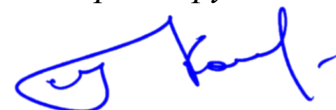


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И. М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Каштанова Мария Сергеевна

**Фототераностика гингивитов у детей с церебральным параличом**

3.1.7. Стоматология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

Морозова Наталия Сергеевна

Москва – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1 Общая характеристика детского церебрального паралича.....	12
1.2 Этиопатогенез развития детского церебрального паралича.....	13
1.3 Общесоматический статус детей, страдающих церебральным параличом, классификация, характеристика форм, клинические проявления детского церебрального паралича .....	15
1.4 Стоматологическая заболеваемость детей с церебральным параличом .....	18
1.5 Профилактика и лечение заболеваний полости рта у детей с церебральным параличом.....	24
1.6 Молекулярные механизмы развития воспалительной реакции при гингивите у детей с церебральным параличом .....	27
1.7 Основные направления развития оптической диагностики и фотодинамической терапии в стоматологии .....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	34
2.1 Общая характеристика обследованных пациентов .....	34
2.2 Изучение состояния тканей пародонта .....	39
2.3 Исследование степени оксигенации гемоглобина в микроциркуляторном русле тканей пародонта спектроскопическими методами.....	40
2.4 Оценка цитокинового профиля слюны .....	44
2.5 Методы лечения хронического генерализованного катарального гингивита у детей с церебральным параличом.....	45
2.5.1 Лечебные мероприятия, проводимые у пациентов в исследуемых группах.....	45
2.5.2 Способ проведения фотодинамической терапии тканей пародонта у детей с церебральным параличом .....	46
2.6 Методы статистического анализа.....	49
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	51

3.1 Клинико-anamнестическая характеристика детей с церебральным параличом, включенных в исследование.....	51
3.2 Состояние стоматологического статуса у детей с церебральным параличом, включенных в исследование .....	53
3.3 Результаты оценки гигиенического состояния полости рта у детей с церебральным параличом, включенных в исследование .....	56
3.4 Распространенность заболеваний пародонта и результаты клинической оценки состояния тканей пародонта у детей с церебральным параличом, включенных в исследование .....	59
3.5 Результаты иммунологического исследования слюны у детей с церебральным параличом, включенных в исследование .....	63
<b>ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО КАТАРАЛЬНОГО ГИНГИВИТА У ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ .....</b>	<b>70</b>
4.1 Оценка эффективности применения фотодинамической терапии при лечении хронического катарального гингивита у детей с церебральным параличом по данным клинического обследования .....	70
4.2 Оценка эффективности влияния фотодинамической терапии на показатели цитокинового профиля слюны на этапах реабилитации у детей с церебральным параличом.....	76
4.3 Клиническая оценка эффективности влияния фотодинамической терапии показатели экспрессной, неинвазивной оптико-спектральной диагностики детей с церебральным параличом .....	77
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>82</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>88</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>90</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....</b>	<b>91</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>92</b>

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

Инвалидность в детском возрасте является одной из серьезных проблем медицины. Последние годы в стоматологической практике все актуальнее становится вопрос о комфортном лечении детей с церебральным параличом. Детский церебральный паралич (ДЦП) на данный момент является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний, диагностируемых у детей раннего возраста. В течение последнего десятилетия число детей-инвалидов в возрасте 2–14 лет с заболеваниями центральной нервной системы увеличилось с 10974 до 13691. На состояние полости рта у детей большое влияние оказывает уровень качества жизни. К особенностям стоматологической заболеваемости у детей с церебральным параличом (ЦП) относят высокую распространенность патологии зубочелюстной системы, из-за отсутствия достаточной гигиены, приёма детьми с соматическим заболеванием лекарственных препаратов, а также отсутствия сбалансированного питания. Применяемые в стоматологии диагностические методы, такие как визуальный осмотр, рентгенография, осмотр полости рта, не всегда позволяют точно диагностировать заболевания твердых тканей зуба и пародонта. По этой причине особую современность приобретает введение оптикоспектральной диагностики уровня оксигенации в тканях пародонта и фотодинамической терапии (ФДТ) с применением метиленового синего (МС) у детей с ЦП. Флуоресцентная диагностика представляет собой новый и дающий большие надежды в стоматологии метод диагностики как с использованием низкоинтенсивных лазеров, так и с применением не лазерных источников света. Таким образом, проблема оптимизации стоматологической помощи детям с церебральным параличом является одной из важных задач детской стоматологии. Для решения этой проблемы необходимы разработка и апробация программ использования в диагностике пациентов с ДЦП оптикоспектральной

диагностики уровня оксигенации в тканях пародонта и фотодинамической терапии с применением метиленового синего.

### **Степень разработанности темы исследования**

Методология исследования построена в соответствии с поставленной целью и задачами исследования, а также с учетом анализа научной литературы, как отечественной, так и зарубежной, по теме диссертации. Для оценки статистической значимости были использованы современные методы статистического анализа. Полученные результаты согласуются с отечественными и зарубежными научными работами.

По данным многих авторов к особенностям стоматологической заболеваемости у детей с ДЦП относят высокую распространенность патологии зубочелюстной системы, из-за отсутствия достаточной гигиены, приёма детьми с соматическим заболеванием лекарственных препаратов, а также отсутствия сбалансированного питания. Применяемые в стоматологии диагностические методы, такие как визуальный осмотр, рентгенография, осмотр полости рта, не всегда позволяют точно диагностировать заболевания пародонта. По этой причине особую современность приобретает введение оптико-спектральной диагностики уровня оксигенации в тканях пародонта и фотодинамической терапии с применением метиленового синего у детей с ДЦП.

### **Цель и задачи исследования**

#### **Цель:**

Повышение эффективности лечения гингивитов у детей с церебральным параличом методами фототерапии с применением метиленового синего.

#### **Задачи:**

1. Провести анализ основных показателей состояния тканей пародонта у детей с церебральным параличом.

2. Определение оптимального режима фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизатора метиленового синего при гингивите у детей с церебральным параличом.

3. Оценить эффективность применения лазерного воздействия с использованием фотосенсибилизатора метиленового синего при хроническом катаральном гингивите у детей с церебральным параличом по данным клинического обследования.

4. Оценить влияние фотодинамической терапии на иммунологические показатели ротовой жидкости на этапах реабилитации у детей с церебральным параличом и сопутствующим хроническим катаральным гингивитом.

### **Научная новизна**

Методами оптико-спектральной диагностики выявлено повышение оксигенации гемоглобина в микроциркуляторном русле тканей пародонта после проведения фотодинамической терапии с применением метиленового синего у детей с ДЦП.

Проведено исследование динамики накопления ФС МС в тканях пародонта у детей с ДЦП методом флуоресцентной диагностики.

Выявлено улучшение состояния тканей пародонта у пациента после проведения фотодинамической терапии.

Исследовано влияние метода фотодинамической терапии на структурный и иммунологический статус тканей пародонта.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Представлен новый способ неинвазивной диагностики и лечения заболеваний тканей пародонта с использованием методов фототерапии у детей с ЦП.

Внедрение разработанного способа комплексной диагностики и лечения стоматологических заболеваний тканей слизистой у детей с церебральным параличом с применением оптикоспектральной диагностики и фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизатора метиленового синего позволило получить положительные результаты коррекции стоматологического статуса, биохимических и физико-химических показателей тканей пародонта при гингивите.

Данное исследование позволяет в современной стоматологической практике уменьшить время лечения детей с ЦП, а также повысить его эффективность и комфорт.

### **Методология и методы исследования**

Для решения поставленных задач нами было проведено стоматологическое обследование 80 пациентов с ДЦП в возрасте от 12 до 17 лет, среди них было 31 ребенок со спастической формой ДЦП и 49 детей с атонической формой заболевания. Контрольную группу составили 30 детей в возрасте 12-17 лет I-II группы здоровья, проходящие амбулаторное стоматологическое лечение.

Набор пациентов в основную группу в ходе исследования проводили согласно критериям включения/невключения при наличии подписанного информированного согласие на участие в исследовании родителями или опекунами. Для оценки и сравнения цитокинового профиля слюны у детей с ДЦП и у детей I-II групп здоровья, из общих групп включенных в исследование пациентов были когортным образом отобраны 12 детей с ДЦП и 8 детей I-II групп здоровья.

Для сравнения эффектов применения ФДТ в комплексном лечении гингивитов у пациентов с ДЦП было отобрано детей из группы пациентов с ДЦП: 24 детям была проведена ФДТ (основная группа), 16 детям – профессиональная гигиена полости рта (группа сравнения). Эффект оценивался по значениям РМА и

индекса Мюллемана до вмешательства, и на 14 и 28 день после проведения соответствующей процедуры.

Данное исследование позволяет в современной стоматологической практике уменьшить время лечения детей с ЦП, а также повысить его эффективность и комфорт.

### **Личный вклад автора**

Автор лично участвовал в составлении плана исследования и его выполнении: проводил анализ отечественной и зарубежной литературы, проводил клиническое обследование и лечение пациентов, анализ полученных результатов. Автор самостоятельно осуществлял отбор пациентов для исследования, диагностику и лечение. Автором лично проводился анализ клинико-анамнестических данных, заполнение базы данных, аналитическая и статистическая обработка данных, систематизация и интерпретация данных, научное обоснование и обобщение полученных результатов и выводов. Автором подготовлены и опубликованы статьи по результатам диссертационного исследования в научных журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России и индексируемых в международной базе Scopus.

В результате проведенного исследования и анализа полученных данных разработан и представлен подробный протокол лечения детей с церебральным параличом.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. На основании полученных клинических и иммунологических результатов объяснен механизм положительного воздействия фотодинамической терапии при гингивите у детей с детским церебральным параличом.

2. Методы фототераностики позволяют в режиме реального времени оценить состояние заболеваний тканей пародонта, а также провести эффективную терапию при гингивите у детей с детским церебральным параличом.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.7. Стоматология (медицинские науки), область исследования специальности: пункт 5. Изучение этиологии, патогенеза, эпидемиологии, методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний слизистой оболочки рта.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Представленная научно-квалификационная работа выполнена с соблюдением этических норм и принципов доказательной медицины. Методология диссертационной работы предполагала разработку дизайна исследования, определения достаточного объема выборки, подбор программных и математических средств статистической обработки данных. Достоверность полученных данных обусловлена четко сформулированными критериями включения и исключения пациентов, достаточным объемом пациентов и использованием необходимых методов исследования.

Степень достоверности результатов не вызывает сомнений. Автором проделана большая работа по клинико-лабораторному обследованию и лечению 40 пациентов с ДЦП.

Выводы и практические рекомендации, полученные в ходе исследования, обоснованы, достоверны и логично вытекают из полученных автором данных.

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии, кафедры терапевтической стоматологии, кафедры хирургической стоматологии, кафедры ортопедической

стоматологии, кафедры челюстно-лицевой хирургии Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Основные результаты и положения исследования доложены и обсуждены на заседаниях кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) и на международных конференциях.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 2 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus, 5 иные публикации по результатам исследования, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

### **Внедрение результатов исследования**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации внедрены и используются в учебном процессе кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) для студентов при изучении дисциплины «Стоматология», а также при подготовке кадров высшей квалификации (ординатура и аспирантура) по направлению «Стоматология детская» (акт внедрения № 69 от 29.04.2022 года).

Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертации внедрены в лечебный процесс отделения детской стоматологии и ортодонтии

Института Стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) и отделения ортодонтии и стоматологии детского возраста Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московская областная стоматологическая поликлиника» (акт № 68 от 29.04.2022 года).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, приложения и списка литературы. Диссертация изложена на 108 страницах машинного текста, содержит 24 таблицы и 24 рисунка. Список литературы состоит из 142 источников. Из них 56 отечественных авторов и 86 зарубежных.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Общая характеристика детского церебрального паралича

Детский церебральный паралич (ДЦП) – это заболевание нервной системы, которое влияет на мышечный тонус, движения и двигательные навыки. Это не единичное заболевание, а скорее гетерогенный клинический синдром, возникающий в результате повреждения развивающегося мозга [64]. Хотя само заболевание не прогрессирует, клинические проявления со временем меняются по мере созревания мозга. Текущее определение ДЦП, принятое Международным консенсусом в 2005 г., выглядит следующим образом: «Церебральный паралич описывает группу постоянных нарушений развития движений и осанки, вызывающих ограничение активности, которые приписываются непрогрессирующим нарушениям, которые произошли в развивающемся мозге плода или младенца». Двигательные нарушения при ДЦП часто сопровождаются нарушениями ощущения, восприятия, познания, общения и поведения, эпилепсией и вторичными проблемами опорно-двигательного.

В соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по оказанию медицинской помощи детям с ДЦП – это группа стабильных нарушений развития моторики и поддержания позы, ведущих к двигательным дефектам, обусловленным непрогрессирующим повреждением и/или аномалией развивающегося головного мозга у плода или новорожденного ребёнка.

В последние десятилетия была признана необходимость эффективных стратегий реабилитации и лечения этих детей.

Глобальная распространенность ДЦП оценивается 2 на 1000 новорожденных [60]. Важно отметить, что причины развития заболевания ежегодно корректируются и дополняются. Вместе с тем причины развития могут варьироваться в зависимости от географического положения, от развития дородовой, интранатальной и послеродовой педиатрической помощи. Таким

образом, в то время как развитые страны имеют дело преимущественно с недоношенными младенцами и заболеваниями, связанными с чрезвычайно низкой массой тела при рождении, регионы развивающихся стран все еще борются с пренатальной краснухой, интранатальной асфиксией и постнатальной гипербилирубинемией. Согласно статистическим данным по заболеваемости детским церебральным параличом в России, опубликованным Министерством здравоохранения и социального развития на 2010 год, в стране насчитывается 71 429 детей с ЦП в возрасте 0–14 лет и 13655 детей с таким диагнозом в возрасте 15–17 лет. Заболеваемость ДЦП составляет 1,88–2,50 случаев на 1000 детей. В Москве насчитывается 6,5 тыс. инвалидов вследствие ДЦП [8].

Диагностировать ДЦП у детей младше 6 месяцев невозможно, за исключением очень тяжелых случаев. Основными признаками, которые в совокупности могут привести к постановке диагноза ДЦП, являются задержка двигательных рефлексов, персистенция примитивных рефлексов и ненормальные постуральные действия.

Среди недоношенных детей частота ДЦП составляет 1%. У новорожденных с массой тела менее 1500 г распространенность заболевания увеличивается до 5–15%, а при экстремально низкой массе тела – до 25–30%. Многоплодная беременность повышает риск развития ДЦП: частота при одноплодной беременности составляет 0,2%, при двойне – 1,5%, при тройне – 8,0%, при четырехплодной беременности – 43%.

## **1.2 Этиопатогенез развития детского церебрального паралича**

Этиология ДЦП разнообразна и многофакторная. Основным фактором развития ДЦП является травма головного мозга до или при рождении. Стоит отметить, что травма также может произойти в возрасте от 3 до 5 лет. Общие причины ДЦП показаны в Таблице 1.1 [126].

Таблица 1.1 – Этиологические факторы, ассоциированные с ДЦП

Причины, возникшие в пренатальный и неонатальный период	Причины, возникшие в постнеонатальный период
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Недоношенность               <ol style="list-style-type: none"> <li>а. Перивентрикулярная лейкомаляция</li> <li>б. Внутрижелудочковое кровоизлияние</li> <li>в. Бронхолегочная дисплазия</li> </ol> </li> <li>2. Гипоксическая ишемическая энцефалопатия</li> <li>3. Гипогликемия новорожденных</li> <li>4. Врожденные структурные аномалии:               <ol style="list-style-type: none"> <li>а. Унаследованные пороки развития</li> <li>б. Вторичные инфекции</li> <li>в. Воздействие радиации</li> <li>г. Воздействие токсинов, такие как противосудорожные препараты, наркотики, алкоголь, никотин</li> </ol> </li> <li>5. Многоплодные роды</li> <li>6. Инсульт</li> <li>7. Внутричерепное кровоизлияние.</li> <li>8. Внутриутробные инфекции.</li> <li>9. Неонатальные инфекции</li> <li>10. Неврологические нарушения, вызванные билирубином.</li> <li>11. Генетическая предрасположенность</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Инсульт</li> <li>2. Травма головы</li> <li>3. Гипоксические явления</li> <li>4. Фебрильная энцефалопатия               <ol style="list-style-type: none"> <li>а. Сепсис</li> <li>б. Менингит/менингоэнцефалит</li> </ol> </li> <li>5. Эпилептический статус</li> </ol> <p>последствия</p>

Нарушение (повреждение) развивающегося мозга часто возникает в результате гипоксии, инфекции, инсульта или гипотонии с последующим воспалительным каскадом, следующим за первоначальным инсультом.

Не существует международного консенсуса относительно верхнего возрастного предела черепно-мозговой травмы для определения постнатального церебрального паралича, но на практике травмы в возрасте до 2 лет обычно признаются церебральным параличом. Важно отметить, однако, что характер травмы и результирующая инвалидность может быть очень разной у детей с более поздними приобретенными повреждениями головного мозга. Старшие дети с приобретенной черепно-мозговой травмой могут уже развить такие навыки, как ходьба и речь, и поэтому могут развивать эти установленные навыки во время реабилитации.

Некоторые причины детского церебрального паралича редки в большинстве развитых стран, такие как дефицит йода и резус-конфликт, и инфекции матери, перенесенные во время беременности.

Стоит отметить, что одним из факторов развития ДЦП является гипоксия плода. Вместе с тем у доношенных детей, перенесших гипоксию, ДЦП развивается только в 10% случаях. Американская ассоциация неонатологов отмечает, что для подтверждения гипоксии как причины развития ДЦП должны быть признаки энцефалопатии (гипоксически–ишемической энцефалопатии).

A. Johnson в своём исследовании отметил, что только 10% случаев детского церебрального паралича связаны с постнеонатальными причинами, включая инфекцию, гипогликемию, инсульт и травмы [92].

Также около 80% случаев церебрального паралича вызвано внутриутробной черепно-мозговой травмой. Внутриутробная черепно-мозговая травма может быть классифицирована в зависимости от того, в какой период она произошла.

### **1.3 Общесоматический статус детей, страдающих церебральным параличом, классификация, характеристика форм, клинические проявления детского церебрального паралича**

Классификация ДЦП основана на типе и распространении двигательных нарушений. Специфические синдромы лучше всего распознаются в возрасте от 3

до 5 лет, хотя факторы риска и симптомы могут присутствовать ещё в младенчестве [3, 4, 5]. К ранним признакам ДЦП относят:

а) Нейроповеденческие признаки: чрезмерная раздражительность, вялость, плохой сон, частая рвота, эмоциональная лабильность, а также возможно снижение зрения.

б) Признаки изменения или отсутствия рефлексов развития: задержка исчезновения (например, рефлекс Бабкина) или усиление рефлекса развития может быть ранним признаком двигательной недостаточности. Младенцы с усиленным тоническим лабиринтным рефлексом могут иметь офистотоническую позу или переворачиваться в более раннем возрасте, опережая развитие. Точно так же ребенок может иметь ненормальную реакцию на вертикальное подвешивание, когда вместо того, чтобы принимать сидячее положение, он постоянно разгибает ноги.

в) Изменение моторного тонуса и позы: тонус конечностей / туловища может быть нормальным, повышенным или пониженным. Плохой контроль головы и аномальные оромоторные паттерны (толкание языка/гримаса) могут быть ранними двигательными признаками. Иногда, однако, повышенный тонус мышц разгибателей шеи и аксиальный тонус могут сделать контроль головы лучше, чем он есть на самом деле.

г) Двигательные навыки: обследование и непрерывный мониторинг моторных навыков является золотым стандартом скрининга для раннего выявления ДЦП. Американская академия педиатрии рекомендует пройти полный скрининг развития через 9, 18, 30 и 48 месяцев [100].

#### *Клинические особенности*

Преобладают три синдрома, характерные для ДЦП: спастический, дискинетический и атаксический. Гипотонический ДЦП, хотя и описанный ранее, отсутствует в современных классификациях. Главным образом, это связано с тем, что у большинства пациентов с гипотоническим ДЦП, диагностированным в раннем младенчестве, позже развивается спастический, дискинетический или

атактический ДЦП. Однако у некоторых детей может сохраняться гипотония из-за вовлечения церебро-мозжечковых цепей или экстрапирамидных цепей.

#### *Коморбидные заболевания*

В то время как акцент при ДЦП делается на двигательные нарушения, существуют значительные сопутствующие нарушения церебральной функции. У некоторых детей наблюдается эпилепсия, нарушение познания, зрения, слуха, а у многих - нарушение функции желудочно-кишечного тракта и роста. В целом дети с более тяжелыми двигательными нарушениями чаще имеют сопутствующие заболевания (Таблица 1.2) [67].

Таблица 1.2 – Коморбидные состояния при ДЦП

№ п/п	Коморбидное состояние	Описание
1.	Когнитивные нарушения	Встречается примерно у 50% пациентов. Наиболее сильно страдают дети со спастической квадриплегией. Развитие речи при гемиплегическом ДЦП связано с когнитивными способностями, а не со стороной поражения
2.	Нейроповеденческие расстройства и расстройства нервного развития	Встречается почти у 25% пациентов. Обычно страдают поведенческими, эмоциональными и/или психическими расстройствами, включая эмоциональную лабильность, плохое внимание и бдительность, а также обсессивно-компульсивные черты характера. Аутистические черты могут наблюдаться до 7% детей с ЦП, более высокие показатели у детей с неспастическим синдромом
3.	Эпилепсия	Встречается у 25-45% пациентов. Чаще всего встречается у пациентов со спастической квадриплегией и приобретенной гемиплегией
4.	Нарушение зрения	Наблюдается почти у 30% детей. Чаще встречается у недоношенных детей. Низкая острота зрения может быть связана с корковыми нарушениями/косоглазием, амблиопией, аномалиями рефракции и зрительными нарушениями, наблюдаются нарушения полей зрения

Продолжение Таблицы 1.2

5.	Нарушение слуха и речи	Наблюдается в 30-40%. Нарушения включают афазию, дизартрию или мутизм
6.	Нарушение роста	Нарушение роста обычно происходит из-за плохого питания, вызванного как недостаточным потреблением, так и аномалиями желудочно-кишечного тракта
7.	Желудочно-кишечные расстройства	Почти у 90% детей с ЦП могут быть сопутствующие запоры, гастроэзофагеальный рефлюкс, рвота, нарушения глотания и боли в животе
8.	Легочные расстройства	Хроническая болезнь легких возникает у детей с ЦП вследствие повторной аспирации, сколиоза и нарушения координации дыхательных мышц
9.	Нарушения ОДА	Общие ортопедические проблемы у детей с ЦП включают подвывих, вывих и прогрессирующую дисплазию бедра, деформацию стопы и сколиоз
10.	Нарушение тазовых функций	У 30-60% детей с ЦП наблюдаются дисфункциональные симптомы мочеиспускания, включая энурез, высокую частоту и недержание мочи при напряжении
11.	Боль	Встречается в 50-75%, и примерно 25% испытывают боль, которая ограничивает отдельные виды деятельности. Боль может возникать вследствие дистонии, подвывиха бедра или запора. Боль у детей с ЦП может не распознаваться из-за трудностей с общением
12.	Нарушение сна	Точная распространенность неизвестна. Обычно характеризуются расстройствами, включающими нарушениями перехода от сна к бодрствованию, чрезмерную дневную сонливость и возбуждение

#### 1.4 Стоматологическая заболеваемость детей с церебральным параличом

Дети с церебральным параличом подвергаются повышенному риску развития стоматологических патологий по сравнению с здоровыми детьми [73]. В своей работе Sehrawat N. выявил, что повышенный уровень заболеваемости патологий стоматологического профиля может влиять на благополучие этих детей с

ограниченными возможностями здоровья и негативно влияет на их качество жизни [63, 66].

Исследования предрасположенности к стоматологическим заболеваниям при ДЦП показали, что чем тяжелее неврологический инсульт у детей с ДЦП, тем выше риск развития стоматологических заболеваний [123]. Факторами развития стоматологических заболеваний у детей с ЦП, главным образом, являются двигательные и координационные трудности, а также ограниченный уход за полостью рта и гигиену. Различные возможные предрасполагающие факторы представлены в Таблице 1.3. К ним относится умственная отсталость, которая чаще встречается у детей с тяжелым ЦП, особенно у тех, кто страдает эпилепсией или корковыми аномалиями при нейровизуализации [122].

Таблица 1.3 – Предикторы, влияющие на развития стоматологических заболеваний у детей с ДЦП

п/п	Предиктор	Механизм развития стоматологического заболевания
1	Двигательная слабость или нарушение координации	Неспособность поддерживать гигиену полости рта. В зависимости от того, кто ухаживает - риск получения зубной травмы
2	Умственная отсталость	Неспособность поддерживать гигиену полости рта
3	Псевдобульбарный паралич	Трудности при жевании и глотании. Риск развития кариеса и эрозий зубов. Чрезмерное слюнотечение (сиалорея)
4	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	Рецидивирующая регургитация и рвота, вызывающие эрозию зубов
5	Нарушение питания (недоедание)	Недостаточное потребление кальция. Дефицит витамина D

Дети, имеющие когнитивные нарушения, полностью зависят от своего опекуна в вопросах поддержания гигиены полости рта и зубов, что делает их более подверженными риску развития стоматологических заболеваний. Кроме того, одной из причин развития стоматологических заболеваний является

нерациональное и неправильное питание, как показали исследования примерно 30% пациентов с ДЦП недоедают, что сказывается на их стоматологическом здоровье [77].

Основной причиной плохого питания является псевдобульбарный паралич, влияющий на координацию сосания, жевания и глотания.

### *Кариес*

Авторы в исследованиях последних лет выделяют следующие факторы развития кариеса: биологические, экономические, культурные, экологические и социальные факторы [135]. Cardoso A. в своем исследовании отметил, что пациенты с ДЦП подвергаются повышенному риску развития кариеса зубов, что негативно сказывается на качестве их жизни [70]. Было выявлено. Что у детей с более тяжелыми неврологическими нарушениями риск развития кариеса увеличивается [62, 71].

Стоит отметить, что в исследованиях было доказано, что степень когнитивного и моторного дефицита прямо пропорциональна вероятности развития кариеса зубов [59]. Вместе с тем, авторами в своих исследованиях было продемонстрировано, что тяжелая двигательная несогласованность влияет на способность выполнения адекватной гигиены полости рта и когнитивный дефицит затрудняют сотрудничество для эффективного ухода за полостью рта [80].

Интенсивность кариеса и значимый индекс кариеса (SiC) у детей с детским церебральным параличом повышаются в зависимости от ухудшения двигательных функций. Это должно учитываться при планировании стоматологической профилактики и лечения данного контингента детей [35].

