

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



Морозова Наталия Сергеевна

**Этиопатогенетическое обоснование новых принципов оказания
стоматологической помощи детям с хронической болезнью почек**

3.1.7. Стоматология

3.3.3. Патологическая физиология

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Адмакин Олег Иванович

доктор медицинских наук, профессор

Морозова Ольга Леонидовна

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	7	
ГЛАВА 1. ИЗМЕНЕНИЯ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПОЧЕК И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)		21
1.1. Острое повреждение и хроническая болезнь почек у детей.....	22	
1.1.1. Острое повреждение почек у детей.....	23	
1.1.2. Хроническая болезнь почек у детей.....	28	
1.2. Факторы риска развития патологии зубочелюстной системы у детей с хронической болезнью почек	37	
1.2.1. Генетические факторы.....	37	
1.2.2. Нарушения минерального обмена.....	39	
1.2.3. Экзогенные факторы.....	41	
1.2.4. Нарушение гигиены полости рта.....	42	
1.3. Механизмы развития и клинические проявления изменений зубочелюстной системы у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек и после трансплантации почки	44	
1.3.1. Невоспалительные изменения слизистой оболочки рта	45	
1.3.2. Воспалительные изменения слизистой оболочки рта	46	
1.3.3. Костные изменения зубочелюстной системы	47	
1.3.4. Изменения состава и биомаркеры слюны	54	
1.4. Профилактика и объем оказываемой стоматологической помощи пациентам с хронической болезнью почек на этапах лечения	58	
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	64	
2.1. Объекты и дизайн экспериментального исследования	64	
2.2. Методы экспериментального исследования.....	67	
2.2.1. Моделирование интраабдоминальной гипертензии у новорожденных крыс.....	67	

2.2.2. Мультиплексный анализ биомаркеров сыворотки крови и почечного гомогената	70
2.2.3. Морфологическое исследование околоушных слюнных желез, височно-нижнечелюстного сустава и почек.....	72
2.3. Объекты клинического исследования.....	73
2.4. Методы клинического исследования.....	79
2.4.1. Стандартный комплекс обследования.....	79
2.4.2. Иммуноферментный анализ биомаркеров в слюне.....	81
2.4.2.1. Качественные характеристики слюны.....	81
2.4.2.2. Методы преаналитического этапа при взятии слюны у детей, хранения образцов и количественного определения биомаркеров.....	84
2.4.2.3. Измерение рН ротовой жидкости.....	86
2.4.3. Методы стоматологического обследования.....	88
2.4.4. Антропометрический метод обследования.....	95
2.4.5. Лучевой метод обследования.....	96
2.4.6. Ультразвуковое исследование височно-нижнечелюстных суставов.....	100
2.4.7. Методы медицинской телекоммуникации.....	101
2.5. Методы статистического анализа.....	104
ГЛАВА 3. ОТДАЛЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПОЧЕК В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	
3.1. Характеристика исследуемой выборки крыс.....	107
3.2. Маркеры воспаления, гипоксии в сыворотке крови крыс и почечном гомогенате при экспериментальной интраабдоминальной гипертензии.....	112
3.2.1. Биомаркеры воспаления, гипоксии и ангиогенеза в сыворотке крови и почечном гомогенате у крыс через 10 дней от воспроизведения ИАГ.....	112
3.2.2. Биомаркеры воспаления, гипоксии и ангиогенеза в сыворотке крови и почечном гомогенате у крыс через 120 дней от воспроизведения ИАГ.....	118
3.3. Морфологические изменения почек крыс в динамике экспериментальной интраабдоминальной гипертензии.....	122

3.3.1. Морфологические изменения почек крыс на 10-е сутки ИАГ	122
3.3.2. Морфологические изменения почек крыс на 120-е сутки ИАГ	124
3.4. Отдаленные морфологические изменения зубочелюстной системы крыс	126
3.4.1. Морфологические изменения слюнных желез у крыс после экспериментальной интраабдоминальной гипертензии	126
3.4.2. Морфологические изменения височно-нижнечелюстного сустава у крыс после экспериментальной интраабдоминальной гипертензии.....	128
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА	
ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И	
ИСХОДОВ У ДЕТЕЙ С ПОЗИЦИЙ АССОЦИАЦИИ.....	
4.1. Общее состояние и принципы группировки детей с хронической болезнью почек	132
4.2. Рутинные лабораторные показатели у детей с хронической болезнью почек	136
4.3. Лабораторные маркеры функции почек у детей с хронической болезнью почек	144
4.4. Биологические маркеры типовых патофизиологических процессов в слюне детей с хронической болезнью почек	149
4.5. Микробиота полости рта у детей при хронической болезни почек.....	159
ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С	
ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И	
ИСХОДОВ	
5.1. Клиническая характеристика стоматологического статуса детей с хронической болезнью почек.....	163
5.1.1. Результаты внешнего осмотра детей с хронической болезнью почек	163
5.1.2. Результаты внутриротового осмотра детей с хронической болезнью почек	166
5.1.3. Распространенность некариозных поражений зубов у детей с хронической болезнью почек.....	170

5.1.4. Распространенность и интенсивность кариеса зубов у детей с хронической болезнью почек	174
5.1.5. Распространенность и интенсивность заболеваний пародонта у детей с хронической болезнью почек	176
5.1.6. Результаты измерения рН ротовой жидкости у детей с хронической болезнью почек.....	182
5.1.7. Результаты антропометрических методов исследования (биометрических методов анализа) детей с хронической болезнью почек.....	183
5.1.8. Результаты лучевых методов исследования детей с хронической болезнью почек.....	189
5.2. Нарушения структуры костной ткани у детей с хронической болезнью почек по результатам компьютерной томографии	197
5.3. Ультрасонографическое исследование височно-нижнечелюстного сустава у детей с хронической болезнью почек	199
5.4. Анализ связи между развитием хронической болезни почек и сопутствующей ей стоматологической патологии	202
ГЛАВА 6. АПРОБАЦИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОРГАНИЗАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПО ВНЕДРЕНИЮ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК	211
6.1. Оптимизация комплекса мер по снижению частоты и интенсивности стоматологических заболеваний у детей с хронической болезнью почек.....	211
6.1.1. Комплекс лечебно-профилактических мероприятий у детей с ВПР МВП, приобретенной патологией почек и ХБП 1–2 степени, получающих медикаментозное лечение	211
6.1.2. Комплекс лечебно-профилактических мероприятий у детей с терминальной стадией ХБП, получавших заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа	213
6.1.3. Комплекс лечебно-профилактических мероприятий у детей после перенесенной трансплантации почки.....	215

6.2. Оценка эффективности оптимизации стоматологической помощи для детей с терминальной стадией ХБП и после трансплантации почки	218
6.3. Особенности организации и проведения ортодонтической помощи детям с терминальной стадией хронической болезни почек и после трансплантации почки.....	230
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	235
ВЫВОДЫ	269
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	272
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	274
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	278
ПРИЛОЖЕНИЕ А	315
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	316
ПРИЛОЖЕНИЕ В	317

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хроническая болезнь почек, согласно клиническим рекомендациям (2021), — персистирующее в течение трех и более месяцев поражение органа вследствие действия различных этиологических факторов, анатомической основой которого является процесс замещения нормальных анатомических структур фиброзом, приводящим к его деструкции [10, 15]. Стремительное развитие терминальной стадии хронической болезни почек и высокая степень инвалидизации наблюдаются у 25–60% детей с различными врожденными и приобретенными формами патологии почек [325]. При этом на долю обструктивных уропатий, входящих в состав САКУТ (congenitae anomalies kidney urinary tract — врожденные анатомические аномалии почек и мочевого тракта), приходится более половины всех причин развития терминальной стадии хронической болезни почек у детей в возрасте до одного года [230].

Летальность при хронической болезни почек в детской популяции в последние годы возросла на 30% [224]. Учитывая, что почки — многофункциональный орган, при их повреждении следует прогнозировать ряд системных нарушений, которые зачастую и определяют исход основного заболевания [263]. Установлено, что более 90% пациентов с хронической болезнью почек имеют патологию зубочелюстной системы различной степени тяжести [346]. Поражение всех элементов этой системы — результат не только нарушенного минерального обмена в почках, но и действия различных, экспериментально и клинически доказанных, генетических и экзогенных факторов [2]. Четко определено, что именно изменения зубочелюстной системы во многом определяют качество жизни пациентов с хронической болезнью почек, особенно в детском возрасте [263]. Доказано, что OHRQoL (occlusal parametrs and oral health-related quality of life — уровень здоровья полости рта) — индикатор общего состояния здоровья [138].

Изменения зубочелюстной системы у этой категории пациентов обширны и включают невоспалительные, воспалительные изменения слизистой оболочки полости рта и костные изменения [23, 150, 171]. Развитие последних связано с измененным химическим составом слюны, а именно с высокими концентрациями в ней мочевины, креатинина, натрия, калия, хлоридов и фосфора [131, 235]. Однако, повреждение твердых и мягких тканей полости рта может быть следствием как азотемии, так и побочных эффектов лечения хронической болезни почек: ограничения жидкости, диализа, трансплантации почки [281].

Несмотря на высокую частоту встречаемости и тяжесть поражения зубочелюстной системы, значимую роль в развитии которого играет прогрессирование основного заболевания, подавляющая часть пациентов обращается к врачам-стоматологам только на этапе трансплантации почки и/или гемодиализа [24, 114]. Учитывая характер течения хронической болезни почек и многогранность ее клинических проявлений, стоматологи зачастую сталкиваются с трудностями как в определении лечебной тактики при поражении зубочелюстной системы детей, так и в выборе препаратов, применение которых допустимо у данной категории больных. Напротив, нефрологам при выявлении патологии зубочелюстной системы сложно трактовать имеющиеся изменения как с точки зрения этиологии, дифференциального диагноза, так и с позиций междисциплинарной проблемы. Однако следует понимать, что воспалительные процессы слизистой оболочки рта и тканей пародонта, как и деструктивные поражения твердых тканей зубов в результате некачественной и несвоевременной санации, — факторы риска развития неблагоприятного исхода и осложнений у детей, находящихся на заместительной почечной терапии [239]. Неоднократно доказано, что одонтогенные очаги инфекции, а также обширная кальцификация стенок артерий вследствие нарушенного минерального обмена обуславливают развитие эндартериита и эндокардита, являющихся основными причинами прогрессирующего ухудшения состояния и летального исхода у пациентов с хронической болезнью почек [22, 74].

Таким образом, с одной стороны хроническая болезнь почек неизбежно приводит к поражению зубочелюстной системы, с другой — персистенция возбудителей инфекционного процесса в этой области и минеральный дисбаланс в крови способствуют дополнительному повреждению не только почек, но и других органов и тканей [68]. При этом стертость клинической картины и ограниченные возможности диагностики ранних стадий хронической болезни почек ведут к отсутствию настороженности врачей и необходимости консультирования пациентов специалистами стоматологического профиля для своевременного выявления и лечения заболеваний полости рта. Отсутствие единого алгоритма диагностики и профилактики нарушений зубочелюстной системы у детей с хронической болезнью почек приводит к снижению качества жизни пациентов, высокому риску развития одонтогенных осложнений и неблагоприятных исходов.

Все изложенное свидетельствует о необходимости создания новой междисциплинарной стратегии профилактики стоматологической патологии у пациентов с хронической болезнью почек. Для этого необходимо специальное исследование по расширению представлений о характере структурных изменений элементов зубочелюстной системы и об основных закономерностях течения воспалительных и невоспалительных процессов в тканях ротовой полости, а также сформулировать новые, патогенетически обоснованные подходы к их коррекции. Решению этой проблемы и посвящено настоящее диссертационное исследование.

Степень разработанности темы исследования

Однократно вовлеченные в процесс воспаления почки на фоне врожденных или приобретенных форм патологии мочевыводящих путей становятся уязвимы к действию любых патогенных факторов, особенно бактериальной и химической природы [230, 355]. Именно поэтому так важно контролировать состояние полости рта, являющейся основным источником инфекции и часто осложняющей течение хронической болезни почек [270]. Одновременно с этим отмечается недостаточный уровень информированности врачей-педиатров, нефрологов и родителей

относительно взаимосвязи патологии почек и заболеваний зубочелюстной системы, важности качественной гигиены полости рта, необходимости своевременной коррекции изменений в зубочелюстной системе [159, 303]. В связи с этим необходимо обосновать и создать комплекс превентивных мероприятий с предоставлением современной и доступной информации о причинах нарушений зубочелюстной системы при патологии почек, их возможных осложнениях и исходах, мерах профилактики и коррекции заболеваний полости рта.

Число пациентов с поражением зубочелюстной системы в условиях хронической болезни почек продолжает прогрессивно увеличиваться [74]. Следует отметить, что такие изменения в тканях ротовой полости, как гиперплазия десен, гипоплазия эмали, петехии, кровотечение из десен, являются факторами риска снижения качества жизни у детей с хронической болезнью почек и приводят к обращению за стоматологической помощью [349]. Диагностика повреждения мягких тканей полости рта ограничивается осмотром, а твердых — биохимическим анализом крови (уровень паратгормона) и рентгенологическими методами, которые информативны только при крайней степени выраженности костных изменений [125, 135]. С одной стороны, стоматологи имеют дело с уже запущенными вариантами патологии зубочелюстной системы, требующими реконструктивных операций, в том числе ортодонтического лечения с установкой ортоимплантатов и корригирующих аппаратов [135]. С другой стороны, выраженные минеральные нарушения у детей с хронической болезнью почек обуславливают высокий риск перелома костей челюстей даже при экстракции зубов, что в ряде случаев не позволяет в полном объеме провести необходимый комплекс лечения [205]. Неудовлетворенность результатами хирургических вмешательств объясняет продолжающийся поиск решений методов своевременной диагностики и разработки малотравматичных технологий коррекции стоматологических проблем [20].

Особая категория больных с хронической болезнью почек — дети, находящиеся на гемодиализе [317]. Гиперкалиемия и высокая чувствительность поврежденных почек к действию различных химических элементов вызывают у

стоматологов настороженность относительно безопасности стандартных лечебно-профилактических мероприятий и возможности их применения у этой категории пациентов [66, 294]. Доказано, что регулярное использование фторидсодержащей зубной пасты с высоким содержанием фторида значительно снижает риск развития кариеса у детей [158]. Однако даже в малых концентрациях фторид может поддерживать воспалительный процесс в почках с закономерным развитием фиброза и прогрессированием хронической болезни почек вплоть до терминальной стадии [124, 355]. Кроме того, высокий уровень фторида в средствах гигиены для полости рта провоцирует формирование флюороза у детей младше 6–7 лет и присоединение бактериальной флоры при тяжелых деструктивных формах флюороза, что часто бывает в терминальной стадии болезни у детей старше 7 лет, что повышает риск развития таких осложнений, как эндокардит и эндартериит [93, 206]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования по изучению и разработке оптимального химического состава средств ухода за полостью рта для детей, находящихся на гемодиализе.

Неоднозначны данные и по контролю за гиперкалиемией, которая является закономерным результатом критического снижения почечной функции [248]. С одной стороны, диета с употреблением большого количества клетчатки лежит в основе стандартной схемы лечения хронической болезни почек и способствует ингибированию синтеза уремических токсинов, выраженности метаболического ацидоза и, тем самым, снижению темпов ее прогрессирования, а с другой, поддерживает гиперкалиемию, которая может быть причиной необратимых кардиогенных нарушений [261]. В развитии этого жизнеугрожающего состояния также немалую роль играет не столько ксеростомия как одно из первых клинических проявлений патологии полости рта, сколько прием препаратов по ее коррекции. В ряде случаев, при невозможности использования стимуляторов слюнных желез при их полном разрушении, единственным вариантом для реконструкции сложной структуры образования слюны у детей с гипосаливацией могут быть заменители этой биологической жидкости [64]. Однако известно, что подавляющая часть препаратов искусственной слюны содержит калий, что создает

сложности в их применении у такой категории пациентов [133]. Кроме того, ксеростомия зачастую является причиной изменения микробиома полости рта с развитием серьезных нарушений зубочелюстной системы: кариеса, гингивита, кандидоза, заболеваний пародонта, которые являются очагами инфекции и определяют течение и исход хронической болезни почек [67]. Учитывая вышеизложенное, требуются исследования, направленные на создание новых, не содержащих калий средств для безопасной коррекции гипосаливации и профилактики формирования более тяжелых форм стоматологической патологии у таких детей.

Пациенты, перенесшие трансплантацию почек, составляют отдельную группу, так как частота и степень поражения зубочелюстной системы у них значительно выше, чем у больных, которым проводится консервативная терапия [254]. Кариес, пародонтит и некачественная гигиена полости рта являются факторами риска развития осложнений у детей после трансплантации почек, находящихся на постоянной иммуносупрессивной терапии. Несмотря на отработанные схемы лечения этой категории пациентов, имеется ряд трудностей при проведении хирургического и ортодонтического вмешательств. Обусловлено это тем, что в 70–85% случаев на фоне иммуносупрессивной терапии циклоспином развивается выраженная гиперплазия десен за счет нарушенного метаболизма фибробластов десен и измененной васкуляризации [243, 254]. Кроме того, необходимо помнить о выраженном подавлении иммунного ответа и высоком риске реализации системного воспаления у детей рассматриваемой группы. Учитывая эти данные, особого внимания у таких пациентов требует разработка и внедрение в клиническую практику альтернативных, малоинвазивных методов лечения заболеваний полости рта.

Несмотря на высокую частоту и вариабельность поражений зубочелюстной системы у детей с хронической болезнью почек и значение патологии полости рта в исходе основного заболевания, работ, ориентированных на изучение взаимосвязи степени повреждения почек и тяжести стоматологических нарушений, нет [150]. Отсутствие данных относительно характера структурных изменений элементов

зубочелюстной системы при хронической болезни почек и особенностей течения при них воспалительного и иммунопатологического процессов предопределяет отношение к стоматологическим проблемам как изолированным заболеваниям, не требующим непосредственного участия нефрологов и специализированного подхода к их коррекции [93].

Таким образом, необходимость мультидисциплинарного, комплексного подхода к лечению различных форм патологии полости рта с учетом данных анамнеза, степени нарушения функции почек, возраста, наличия/отсутствия системных нарушений при развитии хронической болезни почек, ранее проводимой терапии остаются открытыми.

Цель исследования

Разработать стратегию выявления, ведения и профилактики стоматологической патологии у детей с хронической болезнью почек, экспериментально и клинико-лабораторно обосновать новые подходы к выбору лечебно-диагностической тактики на основе комплексного анализа факторов риска, молекулярной диагностики и математического моделирования.

Задачи исследования

1. Выявить особенности изменений зубочелюстной системы крыс на основе молекулярной диагностики и морфологического исследования при хроническом повреждении почек в эксперименте.
2. Дать клинико-лабораторную характеристику различных стадий хронической болезни почек у детей, установить взаимосвязь с проявлениями стоматологической патологии.
3. Определить наиболее значимые биомаркеры в слюне детей исследуемых групп, отражающие взаимосвязь между стадиями хронической болезни почек и проявлениями стоматологической патологии.

4. Установить значение микробиома полости рта в развитии патологии зубочелюстной системы при хронической болезни почек различных стадий.
5. Выяснить особенности нарушений стоматологического статуса у детей с хронической болезнью почек различных стадий.
6. Провести анализ распространенности зубочелюстных аномалий у детей с хронической болезнью почек.
7. Патогенетически обосновать алгоритм профилактики, диагностики, лечения патологии зубочелюстной системы у детей с хронической болезнью почек с применением программы ЭВМ и апробировать комплексный подход к профилактике и лечению стоматологических заболеваний у детей с тяжелой патологией почек.

Научная новизна

Определены закономерности патологических изменений околоушных слюнных желез и височно-нижнечелюстного сустава в отдаленном периоде у крыс с хроническим повреждением почек после экспериментальной интраабдоминальной гипертензии. Установлена взаимосвязь между морфологическими изменениями элементов зубочелюстной системы, повреждением почек при интраабдоминальной гипертензии различной степени и характером изменения биомаркеров воспаления в сыворотке крови крыс.

Впервые проведен сравнительный анализ нарушений зубочелюстной системы у детей с хронической болезнью почек и без повреждения почек. Выделены основные варианты, частота и тяжесть их проявлений в зависимости от стадии и длительности хронической болезни почек на основе анализа данных клинического, биохимического, микробиологического и стоматологического комплекса обследования.

Установлена взаимосвязь между изменением биомаркеров в слюне и тяжестью воспалительных и невоспалительных изменений мягких и твердых тканей зубочелюстной системы, определяемых при углубленном

стоматологическом обследовании пациентов с хронической болезнью почек.

Разработан новый персонализированный подход к оценке изменения структуры костной ткани и височно-нижнечелюстного сустава у детей с терминальной стадией хронической болезни почек на основе изменений содержания биомаркеров ангиогенеза, фиброгенеза и костной дегенерации в слюне.

Впервые обосновано использование оптимизированного комплекса этапного ортодонтического лечения с применением программы ЭВМ по принятию решений.

Теоретическая и практическая значимость работы

Доказано в эксперименте наличие морфологических воспалительных и невоспалительных изменений слюнных желез и височно-нижнечелюстного сустава у лабораторных крыс с хроническим повреждением почек, индуцированным интраабдоминальной гипертензией, что послужило теоретической основой для проведения углубленного клинического исследования по оценке состояния изменений зубочелюстной системы у детей с хронической болезнью почек.

Установлена возможность оценки воспалительных и невоспалительных изменений зубочелюстной системы неинвазивным методом по изменению концентраций биомаркеров воспаления, ангиогенеза, фиброгенеза в слюне.

Определены критерии оценки структурных нарушений костной ткани и височно-нижнечелюстного сустава у детей с терминальной стадией хронической болезни почек на основе определения маркеров ангиогенеза (VEGF), фиброгенеза (TGF β 1), костной дегенерации (MMP-8 и остеопротогерина) в слюне.

Обоснован и апробирован комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты и интенсивности стоматологических заболеваний у детей в зависимости от стадии хронической болезни почек.

Разработана стратегия персонализированного подхода к проведению диагностических, лечебных и превентивных мероприятий поражения

зубочелюстной системы у детей с различными стадиями хронической болезни почек.

Создан алгоритм выбора тактики на этапах лечения и диспансеризации детей с патологией зубочелюстной системы на фоне хронической болезни почек различной стадии с применением программы ЭВМ.

Результаты работы могут быть востребованы не только в научных целях для понимания механизмов повреждения зубочелюстной системы на молекулярном и субклеточном уровнях у детей с хронической болезнью почек различной стадии и длительности, но и могут быть использованы для создания инновационных методов диагностики, мониторинга, оценки эффективности проводимого лечения у данной категории пациентов.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины. Объектом исследования явилась зубочелюстная система при различной степени повреждении почек.

Предметом исследования стали механизм и характер повреждения зубочелюстной системы при хронической болезни почек у детей и клинико-экспериментальное обоснование подходов к диагностике и коррекции изменений тканей полости рта.

Теоретической основой исследования стали отечественные и зарубежные источники различных медицинских баз данных, посвященные патологической физиологии и анатомии нарушений зубочелюстной системы, диагностике, лечению и профилактике патологии полости рта при хронической болезни почек у детей.

Методологической основой исследования был избран метод экспериментального моделирования хронического повреждения почек, позволивший изучить вклад определенных патогенетических факторов в развитие патологии зубочелюстной системы на фоне повреждения почек, оценить

возможности диагностики и коррекции заболеваний полости рта при помощи программ и средств, ранее не используемых при этих состояниях в клинической практике. При выполнении данной работы также использовался ряд других общенаучных и специальных методов исследования. Последние рассмотрены в разделе «Материалы и методы исследования».

Основные положения, выносимые на защиту

1. При ишемически-гипоксическом повреждении почек у крыс в эксперименте обнаруживается ассоциация между хронической болезнью почек и изменениями зубочелюстной системы.
2. Совокупность биомаркеров, определяемых в слюне, отражает типовые патологические процессы в зубочелюстной системе, ассоциированные с хронической болезнью почек у детей.
3. Микробиом полости рта изменяется у детей соответственно стадии хронической болезни почек.
4. У детей с хронической болезнью почек различной стадии клинические проявления, костно-деструктивные изменения зубочелюстной системы и поражение пародонта имеют характерные особенности.
5. Лечение и профилактика патологии зубочелюстной системы у детей с хронической болезнью почек различных стадий требуют специального комплексного подхода с использованием особых ортодонтических приемов и персонализированных программ ЭВМ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле и областям исследования специальностей 3.1.7. Стоматология (конкретно пунктам: 1, 2, 5, 6, 8) и 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), а именно: пунктам 1, 2, 9 и 10.

Степень достоверности и апробация результатов

Высокий уровень достоверности результатов и обоснованность выводов исследования были обеспечены за счет использования в работе современных методов исследования, адекватных поставленной цели и задач, а также сертифицированных реактивов и оборудования; тщательного планирования каждого этапа работы, при необходимости с участием соответствующих специалистов; применения методов статистического анализа, соответствующих дизайну данного исследования; отсутствия неоднозначных результатов и их сопоставимости с результатами других авторов; обсуждения основных положений исследования на международных и всероссийских научных конференциях; публикацией результатов исследования в ведущих рецензируемых российских и зарубежных научных журналах.

