залученням пацієнтів–дітей.

Для формування дослідної групи дітей з проявами уражень СОПР на тлі АД проведено клінічне стоматологічне обстеження 278 дітей у віці від 12 до 18 років з

клінічними проявами АД, які були на диспансерному обліку у районного дерматовенеролога дитячого. Безпосередньо дослідну групу склали загалом 129 дітей, у яких були виявлені зміни СОПР та губ, що розвивалися на тлі АД, тобто 46,4% від загальної кількості обстежених дітей з АД з контингенту диспансерного обліку.

В залежності від клініко-імунологічної форми АД досліджувані були розподілені на дві групи: 52 дитини з АД-залежною формою (АД (IgE<sup>+</sup>)) та 77 дітей із АД IgE-незалежною формою (АД (IgE<sup>-</sup>)). Контрольну групу склали 30 клінічно здорових дітей аналогічного віку та статі.

Використовували наступні методи дослідження: порівняльного аналізу, бібліосемантичний, загальноклінічні, лабораторні, біохімічні, бактеріологічні, імунологічні, математично-статистичні.

Дослідження нозологічної структури уражень слизової оболонки порожнини рота у дітей з АД виявило, що серед 129 дітей з АД найпоширенішою формою ураження СОПР та губ виявився atopічний хейліт (АХ) – 34,11%, багатформна ексудативна еритема (БЕЕ) – 25,58%, простий рецидивний герпес (ПРГ) – 23,36%, хронічний рецидивний афтозний стоматит ХРАС –9,3%, герпес-асоційована БЕЕ (ГА БЕЕ) у 7,75%.

У групі дітей з АД (IgE<sup>+</sup>) нозологічна структура ураження СОПР та губ переважно більшість склав АХ – 61,54%, ПРГ – 21,15%, ХРАС – 13,46%, БЕЕ – 3,85%, ГА БЕЕ не виявлено. У групі дітей з АД (IgE<sup>-</sup>): БЕЕ – 40,26%, ПРГ –24,68%, ГА БЕЕ – 12,99%, АХ – 15,58%, ХРАС –6,49%.

Проаналізовано особливості локалізації та перебігу тяжких уражень СОПР (БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ), тригерні чинники та фактори, що передували первинній маніфестації або рецидиву БЕЕ та ГА БЕЕ у дітей з АД обох клініко-імунологічних форм.

Стоматологічне обстеження 129 дітей з АД виявило високу розповсюдженість карієсу та його ускладнень, яка становить 83,7%. У дітей з АД (IgE<sup>+</sup>) цей показник вище і дорівнює 84,62%, а у дітей з АД (IgE<sup>-</sup>) є достовірно нижчим – 77,92%. Висловлено припущення, що така різниця у розповсюдженості карієсу та його ускладнень при різних клініко-імунологічних формах АД, за діагностичними критеріями Hanifin&Rajka пов'язана з тим, що IgE-позитивна форма АД розглядається, за рекомендаціями експертів Європейської Академії Алергії і клінічної імунології (ЕААСІ) як наслідок генетичних змін імунної системи та системних порушень реактивності організму, патологічних станів з боку шлунково-кишкового тракту, у тому числі органів ротової порожнини, тощо.

Аналіз структури КПВ у дітей з АД ( $IgE^-$ ) свідчить, що 30,1% його складають зуби, що потребують лікування з приводу карієсу, 2,1% зубів втрачені (видалені зуби та зуби, що підлягають видаленню), а 67,8% – запломбовані. Структура КПВ у дітей з БЕЕ, асоційованою з АД ( $IgE^-$ ) мала відхилення від показників в цілому по загальному контингенту в бік достовірного збільшення частки зубів, що потребують лікування до 46,7%, вже видалені та підлягають видаленню ще 3,5%, а запломбовані – відповідно 49,8%. У дітей з ГА БЕЕ, асоційованою з АД ( $IgE^-$ ), потребували лікування 36,9% зубів, втрачено 3,2% зубів, а запломбовані 59,9%. У дітей з ПРГ, асоційованим з АД ( $IgE^-$ ) в структурі КПВ потребують лікування 42,8% зубів, вже втрачені на момент огляду 2,4% зубів, а запломбованих, відповідно, – 54,8%.

Генералізовані захворювання пародонта виявлені у всіх, 129 обстежених дітей з АД обох клініко–імунологічних форм, 100%. За структурою хвороб пародонта в обох клініко–імунологічних групах розподіл між хронічним катаральним гінгівітом (ХКГ) та генералізованим пародонтитом майже рівний, але на користь ХКГ – 51,94%, з них в стадії загострення – у 13,43%. Генералізований пародонтит (ГП) діагностовано у 48,06% спостережень.

У дітей з АД ( $IgE^-$ ) аналіз структури хвороб пародонта свідчить, що ГП складає найвагомішу групу – 71,43%, переважно початкового ступеню тяжкості (89,09%), у решти – I ступінь. За нозологічними формами ураження СОПР, показники наступні: ГП виявлено у всіх дітей з ГА БЕЕ (100%), причому у 40% з них ГП I ступеню, у дітей з БЕЕ ГП діагностовано у 93,55% випадків, при цьому I ступеню – 6,9%, у решти – початкового ступеню; при ПРГ на тлі АД ( $IgE^-$ ) ГП діагностовано у 73,68%, початкового ступеню.

Отримані дані можуть свідчити про безпосередню роль ймовірних пародонтопатогенних вогнищ у розвитку інфекційно–алергічного процесу на тлі atopічного дерматиту у дітей – формування багатформної ексудативної еритеми, її герпес–асоційованої форми як окремої нозологічної одиниці, а також додатковим чинником обтяження імунітету у хворих на простий рецидивний герпес.

В результаті проведеного аналізу встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок ( $r=0,98$ ) рівня гігієнічного стану порожнини рота, інтенсивності ураження зубів та пародонта із перебігом БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, що асоційовані з АД ( $IgE^-$ ) у дітей. Висловлено припущення, що генералізований пародонтит та генералізований хронічний катаральний гінгівіт у досліджуваних хворих відіграють роль предиктору розвитку таких уражень СОПР та є фактором, що обтяжує перебіг захворювання, спричиняючи додаткове напруження імунітету.

З метою виявлення вірогідних інфекційно–алергічних чинників розвитку тяжких уражень СОПР у дітей з АД проведено генетично–молекулярне дослідження у 60 дітей з АД (IgE<sup>-</sup>) за умов розвитку запально–деструктивних уражень СОПР, таких як БЕЕ, ГА БЕЕ та ПРГ, які показали високу частоту виявлення пародонтопатогенів «червоного комплексу». Зокрема, у 91,7% випадках було виявлено *Porphyromonas gingivalis*, у 63,3% – *Treponema denticola* та *Tannerella forsythia* – у 43,3%.

У дітей з ГА БЕЕ на тлі IgE–незалежної форми АД виявлено: *Porphyromonas gingivalis* – у 100%, *Treponema denticola* – у 60%, *Tannerella forsythia* – у 5%, а *Prevotella intermedia*, який належить до «оранжевого комплексу», зустрічався у 4%. При БЕЕ на тлі АД (IgE<sup>-</sup>) з «червоного комплексу» виявили *Porphyromonas gingivalis* у 93,5% спостережень, *Treponema denticola* – у 77,4%, *Tannerella forsythia* – у 35,5%, з «оранжевого комплексу» – *Prevotella intermedia* (45,2%), *Fusobacterium nucleatum* (22,6%), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* – у 12,9%. У дітей з ПРГ, асоційованим з АД (IgE<sup>-</sup>), у спектрі мікроорганізмів пародонтопатогенної групи домінував *Porphyromonas gingivalis* – 36,8%, інші представники «спільноти пародонтопатогенів» «червоного та оранжевого комплексу» були у поодиноких випадках.

Отже, провідним пародонтопатогенним мікроорганізмом, облігатно присутнім у дітей з АД (IgE<sup>-</sup>), у яких були діагностовано тяжкі запально–деструктивні ураження СОПР – БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, є *Porphyromonas gingivalis*.

У контрольній групі цей мікроорганізм виявлено у 6,7%, а *Treponema denticola* та *Prevotella intermedia* – у 3,3% кожний.

На підставі проведеного бактеріологічного дослідження зішкрібів, отриманих зі шкіри в зонах ураження у дітей з АД (IgE<sup>-</sup>), у яких були прояви БЕЕ, ГА БЕЕ, ПРГ, було виявлено 10 видів мікроорганізмів, що належать до п'яти бактеріальних родів: *Staphylococcus* (*S. aureus*, *S. epidermalis*, *S. hominis*, *S. capitis*, *S. haemolyticus*), *Syngneum* (*St. viridis*, *S. cristatus*), *Enterobacter* (*Enterobacter cloacae*), *Acinetobacter* (*Acinetobacter Iwofii*), *Pseudomonas* (*Pseudomonas slutzeri*). Домінуюче місце посідає *S. aureus*, який 100% виявлені на шкірі у всіх дітей з тяжкими захворюваннями СОПР, асоційованими з АД (IgE<sup>-</sup>). При бактеріологічному дослідженні слизових оболонок ротоглотки було виявлено, що *S. aureus* також посідає провідне місце – 100% у даній групі обстежених дітей. У дітей з АД (IgE<sup>-</sup>) видовий спектр виявлених мікроорганізмів суттєво відрізнявся: колонізація *S. aureus* виявлена у 50% дітей з БЕЕ та 45,5% з ПРГ, *S. epidermalis* у 54,5% з ПРГ та у жодному випадку з БЕЕ; колонії *Pseudomonas slutzeri* були виявлені при ПРГ у 27,3%.

Відповідно до програми дослідження, нами було проведено аналіз експресії антимікробних пептидів ротової рідини у 129 дітей з тяжкими захворюваннями

СОПР, асоційованими з АД обох клініко–імунологічних форм. В основу даного фрагменту закладено припущення про вірогідні кореляції експресії антимікробних пептидів АМП з виявленням безумовно патогенної мікрофлори – пародонтопатогенів та *S. aureus* та визначальну роль їх наявності у патогенезі інфекційно–алергічних уражень СОПР у дітей з АД. Було досліджено активність двох основних антимікробних пептидів порожнини рота – LL–37 (кателіцидинів) та HNP 1–3 ( $\alpha$  – дефензинів).

В цілому, при АД з наявними ураженнями СОПР середньогрупове значення рівня LL–37 (кателіцидинів) становить  $0,63 \pm 0,12$  нг/мл у порівнянні з контролем  $0,99 \pm 0,19$  нг/мл ( $p \leq 0,05$ ), а HNP 1–3 ( $\alpha$  – дефензинів) – відповідно  $6,07 \pm 1,21$  нг/мл, порівняно з контролем  $7,29 \pm 1,29$  нг/мл ( $p \leq 0,05$ ).

Порівняння показників експресії АМП у ротовій рідині дітей з АД різних клініко–імунологічних форм значне їх зниження при IgE–незалежній формі АД. Так, у дітей з БЕЕ АД (IgE<sup>-</sup>) активність LL–37 (кателіцидинів) становила  $0,58 \pm 0,13$  нг/мл, а при БЕЕ АД (IgE<sup>+</sup>) –  $0,72 \pm 0,19$  нг/мл ( $p \leq 0,05$ ). Наявність ГА БЕЕ у дітей з АД (IgE<sup>-</sup>) супроводжувалася найнижчим рівнем експресії LL–37 (кателіцидинів), що складало  $0,56 \pm 0,16$  нг/мл, у порівнянні з контролем ( $0,99 \pm 0,19$  нг/мл) це фактично менше у 1,7 рази. Дещо менш значущі зміни відносно контрольних показників LL–37 (кателіцидинів) спостерігалися у хворих з ПРГ. Так, при АД (IgE<sup>+</sup>) цей показник становив  $0,82 \pm 0,09$  нг/мл, а при АД (IgE<sup>-</sup>) він був достовірно нижчим –  $0,65 \pm 0,14$  нг/мл ( $p \leq 0,05$ ).

Аналогічно змінюється активність  $\alpha$  – дефензинів в обох групах, але простежується закономірність падіння рівня експресії цього АМП у дітей з АД (IgE<sup>-</sup>). Так, при БЕЕ АД (IgE<sup>-</sup>) рівень HNP 1–3 становить  $5,24 \pm 1,22$  нг/мл, що достовірно нижче за БЕЕ АД (IgE<sup>+</sup>) ( $6,04 \pm 2,09$  нг/мл), ( $p \leq 0,05$ ), що у 1,4 разу менше за контрольний показник. Ще виразніше зниження експресії  $\alpha$  – дефензинів у дітей з ГА БЕЕ, асоційованій з АД (IgE<sup>-</sup>) –  $5,20 \pm 1,01$  нг/мл. Водночас, при ПРГ, де бактеріальне навантаження є вторинним, спостерігаються менші відхилення рівнів АМП від контрольних у дітей обох груп, причому при АД (IgE<sup>-</sup>) рівень HNP 1–3 вище за такий при АД (IgE<sup>+</sup>):  $6,98 \pm 1,79$  проти  $6,12 \pm 1,17$  нг/мл ( $p \leq 0,05$ ).

На підставі цих даних, з урахуванням хронічного, персистуючого перебігу захворювань СОПР, які діагностовано у дітей з АД, було проведено визначення ступеню ендогенної інтоксикації організму дітей за рівнем молекул пептидів середньою маси (середньо молекулярних пептидів, СМП).