### *Заболевания тканей пародонта*

Несколько исследований показали, что гиперплазия десен и связанные с ней кровотечения встречаются у детей с ДЦП [96]. К основным предикторам, которые способствуют развитию гиперплазии десен, относят: трудности в проведении ежедневной гигиены полости рта, внутриротовая чувствительность и оролицевая двигательная дисфункция. Ещё одним важным аспектом, который стоит учитывать в данной когорте пациентов это применение противоэпилептических препаратов, в

частности фенитоина [88]. Стоит отметить, что гиперплазия десен остаётся прогностическим маркером для заболеваний тканей пародонта. Заболевание имеет тенденцию возникать у детей со спастическим квадриплегическим ДЦП. Хореоатетоидный ДЦП также может быть связан с заболеваниями пародонта в результате непрерывных неконтролируемых движений головы, затрудняющих гигиену полости рта. Из местных причин на развитие заболеваний пародонта значительное влияние оказывает неудовлетворительное гигиеническое состояние полости рта детей с ДЦП заболевания пародонта отмечались в 100% случаев у каждого обследуемого, индекс РМА составил  $68,1 \pm 7,6\%$ , что соответствует гингивиту тяжелой степени, подтверждает начинающуюся деструкцию пародонта [4, 30].

По данным С.В. Ерзиной у детей и подростков с ДЦП 7-18 лет распространенность заболеваний пародонта составляет 94,4%, в большинстве случаев они протекают в форме хронического катарального гингивита [49].

#### *Эрозия зубов*

Эрозия зубов – это прогрессирующая потеря твердой зубной ткани в результате химического (не бактериального) процесса [72]. Среди факторов развития эрозии зубов в 55% случаев выделяют гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, что подтверждается исследованием, в котором 75% детей с рефлюксом при 24-часовом мониторинге рН пищевода имели умеренную или тяжелую эрозию [127]. Эрозия зубов часто встречается у пациентов с ДЦП, которые предрасположены к ГЭРБ. Другое исследование показало, что 73% пациентов с ДЦП с эрозиями зубов имели в анамнезе ГЭРБ [134]. Эрозия эмали, поражающая задний зубной ряд, может быть первым признаком ГЭРБ, однако могут быть поражены верхние и нижние моляры и верхние резцы. Непрерывное химическое воздействие может постепенно привести к расширению зубных эрозий. Раннее эффективное лечение ГЭРБ имеет решающее значение для предотвращения необратимого повреждения зубов [71]. С целью предотвращения развития эрозии необходимо систематически проводить профилактику, что обеспечит раннее выявление и своевременное лечение.

### *Гиперсаливация*

Является следствием нарушения координации механизмов глотания (псевдобульбарный паралич) и открывания рта. Слюнотечение не является социально приемлемым и может оказывать значительное негативное воздействие на психосоциальное здоровье и качество жизни [75].

### *Бруксизм*

Бруксизм, привычное скрежетание зубами, является распространенной проблемой у детей с ЦП, особенно у детей с выраженным моторным и когнитивным дефицитом [86]. Бруксизм может привести к истиранию зубов и уплощению окклюзионных поверхностей. Точные механизмы, вызывающие развитие бруксизма, до конца не известны, однако, некоторые исследования характеризуют это состояние как самостимулирующее поведение и также связывают с аномальной проприоцепцией в пародонте [89]. Известно, что дети с ЦП предрасположены к таким девиантным формам поведения, как сосание пальцев и другие привычки, связанные с ртом, что может привести к неправильному прикусу. Ряд авторов, также отмечают, что нарушения сна могут предрасполагать к развитию ночного бруксизма, особенно у лиц с тяжелыми нарушениями зрения. Нарушенный и фрагментированный сон может возникнуть в результате частых ночных пробуждений. Данное состояние можно нивелировать при помощи приема лекарственных средств, улучшающих цикл сна-бодрствования, таких как мелатонин, и могут привести к улучшению поведения в дневное время [139].

### *Стоматологические травмы*

Двигательный дефицит и эпилепсия повышают риск физических травм у детей с церебральным параличом (ЦП). Протрузия резцов верхней челюсти и недостаточное смыкание губ создают локальные факторы риска, увеличивая вероятность травм зубов [58]. Риск таких повреждений составляет 10–20%, а у пациентов с повышенной склонностью к падениям может достигать 60% [139].

### *Нарушения височно-нижнечелюстного сустава*

Дети с ЦП подвергаются значительно более высокому риску развития признаков и симптомов нарушений височно-нижнечелюстного сустава [125]. В

группу риска развития нарушения ВНЧС у детей с ЦП относятся: мужской пол с наличием дистального прикуса осложненным ротовым дыханием.

Кроме того, у них чаще встречаются другие аномалии развития зубов, такие как задержка прорезывания и наличие износа и ссадин.

По всем этим причинам пациенты с ДЦП составляют группу, которая должна получать раннюю и регулярную стоматологическую помощь, чтобы предотвратить развитие заболеваний.

Американская ассоциация детских стоматологов приводит основные рекомендации по проведению лечения пациентов с ДЦП. При общении с детьми с ЦП обычно возникают некоторые практические проблемы, такие как опасения, страх перед незнакомыми людьми и трудности в общении [90, 91]. Для эффективной коммуникации с такими детьми во время стоматологического обследования необходимо учитывать их возраст развития и любые связанные с этим слуховые, зрительные или речевые нарушения. Когнитивный дефицит и дефицит внимания также могут способствовать возникновению трудностей в сотрудничестве.

Стоматолог во время первого визита должен, как правило, использовать время для установления доверительного контакта с ребенком и проведения предварительного осмотра.

В России существуют рекомендации по ведению пациентов с ДЦП. При работе с детьми, страдающими ДЦП, следует решить, где будет находиться ребенок во время лечения – в своем инвалидном кресле или в стоматологическом кресле. В случае, если ребенок будет находиться в инвалидном кресле, изголовье кресла следует уложить на колени врача, обеспечив ему положение на «12 часов».

## **1.5 Профилактика и лечение заболеваний полости рта у детей с церебральным параличом**

Большинство стоматологических процедур предполагают седацию и анестезию. Дети с ЦП могут быть трудными в обращении и отказываться от сотрудничества во время стоматологического обследования и лечения.

В таких ситуациях часто требуется седация и анестезия, особенно если требуются инвазивные процедуры [1, 141]. Особую проблему в практике врача стоматолога представляет респираторные затруднения и судороги. Перед проведением стоматологического лечения необходимо провести консультацию по соответствующей специальности (педиатрия, анестезия и/или неврология). Если процедура связана с длительным периодом снижения перорального приема, то внутривенно противоэпилептические препараты могут заменить пероральные препараты. Можно использовать такие препараты, как фенobarбитон или фенитоин, однако для достижения оптимального эффекта перед процедурой следует ввести нагрузочную дозу [90, 91]. Многие препараты могут быть использованы в качестве седативных и анестезирующих средств, включая бензодиазепины, закись азота, опиоиды и пропофол [129]. Как отмечают большинство исследователей, дети с ЦП и тяжелой умственной отсталостью не переносят, когда стоматолог надевает маску для лица, до внутривенного введения седативных препаратов.

В случае использования метода насыщения кислородом следует контролировать с помощью пульсоксиметрии, а дыхательные пути должны быть защищены на протяжении всей процедуры. Дети с ДЦП подвергаются повышенному риску аспирации пломбирочных материалов, остатков препарированного зуба или даже удаленного зуба. Это в дополнение к чрезмерному слюноотделению и водяным брызгам, используемым для охлаждения инструментов [129]. В таких случаях рекомендуют для дополнительной защиты дыхательных путей всегда следует использовать горловой щит.

Домашний уход за зубами и гигиена у детей с ДЦП требуют дополнительного внимания и должны внедряться в ежедневную практику с самого начала. Для поощрения самостоятельности детей с более легкими двигательными нарушениями можно эффективно использовать электрическую зубную щетку [81].

Ряд исследований продемонстрировали высокую заболеваемость кариесом, но некоторые авторы утверждают, что заболеваемость кариесом аналогична заболеваемости в общей популяции и даже ниже. Вместе с тем средний показатель пациентов, которым требуются пломбы в молочных зубах - 5%, а в постоянных зубах - 36,6%. Пациенты с ДЦП нуждаются в большем количестве крупных реконструкций и преформированных коронок-23,1% и 8%. Средний показатель экстракции ниже у молочных зубов, в то время как у постоянных зубов он больше.

В исследовании Хименеса (2003) 38,5% пациентов с ДЦП подвергались удалению постоянных зубов, в то время как 42,1% имели пломбы в постоянных зубах и 5,8% имели пломбы в молочных зубах [47].

Важным аспектом является выбор современного метода клинической диагностики у пациентов с ДЦП. В своих работах В.Р. Огонян с целью изучения гигиенического статуса полости рта у детей с ДЦП использовала методику Федорова-Володкиной, пробы Шиллера-Писарева и стоматологический индекс РМА. При исследовании выявлены: высокая распространенность системной гипоплазии эмали (19,04%), поражение зубов кариесом (93-100%) [27]. Своими исследованиями Mitsea A.G. (2001) и de Guare R.O. (2004) подтверждают плохой уровень гигиены у детей, страдающих ДЦП, который значительно выше по сравнению с детьми без данной патологии [69, 105]. Гигиеническое состояние полости рта оценивают с помощью гигиенического индекса Грина Вермиллиона (ОНИ -S) (Green J.C, Vermilion J.R., 1960). Оценку состояния тканей пародонта проводят с помощью параклинических индексов (GI,SBI,РМА, PI). Кровоточивость десны оценивают с помощью индекса Мюлемана-Коуэла (SBI) (H.R. Muhlemann, A.S. Mazor, 1958). Степень воспаления десны определяют с помощью индекса РМА (Parma, 1960).

Ерзиной С.В. разработана схема комплексного лечения хронического катарального гингивита: обучение гигиене полости рта, контролируемая чистка зубов, профессиональное снятие зубных отложений, применение препаратов «Метрогил Дента» и «Солкосерил», гимнастика для мышц, окружающих зубные ряды, и дыхательная гимнастика [49].

Захаровой И.В. (2007) был предложен способ лечения деструктивных форм кариеса у детей с церебральным параличом. Этот метод включал использование фитопрепарата, содержащего следующие компоненты (масс. %): 40%-ный спиртовой раствор календулы - 43,50; 40%-ный спиртовой раствор чистотела - 15,75; 40%-ный спиртовой раствор тысячелистника - 15,73; экдистерон - 0,02; глицерин - 25,00 [17]. Вычалковской Н.А. был предложен метод лечения генерализованного хронического катарального гингивита, который состоял из комбинации БРС+ДВУС+«Кальцемин». Лечение скорректировало величину исследованных показателей ротовой жидкости [12]. Коско А.В. (2013) было предложено восстановление разрушенных зубов стандартными искусственными коронками фирмы 3M ESPE (США) и компомером Twinky Star (VOCO, Германия) [21].

Bozkurt F.Y. и соавторы (2004) для улучшения гигиены полости рта у детей с ДЦП применили в 1-й группе исследованных детей обычную щетку, во 2-й группе – электрическую щетку, в 3-й группе – электрическую щетку + спрей из хлоргексидина и глюконата кальция и в 4-й группе – спрей из хлоргексидина и глюконата кальция. Лучшие показатели индексов гигиены были отмечены в группе, где применялись электрическая щетка + спрей из хлоргексидина и глюконата кальция [61].

Детям с ДЦП необходима специализированная медицинская помощь, в том числе и стоматологическая, так как качество жизни детей ухудшается, вместе с тем ухудшается и гигиеническое состояние полости рта.

## 1.6 Молекулярные механизмы развития воспалительной реакции при гингивите у детей с церебральным параличом

Воспалительная реакция десны после начала образования налета характеризуется изменением морфологии сосудов, которое предшествует клиническим изменениям. По мере увеличения воспаления десен наблюдается расширение и пролиферация сосудов десны, а также изменяется их ход и увеличивается число функционирующих единиц.

Гипоксия и воспаление обычно тесно связаны. Гипоксия регулирует сосудистый тонус и является мощным стимулом ангиогенеза, что обеспечивает доставку кислорода и питательных веществ к тканям, а при заживлении ран восстанавливает гомеостаз. Эндотелиальные клетки находятся на границе раздела крови и тканей, и их функция напрямую зависит от изменений напряжения кислорода. Эндотелиальные клетки реагируют на гипоксию через экспрессию регуляторных генов, опосредованных различными кислородзависимыми сигнальными каскадами. Индуцируемый гипоксией фактор (HIF) является ключевым регуляторным белком опосредованных гипоксией событий [14]. Он регулирует экспрессию множества генов, участвующих в процессах адаптации к кислородной недостаточности, включая клеточную пролиферацию, апоптоз, метаболизм, иммунные реакции, геномную нестабильность и васкуляризацию, экспрессию VEGF, синтазы оксида азота (NOS) и высвобождение цитокинов, регулирующих ангиогенез.

Особую роль в прогрессировании пародонтита и гингивита играет бактерия *F. Nucleatum*. Она стимулирует провоспалительные изменения в эндотелиальных клетках и сама по себе индуцирует гипоксию, снижая содержание кислорода в окружающей среде [84]. В результате этого эндотелиальные клетки демонстрируют сниженную экспрессию CD31 и повышенную CD34, что приводит к дисфункции эндотелия, усилению воспаления, повышению активации Т-клеток. Еще одним фактором воспаления при гипоксии является увеличение иммунореактивности NF-

kB, HIF-1 и VEGF, а также повышение экспрессии IL-1 $\beta$  и MMP-1 в соответствии с прогрессированием заболевания, что индуцирует проницаемость сосудов и способствует инвазии иммунных клеток, таких как моноциты/макрофаги и нейтрофилы, способствуя разрушению тканей пародонта.

### **1.7 Основные направления развития оптической диагностики и фотодинамической терапии в стоматологии**

В современной клинической практике диагностика заболеваний пародонта сводится к сбору жалоб, составлению анамнеза, проведению инструментального обследования, рентгенографии. Производят оценку состояния мягких тканей, целостности зубо-эпителиального прикрепления, наличия и глубину пародонтальных карманов, степени подвижности зубов. К общему недостатку большинства методов исследования можно отнести то, что степень заболевания определяется визуально, поэтому от проблемы условности цифровых значений, определяемых врачом, избавиться трудно. И, конечно, данные методы не позволяют судить о динамических процессах, происходящих в тканях, и не позволяют определять степень оксигенации гемоглобина в микроциркуляторном русле и уровень кровенаполненности тканей.

Поскольку сегодня обязательным причинным фактором воспалительно-деструктивных поражений пародонта признан микробный (ВОЗ), то при выборе этиотропной терапии воспалительных заболеваний пародонта осуществляют бактериологическое исследование содержимого десневых карманов, позволяющие устранить или ослабить его влияние, с последующим применением этиотропного комплекса, обычно включающий непосредственное удаление биопленки и твердых зубных отложений; использование средств, подавляющих как созревание биопленки, так и степень ее патогенного влияния на ткани, - антисептиков, а при необходимости - антибиотиков; обучение гигиене полости рта, контроль за тщательностью ее проведения.

Однако все чаще возникают антибиотико-резистентные виды бактерий, которые усложняют возможность медикаментозного лечения, и стандартные методы терапии перестают быть эффективными. Преодоление данных трудностей терапии заболеваний пародонта может позволить использование фотодинамической терапии (ФДТ) с фотосенсибилизаторами (ФС).

ФДТ – метод, используемый в качестве терапии заболеваний полости рта различного генеза, таких как онкология, предраковые заболевания, кариес, пародонтит и гингивит. Преимуществами данного метода является многофакторность воздействия, антибактериальное, противовоспалительное и ранозаживляющее [36]. Для антимикробной ФДТ обычно используются метиленовый синий, толуидиновый синий, фталоцианины, хлорины, порфирины и др. Для противовоспалительной ФДТ с целью увеличить степень оксигенации гемоглобина в микроциркуляторном русле тканей пародонта в качестве ФС наибольший интерес представляет метиленовый синий. Изначально метиленовый синий был первым красителем, который использовался в медицине в качестве антисептического средства, а также первым протестированным и разрешенным к применению фотосенсибилизатором для антимикробной фотодинамической терапии.

Изучено влияние МС на регуляцию воспалительных процессов. Показано, что МС ослабляет активацию инфламмасом, которые вызывают созревание IL-1 $\beta$  и IL-18, а также в состав инфламмасом входит такой белок, как каспаза-1, который опосредует гибель клеток, известную как пироптоз. Кроме того, МС ингибирует первоначальный сигнал об активации воспалительного процесса, фагоцитоз и экспрессию генов воспалительных компонентов путем ингибирования сигнализации NF- $\kappa$ B.

Использование ФДТ с МС может позволить деактивировать воспаление и полностью уничтожить бактерии в биопленке, что будет способствовать функциональной нормализации тканей десны и восстановлению оксигенации в микроциркуляторном русле.

Для контроля ФДТ гингивита необходимо мониторить степень оксигенации гемоглобина и уровень оксигенации гемоглобина в микроциркуляторном русле тканей пародонта. Лучше всего для этих целей подходят оптические методы, так как они неинвазивны, быстры и относительно дешевы. В современной клинической стоматологии гемодинамические показатели могут быть определены при помощи лазерной доплеровской флоуметрии (LDF), лазерной спектр-контрастной визуализации (LSCI), доплеровской ОКТ и при помощи спектроскопии обратного диффузного рассеяния (ОДР). По сравнению с одноточечной лазерной доплеровской флоуметрией (ЛДФ) LSCI способен показывать несколько исследуемых областей, а не одну. Еще одним уникальным свойством LSCI является быстрое снятие изображений, которое уменьшает артефакты движения и сокращает время каждого сеанса измерения. Недостатком ЛДФ является высокая чувствительность к положению датчика относительно измеряемой области, что осложняет обработку результатов. Также результаты измерений зависят не только от кровотока в измеряемой области, но и от рассеивающих свойств окружающих тканей.

Методы флуоресцентной диагностики (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ) с использованием фотосенсибилизаторов (ФС) применяются на протяжении последних 30-ти лет для диагностики и лечения различных заболеваний, в том числе заболеваний твердых и мягких тканей полости рта.

Суть этих методов заключается в следующем: пациенту вводится (внутривенно, перорально или аппликационно) светочувствительное вещество-фотосенсибилизатор, обладающее способностью селективно накапливаться в определенных типах ткани (например, активно пролиферирующие клетки, области воспалительных процессов и др.). По прошествии определенного времени, необходимого для биораспределения ФС осуществляется облучение пораженной биоткани светом с длиной волны, соответствующей поглощению фотосенсибилизатора. При этом, несмотря на интенсивное поглощение большинства фотосенсибилизаторов на границе ультрафиолет-видимый свет (т.н. полоса Core), для терапевтического облучения предпочтительнее использовать

излучение в красном диапазоне спектра. Это связано со значительно большей глубиной проникновения красного излучения в биоткани (т.н. «окно прозрачности» биоткани), что позволяет более глубоко распространить терапевтический процесс.

При взаимодействии света с ФС, последний переходит в возбужденное триплетное состояние. В этом состоянии ФС может передать энергию на триплетный кислород тем самым переводя его в высокоактивное синглетное состояние (т.н. активная форма кислорода). Учитывая то, что часть световой энергии, поглощенной фотосенсибилизатором, излучается в виде флуоресценции, вполне естественным является ее регистрация с целью определения концентрации ФС в биологической ткани. Это составляет основу ФД (за счет селективности накопления ФС в патологически измененных биотканях) и контроля за ФДТ.

К флуоресцентной диагностике в стоматологии относится лазерно-спектроскопический метод оценки взаимодействия лазерного излучения с биологическими объектами, содержащими ФС и позволяющий объединить биохимические и физические методы.

Наиболее эффективным методом оценки степени оксигенации гемоглобина в микроциркуляторном русле биологической ткани является оптикоспектральный метод, основанный на регистрации спектра обратнорассеянного биологической тканью излучения широкополосного источника света [129]. Путем анализа полученных спектральных данных можно рассчитать как уровень оксигенации гемоглобина в микроциркуляторном русле десневой ткани, так и уровень ее кровенаполненности, что позволяет судить о степени воспалительного процесса в тканях пародонта.

Проведенные несколькими ведущими научными группами исследования показали, что ФДТ оказывает значительное влияние на иммунную систему, которое может быть иммуностимулирующим или, в некоторых случаях, иммуносупрессивным [98]. В первом случае ФДТ изменяет клеточный состав биологической ткани, стимулируя высвобождение или экспрессию различных провоспалительных медиаторов. Организм распознает наличие местного повреждения, угрожающего целостности пораженного участка, и высвобождает

провоспалительные медиаторы для поддержания гомеостаза. Таким образом, ФДТ вызывает мощный острый воспалительный ответ, вызывая накопление нейтрофилов и других воспалительных клеток в большом количестве на облученном светом участке. Система комплемента (комплекс защитных белков, постоянно присутствующих в крови) не только действует как прямой медиатор воспаления, но также стимулирует клетки к высвобождению вторичных медиаторов воспаления, включая цитокины IL-1b, TNF-а, IL-6, IL-10, GCSF, тромбоксан, простагландины, лейкотриены, гистамин и факторы свертывания крови. Также было показано, ФДТ может стать эффективной адьювантной терапией при пародонтологическом лечении [111]. Целью этого исследования было оценить влияние ФДТ на уровни медиаторов воспаления в остаточных пародонтальных карманах у пациентов с тяжелым хроническим пародонтитом, которым проводилось лечение пародонта, в течение 12 месяцев наблюдения. Рандомизированное контролируемое исследование было проведено с участием 28 пациентов с тяжелым хроническим пародонтитом. В качестве ФС использовался метиленовый синий (МС). Иммунологическую оценку проводили с использованием анализа Luminex, который количественно определял экспрессию десяти цитокинов: интерлейкина (IL) -1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-1ra, фактора роста фибробластов (FGF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), интерферона (IFN) - $\gamma$ , фактора некроза опухоли (TNF) - $\alpha$ , IL-4 и IL-10. Все клинические переменные показали значительное улучшение для обеих групп. IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8 и VEGF показали значительные различия ( $p < 0,05$ ) между группами, тогда как медиаторы IL-1ra, IFN- $\gamma$  и IL-10 продемонстрировали статистическую разницу ( $p < 0,01$ ) во времени в той же группе. В любое время FGF, IL-4 и TNF- $\alpha$  не показали статистической разницы между группами ( $p > 0,05$ ). Таким образом, был сделан вывод о положительном влиянии ФДТ с МС на эффективность контроля воспаления во время лечения пародонта.

Таким образом, проведенный анализ литературы продемонстрировал, что детский церебральный паралич является распространенным педиатрическим заболеванием и встречается в 2–2,5 на 1000 случаев живорождений. Данное

хроническое двигательное расстройство, возникает в результате непрогрессирующего (статического) повреждения развивающегося мозга. Как правило, двигательные расстройства часто сопровождаются нарушениями координации, когнитивных функций, общения. Как показали исследования, ребенок с ДЦП подвергается повышенному риску развития стоматологических проблем по сравнению со здоровыми детьми, что может привести к повышению заболеваемости и распространенности, которая может еще больше повлиять на благополучие детей и негативно повлиять на качество их жизни. Особое значение авторы отводят проведению скрининга стоматологического здоровья. Вместе с тем исследователи подчеркивают важность проведения профилактических и разработку практических стратегий лечения как с учетом общесоматического статуса, так и с учетом коморбидных патологий. Кроме того, среди детей с ДЦП высокая распространенность заболеваний, связанных с неудовлетворительной гигиеной полости рта, что представляет дополнительный интерес для исследования вопросов диагностики и лечения стоматологических заболеваний у детей с ДЦП.

Поэтому разработка и апробация новых клинических методов, позволяющих осуществлять своевременную неинвазивную диагностику, профилактику и терапию воспалительных заболеваний пародонта у детей с ЦП, является актуальной задачей.

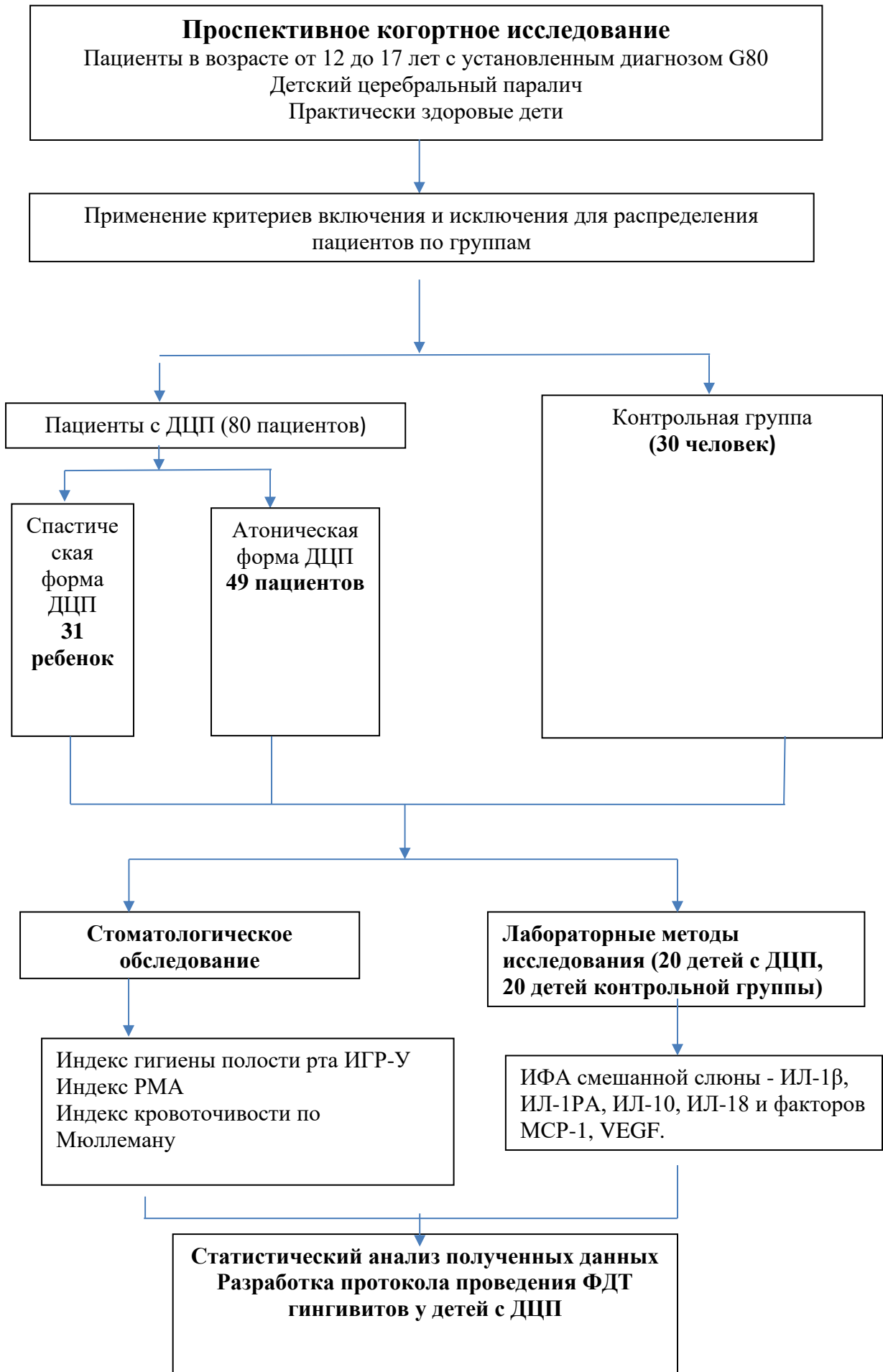
## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика обследованных пациентов

Исследование состояло из двух этапов. Первый этап исследования был посвящен изучению состояния тканей пародонта у детей с детским церебральным параличом. С этой целью было проведено стоматологическое обследование 80 пациентов с ДЦП в возрасте от 12 до 17 лет, составивших основную группу. Среди них был 31 ребенок со спастической формой ДЦП и 49 детей с атонической формой заболевания. В контрольную группу вошли 30 детей в возрасте 12-17 лет I-II группы здоровья, проходившие амбулаторное стоматологическое лечение.