Основные результаты диссертационного исследования были представлены на следующих научных мероприятиях: I Съезде детских стоматологов Московской области «Актуальные вопросы междисциплинарного подхода к стоматологическому лечению детей с сочетанной патологией» (Москва, 2020); Лекторском дне Института стоматологии имени Е.В. Боровского Сеченовского Университета (Москва, 2020); XIX Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (Москва, 2020); Всероссийской научно-практической онлайн видеоконференции «Актуальные проблемы патофизиологии: теоретические и клинические аспекты» (Уфа, 2021); XII Общероссийской конференции с международным участием «Неделя медицинского образования – 2021» (Москва, 2021); XX Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2021); the 28th Congress of the International Association of Paediatric Dentistry (Женева, Швейцария, 2021); I Конференции им. И.М. Перельмана – В.Г. Зенгера «Актуальные вопросы хирургии дыхательных путей» с международным участием в рамках X Международного междисциплинарного конгресса по заболеваниям органов головы и шеи (Москва, 2022).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании сотрудников кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (г. Москва, 21.04.2022, протокол №10).

Внедрение результатов в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебный процесс отделения детской стоматологии и ортодонтии Стоматологического центра Клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Государственного автономного учреждения здравоохранения Московской области «Московская областная стоматологическая поликлиника». Полученные результаты также внедрены в учебный процесс кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автору принадлежит выбор темы научного исследования, разработка дизайна, цели и задач, а также методологического подхода к выполнению работы. Автор участвовала в выполнении экспериментальной части исследования, заборе биоматериала и его подготовке к морфологическому анализу. Автором осуществлялись отбор пациентов для включения в исследование, сбор анамнеза, стоматологический осмотр, постановка диагноза, выбор лечебно-диагностической тактики, анализ данных дополнительных методов обследования и проведение лечебных манипуляций, сбор слюны пациентов для специальных методов исследования. Автором лично проведены статистическая обработка и анализ полученных результатов. Автору принадлежит приоритет по разработке

программы для ЭВМ. «Программа помощи принятия решений, применяемая у пациентов, страдающих хронической почечной недостаточностью» (Патент № 2021616306 от 21.04.2021); «Способ внесения лекарственных веществ на слизистую рта у пациентов, страдающих хронической болезнью почек» (Патент № 2768462, от 24.03.2022).

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 15 печатных работ, в том числе 7 научных статей 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 доктора наук; 6 публикаций в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus (из них 3 обзора); 1 статья – иная; 1 публикация – тезисы конгресса; 2 патента на изобретения.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав собственных результатов исследования, заключения с обсуждением результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа изложена на 317 страницах машинописного текста, содержит 50 таблиц и 53 рисунка, выполненных автором. Библиографический указатель включает 361 источник, из них 51 на русском и 210 на английском языках.

ГЛАВА 1. ИЗМЕНЕНИЯ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПОЧЕК И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Патология почек занимает лидирующее место в структуре общей заболеваемости и смертности у детей [42, 44, 215]. Факторы риска, предрасполагающие к развитию острого повреждения почек (ОПП) или хронической болезни почек (ХБП), включают генетические, экзогенные, связанные с действием химических элементов, инфекционные, врожденные пороки развития мочевыводящих путей, кардиоваскулярную патологию, системную дисплазию соединительной ткани [1, 26]. Несмотря на высокую частоту встречаемости ОПП и ХБП, постоянно проводимые исследования по изучению ключевых звеньев патогенеза, диагностика данных состояний крайне затруднена в связи с низкой информативностью стандартных методов обследования пациентов [227]. В соответствии с конкретными, хорошо изученными структурными и ультраструктурными изменениями в почках в настоящее время предлагается большое количество молекулярных маркеров, которые могут быть полезными в определении начальных этапов формирования ОПП и ХБП [45, 34]. Регистрация минимальных субклинических нарушений на уровне нефрона позволит своевременно и адекватно подойти к вопросам профилактики прогрессирования и лечения данной категории пациентов [13, 37]. Однако противоречивость получаемых данных и зачастую экспериментальный характер большинства работ указывает на необходимость в продолжении работы в данном направлении и проведении, в первую очередь, клинических исследований.

Почки участвуют не только в выведении азотистых оснований, в частности мочевины, но и в регуляции объема циркулирующей крови и концентрации в ней электролитов, влиянии на продукцию эритроцитов в костном мозге путем секреции эритропоэтина, гомеостазе кальция и фосфатов путем гидроксирования витамина D₃ в активные или неактивные метаболиты [7]. Учитывая

многофункциональность почек, следует ожидать ряд системных нарушений, которые в большинстве случаев и определяют исход патологии [115, 263].

Необходимо отметить, что повреждение зубочелюстной системы (ЗЧС), особенно у детей, – результат нарушения минерального обмена в почках [2, 250]. Изменения ЗЧС предопределяет качество жизни пациентов с ХБП, которое значительно ниже, по сравнению с общей популяцией [22, 263]. Уровень здоровья полости рта (OHRQoL) – индикатор общего состояния здоровья [138]. Кроме того, деструктивные нарушения твердых и мягких тканей ротовой полости, в частности, за счет поддержания инфекционного очага, могут быть основным фактором риска смертности у детей, находящихся на диализе [3, 239]. Однако отсутствие должного внимания к стоматологическим проблемам у этих пациентов зачастую предопределяет потерю контроля за состоянием здоровья организма в целом и неблагоприятный исход заболевания [74].

1.1. Острое повреждение и хроническая болезнь почек у детей

ОПП должно рассматриваться с той позиции, что данное критическое состояние является основным фактором риска развития ХБП [76]. Jones J., Holmen J., De Graauw J. et al. (2012) установили, что у 15% пациентов, перенесших ОПП, через 2,5 года формировалась ХБП [76]. При этом у детей признаки ХБП регистрировались уже через год после успешного лечения ОПП [57]. Так, Mammen C., Al Abbas A., Skippen P. et al. (2012) показали, что между риском развития ХБП и тяжестью ранее перенесенного ОПП имеется прямая корреляционная связь [212]. Kim J.S., Kim Y.J., Ryoо S.M. et al. (2018) выявили, что ХБП после перенесенной 1 стадии ОПП формировалась чаще, чем у пациентов после 2 и 3 стадии, что, возможно, связано с поздней диагностикой начальных изменений в почках [234]. Учитывая вовлечение в патологический процесс различных органов и систем, повреждение которых и определяет высокий уровень летальности при данной патологии, следует комплексно подходить к вопросам их ранней диагностики и своевременной коррекции.

1.1.1. Острое повреждение почек у детей

В 2004 году рабочая группа исследователей по изучению повреждения почек ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) предложила сменить термин «острая почечная недостаточность» на «острое повреждение почек» [58]. В этом же году предложены, а в 2007 г. скорректированы основные критерии для диагностики и оценки тяжести ОПП у детей (pediatric RIFLE), которые включали: риск (Risk), повреждение (Injury), недостаточность (Failure), потерю функции (Loss), терминальную почечную недостаточность (End stage renal disease) [32, 54].

В соответствии с Международной организацией по улучшению результатов лечения почечной патологии (Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 (KDIGO)), установлено, что ОПП – клинический синдром, характеризующийся быстрым повышением уровня креатинина в крови более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным на протяжении менее 48 часов, или на 0,3 мг/дл и более в течение того же времени, и/или снижением диуреза до значений менее 0,5 мл/кг/час за 6 часов (для детей за 8 и 16 часов соответственно) [56, 200]. Данная патология может проявляться как транзиторным, субклиническим повышением содержания биохимических маркеров нарушения функции почек, так и тяжелыми дисметаболическими расстройствами с яркими клиническими проявлениями [86, 165].

Высокая частота встречаемости, тенденция к неуклонному ежегодному росту, высокая вероятность перехода в ХБП и летальность, достигающая по некоторым данным 85%, определяют повышенное внимание к проблеме ранней диагностики и своевременной коррекции данного состояния [9, 175, 309]. Если уровень заболеваемости для взрослых составляет 180–300 на 100000, то для новорожденных данный показатель достигает 400 на 100000, что, прежде всего, связано с незрелостью почек и их высокой чувствительностью к действию ишемии [34, 309]. Установлено, что ОПП развивалась у каждого четвертого новорожденного, перенесшего реанимационные мероприятия [8].

В основе формирования ОПП лежит острый канальцевый некроз (ОКН) [129,

169]. К факторам риска формирования ОКН у детей относят факт перенесенной гипоксии, а также действие эндогенных и экзогенных токсинов [53]. Действие последних предопределяет генез острого некроза тубулоэпителиальных клеток (ТЭК) проксимальных канальцев, как наиболее чувствительных к действию стрессорных агентов: ишемического и токсического [129, 169].

Генетические факторы риска имеют особое значение в развитии ОПП. Ведущая роль в регуляции процессов формирования, дифференцировки, роста, регенерации, репарации различных органов и тканей отводится неспецифической Wnt-сигнальной системе (транскрипционные целевые гены: α -SMA (α -smooth muscle actin – α -гладкомышечный актин) [139]. Wang Y., Zhou C.J., Liu Y. (2018) установили, что данный сигнальный путь реализуется группой секретируемых липид-модифицированных сигнальных гликопротеинов, влияющих на развитие почек в норме и патологии, и является ключевым при действии ишемического фактора [352].

Антагонистом передачи сигналов Wnt является семейство белков Dickkopf (DKK), элементы которого нарушают связывание Wnt со своими корецепторами и, следовательно, ингибируют активацию β -катенина [102]. Семейство белков DKK представлено 1, 2, 3 и 4 типами и функционирует в качестве регуляторов пути Wnt/ β -катенина [214]. Они кодируют секретируемые белки, которые обычно противодействуют передаче сигналов Wnt/ β -catenin, ингибируя корецепторы Wnt LRP5 и 6 [361]. Yang T., Xu C. (2017) сообщили, что DKK3 подавляет передачу сигналов Wnt/ β -catenin в проксимальных эпителиальных клетках, вызывая тем самым их гибель при протеинурической нефропатии [358]. Иной эффект доказан относительно DKK 1 типа. Установлено, что обструкция мочеточника приводила к выраженной экспрессии мРНК α -SMA в почках. Активация гена DKK-1 значительно снижала накопление β -катенина в почках и ингибировала экспрессию генов-мишеней Wnt/ β -катенина. Блокировка активации миофибробластов, экспрессии фибробласт-специфического белка 1, коллагена I типа и фибронектина в почках указывала на определяющее значение DKK-1 в снижении темпов формирования интерстициального фиброза [356].

Среди агонистов передачи сигналов Wnt особую позицию занимает Epo (erythropoietin – эритропоэтин). Доказано, что последний, активируя путь Wnt/ β -catenin, ослабляет воспаление и окислительный стресс в почках после действия ишемического фактора, улучшает их регенерацию и способствует восстановлению функции [223].

В ходе другого экспериментального исследования на мышах были детально изучены некоторые генетические аспекты восстановления структуры почек после перенесенной ишемии [163]. Nespoux J., Patel R., Hudkins K.L. et al. (2019) установили, что генетическая делеция SGLT1 (sodium-glucose co-transporter 1 – Na⁺-глюкозный ко-транспортер 1), контролирующая реабсорбцию глюкозы (преимущественно экспрессия в S3 сегменте проксимального канальца), не влияла на острое нарушение функции клубочков и канальцев у мышей после перенесенной ишемии. При этом отсутствие SGLT1 улучшало последующее восстановление клубочковых и канальцевых функций, снижало активацию почечных маркеров повреждения канальцев, воспаления, фиброза и уменьшало тяжесть повреждений канальцев [163]. Отсутствие SGLT1 ослабляло почечную экспрессию маркеров поражения проксимальных канальцев (KIM-1 (kidney injury molecule-1 – молекула почечного повреждения-1)), воспаления (Ccl2 (chemokine – хемокин CC)), фиброза (Fn1 (fibronectin 1 – фибронектин 1); Coll1 α 1 (collagen 1- α 1 – коллаген типа I- α 1)) и предотвращало снижение экспрессии Epo. Отсутствие SGLT1 не влияло на активацию Hk2 (hexokinase-2 – гексакиназы-2), ключевого гликолитического фермента, но предотвращало подавление Ppargc1 α (peroxisome proliferator activated receptor gamma, coactivator 1 alpha – активируемый пролифератором пероксисомы рецептора-коактиватора-1 α), главного регулятора митохондриального биогенеза и функции [163].

Среди генетических факторов, предрасполагающих к формированию ОПП. Помимо системы Wnt, особое значение имеют и другие неспецифические сигнальные системы: TCF (transcription factor – транскрипционные факторы); CBP (calcium-binding protein – кальций-связывающий белок); Wnt5b [139]. Зачастую именно полиморфизм генов обуславливает тяжелое течение ОПП, а по некоторым

данным он может служить мишенью для ранней диагностики и прогнозирования течения патологии [65].

Основные критерии диагностики и оценки тяжести ОПП, по данным ADQI, разработаны на основании определения уровня креатинина в сыворотке крови. Однако следует понимать, что креатинин является только функциональным маркером и не может указывать на локализацию и степень повреждения. Кроме того, определить его повышенный уровень в сыворотке крови возможно лишь спустя двое суток [92, 338]. Таким образом, начало терапии ОПП может запаздывать и предопределять либо его переход в ХБП, либо летальный исход при декомпенсации процесса [76]. Установлено, что у детей после однократного эпизода ОПП признаки ХБП отмечались уже через год [57]. Малоинформативность данного показателя для регистрации ОПП объясняется и тем, что рост его концентрации в биологических средах возможен и при исходном снижении функции почек на фоне патологии мочевыводящих путей первичного или вторичного генеза [227]. Также доказано, что увеличение содержания креатинина в сыворотке крови происходит только при снижении фильтрационной функции почек как минимум наполовину [219]. Необходимо учитывать и тот факт, что увеличение значений данного маркера происходит через сутки после регистрации снижения скорости клубочковой фильтрации.

Относительно возможностей диагностики ОПП у новорожденных следует отметить, что самостоятельно креатинин сыворотки крови не отображает функции почек, а отражает функцию почек матери [122, 316]. Высокий уровень креатинина в крови у новорожденных, особенно недоношенных, указывает в первую очередь на незрелость структур почек, в частности почечных канальцев, в которых креатинин реабсорбируется, а не секретировается, как у взрослого человека [47, 130, 262].

Помимо креатинина имеются данные о таком раннем и доступном маркере повреждения проксимальных канальцев, как микроальбуминурии. Уровень последней в пределах 30–300 мг/сут позволяют диагностировать ранние стадии повреждения почек, которые не определяются другими методами [11, 47, 310].

Однако ее появление может быть не связано с патологией почек, что указывает на низкую специфичность выбранного фактора [18, 271].

Учитывая возможности современных методов обследования пациентов в диагностике ОПП, в последнее время активно ведутся работы, направленные на поиск высокочувствительных и специфичных маркеров данной патологии [4, 221]. Особое внимание уделяется разработке неинвазивных методов диагностики ультраструктурных изменений в почках, что крайне важно для исходной оценки тяжести ОПП и мониторинга течения патологии в динамике у детей [342, 344].

Все потенциальные молекулярные факторы ранней диагностики ОПП принято подразделять на биомаркеры формирования и прогрессирования данного состояния [62]. Немало работ посвящено изучению цитокина KIM-1, повышение концентрации которого в биологических жидкостях свидетельствует о повреждении ТЭК проксимальных канальцев [202]. Учитывая высокую чувствительность этих структур к гипоксии, неоднократно доказана высокая специфичность данного цитокина. В ходе эксперимента по созданию модели ишемического повреждения почек у мышей было установлено повышение уровня KIM-1 в сыворотке крови, которое не всегда сопровождалось повышением креатинина и азота мочевины [202, 321]. Wasilewska A., Taranta-Janusz K., Dębek W. et al. (2011) регистрировали исходное повышение сывороточного цитокина у детей с тяжелым врожденным гидронефрозом и последующей нормализацией его значений через три месяца после хирургического вмешательства [204]. Кроме того, KIM-1 был включен в список биомаркеров для определения медикаментозной нефротоксичности [43].

В свою очередь, Jaques D.A., Spahr L., Berra G. et al. (2019) определили, что именно NAG (N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза мочи – лизосомальный фермент) – высокочувствительный и специфичный маркер повреждения проксимальных ТЭК [84].

LeBlanc L.M., Paré A.F., Jean-François J. et al. (2012) в ходе работы показали, что помимо KIM-1 и NAG, NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, или липокалин 2), L-

FABP ((fatty acid binding protein 1 – белок, связывающий жирные кислоты печени), IGFBP-7 (Insulin Like Growth Factor Binding Protein 7 – инсулинподобный фактор 7), TIMP-2 (Tissue inhibitor of metalloproteinases 2 – тканевой ингибитор металлопротеиназы-2) могут свидетельствовать о повреждении ТЭЖ еще на субклиническом этапе и могут быть определены в сыворотке крови задолго до повышения уровня креатинина [323].

Таким образом, несмотря на большое количество изучаемых перспективных маркеров ОПП, работа в данном направлении продолжается. Malhotra R., Siew E.D. (2017) особое внимание уделяют тому факту, что определение в сыворотке крови и моче веществ, претендующих на роль ведущих предикторов данной патологии, могут быть информативны только в том случае, если оценивать характер их изменения в комбинации с креатинином [217].

1.1.2. Хроническая болезнь почек у детей

Хроническая болезнь почек – одна из актуальных проблем современной педиатрии и нефрологии, которая связана с неуклонным ростом частоты хронических врожденных и приобретенных заболеваний почек, стремительным развитием ее терминальной стадии у 25–60% пациентов, ранней инвалидизацией уже в детском возрасте [30, 46].

В настоящее время частота встречаемости данного состояния во взрослой популяции превышает 200 случаев на миллион [94, 243]. При этом отмечается ежегодный рост заболеваемости во всем мире на 6–7%. В детской популяции данный показатель составляет 10–12 случаев на миллион, а половина из них имеют терминальную стадию ХБП [7, 167]. Среди детей в возрасте 15–18 лет ее распространенность вдвое выше, чем в возрастной группе 10–14 лет, и почти в 3 раза выше, чем среди детей 0–5 лет [196, 224]. Установлено, что летальность от ХБП в 2016 году увеличилась на 30% по сравнению с 2006 годом. Прогнозируется, что в структуре общей летальности к 2030 году данное заболевание будет занимать 13-е место [164].

Хроническая болезнь почек – полиэтиологическое заболевание, которое характеризуется постепенным и постоянным снижением функций почек. В основе патологии лежит прогрессирующая гибель нефронов, сопровождающаяся снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которая в нормальных условиях составляет 100–130 мл/мин [22, 282].

Диагноз ХБП устанавливается при стойком (более 3-х месяцев) снижении показателей СКФ [228]. В зависимости от уровня последней ХБП подразделяется на 5 стадий [96].

1 стадия: незначительное снижение функции почек с относительно высокой СКФ (≥ 90 мл/мин/1,73 м²). Повреждение почек определяется на основании отклонений в клинических анализах крови или мочи, результатах инструментальных методов исследования, биопсии.

2 стадия: умеренное снижение СКФ (60–89 мл/мин/1,73 м²) при клинически установленном повреждении почек.

3 стадия: умеренное снижение СКФ (30–59 мл/мин/1,73 м²).

4 стадия: выраженное снижение СКФ (15–29 мл/мин/1,73 м²). Подготовка к заместительной почечной терапии.

5 стадия: прогрессирующее снижение СКФ (менее 15 мл/мин/1,73 м²).

Проведение заместительной почечной терапии (ЗПТ) реализуется в объеме гемо- или перитонеального диализа, трансплантации почек с последующим лечением иммуносупрессорами [113]. Данную стадию принято называть терминальной стадией, или хронической почечной недостаточностью [228].

Основные факторы риска формирования ХБП включают: ранее перенесенный эпизод ОПП, обструктивные уропатии, метаболические и инфекционные нефропатии, сахарный диабет, реноваскулярные, генетические заболевания (поликистоз почек, синдром Альпорта, синдром оксалоза, цистиноз и болезнь Фабри), дисплазию соединительной ткани, новообразования, низкий нутритивный статус [154, 162].

В основе патогенеза ХБП лежит адаптация нормально функционирующих нефронов к повреждению, которая заключается в гиперфильтрации и гипертрофии

оставшихся клубочков [283, 286]. Несмотря на возможность длительной персистенции данного механизма, при продолжающемся действии повреждающего фактора и отсутствии нефропротективной терапии происходит его декомпенсация с последующей полной потерей функции органа [286]. Кроме того, немаловажное значение имеют и иммунологические аспекты повреждения почек. Деструктивные изменения высокочувствительных к ишемии проксимальных канальцев неизбежно приводят к массивной протеинурии, которая, в свою очередь, является дополнительным фактором вторичного токсического повреждения ТЭК. Создается некий «патологический круг» событий, который при несвоевременной и неадекватной оценке ситуации ведет к потере органа [286].

Клинические системные проявления ХБП включают гематологические (анемия, кровотечение и склонность к легким синякам); сердечно-сосудистые (гипертоническая болезнь, периферические отеки и аритмия); нервные (изменения чувствительности рук и ног и невропатии); эндокринные (вторичный гиперпаратиреоз); костные (остеодистрофия почек, остеопороз); желудочно-кишечные (тошнота, рвота); орофарингеальные (воспалительные и деструктивные изменения всех тканей глотки и ЗЧС) [14, 348, 353]. Следует отметить, что число пациентов с системными нарушениями, связанными с ХБП, в частности, с поражением ЗЧС, продолжает прогрессивно увеличиваться [96, 282].

Многочисленные системные эффекты при ХБП, обусловленные нарушением эндокринной и метаболической функций почек, характеризуются задержкой и накоплением в различных тканях так называемых «уремических токсинов» [172]. Электролитный дисбаланс, местные химические реакции с участием аммиака, иммунологические, сосудистые и коагуляционные нарушения также имеют немаловажное значение в этиологии и патогенезе системных изменений при данной патологии [172].

Что касается нарушения работы сердечно-сосудистой системы, в частности повышения артериального давления, установлено, что оно обусловлено, прежде всего, перегрузкой объемов и выработкой вазоактивных гормонов через ренин-ангиотензиновую систему [61]. Данный эффект увеличивает риск развития

застойной сердечной недостаточности и неблагоприятного исхода у данной категории пациентов [97].

Такие гематологические нарушения, как анемия, связаны со снижением синтеза эритропоэтина и повышают риск геморрагических осложнений. Развитию последних также способствует качественная дисфункция тромбоцитов, неэффективный в силу уремии процесс их агрегации и адгезии [161]. Коррекция тромбоцитарной дисфункции и анемии крайне важна для пациентов, которым предстоят инвазивные методы обследования (биопсия почек) или хирургическое вмешательство [328]. Данная ситуация становится управляемой при помощи введения либо десмопрессина, аналога антидиуретического гормона с низкой вазопрессорной активностью, либо путем введения конъюгированных эстрогенов или инфузии криопреципитата, который может сократить время кровотечения у пациентов с уремией [113].

Показанные системные нарушения могут быть обусловлены иммунодефицитным статусом, особенно у пациентов с терминальной стадией ХБП. Подавление клеточного иммунитета и сниженная продукция антител предрасполагает к развитию воспалительного процесса бактериального или вирусного генеза в различных органах и тканях [282]. Исключением не является повреждение ЗЧС, которое может быть связано с нарушением детоксицирующей, гемостатической, эндокринной и иммунологической функций почек.

Учитывая, что ХБП даже на ранних стадиях – состояние, которое при отсутствии лечения с высокой вероятностью приводит к хронической почечной недостаточности, ее диагностика должна быть направлена на выявление минимальных субклинических изменений в почках. Регистрация начального этапа формирования ХБП и своевременное лечение позволят предупредить прогрессирование патологии [116].

Современный спектр диагностических мероприятий включает: сбор анамнеза (оценка физического развития детей, ранее перенесенные заболевания, в том числе врожденные пороки мочевыводящих путей, эпизоды ОПП, трансплантация почек); осмотр (дефицит массы тела, скелетная дисплазия, анемия,

снижение остроты слуха); клинико-лабораторное обследование (клинические и биохимические анализы крови и мочи); инструментальные методы исследования (сонография, компьютерная и магнитно-резонансная томография, ангиография, динамическая и статическая нефросцинтиграфия); нефробиопсию [177, 198].

Так как градация ХБП по степеням происходит на основании СКФ по креатинину, в педиатрической практике для ее определения применяется формула G.J. Schwartz как наиболее точный и удобный способ оценки функции органа [232]. Однако вышеуказанные недостатки исследования такого биомаркера, как креатинин, безусловно, снижают эффективность ранней диагностики заболевания.

В связи с этим в настоящее время идет активный поиск молекулярных маркеров начальных этапов формирования ХБП [360]. При этом исследователи сообщают о сложности в идентификации «надежных» индикаторов повреждения почек [360].

Jimenez-Cordova M.I., Cardenas-Gonzalez M., Aguilar-Madrid G. (2018) доказали важность определения в моче KIM-1, содержания альбумина, цистатина-С, кластерина, остеопонтинина, которые повышались на ранних стадиях развития ХБП [146].