Аналіз показників ендогенної інтоксикації за рівнем СМП виявив розбіжності в групах дітей з АД (IgE<sup>+</sup>) та АД (IgE<sup>-</sup>) – як за клініко–імунологічною формою

атопічного дерматиту, так і за нозологічними формами уражень СОПР. У дітей з АД (IgE<sup>+</sup>) найвищий в цій групі показник рівня ендогенної інтоксикації виявлено при БЕЕ – 298,2±37,33 опт. од. при Медіані 300,0 опт. од., що відповідає «низькому рівню» за оціночною шкалою та відносно низькому ризику виникнення ускладнень. Водночас, при ПРГ рівень СМП нижче, 257,7±37,33 опт. од. при Медіані 251,0 опт. од., що оцінюється як дуже низький рівень ендогенної інтоксикації та мінімальний ризик ускладнень.

У дітей з АД (IgE<sup>-</sup>) високий рівень ендогенної інтоксикації за СМП виявлено при ГА БЕЕ – 357,3±68,53 опт. од. при Медіані 361,0 опт. од., що має оцінку «дуже високий» показник ризику ускладнень. Аналогічна тенденція спостерігається у дітей з БЕЕ – 331,7±46,84 опт. од. при Медіані 336,0 опт. од., рівень інтоксикації оцінюється як «середній» із «високим» ризиком ускладнень. Розвиток ПРГ у дітей з АД (IgE<sup>-</sup>) супроводжується «низьким рівнем» – 302,3±39,65 при Медіані 298,0 опт. од., а ризик ускладнень оцінюється як «низький».

З метою визначення ролі і місця порушень імунного статусу дітей з ураженнями СОПР на тлі АД було проаналізовано показники гуморального, клітинного імунітету, у тому числі, цитокінового профілю, та детермінант місцевого імунітету.

Виявлено, що у дітей із захворюваннями СОПР (БЕЕ, ГА БЕЕ, ПРГ), асоційованими з АД, змінюються показники усіх складових імунітету, більшою мірою ці зміни виявлені при АД (IgE<sup>-</sup>), а саме при ГА БЕЕ. Порівняння показників різних класів сироваткових імуноглобулінів периферійної крові дітей з ураженнями СОПР – БЕЕ, ГА БЕЕ та ПРГ, асоційованими з IgE–незалежною формою атопічного дерматиту, дозволяє стверджувати про розвиток дизімуноглобулінемії внаслідок зниження концентрації IgA та підвищення рівня IgG у сироватці крові, а також зростання рівня ЦК, максимально виражених у дітей з ГА БЕЕ.

У дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з IgE–залежною та IgE–незалежною формами атопічного дерматиту виявлені значні зміни клітинної ланки імунітету, більшою мірою виражені у дітей з АД (IgE<sup>-</sup>), а серед них – за розвитку герпес–асоційовної форми БЕЕ, що підтверджується достовірним збільшенням у крові, порівняно з контролем, частки CD3<sup>+</sup> у 1,4 рази, CD8<sup>+</sup> і CD19<sup>+</sup> лімфоцитів у 2,2 та у 2,6 рази відповідно; зменшенням CD16<sup>+</sup>кілерних клітин у 2,9 рази та CD4<sup>+</sup>Тхелперів у 2,4 рази.

Співставлення характеру експресії цитокінів при алергічній (IgE–залежній) та неалергічній (IgE–незалежній) формі АД свідчить, що розбіжність між формами полягає у більшій експресії IL–5 та IL–13 при IgE–незалежній формі АД.

У контексті індивідуалізованої діагностики та можливості подальшої диференційованої терапії асоційованих з АД захворювань СОПР та пародонта можна передбачити важливість дослідження характеру змін щодо рівня цитокінів у клітинах та сироватці циркулюючої крові дітей з АД. Збільшення рівня ІЛ-5 за умови зниження концентрації TNF- $\alpha$  та IFN- $\gamma$  у крові дітей з ІgE-незалежною формою може слугувати важливим критерієм для подальшої диференційної діагностики різних форм АД та маркером потенційного розвитку асоційованої патології СОПР.

Показники місцевої реактивності ротової порожнини дітей із захворюваннями СОПР, асоційованими з АД, свідчать про значні порушення місцевого захисту, особливо вираженими при ГА БЕЕ на тлі АД (ІgE<sup>-</sup>) – зниженням секреції sIgA у 5,4 рази падінням активності лізоциму у 1,4 разу та зниженням рН до  $6,89 \pm 0,51$  у порівнянні з контролем ( $7,21 \pm 0,05$ ,  $p < 0,05$ ), а також падіння бар'єрної функції епітелію СОПР за РАМ, зміни цитологічного профілю середовища порожнини рота на користь зростання дегенеративних форм нейтрофільних лейкоцитів та значного зниження активності фагоцитозу.

Отже, дослідження у дітей з atopічним дерматитом виявило переважання тяжких захворювань СОПР інфекційно-алергічної та вірусної природи за ІgE- незалежною формою АД – БЕЕ, ГА БЕЕ та ПРГ, які супроводжується: зниженням рівня експресії антимікробних пептидів LL-37 (кателіцидинів) та HNP 1-3 ( $\alpha$  – дефензинів) у ротовій рідині; присутністю в порожнині рота у 93,5% дітей безумовно пародонтопатогенних мікроорганізмів, насамперед *Porphyromonas gingivalis*; агресивним ураженням пародонта на тлі переважання незадовільного рівня гігієни порожнини рота, що проявляється наявністю у 100% генералізованих захворювань пародонта, зокрема, у 71,43% – генералізованого пародонтиту початкового-I ступеню; виявленням у 100% дітей з АД (ІgE<sup>-</sup>) *Staphylococcus aureus* на слизовій ротоглотки та шкірі; і, нарешті, зростанням рівня ендогенної інтоксикації за показниками СМП у ротовій рідині – від «низького» при ПРГ, «середнього» при БЕЕ та «високого» при ГА БЕЕ із відповідними ризиками розвитку ускладнень.

Результати наших досліджень щодо стану гігієни порожнини рота у дітей з тяжкими ураженнями СОПР, насамперед, ГА БЕЕ, а також БЕЕ і ПРГ а також ураження тканин пародонта, які засвідчили достатньо агресивний перебіг ГП, його високу частоту та наявність значної кількості факторів місцевого подразнення на тканини пародонта з відповідним бактеріально-інфекційними чинниками надали можливість припустити, що зазначені фактори відіграють роль предикторів та обтяжують перебіг захворювань СОПР, асоційованих, насамперед, з АД (ІgE<sup>-</sup>), спричиняючи додаткове напруження імунітету, про що свідчать виявлені зміни



гуморальної та клітинної ланок імунітету та детермінант місцевої реактивності у порожнини рота досліджуваних дітей.

Проведений аналіз свідчить про високу потребу обстежених дітей з atopічним дерматитом, зокрема, IgE–незалежної форми, у яких розвиваються тяжкі ураження СОПР насамперед інфекційно–алергічного генезу – БЕЕ, ГА БЕЕ, у лікуванні генералізованих захворювань пародонта та у лікуванні зубів. Враховуючи, що каріозні ураження на апроксимальних поверхнях та пришийковій зоні є потужним подразнюючим чинником, який сприяє більш швидкому та агресивному перебігу генералізованого пародонтиту, ця проблема набуває підвищеної актуальності у контексті планування лікування таких дітей. Зазначене свідчить про наявність синергізму чинників ендогенної інтоксикації у дітей ураженнями тяжкими СОПР на тлі АД (IgE<sup>-</sup>), що потребує спеціальних методів детоксикаційної терапії як загального впливу, так і безпосередньої дії на тканини пародонта та слизової оболонки порожнини рота на тлі професійної та індивідуальної гігієни порожнини рота.

Представлені результати дослідження слугують підставою розглядати концепцію розвитку уражень СОПР, асоційованих з АД у тісному зв'язку із хронічними захворюваннями дітей, насамперед генералізованими запально– дистрофічними хворобами пародонта, які не тільки спричиняють зниження реактивності організму в цілому, а й підвищують рівень мікробної сенсibiliзації та обтяжують перебіг захворювань СОПР. Виступаючи джерелом аутоінфекції та аутосенсibiliзації, що, вірогідно, призводить до збільшення рівня ендотоксикації організму із низкою закономірних патологічних процесів токсичного впливу на стан слизової оболонки порожнини рота, з урахуванням патоморфозу БЕЕ та ГА БЕЕ, у тому числі, спричиняють порушення клітинного обміну, мікроциркуляції, місцевої інтоксикації СОПР та вони сприяють розвитку синдрому ендогенної інтоксикації.

Отримані в ході виконання роботи факти щодо значних змін – імунної системи дітей з АД та асоційованими з ним БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, вираженою різною мірою ендогенної інтоксикації, яка, з одного боку, є віддзеркаленням системних порушень метаболічних процесів в організмі дітей а з іншого, відіграє роль патогенетичного фактору, склали основу побудови диференційованих схем лікування та профілактики рецидування хронічних, асоційованих з АД, захворювань СОПР. Виявлені клінічні та імунологічні особливості перебігу цих захворювань, більшою мірою виражених при АД (IgE<sup>-</sup>), із урахуванням анамнезу перебігу простого герпесу перед дебютом ГА БЕЕ у дітей з АД, рецидиви простого герпесу в маніфестації ГА БЕЕ, а також кількісної та якісної імунної недостатності, загальної оцінки стану дітей дозволили інтерпретувати отримані дані для визначення варіантів імунопатогенезу БЕЕ, ПРГ та

ГА БЕЕ, зокрема, за характеристикою типу імунних порушень. Доцільність визначення різних варіантів імунопатогенезу досліджуваних уражень СОПР на тла АД продемонстровано з точки зору планування диференційованого підходу до вибору тактики лікування, спрямованого на корекцію виявлених імунологічних порушень, передбачення ефективності та прогнозу реабілітації.

Побудова диференційованих за типом імунопатогенезу схем лікування мала принципові позиції, які стосувалися, насамперед, залежності від періоду перебігу захворювання – рецидивний чи період ремісії. Для вибору оптимального підходу до методу лікування використовували уніфіковану оцінку статусу пацієнта, яка базується на визначенні клінічного індексу терапевтичної тактики (ІТТ) та клініко–імунологічного індексу етіопатогенетичної терапії (ІЕПТ). Розрахунки індексів ІТТ та ІЕПТTh1 і ІЕПТTh2 дітей із БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, асоційованих із АД, дозволяють розподілити (згідно клінічної картини, значень індексів та рівня ендотоксикації) на групи щодо диференційованого підходу до вибору комплексного лікування.

В цілому, структура лікувальних заходів включала: 1) заходи щодо поліпшення стану гігієни порожнини рота дітей та комплексну терапію виявлених захворювань пародонта; 2) безпосереднє лікування уражень СОПР за принципами двохетапної схеми – лікування загострення БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ (рецидиву) та профілактика рецидивів простого герпесу як тригерного чинника та фактичного ключового механізму в патогенезі ПРГ та ГА БЕЕ.

Стандартна схема лікування хворих із БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ у стадії загострення, тобто рецидивному періоді, включала наступні етапи: первинна обробка порожнини рота та губ Ентеросгелем у вигляді розчину у дистильованій воді (зрошення, полоскання, аерозольні інгаляції), некректомія – видалення некротичних тканин з поверхні деструктивних уражень – ерозій, афт, виразок (за наявності – стандартними для слизової оболонки порожнини рота методами з використанням кисень–виділяючих засобів як хімічно інертних речовин, без застосування пептидних компонентів, що мають ризик провокації алергічної реакції), щадна гігієна та усунення травматичних подразників (за можливості) – гострих країв пломб, зубів, зубних відкладень, що травмують слизову (у перші відвідування), детоксикаційна терапія — обробка порожнини рота та губ Ентеросгелем, розведеним у дистильованій воді (аплікації на слизову оболонку порожнини рота та губ, інсталяції Ентеросгелю в пародонтальні кишені з експозицією до 10 хв), а також перорально Ентеросгель ЕкстраКапс (Enterosgelum extracaps) (1 капсула містить 0,32 г ксерогелю поліметилсилоксану); для імунокорекції, детоксикації та стимуляції репаративних процесів призначали Трилумін (1 капсула містить 10 мг діючої речовини – комплекс

низькомолекулярних органічних біологічно активних сполук, отриманих з *Bacillus Subtilis*)– по 1 капсулі від 1 до 3 разів на день (в залежності від типу клініко–імунологічного варіанту перебігу БЕЕ, ПРГ та БЕЕ).

Аналіз терапевтичної ефективності методів лікування, що були застосовані та мали патогенетичне спрямування, продемонстрував достатньо високу результативність, тобто клінічне одужання. Значне покращення, яке виражалось у скороченні рецидивів в 3–4 рази при використанні Трилуміну було відмічено не менше як у третини (31,4–35,3% ) дітей. Незначне покращення, зменшення частоти рецидивів у 2 рази, спостерігалось від 17,6 до 31,4% в залежності від вихідного типу імунопатогенезу уражень СОПР та індивідуальних імунологічних показників.