Второй этап исследования был посвящен изучению эффективности применения фотодинамической терапии при лечении катарального гингивита у детей с церебральным параличом. С этой целью было проведено обследование и лечение 40 детей из основной группы, у которых хронический катаральный гингивит протекал на фоне детского церебрального паралича. Всем детям удаляли зубные отложения с помощью низкочастотного ультразвука и проводили коррекцию гигиены полости рта. В зависимости от того, использовалась или не использовалась фотодинамическая терапия в ходе лечебных мероприятий, дети были разделены на две группы. Первую группу составили 24 ребенка, у которых в комплекс лечебных мероприятий включали фотодинамическую терапию.

Вторую группу составили 16 детей, у которых фотодинамическую терапию в комплекс лечебных мероприятий не включали (Рисунок 2.1).



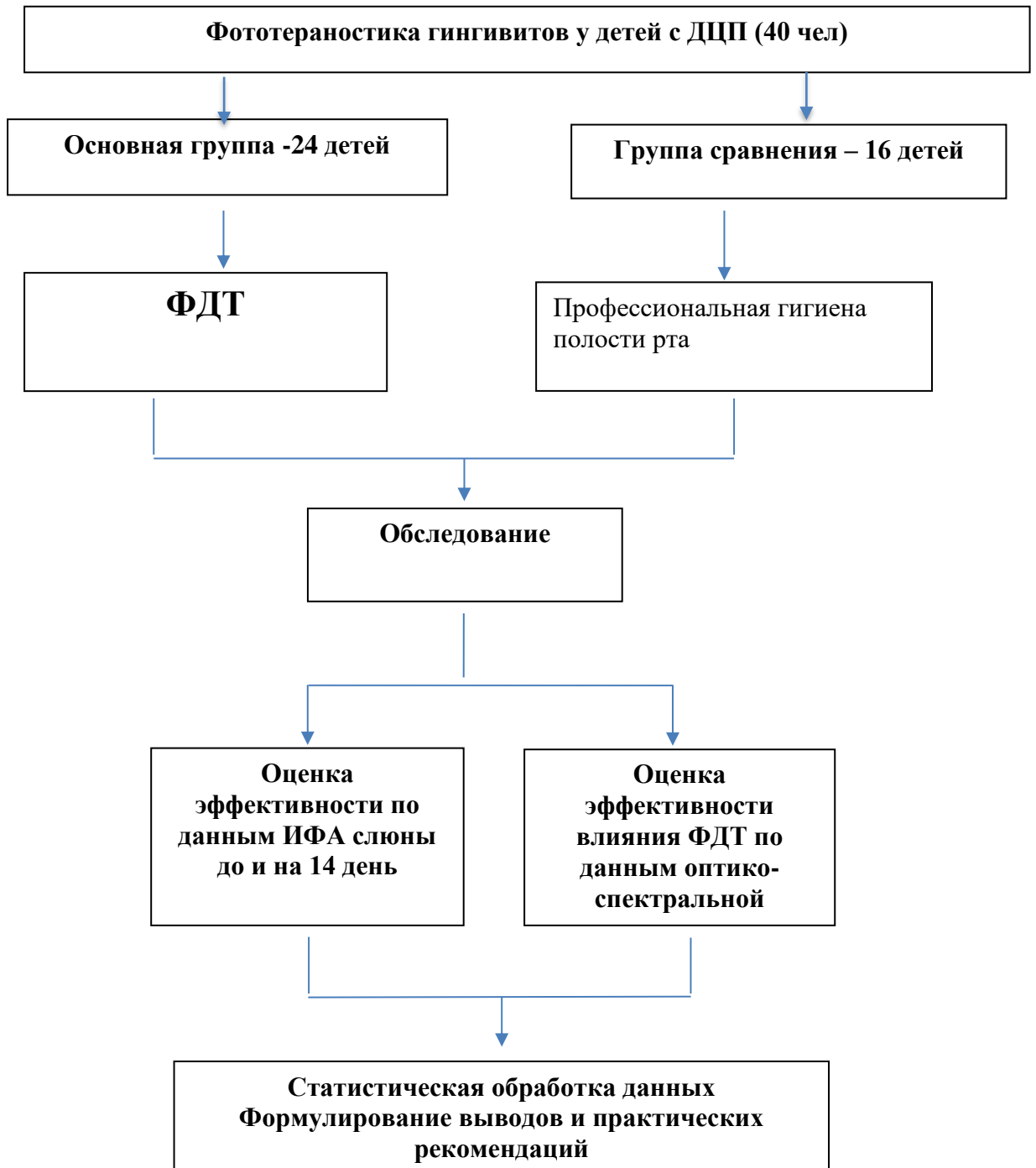


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Набор пациентов в основную группу в ходе исследования проводили согласно критериям включения/не включения при наличии подписанного информированного согласия на участие в исследовании родителями или опекунами (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Критерии включения/не включения пациентов в основную группу

Критерии включения	Критерии не включения
возраст от 12 лет до 17 лет	возраст младше 12 лет и старше 17 лет
Наличие спастической или атонической формы ДЦП	Наличие суб- и декомпенсированной формы сопутствующей патологии со стороны других органов и систем
Наличие информированного добровольного согласия	Отсутствие информированного добровольного согласия

Критерии включения/не включения при формировании контрольной группы, представлены в Таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Критерии включения/не включения пациентов в контрольную группу

Критерии включения	Критерии не включения
возраст от 12 лет до 17 лет	возраст младше 12 лет и старше 17 лет
I-II группа здоровья	III-IV группа здоровья
Наличие информированного добровольного согласия	Отсутствие информированного добровольного согласия

Распределение детей по полу в исследуемых группах было примерно равномерным (Таблица 2.3). В группе детей I-II групп здоровья было 18 (60%) мальчиков и 12 (40%) девочек. В группе детей с ДЦП распределение по полу было равным: мальчиков – 40 (50,0%), девочек – 40 (50,0%). Среди пациентов с ДЦП 31 (38,8%) ребенок имел спастическую форму, 49 (61,2%) – атоническую. В подгруппе детей с ДЦП, имевших спастическую форму заболевания, мальчиков было 17

(54,8%), девочек – 14 (45,2%). В подгруппе детей с атонической формой ДЦП было 23 (46,9%) мальчика и 26 (53,1%) девочек. На Рисунке 3.1 представлено распределение детей с ДЦП различных форм и детей I-II групп здоровья на 110 всех включенных в исследование детей.

Таблица 2.3 – Распределение детей по возрасту и форме основного заболевания

Пол	Дети с ДЦП						Дети I-II групп здоровья		Всего Детей	
	Спастическая форма ДЦП		Атоническая форма ДЦП		Всего		п	%	п	%
	п	%	п	%	п	%				
Мальчики	17	54,8	23	46,9	40	50,0	18	60,0	58	52,7
Девочки	14	45,2	26	53,1	40	50,0	12	40,0	52	47,3
Всего в группах	31	38,8	49	61,2	80	100	30	100	110	100

У детей в обеих группах оценивали гигиенический статус на основании индекса ОНI-S. При оценке состояния пародонта использовали такие методы как, индекс РМА, индекс РВI. Иммунологический статус определяли на основании цитокинового профиля слюны.

Отбор детей из основной группы и распределение для лечения по группам проводился случайным образом. Комплексное обследование состояния пародонта у детей обеих групп проводили до лечения, через две недели после окончания лечения, а также через месяц после окончания лечения. Уровень гигиены полости рта оценивали с помощью индекса ОНI-S. Воспалительные явления в пародонте оценивали с помощью индекса РМА, индекса РВI. Кроме того, определяли степень оксигенации гемоглобина в микроциркуляторном русле тканей пародонта с помощью спектроскопии, а также изучали иммунологический статус на основании оценки цитокинового профиля слюны.

Исследование проводилось на кафедре детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Проведение данного исследования было одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ

ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), протокол № 08-21 от 19.05.2021 года.

Осмотр полости рта проводили с помощью стандартного набора стоматологических инструментов. Гигиенический статус оценивали на основании значений упрощенного индекса гигиены по методу J.C Green, J.K. Vermillion OHI-S. При оценке гигиенического состояния исходили из показаний индекса, представленных в Таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Интерпретация индекса Грина-Вермильона

Значение ИГР-У	Оценка ИГР-У	Оценка гигиены рта
0–0,6 0,7–1,6 1,7–2,5 >2,6	низкий средний высокий очень высокий	хорошая удовлетворительная неудовлетворительная плохая

## 2.2 Изучение состояния тканей пародонта

Для оценки интенсивности и распространенности воспалительной реакции десны использовался папиллярно-маргинально -альвеолярный индекс РМА, модифицированный Parma С. в 1960 году. Для этого ткани десны окрашивали раствором Шиллера-Писарева.

Шкала оценки индекс РМА:

- 1 балл – воспаление десневого сосочка (Р);
- 2 балла – воспаление края десны (М);
- 3 балла – воспаление альвеолярной десны (А).

Индекс РМА вычисляли по формуле

$$\text{Индекс РМА} = \frac{\text{Сумма баллов} \times 100\%}{3 \times \text{число зубов}}$$

Для оценки состояния десен исследовали индекс кровоточивости по Мюллеману (PBI, Muhllemann-Sukser, 1971), используя пуговчатый зонд. Исследовали состояние десен в области «зубов Рамфьорда» (16, 21, 24, 36, 41, 44 зубы). Кончик зонда без давления прижимали к стенке бороздки и медленно вели от медиальной стороны зуба к дистальной.

Критерии оценки с использованием данного индекса были следующими:

0 – после исследования кровоточивость отсутствует;

1 – кровоточивость появляется не раньше, чем через 30с;

2 – кровоточивость возникает или сразу после проведения исследования, или в течении 30с;

3 – кровоточивость отмечается при приеме пищи или чистке зубов.

Значение индекса = (сумма показателей всех зубов) / (число зубов).

### **2.3 Исследование степени оксигенации гемоглобина в микроциркуляторном русле тканей пародонта спектроскопическими методами**

Для количественного определения степени оксигенации и относительной концентрации гемоглобина использовали логарифм обратного отражения:

$$A_{exp}(\lambda) = \ln \left( \frac{I_{реф} - I_{темн}}{I - I_{темн}} \right)$$

где  $I_{реф}$  – сигнал отражения от стандартного образца ( $BaSO_4$ ), который имеет коэффициент отражения близкий к единице в исследуемом спектральном диапазоне;  $I_{темн}$  – сигнал в отсутствии света (темновой ток детектора);  $I$  – сигнал диффузного отражения от ткани. Уравнение учитывает спектральную неоднородность источника света и пропускания волокон, а также чувствительность детектора. Следует отметить, что  $A_{exp}(\lambda)$  определено лишь с точностью до некоторой константы. Однако, для данного алгоритма вычисления степени

оксигенации значение этой константы не важно, а важно лишь изменение  $A_{\text{exp}}(\lambda)$  с длиной волны.

Экспериментально полученную зависимость  $A_{\text{exp}}(\lambda)$  можно описать с помощью следующей модельной функции:

$$A_{\text{model}}(\lambda) = c_0 + c_1\lambda + \langle L \rangle [c_{\text{Hb}}\varepsilon_{\text{Hb}}(\lambda) + c_{\text{HbO}_2}\varepsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda)] \ln 10$$

Где  $c_0$  и  $c_1$  – коэффициенты, учитывающие вклад рассеяния и поглощения ткани, не связанный с гемоглобином;  $\varepsilon_{\text{Hb}, \text{HbO}_2}$  – коэффициенты экстинкции и концентрации оксигенированного и дезоксигенированного гемоглобина. Коэффициент  $c_0$  учитывает также вклад неопределенной составляющей. Значения этих коэффициентов, а также величин  $\langle L \rangle_{\text{Hb}}$  и  $\langle L \rangle_{\text{HbO}_2}$  получаются путем минимизации разности между экспериментальными и модельными спектрами в диапазоне 510-590 нм методом наименьших квадратов. Данный спектральный диапазон был выбран из тех соображений, что в нем формы спектров поглощения оксигенированного и дезоксигенированного гемоглобина наиболее сильно отличаются друг от друга (Рисунок 2.2).

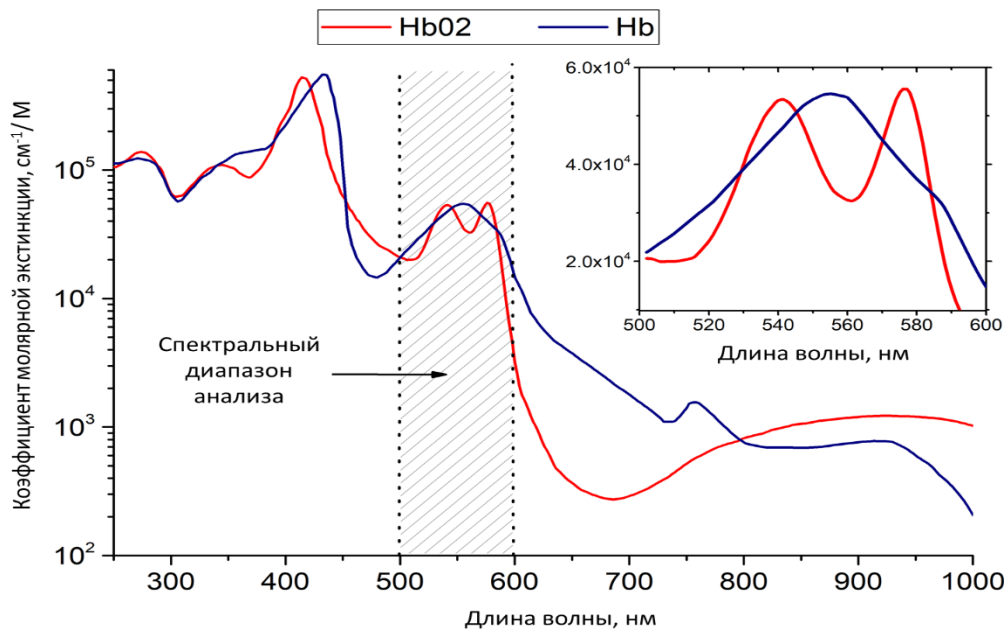


Рисунок 2.2 – Спектры молярной экстинкции оксигенированной (HbO<sub>2</sub>) и редуцированной (Hb) формы гемоглобина. На вставке - спектральный диапазон анализа спектров обратного диффузного рассеяния, где формы спектров поглощения гемоглобина в оксигенированной и редуцированной форме имеют наибольшие различия



Рисунок 2.3 – Оценка степени оксигенации гемоглобина

Степень оксигенации гемоглобина  $S_{O_2}$  и произведение полной концентрации гемоглобина  $c_{Hb+HbO_2}$  определялась из вычисленных коэффициентов следующим образом:

$$S_{O_2} = \frac{\langle L \rangle \cdot c_{HbO_2}}{\langle L \rangle \cdot c_{HbO_2} + \langle L \rangle \cdot c_{Hb}} = \frac{c_{HbO_2}}{c_{HbO_2} + c_{Hb}}$$

Произведение  $\langle L \rangle_{c_{HbO_2+HbO_2}}$  зависит от геометрии зондируемой зоны через величины  $\langle L \rangle$ , поэтому имеют смысл только динамические изменения относительной концентрации гемоглобина  $C = C_{HbO_2+HbO_2}(t)/C_{HbO_2+HbO_2}(0)$ .

Предлагаемый в данной работе метод комбинированного спектроскопического анализа обеспечивает повышение достоверности измерений, уменьшение времени их осуществления, увеличение глубины зондирования, что достигается благодаря мультиплексированию видимого диапазона спектра на интервалы, в которых исследуемые хромофоры и флуорофоры имеют характерные пики поглощения и флуоресценции. В коротковолновом диапазоне спектра (500-600 нм) реализована регистрация спектров обратного диффузного отражения, позволяющая производить количественную оценку концентрации гемоглобина в оксигенированной и редуцированной форме, в ближнем инфракрасном диапазоне регистрируется сигнал флуоресценции метиленового синего.

Мультиплексирование видимого диапазона реализовано с помощью перекрестной системы фильтров, установленных в приемный и осветительные

каналы. В качестве источника широкополосного излучения использовали галогенную лампу с оптоволоконным выходом, излучение которой подавляется на 6 порядков в диапазоне длин волн, отличающемся от 500 нм до 600 нм. В качестве источника лазерного излучения, возбуждающего флуоресценцию, используется гелий-неоновый лазер с длиной волны 632.8 нм. На входе в спектрометр установлен режекторный фильтр, ослабляющий лазерное излучение на три порядка, что позволяет наблюдать его рассеянную тканью назад компоненту в том же динамическом диапазоне, что и флуоресцентное излучение. Регистрация спектров диффузного отражения и флуоресценции производится одновременно.

Для доставки и приёма излучения использовали оптоволоконный зонд с центральным осветительным волокном, подводящим к ткани возбуждающее флуоресценцию лазерное излучение, периферийным осветительным волокном, подводящим к ткани широкополосное излучение, и пятью периферийными волокнами, собирающими излучение. Приемные волокна на входе в спектрометр формируют линию, служащую входной щелью монохроматора, для чего позиционируются перпендикулярно плоскости дифракции диспергирующего элемента. Диаметр каждого волокна составляет 125 мкм, что определяет расстояние между центрами волокон, расположенных вплотную друг к другу, которое с учетом оболочек индивидуальных волокон составляет 250 мкм. Числовая апертура каждого волокна равна 0,22.

Для регистрации спектрального сигнала был использован лазерный спектроанализатор ЛЭСА-01-БИОСПЕК (Рисунок 2.4). Для регистрации и анализа спектральных зависимостей было использовано программное обеспечение Uno Momento (ЗАО «БИОСПЕК») с дополнительными функциями учета поглощающих и рассеивающих свойств [45].

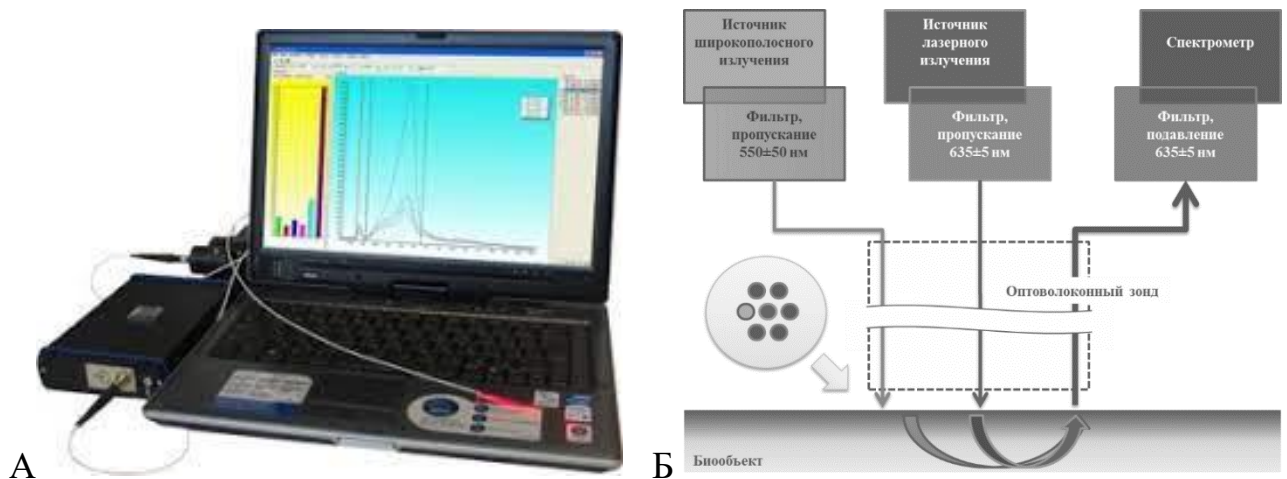


Рисунок 2.4 – Лазерный спектроанализатор ЛЭСА-01-БИОСПЕК (А); схема системы, реализующей метод комбинированного спектроскопического анализа (Б)

## 2.4 Оценка цитокинового профиля слюны

Слюна является важной диагностической жидкостью. Сбор слюны прост в применении, безболезнен для пациента, дешев и безопасен. Дополнительным преимуществом использования слюны в качестве диагностической среды является тот факт, что ее можно извлекать несколько раз в день, что значительно облегчает повторный анализ. Для оценки и сравнения цитокинового профиля слюны у детей с ДЦП и у детей I-II групп здоровья сбор слюны осуществляли до медикаментозной коррекции основного заболевания с утра за час до приема пищи. Цельную слюну собирали абсорбционным методом. После полоскания полости рта пациенту предлагали собрать слюну, жуя ватный тампон. Для забора биоматериала использовали стерильный стоматологический ватный валик. После пропитывания тампона слюной его помещали в стерильную пробирку типа Falcon, разработанную с учетом требований к качеству расходных материалов для клеточных и молекулярно-биологических лабораторий. Путем центрифугирования отделяли слюну от тампона. Далее образцы биоматериала переносились в пробирки «Эппендорф», в которые добавляли 0,2% биоцида ProClin серии 300. Пробирки

встряхивали с помощью центрифуги-вортекс СМ 70М-07 в течение 10 минут и хранились при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  до начала исследования. Методом твердофазного иммуноферментного анализа в слюне определяли содержание IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-10, IL-18, MCP-1, VEGF с использованием коммерческих наборов реагентов «Вектор Бест» Новосибирск.

## **2.5 Методы лечения хронического генерализованного катарального гингивита у детей с церебральным параличом**

### **2.5.1 Лечебные мероприятия, проводимые у пациентов в исследуемых группах**

Было проведено обследование и лечение 40 детей из основной группы, у которых хронический катаральный гингивит протекал на фоне детского церебрального паралича. Первую группу составили 24 ребенка, у которых в комплекс лечебно-диагностических мероприятий включали фотодинамическую терапию (Рисунок 2.5).

Вторую группу составили 16 детей, у которых фотодинамическую терапию в комплекс лечебных мероприятий не включали.

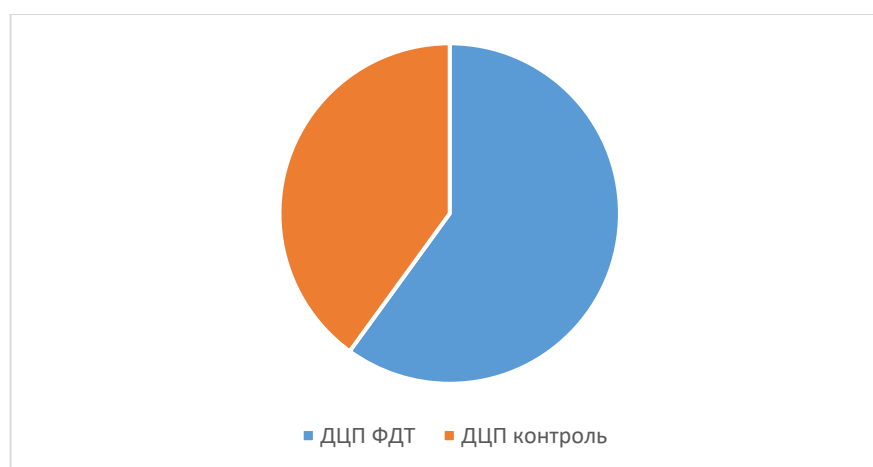


Рисунок 2.5 – Распределение детей с ДЦП для изучения эффективности применения фотодинамической терапии

Всем детям, независимо от групповой принадлежности, проводили следующие мероприятия:

1. Составление плана профилактики стоматологических заболеваний;
2. Обучение, санитарное просвещение, консультация родителей;
3. Гигиенический контроль, обучение правилам рациональной гигиены полости рта;
4. Проведение профессиональной гигиены полости рта;
5. Местное применение фторидсодержащего препарата.

Проведение профессиональной гигиены полости рта осуществлялось в условиях стоматологического кабинета. Данная процедура включала удаление мягкого зубного налета и зубной бляшки с помощью нейлоновых щеточек и пасты, удаления зубного камня с помощью ультразвукового наконечника с последующим шлифованием и полированием зубов и пломб. Контактные поверхности очищали с помощью флоссов и штрипсов низкой абразивности. После профессиональной гигиены полости рта зубы изолировались от слюны хлопковыми валиками, просушивались воздухом и покрывались фторсодержащим препаратом Fluocalgel.

Лечение детей второй группой (сравнения), ограничивалось мероприятиями, описанными выше. У детей первой группы (основной) по окончании указанных выше мероприятий приступали к проведению фотодинамической терапии.

### **2.5.2 Способ проведения фотодинамической терапии тканей пародонта у детей с церебральным параличом**

При проведении фотодинамической терапии в качестве фотосенсибилизатора использовали метиленовый синий. Метиленовый синий - органический основной тиазиновый краситель, в медицине используется в качестве антисептика для лечения инфекций ротовой полости и мочеполовых путей. Относится к списку жизненно важных препаратов ВОЗ для лечения

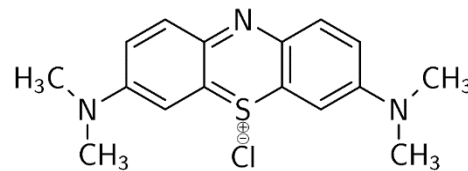
метгемолгемии (антидот при отравлении цианидами, угарным газом и сероводородом).

Также метиленовый синий используют в микроскопии как красящее вещество, так как метиленовый синий интенсивно окрашивает некоторые ткани живого организма.