В другом исследовании авторы изучали содержание CTGF (Connective Tissue Growth Factor – фактор роста соединительной ткани), который был повышен в моче у пациентов с признаками склероза почечной паренхимы и без нее. Увеличение мочевого уровня CTGF даже при отсутствии явных рубцов в почках, интерпретировалось как прогрессирование клубочкового и тубулоинтерстициального фиброза. Однако эти данные требуют дальнейших исследований для подтверждения полученных результатов [166].

Pastore V., Bartoli F. et al. (2017) предположили, что определение мочевых концентраций EGF (epidermal growth factor – эпидермальный фактор роста) и MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин) могут стать полезными для мониторинга состояния почечной паренхимы в ответ на хирургическое лечение у пациентов с врожденными пороками развития мочевыводящих путей. Однако, несмотря на успешно проводимое лечение,

содержание данных факторов оставалось повышенным, что, вероятно, свидетельствовало о продолжающемся воспалительном процессе [252].

Таким образом, данные относительно возможности клинического применения того или иного маркера для ранней диагностики ХБП неоднозначны. Многие авторы отмечают, что имеющиеся в литературе работы в основном ретроспективные и неоднородные, подчеркивают отсутствие квалифицированных, рандомизированных и контролируемых исследований. В настоящее время существует потребность в крупномасштабных, проспективных и многоцентровых исследованиях по неинвазивному и информативному определению молекулярных факторов риска формирования и прогрессирования ХБП, особенно у детей [210].

Основные направления в лечении ХБП у детей включают: контроль нарушений нутритивного статуса, фосфорно-кальциевого обмена, анемии, артериальной гипертензии, протеинурии, задержки роста [12, 191, 269]. Нефропротективная терапия у таких пациентов осуществляется путем назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и сартанов (блокаторов рецепторов ангиотензина) [155, 210]. Однако, учитывая ряд побочных эффектов большинства нефропротекторов, возрастные ограничения, строгий контроль дозирования, необходимость мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы предопределяют сложности в реализации данного терапевтического подхода у детей [98, 210].

В настоящее время активно проводятся исследования с целью поиска новых терапевтических мишеней как при ОПП, так и при ХБП. В литературе представлено немало работ, посвященных изучению различных соединений, рассматриваемых в качестве регуляторов ключевых этапов митохондриальной деструктуризации. Учитывая, что окислительное фосфорилирование – основа нормального функционирования всей клетки, большое внимание уделяется механизмам стабилизации данного процесса в условиях гипоксии. Неоднократно доказано, что противовоспалительные свойства большинства ренопротекторов реализуются посредством ингибирования перикисного окисления липидов (ПОЛ), увеличения экспрессии/активности ферментов эндогенной антиоксидантной системы

(супероксиддисмутаза) и подавления экспрессии провоспалительных цитокинов [109].

Имеется ряд работ по изучению ингибиторов ПОЛ и активаторов экспрессии антиоксидантов. Такой антиоксидант, как CAPE (Coffeic acid phenethyl ester – фенетиловый эфир кофейной кислоты), осуществляет противовоспалительное действие за счет подавления липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты и активации ядерного фактора транскрипции NF каппа В [284]. Кроме того, данный антиоксидант обладает противоопухолевой активностью и регулирует апоптоз [90, 178]. Lemos S.V. et al. (2017) установили, что внутрибрюшинное введение CAPE (10 мкмоль/кг/день в течение 11 дней) предотвращало разрушение митохондрий [109]. Trumbeckaite S. et al. (2017) выявили, что внутрибрюшинное введение крысам CAPE (22 мг/кг и 34 мг/кг) однократно, за 1,5 часа до ишемии (экспозиция 20 минут), частично защищало митохондрии от повреждения. Активация окислительного фосфорилирования с помощью комплекса I-зависимого субстрата глутамат/малат, повышенное поглощение Ca^{2+} митохондриями, частичное блокирование активности каспазы-3 способствовали стабилизации основных внутриклеточных энергозависимых процессов и предотвращали некроз клеток [341].

Неоднократно экспериментальными и клиническими исследованиями доказано, что RLX (Relaxin – рекомбинантный человеческий релаксин) ослабляет индуцированный гипоксией апоптоз эпителиальных клеток проксимальных канальцев и подавляет синтез HIF-1 α , а значит, может обладать важным терапевтическим потенциалом при ХБП [59, 211]. Однако количество работ по применению RLX в качестве возможного ренопротектора при ОПП в литературе крайне ограничено. Так, в 2013 году группой ученых впервые экспериментально доказано, что внутривенное введение RLX крысам значительно снижало интенсивность почечного повреждения, не влияя при этом на нормальную функцию почек [59]. Полезные эффекты сопровождалась значительным снижением интенсивности ПОЛ и увеличением экспрессии и активности MnSOD (марганцевая супероксиддисмутаза) и CuZnSOD (медно-цинковая

супероксиддисмутаза). Кроме того, введение RLX ослабляло активацию лейкоцитов, о чем свидетельствовало снижение активности миелопероксидазы, уменьшение экспрессии VCAM1 и продукции IL-1 β , IL-18, TNF- α , повышение синтеза противовоспалительного цитокина IL-10. RLX показал себя мощным регулятором воспаления с заметными ингибирующим эффектом на экспрессию цитокинов и молекул адгезии, что способствовало реализации противовоспалительного ответа [59].

Наряду с активным изучением ингибиторов ПОЛ, во многих работах особое значение уделяется поиску блокаторов экспрессии провоспалительных цитокинов, как возможных эффективных ренопротекторов. Szeto H.H., Liu S., Soong Y. et. al. (2015) при помощи трансмиссионной электронной микроскопии на протяжении 9 месяцев после 45 минутной хирургической двусторонней компрессии почечных артерий у крыс наблюдали митохондриальную деструктуризацию и дегенеративные процессы в ТЭК и подоцитах [181]. Эти изменения прогрессировали и сопровождались постоянным увеличением почечной кортикальной экспрессии IL-18, IL-1 β и TGF- β (Transforming growth factor beta — трансформирующего фактора роста- β), несмотря на постепенное снижение экспрессии TNF- α и инфильтрации макрофагов [181]. Лечение митопротективным агентом SS-31 (элампретид) в течение 6 недель после ишемии привело к сохранению целостности митохондрий, уменьшению уровня экспрессии всех маркеров воспаления, восстановлению гломерулярных капилляров и структуры подоцитов, а также регрессии гломерулосклероза. Элампретид – синтетический тетрапептид (D-Arg-2'6'-dimethylTyr-Lys-Phe-NH₂), который избирательно направляет кардиолипид на внутреннюю мембрану митохондрий для защиты крист, стабилизирует структуру митохондрий, облегчает электронный транспорт и снижает синтез активных форм кислорода [334]. Эти результаты подтверждали, что повреждение митохондрий – ключевой этап формирования ОПП, а сохранение структуры митохондрий можно рассматривать как новый подход в лечении ОПП, позволяющий предупредить его переход в ХБП. Доказано, что положительные эффекты SS-31 наблюдались не только во время длительного применения после

перенесенного ОПП, но и после его отмены [226].

В ходе других исследований показано, что такие метаболиты, как кетоновые тела, в том числе β -ОНВ (β -гидроксибутират), в низких концентрациях снижали экспрессию каспазы-1 и провоспалительных цитокинов [82]. Установлено, что в проксимальных тубулярных клетках после воздействия ишемического фактора снижалась интенсивность ацетилирования гистонов. Этот эффект ингибировался β -ОНВ посредством инактивации деацетилаз гистонов. *In vitro* обработка β -ОНВ способствовала восстановлению ацетилирования гистонов на промоторе FOXO3 (транскрипционные факторы семейства forkhead класса O). В соответствии с эпигенетическими молекулярными эффектами, ренопротективное действие β -ОНВ наблюдалось и тогда, когда непрерывная инфузия его была остановлена. Таким образом, β -ОНВ ослаблял ишемическое повреждение почек благодаря антиапоптотическим эффектам, вероятно, опосредованным эпигенетическим влиянием на экспрессию FOXO3.

Наряду с ингибиторами ПОЛ, активаторами супероксиддисмутаз, блокаторами экспрессии провоспалительных цитокинов в качестве ренопротекторов рассматриваются модуляторы ангиогенеза, регенерации, адгезии форменных элементов крови к эндотелию в условиях ишемии. Singh A.P., Singh N., Pathak D. et al. (2019) в ходе эксперимента на крысах (двусторонняя 40 минутная хирургическая компрессия почечных артерий) при помощи иммуногистохимического анализа провели количественное определение в почечной ткани PPAR- γ (Peroxisome proliferator-activated receptor- γ – γ -рецептор, активируемый пролифератором пероксисом) и eNOS (endothelial NO synthase – эндотелиальной синтазы оксида азота). Установили, что предварительное внутримышечное введение эстрадиола (1 мг/кг) приводило к стимулированной PPAR- γ активации eNOS, что сопровождалось снижением экспрессии проапоптотического фактора (белок Bax) и повышением экспрессии антиапоптотического фактора (белок Bcl2), активным синтезом сигнальной молекулы NO (оксида азота). В заключение авторы пришли к выводу, что ренопротективное действие эстрадиола может быть использовано для

предупреждения развития ОПП или способствовать более гладкому его течению и снижать риск формирования ХБП [142].

Учитывая, что Еро является хорошо известным цитопротективным многофункциональным гормоном, ряд исследователей оценили его защитные эффекты на микрососудистый компонент почек на основе мышинной модели эндотоксического ОПП [141]. Stoyanoff T.R., Rodríguez J.P., Todaro J.S. et al. (2018) доказали, что при подкожном введении из расчета 3000 МЕ/кг, Еро ослаблял повреждение эндотелия сосудов посредством уменьшения экспрессии HIF-1 α , iNOS (Inducible nitric oxide synthase – индуцибельная синтаза оксида азота) и NF- κ B (nuclear factor- κ B – фосфорилированного ядерного фактора каппа В р65) и одномоментного усиления экспрессии рецепторов к Еро, VCAM1, VEGF (vascular endothelial growth factor – васкулоэндотелиальный фактор роста) и рецепторов к VEGF (VEGFR-2). Таким образом, ренопротективный эффект Еро осуществляется путем ослабления воспаления и уменьшения эндотоксического микрососудистого повреждения [141].

Несмотря на постоянно появляющиеся данные о новых, потенциально важных соединениях, претендующих на позиции ренопротекторов, требуется немало исследований, в том числе и экспериментальных, подтверждающих или опровергающих исходные результаты. Таким образом, в настоящее время продолжается активный поиск биологически активных веществ, которые уменьшают негативное влияние ишемического фактора на структуру и функцию почек.

1.2. Факторы риска развития патологии зубочелюстной системы у детей с хронической болезнью почек

1.2.1. Генетические факторы

В регуляции процессов формирования, роста и регенерации тканей полости рта особое значение имеет работа Wnt-сигнального пути [182]. Последний

осуществляет молекулярно-генетический контроль за созреванием, миграцией и дифференцировкой зубной мезенхимы в одонтобласты и цементобласты. Также данная система сигнализации модулирует такие морфологические закономерности в развитии зубов, как количество, форма, размер и расположение [182].

Нормальная работа системы Wnt/ β -катенин в одонтобластах необходима для их пролиферации и дифференцировки при формировании корней зубов. Целенаправленное удаление β -катенина из системы сигнализации приводит к нарушению формирования резцов и коренных моляров. Установлено, что инактивация β -катенина вызывает аномальное развитие зубов на ранней стадии их закладки [168]. Учитывая доминирующую роль Wnt-сигнального пути в развитии ЗЧС, необходим жесткий контроль его работы [338].

Установлено, что наряду с DKK-1, основным ингибитором данной сигнальной системы является SOST (Sklerostin – склеростин). Они могут непосредственно связываться с LRP5/6 и ингибировать активацию сигналов, связанных с LRP5 и LRP6. SOST и DKK-1 играют решающую роль в формировании твердых тканей ротовой полости и связанных с ними заболеваний [182]. Следовательно, SOST и DKK-1 считаются возможными потенциальными терапевтическими мишенями для регенеративных подходов в стоматологии [190, 326]. SOST – гликопротеин, который синтезируется остеоцитами, механосенсорными клетками кости и оказывает значительное влияние на костную и зубную ткань. Он замедляет репаративный дентиногенез, способствует увеличению объема пульпы зубов и участвует в апоптозе ее клеток [319]. В своем доклиническом исследовании Taut et al. (2013) установили, что моноклональное антитело к SOST можно рассматривать в качестве препарата для лечения пародонтита [326]. Другие исследователи, напротив, установили, что повышенная выработка SOST в минерализующих клетках периодонтальных связок может способствовать регенерации пародонта [112].

Относительно DKK-1 доказано, что данный фактор способствует образованию и минерализации дентина, а также может играть определенную роль в развитии воспалительного процесса и резорбции костной ткани [310]. Кроме того,

он модулирует размер тканей полости рта, включая пародонт и зубы [80]. Несколько потенциальных терапевтических подходов основаны на модуляции сигналов Wnt, включая несколько молекул растительного происхождения [357]. Выявлено, что байкалеин способствовал одонтобластической дифференцировке и ангиогенезу клеток пульпы зубов человека. Было высказано предположение, что через ингибирование DKK-1 байкалеин активирует регенеративное восстановление пульпы зубов [208].

Сообщается, что провоспалительные маркеры, включая IL-1 β и TNF α , могут увеличивать экспрессию SOST и DKK-1 в хрящевой и костной тканях путем транскрипционного контроля TGF β [272]. Однако Janjić K. et al. (2019) установили, что лечение IL-1 β привело к противоположному эффекту [332]. Это подтверждалось и данными другой работы по изучению состояния фибробластоподобных синовиоцитов [360]. Таким образом, провоспалительные молекулы могут быть как активаторами, так и ингибиторами регуляции SOST и DKK-1 в зависимости от типа клеток. Авторы указали на необходимость последующих исследований по оценке реакций других типов клеток полости рта в ответ на ингибиторы сигнализации Wnt в условиях воспаления. Учитывая, что однозначных данных по характеру влияния провоспалительных цитокинов на работу SOST и DKK-1 нет, требуются работы по изучению механизмов регуляции данной сигнальной системы на уровне матричной РНК.

Таким образом, учитывая характер взаимодействия SOST и DKK-1, имеется высокий потенциал для разработки концепции по введению ингибиторов Wnt-сигнализации для поддержания регенерации тканей полости рта [112].

1.2.2. Нарушения минерального обмена

Изменение минерального гомеостаза является причиной костных нарушений ЗЧС при ХБП. Известно, что минеральный гомеостаз поддерживается за счет постоянной концентрации кальция (Ca), фосфора (Pi) и их соединений в крови [173]. Содержание последних в биологических средах регулируется в основном

тремя факторами: паратиреоидным гормоном (ПТГ), 1,25-дигидрокси-витамином D (1,25[ОН]2D) и, при наличии, FGF-23 (Fibroblast growth factor 23 – фактор роста фибробластов-23). Они координируют механизм поступления этих минералов из костей, процесс всасывания их в кишечнике, а также фильтрацию/реабсорбцию в почках [173].

Следует подчеркнуть, что дисрегуляция кальциевого и фосфатного баланса развивается задолго до развития клинических проявлений уремической токсинемии [127]. Она может быть обнаружена уже на 2-й стадии ХБП. Всасывание кальция кишечником снижается на ранних стадиях ХБП, поскольку почки не могут преобразовать витамин D в его активную форму (1,25 дигидроксиголекальциферол). Гипокальциемия и задержка фосфатов напрямую приводит к риску переломов костей, в том числе нижней челюсти при лечении или экстракции зубов и более быстрому прогрессированию ХБП [127]. Нормальная концентрация фосфатов в сыворотке крови является основой минерального гомеостаза и сохраняется до поздних стадий ХБП за счет значительного снижения реабсорбции в оставшихся нефронах. Данный эффект достигается путем повышения сывороточных уровней FGF23 и ПТГ, и снижением 1,25 дигидрокси витамина D (кальцитриола) [127]. Однако на более поздних стадиях ХБП у большинства пациентов развивается гиперфосфатемия, а концентрация кальцидиола в сыворотке крови снижается. Сывороточный кальций при этом может оставаться нормальным, уменьшаться или увеличиваться [250].

Задержка фосфатов и снижение конверсии витамина D с последующей гипокальциемией приводят к гиперпродукции ПТГ, который стимулирует резорбцию костной ткани за счет увеличения остеокластической активности [243, 281]. Одновременно в паращитовидной железе снижается регуляция: VDR (Vitamin D Receptor – рецептор витамина D), CaR (рецептор, чувствительный к кальцию) и Klotho (морфогенетический белок – местный ко-рецептор родственных рецепторов фактора роста фибробластов FGF23). Данные эффекты усугубляют нарушение контроля синтеза и секреции ПТГ [250]. Повреждение костей с формированием

фиброзного остеита возникает позже, когда уровень ПТГ в сыворотке крови способен преодолеть резистентность скелета к ПТГ [281].

Исходом нарушенного минерального обмена у пациентов с ХБП является почечная остеодистрофия, включающая патологию костей, в том числе ЗЧС [250]. Именно почечная остеодистрофия, по результатам многих исследований, является основной причиной неблагоприятного исхода у пациентов с терминальной стадией ХБП [20, 138].

1.2.3. Экзогенные факторы

Одним из важных химических элементов питьевой воды является фтор. Его соли – основа для изготовления фармацевтических препаратов и средств ухода за полостью рта [106, 254]. Известно, что в своих минимальных концентрациях фтор выступает в качестве активатора клеточной пролиферации, тем самым участвуя в репаративных процессах при повреждении структур ЗЧС. Избыточное поступление данного вещества в организм сопровождается развитием тяжелой эндогенной интоксикации [157].

Считается, что потребление фтора в высоких дозах токсично в первую очередь для ЗЧС, почек, легких и печени [85]. И хотя изменения со стороны ЗЧС в виде флюороза твердых тканей ротовой полости являются самыми частыми проявлениями интоксикации, данный химический элемент может разрушать клетки различных тканей [85]. Неоднократно доказано, что именно почки наиболее чувствительны к действию данного химического элемента. Возможно, это связано с тем, что более 60% фтора у взрослых людей выводится из организма почками, тогда как у детей более 45% [89]. В литературе тяжелое повреждение почек, обусловленное экзогенным действием химических соединений, в частности фтора, называется ХБП неизвестной этиологии либо фтор-ассоциированной ХБП [140, 355]. Механизмы системной токсичности фтора с преимущественным повреждением твердых тканей ЗЧС и почек реализуются за счет следующих процессов: активации окислительного стресса, кальций-опосредованного

повреждения клеток, воспаления, апоптоза, нарушения синтеза коллагена, аутофагии [38, 276, 357].

Флюороз – это эндемическое заболевание, характеризующееся избыточным отложением фторидов в твердых и мягких тканях ЗЧС. Нарушение развития эмали из-за воздействия высоких концентраций фтора чаще наблюдается в педиатрической практике [52]. Особенно важно влияние фтора на амелобласты в момент закладки и формирования минерального матрикса эмали [318]. Снижение концентрации свободных ионов кальция в матриксе приводит к ингибции активности протеиназы, что сопровождается задержкой деградации матричных белков. Кроме того, присутствие накопленного фторид-индуцированного белка матрицы эмали приводит к снижению концентрации амелогенинов, амелобластинов, туфтелинов, эмалинов и высокомолекулярных сульфатированных белков, участвующих в процессе минерализации [151]. Клинически флюороз проявляется пятнистостью и изъязвлением эмали. Таким образом, нарушение целостности эмали может способствовать присоединению инфекции. И наоборот, поврежденная структура эмали может быть источником инфекции, потенциально увеличивающей риск тяжелых осложнений у пациентов с ХБП.

1.2.4. Нарушение гигиены полости рта

Ненадлежащий уход за полостью рта – предиктор поражения ЗЧС у пациентов с ХБП, особенно в детском возрасте [99]. Sharma L. et al. (2020) исследовали уровень таких воспалительных факторов, как СРБ (С-реактивный белок) и СОЭ (скорость оседания эритроцитов) у здоровых людей и пациентов, находящихся на диализе и готовящихся к трансплантации (1 и 2 группа пациентов, соответственно) с исключенными другими источниками инфекции [68, 77]. Установлено, что во 2 группе имелись воспалительные изменения в ротовой полости и признаки системного воспаления в виде повышения уровня данных параметров. Установлено, что хороший уход за полостью рта и зубами у пациентов

с ХБП может улучшить результаты трансплантации за счет ликвидации бактериальной нагрузки из одонтогенных очагов [189, 270].

Hirano K. et al. (2021) также доказали, что частая чистка зубов благотворно влияет на здоровье полости рта и может быть связана с более медленным снижением функции почек, что в свою очередь предопределяет положительный эффект на течение системных проявлений ХБП [159]. Однако необходимо провести продольное когортное исследование, чтобы подтвердить, может ли гигиена и общее состояние полости рта иметь значение в замедлении темпов прогрессирования ХБП [288].

Несколько предыдущих исследований показали, что низкий уровень санации полости рта может быть ведущим фактором риска летального исхода от любых причин у пациентов, находящихся на диализе [303]. Известно, что диализ и трансплантация почек – варианты ЗПТ при терминальной стадии ХБП [116]. Основной причиной смерти как пациентов, находящихся на диализе, так и пациентов, перенесших трансплантацию, являются сердечно-сосудистые заболевания [254]. Частота последних в 10–20 раз выше, чем у людей с нормальной функцией почек [306]. Неоднократно доказано, что именно инфекция одонтогенного генеза является ведущим фактором риска неблагоприятного исхода у пациентов с ХБП и сердечно-сосудистой патологией, в то время как другие сопутствующие заболевания оказывают лишь незначительное влияние на течение патологии [20, 44].

Таким образом, с одной стороны, минеральные нарушения при ХБП ведут к повреждению всех структур ЗЧС, в том числе воспалению мягких и твердых тканей данной области, а с другой – инфекция ротовой полости усугубляет течение ХБП за счет формирования эндокардита и эндартериита [113, 263].

1.3. Механизмы развития и клинические проявления изменений зубочелюстной системы у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек и после трансплантации почки

Более 90% пациентов с ХБП имеют изменения ЗЧС различной степени [29, 346]. Трансплантация и длительная заместительная терапия у этих пациентов привели к более частым обращениям за стоматологической помощью [114]. Однако, учитывая тяжесть течения основного заболевания и многогранность клинических проявлений, стоматологи сталкиваются с трудностями в определении лечебной тактики проблем полости рта. Напротив, нефрологам, при выявлении патологии ЗЧС сложно трактовать имеющиеся изменения как с точки зрения дифференциального диагноза, так и с той позиции, что данные проблемы, по сути, являются стоматологическими.

Повреждения твердых и мягких тканей полости рта могут быть следствием как азотемии, так и побочных эффектов лечения: ограничения жидкости, диализа, трансплантации почки [282]. Именно такая стоматологическая патология, как гиперплазия десен, гипоплазия эмали, петехии, кровотечение из десен, прежде всего определяет низкое качество жизни данной категории пациентов [20, 27, 287].

Доказано, что при ХБП в первую очередь изменяется химический состав слюны, что предопределяет развитие основного спектра заболеваний полости рта [235]. По сравнению со здоровыми людьми, пациенты с ХБП имеют более высокие концентрации в слюне таких веществ, как мочевины, креатинин, натрий, калий, хлориды и фосфор [131]. Повышенный сывороточный уровень азота мочевины предопределяет высокий рН слюны, а назначение препаратов кальция может объяснить высокую концентрацию его ионов в данной биологической жидкости [131].

1.3.1. Невоспалительные изменения слизистой оболочки рта

Поражение слизистой оболочки рта и желез – наиболее распространенные стоматологические проблемы у пациентов с ХБП. У данной категории больных определяется бледность слизистой оболочки, обусловленная главным образом анемией [237]. Тенденция к кровотечениям из полости рта, в частности десен, у этих пациентов объясняется не только анемией, но и нарушением тромбоцитарного звена гемостаза [52]. Необходимо отметить, что сам гемодиализ непосредственно предрасполагает к экхимозам, петехиям и кровоизлияниям в слизистую оболочку рта [252].

Одним из частых проявлений повреждения слизистой оболочки рта является ксеростомия [215]. Ксеростомия – субъективное ощущение сухости во рту, сопровождающееся трудностями при жевании и глотании. Частота развития ксеростомии у пациентов с ХБП достигает 91% [244]. Ruokonen H., Nylund K., Meurman J.H. et al. (2019) предположили, что ксеростомия является симптомом, который наиболее существенно влияет на качество жизни пациентов с ХБП [245]. Механизм развития данного состояния обусловлен снижением слюноотделения на 20–55% от должного (менее 0,3–0,5 мл/мин) в связи с ограниченным количеством потребляемой жидкости, действием опиоидов, кортикостероидов, иммуносупрессивных и антимикробных препаратов, фиброзом и атрофией паренхимы слюнных желез [302]. Vots C.P., Brand H.S., Poorterman J.H. (2007) заявили, что после трансплантации почки значительно увеличивались, а в ряде случаев нормализовывались, объем и скорость потока слюны [237].