Отже, диференційоване включення імунодулюючого та детоксикаційного препарату Трилумін в комплексну терапію дітей з асоційованими ураженнями СОПР – БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ продемонструвало доцільність його використання при глибоких змінах в імунній системі хворих на ГА БЕЕ, асоційованій із АД ( $IgE^-$ ) із значним переважанням гуморальної відповіді під час рецидиву. Так, в ході роботи показано, що використання препарату Трилумін в комбінації із системною детоксикаційною терапією (Ентеросгель + Ентеросгель ЕкстраКапс) під час рецидиву ГА БЕЕ збільшує продукцію  $IFN-\gamma$  у 4–7,5 разів відповідно до вихідного типу імунопатогенезу ГА БЕЕ, відбувається зміщення у бік Th1 типу клітинної відповіді та швидко купірується рецидив, а кількість  $IL-4$  і  $IL-10$  в крові хворих в 1,2 –1,3 рази відповідно, що подовжує період ремісії. Важливим критерієм ефективності запропонованого лікування було підвищення рівня експресії антимікробних пептидів – LL–37 (кателіцидинів) та HNP 1–3 ( $\alpha$ -дефензинів) у ротовій рідині.

Підсумовуючи клінічні результати лікування загалом у дослідних групах з різним типом уражень СОПР на тлі АД, визначено високу ефективність застосування препарату Трилумін при комплексному лікуванні за розробленими схемами: клінічне одужання (відсутність рецидивів протягом року) у 27,2%, значне покращення – у 22,1% випадках спостереження. Зменшення частоти рецидивів вдвічі (незначне покращення) зареєстровано у 18,2% хворих. Водночас, у всіх дітей, яким Трилумін не призначали, а обмежувалися тільки детоксикаційною терапією при БЕЕ та детоксикаційною та етіотропною Ацикловіром при ПРГ та ГА БЕЕ, відмічено відсутність наростання частоти рецидивів, що можна розцінювати як відносну ефективність лікування.

Надано рекомендації для практичного протоколу лікування дітей з БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, асоційованими з АД у стадії рецидиву та профілактики рецидивування під час диспансерного спостереження.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове рішення актуального наукового завдання, що полягає у підвищенні ефективності лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота – багатоформної ексудативної еритеми, простого рецидивного герпесу та герпесасоційованої багатоформної ексудативної еритеми, асоційованих з atopічним дерматитом, на основі вивчення клініко–імунологічних закономірностей їх перебігу, інтенсивності генералізованих захворювань пародонта та стану гігієни порожнини рота, спектру пародонтопатогенної мікрофлори та рівня експресії антимікробних пептидів у ротовій рідині, ендотоксикації та обґрунтування й розробки патогенетично спрямованої терапії і профілактики.

1. Встановлено, що частота захворювань СОПР у дітей 12–18 років з atopічним дерматитом складає 46,4%, а нозологічна структура серед контингенту дітей з ураженнями СОПР на тлі АД представлена atopічним хейлітом – 34,11%, багатоформною ексудативною еритемою – 25,58%, простим рецидивним герпесом – 23,36%, хронічним рецидивним афтозним стоматитом – 9,3%, герпес–асоційованою БЕЕ – 7,75%; у групі дітей з АД (IgE<sup>+</sup>) переважну більшість склав АХ – 61,54%, ПРГ – 21,15%, ХРАС – 13,46%, БЕЕ – 3,85%, ГА БЕЕ не виявлено; у групі дітей з АД (IgE<sup>-</sup>): БЕЕ – 40,26%, ПРГ – 24,68%, АХ – 15,58%, ГА БЕЕ – 12,99%, ХРАС – 6,49%.

2. У дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД, виявлено високу розповсюдженість карієсу та його ускладнень, яка становить в цілому 83,7%: у дітей з АД (IgE<sup>+</sup>) – 84,62%, а у дітей з АД (IgE<sup>-</sup>) – 77,92%. Генералізовані захворювання пародонта виявлені у всіх, 100%, обстежених дітей із ураженнями СОПР, асоційованими з АД: хронічний катаральний гінгівіт діагностовано у 51,94%, з них у стадії загострення – у 13,43%, генералізований пародонтит – у 48%. У дітей з АД (IgE<sup>-</sup>) ГП в цілому по групі виявлено у 71,43%, зокрема, при ГА БЕЕ – 100%, з них 40% І ступеню; у дітей із ураженнями СОПР, асоційованими з АД (IgE<sup>+</sup>), ХКГ – у 90,38%, з них у 6,38% загостреного перебігу, ГП початкового ступеню – у 9,62%.

3. Результати молекулярно–генетичних досліджень мікробіоти пародонтальних та ясеневих кишень у дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД (IgE<sup>-</sup>) показали в цілому високу частоту виявлення пародонтопатогенів «червоного комплексу»: *Porphyromonas gingivalis* – у 91,7% дітей, *Treponema denticola* – у 63,3%, *Tannerella forsythia* – у 43,3%; зокрема, при ГА БЕЕ *Porphyromonas gingivalis* – у 100%, *Treponema denticola* – у 60%; при БЕЕ *Porphyromonas gingivalis* у 93,5%, *Treponema denticola* – у 77,4%; при ПРГ *Porphyromonas gingivalis* – 36,8%, порівняно з контролем, де *Porphyromonas gingivalis* виявлено у 6,7%.

При бактеріологічному дослідженні *S. aureus* на шкірі виявлено у всіх (100%) дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД ( $IgE^-$ ), у дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД ( $IgE^+$ ) колонізація *S. aureus* виявлена в цілому у 50% дітей. При бактеріологічному дослідженні слизових оболонок ротоглотки *S. aureus* виявлено у 100% обстежених дітей з АД обох форм.

4. Порівняльний аналіз показників експресії антимікробних пептидів LL-37 (кателіцидинів) та HNP 1-3 ( $\alpha$  – дефензинів) у ротовій рідині дітей з atopічним дерматитом виявив її більш значне зниження при  $IgE$ -незалежній формі АД. Рівень експресії LL-37 (кателіцидинів) знизився при БЕЕ АД ( $IgE^-$ ) у 1,7 та АД ( $IgE^+$ )- у 1,4 рази; при ПРГ АД ( $IgE^-$ ) – у 1,5 та при АД ( $IgE^+$ ) – у 1,2 рази, при ГА БЕЕ АД ( $IgE^-$ ) – у 1,7 рази (за контроль -  $0,99 \pm 0,19$  нг/мл ( $p \leq 0,05$ )). Експресія HNP 1-3 ( $\alpha$  – дефензинів) при БЕЕ АД ( $IgE^-$ ) зменшилась у 1,4 рази, при БЕЕ АД ( $IgE^+$ ) – у 1,2 рази, при ПРГ АД ( $IgE^-$ ) у 1,1 та АД ( $IgE^+$ ) – 1,2 рази, при ГА БЕЕ АД ( $IgE^-$ ) – у 1,4 рази порівняно з контролем  $7,34 \pm 1,19$  нг/мл ( $p \leq 0,05$ ).

5. Встановлено значне зростання рівня ендогенної інтоксикації за рівнем середньомолекулярних пептидів у дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД обох клініко-імунологічних форм, однак достовірно вищим у дітей з АД ( $IgE^-$ ) на тлі генералізованих хвороб пародонта та виявленої пародонтопатогенної мікрофлори. Найвищий рівень ендогенної інтоксикації виявлено у дітей з ГА БЕЕ АД ( $IgE^-$ ) -  $357,3 \pm 68,53$  опт. од. при Медіані 361,0 опт. од., що має «дуже високий» показник ризику ускладнень розвитку синдрому ендогенної інтоксикації, аналогічні ризики спостерігається у дітей з БЕЕ АД ( $IgE^-$ ) –  $331,7 \pm 46,84$  опт. од. при Медіані 336,0 опт. од., при ПРГ АД ( $IgE^-$ ) –  $302,3 \pm 39,65$  при Медіані 298,0 опт. од., а ризик ускладнень оцінюється як «низький».

6. У дітей із захворюваннями СОПР, асоційованими з АД змінюються показники усіх складових імунітету, більшою мірою при АД ( $IgE^-$ ), а саме при ГА БЕЕ. Порівняння показників різних класів сироваткових імуноглобулінів периферійної крові засвідчило розвиток дизімуноглобулінемії внаслідок зниження концентрації  $IgA$  та підвищення рівня  $IgG$  у сироватці крові, а також зростання рівня ЦІК, максимально виражених у дітей з ГА БЕЕ АД ( $IgE^-$ ). Зміни клітинної ланки імунітету, більшою мірою виражені у дітей з АД ( $IgE^-$ ), а серед них – за розвитку ГА БЕЕ, підтверджується достовірним збільшенням у крові, порівняно з контролем, частки  $CD3^+$  у 1,4 разу,  $CD8^+$  і  $CD19^+$  лімфоцитів у 2,2 та у 2,6 рази відповідно; зменшенням  $CD16^+$  кілерних клітин у 2,9 рази та  $CD4^+$  Тхелперів у 2,4 рази. Співставлення характеру експресії цитокінів у дітей із захворюваннями СОПР при

IgE-залежній та IgE-незалежній формі АД свідчить, що розбіжність між формами полягає у більшій експресії IL-5 та IL-13 при IgE-незалежній формі АД.

7. Розроблено патогенетично обґрунтовану, диференційовану за інтенсивністю ступеню тяжкості захворювань СОПР, асоційованих з АД, клініко-імунологічними характеристиками їх перебігу та типом імунопатогенезу систему лікувально-профілактичних заходів із використанням засобу детоксикаційної та імуномодулюючої дії Трилумін та комплексної детоксикаційної терапії з використанням препаратів групи Ентеросгель. За результатами клініко-лабораторних показників у динаміці лікування дітей з ураженнями СОПР, асоційованими з АД, визначено клінічне одужання у 27,4%, значне покращення – у 30,1% та незначне покращення - у 23,2% хворих. Розроблено та впроваджено рекомендації для практичного протоколу лікування дітей з БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, асоційованими з АД (IgE<sup>-</sup>), у стадії рецидиву захворювань СОПР та профілактики їх рецидивування під час диспансерного спостереження.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При аналізі даних анамнезу дітей, хворих на atopічний дерматит з клінічними проявами простого рецидивуючого герпесу, багатомірної ексудативної еритеми, герпесасоційованої багатомірної еритеми необхідно визначити стан гігієни порожнини рота, потреби дитини у лікуванні карієсу та його ускладнень, наявність вогнищ хронічної інфекції у ротовій порожнині із потенційною участю пародонтопатогенної мікрофлори (генералізовані захворювання пародонта), ЛОР-органів. Санацію ротової порожнини та виявлених вогнищ інфекції проводити у періоді ремісії.

2. Для визначення точного діагнозу захворювання та верифікації вірусу простого герпесу у дітей з АД із вірогідним розвитком ПРГ і ГА БЕЕ та оцінки загального стану хвороби необхідно використовувати цитологічне дослідження матеріалу з поверхні елементів уражень для визначення наявності характерних клітин герпетичної інфекції. Діагноз доповнює визначення за допомогою ПЛР ДНК ВПГ з поверхні елементів уражень. Імуноферментний метод рекомендовано застосовувати для визначення рецидиву чи первинного прояву захворювання: при рецидиві простого герпесу спостерігається наростання титрів специфічних антитіл класу IgG протягом 2-х тижнів.

3. Рекомендовано проводити диференційний підхід до етіопатогенетичної терапії на основі визначення індексів ІЕПТTh1 і ІЕПТTh2, що дає можливість планувати ефективне лікування в рецидиві захворювання на БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, асоційовані з АД IgE-незалежної форми.

4. Строки диспансерного спостереження дітей з ГА БЕЕ, асоційованої з АД IgE-незалежної форми із обов'язковим відвідуванням стоматолога – терапевта дитячого становлять 1 раз на 3 місяці, ПРГ – 1 раз на 6 місяців та БЕЕ – 1 раз на 9 місяців. Під час диспансерного спостереження необхідно проводити моніторинг клінічних та імунологічних показників. У разі необхідності проводити консультування у лікарів суміжних спеціальностей.

5. У періоді ремісії у форматі диспансерного спостереження дітей з АД та асоційованими з ним захворюваннями СОПР – ПРГ, БЕЕ та ГА БЕЕ, а також дітям диспансерної групи з АД без проявів уражень СОПР проводити професійну гігієну порожнини рота у кожне відвідування за графіком диспансерного спостереження.

6. Для нормалізації стану імунної системи під час рецидиву захворювання СОПР, асоційованого з АД IgE-незалежної форми, до схем лікування доцільно включати препарат Трилумін із комплексною імуномодуючою дією.

7. З метою детоксикаційної терапії дітей з БЕЕ, ПРГ та ГА БЕЕ, асоційованими з atopічним дерматитом IgE-незалежної форми, рекомендовано використання препарату Ентеросгель / Ентеросгель ЕкстраКапс (ентерально) та місцево у вигляді аплікацій та аерозольних зрошень вогнищ ураження та слизової оболонки порожнини рота і губ.

8. Для моніторингу стабільності ремісії та прогнозу рецидиву захворювань СОПР (БЕЕ, ГА БЕЕ та ПРГ), асоційованих з АД IgE-незалежної форми, проводити визначення експресії антимікробних пептидів – LL-37 (кателіцидинів) та HNP 1–3 ( $\alpha$  – дефензинів) – у ротовій рідині дітей під час стоматологічного диспансерного спостереження.



## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адаптована клінічна настанова з діагностики, профілактики та лікування атопічного дерматиту. Код МКХ-10: L20 – Атопічний дерматит / [Л.А.Болотна, В.М.Волкославська, Л.М.Губко та ін.]. – Київ, 2013. – 75 с.
2. Аллергология и иммунология: национальное руководство. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М., «Гэотар-Медиа», 2009. - 656 с.
3. *Андрашко Ю.В.*, Эффективный менеджмент в лечении атопического дерматита у детей: взгляд дерматолога / Ю.В.Андрашко // Здоров'я України. – 2015. – №2 (33) [Тематичний номер «Педіатрія»]. – С. 29
4. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии / Намазова-Баранова Л. С., Баранов А. А., Кубанова А.А., и др. // Вопросы современной педиатрии, 2016. - 15 (3). – С. 279-294.
5. *Банадига Н.В.*, Значення функціонального стану травної системи у перебігу атопічного дерматиту в дітей // Перинатология и педиатрия, 2013. - №4(56). – С.43-46.
6. *Борисова А.М.* Роль системы естественной цитотоксичности в иммунопатогенезе рецидивирующей герпетической инфекции и влияние иммуномодуляторов на клинико-иммунологический статус / А.М.Борисова, А.Б.Алкеева, М.З.Саидов, Б.В.Пинегин, А.Д.Черноусов, Т.Б.Семенова, П.А. Джумиго // Иммунология. - 1991. - № 6. - С. 60-63.
7. *Брагина Е. Е.* Филагрин и кератины в формировании защитного барьера. Обзор / Е. Е. Брагина // Пластическая хирургия и косметология. — 2011. — № 4. – С. 1-8.
8. *Будихина А.С.*, Дефензины – мультифункциональные катионные пептиды человека / А.С. Будихина, Б.В. Пинегин // Иммунология, аллергология, инфектология, 2008. - №2. – С. 31-40
9. *Войно-Ясенецкий М.В.* Биология и патология инфекционных процессов / М.В. Войно-Ясенецкий. - Л.: Медицина, 1981. – 207 с.
10. *Волкославская В.Н.*, Состояние заболеваемости патологией кожи и инфекциями, передающимися половым путем, населения Украины за последнее десятилетие / В.Н. Волкославская, А.Л. Гутнев // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія, 2012. - №1. - С. 19-22.
11. *Волосовець Т.М.*, Попередження рецидивів клінічних проявів запальних захворювань тканин пародонта, асоційованих з персистуючою вірусною інфекцією в порожнині рота у хворих-вірусоносіїв / Т.М. Волосовець // Експериментальна і клінічна медицина.-2008.-№ 4.- С.43-46.

12. Волосовець Т.М. Запальні ураження тканин пародонта, асоційовані з персистуючою герпесвірусною інфекцією, та шляхи оптимізації їх профілактики, патогенетичної терапії та реабілітації [Текст] : автореф. дис. на здоб. наук. ступ. д.м.н.: спец.14.01.22"Стоматологія" / Тетяна Миколаївна Волосовець ; МОЗУ, НМА післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. – К., 2013. – 40с.
13. *Гажва С.И.*, Современные методы лечения заболеваний слизистой оболочки и красной каймы губ / С.И.Гажва, А.В.Дятел, О.С.Надейкина [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/120-16378>
14. *Гевкалюк Н. О.* Антиоксидантно-прооксидантні відношення у крові хворих на ГРВІ дітей із проявами захворювання в порожнині рота / Н. О. Гевкалюк // Медична та клінічна хімія. – 2015. – № 4. – С.91-95.
15. *Григ Н.І.*, Сорбційна терапія у комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонти / Н. І. Григ // Вісник проблем біології і медицини. - 2015. - Вип. 2(4). - С. 300-305.
16. *Гостищева Е.В.*, Клинико-иммунологические особенности течения атопического дерматита у детей / Е.В.Гостищева // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2013. – Т. 13. – №3 (43). – С. 111-114
17. *Гуцин И.С.* Эпидермальный барьер и аллергия. Российский аллергологический журнал. 2007; 2: 3–16.
18. *Денісова М.Т.*, Оптимізація діагностики та лікування хворих з багатоформною ексудативною еритемою, асоційованою з герпесвірусною інфекцією [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.22 / Денісова Мілюся Тімурівна; Держ. установа "Ін-т стоматології та щелеп.-лиц. хірургії Нац. акад. мед. наук України". - Одеса, 2019. - 20с.
19. *Деркач В.В.*, Эффективность базисной терапии и ее влияние на цитокиновый статус детей, больных атопическим дерматитом / В.В.Деркач, Л.М.Матиенко // Фундаментальные исследования. – 2012. – №5. – С. 16-21.
20. Дерматовенерология: Национальное руководство / [Ю.К.Скрипкин, Ю.С.Бутов, Ю.В.Сергеев и др.]; под ред. акад. РАМН Ю.К.Скрипкина, проф. Ю.С.Бутова, проф. О.Л.Иванова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 896 с.
21. Диагностика и лечение атопического дерматита у детей и взрослых: Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии. Американская академия аллергологии и клинической иммунологии. Согласительный отчет «PRACTALL» // Аллергология. – 2006. – №4. – С. 3-11.

22. *Елисютина О.Г.*, Особенности иммунного ответа и роль некоторых цитокинов при атопическом дерматите / О.Г. Елисютина, Е.С.Феденко, М.Н. Болдырева, Г.О. Гудима // Российский аллергологический журнал, 2015. - №1 – С.3-15.
23. *Зайков С.В.*, Нарушения микробиоценоза полости рта и пробиотики / С.В.Зайков // Дельта Дайджест. – 2013. –№1. – С. 1-3.
24. Захворювання слизової оболонки порожнини рота: від теорії до практики / [М.Ю.Антоненко, А.В.Борисенко, О.Ф.Несин та ін.]; під ред. А.В.Борисенка // Довідник лікаря «Стоматолог». – Київ: ТОВ «Бібліотека «Здоров'я України», 2013. – 548 с.
25. *Зуева М.И.*, Мутации R501 X и 2282 del4 гена FLG у больных аллергодерматозами // Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. 2011. - № 947. - С. 93–97.
26. *Искаков А. Ж.* Оценка риска для здоровья населения факторов окружающей среды / А. Ж. Искаков, В. М. Боев, Б. В.Засорин // Гигиена и санитария – 2009. – № 1. – С. 4–9.
27. Исследование уровня циркулирующих цитокинов у больных атопическим дерматитом / Е.Н.Волкова, С.Г.Морозов, М.В.Тарасова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – №2. – С. 26-30.
28. *Ищайкін К.Є.* Сучасні аспекти імунопатогенезу алергодерматозів у дітей // Проблеми екології та медицини, 2012. - Т.16, № 3-4. – С.63-67.
29. *Казмирчук В.Е.* Клиническая иммунология и аллергология с возрастными особенностями: учебник / В.Е.Казмирчук, Л.В.Ковальчук, Д.В.Мальцев. – К.: ВСИ «Медицина», 2012. – 520 с.
30. *Козлова Н.С.* Влияние атопического дерматита на клиническое состояние твердых тканей зубов и адаптационно-компенсаторные свойства ротовой жидкости: Автореф. дис. к. мед. н., Волгоград, 2006. – 37с.
31. *Копчак О.В.*, Патогенетичне обґрунтування нових підходів до лікування генералізованих захворювань пародонту у пацієнтів з ендотеліальною дисфункцією при кардіоваскулярній патології./ О.В.Копчак // Автореферат дис....д.мед.н. , Київ, 2018.- 43 с.
32. *Кривенко Л.С.*, Взаємозв'язок стану прооксидантно-антиоксидантного балансу ротової рідини і хронічного гінгівіту в дітей на тлі атопічних хвороб // Український стоматологічний альманах. 2017. № 2. – С.57-58.
33. *Кулакова Е.В.*, Значение антимикробных пептидов в формировании патологии полости рта у детей с атопическим дерматитом: Автореф. дис. к. мед. н., М.: 2014. – 30с.

34. Кулакова, Е.В. Концентрация кателицидина слюны у детей с атопическим дерматитом / Е.В. Кулакова, В.М. Елизарова, А.Н. Пампура // Сборник трудов VIII научно – практической конференции «Актуальные вопросы детской стоматологии и ортодонтии». - 2012.– С. 40 – 42.
35. Кулакова, Е.В. Эндогенные антимикробные пептиды – факторы неспецифической защиты организма [Е.В. Кулакова, В.М. Елизарова, А.Н. Пампура // Российский стоматологический журнал. - 2012. –№ 6. – С.42-45.
36. Курдиш И. К., Особенности взаимодействия микроорганизмов с высокодисперсным кремнеземом // Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния / И. К. Курдиш, А. А. Чуйко. – К. : Наукова думка, 2003. – С. 153–167.
37. Курченко А. І. Дослідження рівня ІІ-16 крові у хворих на ІgЕ-залежну та ІgЕ-незалежну форми атопічного дерматиту при гострому та хронічному перебігу захворювання / А. І. Курченко // Вісник наукових досліджень. - 2007. - № 1(46). - С. 15-17
38. Курченко, А.І. Атопічний дерматит: характеристика змін системного та локального імунітету [Текст] : дис... д-ра мед. наук: 14.03.08 / Курченко Андрій Ігорович ; Національний медичний ун-т ім. О.О.Богомольця. - К., 2007. - 321 арк.: іл. - арк. 285-321
39. Курченко А. І., Експресія СІА-антигену мононуклеарними клітинами у хворих на хронічні форми атопічного дерматиту / А. І. Курченко // Імунологія та алергологія: наука і практика. - 2013. - № 1. - С. 116-119.
40. Курченко А.И., Иммунофенотипическая картина и цитокиновый профиль периферической крови больных острой и хронической стадии развития атопического дерматита / А.И.Курченко, Г.Н.Дранник // Дерматология. – 2006. – №2. – С. 9-12.
41. Лабораторная диагностика эндогенной интоксикации: Метод. рекомендации / Корюкина И.П. и соавт. – Пермь, - 2005.
42. Левченко Л.Ю., Особливості стану клітинного та гуморального імунітету у хворих на атопічний дерматит / Л.Ю.Левченко, М.В.Микитюк, Н.Л.Куценко, 245 І.П.Кайдашев // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2010. – № 4 (39). – С. 14-20
43. Лимаренко М.П. Ферментопатия как причина кожных проявлений атопии у детей // Здоров'я дитини (Тематичний випуск «Дитяча гастроентерологія»), 2015. - №62. – С. 93-96.

44. Лікування пацієнтів з atopічним дерматитом. Рекомендації Американської академії алергії, астми й імунології (The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, AAAAI), Американської колегії з проблем алергії, астми й імунології (The American College of Allergy, Asthma and Immunology, ACAAI), Об'єднаного комітету з питань алергії, астми й імунології (The Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology), лютий 2013 р. // Дитячий лікар. – 2014. – №2 (31). – С. 58-62.
45. Луцкая И.К. Аллергическая и atopическая реакция кожи и слизистой оболочки полости рта // Современная стоматология, – 2013. – №2. – С. 14–17.
46. Малахова М.Я. Лабораторная диагностика эндогенной интоксикации / Под ред. А.И. Карпищенко. Медицинские лабораторные технологии: Справочник. – СПб., 1999. – Т. 2. – С. 618-647
47. Мальченко Е.Е., Роль филагтрина в развитии хронических заболеваний кожи /Е.Е. Мальченко, О.Б. Немчанинова, В.Н. Максимов //Імунологія та алергологія: наука і практика. 2015. - №3. – С. 45-53.
48. Манина И.В., Иммунопатология и биохимические основы терапии atopических состояний [Электронный ресурс] / И.В.Манина, А.Ю.Сергеев, И.Н.Григорьева, Е.В.Кудрявцева // Лечащий Врач. – 2012. – №4. – Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2012/04/15435389/>
49. Марков И.С. Сравнительный анализ современных методов лабораторной диагностики (ИФА, ПЦР) TORCH-инфекций / И.С. Марков, Е.И. Маркова // Лабораторная диагностика. - 1999. - № 3. - С. 43-47.
50. Марусанов В.Е. Характеристика стадий эндогенной интоксикации / В.Е. Марусанов, В.А. Михайлович, И.А. Деманчская // Эффер.терапия.- 1995.
51. Мачарадзе Д.Ш. Atopический дерматит: новые цели терапии // Вопросы современной педиатрии, 2014. - 13(4). - С.70-73.
52. Мачарадзе Д.Ш. Комплементарная и альтернативная терапия при atopическом дерматите // Вопросы современной педиатрии : научно-практический журнал Союза педиатров России. - 2010. - Том 9 (3) . - С. 70-72.
53. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния / А. А. Чуйко, В. К. Погорельый, А. А. Пентюк [и др.] / под ред А. А. Чуйко. – К.: Наукова думка, 2003. – 415 с.
54. Мельников О.Ф. Дефицит секреторного иммуноглобулина А как компонент оценки и характеристики недостаточности антителообразования / О.Ф. Мельников // Імунологія та алергологія. – 2002. – №2. – С.49.