В представленной работе был использован фотосенсибилизатор метиленовый синий (МС) (N,N,N',N'-тетраметилтионина хлорид тригидрат, 3,7-бисдиметиламинофенотиоцианит хлорид) в составе 1% водного раствора (производитель «САМАРАМЕДПРОМ», Россия) (Рисунок 2.6).



А



Б

Рисунок 2.6 – 1% водный раствор метиленового синего (А); химическая структурная формула метиленового синего (Б)

В стоматологии МС применяется для лечения стоматита, а также диагностики начального кариеса с помощью окрашивания 1% водным раствором МС [2]. Отмечено, что некоторые красители обладают флуоресценцией, которая является одной из их характерных физических свойств и используется для диагностических целей в некоторых областях биологии и медицины.

Важно отметить, что максимум поглощения и флуоресценции МС находится в дальнем красном диапазоне спектра, то есть находится в «окне прозрачности» биологических тканей, что увеличивает возможности фотовоздействия (Рисунок 2.7).

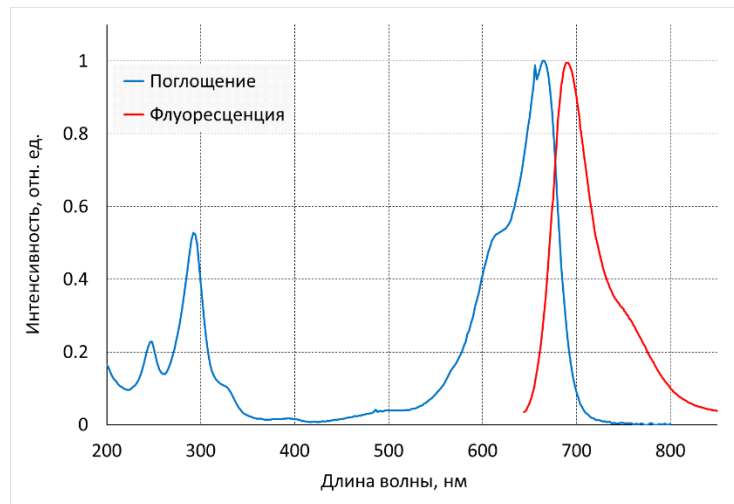


Рисунок 2.7 – Нормированные спектры поглощения и флуоресценции МС в водном растворе

Перед проведением фотодинамической терапии осуществляли спектральные измерения. Перед спектральными измерениями и фотодинамической терапией пациенту и его законному представителю надевались защитные очки, которые подавляли свет в красном диапазоне минимум на 6 порядков, во избежание травмирования сетчатки в результате неконтролируемых движений головы. Десну перед измерениями тщательно отмывали водой, а затем подсушивали для удаления водяной пленки на поверхности биологической ткани при помощи ватного тампона. На деснах регистрировались от 3 до 7 спектров обратного диффузного отражения. Затем ватный тампон, смоченный 0,01% раствором метиленового синего апплицировали на исследуемую десну в течение 5 минут. После этого области аппликации отмывались водой и проводилась процедура регистрации спектров флуоресценции для определения концентрации метиленового синего в ткани пародонта и выявления разницы в проницаемости для фотосенсибилизатора. Для десен каждой челюсти регистрировалось от 3 до 7 спектров флуоресценции.

Затем проводилась фотодинамическая терапия. В качестве источника излучения для фотодинамического воздействия использовался полупроводниковый лазер ЛФТ-02-Биоспек с длиной волны  $\lambda_{\max} = 660$  нм (Рисунок 2.8). Облучение десен проводили по лабиальной методике. Общая продолжительность процедуры составляла 5 минут, по 2,5 минуты на каждую челюсть. Плотность потока

мощности была  $150 \pm 50$  Вт/см<sup>2</sup>. Такой разброс плотности мощности объясняется трудностью удержания головы ребенка в одном положении в течение длительного времени. Тем не менее, можно с уверенностью говорить, что на каждый участок десны пришлось  $45 \pm 15$  Дж/см<sup>2</sup>.



Рисунок 2.8 – Проведение процедуры ФДТ у ребенка с ДЦП

## 2.6 Методы статистического анализа

Учетные признаки были занесены и закодированы в электронных Таблицах с применением программного обеспечения Microsoft Excel 2013. Статистическая обработка данных осуществлялась с применением программного обеспечения IBM SPSS Statistics версии 24.0.

Оценка характера распределения значений количественных признаков производилась с применением критерия Шапиро-Уилка. Сравнение групп независимых групп осуществлялось с применением непараметрических критериев Манна-Уитни (для двух групп) и критерия Краскела-Уоллиса с апостериорным попарным сравнением методом Данна-Бонферрони (для трех групп). Сравнение связанных групп осуществлялось с применением непараметрических критериев Вилкоксона (для двух групп) Фридмана с апостериорным попарным сравнением методом Данна-Бонферрони (для трех и более групп). Оценка связи между значениями количественных признаков проводилась с применением

непараметрического критерия корреляции Спирмена. Направление и сила корреляционной связи определялась исходя из значения коэффициента корреляции (Таблица 2.5). Количественные признаки были описаны в виде медианы и значений первого и третьего квартилей: Me (Q1-Q3).

Таблица 2.5 – Характеристика направления и силы связи в зависимости от значения коэффициента корреляции

Сила связи	Значение коэффициента корреляции	
	Прямая (+)	Обратная (+)
Слабая	0,001 – 0,300	-0,001 – -0,300
Средняя	0,301 – 0,700	-0,301 – -0,700
Сильная	0,701 – 0,999	-0,700 – -0,999

Для сравнения качественных признаков был применен критерий хи-квадрат Пирсона. В случае величины ожидаемого явления менее 10 применялась поправка Йейтса. В случае, когда величина ожидаемых явлений в любом из полей была менее 5, применялся точный критерий Фишера. При множественных попарных сравнениях применялась поправка на множественную проверку гипотез Бонферрони. Качественные признаки были описаны в виде долей (%).

Статистическая значимость различий принималась при уровне  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Клинико-анамнестическая характеристика детей с церебральным параличом, включенных в исследование

Распределение обследованных детей по тяжести нейрофункционального дефицита представлено в Таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Распределение обследованных детей по тяжести нейрофункционального дефицита, оцененной Rivermead mobility index

Форма ДЦП	Тяжесть нейрофункционального дефицита					
	легкая(27–35 баллов)		средняя(13–26 баллов)		тяжелая(0–12 баллов)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Двойная гемиплегия	8	6,4	12	9,6	6	4,8
Спастическая диплегия	13	10,4	15	12,0	2	1,6
Гемипаретическая	5	4,0	10	8,0	9	7,2
Примечание: *p<0,005; **p<0,05.						

У 30 практически здоровых детей из сопутствующих патологий были отмечены: нарушение осанки (3 человека –10,0%) сколиотического типа, аденоиды (1 человек –3,3%), хронический гастрит (1 человек –3,3%), отит (1 человек –3,3%).

При внешнем осмотре у большинства детей с церебральной патологией были отмечены: вредные привычки, нарушение функций дыхания, глотания, жевания, речи. У практически здоровых детей отмечали нарушение дыхания, глотания (Таблица 3.2) [13].

Таблица 3.2 – Показатели дыхания, глотания, жевания и речеобразования у обследованных детей

	Дети с ДЦП (n=80)		Дети I-II групп здоровья (n=30)		Уровень значимости критерия хи- квадрат Пирсона, p
	n	%	n	%	
Ротовое дыхание	23	28,7	0	0,0	0,004
Смешанное дыхание	34	42,5	5	16,6	0,091
Неправильное глотание	23	28,7	2	6,7	0,058
Затрудненное жевание	9	11,3	0	0,0	0,099
Нарушение речеобразования	72	90,0	0	0,0	<0,001

Распределение детей по возрасту и форме основного заболевания представлено в Таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Распределение детей по возрасту и форме основного заболевания

Пол	Дети с ДЦП						Дети I-II групп здоровья		Всего Детей	
	Спастическая форма ДЦП		Атоническая форма ДЦП		Всего					
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Мальчики	17	54,8	23	46,9	40	50,0	18	60,0	58	52,0
Девочки	14	45,2	26	53,1	40	50,0	12	40,0	52	48,0
Всего в группах	31	38,8	49	61,2	80	78,4	30	100	110	100

Распределение детей по полу в исследуемых группах было примерно равномерным (Таблица 3.3). В группе детей I-II групп здоровья было 18 (60,0%) мальчиков и 12 (40,0%) девочек. В группе детей с ДЦП распределение по полу было равным: мальчиков – 40 (50,0%), девочек – 40 (50,0%). Среди пациентов с ДЦП 31 (38,8%) ребенок имел спастическую форму, 49 (61,2%) – атоническую. В подгруппе

детей с ДЦП, имевших спастическую форму заболевания, мальчиков было 17 (54,8%), девочек – 14 (45,2%). В подгруппе детей с атонической формой ДЦП было 23 (46,9%) мальчика и 26 (53,1%) девочек. На Рисунке 3.1 представлено распределение детей с ДЦП различных форм и детей I-II групп здоровья на 110 всех включенных в исследование детей (Рисунок 3.1).

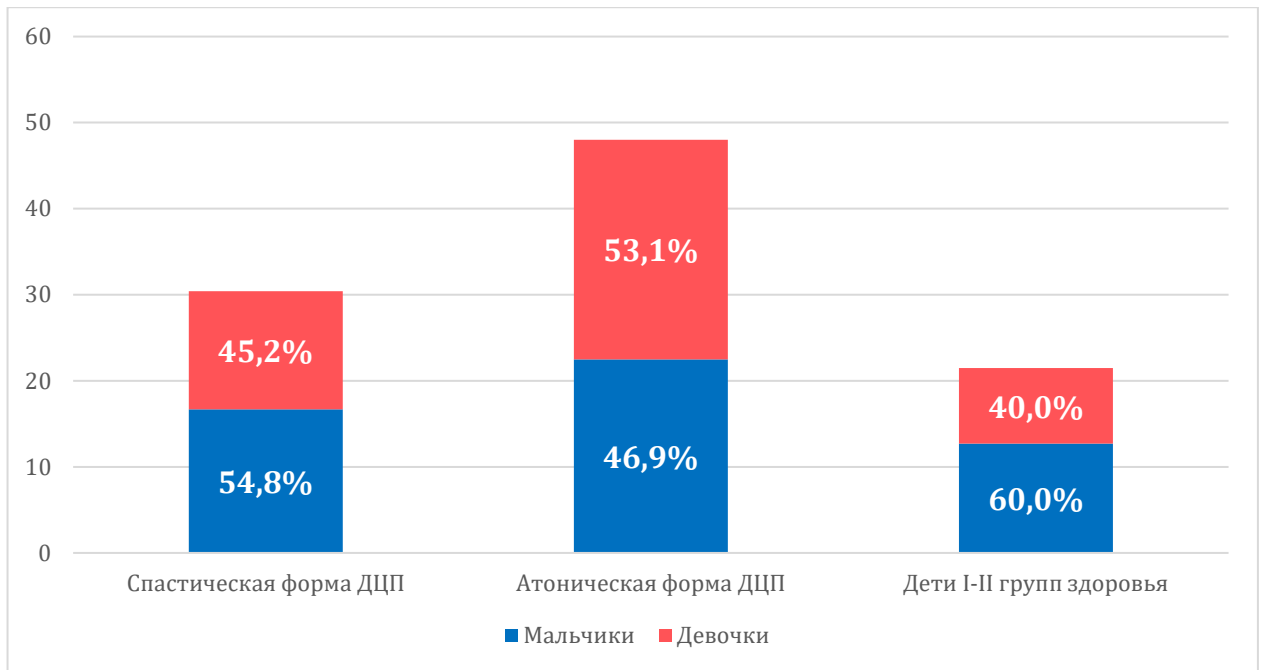


Рисунок 3.1– Распределение обследованных детей по группам и распределение по полу в обследуемых группах (в %)

Медианный возраст детей в группе детей с ДЦП составил 14 (12,5-15,5) лет, в группе практически здоровых детей – 13,5 (12-15) лет. В подгруппе детей со спастической формой ДЦП медианный возраст составил 13 (12-15) лет, атонической – 14 (13-16) лет.

### **3.2 Состояние стоматологического статуса у детей с церебральным параличом, включенных в исследование**

Неврологический дефицит у детей сопровождался неудовлетворительной гигиеной полости рта. Среди основных жалоб пациентов были: неприятный

привкус и запах изо рта, сухость слизистой и губ, кровоточивость дёсен при чистке зубов и еде, а также чувство зуда и жжения в дёснах. (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Клинические особенности при заболеваниях полости рта у обследованных детей

	Дети с ДЦП (n=80)		Дети I-II групп здоровья (n=30)		Уровень значимости критерия хи-квадрат Пирсона, p
	n	%	n	%	
Сухость губ	46	57,5	3	10,0	<0,001
Сухость СОПР	67	83,8	1	3,3	<0,001
Зуд и жжение десен	25	31,3	1	3,3	0,011
Кровоточивость десен	80	100,0	4	13,3	<0,001
Неприятный вкус во рту	34	42,5	3	10,0	0,013

Различия в долях детей с ДЦП и детей в контрольной группе, имевших отдельные изученные клинические проявления заболеваний полости рта, были статистически значимыми ( $p < 0,05$  для всех сравнений).

Из всех субъективных ощущений в полости рта детей с церебральной патологией больше всего беспокоили сухость губ и слизистой оболочки полости рта (57,5% и 83,8% детей). В контрольной группе эти показатели составили 10,0% и 3,3% детей, соответственно ( $p < 0,001$  для обоих сравнений).

Неприятный привкус и запах изо рта отмечали 42,5% детей с ДЦП и лишь 13,6% детей в контрольной группе ( $p = 0,013$ ). Кровоточивость десен при чистке зубов и при приеме пищи отмечалась у всех детей, имевших ДЦП (100,0%), и у 13,3% практически здоровых детей ( $p < 0,001$ ). Зуд и жжение десен беспокоили 31,3% детей в основной группе и 3,3% детей в контрольной группе ( $p = 0,011$ ).

Особенности состояния круговой мышцы рта, уздечек и аномалии прикуса области представлены в Таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Особенности состояния круговой мышцы рта, уздечек и аномалии прикуса у обследованных детей

Показатели	Дети с ДЦП (n=80)		Дети I-II групп здоровья (n=30)		Уровень значимости критерия хи- квадрат Пирсона, p
	n	%	n	%	
Слабость круговой мышцы рта	47	58,8	1	3,3	<0,001
Короткая уздечка губ	14	17,5	0	0,0	0,035
Короткая уздечка языка	20	25,0	3	10,0	0,259
Сочетанные аномалии прикуса зубов	80	100,0	12	40,0	<0,001

При изучении челюстно-лицевой области (Таблица 3.3) у 58,8% детей в группе детей с ДЦП и у 3,3% детей в основной группе была отмечена слабость круговой мышцы рта ( $p < 0,001$ ). Атония мышц у детей с ДЦП отмечалась из-за основного заболевания, у практически здоровых детей – вследствие присутствующей на момент осмотра заложенности носа.

У 17,5% детей с ДЦП наблюдалась короткая уздечка губ, в то время как среди практически здоровых детей данной аномалии выявлено не было ни у одного ребенка ( $p = 0,035$ ). Короткая уздечка языка, однако, наблюдалась у 10,0% детей из группы сравнения и 25,0% детей с ДЦП. Несмотря на различия в доле детей с короткой уздечкой языка, статистически значимых различий по данному показателю между группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Сочетанные аномалии прикуса были выявлены у всех детей с ДЦП (100,0%) и лишь у менее половины (40,0%) детей из группы сравнения ( $p < 0,001$ ).

Ввиду неполного смыкания губ, на фоне гипосаливации у детей с ДЦП нередко наблюдалось воспалительное заболевание губ – хейлит. Этому способствовали также вредные привычки (прикусывание губ, щек, а также сосание

пальца), нарушения функций зубочелюстной системы, нерациональный уход за полостью рта из-за двигательного дефекта. У практически здоровых детей хейлит в основном наблюдался в связи с перепадами температуры, из-за ветра, сухого и загрязненного воздуха – все это способствовало шелушению, появлению трещинок на губах. Дети с воспалительным заболеванием губ жаловались на сухость и жжение, губы таких детей были сухими и в чешуйках [13].

### 3.3 Результаты оценки гигиенического состояния полости рта у детей с церебральным параличом, включенных в исследование

Проведен анализ состояния гигиены полости рта у детей с разными формами ДЦП, учитывая вариабельность клинических проявлений стоматологических патологий у данной группы пациентов.

При оценке уровня гигиены полости рта у детей с ДЦП мы получили следующие данные (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Значение индекса гигиены ОНІ-S у пациентов с ДЦП

Индекс ОНІ-S	Спастическая форма ДЦП (n=31), Me (Q1-Q3)	Атоническая форма ДЦП (n=49), Me (Q1-Q3)	Дети I-II групп здоровья (n=30), Me (Q1-Q3)	Уровень значимости критерия Краскела-Уоллиса, p
	2,17 (2,00-2,50)*	2,16 (1,84-2,33)*	0,59 (0,33-1,16)	<0,001
Примечание: * – наличие статистически значимых различий при сравнении с группой детей I-II групп здоровья (p<0,001).				

В соответствии с данными приведенными в Таблице 3.7, значение индекса зубного налета статистически значимо различалось между группой практически здоровых детей (0,59 (0,33-1,16)) и группами детей с ДЦП как спастической (2,00 (1,83-2,33)), так и атонической форм (2,00 (1,83-2,33)) в 3,4 раза (p<0,001 для обоих

сравнений). При это статистически значимых различий между группами детей с разными формами ДЦП выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Аналогичная картина наблюдалась и при сравнении индекса ОНІ-S: значения индекса между группой практически здоровых детей (0,59 (0,33-1,16)) и группами детей с ДЦП как спастической (2,17 (2,00-2,50)), так и атонической форм (2,16 (1,84-2,33)) статистически значимо различались более чем в 3,5 раза ( $p < 0,001$  для обоих сравнений) и не отличались между группами детей с ДЦП ( $p > 0,05$ ).

Индекс зубного камня не имел статистически значимых различий ни в одном из попарных сравнений изученных групп детей ( $p > 0,05$ ).

Таблица 3.7 – Уровень гигиены у детей с различными формами ДЦП

Уровень гигиены	Спастическая форма ДЦП (n=31), n (%)	Атоническая форма ДЦП (n=49), n (%)	Дети I-II групп здоровья (n=30), n (%)	Уровень значимости критерия хи-квадрат Пирсона, p
Плохой	28 (90,3%)*	42 (85,7%)*	0 (0,0%)	<0,001
Удовлетворительный	3 (9,7%)	7 (14,3%)	12 (36,4%)	
Хороший	0 (0,0%)*	0 (0,0%)*	18 (63,6%)	
Примечание: * – наличие статистически значимых различий при сравнении с группой детей I-II групп здоровья ( $p < 0,001$ ).				

Как следует из данных, приведенных в Таблице 3.7, среди детей с ДЦП спастической и атонической форм не было выявлено хорошего уровня гигиены, в то время, как большая часть детей I-II групп здоровья (63,6%) имели хороший уровень гигиены ( $p < 0,001$  для обоих сравнений). Статистически значимых различий между группами пациентов с ДЦП спастической и атонической форм выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Несмотря на различия в долях детей, имевших удовлетворительный уровень гигиены, в группах со спастической (9,7%) и атонической (14,3%) формами ДЦП и

детей I-II групп здоровья (36,4%), статистически значимых различий при сравнении групп выявлено не было ( $p>0,05$ ).

В свою очередь, подавляющее большинство детей с ДЦП спастической (90,3%) и атонической (85,7%) форм имели неудовлетворительный уровень гигиены, в то время, как плохого уровня гигиены не было выявлено ни у одного ребенка из группы сравнения ( $p<0,001$  для обоих сравнений). Как и при сравнении долей детей с хорошей гигиеной, статистически значимых различий между группами пациентов с ДЦП спастической и атонической форм, имевших плохой уровень гигиены, выявлено не было ( $p>0,05$ ).

Неудовлетворительный уровень гигиены полости рта у детей с ДЦП может быть связан с низким уровнем знаний родителей и детей о правилах гигиены полости рта, сложностью проведения чистки зубов в домашних и амбулаторных условиях, плохим открыванием рта, болезненности слизистой оболочки полости рта при стоматитах и гингивитах (Рисунок 3.2).

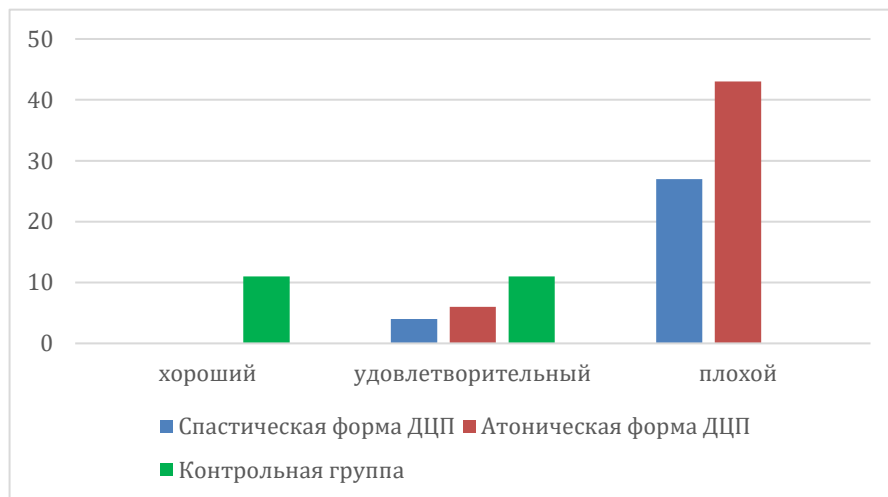


Рисунок 3.2 – Уровень гигиены среди обследуемых детей

Таким образом, неудовлетворительный уровень гигиены полости рта у детей с ДЦП наблюдался у детей как с атонической, так и спастической формой заболевания. Это связано с низким уровнем знаний родителей и детей о правилах гигиены полости рта, сложностью проведения чистки зубов в домашних и

амбулаторных условиях, что сопровождается накоплением бактериального налета, трудностями пережевывания и проглатывания пищи, а также неправильными движениями жевательных мышц и мышц языка. Высокий уровень заболеваний полости рта среди детей с ДЦП требует повышения осведомленности и разработки стратегий мероприятий, направленных на уход за полостью рта.

### **3.4 Распространенность заболеваний пародонта и результаты клинической оценки состояния тканей пародонта у детей с церебральным параличом, включенных в исследование**

У большинства детей с ДЦП отмечено нарушение развития челюстно-лицевой области и состояния зубов. Были выявлены аномалии строения и прикрепления уздечек губ (17,5%), мелкое преддверие полости рта (25,0%), сочетанные аномалии уздечек губ, мелкого преддверия рта (56%). Развитию зубочелюстных аномалий и деформаций (100%) способствовали нарушение тонуса мышечной системы, функции дыхания, глотания и жевания, аномалии строения мягких тканей полости рта, искусственное вскармливание и другие факторы.

При анализе значений индекса РМА были получены следующие данные (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Значение индекса РМА среди обследуемых пациентов

	Спастическая форма ДЦП (n=31), Me (Q1-Q3)	Атоническая форма ДЦП (n=49), Me (Q1-Q3)	Дети I-II групп здоровья (n=30), Me (Q1-Q3)	Уровень значимости критерия Краскела-Уоллиса, p
Индекс РМА	45,23 (33,30-53,47)*	41,60 (33,30-47,62)*	10,71 (9,50-11,90)	<0,001

Примечание: \* – наличие статистически значимых различий при сравнении с группой детей I-II групп здоровья (p<0,001).

Среди пациентов со спастической формой ДЦП значение индекса РМА составило 45,23 (33,30-53,47), что в 4,22 раза выше показателей в группе практически здоровых детей ( $p < 0,001$ ), среди пациентов с атонической формой ДЦП значение индекса РМА составило 41,60 (33,30-47,62), что в 3,88 раз выше значений в группе практически здоровых детей ( $p < 0,001$ ). Статистически значимых различий при сравнении показателей индекса РМА среди детей с ДЦП различной формы выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Распределение значений индекса РМА в графическом виде представлено на Рисунке 3.3.

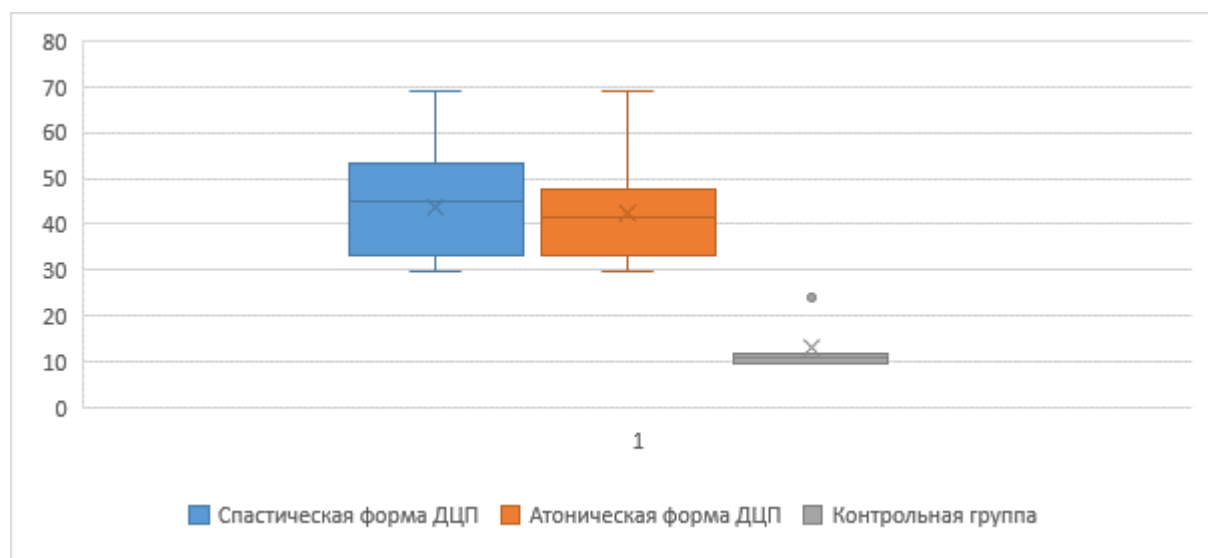


Рисунок 3.3 – Результаты значений индекса РМА среди обследуемых детей

В соответствии со значением индекса РМА была определена тяжесть течения гингивита (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Степень тяжести гингивита по данным индекса РМА

Уровень гигиены	Спастическая форма ДЦП (n=31), n (%)	Атоническая форма ДЦП (n=49), n (%)	Дети I-II групп здоровья (n=30), n (%)	Уровень значимости критерия хи-квадрат Пирсона, p
Легкое течение	1 (3,2%)*	3 (6,1%)*	30 (100,0%)	<0,001
Среднее течение	28 (90,3%)*	42 (85,7%)*	0 (0,0%)	
Тяжелое течение	2 (6,5%)	4 (8,2%)	0 (0,0%)	

Примечание: \* – наличие статистически значимых различий при сравнении с группой детей I-II групп здоровья ( $p < 0,001$ ).