Высказано предположение, что ощущение сухости во рту у пациентов с ХБП может быть связано с уменьшением содержания бикарбонатов и увеличением кальция в слюне, что способствует также образованию зубного камня [91]. Другие работы указывают, что помимо повышенного рН слюны и высоких уровней мочевины и фосфора в слюне, снижение магния может способствовать отложению фосфатов и оксалатов кальция [171]. Ксеростомия провоцирует развитие инфекционных поражений всей полости рта, в частности, гнойного сиаденита и

кандидоза слизистой оболочки [265]. Данная патология нередко сопровождается дисгевзией (нарушением вкусовых ощущений), которая проявляется появлением металлического привкуса, а также аномальным восприятием сладкого и кислого. Частота встречаемости дисгевзии у больных с ХБП достигает, по разным данным, 90% [287, 322].

У 70–85% пациентов с ХБП, находящихся на диализе, развивается гиперплазия десен, которая связана с применением блокаторов кальциевых каналов. У пациентов с трансплантацией почек она обусловлена иммуносупрессивной терапией циклоспорином [243]. Как и блокатор кальциевых каналов, так и циклоспорин нарушают метаболизм фибробластов десен и внеклеточных компонентов собственной пластинки, что приводит к увеличению отложения межклеточного матрикса и росту степени васкуляризации [243].

1.3.2. Воспалительные изменения слизистой оболочки рта

Уремический стоматит – проявление эндогенной интоксикации, обусловленной повышенным уровнем в крови азотистых оснований [103]. Развитие стоматита обусловлено реакцией слизистой на раздражающее действие соединений аммония, которые образуются вследствие гидролизующего эффекта бактериальной флоры полости рта на мочевины. Кроме того, геморрагический диатез также может быть причиной стоматита [268].

Существуют следующие варианты данной патологии: эритематозный мембранозный, язвенный, геморрагический и гиперкератотический стоматит [238]. Стоматит в основном возникает при прогрессирующем течении ХБП. Острая форма некротического псевдомембранозного стоматита может наблюдаться у пациентов с быстрым ростом уровня азота мочевины в крови. Уремический стоматит в основном диагностируется клинически, но он может имитировать другие распространенные патологические состояния полости рта [238]. Ряд исследований доказали, что повреждения полости рта при ХБП устойчивы к

местному лечению (антисептическая и противогрибковая терапия), а их регрессия возможна только при снижении уровня мочевины в сыворотке крови [238].

Волосатая лейкоплакия слизистой оболочки рта как проявление эндогенной интоксикации чаще наблюдается у пациентов после трансплантации почек на фоне длительной терапии циклоспорином. Частота ее встречаемости среди пациентов с ХБП достигает 11% [243, 335]. Данный процесс может быть одно- и двусторонним и, по данным ряда исследований, вероятно, обусловлен реактивацией вируса Эпштейна-Барр в базальных слоях эпителия полости рта. Клинически представляет собой безболезненное белое пятно неправильной формы с выступающими складками и выступами. Кроме того, на фоне иммуносупрессии возможно развитие кандидоза полости рта и карциномы губы [242]. Подавление иммунитета с помощью сиролимуса или эверолимуса может вызвать тяжелые изнурительные язвы полости рта [346].

1.3.3. Костные изменения зубочелюстной системы

Учитывая, что костные нарушения являются одними из важных и частых осложнений ХБП, объясняющие чрезвычайно высокую заболеваемость и смертность при данной патологии, еще в 2005 году было предложено новое определение – СКД–МБД (chronic kidney disease – mineral and bone disorder – хроническая болезнь почек и минеральное и костное расстройство) [150]. В 2009 году Международной организацией по улучшению результатов лечения почечной патологии (KDIGO) в клиническое руководство по ХБП был включен термин СКД–МБД. Признание этого факта указывало на то, что костное расстройство – одно из основных осложнений при данной патологии [150, 201]. Понятие СКД–МБД было разработано и введено в клиническую практику не столько для создания «индивидуальных схем лечения», сколько для предоставления полной информации о характере, тяжести и важности системных нарушений [20, 201]. Однако 2012 году KDIGO было выдвинуто предположение, что у пациентов с ХБП 3–5 стадий не нужно проводить регулярную оценку минеральной плотности

костей, поскольку это не предопределяет риска переломов, как это происходит в общей популяции, и не указывает на наличие почечной остеодистрофии [200].

В 2017 году этой организацией были пересмотрены основные положения по ведению пациентов с ХБП. Учитывая данные новых клинических испытаний, было опубликовано обновленное Руководство по клинической практике в рамках данной патологии [199]. Ряд исследователей установили, что у таких пациентов необходимо оценивать минеральную плотность костей, так как она определяет риск переломов и влияет на лечебную тактику [199]. При этом речь шла только о взрослых пациентах. В то же время имелись исследования, доказавшие, что в начале диализа более 50% больных имеют переломы, а летальность после перелома бедра достигает 100% [74]. Доказательства того, что минеральная плотность костей позволяет прогнозировать переломы у детей с ХБП, отсутствовали. Отсутствовали конкретные рекомендации относительно особенностей течения, диагностики и лечения данной категории пациентов.

Почечная остеодистрофия – это патология костей, возникающая вследствие нарушенного минерального обмена у пациентов с ХБП [289]. Исключением не является и повреждение твердых тканей полости рта, включающее повышенную подвижность зубов, неправильный прикус, камни пульпы, гипоплазию эмали, деминерализацию костей, снижение трабекуляции губчатой кости, уменьшение толщины кортикальной пластинки, переломы челюсти (спонтанный или после стоматологических процедур) и аномальное заживление костей после экстракции зубов [205].

Появляется все больше данных о том, что на ранних стадиях ХБП преобладают так называемые адинамические формы болезней костей (АБК). Связано это с тем, что ПТГ в сыворотке крови повышается постепенно на ранних стадиях, объясняя устойчивость к действию этого гормона на костную ткань [295]. Эти изменения также могут быть обусловлены ранним ингибированием Wnt-сигнального пути. Доказано, что репрессия сигналов Wnt/ β -катенина в остеоцитах происходила в сочетании с повышенной экспрессией антагонистов Wnt (SOST и sFRP4) и генов, связанных с активностью остеокластов, таких как RANKL

(Receptor activator NF kappaB ligand – активатор рецептора лиганда NF-kB). Увеличение соотношения RANKL/OPG (остеопротегерин) коррелировало с повышением активности остеокластов [295]. Кроме того, множество других уремических токсинов, таких как индоксилсульфат и фосфат, могут играть важную роль в патогенезе заболевания костей с вялым течением на ранних стадиях ХБП [222]. У большинства пациентов на этом этапе развития ХБП уже наблюдается ухудшение качества жизни именно за счет поражения костной ткани. Также на ранних стадиях ХБП поражение костей часто называется уремическим остеопорозом.

Поздние изменения в виде фиброзного остеита хорошо диагностируются при рентгенологическом исследовании и связаны с потерей резистентности к высоким концентрациям ПТГ [135]. Диагностика вторичного гиперпаратиреоза и фиброзного остеита, на формирование которого требуется от 3 до 6 месяцев, в настоящее время базируется главным образом на биохимическом анализе крови [147]. Рентгенологическое исследование скелета информативно только при тяжелых формах. При этом с терапевтической точки зрения крайне важно как можно раньше предотвратить развитие вторичного гиперпаратиреоза при ХБП.

В настоящее время ранняя диагностика почечной остеодистрофии возможна только после оценки результатов биопсии кости, поскольку метод исследования стандартных маркеров малоинформативен [125]. Так, установлено, что определение паратгормона для оценки минеральной плотности костей не имеет диагностической ценности [125]. По мнению многих авторов, биопсия кости для оценки ее морфологического состояния по-прежнему остается «золотым стандартом» оценки степени повреждения костной ткани [266].

В последнее время активно изучается такой метод исследования, как метаболомный анализ, – метод, который позволяет одновременно идентифицировать и количественно определять большое количество метаболитов с молекулярной массой <900 Da при различных заболеваниях. Он может позволить идентифицировать чувствительные и специфические биомаркеры ранних стадий различных заболеваний, а также понять основные патофизиологические аспекты

формирования патологии. Однако имеются лишь единичные работы по применению данного метода для диагностики СКД–МБД [266]. Ряд исследователей, анализируя изменения отдельных метаболитов в крови (диметилсульфон, цитрат, глицин и N-ацетилорнитин), установили повышение их концентраций у пациентов с АБК. Однако диметилсульфон был единственным метаболитом, с помощью которого можно было оценить минеральную плотность костей. Определение только диметилсульфона не повышало уровня диагностики костных повреждений. Ценность данного маркера несколько повышалась при одновременном определении концентраций глицина и цитрата. Несмотря на установленные изменения, они достоверно не отличались от показателей группы контроля [125].

В другой работе изучались такие метаболиты, как гуанидоуксусная кислота, креатин, креатинин и мочевины, триметиламин и метиламин, карнитин, O-ацетилкарнитин [96]. Карнитин был единственным метаболитом, который отражал уровень минеральной плотности костей. Он играет важную роль в окислении жирных кислот и метаболизируется кишечной микробиотой до триметиламина [96]. Установлено повышение его уровня в крови у пациентов, находящихся на гемодиализе [153]. Выдвинуто предположение, что оценка характера изменения данного вещества в крови может быть полезна для определения прогноза при СКД–МБД.

Деминерализация костей с потерей их плотности морфологически проявляется снижением трабекулярности и изменением кости по типу «матового стекла», уменьшением толщины кортикальной пластинки, формированием гигантских клеточных опухолей костей. Так называемая туннельная резорбция кости – самое раннее свидетельство остеокластического ответа. Однако этих изменений на обычных рентгенограммах на данном этапе визуализировать не представляется возможным. Первые рентгенографические изменения наблюдаются в виде зон поднадкостничной резорбции [110].

Установлено, что около 90% случаев ХБП связаны с изменениями костей нижней челюсти [147]. Наиболее распространенными и неблагоприятными

проявлениями почечной остеодистрофии являются деформация нижнечелюстного канала, височно-нижнечелюстного сустава и переломы челюстно-лицевой области [243]. Ранние рентгенологические признаки повреждения верхней и нижней челюстей – потеря трабекулярной кости и изменения по типу «матового стекла», которые обусловлены заменой костной ткани соединительной [243].

Имеются данные, что структуру нижнечелюстного канала можно оценить путем расчета углов его наклона, степени трабекулярности и состояния самого канала на панорамных рентгенограммах. Доказано, что полная или частичная резорбция стенки нижнечелюстного канала наблюдается у подавляющего количества пациентов, находящихся на гемодиализе [110]. Минеральная плотность костной ткани нижней челюсти, по данным панорамной рентгенографии, может позволить определить потерю минеральной плотности скелета в целом [110]. Однако среди исследователей нет единого мнения относительно использования панорамной рентгенографии в качестве надежного инструмента для ранней диагностики остеодистрофии [110].

Выявлено, что радиоморфометрическая оценка состояния лицевого скелета является инвазивным методом для выявления возможных изменений [107]. Доказано, что у пациентов, находящихся на гемодиализе, изменения в нижней челюсти имели более выраженный характер, чем на перитонеальном диализе [104]. Радиоморфометрические показатели вместе с клинико-эпидемиологическими данными могут быть использованы в качестве прогностических маркеров потери костной массы [107].

Buch K., Nadgir R.N., Fujita A. et al. (2015) предположили, что при ХБП происходит кальцификация мягких тканей ротовой полости и околоушных желез, а также развитие коричневых опухолей [100]. Последние – тип очагового фиброзно-кистозного остеита, индуцированного вторичным гиперпаратиреозом [100]. Коричневая опухоль развивается у 1,5–1,7% пациентов при данной патологии. В стоматологической практике она в основном локализовалась в нижней челюсти, небе или лицевых костях. Считается, что у этих пациентов резорбция костной ткани, опухоли коричневого цвета, переломы и деформации

скелета являются основными клиническими результатами, определяющими не только качество жизни, но и ее продолжительность [110].

Что касается развития кариеса у пациентов с ХБП, единого мнения относительно провоцирующих данное состояние факторов и механизмов защиты нет. Xi W., Wo H., Haiyang P. et al. (2017) не наблюдали разницы в частоте развития кариеса у пациентов с ХБП и здоровых людей [241]. Установлено, что высокая концентрация мочевины в слюне способствует реминерализации зубной эмали, что приводит к снижению частоты кариеса [236]. Кроме того, повышенное содержание мочевины в слюне может изменить рН среды в полости рта на щелочную, тем самым подавляя рост кокковой флоры в слюне у детей [195]. После успешной трансплантации почки риск кариеса возрастает из-за нормализации рН полости рта. Ряд других авторов выдвинули предположение, что эрозия зубов может развиваться из-за частой регургитации, возникающей на фоне проводимого гемодиализа [113]. Доказано, что нормализация нутритивного статуса и качественная гигиена полости рта – основные методы профилактики кариеса [346].

У детей частыми проявлениями почечной остеодистрофии является гипоплазия эмали и задержка прорезывания зубов [346]. Гипоплазия эмали проявляется в виде белого или коричневого обесцвечивания молочных зубов и встречается у 31–83% страдающих ХБП [116]. В молочных зубах формирование эмали начинается на 14 неделе гестации и завершается к концу первого года жизни [123]. Уже на этом этапе возможно нарушение созревания амелобластов. Нарушение обмена кальция, фосфора или витамина D может быть нарушено у детей с терминальной стадией ХБП в первые месяцы жизни и обуславливать коричневое обесцвечивание зубов. Последнее наблюдается из-за высокой концентрации азотистых шлаков в крови и перорального введения препаратов железа при коррекции анемии [346].

Среди пациентов с ХБП широко распространены заболевания пародонта [256]. Пародонтит – воспаление поддерживающих тканей зубов, сопровождающееся образованием карманов вокруг зубов и/или рецессией десен, резорбцией костной массы [60]. Гипосаливация и ксеростомия, нарушение

иммунитета и заживления ран, повышенная кровоточивость десен, сахарный диабет, ненадлежащий уход за полостью рта способствуют формированию данной патологии [256]. Пародонтит поражает до 11% взрослого населения во всем мире, а половина из них имеют среднюю и тяжелую степень [331]. Установлено, что более 70% пациентов с ХБП имеют данный вариант стоматологической проблемы [69]. Считается, что развитию пародонтита предшествует гингивит, который является обратимым состоянием при адекватной гигиене полости рта. Однако при несоблюдении данного условия происходят необратимые изменения в виде прогрессирующего разрушения волокон периодонтальной удерживающей связки и резорбции альвеолярной кости [267].

Han S.S., Shin N., Lee S.M. et al. (2013) в ходе своей работы установили связь между тяжестью пародонтита и снижением СКФ у пациентов с ХБП. Авторы предположили, что пародонтит оказывает косвенное влияние на снижение СКФ через ухудшение течения гипертонии и сахарного диабета. Однако для подтверждения требовались многоцентровые исследования с большим объемом выборки [202]. Ibrahim H.A., Kassim N.K., Jamsari F.Z. et al. (2020) в своем исследовании, сравнивая различные расчетные параметры повреждения тканей при пародонтите с показателями СКФ, опровергли наличие взаимосвязи между ними [256]. Данное исследование выявило лишь большую распространенность тяжелых форм хронического пародонтита среди пациентов с ХБП, что требует особого внимания со стороны стоматологов [256].

На основании рентгенологического исследования в мягких тканях пародонта можно наблюдать метастатические кальцификаты, вызванные кальций-фосфорными метаболитами, которые способствуют осаждению кристаллов. Последствия этого состояния включают дефекты височно-нижнечелюстного сустава, кальцификацию пульпы, задержку прорезывания зубов, приводящие в последующем к формированию аномалий прикуса, и переломы челюсти после удаления зуба [240].

Palmer S. C., Ruospo M., Wong G., et al. (2018) установили, что кариес, пародонтит и некачественная гигиена полости рта – основные предикторы

неблагоприятного исхода у пациентов на гемодиализе [115]. Однако в одном из последних исследований установлено, что неблагоприятный исход, прежде всего, определяется наличием у пациентов зубного налета и кариеса как основных источников персистирующей инфекции, но не заболеваниями пародонта [263]. Кроме того, при трансплантации почки инфекция из одонтогенного очага представляет потенциальную угрозу как для доноров на трансплантацию органов, так и для реципиентов [263]. Потребность в хирургическом лечении пародонтита значительно выше у пациентов, ожидающих трансплантации почки, по сравнению с пациентами с консервативным лечением [270]. Однако другие исследователи заявили, что пародонтит способствует системному воспалению, которое определяет неблагоприятный исход у пациентов на гемодиализе [134]. Прогрессирующее течение заболеваний пародонта сопровождается образованием карманов, рецессией десен и потерей зубов и связано не только с неполноценной гигиеной полости рта, но и с минеральными нарушениями.

1.3.4. Изменения состава и биомаркеры слюны

В последнее время большое внимание уделяется неинвазивным методам диагностики патологии полости рта, особенно у детей. Имеется немало данных, свидетельствующих о перспективности применения слюны в качестве биологической жидкости для определения различных маркеров повреждения элементов ЗЧС. Так, доказано, что слюна обладает преимуществом легкого и неинвазивного сбора и может быть использована в качестве «золотого стандарта» для раннего выявления и мониторинга пародонтита [20]. Она содержит различные факторы, такие как ферменты, факторы роста, гормоны, иммуноглобулины, а также бактерии и их продукты, с помощью которых можно оценить состояние здоровья полости рта.

Последние исследования биомаркеров слюны получили свое развитие благодаря появлению новых молекулярно-генетических методов исследования, таких

как протеомика, транскриптомика, геномика. Появился целый ряд новых веществ, успешно внедренных в диагностику как заболеваний полости рта, так и инфекционных и неинфекционных системных состояний (рака, аутоиммунных заболеваний, патологии почек, диабета). Будущее этого направления зависит от дальнейшей валидации биомаркеров конкретных заболеваний (и стадий), а также от их включения в современные, универсальные и эффективные для широкого использования диагностические программы. Наиболее известными индикаторами повреждения почек в последние годы считают MMP-8, OPG, гомоцистеин, секреторный иммуноглобулин А.

MMP-8 – нейтрофильная коллагеназа, коллагеназа-2, один из членов семейства матриксных металлопротеиназ [55]. MMP-8 отвечает за ремоделирование тканей и деградацию структурных компонентов внеклеточного матрикса. Фермент также разрушает нематриксные биоактивные белки, такие как про- и противовоспалительные цитокины, хемокины, рецептор инсулина, фибриноген, ангиотензин, брадикинин и некоторые другие. MMP-8 была впервые идентифицирована в нейтрофилах, но экспрессия MMP-8 наблюдалась и в других клетках, таких как хондроциты, ревматоидные синовиальные фибробласты человека, гладкомышечные клетки и активированные макрофаги [55]. Кроме того, различные воспалительные цитокины, например, IL-1 β , лиганд CD40 фактора некроза опухоли- α (CD40L), могут индуцировать и повышать экспрессию данного фактора. Свободная MMP-8 хранится в латентной про-MMP-8 форме и активируется до MMP-8 при выходе в очаг воспаления [148]. Ее активность в тканях регулируется сложной сетью ферментных активаторов и ингибиторов. Дисбаланс между MMP-8 и тканевыми ингибиторами матриксных металлопротеиназ инициирует деградацию экстрацеллюлярного матрикса, базальной мембраны и альвеолярной кости при воспалительных заболеваниях пародонта. Такие пародонтопатогенные бактерии, как *T. Denticola* и *P. Gingivalis*, могут увеличивать активацию MMP-8 с помощью своих протеаз [148]. Определение в слюне MMP-8 имеет важное значение при таких хронических системных заболеваниях, как диабет и ревматоидный артрит.

Чрезмерное повышение активности ММР-8 связывают с прогрессированием периодонтита, периимплантита. Мониторинг уровней аММР-8 в жидкостях полости рта в настоящее время рекомендован при оценке состояния пародонта. Низкие уровни ММР-8 в слюне свидетельствуют о низком риске активности пародонтоза или как признак контролируемого или устраненного активного процесса, сопровождающегося разрушением альвеолярной кости.

OPG является членом суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли или фактора ингибирования остеокластогенеза [295]. Оригинальный OPG содержит 380 остатков аминокислот и не имеет трансмембранных и цитоплазматических доменов. Он высоко экспрессируется в растворимой форме, чтобы функционировать в качестве рецептора-приманки для RANKL. В здоровом пародонте OPG продуцируется резидентными фибробластами соединительной ткани пародонта и потенциально эндотелиальными клетками. RANKL активирует функцию остеокластов, связываясь с RANK в растворимой или мембраносвязанной форме, тогда как OPG нейтрализует его эффекты [222]. Нарушение соотношения RANKL/OPG имеет важное значение в формировании почечной остеодистрофии и может иметь ценную информацию в управлении нарушениях метаболизма костной ткани.

В настоящее время проведены многочисленные исследования с целью изучения роли данных цитокинов в диагностике ряда заболеваний ЗЧС. Установлены различного рода изменения их содержания в сыворотке крови и слюне при почечной остеодистрофии. Слюна показала себя как хороший образец для анализа RANKL и OPG [222]. OPG может служить биомаркером, который указывает на активность процессов резорбции костной ткани альвеолярной кости. В физиологических условиях устанавливается динамический баланс между образованием и резорбцией кости. При дисбалансе усиливается резорбция кости и развивается костная патология. Так, ремоделирование костной ткани у пациентов, находящихся на гемодиализе, связано с дисбалансом RANKL/OPG.

Гомоцистеин – это аминокислота, которая образуется, когда метионин действует как донор метильных групп. Гомоцистеин обычно измеряется в плазме

как общий гомоцистеин, который включает свободный гомоцистеин, смешанные дисульфиды, включающие гомоцистеин, гомоцистеин тиолактон и связанный с белком гомоцистеин [55]. Связанный большей частью с альбумином гомоцистеин составляет 70–80% от общего пула в сыворотке крови. В ряде отечественных работ установлена роль нарушений гомоцистеинового обмена в метаболизме костной ткани. Данные о роли гомоцистеина в развитии патологии тканей пародонта отсутствуют. Вместе с тем гипергомоцистеинемия часто встречается среди пациентов с хронической болезнью почек и, преимущественно, в ее терминальной стадии. Большинство пациентов на диализе (>85%) демонстрируют умеренную степень гипергомоцистеинемии.

Эритропоэтин – пептидный гормон, который вырабатывается почками в ответ на гипоксию, воздействующую на периренальные клетки сосудистой сети почечного матрикса [223]. Использование образцов слюны для определения сывороточного эритропоэтина в настоящее время считается альтернативой исследования образцов сыворотки крови. Основная роль эритропоэтина – участие в окончательном эритропоэзе [161]. В условиях гипоксии почки усиливают продукцию и секрецию данного фактора. Он оказывает основное действие на предшественников эритроцитов, способствуя их выживанию за счет защиты этих клеток от апоптоза [360]. Анемия при хронической болезни почек связана с ранним относительным дефицитом данного маркера. Причиной снижения уровня эритропоэтина в крови является ХБП, при которой нарушается физиологическая обратная линейная связь между количеством стероида и уровнем гемоглобина [141]. В результате выработка эритропоэтина не увеличивается пропорционально тяжести анемии, и возникает неэффективный эритропоэз, который сопровождается гемолизом внутри костного мозга и сокращением продолжительности жизни эритроцитов. Эритропоэтин-дефицитная анемия сохраняется у пациентов с ХБП на программном гемодиализе или амбулаторном диализе и исчезает только после трансплантации почки [141].

Иммуноглобулин А (IgA) представляет собой класс иммуноглобулинов, который характеризуется наличием тяжелой α -цепи в своей структуре. Основная

физиологическая роль IgA заключается в участии в иммунных реакциях на слизистых оболочках. Количество IgA, синтезируемого в организме человека в течение дня, превышает количество всех других иммуноглобулинов. Самый высокий уровень секреторного IgA (sIgA) у человека обнаруживается в малых слюнных железах. Уровень этого иммуноглобулина также зависит от скорости слюноотделения.

Таким образом, с одной стороны, ХБП приводит к стоматологическим проблемам, с другой – инфекция из мягких и твердых тканей ЗЧС способствует дополнительному повреждению почек, особенно у пациентов на диализе или после трансплантации. Санация очагов инфекции ЗЧС должна выполняться до трансплантации [68]. При этом сердечно-сосудистые заболевания, являющиеся единственной основной причиной смертности при ХБП, в значительной степени связаны с нарушением минерального обмена и обширной кальцификацией стенок артерий, а также системным воспалением при наличии одонтогенных очагов инфекции [93].

1.4. Профилактика и объем оказываемой стоматологической помощи пациентам с хронической болезнью почек на этапах лечения

Вопросы профилактики и лечения стоматологических заболеваний занимают важное место в стоматологии и однозначно трактуются как эпидемиологически значимое направление в развитии превентивной терапии у пациентов с ХБП [41, 140]. Большинство исследователей подчеркивают важность поддержания хорошего состояния и оздоровления полости рта у детей и подростков с ХБП [191, 320].

Низкий уровень здоровья полости рта считается фактором риска развития системного воспаления, которое определяет тяжесть течения основного заболевания [193]. Имеющиеся уже на начальной стадии ХБП гингивит и пародонтит могут вызвать развитие системного воспаления с последующим прогрессирующим снижением функции почек. В одном из исследований при

данных стоматологических проблемах была установлена корреляция между повышением сывороточных уровней биомаркеров воспаления (интерлейкин-1 β , антагонист рецепторов интерлейкина-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α , С-реактивный белок и фибриноген) и снижением функции почек [188]. Кроме того, недостаточное питание и накопление уремических токсинов у пациентов, находящихся на диализе, способствуют вовлечению клеточного звена иммунной системы в виде дисфункции лимфоцитов и моноцитов [223].