55. Мельников О.Ф. Імуно-біохімічна характеристика ротоглоткового секрету у хворих на запальні захворювання ЛОР-органів / О.Ф. Мельников, К.М. Веремеєнко, С.В. Тимченко та інш. // Імунологія та алергологія. – 2006. - №2. – С.110.
56. Мельничук Г.М. Сучасні підходи до лікування і вибору медикаментозної терапії при хворобах пародонту / Г.М. Мельничук // Галицький лікарський вісник. – 2004. – № 1. – С. 8–12.
57. Моргуль Е.В., Особенности окислительного стресса и повреждение ДНК у детей с атопическим дерматитом / Е.В. Моргуль, Т.С. Колмакова, О.С. Оксенюк // Журнал фундаментальной медицины и биологии, 2014. - №4. – С. 19-21.
58. Мочульська О.М., Поширеність атопічного дерматиту в дітей, особливості етіології та патогенезу на сучасному етапі / О.М.Мочульська // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2015. – №1. – С. 94-98
59. Нагорная Н.В. Герпесвирусные заболевания как междисциплинарная проблема / Н.В. Нагорная // Новости медицины и фармации. – 2007. – №5 (209). – С.13.
60. Наследственность и атопический дерматит [Электронный ресурс] / Ю. В. Максимова [и др.] // Медицина и образование в Сибири: сетевое научное издание. - 2013. - №6. - Режим доступа: ([http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=1224](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1224)).
61. Ніцак О. В. Адсорбційні властивості суспензії нанодисперсного кремнезему / О. В. Ніцак, І. І. Геращенко, І. С. Чекман // Медична хімія. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 32–35.
62. Ніцак О. В. Розробка нових препаратів на основі нанодисперсного кремнезему для використання у стоматології / О. В. Ніцак, О. О Скібіцька., Л. І. Казак // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2010. – № 3. – С. 27–28.
63. Новиков Д.К. Иммунотерапия, иммунокоррекция и иммуномодуляция / Д.К. Новиков, В.И. Новикова, Ю.В. Сергеев // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2002. - №3. – С.7-12.
64. Обухова О.О. Сравнение эффективности различных схем иммунокоррекции при инфекционно-воспалительных заболеваниях/ О.О.Обухова, А.П. Шванюк, О.М. Горбенко // Иммунология. – 2004. - №1. – С.44-46.
65. Овсянников Д.Ю., Дисбактериоз кишечника у детей: этиология, клиническое значение, диагностические критерии, современные методы коррекции / Д.Ю. Овсянников // Педиатрия. — 2011. — № 2. — С. 10-19.

66. *Орехова Л.Ю.* Клинико-иммунологические и микробиологические параллели в течении хронического генерализованного парадонтита и язвенной болезни желудка / Л.Ю. Орехова // *Стоматология.* - 2006.- № 6.- с. 22-24
67. *Остапко О.І.* Наукове обґрунтування шляхів та методів профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей в регіонах з різним рівнем забруднення довкілля: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.01.22 —Стоматологія / О.І. Остапко. - К., 2011. - 34 с.
68. *Передерий В.Г.* Иммуный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений / В.Г. Передерий, А.М. Земсков, Н.Г. Бычкова, В.М. Земсков.- К.: Здоров'я, 1995. - 221с.
69. *Пинегин Б.В.,* Иммуодефицитные состояния: возможности применения иммуномодуляторов / Б.В.Пинегин, Т.В.Латышев // *Лечащий врач.* -2001.- №3.- С.48-50.
70. *Пинегин БВ,* Роль антимикробного пептида LL – 37 в развитии аутоиммунного процесса при псориазе / БВ Пинегин, ВБ. Пинегин // *Иммунология, аллергология, инфектология.* 2013; № 1: 6-12.
71. *Попова О.І.,* Значення методів імуноферментного аналізу та полімеразної ланцюгової реакції для діагностики герпетичних уражень щелепно-лицевої ділянки / О.І.Попова, С.М. Шувалов // *Вісник стоматології.* - 2004. - № 3. - С. 80-81.
72. *Посібник з лабораторної імунології / Л. Є. Лаповець, Б. Д. Луцик, Г. Б. Лебедь, В. М. Акімова.* – Львів, 2008. – 266 с.
73. *Ревякина В.А.,* Современные аспекты этиологии патогенеза и лечения атопического дерматита у детей / В.А. Ревякина// *Медицинский Совет,* 2008. - №1-2. - С. 47-50.
74. *Регурецька Р.А.* Особливості клінічного перебігу та лікування простого герпесу слизової оболонки порожнини рота та губ у осіб молодого віку : автореф. дис... канд. мед. наук / Р. А. Регурецька; Нац. мед. ун-т ім. О.О.Богомольця. - К., 2008. - 20 с.
75. *Романова Ю.Г.* Влияние снижения активности факторов резистентности ротовой полости на развитие стоматологической патологии у беременных женщин / Ю.Г. Романова // *Вісник стоматології.* - 2000. - №1. - С. 27-29.
76. *Савичук Н.О.* Современные подходы к лечению заболеваний слизистой оболочки полости рта инфекционной природы / Н.О. Савичук // *Современная стоматология.*- 2003.- № 3.- С. 63-69.

77. *Савичук О.В.* Особливості імунної відповіді при хронічному рецидивуючому афтозному стоматиті в умовах експерименту/ *О.В. Савичук // Вісник стоматології.* - 2000. - №4. - С. 12-14.
78. *Самгин М.А.* Простой герпес (дерматологические аспекты) ): рук-во для врачей / *М.А.Самгин, А.А. Халдин– Москва. – Медпресс. – 2002. – 160 с.*
79. *Самойленко А.В.,* Сучасні методи діагностики неспецифічного захисту тканин пародонта в жителів промислового регіону / *А.В. Самойленко, С.В. Павлов, І.В. Возна // Український стоматологічний альманах. 2020. № 2. – 18-22.*
80. *Сергиенко В. И.* Математическая статистика в клинических исследованиях / *В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. – М. : ГЭОТАР–МЕД, 2001. – 256 с.*
81. *Симбирцев А.С.* Цитокиновая система регуляции защитных реакций организма / *А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. - №1. – С.8-11.*
82. *Скрипкин Ю.К.,* Современный взгляд на патогенетическую терапию атопического дерматита / *Ю.К. Скрипкин, А.С. Дворников, Л.С. Круглова, П.А. Скрипкина // Вестник дермат и венеролог., 2006 - №4 – С. 36-39.;*
83. *Смирнова Г.И.* Атопический дерматит и инфекции кожи у детей / *Г.И. Смирнова // Российский педиатрический журнал, 2014. – №2. - С.49-56.*
84. *Смирнова Г.И.* Современные принципы диагностики и лечения осложненных форм атопического дерматита у детей. / *Г.И. Смирнова //Российский педиатрический журнал. 2010; 5: 37–43.*
85. *Смирнова Г.И.* Эффективное лечение атопического дерматита у детей. / *Г.И. Смирнова //Российский педиатрический журнал. 2012; 5: 23–30.*
86. *Снарская Е.С.,* Коррекция эндотоксемии при атопическом дерматите у детей препаратом Лактофильтрум / *Е.С.Снарская // Педиатрия. – 2011.–№2.– С. 36–40.*
87. *Соколова Т.В.,* Этиопатогенетические аспекты экзогенной и эндогенной форм атопического дерматита. Случаи из практики и диагностические ошибки / *Т.В. Соколова, Л.А. Сафонова, Е.В. Панкратова // Клиническая дерматология и венерология, 2015. – №3. - С.76-84.*
88. *Стремчук М.В.,* Профілактика та комплексне лікування атопічного хейліту у дітей різного віку : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 "Стоматологія" / *М.В. Стремчук ; Ужгородський нац. ун-т. - Ужгород, 2016. - 20 с.*
89. *Терещин К.Я.,* Коррекция психоэмоционального и кожного статуса больных некоторыми хроническими дерматозами / *К.Я. Терещин, Н.П. Панюшкина, А.Л. Толоконникова, С.Ф. Воропаев // Дальневосточный медицинский журнал, 2015, №2. – С.56-58.*



90. *Торопова Н.П.*, Атопический дерматит у детей - современные клинико-патогенетические аспекты заболевания и подходы к наружной терапии / Н.П. Торопова, К.Н. Сорокина, Н.К. Левчик // Врач скорой помощи, 2009. - №5. – С.98-105.
91. *Трубка Ю.*, Оцінка впливу генетичних предикторів на ризик розвитку хронічного генералізованого катарального гінгівіту у дітей та формування його фенотипових особливостей / І.О.Трубка, ЗІ Россоха, СП Кир'яченко, НО Савичук, НГ. Горovenko // Укр. мед. часопис. 2018;(3 Т 2):27-30.
92. *Тяжка О.В.*, Особенности гуморального иммунитета у детей з донозологічною алергічно обтяженою спадковістю та при атопічному дерматиті / О.В.Тяжка, Л.О.Левадна, С.Є.Денисова, Л.В.Балко // Современная педиатрия. – 2013. – №8 (56). – С. 128-131.
93. *Халдина М.А.* Герпес-ассоциированная многоформная экссудативная эритема. Клиника, иммунология, диагностика, терапия. Автореф. дис. канд. мед. наук. / Москва. – 2004. - 21с.
94. *Шилова М.А.*, Изменение слизистой оболочки полости рта у детей с атопическим дерматитом / М.А. Шилова, Т.Н. Альховик // Реабилитация в челюстно-лицевой хирургии и стоматологии: сб.тр. Респ.науч.-практ.конф. с междунар.участием «Паринские чтения 2012» (Минск, 3 – 4 мая 2012 г.) / под общ. ред. И.О. Походенько-Чудаковой; редкол.: И.М. Байриков [и др.]. – Минск: Изд.центр БГУ, 2012. – С.381 – 382.
95. *Шматко В.І.* Вміст захисних білків і регуляторних пептидів в ротоглоточному секреті хворих та хронічний пародонтит при наявності супутніх захворюваннях / В.І. Шматко, О.Ф. Мельников // Вісник стоматології. - 2005. - № 2 (Спец.вип.). - С. 115-117.
96. Эндогенные антимикробные пептиды и белки [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://www.rusmedserv.com/files/labdiag/35\\_AMP.pdf](http://www.rusmedserv.com/files/labdiag/35_AMP.pdf) : 368-36
97. A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis. / Esparza-Gordillo J., Weidinger S., Fülster-Holst R et al. // Nat. Genet. 2009; 41: 596–601.
98. *Agarwal SK*, Stress effects on immunity and its application to clinical immunology / SK Agarwal, GD Marshall. Clin and Exp Allergy, (2001). - 31: 25-31.
99. *Akiba.H.*, Skin inflammation during contact hypersensitivity is mediated by early recruitment of CD8+ T, cytotoxic 1 cells inducing keratinocyte apoptosis / H.Akiba., J.Kehren., M.T.Ducluzeau., M.Krasteva., F.Horand., D.Kaiserlian., F.Kaneko. and J.F.Nicolas.//. J. Immunol. 168, -2002. - 3079-3087.

100. *Al Johani KA*, Erythema multiforme and related disorders. / Al Johani KA, Fedele S, Porter SR // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007; 103(5): 642-54. [[PubMed](#)]
101. *Albanesi C*. Keratinocytes in allergic skin diseases. // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2010; 10 (5): 452–6.
102. An IgE-associated polymorphism in STAT6 alters NF- $\kappa$ B binding, STAT6 promoter activity, and mRNA expression / Michaela Schedel, Remo Frei, Christian Bieli, Lisa Cameron, Jerzy Adamski, Roger Lauener, Michael Kabesch // JACI. 2009; 124(3): 583–589.
103. *Arredouani MS*, Analysis of host gene expression changes reveals distinct roles for the cytoplasmic domain of the Epstein-Barr virus receptor/CD21 in B-cell maturation, activation, and initiation of virus infection / MS Arredouani, MK Bhasin, DR Sage, LK Dunn, MB Gill, D Agnani, TA Libermann, JD Fingerroth // J. Virol. – 2014. - Vol. 88. - №10. – P.5559-5577.
104. Association of filaggrin loss-of-function-mutations with atopic dermatitis and asthma in the Early Treatment of the Atopic Child (ETAC) population. / Müller S., Marenholz I., Lee Y.A., Sengler C., Zitnik S.E., Griffioen R.W. et al. // Pediatr Allergy Immunol. 2009; 20 (4): 358–61.
105. Association of polymorphisms in genes encoding IL-4, IL-13 and their receptors with atopic dermatitis in a Korean population / Namkung JH, Lee JE, Kim E, et al. // Exp Dermatol. 2011; 20(11): 915-919.
106. Atopic dermatitis and early childhood caries: Results of the GUSTO study / Kalhan TA, Loo EXL, Kalhan AC, et al. // J Allergy Clin Immunol. 2017;139(6): 2000-2003.
107. Atopic dermatitis in adults: clinical and epidemiological considerations/ Orfali R.L., Shimizu M.M., Takaoka R., Zaniboni M.C., Ishizaki A.S., Costa A.A . et al. //Rev. Assoc. Med. Bras. 2013; 59 (3):270–5.
108. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. / Furue M, Chiba T, Tsuji G, et al. // Allergol Int. 2017; 66(3) :398-403.
109. Atopic eczema: Its impact on the family and financial cost. / Su J.C., Kemp A.S., Varigos G.A. et al. // Arch. Dis. Child. 1997; 76 (2): 159–62.
110. *Ballardini, N*. Enhanced expression of the antimicrobial peptide LL-37 in lesional skin of adults with atopic eczema / N. Ballardini, C. Johansson, G. Lilja // British Journal of Dermatology. - 2009. - №. 161. - P. 40–47.
111. *Barlow, P.G*. The human cationic host defense peptide LL-37 mediates contrasting effects on apoptotic pathways in different primary cells of the innate immune