Все дети I-II групп здоровья имели легкое течение гингивита, в то время, как среди детей с ДЦП спастической формы легкое течение имел лишь 1 (3,2%) ребенок, а среди детей с атонической формой – 3 (6,1%) ребенка ( $p < 0,001$  для обоих сравнений групп детей с ДЦП с группой практически здоровых детей). При сравнении групп детей с различными формами ДЦП, имевших легкое течение гингивита, статистически значимых различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Среди пациентов с ДЦП как спастической (90,3%), так атонической (85,7%) формой ДЦП преобладало среднее течение гингивита ( $p < 0,001$  для обоих сравнений групп детей с ДЦП с группой практически здоровых детей). При сравнении групп детей с различными формами ДЦП, имевших среднее течение гингивита, статистически значимых различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Тяжелое течение гингивита было выявлено у 6,5% детей со спастической формой, и у 8,2% детей с атонической формой ДЦП. Статистически значимых различий при сравнении данных групп с группой практически здоровых детей и между собой выявлено не было ( $p > 0,05$  для всех сравнений) (Рисунок 3.4).

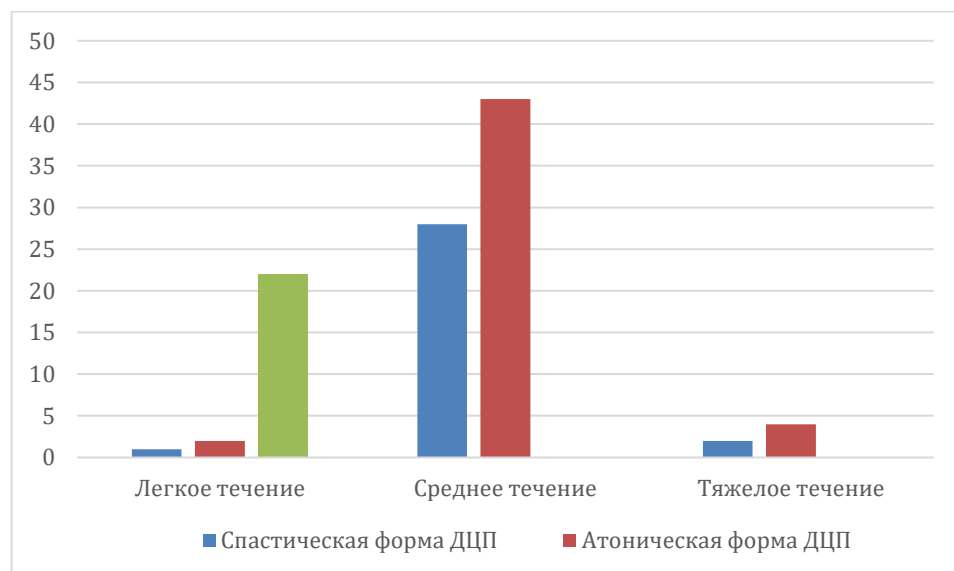


Рисунок 3.4 – Тяжесть течения гингивита у детей с ДЦП

Среди включенных в исследование детей был также изучен индекс Мюллемана, позволивший выявить различия в кровоточивости десен (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Значение индекса РВІ среди обследуемых пациентов

	Спастическая форма ДЦП (n=31), Ме (Q1-Q3)	Атоническая форма ДЦП (n=49), Ме (Q1-Q3)	Дети I-II групп здоровья (n=30), Ме (Q1-Q3)	Уровень значимости критерия Краскела-Уоллиса, p
Индекс РВІ	2,33 (1,67-3,00)*	2,67 (2,16-3,00)*	0,42 (0,16-0,50)	<0,001
Примечание: * – наличие статистически значимых различий при сравнении с группой детей I-II групп здоровья (p<0,001).				

Значение индекса Мюллемана среди пациентов с ДЦП спастической формы составило 2,33 (1,67-3,00), атонической – 2,67 (2,16-3,00), что статистически значимо превышало показатель среди детей I-II групп здоровья в 5,55 и 6,36 раз, соответственно (p<0,001 для обоих сравнений). Значение индекса статистически не различалось между группами детей с ДЦП различных форм (p>0,05) (Рисунок 3.5).

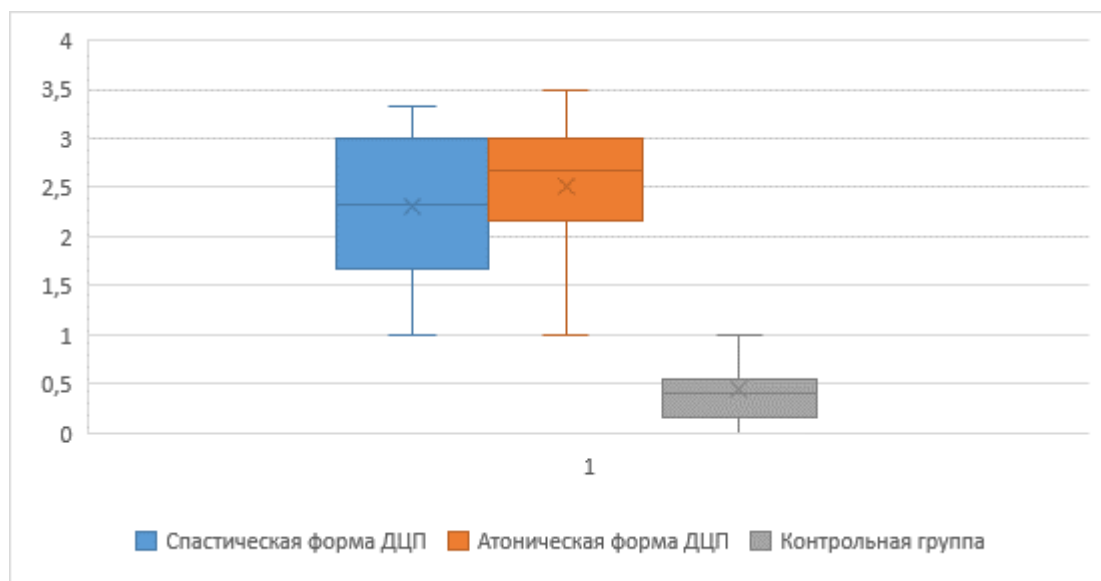


Рисунок 3.5 – Значение индекса кровоточивости десны Мюллемана среди обследуемых детей

Таким образом, среди детей с различной формой ДЦП определялся низкий уровень гигиены полости рта, высокая распространенность заболеваний тканей пародонта (100,0%). Состояние гигиены полости рта и тяжесть пародонтита ухудшаются по мере увеличения ригидности и мышечного тонуса,

ограничивающих движения конечностей. У детей с ДЦП определяется средне-тяжелое течение гингивита, проявляющееся в виде хронической катаральной формы воспаления. Основным клиническим признаком воспаления десны является кровоточивость тканей при зондировании. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что данная категория пациентов нуждается в разработке новых подходов к лечению воспалительных заболеваний тканей пародонта.

### **3.5 Результаты иммунологического исследования слюны у детей с церебральным параличом, включенных в исследование**

В процессе развития ДЦП установлено, что взаимодействие иммунной и нервной систем имеет комплексный характер, основой которого становится способность цитокинов выступать как в качестве иммунорегуляторов, так и нейрпептидов. Воспаление при ДЦП связано с изменениями уровне цитокинов в периферическом кровотоке и ротовой жидкости, иммунного ответа на раздражители (например, липополисахарид), адаптационных нарушений иммунитета, в том числе распределения и функции Т- и В-клеток, а также других генетических и негенетических изменений сигнальных путей. Хронический подъем содержания провоспалительных цитокинов/хемокинов как в периферическом кровотоке, так и в тканях пародонта сопровождают нарастание неврологического дефицита в детей с ДЦП. Они играют специфическую и важную роль и опосредуют патологическое прогрессирование нейровоспаления при спастической форме церебрального паралича, являясь перспективной мишенью для диагностики и лечения спастической формы церебрального паралича. Исследование ключевых медиаторов воспаления улучшают понимание патогенеза детского ДЦП и позволяют предложить возможные терапевтические вмешательства.

Оценку цитокинового профиля, количественное определение содержания смешанной слюны про-и противовоспалительных цитокинов/хемокина и

васкулоэндотелиального фактора роста, у детей с ДЦП и детей I-II групп здоровья проводили методом твердофазного ИФА. Отбор детей для проведения исследования цитокинового профиля слюны производился случайным образом из групп детей с ДЦП и I-II группы здоровья. Исследование проведено на 20 пациентах с ДЦП, медианный возраст которых составил 10,5 (10-12) лет, 12 (60,0%) мальчиков и 8 (40%) девочек. В группу сравнения были отобраны 20 детей I-II группы здоровья с медианным возрастом 12 (10,5-14,5) лет, 11 (55,0%) мальчиков и 9 (45,0%) девочек. Все включенные в исследование цитокинового профиля слюны дети имели хронический катаральный гингивит. В слюне определяли содержание следующих цитокинов: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1РА, ИЛ-10, ИЛ-18 и факторов МСР-1, VEGF.

Результаты исследований уровня про- и противовоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-18 и ИЛ-10, ИЛ-1РА) в смешанной слюне показали существенное количественное нарастание уровней ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-18 и ИЛ-10 (Таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Цитокиновый профиль слюны у детей с ДЦП

Показатели (пг/мл)	Дети с ДЦП (n=20), Me (Q1-Q3)	Дети I-II групп здоровья (n=20), Me (Q1-Q3)	Уровень значимости критерия Манна-Уитни, p
ИЛ-1РА	4117,5 (3430,0-4534,0)	3921,0 (3630,0-4181,0)	0,792
ИЛ-1 $\beta$	62,1 (38,05-82,8)	24,6(18,2 – 28,6)	<0,001
ИЛ-18	35,0 (23,5-54,5)	3,1 (2,2-7,3)	<0,001
ИЛ-10	12,7 (8,1-15,7)	1,1 (1,0-1,3)	<0,001
МСР-I	156,2(134,4-189,7)	73,0 (49,8-108,9)	0,001
VEGF	3461,5 (1910,0-3744,5)	1125,0 (789,0-1365,5)	0,002

Результаты исследования провоспалительного цитокина ИЛ-1РА показали, что несмотря на различия уровней ИЛ-1РА в группе детей с ДЦП (4117,5 (3430,0-4534,0) пг/мл) и в группе практически здоровых детей (3921,0 (3630,0-4181,0) пг/мл), статистически значимых различий при сравнении данного показателя выявлено не было.

В смешанной слюне детей с ДЦП определялись повышенные уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18 в количестве 62,1 (38,05-82,8) пкг/мл и 35,0 (23,5-54,5) пг/мл, соответственно. Значение уровня цитокина ИЛ-1 $\beta$  превосходило таковое у практически здоровых детей в 9,27 раз (6,7 (5,8-8,2) пг/мл,  $p < 0,001$ ), а показатель цитокина ИЛ-18 – в 11,29 раз [3,2 (2,2-7,3) пг/мл,  $p < 0,001$ ].

Результаты исследования продемонстрировали, что содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в смешанной слюне у детей с ДЦП определялось на уровне 12,7 (8,1-15,7) пг/мл и было выше в 11,55 раз, чем у детей I-II групп здоровья [1,1 (1,0-1,3) пг/мл,  $p < 0,001$ ].

При определении содержания моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) в смешанной слюне у детей с ДЦП было выявлено, что его концентрация составляла 156,2(134,4-189,7)пг/мл, что было в 2,1 раза выше, чем у практически здоровых детей из группы сравнения [73,0 (49,8-108,9) пг/мл,  $p = 0,001$ ].

Уровень содержания VEGF в смешанной слюне у детей с ДЦП составлял 3461,5 (1910,0-3744,5) пг/мл, что было в 3,08 раза выше уровня данного цитокина у детей из группы сравнения [1125,0 (789,0-1365,5) пг/мл,  $p = 0,002$ ].

Поскольку цитокин ИЛ-1РА синтезируется множеством клеток, включая моноциты, макрофаги, нейтрофилы и другие клетки, он играет важную противовоспалительную роль. В здоровых тканях пародонта ИЛ-1РА синтезируется для предотвращения воспалительных реакций, опосредованных ИЛ-1 $\beta$ . У детей с хроническим гингивитом и ДЦП определяется прямая связь средней силы между уровнями данных цитокинов:  $r = 0,408$ ,  $p = 0,037$  (Рисунок 3.6). Цитокин ИЛ-1 $\beta$  является важным медиатором воспалительной реакции и участвует во множестве клеточных активностей, включая пролиферацию, дифференцировку и

апоптоз клеток. Этот провоспалительный цитокин играет ведущую роль в процессах острого и хронического воспаления. Секретируется преимущественно макрофагами, а также Т-лимфоцитами, фибробластами и клетками эпителия. Продукция данного цитокина макрофагами происходит в результате воздействия липополисахаридов клеточной стенки пародонтогенной микрофлоры, но при длительном хроническом процессе может участвовать в ауторегуляции своего синтеза. Повышенный уровень ИЛ-1 $\beta$  в слюне напрямую взаимосвязан с степенью воспаления пародонта. По мнению ряда авторов, наличие корреляции между концентрацией ИЛ-1 $\beta$  и степенью тяжести воспалительных и деструктивных процессов в пародонте делает данный цитокин ценным диагностическим маркером его патологии.

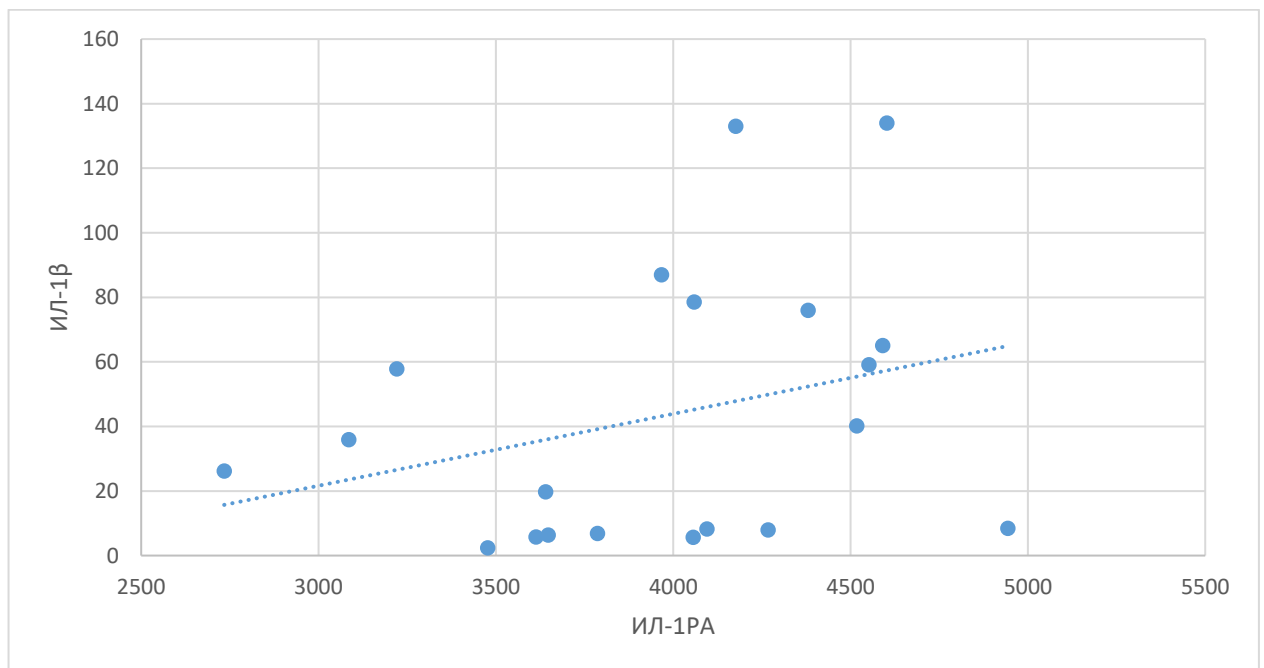


Рисунок 3.6 – Диаграмма рассеивания показателей ИЛ-1РА и ИЛ-1 $\beta$  у детей с ДЦП и детей I-II групп здоровья

VEGF – это гликопротеин, являющийся главным цитокином, участвующий и регулирующий процесс ангиогенеза, оказывающий митогенное и антиапоптотическое действие на клетки эндотелия. При этом происходит повышение сосудистой проницаемости и активация миграции и пролиферации

клеток эндотелия сосудов. Секреция данного цитокина увеличивается во время воспалительных и репаративных реакций. Содержание васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) в смешанной слюне увеличивается в условиях тканевой гипоксии, так как его секреция регулируется фактором, индуцируемого гипоксией (HIF). Соответственно, при гипоксии увеличивается секреция VEGF, что приводит к дифференцировке, миграции и пролиферации клеток эндотелия сосудов, и возобновлению кровотока в ишемизированных участках. Также рядом автором было обнаружено, что стимуляция секреции VEGF происходит под воздействием ИЛ-1 $\beta$ . У детей с ДЦП и практически здоровых детей с хроническим катаральным гингивитом обнаруживается сильная прямая связь между данными цитокинами:  $r=0,704$ ,  $p<0,001$  (Рисунок 3.7).

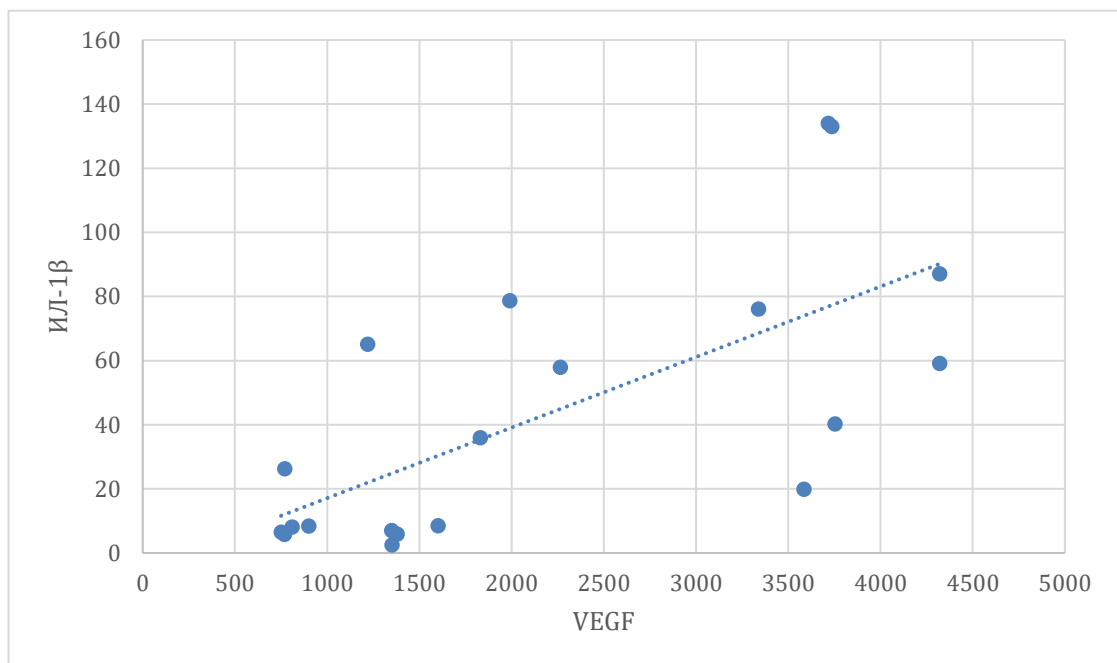


Рисунок 3.7 – Диаграмма рассеивания показателей VEGF и ИЛ-1 $\beta$  у детей с ДЦП и детей I-II групп здоровья

Интерлейкин-10 является противовоспалительным цитокином. Его противовоспалительное действие обусловлено угнетением продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12), интерферона, фактора некроза опухоли. При этом ИЛ-10 обладает иммуносупрессивным действием, но

стимулирует синтез иммуноглобулинов Е. С другой стороны, ИЛ-10 способен подавлять продукцию VEGF M1 типом макрофагов. Тем не менее, когда клетки подвергаются гипоксии, повышенный уровень VEGF сохраняется в присутствии ИЛ-10, вырабатываемого макрофагами. Была выявлена прямая связь средней силы между уровнями данных цитокинов у детей с ДЦП и практически здоровых детей с хроническим катаральным гингивитом:  $r=0,603$ ,  $p=0,005$  (Рисунок 3.8).

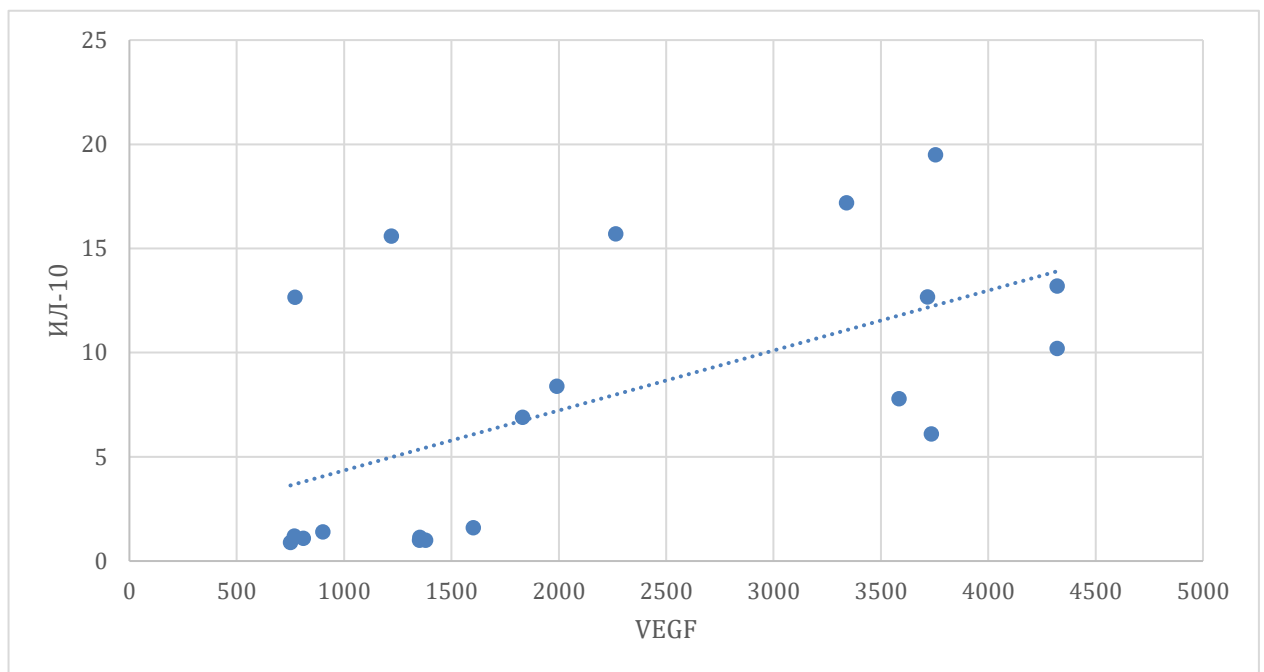


Рисунок 3.8 – Диаграмма рассеивания показателей VEGF и ИЛ-10 у детей с ДЦП и детей I-II групп здоровья

Таким образом у детей с ДЦП и хроническим катаральным гингивитом обнаруживается повышенный уровень провоспалительных цитокинов и хемокина, таких как ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18, MCP-1, но и противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Увеличенный уровень VEGF у детей с ДЦП может свидетельствовать не только о способности к регенерации тканей, но и выступать одним из маркеров тканевой гипоксии пародонта у этих детей. Содержание ключевого медиатора воспалительных процессов ИЛ-1 $\beta$  в слюне статистически достоверно увеличивалось до 9,27 раз, ИЛ-18 – в 11,29 раз, ИЛ-10 – в 11,55 раз. То есть острота развития воспалительного процесса в тканях пародонта у детей с ДЦП связана с

одной стороны с активацией иммунного ответа на присутствующие в ротовой полости постоянного высокого содержания микробных отложений, с другой – с преобладающей ролью Т-клеточного иммунного ответа в развитии гингивита. Установленные высокое содержание в слюне детей с ДЦП про-и противовоспалительных цитокинов, MCP1 и VEGF, вероятно, играют важную роль в патогенезе развития неврологических нарушений и развития воспалительных заболеваний пародонта. Хотя каждый из воспалительных цитокинов обладает своими характерными свойствами и действием, их комбинации воспалительных цитокинов формирует сложную сеть, которая изменяет воспалительную реакцию. Дальнейшие исследования роли воспалительных цитокинов у детей при ДЦП являются необходимым условием для понимания механизма их действия и разработки эффективных методов лечения или профилактики. имеет значимые изменений состава про- и противовоспалительных цитокинов и фактора роста эндотелия сосудов.

## **ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО КАТАРАЛЬНОГО ГИНГИВИТА У ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ**

### **4.1 Оценка эффективности применения фотодинамической терапии при лечении хронического катарального гингивита у детей с церебральным параличом по данным клинического обследования**

Фотодинамическая терапия – метод, используемый в качестве терапии заболеваний полости рта различного генеза, таких как онкология, предраковые заболевания, пародонтит и гингивит. Преимуществами данного метода является многофакторность воздействия, антибактериальное, противовоспалительное и ранозаживляющее. Для противовоспалительной ФДТ с целью увеличения степень оксигенации гемоглобина в микроциркуляторном русле тканей пародонта в качестве ФС особый интерес представляет метиленовый синий (МС). Изначально метиленовый синий был первым красителем, который использовался в медицине в качестве антисептического средства, а также первым протестированным и разрешенным к применению фотосенсибилизатором для антимикробной фотодинамической терапии. Изучено влияние МС на регуляцию воспалительных процессов.

Для изучения эффективности воздействия ФДТ в комплексном лечении гингивитов у пациентов с ДЦП было проведено обследование и лечение 42 детей, у которых хронический катаральный гингивит протекал на фоне детского церебрального паралича. Всем детям удаляли зубные отложения с помощью низкочастотного ультразвука и проводили коррекцию гигиены полости рта. В зависимости от того, использовалась или не использовалась фотодинамическая терапия в ходе лечебных мероприятий, дети были разделены на две группы.

Первую группу составили 24 ребенка, у которых в комплекс лечебных мероприятий включали фотодинамическую терапию (основная группа).