Хроническое воспаление неизбежно приводит к таким осложнениям, как атеросклероз, прогрессирующее течение сердечно-сосудистой патологии, злокачественные новообразования. Таким образом, уже минимальные изменения тканей ЗЧС представляют собой риск серьезных осложнений, зачастую определяющих неблагоприятный исход патологии [116].

Эти пациенты нуждаются в различных видах лечения, начиная от изменения рациона питания и образа жизни и заканчивая ЗПТ [116]. Считается, что приверженность к регулярным стоматологическим осмотрам значительно повышает качество жизни таких пациентов и снижает риск возможных жизнеугрожающих осложнений [113]. Стоматологическое обследование состоит из неинвазивной полной оценки состояния тканей зубов, пародонта и слизистых оболочек [113].

Что касается лечения стоматологических проблем, то доказано, что эффективная инвазивная санация очагов инфекции ЗЧС, а также поддержание гигиены полости рта имеют важное значение не только до этапа трансплантации, но и после нее [233]. Предотвращение генерализации инфекции зачастую является основным фактором, предопределяющим успех данного варианта лечения. Кроме того, удаление зубного налета и лечение гингивита и пародонтита могут свести к минимуму гипертрофию десен вследствие приема иммуносупрессивных препаратов, таких как циклоспорин [233].

Однако некоторые исследователи указывают на тот факт, что пациенты с ХБП, находящиеся на консервативном лечении, как правило, требуют специального стоматологического лечения, и отказа от нефротоксичных

препаратов (фтор, формальдегид содержащие препараты) [220]. Другие авторы подчеркивают, что только на 4–5 стадии ХБП целесообразно проводить коррекцию стоматологических проблем [113].

Учитывая, что многие лекарства выводятся с мочой, нарушение функции почек изменяет объем распределения, метаболизм, скорость выведения и биодоступность многих лекарств. Период полувыведения агентов, которые элиминируются с мочой, часто значительно продлевается у пациентов с ХБП и уменьшается на фоне диализа. Снижение клиренса креатинина на 50% теоретически представляет собой двукратное увеличение периода полувыведения препарата, выводимого из организма исключительно путем почечной экскреции.

Следует отметить, что препараты, метаболизируемые печенью у пациентов с ХБП, также могут привести к усугублению эндогенной интоксикации [257]. Поэтому стоматологи должны избегать чрезмерного накопления лекарств у пациентов, удлиняя интервал между дозами в зависимости от степени нарушения элиминации. Нефротоксических препаратов следует полностью избегать. Пациентам, которым проводятся инвазивные стоматологические процедуры, следует применять кортикостероидные препараты, чтобы свести к минимуму риск адреналового криза [257].

Пациенты с ХБП, находящиеся на гемодиализе, требуют особого внимания за счет высокого риска кровотечения, обусловленного применением антикоагулянтов. Кроме того, они имеют сниженное количество тромбоцитов, их низкую адгезивность, а также повышенную активность простаглицлина и хрупкость капилляров, что может привести к большей кровопотере. Пациентам со значительно увеличенным временем свертывания крови, которым планируют проведение стоматологической процедуры, должны получать антифибринолитики, свежезамороженную плазму, тромбоцитарную массу, витамин К [117].

Избежать гиповитаминоза D и его последствий, в частности повреждения ЗЧС как проявления почечной остеодистрофии, возможно при введении кальцитриола или его аналогов. Компенсация нарушенной выработки 1,25 витамина D позволит предотвратить или снизить степень минеральных нарушений

[132]. Для нормализации значений Са/Р в эмали зубов больных с ХБП рекомендуется проводить длительную реминерализующую терапию с использованием комплекса общих (витаминно-минеральные препараты) и местных (комплексная зубная паста для лечения и профилактики заболеваний пародонта и твердых тканей зуба, ополаскиватель для полости рта без спирта и реминерализующий гель) стоматологических лечебно-профилактических мероприятий [41, 163].

Пациенты с ХБП восприимчивы к бактериальной инфекции и имеют сниженную способность продуцировать антитела [71]. Воспалительные заболевания полости рта и инвазивные стоматологические манипуляции могут привести к генерализации инфекционного процесса и быть потенциальными факторами риска неблагоприятного исхода у пациентов с ХБП, в том числе находящихся на диализе. Кроме того, кариозные зубы, эрозивно-язвенные поражения полости рта, зубной налет и камни также могут быть точками проникновения микроорганизмов в кровоток. Ряд исследователей считали целесообразным проводить антибиотикопрофилактику ванкомицином у данной категории пациентов [278]. Доказано, что здоровая полость рта снижает риск развития сепсиса, эндокардита или эндартериита [341]. Однако такой подход противоречит руководящим принципам Британского общества противомикробной химиотерапии [346].

Недавние исследования указали на отсутствие научных доказательств эффективности антибиотикопрофилактики для предупреждения развития инфекционного эндокардита у пациентов с терминальной стадией ХБП [113]. Гемодиализ также не является критерием профилактики эндокардита. Тем не менее пациенты, страдающие 5 стадией ХБП, имеют более высокий риск развития данного осложнения. Кроме того, у пациентов, находящихся на гемодиализе, может развиваться эндартериит, который сам может стать источником бактериемии [257]. В данном случае антибиотикопрофилактика может иметь определяющее значение в прогнозе исхода заболевания [257]. Учитывая такие противоречия,

решение вопроса о целесообразности назначения антибактериальных препаратов принимается нефрологом.

При этом наличие острой или повторно обострившейся стоматологической инфекции (периапикальный пародонтит, периапикальный или периодонтальный абсцесс) требует проведения полного цикла антибактериальной терапии под контролем клиренса креатинина, поскольку при снижении функции почек концентрация некоторых препаратов в плазме может быть высокой и длительно сохраняться в крови [216]. Пенициллин и его производные, клиндамицин и цефалоспорины являются более безопасными антибактериальными препаратами для этой категории пациентов [220]. Следует избегать препаратов из групп аминогликозидов, тетрациклинов и полипептидных из-за их нефротоксичности [220].

Считается, что все кариозные поражения должны быть устранены. При неэффективности консервативного лечения, а также при низкой вероятности полной ликвидации патологии рекомендуется экстракция зуба [36, 243]. Данное лечение проводится и при частично прорезавшихся и неправильно расположенных третьих молярах, так как высок риск пародонтита и гингивита.

При наличии поражений слизистой оболочки, которые не эпителизируются в течение 7–10 дней, необходимо провести биопсию. Перед любой процедурой, которая может привести к кровотечению (периодонтальная карта, удаление зубного камня с помощью ультразвука, экстракция и хирургия пародонта) рекомендуется промывать полость 0,12% хлоргексидином в течение минуты, чтобы уменьшить уровень бактериальной нагрузки полости рта и предупредить генерализацию инфекции [243].

Ортодонтические аппараты не противопоказаны пациентам с ХБП и не мешают соблюдению гигиены полости рта. Снятие брекет-системы показано непосредственно перед началом заместительной почечной терапии в виде гемодиализа, а иммуносупрессивная терапия, проводимая в посттрансплантационный период, может вызвать чрезмерный рост десен, который,

по-видимому, гораздо более выражен при наличии ортодонтических конструкций в полости рта [216].

Эндодонтическое лечение корневых каналов является процедурой при осложнении кариеса и воспалении пульпы. Установлено, что пациенты, получившие своевременное эндодонтическое лечение, имели относительно более низкий риск летального исхода среди пациентов, находящихся на диализе [332]. Авторы сделали вывод, что именно инфицирование корневых каналов и отсутствие адекватной санации приводили к неблагоприятному исходу [332]. Другими исследователями также было установлено, что в группе пациентов, которым не проводилась санация каналов, летальность достигала 46%, тогда как в группе пациентов, получивших лечение, данный показатель не превышал 34% [167]. Они подчеркнули, что соответствующие вмешательства при стоматологических проблемах у пациентов, находящихся на диализе, могут повысить качество жизни и ее продолжительность [193].

Таким образом, в настоящее время единого алгоритма профилактики нарушений ЗЧС у детей с ХБП нет, но ранняя диагностика основного заболевания и своевременная профилактика развития осложнений могут существенно улучшить качество жизни ребенка [49]. Обучение детей принципам гигиены полости рта – ключевой компонент лечебно-профилактических мероприятий. Частоту профилактических осмотров и объем стоматологической помощи у детей с ХБП должен определять врач-стоматолог с учетом тяжести течения основной патологии, которую уже определяет нефролог. Ранняя диагностика и профилактическое лечение зубочелюстных аномалий предотвращает развитие миофункциональных нарушений: дыхания, глотания, жевания и речи, а также снижает риск сердечно-сосудистых осложнений, являющихся основной причиной смерти пациентов с терминальной стадией ХБП [6].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в два этапа: экспериментальный и клинический. В ходе первого этапа у 60 лабораторных крыс в отдаленном периоде изучали характер и тяжесть повреждения зубочелюстной системы (ЗЧС) при хроническом повреждении почек, индуцированном экспериментальной интраабдоминальной гипертензией (ИАГ) в период новорожденности. В ходе второго этапа у 346 детей с хронической болезнью почек (ХБП) на основе патофизиологического анализа стандартного комплекса стоматологического исследования, молекулярных маркеров слюны и математического моделирования определяли выбор лечебно-диагностической тактики при нарушениях ЗЧС.

2.1. Объекты и дизайн экспериментального исследования

В ходе экспериментального исследования у 60 крысят изучали характер и тяжесть повреждения зубочелюстной системы в отдаленном периоде при хроническом повреждении почек, индуцированном экспериментальной интраабдоминальной гипертензией в период новорожденности.

Экспериментальный этап проводили на базе кафедры патофизиологии и Центрального вивария ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ООО «Био-Рад Лаборатории» при консультативном участии Bioinformatics and Genomics Programmed Center for Genomic Regulation (CRG) and UPF, Barcelona, Spain.

Морфологическое исследование почек, слюнных желез и височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) выполняли на базе кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Целью экспериментального исследования явилось изучение характера и тяжести повреждения ЗЧС у растущих животных с хроническим повреждением почек, индуцированном экспериментальной ИАГ в период новорожденности.

Спектр рассматриваемых задач исследования:

- провести морфологический анализ изменений околоушных слюнных желез и ВНЧС у крыс, перенесших в период новорожденности ИАГ различной степени тяжести;
- выявить закономерности изменения в сыворотке крови и почечном гомогенате у крыс на фоне экспериментальной ИАГ:

1) провоспалительных цитокинов – ИЛ-18 (интерлейкин-18, участвующий в миграции моноцитов и модулирующий активность макрофагов путем активации факторов транскрипции [57]); MCP-1 (моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, обеспечивающий адгезию, миграцию, активацию, удерживание и выживание моноцитов/макрофагов в зоне воспаления [324]), NGAL (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов – экспрессируется различными типами клеток в ответ на воспаление и участвует в регуляции механизмов клеточного роста [292]);

2) факторов гипоксии и ангиогенеза: HIF1- α (фактор, индуцируемый гипоксией, ~120 kDa – плейотропный гетеродимер, регулирующий ангиогенез, эритропоэз, апоптоз и пролиферацию клеток путем изменения экспрессии генов фактора роста эндотелия сосудов, эритропоэтина, гликолитических ферментов [13]), VEGF (васкулоэндотелиальный фактор роста ~47 kDa – ключевой фактор регуляции ангиогенеза и лимфогенеза в норме и патологии [13], через снижение интенсивности макрофагальной инфильтрации, экспрессию коллагена-1 и TGF- β 1 оказывает противовоспалительный эффект [345]);

- определить возможную взаимосвязь изменений цитокинового профиля в биологических средах, структурных нарушений почек и ЗЧС. Уточнить механизмы развития патологии последней при хроническом повреждении почек.

В эксперимент были включены 20 самок крыс линии Wistar с пометом (8–12 крысят у каждой особи). Каждую самку с пометом содержали в отдельной поликарбонатной клетке (предварительно дезинфицированная и обработанная) при температуре 19–23°C и 24-часовом световом режиме (12 часов – свет, 12 часов – темнота), со свободным доступом к воде и корму. В качестве корма для самок

использовали комбикорм «ПроКорм» для лабораторных крыс и мышей, гранулы $d = 11$ мм и 14 мм компании «БиоПро», имеющий сбалансированный витаминный, макроэлементный и микроэлементный состав, позволяющий полностью обеспечить все физиологические потребности животных. Состав полностью отвечал стандарту ГОСТ Р 50258-92. Пометы находились на естественном грудном вскармливании. Для подстилки использовали мелкую стружку из экологически чистой древесины лиственных пород.

Период новорожденности у крыс (ранний молочный период) длился 7 дней. Открытие глаз происходило на 14–20 день после рождения, переход на самостоятельное питание (поздний молочный период) – в течение 3–4-й недели, полная эмансипация от матери – в возрасте 1 месяца. Учитывая, что ранний постнатальный период развития крыс соответствует 1 месяцу жизни, период жизни молочных крыс можно сопоставить с периодом новорожденности человека.

Для исследования были отобраны 60 молочных крысят, которые в зависимости от уровня интраабдоминального давления (ИАД) были разделены на 3 группы:

1 группа ($n=20$) – контрольная, включающая здоровых крысят без моделирования ИАГ (нормальный уровень ИАД). Под наркозом им производили пункцию брюшной полости без введения объемобразующего препарата.

2 группа ($n=20$) – новорожденные крысы с экспериментальной ИАГ легкой степени (ИАД = 6–13 мм рт. ст.) продолжительностью 10 дней.

3 группа ($n=20$) – новорожденные крысы с экспериментальной ИАГ тяжелой степени (ИАД = 14–20 мм рт. ст.) продолжительностью 10 дней.

Размер выборки и число единиц наблюдения в каждой из групп обеспечивали достаточную для задач исследования мощность.

Количественная характеристика стандартных параметров крыс и уровень ИАГ в группах представлены в Таблице 1.

Таблица 1 — Характеристика экспериментальных животных с различной степенью тяжести ИАГ

Параметры	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=20)	Группа 3 (n=20)
Возраст, сутки	9	8	9
Вес, граммы	7,1±0,03	6,9±0,01	7,3±0,04
ИАД, мм рт. ст.	1,9±0,06	7,9±0,01	16,3±0,02

2.2. Методы экспериментального исследования

2.2.1. Моделирование интраабдоминальной гипертензии у новорожденных крыс

Все манипуляции на крысах проводили с соблюдением правил гуманного обращения с лабораторными животными и их содержания, руководствуясь следующими нормативными документами: (1) требованиями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18.03.1986 г.), а также нормами асептики и антисептики; (2) правилами лабораторной практики, утвержденными Приказом Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003 г.; (3) данными OECD по гармонизированным принципам надлежащей лабораторной практики (Principles of Good Laboratory Practice) с внесенными изменениями от 1997 г., инкорпорированные в Директиву ЕС 2004/10/ЕС; (4) Кодексом федеральных регламентов FDA (Code of Federal Regulations, CFR), 1979 г.

После введения в наркоз (общая анестезия препаратами золетила (7–10 мг/кг) и ксилазина (10 мг/кг)) животным выполняли катетеризацию мочевого пузыря с помощью периферического венозного катетера Flexicath Vision («Apexmed» Нидерланды) и интравезикальную манометрию. Моделирование интраабдоминальной гипертензии выполняли путем введения в брюшную полость биodeградируемого объемобразующего вещества – препарата коллагена (Рисунок 1). Препарат представлял собой стерильный концентрированный биоматериал из

высокоочищенного бычьего коллагена с полностью сохраненной нативной структурой. Вещество обладает свойством физиологической интеграции с тканями организма, но не вызывает в них патологических реакций и не проникает через брюшину [47].



Рисунок 1 – Моделирование ИАГ у новорожденных крыс

Пункцию брюшной полости и введение препарата коллагена в объеме, необходимом для создания заданного уровня ИАД, выполняли под контролем интравезикальной манометрии. Коллаген вводили с использованием одноразовых игл [47]. Последние применяются для инъекции коллагена и других полиакриламидных гелей в качестве имплантата с целью эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса или коррекции сфинктера мочевого пузыря при различных вариантах недержания мочи у детей.

Состояние экспериментальных животных оценивали путем подсчета частоты сердечных сокращений (ЧСС) в 1 минуту и измерения окружности живота.

В ходе эксперимента определили две точки исследования: 1-я точка – через 10 суток, 2-я – через 120 суток после создания ИАГ.

Через 10 дней после моделирования ИАГ (1-я точка исследования) 30 животным (по 10 крыс из каждой группы) была проведена общая анестезия препаратами гидрохлорида кетамина (90 мг/кг) и ксилазина (10 мг/кг). После

устранения роговичного рефлекса и рефлекса отдергивания лапы был выполнен забор крови из полости левого желудочка сердца. Образцы крови помещали в пробирки «Vacuette» с кремнеземом (активатор свертывания) и разделительным гелем [28]. Для определения концентрации данных маркеров образцы крови инкубировали в течение двух часов при комнатной температуре, затем центрифугировали в течение 20 мин. при 1000 оборотах. Полученные образцы сыворотки крови хранили при температуре -80°C в пробирках с крышками «Эппендорф» [47].

Кроме того, в 1-й точке одновременно выполнили операцию по забору обеих почек. Одну использовали для приготовления гомогената. Нарезанные маленькие фрагменты почки промывали в 1,15% KCl (pH 7,4) буфере, обсушивали на фильтровальной бумаге и гомогенизировали в соотношении 1 г ткани на 9 мл этого же буфера. Гомогенизацию выполняли в ступке на льду на ручном гомогенизаторе Поттера. Полученный субстрат центрифугировали в течение 10 мин. при 14 000 g при $t=4^{\circ}\text{C}$, после чего супернатант помещали в чистые пластиковые пробирки с крышками «Эппендорф». Вторую почку использовали для приготовления гистологических препаратов.

По завершении манипуляций животных выводили из эксперимента путем декапитации с соблюдением правил эвтаназии согласно требованиям п. 12 Хельсинской декларации Всемирной медицинской Ассоциации о гуманном отношении к животным.

Через 120 дней после ИАГ (2-я точка исследования), перенесенной в период новорожденности, крысам ($n=30$) проведена общая анестезия вышеуказанными препаратами. После введения в наркоз выполнен забор крови из полости левого желудочка сердца.

Во 2-й точке также выполнили операцию по забору обеих почек: одну использовали для приготовления гомогената по вышеописанной технике, вторую – для гистологических препаратов.

2.2.2. Мультиплексный анализ биомаркеров сыворотки крови и почечного гомогената

Учитывая системный характер повреждения на фоне ишемии, целесообразным считали оценить характер изменения маркеров воспаления и гипоксии в биологических средах. Провоспалительные цитокины (IL-18, NGAL, MCP-1) определяли в сыворотке крови и почечном гомогенате экспериментальных животных в динамике (1-я и 2-я точки исследования). Маркеры гипоксии и ангиогенеза – в сыворотке крови и гомогенате в 1-й точке.

IL-18 (~24 kDa) – провоспалительный цитокин, который участвует в миграции моноцитов и модулирует активность макрофагов путем активации факторов транскрипции [323].

NGAL (~25 kDa) – белок, который экспрессируется не только нейтрофилами, но и различными типами клеток большинства органов и тканей. Его синтез эпителиальными клетками индуцируется в ответ на воспаление. Также данный фактор участвует в регуляции механизмов клеточного роста [292].

MCP-1 (~11 kDa) – провоспалительный цитокин, посредством которого осуществляются следующие процессы: адгезия, миграция, активация, удерживание и выживание моноцитов/макрофагов в зоне воспаления [324].

Содержание в сыворотке крови и почечном гомогенате вышеуказанных провоспалительных биомаркеров определяли с помощью мультиплексного анализа с применением почечной панели (Bio-plex MAGPIX and PC, Bio-Rad).

Система мультиплексного анализа Bio-Plex MAGPIX – надежная компактная система исследовательского класса, совместимая с магнитными частицами xMAP (MagPlex).

В диагностические наборы Bio-Plex входят: наночастицы с нанесенным баркодом, конъюгированные с антителами или молекулами ДНК, прибор для считывания сигнала и программы для анализа полученных данных. При прохождении через магнитное поле наночастиц прибор может с точностью определить, какая именно метка проходит мимо детектора. Одновременно проба

дополнительно связывается с молекулой фикоэритрина, и прибор может показать момент прохода частиц (Рисунок 2).

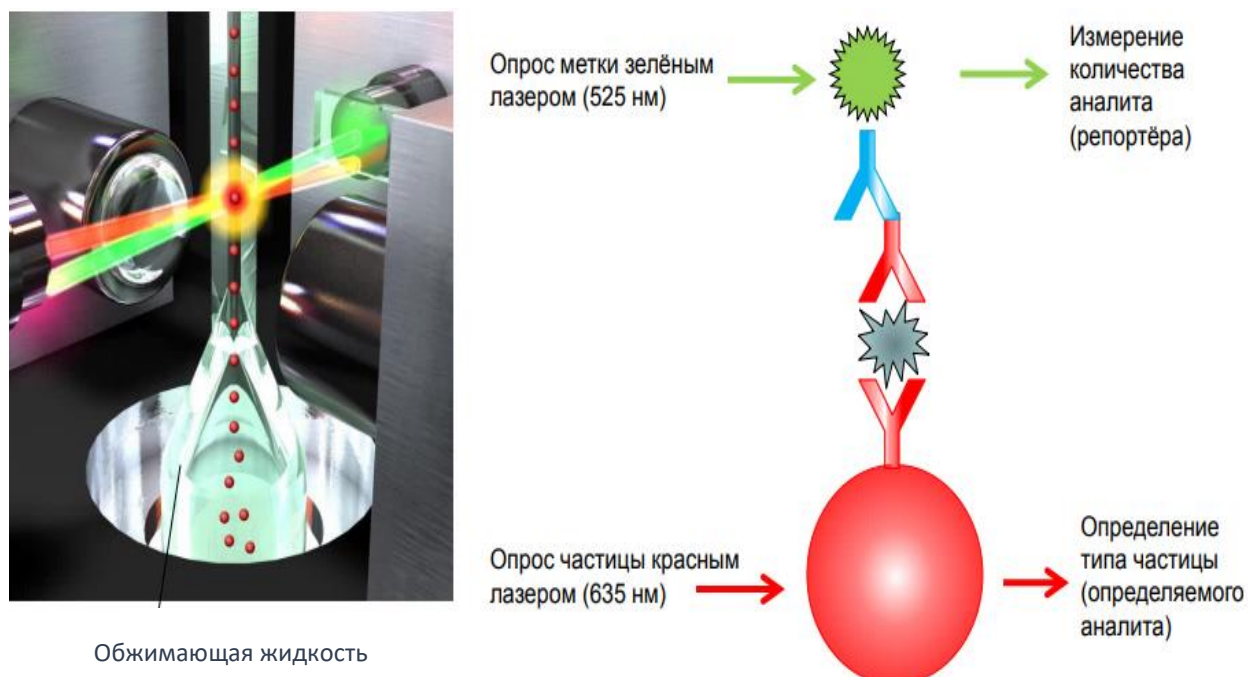


Рисунок 2 – Схема мультиплексного анализа. Источник: Руководство по эксплуатации систем ПЦР реального времени с флуоресцентной детекцией CFX96 Touch, CFX96 Touch Deep Well, CFX Connect и CFX384 Touch

При совпадении сигнала от магнитной метки и от молекулы фикоэритрина прибор распознает комплекс и определяет его. В результате компьютер идентифицирует количество анализируемых веществ, которые присутствуют в образце, не только качественно, но и количественно.

Использование почечной панели (Bio-Plex Pro RBM Kidney Toxicity Assays) дает возможность исследовать повреждение почек первичного и вторичного генеза: при врожденных пороках мочевыводящих путей (ВПП МВП), поликистозе, хроническом воспалении, аутоиммунных заболеваниях, диабете, нефротоксическом действии медикаментов. Возможно одномоментное определение следующих аналитов: альбумина, кальбиндина, π GSH (glutathione S-transferase – глутатион-S-трансферазы), IL-18, KIM-1 (kidney injury molecule-1 – молекулы повреждения почек), MCP-1, NGAL. Помимо общих преимуществ мультиплексного анализа, данная панель имеет такие положительные

характеристики, как 2-уровневый контроль качества и 10-кратный промывочный буфер.

Учитывая, что эндотелиальная дисфункция кровеносных и лимфатических сосудов – результат действия гипоксии, считали закономерным определить в сыворотке крови (1-я точка) концентрацию VEGF-C и HIF1- α .

VEGF-C (~47 kDa) – ключевой фактор регуляции ангиогенеза и лимфогенеза в норме и патологии [13]. Установлено, что, снижая интенсивность макрофагальной инфильтрации, экспрессию коллагена-1 и TGF- β 1 (transforming growth factor beta 1 – трансформирующий фактор роста бета 1), данный цитокин обладает противовоспалительным эффектом [345].

HIF1- α (~120 kDa) – плейотропный гетеродимер, регулирующий ангиогенез, эритропоэз, апоптоз и пролиферацию клеток путем изменения экспрессии генов фактора роста эндотелия сосудов, эритропоэтина, гликолитических ферментов [13].