- system[G. Barlow, Li Y., T.S. Wilkinson // *J Leukocyte Biol.* - 2006. - №. 80. - P. 509–520.
112. *Bath-Hextall FJ*, Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review / FJ Bath-Hextall, AJ Birnie, JC Ravenscroft, HC. Williams // *Br J Dermatol.* 2011;164(1):228-235.
  113. *Benedetto A. De*, Skin barrier disruption - a requirement for allergen sensitization? / A. De Benedetto, A. Kubo, L. Beck // *J. Invest. Dermatol.* 2012; 132 (3): 949–963.
  114. *Bénédicte Fournier*, The function of TLR2 during staphylococcal diseases // *Front Cell Infect Microbiol.* 2012; 2: 167.
  115. *Ben-Gashir M.A.*, Quality of life and disease severity are correlated in children with atopic dermatitis. / Ben-Gashir M.A., Seed P.T., Hay R.J. // *Br. J. Dermatol.* 2004; 150: 284–90.
  116. *Bergstrom K.G.* Truth or fiction: risk factors for childhood atopic dermatitis. // *J. Drugs Dermatol.* 2012; 11 (1): 126–8.
  117. *Beverly, A. Dale* Antimicrobial Peptides in the Oral Environment: Expression and Function in Health and Disease / A. Dale Beverly, L. Page Fredericks // *Current Issues in Molecular Biology* . - 2005. - № 7- P. 119–134
  118. *Bieber T.* How to Define Atopic Dermatitis? // *Dermatol Clin.*, 2017; 35(3): 275-281.
  119. *Bieber Th.* Mechanisms of disease. Atopic dermatitis. // *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (3): 1483–94.
  120. *Beyer K*, Milk-induced urticaria is associated with the expansion of T-cells expressing cutaneous lymphocyte antigen / K Beyer, RC Castro, Ha. Sampson // *J allergy clin immunol.*, 2002; 109(4): 688-93.
  121. *Bouzari, N.* Defense of the skin with LL-37 / N. Bouzari, N. Kim, R.S. Kirsner // *J Invest Dermatol.* - 2009. - № 129. - P. 814
  122. *Brenninkmeijer EE*, / Brenninkmeijer EE, Schram ME, Leeflang MM, Bos JD, Spuls PI. //Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2008 Apr. 158(4):754-65. [Medline].
  123. *Brown SJ.*, Filaggrin null mutations and childhood atopic eczema: a population-based case-control study/ Brown SJ., Relton CL., Liao H. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121 (4): 940–946.
  124. *Brown SJ.*,. One remarkable molecule: filaggrin / Brown SJ., McLean WH. // *J. Invest. Dermatol.* 2012; 132: 751–762.
  125. *Campbell, J.J* Chemokines in tissue-specific and microenvironment-specific lymphocyte homing / J.J. Campbell, E.C. Butcher // *Curr Opin Immunol.* - 2000.- № 12. - P. 336–341.

126. *Chang YS*, Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: acute ocular manifestations, causes, and management. / Chang YS, Huang FC, Tseng SH, Hsu CK, Ho CL, Sheu HM. // *Cornea*. 2007;26(2):123–9. [[PubMed](#)]
127. *Chou J.S.*, Predictors of clinical success in a multidisciplinary model of atopic dermatitis treatment. / Chou J.S., LeBovidge J., Timmons K. // *Allergy Asthma Proc*. 2011; 32 (5): 377–83.
128. *Cohen P.R.* Herpes simplex virus-induced recurrent erythema multiforme / P.R. Cohen // *J. Gt. Houst. Dent. Soc.* – 1995. – Vol. 66, N 9. – P. 17-18.
129. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. / Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., Zhao Y., Liao H., Lee S.P. et // *Nat. Genet*. 2006; 38: 441–6.
130. Cookson , W. The immunogenetics of asthma and eczema: a new focus on the epithelium / W. Cookson // *Nat Rev Immunol*. - 2004. - № 4.- P. 978–988.
131. *Doss Mona*, Human defensins and LL-37 in mucosal immunity/ Mona Doss, Mithell R. White, Tesfaldet Tecele et al // *Journal of Leukocyte Biology*. - 2010 - №1 – p.231-245.
132. Dual Factors May Be Necessary for Development of Atopic March in Early Infancy / Shoichiro Taniuch, Kazuhiko Soejima, Yasuko Hatano, et al. // *J Nippon Med Sch*. 2018; 85: 2-10.
133. *Eichenfield L.F.*, Atopic dermatitis: epidemiology and pathogenesis update. / L.F. Eichenfield, C.N. Ellis, Mancini A.J., Paller A.S., Simpson E.L. // *Semin. Cutan. Med. Surg*. 2012; 31 (3, Suppl.): 3–5.
134. *Eigenmann P.A.*, Skin barrier defects in atopic dermatitis: new treatments? / Eigenmann P.A., Hauser C., Brügggen M.C. // *Rev. Med. Suisse*. 2011; 7 (321):2453–6.
135. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. / Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, et al. // *J Invest Dermatol*. 2009;129(8):1892-908.
136. Evaluation of psychosomatic status for patients with atopic dermatitis and cognitive-behavioral therapy for psychosomatic patients / Maki Ozawa, Ikuko Numata, Yoshiko Kagimoto, et al. // *J-STAGE*, 2013;12: 63-71.
137. Expression and activity of {beta}-defensins and LL-37 in the developing human lung / T. D. Starner, B. Agerberth, G.H. Gudmundsson et al // *Journal of Immunology*. – 2005. – №174 (3). - P. 1608 - 1615.
138. Expression of Cathelicidin in Human Salivary Glands / Woo Jeong-Su, Ji Yong Jeong, You Jin Hwang et al // *Otolaryngology Head & Neck Surgery*. - 2003. - №126. –P. 211-214].

139. *Hanifin J. M*, Diagnostic features of atopic eczema / Hanifin J. M, Rajka G // Acta Dermatol. Venereol. (Stockh) –1980. –Vol.92, –P. 44–47.
140. FCεRI Gene Promoter Polymorphisms and Total IgE Levels in Susceptibility to Atopic Dermatitis in Korea / Kui Young Park, Mi Kyung Park, Eun Joo Kim, et al. // J Korean Med Sci. 2011; 26(7): 870–874.
141. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases / Alan D. et al // New England. J. of medicine. 2011; 6: 430-435.
142. Filaggrin mutations in a Western Siberian population and their association with atopic dermatitis in Children / Komova EG, Shintyapina AB, Makarova SI, et al. // Genetic testing and molecular biomarkers J. 2014; 18(12): 791- 796.
143. *Ferrandiz-Pulido C*, A review of causes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children / C Ferrandiz-Pulido, V.Garcia-Patos // Arch. Dis. Child. – 2013. - Vol.98. - № 12. – P.998-1003.
144. Food Allergy: Molecular Basis and Clinical Practice / Ebisawa M, Ballmer-Weber BK, Vieths S, et al. // Chem Immunol Allergy, 2015; vol 101: 181-190.
145. *Frimat P*, Atopic dermatitis: professional orientation / Frimat P, Boughattas W, Even D. // Eur J Dermatol., 2015; 25(1): 3-6.
146. *Fulton, C*. Expression of natural peptide antibiotics in human skin / C. Fulton, G.M. Anderson, M. Zasloff // Lancet. - 1997.- № 350.- P. 1750– 1751.
147. *Fulton, C*., Expression of natural peptide antibiotics in human skin / C. Fulton, G.M. Anderson, M. Zasloff // Lancet. - 1997.- № 350.- P. 1750– 1751.
148. *Gambichler, T*. Differential mRNA expression of antimicrobial peptides and proteins in atopic dermatitis as compared to psoriasis vulgaris and healthy skin / T. Gambichler, M. Skrygan, N.S. Tomi // Int Arch Allergy Immunol. - 2008. - № 147. - P. 17–24.
149. *Ganz, T*. Antimicrobial polypeptides /Tomas Ganz // Journal of Leukocyte Biology. – 2004. - №75. – P. 34-38.
150. Gene Polymorphism of Interleukin-4, Interleukin-4 Receptor and STAT6 in Children with Atopic Dermatitis in Taif, Saudi Arabia / Hussein YM, Alzahrani SS, Alharthi AA, et al. // Immunol Invest. 2016; 45(3): 223-34.
151. Genetic variants in thymic stromal lymphopoietin are associated with atopic dermatitis and eczema herpeticum. / Gao P.S., Rafaels N.M., Mu D. et al. // Allergy Clin. Immunol. 2010; 125 (6): 1403–7.
152. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis), part I / J.Ring, A.Alomar, T.Bieber [et al.] // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2012. – Vol. 26. – P. 1045-1060.

153. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis), part II / J.Ring, A.Alomar, T.Bieber [et al.] // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2012. – Vol. 26. – P. 1176-1193
154. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches [Электронный ресурс] / R.Sidbury, W.L.Tom, J.N.Berger [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 2014. – Режим доступа: <file:///D:/Downloads/Web/AD-part-4.pdf>
155. *Gutowska-Owsiak D.*, Cytokine regulation of the epidermal barrier. / Gutowska-Owsiak D., Ogg G.S. // Clin. Exp. Allergy. 2013; 43 (6): 586–98.
156. *Hänel K.H.*, Cytokines and the skin barrier. / Hänel K.H., Cornelissen C., Lüscher B., Baron J.M. // Int. J. Mol. Sci. 2013; 14 (4): 6720–45.
157. *Hanifin J.M.*, Newer concepts of atopic dermatitis. / Hanifin J.M., Lobitz W.C. // Arch.Dermatol. 1977; 113: 663–70.
158. *Harder, J.* Isolation and characterization of human beta -defensin-3, a novel human inducible peptide antibiotic / J. Harder, J. Bartels, E. Christophers // J Biol Chem. - 2001. - № 276. - P. 5707–5713.
159. *Harskamp CT*, Immunology of atopic dermatitis: novel insights into mechanisms and immunomodulatory therapies / Harskamp CT, Armstrong AW. // Semin Cutan Med Surg. 2013; 32: 132–139.
160. *Hata, T.R.* Antimicrobial Peptides, Skin Infections and Atopic Dermatitis / T.R. Hata., R.L. Gallo // Semin Cutan Med Surg. - 2008. - № 27. - P. 144– 150.
161. *Heimall J.*, Filaggrin mutations and atopy: consequences for future therapeutics. / Heimall J., Spergel J.M. // Expert Rev. Clin. Immunol. 2012; 8 (2):189–97.
162. *Henzler Wildman, K.A.* Mechanism of lipid bilayer disruption by the human antimicrobial peptide, LL-37 / K.A. Henzler Wildman, D.K. Lee, A. Ramamoorthy // Biochemistry. - 2003. - № 42. - P. 6545–6558.
163. *Heratizadeh A*, Food allergy and atopic dermatitis: how are they connected? / A Heratizadeh, K Wichmann, T. Werfel // Curr Allergy Asthma Rep., 2011;11:284–291.
164. *Hiragun T*, Sweat allergy: Extrinsic or intrinsic? / T Hiragun, M Hiragun, K Ishii, T Kan, M. Hide // J Dermatol Sci. 2017;87(1):3-9.
165. *Hiroshima Y.*, Shosaikoto increases calprotectin expression in human oral epithelial cells/ Y. Hiroshima, M. Bando, M. Kataoka et al // Journal of Periodontal Research.- 2010.- № 45. - P. 79–86.
166. *Homey, B.* Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation / B. Homey, M. Steinhoff, T. Ruzicka // J Allergy Clin Immunol. - 2006. № 118. - P. 178– 189.

167. *Hovnanian A.* Netherton syndrome: skin inflammation and allergy by loss of protease inhibition // *Cell Tissue Res.* 2013; 351(2): 289-300.
168. *Havard, J.* Peptide Antimicrobial Agents / Havard Jenssen, Pamela Hamill // *Clinical Microbiology Reviews.* - 2006. - № 7. - P. 491–511.
169. *Howell, M.D.* Cytokine milieu of atopic dermatitis skin subverts the innate immune response to vaccinia virus / M.D. Howell, R.L. Gallo, M. Boguniewicz // *Immunity.* - 2006. - № 24. - P. 341–348.
170. Ig E responses to exogenous and endogenous allergens in atopic dermatitis patients under long-term systemic cyclosporine A treatment / S.Lucae, P.SchmidGrendelmeier, B.Wüthrich [et al.] // *Allergy. European Journal of allergy and clinical immunology.* - 2015. – Режим доступа: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.12711/epdf>
171. In vitro assessment of antimicrobial peptides as potential agents against several oral bacteria/ H. Altman, D. Steinberg, Y. Porat et al // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.*- 2006 -№ 5.-p. 198–201.
172. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies / Ellis C., Luger T., Abeck D. et al. // *Br. J. Dermatology,* 2003;148 (63): 3–10.
173. Investigation of cytokine levels and their association with SCORAD index in adults with acute atopic dermatitis / E.Vakirlis, E.Lazaridou, T.G.Tzellos [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2011. – Vol. 25. – P. 409-416.
174. *Irvine A.D.*, Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases / Irvine A.D., Mclean W.H., Leung D.Y // *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1315-1327.
175. *Jariwala S.P.*, The role of thymic stromal lymphopoietin in the immunopathogenesis of atopic dermatitis./ Jariwala S.P., Abrams E., Benson A., Fodeman J., Zheng T. // *Clin. Exp. Allergy.* 2011; 41 (11): 1515–20.
176. *Johansson, J.* Conformation-dependent antibacterial activity of the naturally occurring human peptide LL-37 / J. Johansson, G.H. Gudmundsson, M.E. Rottenberg // *J Biol Chem.* - 1998. - № 273. - P. 3718–3724
177. *Jungersted J. M.*, Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema / J. M. Jungersted, H. Scheer, M. Mempel // *Allergy.* 2010; 65: 911–918.
178. *Kabashima K.*, New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity / K.Kabashima // *J.Dermatol. Science.* – 2013. – Vol. 70. – P. 3-11.
179. *Kasraie S.*, Role of macrophages in the pathogenesis of atopic dermatitis. / Kasraie S., Werfel T. // *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 942375.