Вторую группу (группу сравнения) составили 16 детей, у которых фотодинамическую терапию в комплекс лечебных мероприятий не включали (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Значение индекса гигиены ОНІ-S у пациентов с ДЦП до лечения

Индексы	ФДТ использовалась при лечении (n=24), Me (Q1-Q3)	ФДТ не использовалась при лечении (n=16), Me (Q1-Q3)	Уровень значимости критерия Краскела-Уоллиса, p
Индекс зубного налета	2,00 (1,83-2,33)*	2,00 (1,83-2,33)*	<0,001
Индекс зубного камня	0,00 (0,0-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,074
Индекс ОНІ-S	2,17 (2,00-2,50)*	2,16 (1,84-2,33)*	<0,001

Через 14 дней после удаления зубных отложений индекс гигиены ОНІ-S у больных первой группы, по сравнению со значениями, полученными в данной группе до лечения – 2,17 (2,00-2,50)\*, снизился на 69% ( $p < 0,001$ ) и составил 0,67(0,65-0,7)\*.

Через 28 дней после лечения по сравнению со значениями, полученными после удаления зубных отложений, индекс гигиены ОНІ-S увеличился на 77,6% ( $p < 0,001$ ) и составил 1,5(1,45-1,67)\*.

После удаления зубных отложений через 14 дней индекс гигиены ОНІ-S у больных второй группы, где применяли фотодинамическую терапию, по сравнению со значениями, полученными в этой группе до лечения – 2,16 (1,84-2,33)\*, снизился на 68% ( $p < 0,001$ ) и составил 0,69(0,67-0,75)\*.

Через 28 дней после лечения у больных второй группы по сравнению со значениями, полученными после удаления зубных отложений, индекс гигиены ОНI-S увеличился на 76.9% ( $p < 0,001$ ) и составил 1,6(1,55-1,69)\*.

Состояние пародонта оценивали по клиническим изменениям индекса РМА и индекса кровоточивости Мюллемана (1971) через 14 и 28 дней. Показатели различных индексов для оценки состояния тканей пародонта у детей с ДЦП представлены в Таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Динамика изменений индекса РМА после ФДТ

Индекс РМА	ФДТ использовалась при лечении (n=24), Me (Q1-Q3)	ФДТ не использовалась при лечении (n=16), Me (Q1-Q3)	Уровень значимости критерия Манна-Уитни, p
До вмешательства	43,4 (33,3-53,6)	41,6 (32,1-46,4)	0,521
14 день	23,8 (20,3-29,8)*	33,3 (31,0-35,7)	<0,001
28 день	26,8 (23,8-29,8)*	35,7 (33,3-43,4)	<0,001
Уровень значимости критерия Фридмана, p	<0,001	0,040	
Примечание: * – наличие статистически значимых различий при сравнении с значением индекса РМА до вмешательства ( $p < 0,001$ ).			

Значения индекса РМА в группе сравнения [43,4 (33,3-53,6)] и основной [41,6 (32,1-46,4)] группах статистически значимо не различались ( $p > 0,05$ ). Однако, статистически значимые различия наблюдались при сравнении значений индекса РМА между группой сравнения и основной группой были выявлены на 14 день [23,8 (20,3-29,8) и 33,3 (31,0-35,7), соответственно,  $p < 0,001$ ] и на 28 день [26,8 (23,8-29,8) и 35,7 (33,3-43,4), соответственно,  $p < 0,001$ ] после проведения вмешательства. Наибольшая величина различий между значениями индекса РМА между группе сравнения и основной группами была выявлена на 14 (1,40) и 28 (1,33) день после проведения вмешательства. Снижение значения индекса РМА к 14 дню по отношению к его величине до вмешательства достигало 1,82 раза.

Причем в группе сравнения величина индекса РМА статистически значимо снижалось во всех контрольных точках после вмешательства по отношению к уровню до вмешательства ( $p < 0,001$  для всех сравнений). Несмотря на выявленную значимость различий при применении критерия Фридмана в основной группе ( $p < 0,040$ ), апостериорные попарные сравнения методом Данна с поправкой на множественную проверку гипотез Бонферрони, не позволили выявить статистически значимых различий между значениями индекса РМА во всех контрольных точках ( $p > 0,05$  для всех сравнений). Динамика изменения индекса РМА в основной и группе сравнения группах представлена на Рисунке 4.1.

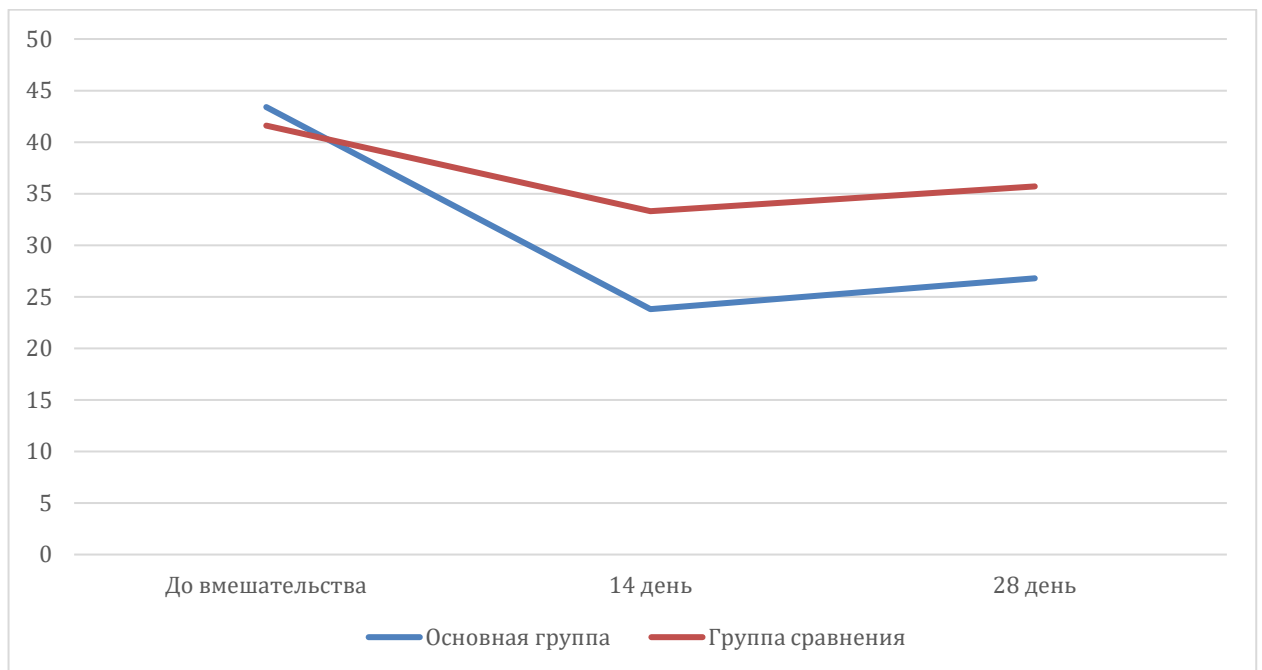


Рисунок 4.1 – Показатели индекса РМА в динамике у детей с ДЦП при проведении фотодинамической терапии и профессиональной гигиены полости рта

Также клиническая эффективность проведения фотодинамической терапии у пациентов с ДЦП была оценена по показателю индекса кровоточивости Мюллемана (Таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Динамика изменений индекса Мюллемана после ФДТ

Индекс Мюллемана	ФДТ использовалась при лечении (n=24), Me (Q1-Q3)	ФДТ не использовалась при лечении (n=16), Me (Q1-Q3)	Уровень значимости критерия Манна-Уитни, p
До вмешательства	2,4 (1,7-2,8)	2,4 (1,7-3,0)	0,713
14 день	1,3 (1,0-1,6)*	1,6 (1,3-2,0)*	0,031
28 день	1,5 (1,2-1,7)*	1,7 (1,5-1,7)**	0,079
Уровень значимости критерия Фридмана, p	<0,001	<0,001	
Примечание: * – наличие статистически значимых различий при сравнении с значением индекса Мюллемана до вмешательства (p<0,001). Примечание: ** – наличие статистически значимых различий при сравнении с значением индекса Мюллемана до вмешательства (p<0,05).			

Значения индекса Мюллемана в группе сравнения и основной группе имели статистически значимые различия только при оценке на 14 день после вмешательства и составили 1,3 (1,0-1,6) и 1,6 (1,3-2,0), соответственно (p=0,031). Статистически значимых различий значений индекса до вмешательства и на 28 день, соответственно, выявлено не было (p>0,05 для всех сравнений).

Статистически значимое снижение индекса Мюллемана по отношению к значению до вмешательства удалось выявить во всех контрольных точках: на 14 [1,6 (1,3-2,0), p<0,001] и 28 [1,7 (1,5-1,7), p=0,024] день после вмешательства.

Несмотря на статистически значимое снижение индекса Мюллемана в обеих изучаемых группах, наибольшая степень снижения была выявлена на 14 день после вмешательства: снижение в 1,69 раз по отношению к значению до вмешательства. Динамика изменения индекса Мюллемана в основной и группе сравнения групп представлена на Рисунок 4.2

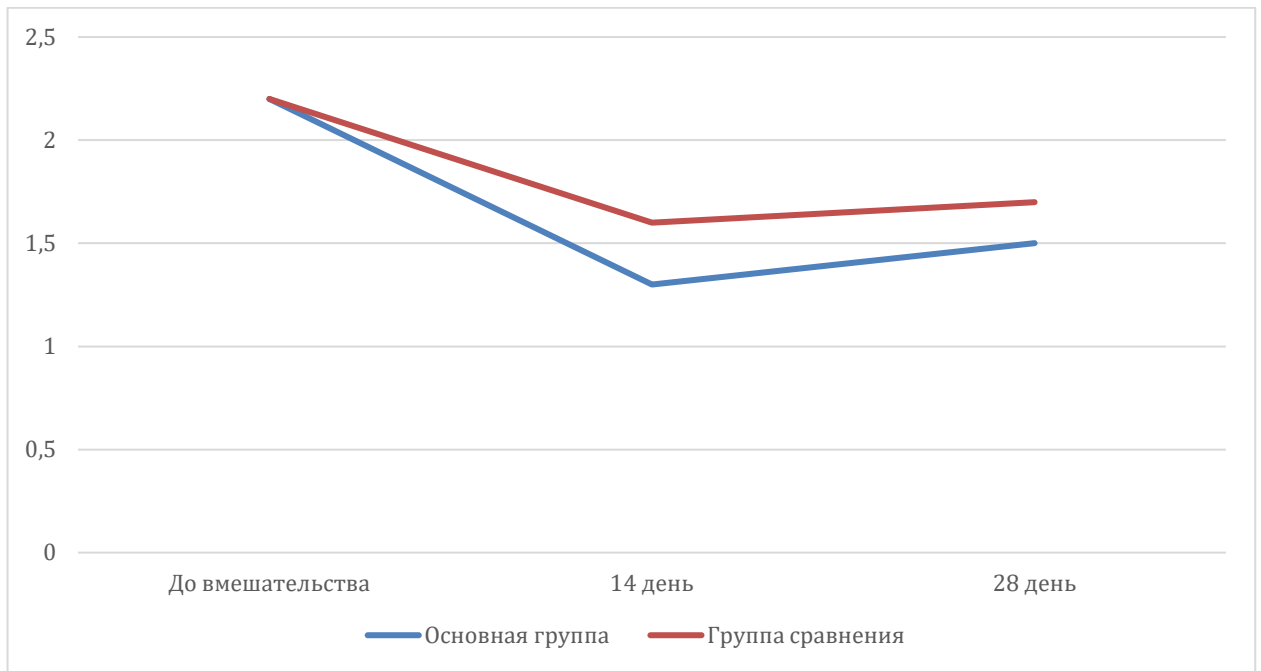


Рисунок 4.2 – Показатели индекса РМА в динамике у детей с ДЦП при проведении фотодинамической терапии и профессиональной гигиены полости рта

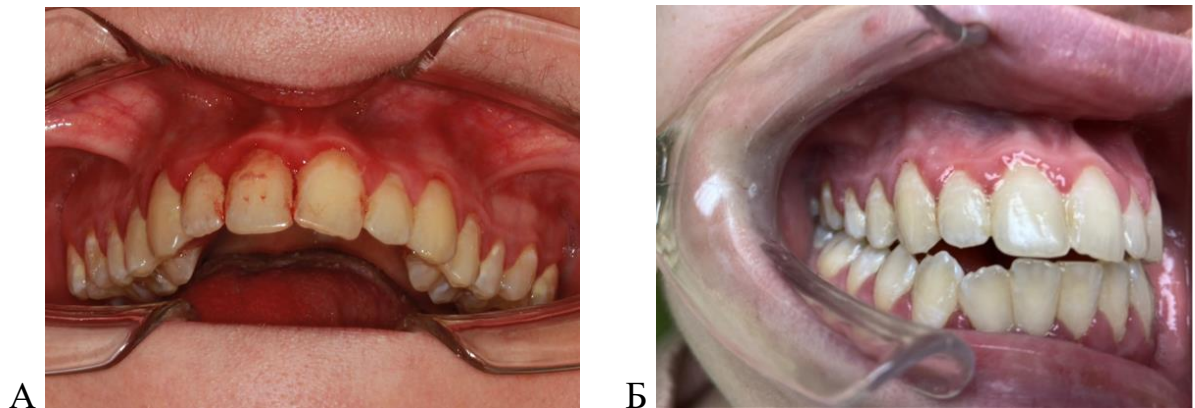


Рисунок 4.3 – Состояние тканей пародонта у ребенка с ДЦП до ФДТ (А) и на 14 день после ФДТ (Б)

Таким образом, снижение индекса Мюллемана отмечалось на 14 и 28 день после проведения фотодинамического лечения, значение индекса снизилось в 1,49 раз от первоначальных значений в группе ФДТ и в 1,28 раз в основной группе.

#### 4.2 Оценка эффективности влияния фотодинамической терапии на показатели цитокинового профиля слюны на этапах реабилитации у детей с церебральным параличом

Для оценки цитокинового профиля в слюне у детей, прошедших ФДТ (основная группа) с группой детей, которым проводилась только профессиональная гигиена полости рта (группа сравнения) изучали концентрации цитокинов в смешанной слюне до вмешательства и на 14 день после вмешательства. Результаты оценки концентрации цитокинов в группе сравнения и основной группах представлены в Таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Динамика изменений цитокинового профиля смешанной слюны у детей в группе сравнения и основной группах

Показатели	ФДТ использовалась при лечении (n=24), Me (Q1-Q3), пкг/мл		ФДТ не использовалась при лечении (n=16), Me (Q1-Q3), пкг/мл	
	До вмешательства	14 день	До вмешательства	14 день
ИЛ-1РА	4059,0 (3640,0-4380,0)	3375,0 (3057,0 - 3890,0)	4517,0 (3220,0-4590,0)	4337,0 (3222,0-5693,0)
ИЛ-1β	76,0 (35,9-87,0)	52,1 (31,8-68,1)	57,9 (40,2-65,1)	109,7 (55,0-154,5)
ИЛ-18	38,7 (31,7-57,8)	43,8 (30,7-56,4)*	23,6 (23,4-34,51)	21,4 (17,0-34,5)*
ИЛ-10	8,4 (6,9-13,2)	12,7 (11,2-16,3)	15,6 (12,7-15,7)†	11,2 (10,2-11,3)†
МСР-I	25,6 (21,2-31,1)	46,0 (33,5-67,8)	18,4 (7,1-22,9)	28,4 (20,3-118,0)
VEGF	3461,0 (1910,0-3744,5)	3087 (2442,0-3232,0)†	3679,0 (1510,0-4104,0)	3458,0 (1800,0-3704,0)†

Примечание: \* – статистически значимые различия между значениями в группе сравнения и основной группах (p<0,05).  
Примечание: † – статистически значимые различия между значениями в контрольных точках (p<0,05).

Несмотря на различия в концентрации цитокинов в слюне как между группой сравнения и основной группой, так и между контрольными точками, статистическую значимость различий удалось выявить лишь при сравнении показателей ИЛ-18 на 14 день после вмешательства между группе сравнения (43,8 (30,7-56,4)\* пкг/мл) и основной группой (21,4 (17,0-34,5) пкг/мл) ( $p=0,048$ ), а также при сравнении концентрации ИЛ-10 в основной группе до вмешательства (15,6 (12,7-15,7) пкг/мл) и на 14 день после (11,2 (10,2-11,3) пкг/мл).

Таким образом, ФДТ ведет к повышению содержания провоспалительного цитокина ИЛ-18 и повышению содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Столь неоднозначные данные можно связать с тем, что для изучения цитокинового профиля была взята смешанная слюна, а не зубодесневая жидкость. Из местных причин на развитие хронического катарального гингивита у детей с ДЦП значительное влияние оказывает высокая активность системы врожденного иммунного ответа в ротовой полости и преобладающая роль Т-клеток.

#### **4.3 Клиническая оценка эффективности влияния фотодинамической терапии показателя экспрессной, неинвазивной оптико-спектральной диагностики детей с церебральным параличом**

В результате анализа данных о динамике накопления МС в тканях пародонта было выявлено, что наиболее подходящим временем аппликации является 5 минут. В течение этого времени концентрация МС в ткани растет линейно и довольно быстро, а после 5 минут начинает выходить на насыщение. Для пациентов с ДЦП критически важным фактором является сокращение времени процедуры. Также видно, что в группе сравнения накопление МС происходило медленнее, что скорее всего связано с повышенной проницаемостью эндотелия при сильном воспалении.

Динамика накопления показана на Рисунке 4.4, представлены спектры флуоресценции, соответствующие каждому этапу измерения (Рисунок 4.5).

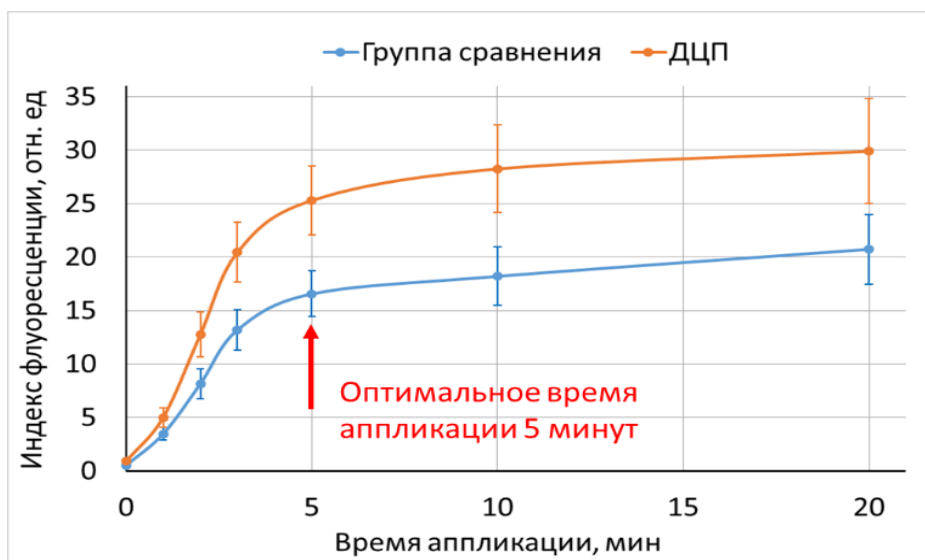


Рисунок 4.4 – Динамика накопления МС в тканях пародонта у детей с ДЦП и основной группы через 1, 2, 3, 5, 10 и 20 минут аппликации МС

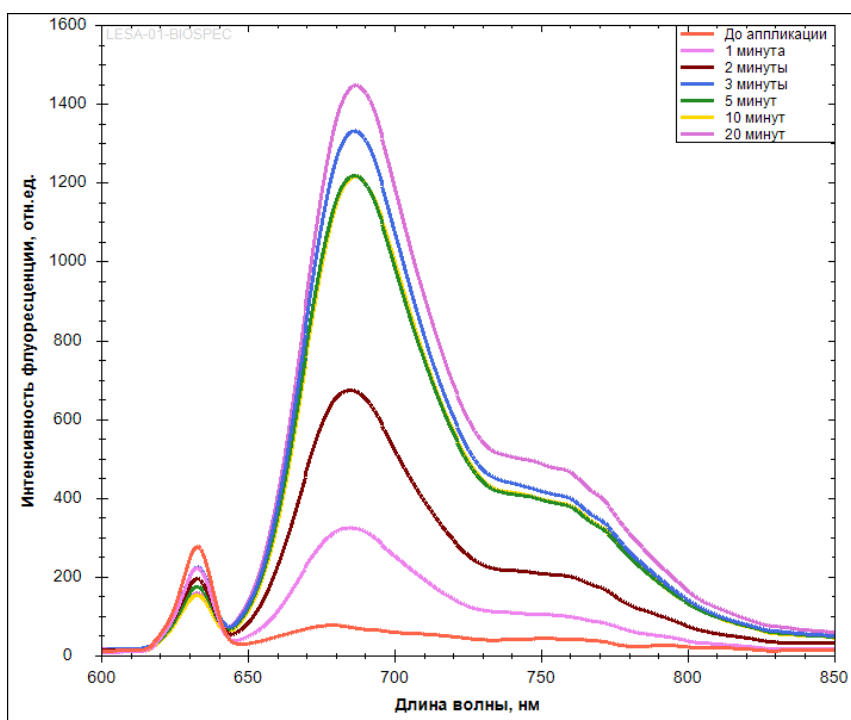


Рисунок 4.5 – Спектры флуоресценции МС в тканях пародонта у детей с ДЦП через 1, 2, 3, 5, 10 и 20 минут аппликации МС



А



Б

Рисунок 4.6 – Аппликация 0,01% водного раствора метиленового синего в течение 5 минут (А,Б)

Степень оксигенации гемоглобина в микроциркуляторном русле тканей десны (Таблица 4.4, Рисунок 4.7) в основной группе и группе сравнения до вмешательства составила 52,9% (49,6%-56,4%) и 55,9% (52,9%-61,5%), соответственно, и статистически значимо не различалась ( $p=0,098$ ). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в степени оксигенации гемоглобина между группами на 14-й день, было выявлено статистически значимое повышение степени оксигенации до 67,5% (65,3%-72,1%) в основной группе детей, получавших ФДТ ( $p=0,002$ ). Статистически значимого повышения степени оксигенации в группе сравнения, в свою очередь, выявлено не было ( $p=0,112$ ). Показатели абсолютно здоровой ткани составляют 75-80%. Данные результаты

говорят о положительном противовоспалительном действии МС и качественном лечении с использованием ФДТ и МС.

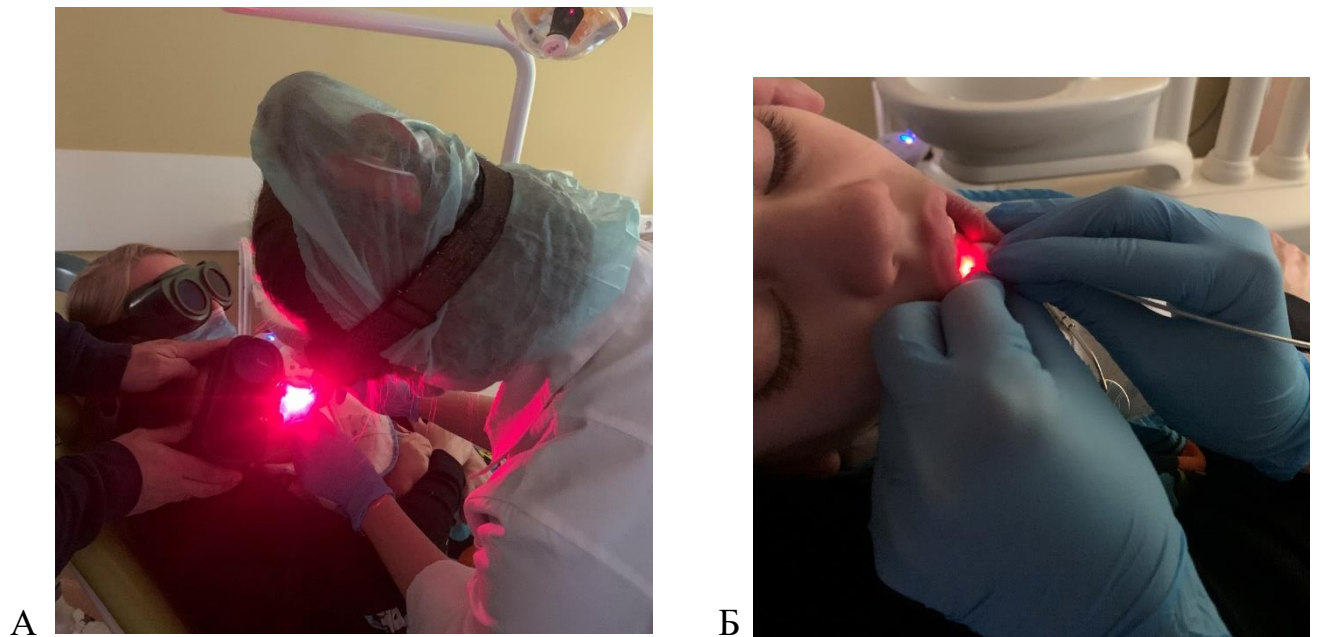


Рисунок 4.7 – Проведение ФДТ у ребенка с ДЦП (А,Б)

Таблица 4.5 – Динамика изменения степени оксигенации гемоглобина в микроциркуляторном русле тканей десны у детей в основной группе и группе сравнения

Оксигенация	ФДТ использовалась при лечении (n=24), Me (Q1-Q3)	ФДТ не использовалась при лечении (n=16), Me (Q1-Q3)	Уровень значимости критерия Манна-Уитни, p
До вмешательства	52,9% (49,6%-56,4%)	55,9% (52,9%-61,5%)	0,098
14 день	67,5% (65,3%-72,1%)	62,4% (56,7%-67,1%)	0,089
Уровень значимости критерия Вилкоксона, p	0,002	0,112	

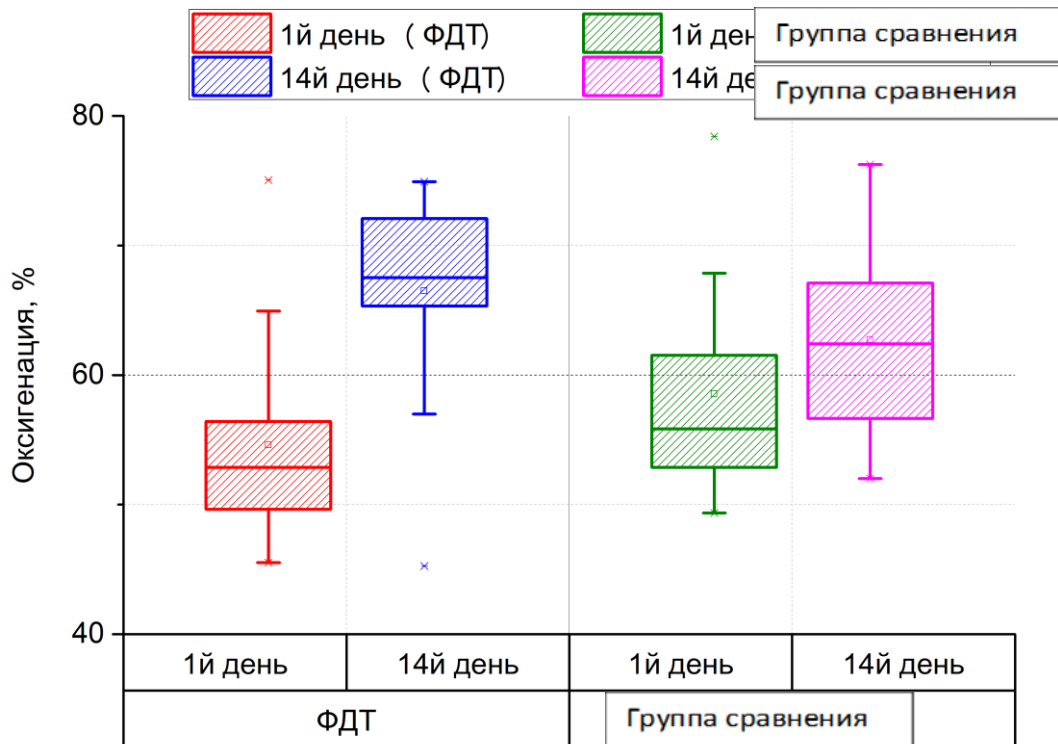


Рисунок 4.8 – Степень оксигенации гемоглобина в микроциркуляторном русле тканей десны в области в группе с ФДТ и в группе сравнения на 1-й (до ФДТ) и на 14-й день исследования

В 66,7% случаях уровень индексов флуоресценции в воспаленных областях выше, чем в здоровых. После применения метиленового синего индексы растут в том же соотношении. У детей с ДЦП уровень индекса флуоресценции в обследуемых областях после использования метиленового синего резко вырос и спустя 14 дней несильно понизился; уровень оксигенации значительно вырос почти на 20 единиц (Таблица 4.5, Рисунок 4.8).