С целью определения уровней VEGF-C и HIF1- α использовали тест-системы BCM Diagnostics и Bender Medsystems (Австрия) для твердофазного иммуноферментного анализа ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay – иммуноферментным анализом) на анализаторе Stat Fax 2010 (Stat Fax, США) [28].

2.2.3. Морфологическое исследование околоушных слюнных желез, височно-нижнечелюстного сустава и почек

Через 10 дней после создания ИАГ (1-я точка исследования) под кетаминным наркозом одновременно с забором крови из полости левого желудочка сердца и одной почки для приготовления почечного гомогената выполнялся забор второй почки для морфологического исследования. Почку фиксировали в 10% забуференном нейтральном формалине от 24 до 48 часов с последующим промыванием в проточной воде в течение суток. После фиксации материал обезвоживали и заливали в парафин. Парафиновые блоки микромировали при толщине среза 5–7 мкм. После депарафинизации срезы

почек окрашивали гематоксилином-эозином и по Массону (на соединительную ткань).

Через 120 дней после ИАГ (2-я точка исследования), перенесенной в период новорожденности, крысам одномоментно с забором крови из полости левого желудочка сердца и одной почки для приготовления почечного гомогената, проведены операции по забору ВНЧС, околоушных слюнных желез и второй почки для морфологического исследования. Техника приготовления гистологических препаратов не отличалась от техники в 1-й точке исследования. Срезы ВНЧС и околоушных желез окрашивали гематоксилин-эозином, почек – гематоксилин-эозином и по Массону. Забор с последующим изучением структуры элементов ЗЧС в этой точке обоснован тем, что в этот период уже имеется полный комплект зубов и сформированы ВНЧС и околоушные слюнные железы.

Изучение биопсийного материала на светооптическом уровне и его фотосъемку осуществляли на микроскопе Leika DM2000 со встроенной цифровой фотокамерой. Морфометрические показатели получали при обработке цифровых фотографий с помощью специальной программы для морфометрического и структурного анализа изображений Image-Pro Premier 9.0.

По завершении всех манипуляций и операций животных выводили из эксперимента тем же способом, что и после 1-й точки исследования.

2.3. Объекты клинического исследования

В ходе второго этапа у 346 детей с хронической болезнью почек (ХБП) на основе патофизиологического анализа стандартного комплекса стоматологического исследования, молекулярных маркеров слюны и математического моделирования определяли выбор лечебно-диагностической тактики при нарушениях ЗЧС.

Клинический этап исследования выполняли на следующих базах: ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ», ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и

искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, клиники кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии стоматологического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в период с 2010 по 2020 годы включительно. Нормативной базой для его выполнения был Федеральный закон от 21 ноября 2011г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, №48, ст. 6724).

Все этапы работы одобрены локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Выписка из протокола № 06-19 от 15.05.2019 г. Родители детей в обязательном порядке заполняли и подписывали «Добровольное информируемое согласие представителей пациента при выполнении протокола диагностики и лечения». В данном документе были изложены цели и задачи проводимого исследования. Подробно разъяснены возможные результаты данного исследования, влияние их на формирование тактики ведения этой категории пациентов.

Предварительно стоматологический статус детей оценивался путем анкетирования. Анкеты разработаны экспертами ВОЗ (2013) и включали разделы по изучению состояния зубов, тканей пародонта, поражения слизистой оболочки (Приложение А). Данные анкеты созданы в соответствии с нормативными документами по реализации медико-биологических исследований с участием человека: Федеральный закон «Об охране здоровья граждан» от 27.02.2003 г.; Приказ Минздравсоцразвития России № 1664н от 27.12.2011 г. «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».

Стоматологическое обследование и лечение детей с гингивитом и кариесом зубов выполняли с учетом клинических рекомендаций, утвержденных Ассоциацией общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» 30 сентября 2014 года и обновленных 2 августа 2018 года.

Отбор детей с ХБП для дальнейшего обследования осуществляли методом рандомизации – случайного распределения по результатам стоматологического осмотра больных детей врачом-стоматологом.

Исследование включало несколько этапов:

- Стандартный стоматологический осмотр, сбор анамнеза.
- Составление фотопротокола.
- Оценка индексов гигиены, распространенности и интенсивности кариеса и индекса пародонта.
- Лучевые методы диагностики (конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) с рентгенологической оценкой плотности костной ткани верхней и нижней челюстей на основании математической реконструкции коэффициентов ослабления, выраженных в единицах Хаунсфилда (Hounsfield units, HU)).

Критерии включения в исследование:

- Дети с врожденными пороками мочевыводящих путей (обструктивные уropатии, гипоплазия и/или некистозная дисплазия почек, кистозная дисплазия, поликистозная болезнь почек, первичные и вторичные тубулопатии, наследственный нефрит, в том числе синдром Альпорта), тубулоинтерстициальным нефритом, гломерулонефритом и ХБП, не требующие проведения гемодиализа.
- Дети с ВПР МВП, приобретенной патологией и ХБП, которым проводился курс гемодиализа.
- Дети в возрасте от 7 до 18 лет.
- Письменное информированное согласие родителей/представителей на участие ребенка в исследовании.

Критерия исключения из исследования:

- Тяжелые инфекционно-воспалительные формы патологии, не связанные с основным заболеванием.
- Развитие септического состояния.
- Дети младше 7 и старше 18 лет.
- Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, дыхательная недостаточность, сердечно-сосудистая недостаточность).
- Отказ родителей/представителей ребенка от участия в исследовании.

Обследованы 346 детей в возрасте от 7 до 18 лет ($11,4 \pm 3,6$). Из них 60 – практически здоровые дети, без патологии почек, стратифицированные по гендерному и возрастному параметрам, 286 – с различной стадией ХБП на фоне врожденных и приобретенных заболеваний почек. Всего девочек было 211 (61,0%), мальчиков – 135 (39,0%).

Группы пациентов были сформированы, исходя из стадии ХБП и проводимого лечения:

1 группа (n=205) – дети с ВПР МВП, приобретенной патологией почек и ХБП 1–2 степени, получающие медикаментозное лечение;

2 группа (n=41) – дети с терминальной стадией ХБП, получающие заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа;

3 группа (n=40) – дети после перенесенной трансплантации почки;

4 группа – сравнения (n=60) – дети с малой хирургической патологией (паховая, пупочная грыжа, водянка семенного канатика, варикоцеле), стратифицированные по возрасту и полу, не имеющие патологии почек [20].

Распределение по полу в группах было следующим: в 1-й группе девочек и мальчиков было 155 (75,6%) и 50 (24,4%); во 2-й – 16 (39,0%) и 25 (61,0%); в 3-й – 22 (55,0%) и 18 (45,0%); в 4-й – 18 (30,0%) и 42 (70,0%), соответственно.

Обструктивные уропатии были наиболее частыми причинами формирования ХБП у детей: в 74 (36,1%), 17 (41,5%) и 28 (70,0%) случаях 1, 2 и 3 групп соответственно (Таблица 2). Спектр патологии, относящийся к обструктивным уропатиям, включал: пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), обструктивный мегауретер (ОУ), гидронефроз (ГН).

Врожденная дисплазия и/или гипоплазия почек занимали третье место среди причин ХБП в 1-й группе и диагностировались у 27 пациентов (13,2%), второе – во 2-й группе и установлены у 13 пациентов (31,7%). В 3-й группе данная патология была причиной ХБП у 4 детей (10,0%).

Таблица 2 – Причины хронической болезни почек у детей (n=286)

Группы Патология почек	1-я группа (n=205)	2-я группа (n=41)	3-я группа (n=40)	Итого (n=286)
1	2	3	4	5
Обструктивные уropатии	74 (36,1%)	17 (41,5%)	28 (70,0%)	119 (41,6%)
Некистозная форма дисплазии и/или гипоплазия почек	27 (13,2%)	13 (31,7%)	4 (10,0%)	44 (15,4%)
Поликистозная болезнь почек, кистозная дисплазия	5 (2,4%)	5 (12,2%)	4 (10,0%)	14 (4,9%)
Первичные и вторичные тубулопатии	6 (2,9%)	1 (2,4%)	2 (5,0%)	9 (3,1%)
Наследственный нефрит	9 (4,4%)	—	—	9 (3,1%)
Тубулоинтерстициальный нефрит	42 (20,5%)	2 (4,9%)	1 (2,5%)	45 (15,7%)
Гломерулонефрит	42 (20,5%)	3 (7,3%)	1 (2,5%)	46 (16,1%)

Кистозная дисплазия и поликистозная болезнь почек у детей с ХБП выявлены у 5 (12,2%) и 4 (10,0%) пациентов 2 и 3 групп, соответственно, и у 5 (2,4%) пациентов 1-й группы.

Тубулопатии были представлены почечным тубулярным ацидозом и фосфат-диабетом. Установлено, что на долю данной патологии в структуре общей заболеваемости ХБП во всех группах приходилось не более 5%.

Наследственный нефрит, в частности синдром Альпорта, был диагностирован только у 9 детей (4,4%) в 1-й группе.

Среди приобретенной патологии почек у детей, ставшей причиной ХБП, наиболее частыми были тубулоинтерстициальный нефрит и гломерулонефрит. Следует отметить, что эти два заболевания регистрировались с одинаковой частотой (20,5%) в 1-й группе и занимали второе место среди причин формирования ХБП 1 и 2 стадии. Гломерулонефрит преимущественно протекал в виде изолированного мочевого синдрома у 15 детей (36,0% от всех случаев гломерулонефрита в группе) и нефротического синдрома (стероидчувствительный вариант) – у 27 (64,0% от всех случаев гломерулонефрита в группе) в 1-й группе.

Во 2-й и 3-й группах гломерулонефрит диагностировался у 3 (7,3%) и 1 (2,5%) пациентов, соответственно.

Таким образом, такие ВПР МВП, как обструктивные уropатии, были в половине случаев причиной любой стадии ХБП (41,6%). Второе место занимал гломерулонефрит (16,1%). Третье место разделили приобретенные формы патологии почек: гломерулонефрит и некистозная форма дисплазии и гипоплазия почек (15,7% и 15,4%, соответственно).

Коррекция обструктивных уropатий выполнена всем пациентам в различные сроки от момента постановки диагноза. Следует отметить, что в 85,0% случаев патология выявлена пренатально, что требовало наблюдения детским урологом с момента рождения, и явилась причиной комплексного обследования ребенка. В остальных случаях причиной урологического обследования детей была инфекция МВП либо увеличение размеров чашечно-лоханочной системы почек при плановом УЗИ-контроле органов брюшной полости и органов МВП.

Сроки и вариант хирургического вмешательства зависел от характера порока, возраста ребенка, функции почек, состояния контрлатеральной почки, ранее проводимого лечения, фазы течения хронического пиелонефрита, сопутствующей патологии, преморбидного фона и других факторов.

Диагностированные пренатально или после рождения кистозная дисплазии и поликистозная болезнь почек требовали повышенного внимания со стороны нефролога. Своевременная постановка диагноза, мониторинг состояния почек позволяли контролировать течение ХБП, предупреждая ее прогрессирование. Данная категория пациентов получала медикаментозную нефропротективную терапию. При наличии больших кист в паренхиме почек с целью декомпрессии принималось решение о хирургическом лечении в объеме их пункции и дренировании.

2.4. Методы клинического исследования

2.4.1. Стандартный комплекс обследования

Стандартный комплекс клинического обследования проводился всем пациентам исследуемых групп по унифицированным методикам и включал в себя:

- Оценку общего состояния и различных органов и систем организма на основе анализа жалоб и анамнеза заболевания, результатов физикальных методов обследования. Все данные фиксировались в карте сбора информации.
- Общий анализ крови (ОАК), который проводился с целью выявления наличия и характера воспаления (уровень лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ), наличия и степени анемии (уровень эритроцитов и гемоглобина), первичной оценки тромбоцитарного звена гемостаза. Анализ выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе «Sysmex XT-1800i» (Roche, Япония).
- Биохимический анализ крови, который позволял определить: уровень белка и его фракций колориметрическим биуретовым методом, вычислением альбумино-глобулинового коэффициента, содержание креатинина, мочевины, билирубина, общего кальция, неорганического фосфора, активность общей щелочной фосфатазы, аланин- и аспаргатаминотрансфераз [47]. У всех детей скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле Шварца ($СКФ = \text{рост} / \text{креатинин крови} \times \text{коэффициент}$). Нормальными считались показатели от 90–120 мл/мин/1,73м².
- Электролитный состав крови (натрий и калий) определяли при помощи ионоселективных электродов на автоматическом ионоселективном анализаторе электролитов крови «Кролит-01». Уровень общего кальция крови определяли в сыворотке крови фотометрическим методом на биохимическом анализаторе «Liasys» с помощью диагностического набора. В кислой среде ионы кальция взаимодействуют с индикаторным реактивом арсенazo-III с образованием комплекса малинового цвета, интенсивность окраски которого пропорциональна содержанию кальция и измеряется фотометрически при длине волны 600–670 нм.

Уровень неорганического фосфора в сыворотке крови определяли колориметрическим методом на спектрофотометре на основании реакции с малахитовым зеленым.

- Определение цистатина С в сыворотке крови как белка, который полностью метаболизируется в почках и не секретруется проксимальными тубулоэпителиальными клетками. Уровень цистатина С в сыворотке, полученной центрифугированием крови при 3000 оборотах, устанавливали путем иммунотурбидиметрии с помощью наборов «MULTIGENT Cystatin-C» на анализаторе Abbott Architect с 8000.
- Общий анализ мочи (ОАМ), который предоставлял информацию об активности воспаления в мочевыводящих путях (количество лейкоцитов и эритроцитов в поле зрения, белка). Нормой считали до пяти лейкоцитов в поле зрения во всех возрастных категориях. Количество белка в моче определяли из расчета грамм на литр (г/л). Нормой считали содержание белка до 0,03 г/л во всех возрастных категориях. В зависимости от степени выраженности протеинурии ориентировались на классификацию, согласно которой выделяли легкую (от 300 мг/л до 1 г/л), умеренную (от 1 до 3 г/л) и тяжелую протеинурию (более 3 г/л).

Культуральное исследование слюны проводилось на базе межклинической бактериологической лаборатории Клинического центра Сеченовского Университета. В качестве среды для культивирования использовали 5% кровяной колумбийский агар (Oxoid, Великобритания), агар с гретой кровью, Сабуро агар. Для выявления облигатных анаэробов использовали бруцелл-агар (Becton, Dickinson, USA) с добавлением 5% крови, витамина К и гемина. Видовая идентификация выделенных микроорганизмов осуществлялась методом прямого белкового профилирования с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии, серии FLEX, Bruker Daltonic GmbH, Германия.

2.4.2. Иммуноферментный анализ биомаркеров в слюне

2.4.2.1. Качественные характеристики слюны

Слюна – многокомпонентная жидкость полости рта, имеющая большой потенциал для контроля за состоянием здоровья полости рта и организма в целом. Слюна является смесью секрета больших и малых слюнных желез, транссудаций слизистой оболочки, десневой жидкости, сыворотки и производных крови из ран ротовой полости, слущенных эпителиальных клеток, отхаркиваемого бронхиального и носового секрета, бактерий и их продуктов, вирусов и грибка, других клеточных компонентов и остатков пищи. Как биоматериал для лабораторных исследований слюна содержит достаточно широкий спектр гормонов, белков, ферментов, антител, антимикробных веществ и цитокинов. Проникновение перечисленных веществ из периферической крови в слюну обусловлено трансцеллюлярной, пассивной внутриклеточной диффузией и активным транспортом, а также параклеточными путями внеклеточной ультрафильтрации в слюнных железах или десневой канал.

За последние десятилетия появление геномных и протеомных технологий в исследовании слюны позволили рассматривать ее в качестве биологического материала не только при патологии пародонта, но и целого ряда системных заболеваний [120].

Выявленные более тысячи слюнных белков делают слюну многокомпонентной биологической жидкостью, в составе которой выявлены гормоны, белки, ферменты, антитела, антимикробные факторы, достаточно широкая группа иммунорегуляторных медиаторов, богатые пролином пептиды, а также α -амилаза, цистатины, гистамин, муцины, карбоангидраза и др. Белки и пептиды проникают в слюну с помощью трансцеллюлярной пассивной внутриклеточной диффузии и активного транспорта, а также параклеточными путями посредством внеклеточной ультрафильтрации в слюнных железах или через десневую щель [225, 170]. Установлено, что их экспрессия в слюне отличает

данную биологическую жидкость от таких, как сыворотка или слеза. Для белкового состава слюны характерна изменчивость, связанная с посттрансляционными модификациями, а также наличие ДНК, матричной РНК (мРНК), микроРНК и микробиоты. В слюнном геноме выделена одновременно ДНК человека (70%) и микроорганизмов полости рта (30%) [225]. Белки слюны играют ведущее значение в защите эпителиального покрытия полости рта от повреждения (Таблица 3).

Таблица 3 – Функциональное значение белков слюны

Функции белков	В процентах от всех выявленных белков
1	2
Иммунная защита полости рта	21%
Процессы репликации	1,6%
Обеспечении подвижности клеток и секреции	4,8%
Транскрипция и трансляция	2,3%
Деление клеток	4,2%
Участие в сигнальных процессах	9,7%
Участие в процессах метаболизма	5,2%
Связаны с цитоскелетом	7,1%
Имеют неопределенные функции	28,7%

Диагностическое применение слюны значительно возрастает по мере прогресса протеомики, транскриптомики, метаболомики, микробиомики и микроРНК [249]. Лабораторные методы исследования слюны относятся к неинвазивным и отличаются простотой сбора, хранения и транспортировки биоматериала, а также возможностью получить несколько образцов. Уровни целого ряда биохимических компонентов слюны коррелируют с их содержанием в сыворотке крови и могут служить индикаторами здоровья организма. Основным недостатком использования данной биологической жидкости для диагностики заболеваний являются низкие концентрации наиболее чувствительных и специфичных лабораторных показателей по сравнению с сывороткой крови. Кроме того, содержание целого ряда веществ в слюне тесно связано с изменениями мягких и твердых тканей ротовой полости, а также зависит от метода сбора биоматериала.

Возможности применения слюны для диагностики различной патологии расширяются за счет изучения в ней пяти диагностических «омнических» компонентов: протеома, транскриптома, метаболома, микробиома и микроРНК. Последние достижения в исследовании биомаркеров слюны базируются на разработке новых диагностических технологий, прежде всего протеомики и геномики. Применение полимеразной цепной реакции (ПЦР) значительно расширило возможность выявления микробных патогенов, связанных с системными заболеваниями и патологией полости рта. Такие биомаркеры слюны, как MMP-8 и MMP-9 (matrix metalloproteinases-8,9 – матриксные металлопротеиназы-8,9), IL-8, 18 (interleukin-8, 18 – интерлейкин-8, 18), изолированно и в комбинации, успешно применяются для диагностики и мониторинга течения данных заболеваний [28]. Ведущее значение в развитии воспалительных заболеваний в ротовой полости играет состояние иммунорегуляторных процессов. В ходе изменения цитокиновой регуляции подъем уровня маркеров про- и противовоспалительного звеньев имеет место не только в периферической крови, но и в слюне. В работе данного механизма принимают участие как непосредственно эпителий слизистых оболочек и слюнных желез, так и местные лимфоциты, и макрофаги. Также причиной появления цитокинов в слюне является процесс их трансудации из сыворотки крови. Баланс секреции про- и противовоспалительных цитокинов определяет направленность местного клеточно-опосредованного иммунного ответа и эффективность противомикробной защиты тканей пародонта. Дисрегуляция цитокиновой системы в этой структуре сопровождается деструктивными изменениями, нарушением тканевой репарации, остеорезорбции и остеосинтеза.

Из полости рта получают смешанную слюну. Ее составляют вместе с представленными белками бактерии полости рта, продукты их жизнедеятельности, жидкость из десневой борозды, компоненты плазмы крови и продукты распада. В качестве биологической жидкости для клинико-лабораторных исследований смешанную слюну отличает ряд особенностей (Таблица 4).

Таблица 4 — Особенности преаналитического этапа получения смешанной слюны

Оценка преаналитического этапа	Расходные материалы
Простота сбора	Пробирки стерильные Falcon объемом 15 мл, стерильные ватные валики, пробирки Эппендорф, центрифуга лабораторная, холодильник для хранения до дальнейшей обработки при температуре от 20 до 80°C
Безболезненность и атравматичность процедуры получения	
Отсутствие риска инфицирования	
Возможность многократного получения	
Низкая стоимость и необходимость минимальной обработки	

2.4.2.2. Методы преаналитического этапа при взятии слюны у детей, хранения образцов и количественного определения биомаркеров

Учитывая вышеописанные преимущества исследования слюны для диагностики заболеваний не только полости рта, мы считали целесообразным изучить характер изменения в ней маркеров воспаления и гипоксии у детей с хронической болезнью почек и без нее.

Предварительный расчет необходимого размера выборки был выполнен с помощью программы G*Power 3.1.9.4 с учетом следующих параметров: однофакторный дисперсионный анализ, большая величина эффекта (Cohen's $f = 0,40$), уровень значимости 0,05, мощность 0,80, 4 группы исследования.

Расчет показал, что необходимый объем выборки составляет 76 человек, или по 19 человек в каждой из 4 групп исследования:

- 1 группа (n=19) – дети с ВПР МВП, приобретенной патологией почек и ХБП 1–2 степени, получающие медикаментозное лечение;
- 2 группа (n=19) – дети с терминальной стадией ХБП, получающие заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа;
- 3 группа (n=19) – дети после перенесенной трансплантации почки;
- 4 группа – сравнения (n=19) – дети с малой хирургической патологией (паховая, пупочная грыжа, водянка семенного канатика, варикоцеле), стратифицированные по возрасту и полу, не имеющие патологии почек [20].

При получении слюны в качестве биологической жидкости для исследования на первое место была поставлена безопасность ребенка. Для забора слюны

использован абсорбционный метод. Применение абсорбирующего метода можно считать наиболее эффективным способом сбора слюны у маленьких детей. Безопасность является важным вопросом при выборе метода для сбора слюны у детей из-за возможности удушья, если ребенок напуган, раздражителен или перевозбужден.

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 «Эпшендорф», в которые добавляли 0,2% биоцида ProClin серии 300. Пробирки встряхивали с помощью центрифуги-вортекс CM 70M-07 в течение 10 минут и хранили при температуре -80°C до начала исследования [20].

Слюнные биомаркеры, характеризующие активность воспалительно-дегенеративных процессов в тканях пародонта, определяли с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов реагентов (Таблица 5) [20]. Содержание в слюне IL-8, IL-18, MCP-1, VEGF определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов реагентов фирмы АО «Вектор Бест» (Россия): «Ил-8-ИФА-БЕСТ», «Ил-18-ИФА-БЕСТ», «MCP-1-ИФА-БЕСТ», «VEGF-ИФА-БЕСТ». Для исследования TGF- β 1 применяли трехстадийный «сэндвич»-вариант ИФА, в котором использовали моно- и поликлональные антитела к этому цитокину (R&D Systems, Великобритания). Перед проведением этого анализа слюну выдерживали в течение часа в кислой среде (pH 1,0–2,0) для активации латентной формы данного фактора, а затем проводили нейтрализацию до pH 7,2–7,6. Результаты выражали в пг/мл. Исследование секреторного IgA проводили методом твердофазного конкурентного

иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора реагентов фирмы DiaMetra, Италия. Для изучения MMP-8 применяли набор Human Total MMP-8 Quantikine ELISA Kit, R&D Systems, США. Определение OPG проводили методом ИФА с использованием наборов Osteoprotegerin, Biomerica, США.

Таблица 5 — Наборы реагентов для количественного определения биомаркеров в слюне

Показатель	Коммерческие наборы
Interleukin 8	Ил-8-ИФА-БЕСТ, АО Вектор
Interleukin 18	Ил-18-ИФА-БЕСТ, АО Вектор
Monocyte Chemotactic Protein 1	МСР-1-ИФА-БЕСТ, АО Вектор Бест
Vascular endothelial growth factor	VEGF-ИФА-БЕСТ, АО Вектор Бест
Transforming Growth Factor 1 beta	Моно- и поликлональные антитела (R&D Systems, Великобритания)
Secretory immunoglobulin A	sIgA, DiaMetra, Италия
Matrix metalloproteinase 8	Human Total MMP-8 Quantikine ELISA Kit, R&D Systems, США
Osteoprotegerin	Osteoprotegerin, Biomerica, США

2.4.2.3. Измерение pH ротовой жидкости

Измерение pH ротовой жидкости проводилось у всех детей, участвующих в исследовании, с помощью pH метра, произведенного компанией Milwaukee Electronics, Inc. Профессиональный прибор-анализатор кислотности и температуры воды Milwaukee pH56 во влагозащищенном корпусе имеет большой двухуровневый экран для отображения уровня pH исследуемой жидкости. Ph метр Milwaukee pH56 измеряет уровень кислотности растворов от -2 до 16 pH с шагом 0,01 pH. Для фиксации результатов измерений есть функция «Hold» (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Профессиональный прибор-анализатор кислотности и температуры воды Milwaukee pH56 во влагозащищенном корпусе

В основе измерения величины pH используется потенциометрический метод анализа, который основан на использовании зависимости электрического сигнала (потенциала) измерительного электрода от состава анализируемого раствора. Измерительный электрод реагирует на ионы водорода, а его потенциал зависит от содержания этих ионов в растворе.