180. *Kats J.*, Herpes-simplex-virus-associated erythema multiforme-a clinical therapeutic dilemma / J. Kats, A., Livneh J., Shemer Y. // *Danon Pediatr-Dent* .- 2009. - 21(6)-p.359-362.
181. *Kendall A.C.*, Bioactive lipid mediators in skin inflammation and immunity. / Kendall A.C., Nicolaou A. // *Prog. Lipid Res.* 2013; 52 (1): 141–64.
182. *Kimura H.*, Detection and direct typing of herpes simplex virus by polymerase chain reaction / H.Kimura, M.Shibata, Y.Kuzushima, T. Morishima // *Med. Microbiol. Immunol.* – 2006. – Vol. 179. – P. 177–184.
183. *Kircik L.H.*, Nonsteroidal treatment of atopic dermatitis in pediatric patients with a ceramide-dominant topical emulsion formulated with an optimized ratio of physiological lipids. / Kircik L.H., Del Rosso J.Q. // *J. Clin. Aesthet Dermatol.* 2011; 4 (12): 25–31.
184. *Kita H.*, Eosinophils: multifunctional and distinctive properties. // *Int.Arch. Allergy Immunol.* 2013; 161 (Suppl. 2): 3–9.
185. *Knor T.*, Stratum corneum hydration and skin surface pH in patients with atopic dermatitis / Knor T, Meholjić-Fetahović A, Mehmedagić A. // *Acta Dermatovenerol Croat.* 2011;19(4):242-247.
186. *Kokuba H.*, Herpes-simplex-virus-associated erythema multiform lesions are associated with HSV specific T-cell respons. / H. Kokuba, S. Imafuku, S. Huang, L. Aurelian // *Brit-J- Dermatol.* 1998.vol. 138(6)p.952-964
187. *Kong H.H.*, Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. / Kong H.H., Oh J., Deming C. // *Genome Res.* 2012; 22 (5): 850–9.
188. *Kubo A.*, Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. / Kubo A., Nagao K., Amagai M. // *J. Clin. Invest.* 2012; 122(2): 440–7.
189. *Lam J.*, Erythema multiforme associated with varicella / Lam J., Ulloa-Gutiérrez R. // *An. Pediatr. (Barc).* 2008. – Vol. 69(3). – P. 281-282.
190. *Lamoreux MR*, Erythema multiforme. / Lamoreux MR, Sternbach MR, Hsu WT. // *Am Fam Physician* 2006;74 (11): 1883-88. [[PubMed](#)]
191. *Levin J.*, Atopic dermatitis and the stratum corneum: part 1: the role of filaggrin in the stratum corneum barrier and atopic skin / J Levin, SF Friedlander, JQ Del Rosso. // *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013; 6(10):16-22.
192. *Liu F.T.*, IgE, mast cells, and eosinophils in atopic dermatitis. / Liu F.T., Goodarzi H., Chen H.Y.//*Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2013; 41 (3): 298–310.



193. *Liu, A.Y.* Human beta-defensin-2 production in keratinocytes is regulated by interleukin-1, bacteria, and the state of differentiation / A.Y. Liu, D. Destoumieux, A.V. Wong // *J Invest Dermatol.* - 2002. - № 118. - P. 275–281.
194. *Mathews M.*, Production of b-Defensin Antimicrobial Peptides by the Oral Mucosa and Salivary Glands / Michael Mathews, Hong Peng Jia, Janet M. Guthmiller et al // *Infection and Immunity.* – 1999 - №6 – P.2740-2745.
195. *McAleer MA*, The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease./ McAleer MA, Irvine AD. // *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131 (2): 280–91.
196. *Miajlovic H.*, Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by *Staphylococcus aureus* / H. Miajlovic, P. P. Fallon, A. D. Irvine, T. J. Foster // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010;126 (6): 1184–1190.
197. *Molnar I.* Arthritis associated with recurrent erythema multiforme responding to oral acyclovir / I. Molnar, M. Matulis // *Clin. Rheumatol.* – 2002. – Vol. 21, N 5. – P. 415-417.
198. *Morishita, Y.* Possible influences of *Staphylococcus aureus* on atopic dermatitis — the colonizing features and the effects of staphylococcal enterotoxins / Y. Morishita, J Tada., A. Sato // *Clin Exp Allergy.* - 1999. - № 29. - P. 1110-1117.
199. Neutral cysteine protease bleomycin hydrolase is essential for the breakdown of deiminated filaggrin into amino acids. / Y. Kamata, A. Taniguchi, M Yamamoto. et al. // *J Biol Chem* 2009; 284(19): 12829-12836.
200. *Nomura, I.* Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes / I. Nomura, E. Goleva, M.D. Howell // *J Immunol.* - 2013. - № 171. - P. 3262–3269
201. *Nonnenmacher C*, Microbiological characteristics of subgingival microbiota in adult periodontitis, localized juvenile periodontitis and rapidly progressive periodontitis subjects./ C Nonnenmacher, Mutters R, Jacoby LFd // *Clinical Microbiology and Infection.* 2001 Apr;7(4):213-7.
202. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood / JN Barker, CN Palmer, Y Zhao, et al.// *J Invest Dermatol.* 2007; 127(3): 564-567.
203. *Ober C.*, The genetics of asthma and allergic disease: a 21st.century perspective. / Ober C., Yao T.C. // *Immunol. Rev.* 2011; 242 (1): 10–30.
204. *Onishi I.* Erythema multiforme after resolution of herpes zoster by acyclovir / I. Onishi, S. Kishimoto // *Eur. J. Dermatol.* – 2002. – Vol. 12, N 4. – P. 370-372.
205. *Ong, P.Y.* Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis / P.Y. Ong, T. Ohtake, C. Brandt // *N Engl J Med.* - 2002. № 347. - P. 1151–1160.

206. *Osawa R.*, Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders / *Osawa R., Akiyama M., Shimizu H.* // *Allergol. Int.* 2011; 60: 1–9.
207. *Osterne RL*, Management of erythema multiforme associated with recurrent herpes infection : a case report. / *RL Osterne, RG Matos Brito, IA Pacheco, AP Alves, FB.Sousa* // *J Can Dent Assoc.* 2009; 75(8): 597-601. [[PubMed](#)]
208. *Ou L.S.*, Cellular aspects of atopic dermatitis. / *Ou L.S., Huang J.L* // *Clin. Rev.Allergy Immunol.* 2007; 33 (3): 191–8.
209. *Oyoshi M.K.*, Cellular and molecular mechanisms in atopic dermatitis. / *Oyoshi M.K., He R., Kumar L., Yoon J., Geha R.S.* // *Adv. Immunol.* 2009; 102 (1): 135–226.
210. *Paternoster L.*, Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis. / *Paternoster L., Standl M., Chen C.M., Ramasamy A., Bønnelykke K., Duijts L.* // *Nat. Genet.* 2011; 44 (2): 187–92. DOI: 10.1038/ng.1017.
211. *Patini R, Staderini E, Lajolo C, Lopetuso L, Mohammed H, Rimondini L, et al.* Relationship between oral microbiota and periodontal disease: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018 09;22(18):5775-88.
212. *Patrick M. Brunner*, The Immunology of AD and its Reversibility with Broad Spectrum and Targeted Therapies / *Patrick M. Brunner, Emma Guttman-Yassky, Donald Y. M. Leung* // *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139(4): 65–76.
213. *Pavlova O.V.* New aspects of pathogenesis of atopic dermatitis: psycho-neuro-immunological interactions // *Bulletin of dermatology and venereology.* 2009;1: 38- 41.
214. Poor oral health conditions and cognitive decline: Studies in humans and rats / *Shuang Zhang, Fengchun Yang, Zezheng Wang, et al* // 2020 Jul 2;15(7):e0234659. DOI: 10.1371/journal.pone.0234659. e Collection 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32614834/>
215. *Popova C.*, Microbiology of Periodontal Diseases. / *Popova C, Dosseva-Panova V, Panov V.* // *A Review. Biotechnology & Biotechnological Equipment.* 2013 Jan;27(3):3754-9.
216. Production of b-Defensin Antimicrobial Peptides by the Oral Mucosa and Salivary Glands / *Michael Mathews, Hong Peng Jia, Janet M. Guthmiller et al* // *Infection and Immunity.* – 2019 - №6 – P.2740-2745.
217. *Rahman MR*, Herpes associated erythema multiforme: a case report / *MR Rahman, R Shahriar, SR Afroze, MM Khan, KN Uddin, MN Islam* // *Birdem Med J* 2017; 7(1): 72-75 [[PubMed](#)]
218. *Rahman S.*, The pathology and immunology of atopic dermatitis. / *Rahman S., Collins M., Williams C.M., Ma H.L.* // *Inflamm. Allergy Drug Targets.* 2011; 10 (6): 486–96.

219. *Randal Eckert* , Targeted Killing of *Streptococcus mutans* by a Pheromone-Guided –Smart|| Antimicrobial Peptide / Randal Eckert, Jian He, Daniel K. et al //Antimicrobial Agents and Chemotherapy. - 2006.- № 12. - P. 3651–3657].
220. *Rui He*, Geha Thymic stromal lymphopoietin / Rui He, Raif S. // Ann N Y Acad Sci. 2010; 1183: 13–24.
221. *Rooney JF*, / JF Rooney, SE Straus, ML Mannix, CR Wohlenberg, DW Alling, JA Dumois // Oral acyclovir to suppress frequently recurrent herpes labialis: A double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 1993;118:268–72. [[PubMed](#)]
222. Saliva Enables the Antimicrobial Activity of LL-37 in the Presence of Proteases of *Porphyromonas gingivalis* / Michal Gutner, Stella Chaushu, Daniela Balter et al // Infection and Immunity.- 2009 - №12 – P.5558-5563.
223. *Savilahti E.M.*, Intestinal defensin secretion in infancy is associated with the emergence of sensitization and atopic dermatitis. / Savilahti E.M., Kukkonen A.K., Haahtela T. //Clin. Exp. Allergy. 2012; 42 (3): 405–11.
224. *Schauber J*, Antimicrobial peptides and the skin immune defense system / Schaubert J, Gallo RL // J Allergy Clin Immunol. 2009;124(3 ): 2646-2654.
225. *Schauber, J*. Expanding the roles of antimicrobial peptides in skin: alarming and arming keratinocytes / J. Schaubert, R.L. Gallo // J Invest Dermatol. - 2007. -№ 127. - P. 510-512.
226. *Scheinmann P.*, Allergic march in children, from rhinitis to asthma: management, indication of immunotherapy. / Scheinmann P., Pham Thi N., Karila C. // Arch. Pediatr. 2012; 19 (3): 330–4.
227. Schitteck, B. Dermcidin: a novel human antibiotic peptide secreted by sweat glands / B. Schitteck, R. Hipfel, B. Sauer // Nat Immunol. - 2001. - № 2. – P. 1133–1137.
228. *Selene K. Bantz*, The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma / Selene K. Bantz, Zhou Zhu, Tao Zheng // J Clin Cell Immunol. 2014; 5(2): 1-16.
229. *Sieprawska-Lupa, M.* Degradation of human antimicrobial peptide LL-37 by *Staphylococcus aureus*-derived proteinases / M. Sieprawska-Lupa, P. Mydel, K. Krawczyk // Antimicrob Agents Chemother. 2004. - № 48. - P. 4673– 4679
230. *Simpson E.L.*, Current issues in atopic comorbidities and preventing the atopic march. / Simpson E.L., Eichenfield L.F., Ellis C.N., Mancini A.J., Paller A.S. // Semin. Cutan Med. Surg. 2012; 31 (3, Suppl.): 6–9.
231. *Spergel J.M.* Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. / *Spergel J.M.* //Immunol. Allergy Clin. N. Am. 2010; 30 (3): 269–80.

232. *Takeuchi Y.L.*, Atopic dermatitis in children: general principles of management. / Takeuchi Y.L., Christen-Zaech S. // *Rev. Med. Suisse*. 2013; 9 (380):712–7.
233. *Tamari M.*, Genome-wide association studies of allergic diseases. / Tamari M., Tanaka S., Hirota T. // *Allergol. Int.* 2013; 62 (1): 21–8.
234. *Taylor A. Banks*, Filaggrin mutations as an archetype for understanding the pathophysiology of atopic dermatitis / Taylor A. Banks, Satyen M. Gada // *JAAD*, 2014; 71(3): 592-593.
235. The 3'-UTR AACCins5874 in the stratum corneum chymotryptic enzyme gene (SCCE/KLK7) associated with atopic dermatitis; causes an increased mRNA expression without altering its stability / Vasilopoulos Y, Sharaf N, di Giovine F, et al. // *J Dermatol Sci*. 2011; 61(2): 131-133.
236. *Thomas B.* A comparative evaluation of antioxidant enzymes and selenium in the serum of periodontitis patients with diabetes mellitus type 2 / B. Thomas, A. Ramesh, S. Suresh // *Contemp. Clin. Dent.* – 2013. - №4. – C.176–180.
237. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in the horny layer of patients with atopic dermatitis. / Sano Y., Masuda K., Tamagawa-Mineoka R., Matsunaka H., Murakami Y., Yamashita R. et al. // *Clin Exp Immunol*. 2013; 171 (3): 330–7.
238. *Tissa R.*, Antimicrobial Peptides, Skin Infections and Atopic Dermatitis/ Tissa R. Hata, Richard L. Gallo // *NIH Public Access Author Manuscript*. – 2008. - № 27(2). – P.144-150
239. Type 2 helper T-cell cytokines induce morphologic and molecular characteristics of atopic dermatitis in human skin equivalent. / Kamsteeg M., Bergers M., de Boer R., et al. // *Am. J. Pathol*. 2011; 178 (5): 2091–9.
240. *Turnbull N*, Persistent erythema multiforme associated with Epstein-Barr virus infection / Turnbull N, Hawkins D, Atkins M, Francis N, Roberts N. // *Clin. Exp. Dermatol.* - 2014. - Vol.39(2). – P.154-157.
241. *Waggoner-Fountain L.A.*, Herpes simplex virus / L.A.Waggoner-Fountain, L.B. Grossman // *Pediatr. Rev.* 2004.-25 (3).-P. 86-93.
242. Water-Holding and Transport Properties of Skin Stratum Corneum of Infants and Toddlers Are Different from Those of Adults: Studies in Three Geographical Regions and Four Ethnic Groups / Mack MC, Chu MR, Tierney NK, et al.// *Pediatr Dermatol*. 2016; 33(3): 275-82.
243. *Werfel T*, Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis / Werfel T, Allam JP, Biedermann T // *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138: 336–49.