Таким образом, проведенное исследование показало, что использование фотодинамической терапии с применением метиленового синего дает высокие результаты при лечении детей с ДЦП. Наблюдалась тенденция к увеличению концентрации гемоглобина и снижению концентрации оксигемоглобина.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Детский церебральный паралич (ДЦП) – это хроническое двигательное расстройство, возникающее в результате непрогрессирующего (статического) повреждения развивающегося мозга [87]. Двигательные расстройства, связанные с ДЦП, часто сопровождаются нарушениями координации, когнитивных функций, общения и судорожными расстройствами [117, 120, 121].

Целью нашего исследования является повышение эффективности лечения гингивитов у детей с церебральным параличом методами фототерапии с применением метиленового синего.

Для выполнения поставленных задач в течение 3 лет было обследовано 80 пациентов с ДЦП в возрасте от 12 до 17 лет, среди них было 31 ребенок со спастической формой ДЦП и 49 детей с атонической формой заболевания. Обследование пациентов проводилось на кафедре детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии им. Е.В. Боровского Сеченовского Университета. Контрольную группу составили 30 детей в возрасте 12-17 лет I-II группы здоровья, проходящие амбулаторное стоматологическое лечение.

Было проведено изучение состояния тканей пародонта, уровня гигиены полости рта, а также иммунологические показатели слюны. Для этого была произведена оценка методом ИФА таких цитокинов как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-18, VEGF, ИЛ-1RA, ИЛ-10, MCP. С помощью методов фототерапии проведена оценка уровня оксигенации тканей.

При оценке гигиенического статуса обследуемых детей было выявлено, что, в основном, дети до 4-7 месяцев находились на грудном вскармливании (47 человек – 58,75%), некоторые находились сразу на искусственном вскармливании (33 человека – 41,25%). Из сопутствующих патологий на фоне основного заболевания у детей с ЦП отмечали: нарушение осанки (искривление позвоночника - сколиоз, 100%), укорочение правой или левой ноги (4 человека –

5,0%), дефицит (8 человек – 10,0%) или избыток (4 человек – 5,0%) массы тела, нарушение стопы (36 человек – 45,0%), ангиопатию сетчатки глаза (7 человека – 8,75%), миопию (9 человек – 11,25%), содружественное сходящееся косоглазие (11 человек – 13,75%), тугоухость (4 человека – 5,0%), аденоиды (8 человек – 10,0%), гастрит (3 человека – 3,75%), эндемический зоб (5 человек – 6,25%), нарушение речи (72 человека – 90%) [13].

При оценке уровня гигиены полости рта у детей с ДЦП мы выявили, что суммарное значение индекса ОНІ-S в группе пациентов со спастической формой ДЦП составил  $2,23 \pm 0,35$ , что в 3,19 раз выше показателей индекса ОНІ-S контрольной группы. Значение индекса ОНІ-S в группе пациентов с атонической формой ДЦП составил  $2,2 \pm 0,38$ , что в 3,14 раз выше показателей индекса ОНІ-S контрольной группы ( $0,7 \pm 0,4$ ). Данные показатели были достоверно выше, по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,0001$ ). Среди детей с ДЦП удовлетворительный уровень гигиены определялся у 12,5% обследуемых, плохой уровень гигиены у 87,5%. В группе спастической формы ДЦП удовлетворительный уровень гигиены наблюдался у 12,9% детей, плохой – 87,1%. Аналогичные показатели были определены в группе детей с атонической формой (удовлетворительный уровень – 12,25%, плохой уровень – 87,75%). Среди детей контрольной группы в 50% случаях определялся хороший уровень гигиены, плохой уровень гигиены среди детей контрольной группы не зарегистрировали. Таким образом, неудовлетворительный уровень гигиены полости рта у детей с ДЦП может быть связан с низким уровнем знаний родителей и детей о правилах гигиены полости рта, сложностью проведения чистки зубов в домашних и амбулаторных условиях, плохим открыванием рта, болезненности слизистой оболочки полости рта при стоматитах и гингивитах, что также подтверждено рядом исследований.

Среди пациентов со спастической формой ДЦП значение индекса РМА составило  $43,76 \pm 10,15\%$ , что в 3,37 раз выше показателей контрольной группы ( $p < 0,001$ ), среди пациентов с атонической формой ДЦП значение индекса РМА составило  $42,56 \pm 10,84\%$ , что в 3,27 раз выше значений контрольной группы ( $p < 0,001$ ). Достоверных различий показателей индекса РМА среди детей с ДЦП с

различной формой заболевания не было выявлено ( $p > 0,05$ ). Среди детей контрольной группы определялось только легкое течение гингивита. Среди пациентов с ДЦП легкое течение гингивита отмечалось, только в 3,75 % случаев, среднее течение гингивита наблюдали в 88,75% случаев, а тяжелое - в 7,5%. Среди форм гингивита определяли хронический катаральный гингивит, реже гипертрофическую форму гингивита. Среди пациентов со спастической формой ДЦП легкое течение гингивита отмечали в 3,23% детей, среднее течение гингивита определяли у большинства обследуемых детей - в 90,32% случаев, тяжелую форму гингивита зарегистрировали у 6,45% обследуемых. Среди детей с атонической формой основного заболевания также в большинстве случаев регистрировали среднее течение гингивита - в 87,76%, легкую форму определяли в 4,08% случаев, тяжелое течение - в 8,16%. Значение индекса Мюллемана среди пациентов с ДЦП составило  $2,44 \pm 0,69$ , что достоверно выше показателей контрольной группы ( $0,44 \pm 0,3$ ,  $p < 0,001$ ). Среди детей со спастической формы заболевания индекс РВІ составил  $2,31 \pm 0,69$ , а среди группы с атонической формой ДЦП -  $2,52 \pm 0,65$ . Данный показатель достоверно ниже, показателей контрольной группы ( $p < 0,001$ ). Таким образом, среди детей с различной формой ДЦП определяется низкий уровень гигиены полости рта, высокая распространенность заболеваний тканей пародонта (100%). У детей с ДЦП определяется средне-тяжелое течение гингивита, проявляющегося в виде хронической катаральной и гипертрофической формах. Основным клиническим признаком воспаления десны является кровоточивость тканей при зондировании.

При выполнении нашего исследования было выявлено, что у детей с ДЦП и хроническим катаральным гингивитом обнаруживается повышенный уровень провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18, MCP-1, но и противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Хемокины CXС способствуют привлечению нейтрофилов и преимущественно включают ИЛ-8, в то время как хемокины CC играют важную роль в миграции моноцитов и Т-лимфоцитов. Моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), также известный как CC-хемокиновый лиганд 2 (CCL-2), является одним из самых мощных

хемоаттрактантов для моноцитов [9]. Он вырабатывается различными типами клеток в ответ на различные сигналы, такие как фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин 1-бета (IL-1 $\beta$ ) и интерферон-гамма (IFN- $\gamma$ ) [10]. Выраженная экспрессия гена MCP-1 наблюдалась в ткани десен взрослых пациентов с пародонтитом, что указывает на его преобладающую роль в хемотаксической активности моноцитов в жидкости десневых щелей (GCF)

Увеличенный уровень VEGF у детей с ЦП может свидетельствовать не только о способности к регенерации тканей, но и выступать маркером тканевой гипоксии пародонта у этих детей. Установлено, что слюна детей с ДЦП имеет значимые изменения состава про-и противовоспалительных цитокинов и фактора роста эндотелия сосудов. Выявленный у детей с ДЦП хронический катаральный гингивит сопровождается определенными нарушениями состава молекулярных факторов врожденного иммунитета. Содержание ключевого медиатора воспалительных процессов IL-1 $\beta$  в слюне статистически достоверно увеличивалось до 10 раз, IL-18 – в 6 раз, IL-10 – в 11 раз. То есть острота развития воспалительного процесса в тканях пародонта у детей с ДЦП связана с одной стороны с активацией иммунного ответа на присутствующих в ротовой полости постоянного высокого содержания микробных отложений, с другой – с преобладающей роли Т-клеточного иммунного ответа в развитии гингивита.

Биомаркер – это биологическое вещество, содержащееся в биологическом образце (например, в крови, моче или слюне) и являющееся объективным показателем биологического или патологического процесса.

Исходя из полученных данных, следует сделать вывод, что данная категория пациентов нуждается в разработке новых неинвазивных и эффективных методов лечения заболеваний пародонта.

ФДТ – метод, используемый в качестве терапии заболеваний полости рта различного генеза. Преимуществами данного метода является многофакторность воздействия, антибактериальное, противовоспалительное и ранозаживляющее.

В результате анализа данных о динамике накопления МС в тканях пародонта было выявлено, что наиболее подходящим временем аппликации является 5 минут.

В течение этого времени концентрация МС в ткани растет линейно и довольно быстро, а после 5 минут начинает выходить на насыщение. Для пациентов с ДЦП критически важным фактором является сокращение времени процедуры. Также видно, что в группе сравнения накопление МС происходило медленнее, что скорее всего связано с повышенной проницаемостью эндотелия при сильном воспалении.

При оценки клинической эффективности ФДТ было выявлено, что через 14 дней отмечалось увеличение различий между значениями индекса РМА в группе ФДТ и основной – на 30,34%. Значение данного индекса в группе ФДТ составил  $23,47 \pm 7,01$ , а в основной - 33,69. Через 28 дней значение индекса увеличилось в 1,1 раза по сравнению с показателями на 14 день после проведения ФДТ и составил  $25,69 \pm 6,31$ , что на 32,11% ниже показателя основной группы ( $37,84 \pm 6,75$ ). Таким образом, показатели индекса РМА улучшились при проведении ФДТ. Снижение значений индекса Мюллемана отмечалось также на 14 и 28 день после проведения фотодинамического лечения, значение индекса снизилось в 1,49 раз от первоначальных значений в группе ФДТ и в 1,28 раз в основной группе. с наиболее выраженными отличиями показателей на 14 и 28 день ( $p < 0,001$ ).

Оценку эффективности проведения ФДТ также определяли по изменению уровню цитокинов в слюне. ФДТ ведет к понижению содержания провоспалительного цитокина ИЛ-18 и повышению содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Из местных причин на развитие хронического катарального гингивита у детей с ДЦП значительное влияние оказывает высокая активность системы врожденного иммунного ответа в ротовой полости и преобладающая роль Т-клеток. Вероятно, наиболее показательные данные могут быть получены при изучении цитокинового профиля зубо-десневой жидкости.

При оценке уровня оксигенации тканей пародонта при проведении ФДТ выявлено, что в группе с ФДТ в области гингивита (воспаления) медианное значение степени оксигенации увеличилось с 55% до 67%, величина парного t-критерия Стьюдента составила 4.86, что для группы из 15 пациентов соответствует статистической значимости при  $p < 0.01$ . В группе сравнения (без ФДТ) медианное

значение оксигенации увеличилось с 55% до 58%, при этом величина парного t-критерия Стьюдента составила 1.46, что не является статистически значимым результатом даже при  $p < 0,05$ . Показатели абсолютно здоровой ткани составляют 75-80%. Данные результаты говорят о положительном противовоспалительном действии МС и качественном лечении с использованием ФДТ и МС. Проведенное исследование показало, что использование фотодинамической терапии с применением метиленового синего дает высокие результаты при лечении детей с ДЦП. Наблюдалась тенденция к увеличению концентрации гемоглобина и снижению концентрации оксигемоглобина от здоровых до пораженных участков без статистической значимости. Следовательно, фототерапевтика гингивитов у детей с ДЦП с применением МС является клинически эффективным способом лечения и может быть рекомендована к практическому применению.

## ВЫВОДЫ

1. Значение индекса зубного налета статистически значимо различалось между группой практически здоровых детей (0,59 (0,33-1,16)) и группами детей с ДЦП как спастической (2,00 (1,83-2,33)), так и атонической форм (2,00 (1,83-2,33)) в 3,4 раза ( $p < 0,001$  для обоих сравнений). При этом статистически значимых различий между группами детей с разными формами ДЦП выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Аналогичная картина наблюдалась и при сравнении индекса ОНІ-S: значения индекса между группой практически здоровых детей (0,59 (0,33-1,16)) и группами детей с ДЦП как спастической (2,17 (2,00-2,50)), так и атонической форм (2,16 (1,84-2,33)) статистически значимо различались более чем в 3,5 раза ( $p < 0,001$  для обоих сравнений) и не отличались между группами детей с ДЦП ( $p > 0,05$ ). Индекс зубного камня не имел статистически значимых различий ни в одном из попарных сравнений изученных групп детей ( $p > 0,05$ ).

2. Установлен оптимальный режим фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизатора метиленового синего при гингивите у детей с церебральным параличом и без соматической патологии:

Время аппликации метиленовым синим – не менее 5 минут.

Диапазон плотности мощности лазерного излучения – 100-200 мВт/см<sup>2</sup>.

Диапазон плотности световой энергии, достаточной для достижения положительного эффекта – 30-60 Дж/см<sup>2</sup>. Облучение десен необходимо проводить по лабильной методике. Общая продолжительность процедуры составляет 5 минут, по 2,5 минуты на каждую челюсть.

3. Установлено, что применение фотодинамическая терапия приводит к достоверному улучшению показателей индекса РМА. Через 14 дней в группе ФДТ значение индекса было на 30,34% ниже, чем в основной группе (23,47±7,01 против 33,69), а к 28 дню разница увеличилась до 32,11% (25,69±6,31 против 37,84±6,75). Также зафиксировано значимое снижение индекса Мюллемана: в группе ФДТ – в

1,49 раза, в контрольной группе – в 1,28 раза к 14–28-му дню ( $p < 0,001$ ). Полученные данные подтверждают эффективность ФДТ в улучшении изучаемых показателей.

4. Установлено, что фотодинамическая терапия вызывает значимые изменения в цитокиновом профиле слюны: снижение уровня интерлейкина-18 (ИЛ-18) и повышение интерлейкина-10 (ИЛ-10). При этом статистически достоверные различия ( $p = 0,048$ ) зафиксированы только для ИЛ-18 на 14-й день терапии (43,8 [30,7-56,4] пкг/мл в группе сравнения против 21,4 [17,0-34,5] пкг/мл в основной группе), а также для динамики ИЛ-10 в основной группе (снижение с 15,6 [12,7-15,7] до 11,2 [10,2-11,3] пкг/мл).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании комплексного лечения детей с детским церебральным параличом следует учитывать высокий уровень стоматологической заболеваемости у данного контингента пациентов.
2. В связи со сложностью проведения длительных стоматологических процедур у детей с детским церебральным параличом следует отдавать предпочтение малоинвазивным и эффективным методам лечения.
3. Оптимальное время аппликации фотосенсибилизатора метиленового синего при проведении фотодинамическая терапия составляет 5 мин.
4. Облучение десен необходимо проводить по лабильной методике. Общая продолжительность процедуры составляет 5 минут, по 2,5 минуты на каждую челюсть. Диапазон плотности мощности лазерного излучения – 100-200 мВт/см<sup>2</sup>.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ДЦП – детский церебральный паралич

ЗЧА – зубочелюстные аномалии

ЗЧС – зубочелюстная система

КПУ – интенсивность кариозного процесса

МС – метиленовый синий

НФс – нанофотосенсибилизатор

НЧ – наночастица

СОПР – слизистая оболочка полости рта

ТБК – тиобарбитуровая кислота

ФД – флуоресцентная диагностика

ФДТ – фотодинамическая терапия

Фс (Ps) – фотосенсибилизатор

ЧЛЮ – челюстно-лицевая область

РВИ – индекс кровоточивости десны по Мюллеману

РМА – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Александров, М. Т. Лазерная клиническая биофотометрия (теория, эксперимент, практика) / М. Т. Александров. – Москва : Техносфера, 2015. – 584 с.
2. Аммаев, М. Г. Оценка методов диагностики начального кариеса в зависимости от глубины поражения твердых тканей зуба / М. Г. Аммаев // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4. – С. 307.
3. Анохина, А. В. Этика и деонтология в практике врача стоматолога-терапевта / А. В. Анохина, Р. Р. Мустафаев, Н. В. Березина. – Казань : КГМА, 2017. – 49 с.
4. Атежанов, Д. О. Особенности санации полости рта у подростков с органическими поражениями центральной нервной системы / Д. О. Атежанов, Т. К. Супиев, Б. А. Бакиев // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – № 1. – С. 66-71.
5. Бадалян, Л. О. Детская неврология : учебное пособие / Л. О. Бадалян. – 6-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2021. – 608 с.
6. Бондаренко, С. А. Деонтология в детской стоматологии / С. А. Бондаренко, А. Е. Жилина, П. М. Зорин // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2014. – № 2(33). – С. 13-14.
7. Взаимодействие ребенка-пациента и врача-стоматолога / В. В. Сыпкова, А. И. Скакун, А. А. Осадчая, О. А. Тимонина. – Текст : непосредственный // Молодой ученый. – 2021. – № 19 (361). – С. 273-275.
8. Власенко, А. В. Возможности высокопоточной оксигенотерапии при лечении острой дыхательной недостаточности различного генеза / А. В. Власенко, А. Г. Корякин, Е. А. Евдокимов // Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2019) : XVIII съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов, Москва, 18–20 октября 2019 года. – Москва: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2019. – С. 48-49.
9. Влияние фотодинамической терапии на грамположительные и грамотрицательные бактерии слизистой оболочки полости рта у детей с

ограниченными возможностями / М. С. Каштанова, Н. С. Морозова, Ю. А. Козлитина [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – Т. 17. – № 1. – С. 177-184.

10. Возможности диагностики кариозного процесса на основе лазерно-индуцированной флуоресценции и рентгенспектрального анализа / Г. Ю. Лидман, П. М. Ларионов, С. В. Савченко [и др.] // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2009. – Т. 24. – № 3-2. – С. 16-19.

11. Возможности применения раман-флуоресцентной спектроскопии в оториноларингологии / В. М. Свистушкин, М. Т. Александров, Д. М. Пшонкина, Е. А. Шевчик // РМЖ. – 2015. – Т. 23. – № 6. – С. 317-319.

12. Вычалковская, Н. А. Влияние комплексного лечения на состояние неспецифической резистентности полости рта у детей с генерализованным хроническим катаральным гингивитом на фоне детского церебрального паралича в санаторно-курортных условиях / Н. А. Вычалковская // Современная стоматология. – 2017. – № 3 (56). – С. 44.

13. Галеева, Р. Р. Оптимизация комплексной профилактики и лечения стоматологических заболеваний у детей с детским церебральным параличом : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.14 / Галеева Регина Римовна; ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Уфа, 2015. – 120 с.

14. Гипоксия-зависимый транскрипционный контроль активности деструктивных изменений пародонта воспалительного и злокачественного генеза / О. А. Зорина, М. А. Амхадова, З. М. Абаев [и др.] // Стоматология. – 2020. – Т. 99. – № 3. – С. 32-36.

15. Глод, Е. А. Особенности оказания стоматологической помощи детям с детским церебральным параличом, слабым зрением, пониженным слухом и испытывающим тревожные эмоции в условиях детского психоневрологического санатория / Е. А. Глод, Е. Е. Браун, Т. А. Строкольская // Детская и подростковая реабилитация. – 2014. – № 2(23). – С. 55-57.

16. Джеральд, З. Р. Управление поведением детей на стоматологическом приёме: руководство для врачей / З. Р. Джеральд, Э. С. Пол, Э. Г. Дональд // Под общ. ред. Т. В. Попруженко, Т. Н. Тереховой; пер. с англ. Т. Н. Тереховой. – Москва: МЕДпресс-информ, 2008. – 35 с.
17. Захарова, И. В. Лечение деструктивных форм кариеса у лиц с детским церебральным параличом с применением фитотерапевтических средств: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Захарова Ирина Викторовна; ГОУ ВПО «РязГМУ Росздрава». – Рязань, 2007. – 22 с.
18. Идентификация микроорганизмов на основе эффекта гигантского рамановского рассеяния / М. Т. Александров, В. И. Кукушкин, О. А. Амбарцумян [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. – № 5. – С. 97-100.
19. Каштанова, М. С. Фотодинамическая терапия с применением метиленового синего у детей с церебральным параличом / М. С. Каштанова, Н. С. Морозова, Д. Р. Асланова // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2021. – Т. 23. – № 4. – С. 31-35.
20. Козлитина, Ю. А. Клинико-лабораторное обоснование эффективности комплексных методов профилактики и лечения стоматологических заболеваний у детей с ювенильным ревматоидным артритом : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: специальность 14.01.14 / Козлитина Юлия Александровна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2012. – 97 с.
21. Коско, А. В. Эффективность применения стандартных металлических коронок для реставрации временных моляров при лечении пульпитов у детей с детским церебральным параличом в условиях общего обезболивания / А. В. Коско // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2014. – Т. 12. – № 4 (46). – С. 18-20.
22. Кукушкин, В. И. Взаимосвязь гигантского усиления сигналов рамановского рассеяния и люминесценции на наноструктурированных металлических

- поверхностях / В. И. Кукушкин, А. Б. Ваньков, И. В. Кукушкин // Письма в Журнал группы сравнения и теоретической физики. – 2013. – Т. 98. – № 5-6. – С. 383-388.
23. Леонтьев, В. К. Детская терапевтическая стоматология / В. К. Леонтьев, Л. П. Кисельникова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – С. 39. – ISBN 978-5-9704-6173-0. – Текст : непосредственный.
24. Лосик, И. М. Клиническая эффективность местной профилактики стоматологических заболеваний у детей с детским церебральным параличом / И. М. Лосик // Стоматолог. – 2014. – № 1 (12). – С. 63-68.
25. Метод оценки оксигенации субконъюнктивального сосудистого русла с помощью спектроскопии отраженного света (экспериментальное исследование) / В. Ф. Шмырева, С. Ю. Петров, А. А. Антонов [и др.] // Глаукома. – 2008. – № 2. – С. 9-14.
26. Морозова, Н. С. Исследование ротовой жидкости у детей с церебральным параличом / Н. С. Морозова, М. С. Каштанова // Dental Forum. – 2019. – № 4(75). – С. 72-73.
27. Огонян, В. Р. Профилактика воспалительных заболеваний пародонта у детей, имеющих заболевания ЦНС и опорно-двигательного аппарата / В. Р. Огонян // Актуальные вопросы современной стоматологии: Материалы конференции, посвященной 75-летию Волгоградского государственного медицинского университета, 45-летию кафедры терапевтической стоматологии и 40-летию кафедры ортопедической стоматологии / Под общ. ред. акад. В.И. Петрова. – Волгоград : ООО «Бланк», 2010. – № 67. – С. 47-52.
28. Оптико-спектральная оценка оксигенации гемоглобина и уровня кровенаполненности в тканях пародонта / Е. А. Баско, В. И. Макаров, М. С. Каштанова [и др.] // X международная конференция по фотонике и информационной оптике: Сборник научных трудов X Международной конференции по фотонике и информационной оптике, Москва, 27–29 января 2021 года. – Москва: Национальный исследовательский ядерный университет "МИФИ", 2021. – С. 317-318.

29. Особенности ортодонтического лечения пациентов с детским церебральным параличом / А. А. Мамедов, Д. А. Жданова, О. А. Маланова, М. С. Каштанова // Вопросы практической педиатрии. – 2019. – Т. 14. – № 4. – С. 115-119.
30. Оценка стоматологического статуса у детей со спастической формой детского церебрального паралича на фоне коррекции гипертонуса жевательной мускулатуры / Ю. А. Македонова, А. А. Воробьев, А. Н. Осыко [и др.] // Главный врач Юга России. – 2022. – № 3(84). – С. 10-15.
31. Патент № 2169590 С1 Российская Федерация, МПК А61N 5/06. Спектральное устройство для контроля и мониторинга процесса фотодинамической терапии : № 2000106419/14 : заявл. 17.03.2000 : опубл. 27.06.2001 / В. Б. Лощенов, Г. А. Меерович, А. А. Стратонников ; заявитель Закрытое акционерное общество "БИОСПЕК"- "BIOSPEC" JSC.
32. Патент № 2185103 С2 Российская Федерация, МПК G01N 33/15, А61В 10/00, G01N 33/48. способ определения фотодинамической активности *in vitro* : № 2000107513/14 : заявл. 29.03.2000 : опубл. 20.07.2002 / В. Б. Лощенов, С. С. Харнас, А. М. Прохоров [и др.] ; заявитель Московская медицинская академия им.И.М.Сеченова, Центр естественно научных исследований Института общей физики РАН.
33. Патент № 2526584 С2 Российская Федерация, МПК G01J 3/44, G01N 21/65. спектрально-селективный портативный раман-люминесцентный анализатор : № 2012147714/28 : заявл. 12.11.2012 : опубл. 27.08.2014 / Л. В. Кулик, А. С. Журавлев, А. Б. Ваньков [и др.] ; заявитель Общество с ограниченной ответственностью "РамМикс".
34. Патент на полезную модель № 35232 U1 Российская Федерация, МПК А61N 5/067. Спектральное устройство для контроля и мониторинга процесса фотодинамической терапии и лазерной флуоресцентной диагностики : № 2003128302/20 : заявл. 01.10.2003 : опубл. 10.01.2004 / А. И. Ищенко, С. С. Климов.