Производили предварительную калибровку прибора перед началом измерений и после замены сменного электрода. Затем каждому пациенту выдавали медицинские одноразовые стерильные контейнеры для сбора биоматериала (Рисунок 4).

Дети в течение 5–15 минут в зависимости от степени саливации собирали нестимулированную ротовую жидкость в одноразовый контейнер в таком объеме, чтобы электрод pH метра мог полностью погрузиться. В случае, если должного объема не собиралось, ротовую жидкость разбавляли до достижения необходимого объема с помощью pH-нейтральной дистиллированной воды (Рисунок 5).

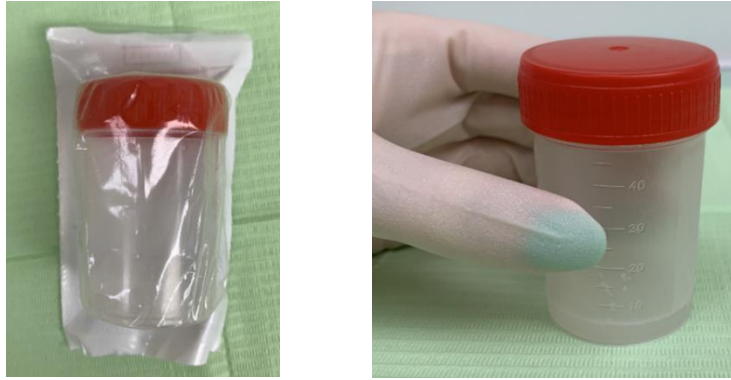


Рисунок 4 – Сбор ротовой жидкости в одноразовый контейнер



Рисунок 5 – Результат измерения pH ротовой жидкости

Измерения с помощью pH метра проводили следующим образом: включенный прибор погружали электродом в контейнер и, слегка помешивая, дожидались стабилизации измерений до момента, пока индикатор нестабильности (hourglass) на LCD дисплее погаснет. Значение уровня кислотности автоматически корректировалось и отображалось на дисплее.

2.4.3. Методы стоматологического обследования

Для оценки стоматологического статуса и последующего проведения коррекции стоматологических проблем обследованные дети были разделены на две подгруппы по возрасту: дети возраста 7–12 лет со сменным прикусом и дети 13–18 лет с постоянным прикусом.

Всем детям, участвующим в исследовании, была проведена комплексная оценка стоматологического статуса. Обследование проводили в условиях

стоматологического кабинета при искусственном освещении с использованием стандартного набора инструментов.

При внешнем осмотре оценивали симметричность лица, пропорциональность его развития, состояние кожи в челюстно-лицевой области, ее цвет, тургор, наличие воспаления и патологических элементов, оценивали красную кайму губ и область углов рта.

При внутриротовом осмотре обращали внимание на состояние слизистой оболочки полости рта, ее цвет, степень увлажнения, наличие патологических элементов и повреждений, оценивали состояние тканей пародонта.

При осмотре зубных рядов отражали наличие кариеса зубов и его осложнений, наличие пломб, удаленных зубов.

Комплексная оценка стоматологического статуса включала изучение следующих показателей:

- Распространенность кариеса.
- Интенсивность кариеса по индексам «КПУ» и «кп».
- Оценка гигиенического состояния полости рта по индексу ОНI-S.
- Пародонтальный индекс воспаления – РМА.
- Индекс кровоточивости десневой борозды – SBI.
- Гингивальный индекс – GI.
- Пародонтальный индекс Рассела.

Распространенность кариеса – показатель, определяющийся отношением числа пациентов, имеющих кариес, к общему числу обследованных и рассчитывается в процентах. Этот показатель оценивали в группах обследованных детей.

Интенсивность кариеса характеризуется степенью поражения зубов кариесом и определяется по среднему значению индексов «кп» для временных зубов или «КПУ» для постоянных зубов. Индекс интенсивности отражает степень поражаемости зубов кариесом одного пациента.

Индекс «кп» – это сумма кариозных и пломбированных временных зубов у одного пациента, удаленные временные зубы при определении индекса не

учитываются. Кроме того, оценивали отдельные компоненты индекса: количество кариозных временных зубов (компонент «к») и запломбированных временных зубов (компонент «п»).

Индекс «КПУ» зубов – это сумма кариозных, пломбированных и удаленных постоянных зубов у одного пациента. Учитывались количество пораженных кариесом (компонент «К»), запломбированных (компонент «П») и удаленных постоянных зубов (компонент «У»). При определении индекса «КПУ» зубов зуб, имеющий одновременно кариозную полость и пломбу, считается кариозным.

Расчет средней величины индексов в группе обследуемых производился путем сложения значений индексов для каждого обследуемого и деления полученной суммы на количество человек в группе.

Упрощенный индекс гигиены полости рта (ОНИ-S) используется для количественной оценки зубного налета и зубного камня у детей старше 6 лет, подростков и взрослых. В ходе определения индекса ОНИ-S обследуют 6 зубов: вестибулярные поверхности зубов 1.6, 1.1, 2.6, 3.1 и язычные поверхности 3.6, 4.6.

Мягкий зубной налет выявляли путем окрашивания раствором для определения зубного налета Mira-2-Top (Miradent) вестибулярной поверхности зубов 1.6, 1.1, 2.6, 3.1 и язычной поверхности зубов 3.6 и 4.6. Наличие наддесневых и поддесневых твердых отложений определялось визуально и при помощи стоматологического зонда на язычной и вестибулярной поверхностях. На каждом из указанных зубов вначале определяют код зубного налета, а затем наличие над- и поддесневого зубного камня.

При оценке зубного налета используются следующие критерии: 0 баллов – нет налета и окрашивания; 1 балл – мягкий зубной налет, налет покрывает не более $\frac{1}{3}$ поверхности или наличие окраски; 2 балла – мягкий зубной налет, налет покрывает от $\frac{1}{3}$ до $\frac{2}{3}$ поверхности; 3 балла – мягкий зубной налет, налет покрывает более $\frac{2}{3}$ поверхности зуба.

Коды и критерии для оценки зубного камня: 0 баллов – нет зубного камня и окрашивания; 1 балл – наддесневой камень покрывает менее $\frac{1}{3}$ поверхности и наличие окраски; 2 балла – наддесневой камень покрывает от $\frac{1}{3}$ до $\frac{2}{3}$ поверхности

или определяются отдельные отложения поддесневого зубного камня в пришеечной области зуба; 3 балла – наддесневой зубной камень покрывает более $\frac{2}{3}$ поверхности зуба или значительные отложения поддесневого камня в пришеечной области зуба.

Расчет суммарного значения индекса происходит поэтапно:

1. Суммируют коды зубного налета для каждого зуба и делят на количество обследованных поверхностей зубов.
2. Суммируют коды зубного камня для каждого зуба и делят на количество обследованных поверхностей зубов.
3. Суммируют значения, полученные в первых двух этапах расчета.

Формула для расчета значения индекса:

$$\text{ОИ-S} = \frac{\sum \text{ЗН}}{n} + \frac{\sum \text{ЗК}}{n},$$

где $\sum \text{ЗН}$ – сумма баллов зубного налета, $\sum \text{ЗК}$ – сумма баллов зубного камня, n – количество обследованных зубов (6 зубов).

Интерпретация суммарных значений индекса: 0,0–1,2 балла – уровень гигиены хороший; 1,3–3,0 балла – уровень гигиены удовлетворительный; 3,1–6,0 балла – уровень гигиены плохой.

Интерпретация значений показателей зубного налета или зубного камня: 0,0–0,6 – уровень гигиены хороший; 0,7–1,6 – уровень гигиены удовлетворительный; 1,7–2,5 – уровень гигиены неудовлетворительный; больше 2,6 – уровень гигиены плохой.

Тяжесть и распространенность воспалительных изменений в пародонте количественно определялись с помощью *папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА)* (Schour J., Massler M. в модификации С. Parma, 1960).

Методика определения индекса РМА: раствором Шиллера-Писарева (водный йодсодержащий раствор) окрашивают вестибулярную поверхность десны на верхней и нижней челюстях. После окрашивания визуально оценивают состояние папиллярной, маргинальной и альвеолярной десны с вестибулярной стороны в области каждого зуба.

Результат оценивают по интенсивности окрашивания: соломенно-желтая окраска – отрицательная проба; светло-коричневая – слабоположительная; темно-бурая – положительная.

Коды и критерии оценки: 0 – отсутствие воспаления; 1 – воспаление десневого сосочка; 2 – воспаление десневого сосочка и маргинальной десны; 3 – воспаление десневого сосочка, маргинальной и альвеолярной десны.

$$PMA = \frac{\Sigma * 100}{3 * n} \%,$$

где Σ – сумма наивысших баллов у каждого зуба; n – количество обследованных зубов (в зависимости от возраста: 6–11 лет – 24 зуба; 12–14 лет – 28 зубов; 15 лет и старше – 30 зубов). Если часть зубов отсутствует, то делят на количество зубов, имеющих в полости рта.

Интерпретация значений индекса: менее 30% – легкая степень воспаления десны; 31–60% – средняя степень воспаления десны; 61% и более – тяжелая степень воспаления десны [33].

Использовался *индекс кровоточивости десневой борозды – SBI* (Muhleman и Son, 1971) в модификации Cowell (1975). Оценивают состояние десны в области зубов 1.6, 2.1, 2.4, 3.6, 4.1, 4.4 (зубы Рамфьорда) с вестибулярной и язычной сторон с помощью пуговчатого зонда. Кончик зонда прижимают без давления к стенке десневой борозды и медленно ведут от медиальной к дистальной стороне зуба.

Коды и критерии оценки: 0 – кровоточивость отсутствует; 1 – кровоточивость возникает не раньше, чем через 30 секунд; 2 – кровоточивость возникает сразу и в пределах 30 секунд; 3 – пациент отмечает кровоточивость при приеме пищи и чистке зубов.

Расчет индекса проводится по формуле:

$$SBI = \frac{\text{сумма баллов}}{n},$$

где n – количество обследованных зубов.

Интерпретация значений индекса: <1,5 – нет воспаления; 1,5–2,5 – легкая степень воспаления; 2,6–3,5 – средняя степень воспаления; >3,5 – тяжелая степень воспаления.

Гингивальный индекс (GI) позволяет дать количественную оценку и определить протяженность воспаления [39]. Для определения индекса применяется специально разработанный легкий СРІ-зонд с шариком на конце диаметром 0,5 мм, который имеет черную окантовку между 3,5 и 5,5 мм и черные кольца на расстоянии 8,5 мм и 11,5 мм от кончика зонда. Используемая при зондировании сила не должна превышать 20 г (тест для установления этой силы – размещение зонда под ноготь большого пальца и нажима до появления дискомфорта). Если пациент во время зондирования жалуется на боль, то это свидетельствует о прикладывании чрезмерного усилия.

Ключевые зубы, у которых обследуется десна: 16, 21, 24, 36, 41, 44.

У каждого зуба дифференцированно обследуют 4 участка: вестибулярно-дистальный десневой сосочек, вестибулярную краевую десну; вестибулярно-медиальный десневой сосочек, язычную (или небную) краевую десну.

Критерии оценки:

- 0 баллов – нормальная десна;
- 1 балл – легкое воспаление, небольшое изменение цвета слизистой десны, легкая отечность, нет кровоточивости при пальпации;
- 2 балла – умеренное воспаление, покраснение, отек, кровоточивость при пальпации;
- 3 балла – резко выраженное воспаление с заметным покраснением и отеком, изъязвлениями, тенденцией к спонтанным кровотечениям.

Для оценки результатов обследования сумма баллов делится на 4 и на количество зубов. Принцип оценки:

- 0,1–1,0 – легкий гингивит;
- 1,1–2,0 – гингивит средней тяжести;
- 2,1–3,0 – тяжелый гингивит [21].

Пародонтальный индекс (PI) (Рассел А., 1956) учитывает наличие гингивита, подвижность зубов, глубину клинического кармана и деструкцию костной ткани. Оценивается состояние пародонта у каждого зуба. В сомнительных случаях ставят наивысшую из возможных оценок.

Используют следующие оценки: 0 – нет изменений и воспаления; 1 – легкий гингивит (воспаление десны не охватывает весь зуб); 2 – гингивит без повреждения прикрепленного эпителия (клинический карман не определяется); 4 – исчезновение замыкающих кортикальных пластинок на вершинах альвеолярного отростка по рентгенограмме; 6 – гингивит с образованием клинического кармана, нарушения функции нет, зуб неподвижен; 8 – выраженная деструкция всех тканей пародонта, зуб подвижен, может быть смещен.

Для расчета индекса полученные оценки складывают и делят на число имеющихся зубов по формуле:

$$PI = \frac{\Sigma}{n},$$

где Σ – сумма наивысших баллов у каждого зуба; n – количество обследованных зубов.

Значение индекса оценивается следующим образом: 0,1–1,5 – начальная и легкая степень патологии пародонта; 1,5–4,0 – средне-тяжелая степень патологии пародонта; 4,0–8,0 – тяжелая степень патологии пародонта [21].

Для субъективной оценки степени выраженности симптомов ксеростомии у детей с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа, проводилось анкетирование по специально разработанной анкете (за основу использовались вопросы теста Ф.Фокса).

Анкета содержала 5 вопросов:

- 1 вопрос. Бывает ли у тебя необходимость пить жидкость для облегчения глотания сухой пищи?
- 2 вопрос. Бывает ли у тебя сухость во рту ночью или когда просыпаешься?
- 3 вопрос. Бывает ли у тебя сухость во рту в течение дня?
- 4 вопрос. Бывает ли у тебя необходимость частого увлажнения полости рта, когда хочется попить или сполоснуть рот водой?
- 5 вопрос. Используешь ли ты леденцы или жевательную резинку ежедневно, чтобы облегчить сухость во рту?

На каждый вопрос предлагалось 3 варианта ответов: постоянно, иногда и никогда. Анкетирование проводилось до и после проведения специально

разработанного комплекса лечебно-профилактических мероприятий у детей данной группы.

2.4.4. Антропометрический метод обследования

Для оценки патологических изменений зубных рядов использовали антропометрический анализ клинико-диагностических моделей. При изучении гипсовых моделей челюстей описывали вид смыкания зубных рядов в сагиттальной плоскости по классификации Э. Энгля, а также оценивали аномалии окклюзии зубных рядов в других плоскостях по классификации Л.С. Персина (1993). Антропометрические измерения зубных рядов проводились в трансверзальном и сагиттальном направлениях для двух групп пациентов в период постоянного прикуса (12–18 лет) следующими методами: по Tonn, Ponn, Korkhaus. По методу Tonn оценивали соотношение размеров постоянных резцов верхней и нижней челюсти и сравнивали с индексом Tonn, который показывает соизмеримость размеров верхних и нижних резцов, а также норму перекрытия в вертикальной плоскости (overbite); по методу Ponn определяли трансверзальные размеры зубных рядов в области премоляров и моляров относительных суммы мезиодистальных размеров постоянных резцов верхней челюсти и сравнивали между собой и индивидуальной нормой, рассчитанной по формуле для оценки соответствия нормальной ширины зубного ряда, исходя из индивидуальных параметров размеров резцов; по методу Korkhaus оценивали длину переднего участка на верхней и нижней челюсти в сагиттальном направлении в зависимости от мезиодистальных размеров постоянных резцов верхней челюсти для оценки развития длины премаксиллярной части.

Для оценки баланса места для прорезывания постоянных клыков и премоляров верхней челюсти в группе пациентов со сменным прикусом (7–12 лет) изучены клинико-диагностические модели челюстей с определением индекса Tanaka-Jonston.

Вначале измеряют сумму мезиодистальных размеров 4-х нижних резцов. Далее – величину опорной зоны ($\Sigma 3,4,5$ (факт)). Опорная зона – участок зубной дуги от латеральной поверхности бокового резца до мезиальной поверхности первого постоянного моляра.

Далее определяют прогнозируемую величину опорной зоны и индекс Такака-Jonston по формулам. Если разность между измерениями меньше -3 мм, то прогнозируется дефицит места в области альвеолярной дуги для прорезывания боковой группы зубов.

2.4.5. Лучевой метод обследования

В качестве первичного рентгенологического исследования группе пациентов в период сменного прикуса (7–12 лет) выполнялась *ортопантомограмма* (ОПТГ), с помощью которой оценивались: количество зубов (гипер-/гиподонтия); аномалии формы зубов (шиповидные, кубовидные, зубы Гетчинсона, зубы Фурнье, аномалии корня и др.); стадии минерализации; положение зачатков (определение возраста зубов, прогнозирование сроков прорезывания зубов); размер зубов (микро-/макродонтия); сопоставление симметрии в пределах групп зубов и квадрантов (стадия развития); сравнительная оценка зрелости зубов (зрелость зубов слева/справа); определение положения зачатка; состояние зубов, степень санации, апикальные изменения; деструкция кости (горизонтальная, вертикальная); состояние краевого пародонта; структура губчатой кости; патологические процессы челюстных костей. Также в данной возрастной группе выполнялась *телерентгенограмма* (ТРГ) в боковой проекции с целью анализа развития краниомандибулярного комплекса.

КЛКТ костей лицевого отдела черепа с зоной сканирования 16×16 см проводили в группе пациентов с постоянным прикусом (13–18 лет) на компьютерном томографе «Planmeca Pro max». Врач-рентгенолог проводил позиционирование пациента в аппарате. Рентгенологическое исследование черепа производили в центральной окклюзии с закрытым ртом. Обработка изображений

происходила на рабочей станции аппарата КЛКТ в костном режиме, с применением мультипланарных реконструкций в аксиальной, корональной и сагиттальной плоскостях и построением 3D моделей. Учитывая трудности в стандартизации естественного положения головы (Natural head position (NHP)) пациента в процессе проведения исследования было принято решение проводить позиционирование черепа для снижения вероятности получения недостоверных результатов измерений. Ориентирование данных КЛКТ в NHP проводилось по костным ориентирам в трех плоскостях по представленному алгоритму:

- ориентация задних стенок суставных ямок в аксиальной проекции;
- ориентация верхних стенок суставных ямок во фронтальной проекции;
- ориентация черепа по плоскости основания верхней челюсти, проходящей через переднюю и заднюю носовую ось (ANS-PNS) в сагиттальной проекции;
- повторная оценка ориентации относительно фронтальной плоскости;
- идентификация середины расстояния между внутренними стенками суставных ямок (может совпадать с задней носовой осью (PNS));
- ориентация срединно-сагиттальной линию небного шва перпендикулярно истинной фронтальной плоскости.

Анализ данных КЛКТ:

1. Нами были получены реформаты ТРГ в сагиттальной проекции из КЛКТ черепа с помощью программы «RadiAnt DICOM Viewer». Расчет ТРГ проводился по общепринятой методике в ортодонтии для определения типа роста, скелетного класса, размера челюстей, наклона резцов у трех групп пациентов: ХБП 1, 2 стадия; ХБП, 1 год после трансплантации почек; без болезни почек. Данные группы пациентов также были разделены на 2 группы по возрасту: период позднего сменного прикуса (7–12 лет), период постоянного прикуса (13–18 лет).

В качестве костных ориентиров использовались следующие костные точки:

- S – Точка геометрического центра турецкого седла.
- Se – Средняя точка на уровне входа в турецкое седло
- N – Точка на передне-верхнем крае носолобного шва.

- Me – Нижняя точка на нижнем контуре тела нижней челюсти в месте наложения симфиза
 - Go – Точка угла нижней челюсти, образованная при пересечении биссектрисы угла между касательными к телу и ветви нижней челюсти и контура угла.
 - Pog – Передняя точка симфиза.
 - Gn – Наиболее передняя и нижняя точка симфиза нижней челюсти.
 - B – Наиболее глубокая точка на переднем контуре апикального базиса нижней челюсти.
 - ANS – Передняя носовая ость.
 - PNS – Задняя носовая ость.
 - A – Наиболее глубокая точка на переднем контуре апикального базиса верхней челюсти.
 - I – Точка режущего края центрального верхнего резца.
 - I (end) – Апикальная точка центрального верхнего резца.
 - I – Точка режущего края центрального нижнего резца.
 - i (end) – Апикальная точка центрального нижнего резца.
- Рассматривались следующие угловые и линейные значения:
- $\angle SNA$ – угол, характеризующий расположение апикального базиса верхней челюсти относительно передней части основания черепа;
 - $\angle SNB$ – угол, характеризующий расположение апикального базиса нижней челюсти относительно передней части основания черепа;
 - $\angle ANB$ – угол, характеризующий взаиморасположение апикальных базисов верхней и нижней челюстей;
 - $\angle Beta$ – параметр, отражающий скелетный класс по базисам
 - Se-N – размер переднего основания черепа
 - ANS-PNS – параметр, отражающий длину базиса верхней челюсти;
 - Go-Gn
 - $\angle NL-ML$ – наклон базисов челюстей друг к другу;

- <1-NL – наклон верхних резцов относительно основания верхней челюсти;
 - <1-ML – наклон нижних резцов относительно основания нижней челюсти.
2. Анализ ВНЧС включал в себя измерение суставного пространства в сагиттальной плоскости по методу, предложенному Ikeda и Kawamura (Рисунок 6).

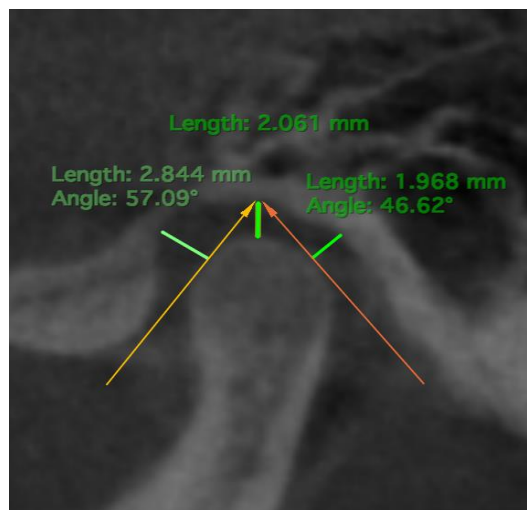


Рисунок 6 – Измерение суставных пространств ВНЧС в сагиттальной плоскости

Перед началом измерений необходимо выровнять положение осей координат относительно суставной головки. В окне аксиального вида центр системы координат устанавливают по центру изображения головки. Ось коронарной плоскости выставляется по медиолатеральной, а ось сагиттальной плоскости – по переднезадней плоскости сечения мыщелка. В окне коронарного вида ось аксиальной плоскости – по коронарному диаметру, ось сагиттальной плоскости – вдоль шейки нижней челюсти. В окне сагиттального вида коронарная ось устанавливается в соответствии с наклоном мыщелка к шейке параллельно ее задней поверхности, затем приступают к измерениям. Для проведения замеров использовалась сагиттальная проекция, разделяющая вертикальную ось суставной головки пополам. «Верхнее суставное пространство» определялось расстоянием между самой высокой точкой суставной головки и самой высокой точкой суставной ямки. Из наиболее высокой точки суставной ямки проводилась передняя и задняя касательная к суставной головке. Из полученных точек проводился перпендикуляр в направлении суставной ямки. Расстояние от точки пересечения

задней касательной и суставной головки до точки пересечения перпендикуляра и суставной ямки определялось как «заднее суставное пространство». Аналогичное расстояние от передней касательной до суставной ямки определяло «переднее суставное пространство». Также оценивались форма суставной головки и суставного бугорка, состояние кортикальных пластинок и губчатой кости суставной головки, строение суставной ямки.

3. Оценка рентгенологической плотности костной ткани верхней и нижней челюсти проводилась на основании математической реконструкции коэффициентов ослабления, выраженных в единицах Хаунсфилда (Hounsfield units, HU) по классификации С. Mish (Таблица 6).

Таблица 6 – Оценка рентгенологической плотности костной ткани ВНЧС по Хаунсфилду

Плотность	Описание	Локализация
D1 (дуб) > 1250	Плотная кортикальная кость	Передние отделы нижней челюсти
D2 (ель) 850–1250	Пористая кортикальная, грубая трабекулярная	Передние и задние отделы нижней челюсти
D3 (бальзамовое дерево) 350–850	Пористая кортикальная, тонкая трабекулярная	Передние и задние отделы верхней челюсти, задние отделы нижней челюсти
D4 (пенопласт) 150–350	Тонкая трабекулярная	Задние отделы верхней челюсти

2.4.6. Ультразвуковое исследование височно-нижнечелюстных суставов

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось всем пациентам с помощью УЗ-аппарата Samsung SONO ACE R3 (датчик LN5 - 12 МГц в режиме продольного и поперечного сканирования).

При проведении ультрасонографии ВНЧС оценивалось состояние структуры суставного диска правого и левого сустава, а также наличие или отсутствие его подвижности в переднее, заднее и медио-латеральные направления. УЗ-контроль осуществлялся в положении пациента полулежа. С помощью линейного датчика, установленного в проекции суставной поверхности головки нижней челюсти, визуализировался четкий контур положения и структуры суставного диска.