244. *Williams H.C.*, Epidemiology of human atopic dermatitis – seven areas of notable progress and seven areas of notable ignorance. *Vet. Dermatol.* 2013; 24 (1): 3–9.
245. *Wolf R.*, Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of atopic dermatitis. / *Wolf R., Wolf D.* // *Clin. Dermatol.* 2012; 30 (3): 329–34.
246. *Yamanaka K.*, The role of cytokines/chemokines in the pathogenesis of atopic dermatitis. / *Yamanaka K., Mizutani H.* // *Curr. Probl. Dermatol.* 2011; 41:80–92.
247. *Yamasaki, K.* Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin / *K. Yamasaki, J. Schaubert, A. Coda* // *FASEB J.* - 2006. - № 20. - P. 2068–2080.
248. *Zanetti, Margherita.* Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity / *Margherita Zanetti* // *Journal of Leukocyte Biology.* - № 75. - 2004. – P.39-48.
249. *Zhao, C.* Widespread expression of beta-defensin hBD-1 in human secretory glands and epithelial cells / *C. Zhao, I. Wang, R.I. Lehrer* // *FEBS Lett.* - 2016. - № 396. - P. 319–322

## ДОДАТКИ

## Додаток 1

## Анкета досліджуваної дитини з atopічним дерматитом

ПІБ \_\_\_\_\_

Вік \_\_\_\_\_ Стать \_\_\_\_\_

Адреса \_\_\_\_\_ тел. \_\_\_\_\_

Стаж захворювання на АД \_\_\_\_\_

Стаж дебюту проявів уражень на СОПР \_\_\_\_\_

Дата появи первинних висипань \_\_\_\_\_ День висипання \_\_\_\_\_

Частота рецидивів на рік \_\_\_\_\_ Тривалість рецидивів \_\_\_\_\_

Діагноз АД \_\_\_\_\_ форма \_\_\_\_\_ ступінь за SCORAD \_\_\_\_\_ IgE+  IgE-

**Причинний фактор виникнення захворювання чи рецидиву:**

Стрес \_\_\_\_\_ Переохолодження \_\_\_\_\_ Перегрівання \_\_\_\_\_ Загострення АД \_\_\_\_\_

Соматичні захворювання \_\_\_\_\_

Загострення герпесу \_\_\_\_\_ Прояви БЕЕ \_\_\_\_\_

Загострення пародонтиту/гінгівіту \_\_\_\_\_

Прийом ліків (вказати) \_\_\_\_\_

Захворювання (ГРЗ, грип, тонзиліт тощо) \_\_\_\_\_

Захворювання ШКТ \_\_\_\_\_

Інші \_\_\_\_\_

**Перелік загальних симптомів:**

Підвищення температури \_\_\_\_\_ Слабкість \_\_\_\_\_

Головний біль \_\_\_\_\_ Озноб \_\_\_\_\_ Інше \_\_\_\_\_

**Перелік місцевих симптомів:**

Біль \_\_\_\_\_ Свербіж \_\_\_\_\_ Печіння \_\_\_\_\_

**Ступінь тяжкості перебігу уражень СОПР та губ:**

Легкий \_\_\_\_\_ Середній \_\_\_\_\_ Тяжкий \_\_\_\_\_

**Характеристика ділянки ураження:**

Область висипання \_\_\_\_\_

Локалізація висипань \_\_\_\_\_ Кількість висипань (підсипання) \_\_\_\_\_

Обсяг ураження \_\_\_\_\_

**Супутні захворювання органів і систем:**

ШКТ \_\_\_\_\_ ЛОР \_\_\_\_\_

Органи дихання \_\_\_\_\_

Інші \_\_\_\_\_

Спадковість \_\_\_\_\_

**Обстеження порожнини рота:**

Зубна формула \_\_\_\_\_

Прикус \_\_\_\_\_

Наявність незнімних /знімних ортодонтичних конструкцій \_\_\_\_\_

Стан СОПР \_\_\_\_\_

Стан пародонта \_\_\_\_\_

Індекс гігієни (OHIS) \_\_\_\_\_

Лікування, що проводилося раніше: \_\_\_\_\_

**Попередній діагноз** \_\_\_\_\_

**Лікування:**

Загальне \_\_\_\_\_ Місцеве \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Завідувач стоматологічним  
відділенням  
філії №6 КНП  
«Консультативно-діагностичний  
центр» Шевченківського р-ну м. Києва  
Потапенко Л.М.



« 22 » вересня 2020 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:**
2. **Ким та коли запропонований:** кафедра стоматології ІПО НМУ імені О.О. Богомольця, Славінська В.В.
3. **Джерело інформації:** «Динаміка фонових рівнів сироваткових цитокінів у дітей, хворих на atopічний дерматит з супутньою патологією СОПР в процесі оптимізованої комплексної терапії», опубл. «Імунологія та алергологія: наука і практика», №1. 2020, С.32 -38.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** стоматологічне відділення філії №6 КНП « Консультативно — діагностичний центр» Шевченківського району м.Києва
5. **Термін впровадження:** 15.09. 2017-08.09. 2020 р.
6. **Форма впровадження:** у лікувально-діагностичний та лікувальний процес.
7. **Ефективність впровадження:** матеріали використовуються при діагностиці, диференційній діагностиці та лікуванні захворювань слизової оболонки порожнини рота, асоційованих з atopічним дерматитом у дітей.
8. **Зауваження та пропозиції:** немає.

**Відповідальна за впровадження особа:**

Завідувач стоматологічним відділенням

Потапенко Л.М.

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Директор  
 Стоматологічного медичного центру  
 Національного медичного  
 університету імені О.О.Богомольця  
 д. мед. н., професор Копчак А.В.  
 «21» вересня 2020 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:**
2. **Ким та коли запропонований:** кафедра стоматології ІПО НМУ імені О.О. Богомольця, Славінська В.В.
3. **Джерело інформації:** «Динаміка фонового рівня сироваткових цитокінів у дітей, хворих на atopічний дерматит з супутньою патологією СОПР в процесі оптимізованої комплексної терапії», опубл. «Імунологія та алергологія: наука і практика», №1. 2020, С.32 -38.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** відділення дитячої терапевтичної стоматології, відділення пародонтології та захворювань слизової оболонки порожнини рота.
5. **Термін впровадження:** 2020 р.
6. **Форма впровадження:** у лікувально-діагностичний процес.
7. **Ефективність впровадження:** матеріали використовуються при діагностиці, диференційній діагностиці захворювань слизової оболонки порожнини рота, асоційованих з atopічним дерматитом.
8. **Зауваження та пропозиції:** немає.

**Відповідальна за впровадження особа:**

к.мед.н.



Шемелько М.Л.



**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Директор  
 Інституту післядипломної освіти  
 Національного медичного  
 університету імені О.О.Богомольця  
 д. мед. н. Вежновець Т.А.



«22» вересня 2020 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:**
2. **Ким та коли запропонований:** кафедра стоматології ІПО НМУ імені О.О. Богомольця, Славінська В.В.
3. **Джерело інформації:** «Динаміка фонових рівнів сироваткових цитокінів у дітей, хворих на atopічний дерматит з супутньою патологією СОПР в процесі оптимізованої комплексної терапії», опубл. «Імунологія та алергологія: наука і практика», №1. 2020, С.32 -38.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра стоматології Інституту післядипломної освіти НМУ імені О.О.Богомольця.
5. **Термін впровадження:** 2020 р.
6. **Форма впровадження:** у навчально-педагогічний процес з лікарями-інтернами зі спеціальності стоматологія, лікарями-слухачами курсів тематичного удосконалення та спеціалізації з терапевтичної стоматології.
7. **Ефективність впровадження:** матеріали використовуються при проведенні практичних занять, лекцій з лікарями-інтернами та слухачами курсів ТУ та спеціалізації, присвячених питанням діагностики, диференційної діагностики захворювань слизової оболонки порожнини рота, асоційованих з atopічним дерматитом.
8. **Зауваження та пропозиції:** немає.

**Відповідальна за впровадження особа:**

к.мед.н., доцент

Значкова О.А.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Славінська В. В., Фоновий рівень сироваткових цитокінів у дітей, хворих на atopічний дерматит з супутньою патологією слизової оболонки порожнини рота / В.В. Славінська, А.І. Курченко, М.Ю. Антоненко // Імунологія та алергологія: наука і практика. – 2019. – № 2. – С. 37–43. *(Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно із співавторами).*
2. Славінська В. В., Фоновий рівень сироваткових цитокінів у дітей з генералізованим катаральним гінгівітом, асоційованим з atopічним дерматитом / В.В. Славінська, А.І. Курченко, М.Ю. Антоненко // Сучасна стоматологія. – 2019. – № 4. – С. 52–55. *(Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно із співавторами).*
3. Славінська В. В., Динаміка фонових рівня сироваткових цитокінів у дітей, хворих на atopічний дерматит з супутньою патологією СОПР в процесі оптимізованої комплексної терапії [Електронний ресурс] / В.В. Славінська // Імунологія та алергологія: наука і практика. – 2020. – № 1. – С. 32–38.
4. Antonenko M., Integration features of oral hygiene and periodontopathogenic microbiota in children with generalized chronic catarrhal gingivitis and atopic dermatitis / M.Yu. Antonenko; V.V. Slavinskaya, S.I. Palamarchuk, M.I. Palamarchuk, L.L. Reshetnyk, N.A. Zelinskaya // International Journal of Medical Dentistry, 2020, 2(24), 206–210. *(Автором проведено обстеження, виконано статистичне опрацювання даних із аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані зі співавторами).*
5. Antonenko M, Pathogenetic Mechanism Of Affiliation Generalized Parodontal Diseases And Anorexia Nervosa / M.Yu. Antonenko, V.V. Slavinskaya, L.L Reshetnyk, N.A. Zelinskaya, R.V. Popov // Balneo Research Journal, 2020, 11(2) p. 125 – 132. *(Автором проведено обстеження, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані зі співавторами).*
6. Antonenko M., Pathogenetic Features of Solidarity of Interdependence and Interaction of Generalized Parodontal Diseases and Anorexia Nervosa / M.Antonenko, N.Zelinska, L.Reshetnyk, R.Popov, V.Slavinskaya//World Science, 2020, 1(53) – 30–36. *(Автором*

*проведено обстеження, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані зі співавторами).*

7. *Славінська В.В.*, Прояви та нозологічна структура захворювань слизової оболонки порожнини рота, асоційованих з atopічним дерматитом у дітей // «The Scientific Heritage», 2020, №56, p. 44–49.
8. *Славінська В.В.*, Структура захворювань пародонта у дітей з atopічним дерматитом// Матеріали XIII конгрес з міжнародною участю «Людина та ліки – Україна», 21 – 22 травня 2020 року, С.26.
9. *Славінська В.В.*, Генералізовані ураження пародонта як предиктор розвитку захворювань СОПР у дітей з atopічним дерматитом // I International Scientific and Practical Conference «Science, Education, Innovation: Topical Issues And Modern Aspects», Tallinn, Estonia, ISBN 978–5–7983–4322–5, 2020, p. 46– 52.
10. *Славінська В.В.*, Оцінка стану пародонта у дітей з atopічним дерматитом //IInternational Scientific and Practical Conference «Experimental And Theoretical Research In Modern Science», November 16–18, 2020, Kishinev, Moldova. P.466–467. ISBN 978–5–368–01372–5
11. *Славінська В.В.*, Клініко–лабораторне обґрунтування діагностики захворювання пародонта у дітей з atopічним дерматитом // Матеріали Науково–практичної конференції з медичних наук «Vasile Goldis» Western University of Arad, 17—18 грудня. 2020 року.
12. *Slavinska V.*, Analysis of the expression of antimicrobial peptides of saliva in children with diseases of the oral mucosa associated with atopіc dermatitis / V. Slavinska // «Norwegian Journal of development of the International Science», 2020, №52, p.29-32.
13. *Slavinska V.*, Evaluation of endogenous intoxication of children with diseases of the oral mucosa associated with atopіc dermatitis / V. Slavinska // «Danish Scientific Journal», 2020, № 43, p.24-27.