35. Приймак, К. В. Интенсивность кариеса зубов у детей с детским церебральным параличом и различной степенью выраженности / К. В. Приймак, Н. В. Биденко // Современная стоматология. – 2020. – № 1(78). – С. 43-47.
36. Применение эффекта гигантского рамановского рассеяния для идентификации основных возбудителей гнойно-воспалительных процессов / М. Т. Александров, С. Н. Попов, Е. Н. Сатушева, В. И. Кукушкин, Е. П. Пашков // Клиническая медицина. – 2015. – С.110-120.
37. Проблемные вопросы оценки гигиенического состояния полости рта и их клиническое решение / М. Т. Александров, В. Н. Олесова, Е. Ф. Дмитриева [и др.] // Стоматология. – 2020. – Т. 99. – № 4. – С. 21-26.
38. Профилактика воспалительных заболеваний пародонта / А. И. Абдурахманов, Э. Д. Шихнабиева, М. М. Салихова, М. Г. Шарापудинова. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2015. – 80 с.
39. Процессы переноса Электрона с участием молекул фотосенсибилизаторов различных / А. Е. Егоров, А. А. Костюков, В. А. Ольшевская, В. А. Кузьмин // Журнал Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. Специальный выпуск. – 2020. – С. 9.
40. Разина, И. Н. Влияние фотодинамической терапии на эпителиально интегрированную микробиоту тканей пародонта при лечении хронического генерализованного пародонтита / И. Н. Разина, М. Г. Чеснокова, В. Б. Недосеко // Лазерная медицина. – 2014. – Т. 18. – № 3. – С. 13-17.
41. Райтер, М. Помощь трудным детям. Пер. с англ. / М. Райтер. – ЭКСМО-Пресс, 2014.
42. Ракова, Т. В. Роль творческого мышления в профессиональной деятельности врачей-стоматологов / Т. В. Ракова, Д. С. Тишков, И. Н. Перетягина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 2-1. – С. 89-92.

43. Ранняя диагностика кариеса зубов методом лазерно-индуцированной флюоресценции / И. Н. Сарычева, О. О. Янушевич, Д. А. Минаков [и др.] // Российская стоматология. – 2012. – Т. 5. – № 3. – С. 47-58.
44. Рябова, А. В. Комбинированный спектроскопический метод анализа эффективности сенсibilизаторов в биологических объектах: диссертация ... кандидата физико-математических наук: специальность 01.04.21 / Рябова, Анастасия Владимировна; Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН. – Москва, 2006. – 120 с.
45. Савельева, Т. А. Комбинированный спектроскопический метод исследования сильнорассеивающих биологических сред: диссертация ... кандидата физико-математических наук: специальность 01.04.21 / Савельева Татьяна Александровна; Институт общей физики им. А. М. Прохорова РАН. – Москва, 2013. – 118 с.
46. Салихова, Д. И. Роль цитокинов зубодесневой жидкости в развитии гингивитов у детей с ювенильным ревматоидным артритом / Д. И. Салихова // 70 итоговая студенческая научная конференция : Сборник тезисов, Москва, 18-22 апреля 2022 года. – Москва: РИО МГМСУ, 2022. – С. 135-136.
47. Справочник по детской стоматологии / под ред. А. Камерона, Р. Уидмера ; пер. с англ. под ред. Т. Ф. Виноградовой, Н. В. Гинали, О. Топольницкого. – 2-е изд., испр. и перераб.. – Москва : МЕДпресс-информ, 2010. – 391 с. – ISBN 5-98322-516-2.
48. Стоматология детского возраста. В 3-х частях. Часть 1. Терапия : Учебник / В. М. Елизарова [и др. ], – 2-е изд. , перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 480 с.
49. Терапия гингивита у детей с детским церебральным параличом / С. В. Ерзина, П. А. Железный, Т. В. Бородина [и др.] // Клиническая стоматология. – 2010. – № 1(53). – С. 70-73.
50. Управление поведением детей при оказании стоматологической помощи / Е. Е. Маслак, И. В. Фоменко, Е. Н. Арженовская [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2019. – № 1(69). – С. 9-12.

51. Чиж, Д. И. Частная неврология : учебное пособие / Д. И. Чиж, Е. В. Петрова, Н. С. Бофанова. – Пенза : Изд-во ПГУ, 2021. – 194 с.
52. Чуйкин, О. С. Профилактика и лечение стоматологических заболеваний у детей с церебральным параличом / О. С. Чуйкин, Р. Р. Галеева, З. Р. Галеева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 34.
53. Чуйкин, С. В. Особенности общесоматического и стоматологического статуса у детей с ограниченными возможностями / С. В. Чуйкин, Р. Р. Галеева, Р. В. Галеев // Исторические вехи развития стоматологической службы Республики Башкортостан : Сборник научных трудов, посвященный 100-летию юбилею со дня образования Республики Башкортостан, Уфа, 11–12 апреля 2019 года. – Уфа: Башкирский государственный медицинский университет, 2019. – С. 278-283.
54. Экспериментальное исследование влияния ионизирующего излучения на минерализацию эмали различных функциональных групп зубов, как возможный этиологический фактор возникновения лучевого кариеса / Е. Ф. Дмитриева, М. Т. Александров, Н. С. Нуриева [и др.] // Клиническая стоматология. – 2019. – № 4(92). – С. 20-23.
55. Эффективность антимикробной фотодинамической терапии при лечении заболеваний пародонта у детей с церебральным параличом / М. С. Каштанова, Н. С. Морозова, В. Э. Беньягуева, Е. Н. Крылова // Интернаука. – 2021. – № 11-1(187). – С. 30-33.
56. Эффективность антимикробной фотодинамической терапии при лечении заболеваний пародонта у детей с церебральным параличом / М. С. Каштанова, Н. С. Морозова, В. Э. Беньягуева, Е. Н. Крылова // Prospects and Key Tendencies of Science in Contemporary World: Proceedings of V International Multidisciplinary Conference, Madrid, Spain, 26 марта 2021 года. – Madrid, Spain: ООО"Интернаука", 2021. – С. 14-21.
57. A guide on how to develop an International Classification of Functioning, Disability and Health Core Set / M. Selb, R. Escorpizo, N. Kostanjsek, G. Stucki, B. Üstün, A. Cieza // Eur J Phys Rehabil Med. – 2015. – Vol. 51(1). – P. 105-117.

58. Al-Banji, M. H. Lennox-Gastaut syndrome. Management update / M. H. Al-Banji, D. K. Zahr, M. M. Jan // *Neurosciences*. – 2015. – Vol. 20. – P. 207-212.
59. Association between executive/attentional functions and caries in children with cerebral palsy / M. da R. Dourado, P.M. Andrade, M.L. Ramos-Jorge, R.N. Moreira, F. Oliveira-Ferreira, // *Res Dev Disabil*. – 2014. – Vol. 34. – P. 2493-2499.
60. Birth Prevalence of Cerebral Palsy: A Population-Based Study / K. Van Naarden Braun, N. Doernberg, L. Schieve, D. Christensen, A. Goodman, M. Yeargin-Allsopp // *Pediatrics*. – 2016. – Vol. 137(1). – P. 1-9.
61. Bozkurt, F. Y. The comparison of various oral hygiene strategies in neuromuscularly disabled individuals / F. Y. Bozkurt, O. Fentoglu, Z. Yetkin // *J. Contemp. Dent. Pract.* – 2014. – Vol. 5. – № 4. – P. 23-31.
62. Caries experience in individuals with cerebral palsy in relation to oromotor dysfunction and dietary consistency / M. T. Santos, R. O. Guare, P. Celiberti, W. L. Siqueira // *Spec Care Dentist*. – 2009. – Vol. 29. – P. 198-203.
63. Cerebral palsy: a dental update / N. Sehwat, M. Marwaha, K. Bansal, R. Chopra // *Int J Clin Pediatr Dent*. – 2014. – Vol. 7. – № 2. – P. 109-118.
64. Cerebral palsy: clinical care and neurological rehabilitation / M. L. Aisen, D. Kerkovich, J. Mast [et al.] // *Lancet Neurol*. – 2015. – Vol. 10. – P. 844-852.
65. Cerebral palsy in a term population: Risk factors and neuroimaging findings / Y. W. Wu, S. J. Shah, T. B. Newman, D.V. Najjar, L.A. Croen // *Ann Neurol*. – 2006. – Vol. 60. – P. S115.
66. Cerebral palsy: introduction and diagnosis (Part I) / M. W. Jones, E. Morgan, J. E. Shelton, C. Thorogood // *J Pediatr Health Care*. – 2007. – Vol. 21(3). – P. 146-152.
67. Clinical prognostic messages from a systematic review on cerebral palsy / I. Novak, M. Hines, S. Goldsmith, R. Barclay // *Pediatrics*. – 2012. – Vol. 130. – P. e1285-312.
68. Colver, A. Cerebral palsy / A. Colver, C. Fairhurst, P. O. Pharoah // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383. – № 9924. – P. 1240-1249.
69. De Guare, R.O. Prevalence of periodontal disease in the primary dentition of children with cerebral palsy / R. O. de Guare, A. L. Ciampioni // *J. Dent. Children (Chicago, Ill.)*. – 2015 – Vol. 71. – № 1. – P. 27-32.

70. Dental caries and periodontal disease in Brazilian children and adolescents with cerebral palsy / A. M. Cardoso, L.N. Gomes, C. R. Silva, R. D. Soares, M. H. De Abreu, W. W. Padilha [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. – 2014. – Vol. 12. – P. 335-353.
71. Dental erosion in cerebral palsy patients / G. K. Goncalves, F. G. Carmagnani, M. S. Correa, D. A. Duarte, M.T. Santos // *J Dent Child*. – 2008. – Vol. 75. – P. 117-120.
72. Dental erosion in gastroesophageal reflux disease / R. P. Barron, R. P. Carmichael, M. A. Marcon, G. K. Sàndor // *J Can Dent Assoc*. – 2003. – Vol. 69. – P. 84-89.
73. Dental health and dental care in children with cerebral palsy / R. Grzić, D. Bakarčić, I. Prpić, N.I. Jokić, A. Sasso, Z. Kovac [et al.] // *Coll Antropol*. – 2011. – Vol. 35. – P. 761-764.
74. Di Tommaso, M. A checklist to identify the origin of cerebral palsy / M. Di Tommaso, A. L. Tranquilli // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. – 2015. – Vol. 15. – P. 281-286.
75. Drooling of saliva: a review of the etiology and management options / J. P. Meningaud, P. Pitak-Arnop, L. Chikhani, J. C. Bertrand // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. – 2006. – Vol. 101. – P. 48-57.
76. Efficiency of computer modeling with ortho analyzer software program in the treatment protocol of children with cleft lip and palate / A. D. Mamedov, A. B. Maclennan, N. S. Morozova, L.A. Mazurina, M.S. Kashtanova // *Indo Am. J. P. Sci*. – 2018. – Vol. 5. – № 11. – P. 11833-11838.
77. Eltumi, M. Nutritional management of the disabled child: the role of percutaneous endoscopic gastrostomy / M. Eltumi, P. B. Sullivan // *Developmental Medicine and Child Neurology*. – 2014. – Vol. 39. – P. 66-68.
78. Evaluation of the relationship between dental erosion and scintigraphically detected gastroesophageal reflux in patients with cerebral palsy / Z. Polat , O. M. Akgun, I. Turan, G. G. Polat, C. Altun // *Turk J Med Sci*. – 2013. – Vol. 43. – P. 283-288.
79. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy / *Obstet Gynecol*. – 2014. – Vol. 123(4). – P. 896-901.

80. Factors affecting oral health habits among children with cerebral palsy: pilot study / F. Subasi, G. Mumcu, L. Koksall, H. Cimilli, D. Bitlis // *Pediatr Int.* – 2007. – Vol. 49. – P. 853-857.
81. Ferguson, F. S. Home oral health practice: the foundation for desensitization and dental care for special needs / F. S. Ferguson, D. Cinotti // *Dental Clinics of North America.* – 2009. – Vol. 53. – P. 375-387.
82. Frequency of parafunctional oral habits in patients with cerebral palsy / A. O. L. Ortega, A.S. Guimaraes, A. L. Ciamponi, S. K. N. Marie // *J Oral Rehabil.* – 2007. – Vol. 34. – P. 323-328.
83. Hunt, R. W. Perinatal and neonatal ischaemic stroke: A review / R. W. Hunt, T. E. Inder // *Thrombosis Research.* – 2006. – Vol. 118. – № 1. – P. 39-48.
84. Inflammatory Bacteriome Featuring *Fusobacterium Nucleatum* and *Pseudomonas Aeruginosa* Identified in Association With Oral Squamous Cell Carcinoma / N. N. Al-Hebshi, A. T. Nasher, M. Y. Maryoud, H. E. Homeida, T. Chen, A. M. Idris [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7. – № 1. – P. 1834.
85. International Classification of Functioning, Disability and Health Core Sets for Children and Youth with Cerebral Palsy: a Consensus Meeting / V. Schiariti, M. Selb, A. Cieza, M. O'Donnell // *Developmental Medicine & Child Neurology.* – 2015. – Vol. 57. – № 2. – P. 149-158.
86. Jan, B. M. Dental health of children with cerebral palsy / B. M. Jan, M. M. Jan // *Neurosciences.* – 2016. – Vol. 21. – № 4. – P. 314-318.
87. Jan, M. M. Cerebral palsy: comprehensive review and update / M. M. Jan // *Annals of Saudi Medicine.* – 2006. – Vol. 26. – P. 123-132.
88. Jan, M. M. Clinical review of pediatric epilepsy / M. M. Jan // *Neurosciences.* – 2005. – Vol. 10. – P. 255-264.
89. Jan, M. M. Manual of child neurology: problem based approach to common disorders / M. M. Jan (Ed.) // *Bentham Science.* – UAE. – 2012.
90. Jan, M. M. Melatonin for the treatment of handicapped children with severe sleep disorders / M. M. Jan // *Pediatric Neurology.* – 2000. – Vol. 23. – P. 229-232.

91. Jan, M. M. Neurological examination of difficult and poorly cooperative children / M. M. Jan // *Journal of Child Neurology*. – 2007. – Vol. 22. – P. 1209-1213.
92. Johnson, A. Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe / A. Johnson // *Developmental Medicine and Child Neurology*. – 2002. – Vol. 44. – P. 633-640.
93. Jones, M. W. Primary care of the child with cerebral palsy: a review of system (Part II) / M. W. Jones, E. Morgan, J. E. Shelton // *Journal of Pediatric Health Care*. – 2007. – Vol. 21. – P. 226-237.
94. Lindqvist, B. Bruxism in children with brain damage / B. Lindqvist, J. Heijbel // *Acta Odontologica Scandinavica*. – 1974. – Vol. 32. – P. 313-319.
95. MacLennan, A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement / A. MacLennan // *British Medical Journal*. – 1999. – Vol. 319. – № 7216. – P. 1054-1059.
96. Minear, W. L. A classification of cerebral palsy / W. L. Minear // *Pediatrics*. – 1956. – Vol. 18. – P. 841-852.
97. Morozova, N.S. Dental morbidity and biochemical indicators of oral fluid in children suffering with cerebral paralysis / N.S. Morozova, M.S. Kashtanova // *American Scientific Journal*. – 2019. – № 31. – P. 14-15.
98. Mroz, P. The immunosuppressive side of PDT / P. Mroz, M. R. Hamblin // *Photochemical & Photobiological Sciences*. – 2011. – Vol. 10. – № 5. – P. 751-758.
99. Nelson, K. B. The epidemiology of cerebral palsy in term infants / K. B. Nelson // *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. – 2002. – Vol. 8. – № 3. – P. 146-150.
100. Noritz, G. H. Motor delays: early identification and evaluation / G. H. Noritz, N. A. Murphy, Neuromotor Screening Expert Panel // *Pediatrics*. – 2013. – Vol. 131. – P. e2016-e2027.
101. Obstetric litigation is asphyxiating our maternity services / G. D. V. Hankins, A. H. MacLennan, M. E. Speer, A. Strunk, K. Nelson // *Obstetrics and Gynecology*. – 2006. – Vol. 107(6). – P. 1382-1385.

102. Ohito, F. A. Traumatic dental injuries in normal and handicapped children in Nairobi, Kenya / F. A. Ohito, G. N. Opinya, J. Wang'ombe // *East African Medical Journal*. – 1992. – Vol. 69. – P. 680-682.
103. Optical spectral diagnostics of the oxygenation level in periodontal tissues and photodynamic therapy using methylene blue in children with cerebral palsy / N. S. Morozova, I. A. Kozlitina, V. I. Makarov, V. B. Loschenov, V. M. Grinin, S. Y. Ivanov, M. S. Kashtanova // *Front. Public Health*. – 2023. – Vol. 11. – № 961066. – P. 1-7.
104. Oral health-related quality of life in children and adolescents with cerebral palsy: paired cross-sectional study / T. de Castelo Branco Araújo, B. R. Nogueira, R. F. Mendes, R. R. P. Júnior // *Eur Arch Paediatr Dent*. – 2022. – № 23(3). – P. 391-398. – Doi: 10.1007/s40368-022-00694-x.
105. Oral health status in Greek children and teenagers, with disabilities / A. G. Mitsea, A. G. Karidis, C. Donta-Bakoyianni, N. D. Spyropoulos // *J. Clin. Pediatr. Dent*. – 2001. – Vol. 26. – № 1. – P. 111-118.
106. Oral rehabilitation under dental general anesthesia, conscious sedation, and conventional techniques in patients affected by cerebral palsy / J. P. Loyola-Rodriguez, A. A. Aguilera-Morelos, M. A. Santos-Diaz, V. Zavala-Alonso, C. Davila-Perez, H. Olvera-Delgado [et al.] // *J Clin Pediatr Dent*. – 2004. – Vol. 28. – P. 279-284.
107. O'Shea, T. M. Diagnosis, treatment, and prevention of cerebral palsy / T. M. O'Shea // *Clinical Obstetrics and Gynecology*. – 2008. – Vol. 51. – № 4. – P. 816-828.
108. Oxygen sufficiency in the gingiva of smokers and non-smokers with periodontal disease / T. Hanioka, M. Tanaka, M. Ojima, K. Takaya, Y. Matsumori, S. Shizukuishi // *Journal of periodontology*. – 2000. – Vol.71(12). – P. 1846-1851.
109. Parkin, S. F. Children's dentistry in general practice / S. F. Parkin, J. A. Hargreaves, J. Weyman // *British Dental Journal*. – 1970. – Vol. 129. – P. 27-29.
110. Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) tube placement in children with neurodevelopmental disabilities: parents' perspectives / A. H. Alsaggaf, M. M. Jan, O. I. Saadah, H. M. Alsaggaf // *Saudi Med J*. – 2014. – Vol. 34. – P. 695-700.

111. Photodynamic therapy decrease immune-inflammatory mediators levels during periodontal maintenance / P.V. da Cruz Andrade [et al.] // *Lasers in Medical Science*. – 2017. – Vol. 32. – № 1. – P. 9-17.
112. Photodynamic therapy for human mesothelioma in the nude mouse / R.H. Feins, R. Hilf, H. Ross, S.L. Gibson // *J Surg Res*. – 1990. – Vol. 49. – P. 311-314.
113. Prevalence and distribution of developmental enamel defects in children with cerebral palsy in Beijing, China / X. Lin, W. Wu, C. Zhang, E. C. Lo, C. H. Chu, W. L. Dissanayaka // *Int J Paediatr Dent*. – 2011. – Vol. 21. – P. 23-28.
114. Prevalence and risk indicators of temporomandibular disorder signs and symptoms in a pediatric population with spastic cerebral palsy / C. B. Miamoto, L. J. Pereira, S. M. Paiva, I. A. Pordeus, M. L. Ramos-Jorge, L. S. Marques // *J Clin Pediatr Dent*. – 2011. – Vol. 35. – P. 259-263.
115. Prevalence, etiology and risk factors of traumatic dental injuries in children with special needs / A. J. Martin, P. G. Shivashakarappa, S. Adimulame, N. Sundaramurthy, G. Ezhumalai // 2022. – Vol. 15(1). – P. 104-108.
116. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth / J. D. Iams, R. Romero, J. F. Culhane, R. L. Goldenberg // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371(9607). – P. 164-175.
117. Relation between objectively measured growth determinants and ambulation in children with cerebral palsy / N. K. Gokkaya, A. Caliskan, D. Karakus, H. Ucan // *Turk J Med Sci*. – 2009. – Vol. 39. – P. 85-90.
118. Relationship among the Manual Ability Classification System (MACS), the Gross Motor Function Classification System (GMFCS), and the functional status (WeeFIM) in children with spastic cerebral palsy / M. K. Gunel, A. Mutlu, T. Tarsuslu, A. Livanelioglu // *Eur J Pediatr*. – 2009. – Vol. 168. – P. 477-485.
119. Rethlefsen, S. A. Classification systems in cerebral palsy / S. A. Rethlefsen, D. D. Ryan, R. M. Kay // *Orthopedic Clinics of North America*. – 2010. – Vol. 41. – № 4. – P. 457-467.

120. Rosenbaum, C. H. Occlusion of cerebral-palsied children / C. H. Rosenbaum, R. E. McDonald, E. E. Levitt // *Journal of Dental Research*. – 1966. – Vol. 45. – P. 1696-1700.
121. Rosenbaum, P. The World Health Organization International Classification of Functioning, Disability, and Health: a model to guide clinical thinking, practice and research in the field of cerebral palsy / P. Rosenbaum, D. Stewart // *Seminars in Pediatric Neurology*. – 2004. – Vol. 11. – P. 5-15.
122. Russman, B. S. Evaluation of the child with cerebral palsy / B. S. Russman, S. Ashwal // *Seminars in Pediatric Neurology*. – 2004. – Vol. 11. – P. 47-57.
123. Sankar, C. Cerebral palsy definition, classification, etiology and early diagnosis / C. Sankar, N. Mundkur // *Indian Journal of Pediatrics*. – 2015. – Vol. 72. – P. 865-868.
124. Santos, M. T. Assistive stabilization based on the neurodevelopmental treatment approach for dental care in individuals with cerebral palsy / M. T. Santos, F. S. Manzano // *Quintessence International*. – 2007. – Vol. 38. – P. 681-687.
125. Severity of malocclusion in patients with cerebral palsy: determinant factors / C. B. Miamoto, M. L. Ramos-Jorge, L. J. Pereira, S. M. Paiva, I. A. Pordeus, L. S. Marques // *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. – 2010. – Vol. 138. – P. 394-395.
126. Sewell, M. D. Managing common symptoms of cerebral palsy in children / M. D. Sewell, D. M. Eastwood, N. Wimalasundera // *BMJ*. – 2014. – Vol. 349. – P. g5474.
127. Shaw, L. Tooth wear in children: an investigation of etiological factors in children with cerebral palsy and gastroesophageal reflux / L. Shaw, S. Weatherill, A. Smith // *ASDC Journal of Dentistry for Children*. – 1998. – Vol. 65. – P. 484-486.
128. Siegel, L. Control of drooling with transdermal scopolamine in a child with cerebral palsy / L. Siegel, M. Klingbeil // *Developmental Medicine and Child Neurology*. – 1991. – Vol. 33. – P. 1013-1014.
129. Solomowitz, B. H. Treatment of mentally disabled patients with intravenous sedation in a dental clinic outpatient setting / B. H. Solomowitz // *Dental Clinics of North America*. – 2009. – Vol. 53. – P. 231-242.
130. Strodel, B. J. The effects of spastic cerebral palsy on occlusion / B. J. Strodel // *ASDC Journal of Dentistry for Children*. – 1987. – Vol. 54. – P. 255-260.

131. Su, J. M. Gastroesophageal reflux in children with cerebral palsy and its relationship to erosion of primary and permanent teeth / J. M. Su, A. Tsamtsouris, M. Laskou // *Journal of the Massachusetts Dental Society*. – 2003. – Vol. 52. – P. 20-24.
132. The Definition and Classification of Cerebral Palsy / P. L. Rosenbaum, N. Paneth, A. Leviton [et al.] // *Developmental Medicine and Child Neurology*. – 2007. – Vol. 49. – P. 1-44.
133. The functional mobility scale / H. K. Graham, A. Harvey, J. Rodda, G. R. Natrass, M. Pirpiris // *J Pediatr Orthop*. – 2004. – Vol. 24(5). – P. 514-520.
134. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus / N. Vakil, S.V. van Zanten, P. Kahrilas, J. Dent, R. Jones, Global Consensus Group // *Am J Gastroenterol*. – 2006. – Vol. 101. – P. 1900-1920.
135. The prevalence of caries and tooth loss among participants in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos / J. D. Beck, M. Jr. Youngblood, J. C. Atkinson, S. Mauriello, L. M. Kaste, V. M. Badner [et al.] // *J Am Dent Assoc*. – 2014. – Vol. 145. – P. 531-540.
136. The relationship between lower limb muscle volume and body mass in ambulant individuals with bilateral cerebral palsy / J. J. Noble, E. Chruscikowski, N. R. D. Fry, A. P. Lewis, M. Gough, A. P. Shortland // *BMC Neurol*. – 2017. – № 17(1). – P. 223.
137. Toder, D. Respiratory problems in the adolescent with developmental delay / D. Toder // *Adolescent Medicine*. – 2000. – Vol. 11. – P. 617-631.
138. Traumatic dental injuries in children with special medical needs / O. B. Al-Battani, A. I. About you, M. O. Al-Sandali, H. B. Waldman // 2017. – Vol. 33(4). – P. 269-275.
139. Traumatic injuries to the teeth in young individuals with cerebral palsy / G. Holan, B. Peretz, J. Efrat, Y. Shapira // *Dent Traumatol*. – 2005. – Vol. 21. – P. 65-69.
140. Vitrikas, K. Cerebral Palsy: An Overview / K. Vitrikas, H. Dalton, D. Breish // *American Family Physician*. – 2020. – Vol. 101. – № 4. – P. 213-220.
141. Wongprasartsuk, P. Cerebral palsy and anaesthesia / P. Wongprasartsuk, J. Stevens // *Paediatric Anaesthesia*. – 2002. – Vol. 12. – P. 296-303.

142. World Health Organization. International classification of functioning (ICF), disability and health. WHO- FIC information sheet. Geneva (CH): WHO, 2017. – Available from: <http://www.who.int/classifications/en/>.