Использовались косопоперечные и поперечные сканы. Во время настоящего исследования пациент совершал открывающие и закрывающие движения нижней челюстью, при этом определялись показатели степени движения суставного диска. При проведении ультрасонографии были определены следующие показатели работы ВНЧС: контуры и положение суставного диска, его эхогенность и степень однородности, степень его подвижности относительно головки нижней челюсти, высота суставного диска в передней, средней и задней частях, высота нижней суставной щели. При правильном положении высокочастотного датчика визуализируется контур головки нижней челюсти в виде тонкой гиперэхогенной непрерывной линии. Далее лоцировалась нижняя суставная щель в виде равномерной по высоте до 2 мм анэхогенной полоски. Над головкой и нижней суставной щелью лоцировалось гипозэхогенное, мягкотканное, мелкозернистой структуры, однородное, подвижное образование в виде двояковогнутой линзы – суставной диск. В нем выделялось переднее и заднее утолщения, и средняя суженная часть (в норме 1–2 мм). Движение суставного диска определяется при открывании и закрывании рта, что в норме достигало 14–15 мм. Движение в норме происходило без девиации нижней челюсти, а также без суставного шума. При неполном движении суставного диска отмечалось наличие частичной репозиции суставного диска, при невозможности его движения – полное отсутствие репозиции.

При вентральной дислокации суставной диск смещался кпереди и происходила его деформация, и как следствие увеличение передних размеров, уменьшение заднего утолщения. При нарушении формы диска структура его становилась неоднородной эхогенности, слоистой, нарушалась мелкозернистость структуры.

2.4.7. Методы медицинской телекоммуникации

В данном пилотном проспективном исследовании приняли участие 20 детей, проходивших лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский

центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова». Средний возраст пациентов составил $12 \pm 3,1$ лет. Из 20 детей 9 (45,0%) мужского пола, 11 (55,0%) – женского. Критерием включения в группы исследования являлось наличие ХБП терминальной стадии или дисфункции нефротрансплантата, а также наличие согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: острые респираторные заболевания в период исследования, возраст менее 7 и более 18 лет, отказ от участия в исследовании. Первую группу пациентов составили 10 детей с установленным диагнозом N18.0 Терминальная стадия хронической болезни почек и проводимой ЗПТ, вторую – 10 детей с установленным диагнозом T86.1 Дисфункция трансплантата почки и проводимой ИСТ.

Перед началом исследования была разработана анкета (на основе Google Forms), которая включала вопросы о частоте, продолжительности и методике индивидуальной гигиены зубов, привычках питания (характер и разнообразность пищи, частота употребления и объем потребляемых легко ферментируемых углеводов), используемых средствах гигиены рта.

Каждому пациенту был доставлен индивидуальный набор для проведения исследования, включающий в себя OptraGate, таблетки для окрашивания зубного налета «Динал» и экспресс-тест «PerioSafe HOME» для определения матричной металлопротеиназы-8 (aMMP-8), которая активно продуцируется клетками организма при наличии бактериального воспалительного процесса в тканях пародонта (Рисунок 7).

Первый этап исследования заключался в измерении aMMP-8 утром до завтрака и чистки зубов с последующим фотографированием результата. На следующий день оценивалась степень гигиены полости рта ребенка с помощью индикатора налета. На втором этапе исследования детям были предоставлены онлайн-уроки гигиены полости рта, соответствующие их возрасту. В программу занятий входили: выбор средств гигиены и рекомендации по их использованию, развивающие игры, презентации с использованием типодонтов, мультфильмы и

иллюстрации. Все детали были обсуждены с родителями/законными представителями и лечащими врачами-нефрологами.



Рисунок 7 – Экспресс-тест «PerioSafe HOME»

Кроме того, нами был скорректирован арсенал средств индивидуальной гигиены полости рта для детей с тХБП, учитывая особенности основного заболевания и терапии: зубные пасты без содержания фторида с низкой абразивностью, которые мы рекомендовали чередовать с зубными пастами, препятствующими образованию зубного налета и способствующими его удалению, а также с пастами, которые создают влагоудерживающий слой. Для купирования симптомов ксеростомии рекомендовано использование 3–4 раза в день после приема пищи жевательных резинок/леденцов Aquamed с ксилитолом и геля Витагиал, который оказывает увлажняющее действие и способствует регенерации слизистой оболочки.

Мы определяли тяжесть воспалительных явлений в пародонте у детей с тХБП с помощью экспресс-теста «PerioSafe HOME» и оценивали эффективность гигиены полости рта, рассчитывая индекс Грина-Вермиллиона (Green, Vermillion, OHI-S) по присылаемым фото до и после обучения.

Все этапы исследования были одобрены локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (выписка из протокола №07-22 очередного заседания ЛЭК от 07.04.2022 г.).

2.5. Методы статистического анализа

Полученные в ходе исследования данные были занесены в электронные таблицы Microsoft Excel 2010 и закодированы для последующей статистической обработки. Статистический анализ данных производился с помощью программного обеспечения SPSS 24.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) в соответствии с инструкцией по его использованию.

Задачи статистического анализа предусматривали: (1) сравнение признаков в исследуемых выборках с контрольной группой; (2) оценка эффективности применения биомаркеров в качестве критериев патологии; (3) изучение влияния вмешательств на значение признаков.

Для выбора статистических методов обработки данных предварительно осуществлялась оценка характера распределения количественных признаков с помощью критерия Шапиро-Уилка [47].

Для описания признаков, имевших нормальное распределение, применялись значения средней и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$). Сравнение значений до и после вмешательства осуществлялось с применением парного критерия Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

В случае отличного от нормального характера распределения значений количественных признаков хотя бы в одной из исследуемых групп применялись непараметрические статистические критерии. Данные в таком случае были описаны с помощью медианы и значений 1-го и 3-го квартилей ($Me [Q1; Q3]$). Для сравнения признаков в независимых выборках применялся критерий Краскела-Уоллиса с последующим попарным сравнением значений в исследуемых группах с контрольной группой с учетом поправки Бонферрони методом Данна (при сравнении 3-х и более групп) и критерий Манна-Уитни (при сравнении 2-х групп). Для сравнения двух зависимых выборок применялся критерий Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Качественные признаки были описаны в виде абсолютных и относительных (n (%)) величин. Сравнение качественных признаков в независимых выборках

осуществлялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона и точного критерия Фишера в случаях, когда значение хотя бы в одной из ячеек таблиц сопряженности было менее 5. Сравнение признаков в зависимых выборках осуществлялось с применением критерия МакНимара. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

С целью характеристики степени относительного отклонения значений признаков в исследуемых группах от значений в контрольной группе применялся расчет показателей наглядности по формуле:

$$\frac{\text{значение признака в группе ХБП} - \text{значение признака в контрольной группе}}{\text{значение признака в контрольной группе}} \times 100\% + 100\%.$$

Для определения диагностического значения определенных признаков выполнялось построение ROC-кривых. ROC-кривые показывали зависимость количества верно классифицированных признаков от количества неверно классифицированных признаков, что выражалось соответствием чувствительности и специфичности диагностического теста в форме линейной регрессии [25]. Количественным выражением диагностического значения теста при построении ROC-кривой служила площадь под кривой – AUC (Area Under Curve). При значениях AUC выше 0,7 (максимальное значение 1,0) признак считался высоко диагностически значимым. Пороговые значения признака определялись в соответствии с наибольшим значением индекса Юдена, определявшимся по формуле:

$$\text{Индекса Юдена} = \text{Чувствительность} - \text{Специфичность} - 1.$$

Для определения связи между признаками проводился корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции (r) методом Спирмена при оценке связи количественных признаков при неправильном характере распределения значений хотя бы одного из них и методом точно-бисериальной корреляции Пирсона при изучении связи с бинарными признаками, включая оценку статистической значимости связей, которая принималась при $p < 0,05$. Сила связи была определена в соответствии со значением коэффициента корреляции: от

0,001 до 0,299 связь считалась слабой, от 0,300 до 0,699 – средней силы, от 0,700 и выше – сильной. Положительное (+) значение коэффициента корреляции указывало на наличие прямой связи между признаками, отрицательное (-) – обратной.

ГЛАВА 3. ОТДАЛЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПОЧЕК В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

3.1. Характеристика исследуемой выборки крыс

Экспериментальный этап работы был реализован на базе кафедры патофизиологии и Центрального вивария ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ООО «Био-Рад Лаборатории» при консультативном участии Bioinformatics and Genomics Programmed Center for Genomic Regulation (CRG) and UPF, Barcelona, Spain.

Морфологическое исследование почек, слюнных желез и ВНЧС (височнонижнечелюстной сустав) выполняли на базе кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Исследования на экспериментальных животных проводили в соответствии с ГОСТ 33215-2014 от 01.07.2016, ГОСТ 33216-2014 от 01.07.2016 и Руководством по уходу и использованию лабораторных животных (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 8th edition).

Цель экспериментальной части исследования – изучить характер и тяжесть повреждения зубочелюстной системы (ЗЧС) у растущих крыс с хроническим повреждением почек, индуцированным перенесенной интраабдоминальной гипертензией в период новорожденности.

Гипотеза исследования – тяжесть повреждения ВНЧС и слюнных желез у крыс зависит от тяжести повреждения почек и степени экспериментальной интраабдоминальной гипертензии (ИАГ), перенесенной в период новорожденности. Для ее подтверждения была выбрана оригинальная модель ИАГ различной степени тяжести у новорожденных крыс. Выбор моделирования на этих животных был обусловлен сходством строения ВНЧС и продуктов секреции слюнных желез с таковыми у человека.

Эксперимент выполнен на крысах линии Wistar, находящихся в период новорожденности, что соответствует 1,5 годам ребенка до пубертатного периода жизни у крыс, что соответствует 14–17 годам жизни человека (Таблица 7).

Таблица 7 – Соответствие возраста крысы и человека

Период жизни	Возраст белых крыс (месяцев)	Возраст человека (лет)
Ранний молочный	0,25	1,78
Средний молочный	0,5	4,8
Поздний молочный	1	6,5
Предпубертатный	2	10,24
Пубертатный	3	14,2
	4	17,39

Рост и формирование человека начинается с 7-й недели внутриутробной жизни. Период интенсивного роста ЗЧС приходится на возраст 6 лет, когда формируется постоянный прикус за счет прорезывания первых постоянных моляров и резцов. Следующий скачок роста наблюдается в 11–13 лет, а к 18 годам полностью завершается формирование костной ткани.

У крыс появление резцов наблюдали на 8–10 сутки после рождения (ранний молочный период), первый моляр появлялся на 19 день, второй – на 21 день после рождения, третий – на 35–40 день (предпубертатный период). Полный комплект зубов у крыс обычно появляется в полтора месяца, что соответствует возрасту человека 17–21 год (Таблица 8).

Для моделирования ИАГ новорожденным крысам под контролем внутрипузырной манометрии в брюшную полость вводили стерильный объемообразующий коллагеновый филлер в количестве, необходимом для создания заданного уровня ИАД [28].

Таблица 8 — Сопоставление показателей развития ЗЧС у крысы и человека

Периоды жизни	Крыса		Человек	
	Возраст	Появление зубов	Возраст	Появление зубов
Ранний молочный	8–10 дней	резцы	7–8 лет	резцы центральные
Средний молочный	19 дней	1-й моляр	6–7 лет	1-й моляр
Средний-поздний молочный	21 день	2-й моляр, изменение цвета зубов верхней челюсти с белого на светло-желтый	12–14 лет	2-й моляр
Поздний молочный	1 месяц	нижняя челюсть	17 лет	нижняя челюсть
Предпубертатный	35–40 дней	3-й моляр, изменение цвета зубов верхней челюсти на желто-оранжевый, нижней – на желтый	17–21 лет	3-й моляр
Пубертатный	1,5 месяца	полный комплект зубов	17–21 лет	полный комплект зубов

Для эксперимента было взято 60 новорожденных крыс линии Wistar, которые были разделены на 3 группы: 1 группа (n = 20) – контроль; 2 группа (n = 20) – новорожденные крысы с экспериментальной ИАГ легкой степени (ИАД = 6–13 мм рт. ст.) продолжительностью 10 дней; 3 группа (n = 20) – новорожденные крысы с экспериментальной ИАГ тяжелой степени (ИАД = 14–20 мм рт. ст.) продолжительностью 10 дней [28].

Известно, что повышенное ИАД приводит к системным нарушениям. Одной из первых систем, отвечающей на развитие ИАГ, является сердечно-сосудистая. Так, при повышении ИАД высокое стояние диафрагмы способствует повышению внутригрудного давления (брюшно-грудная трансмиссия). Уменьшение венозного возврата приводит к снижению сердечного выброса и одновременно оказывает прямое воздействие на сократительную способность желудочков. Системное сосудистое сопротивление увеличивается из-за компрессии аорты, системных и легочных сосудов (увеличение постнагрузки). Объем внутривенной нагрузки оценивается с помощью таких параметров, как давление, пульс и изменение ударного объема [185].

Чтобы сделать доказательным наличие причинно-следственной связи между хроническим повреждением почек и патологией ЗЧС, а также уточнить патогенез изменений ее элементов у экспериментальных животных, мы сочли целесообразным наряду с определением биологических маркеров воспаления и гипоксии в сыворотке крови провести морфологическое исследование почек, ВНС и околоушных слюнных желез.

Для оценки результатов исследования в динамике в нем определили две точки: 1-я – 10-е сутки, 2-я – 120-е сутки после создания ИАГ, соответственно.

Через 10 дней после моделирования ИАГ (1-я точка исследования) 30 крысам (по 10 из каждой группы) выполняли забор крови из левого желудочка сердца. Одновременно забирали обе почки: одну для приготовления почечного гомогената, вторую – для морфологического анализа. По истечении операций животных выводили из эксперимента путем декапитации с соблюдением правил эвтаназии согласно требованиям п.12 Хельсинской декларации Всемирной медицинской Ассоциации о гуманном отношении к животным.

Через 120 дней после моделирования ИАГ (2-я точка исследования) также выполняли забор крови из полости левого желудочка сердца, забирали один ВНС, околоушную слюнную железу и обе почки с той же целью, что и в 1-й точке. По истечении всех манипуляций животных выводили из эксперимента прежним способом.

Содержание молекулярных маркеров воспаления определяли в сыворотке крови и почечном гомогенате экспериментальных животных через 10 и 120 суток после моделирования ИАГ (1-я и 2-я точки). Уровни маркеров гипоксии и ангиогенеза – в этих же биологических средах через 10 суток (1-я точка).

Среди провоспалительных цитокинов изучали следующие: IL-18 (interleukin 18 – интерлейкин 18), NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов), MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1).

IL-18 – биомаркер, активируя миграцию моноцитов в очаг воспаления, участвует в формировании моноцитарно-макрофагального инфильтрата, что

является фактором риска персистенции воспаления и переходом его в хроническое [323].

NGAL – белок, экспрессирующийся различными клетками. В ответ на воспаление инициируется активный синтез данного цитокина эпителиальными клетками [292].

MCP-1 – цитокин, регулирующий такие процессы, как адгезия, миграция, активация, удерживание и выживание моноцитов/макрофагов в зоне повреждения. Интеграция моноклеарных клеток в зону ишемии способствует инициации и прогрессированию воспаления. Длительно сохраняющиеся высокие концентрации данного маркера в биологических жидкостях при субклиническом течении патологии указывает на латентное течение хронического воспаления, что зачастую предопределяет неблагоприятный исход заболевания [13].

Среди маркеров гипоксии и ангиогенеза изучали следующие: VEGF-C (vascular endothelial growth factor C – васкулоэндотелиальный фактор роста тип C) и HIF1- α (Hypoxia-inducible factor 1 - alpha – факторы, индуцируемые гипоксией).

VEGF-C – фактор, модулирующий ангиогенез и лимфогенез в норме и патологии. VEGF способствует поддержанию перитубулярного кровотока за счет вазодилатирующего эффекта путем активации эндотелиальной NO-синтазы [47]. VEGF – перспективный ранний маркер гипоксически-ишемического повреждения почек [345].

HIF1- α – плейотропный гетеродимер, регулирующий ангиогенез, эритропоэз, апоптоз и пролиферацию клеток путем изменения экспрессии генов фактора роста эндотелия сосудов, эритропоэтина, гликолитических ферментов. В ответ на гипоксию активируются различные пути регуляции, включая в первую очередь активацию HIF1- α , который регулирует метаболизм и жизненный цикл клетки [345].

3.2. Маркеры воспаления, гипоксии в сыворотке крови крыс и почечном гомогенате при экспериментальной интраабдоминальной гипертензии

3.2.1. Биомаркеры воспаления, гипоксии и ангиогенеза в сыворотке крови и почечном гомогенате у крыс через 10 дней от воспроизведения ИАГ

Результаты определения биомаркеров воспаления, гипоксии и ангиогенеза (MCP-1, IL-18, NGAL, VEGF) в сыворотке крови и почечном гомогенате у крыс в 1-й точке исследования (через 10 дней от начала моделирования ИАГ) представлены в Таблице 9 и на Рисунке 8. При этом на рисунке показаны проценты отклонения значений показателей в экспериментальных группах от контроля.

Как следует из Таблицы 9 и Рисунка 8, содержание маркеров воспаления MCP-1 и IL-18 в сыворотке крови в экспериментальных группах 2 и 3, по сравнению с группой контроля, было статистически значимо повышено ($p < 0,05$) при отсутствии значимых различий между значениями показателей в группах с легкой и тяжелой ИАГ ($p > 0,05$). Содержание маркера NGAL статистически значимо было выше группы контроля только в группе с ИАГ тяжелой степени ($p = 0,013$). При прочих попарных сравнениях уровня данного маркера статистически значимых различий выявлено не было. Аналогичные изменения среди тестированных цитокинов наблюдались в почечном гомогенате, однако при сравнениях удалось выявить различия и в содержании NGAL при сравнении группы контроля с группами 1 и 2 ($p < 0,01$). На Рисунке 8 видно, что в крови и почечной ткани все три маркера воспаления имели примерно одинаковые тенденции отклонения от контроля. Во всех случаях в наибольшей степени изменялся уровень NGAL, причем если в сыворотке крови уровень в группах с ИАГ повышался от 3,53 до 3,72 раз, то в почечном гомогенате уровень данного маркера возрастал до 25 раз. Из прочих маркеров в сыворотке крови наибольшая степень отклонений была присуща уровню IL-18 (в 3,23 и 3,36 раз, соответственно в группах животных с ИАГ разной степени тяжести в сравнении с группой контроля), а в почечном гомогенате — MCP-1 (в 3,41 и 7,48 раз, соответственно).

Таблица 9 – Оценка биомаркеров воспаления, гипоксии и ангиогенеза у крыс на 10-й день от воспроизведения ИАГ

Группы Биомаркеры	Медиана [Q1; Q3]			Уровень значимости попарных сравнений		
	1-я группа Контроль (n=20)	2-я группа ИАГ легкой степени (n=20)	3-я группа ИАГ тяжелой степени (n=20)	p1	p2	p3
Сыворотка крови						
МСР-1, пг/мл	0,86 [0,54; 1,31]	2,74 [1,41; 5,19]	2,84 [1,36; 7,30]	0,015*	0,002*	1,000
IL-18, пг/мл	0,47 [0,30; 0,54]	1,52 [1,38; 2,30]	1,58 [1,38; 2,27]	0,001*	<0,001*	1,000
NGAL, нг/мл	0,88 [0,27; 1,93]	3,11 [1,39; 82,51]	3,27 [1,60; 86,15]	0,081	0,013*	1,000
HIF1- α , нг/мл	3,43 [2,83; 4,41]	1,49 [0,69; 3,52]	2,53 [2,03; 10,15]	1,000	1,000	1,000
VEGF, пг/мл	65,5 [53,63; 75,75]	84,00 [62,25; 222,86]	62,00 [50,00; 71,41]	1,000	1,000	1,000
Почечный гомогенат						
МСР-1, пг/мл	0,46 [0,41; 0,51]	1,57 [1,44; 3,28]	3,44 [2,41; 3,55]	0,004*	<0,001*	0,643
IL-18, пг/мл	0,60 [0,51; 0,71]	1,69 [1,44; 2,81]	3,49 [2,58; 3,61]	0,008*	<0,001*	0,299
NGAL, нг/мл	0,83 [0,72; 3,11]	20,92 [12,61; 26,16]	19,65 [9,60; 52,64]	<0,001*	0,002*	1,000
HIF1- α , нг/мл	11,1 [6,78; 12,76]	13,50 [13,13; 15,48]	27,55 [17,86; 111,00]	0,131	<0,001*	0,043*
VEGF, пг/мл	125,35 [51,68; 161,75]	268,50 [234,50; 316,75]	199,15 [183,75; 292,50]	<0,001*	0,013*	0,720

Примечание: n – число животных в группе, p₁ – значимость различий данных в группах 1 и 2; p₂ – значимость различий данных в группах 1 и 3; p₃ – значимость различий данных в группах 2 и 3; * – статистически значимые различия

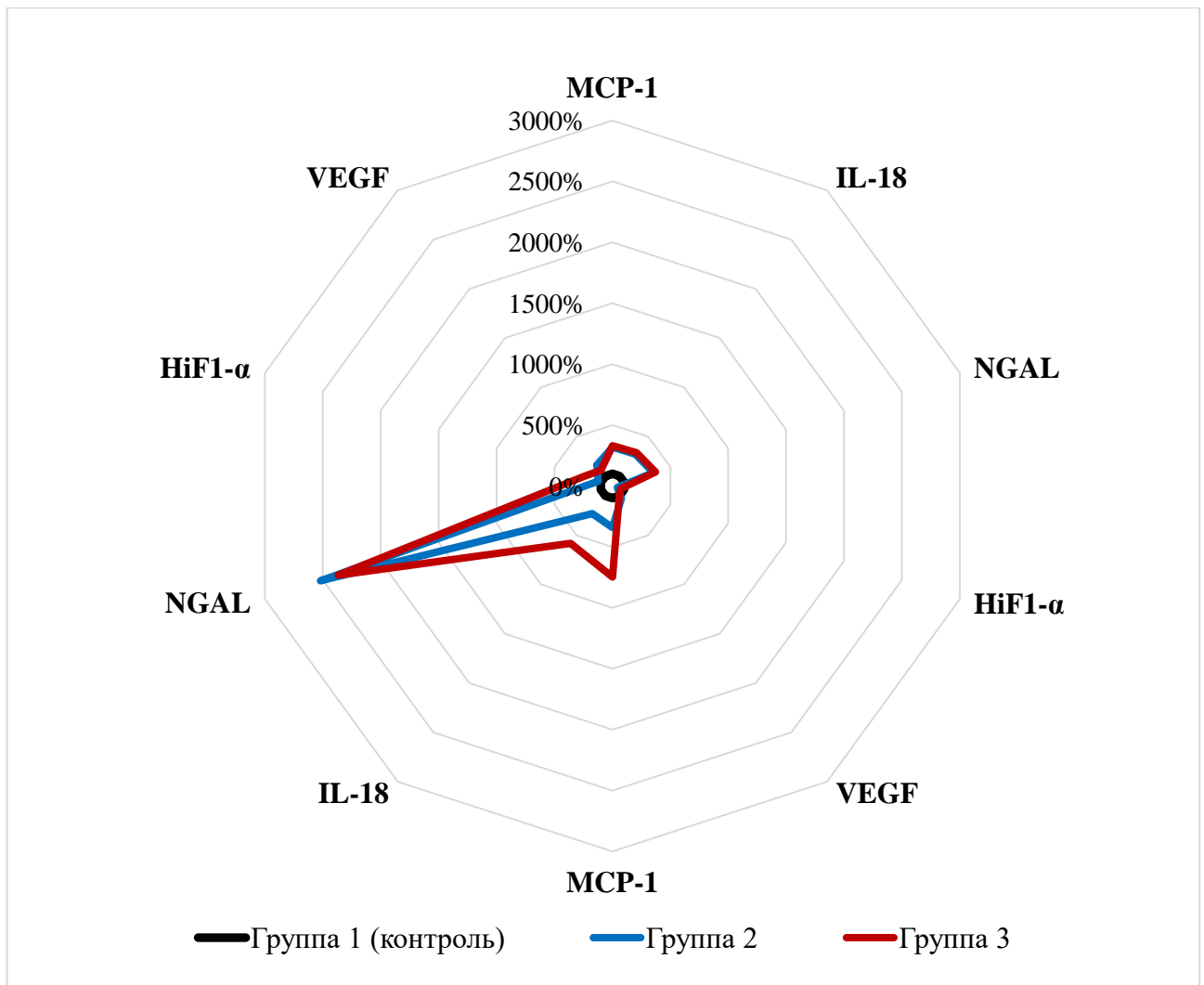


Рисунок 8 – Относительное отклонение маркеров воспаления, гипоксии и ангиогенеза на 10-е сутки экспериментальной ИАГ разной степени тяжести в крови и почечной ткани от группы контроля

Некоторые отличия, впрочем, одинаковые по тенденциям в сыворотке крови и почечном гомогенате, отмечены у VEGF. Этот фактор роста эндотелия сосудов показывал более значительный рост при легкой степени ИАГ и менее выраженное нарастание при тяжелой степени. Однако в сыворотке крови данные различия не были статистически значимыми.

Схожая картина отмечалась при анализе уровня HiF1-α в сыворотке крови: как при легкой степени ИАГ, так и при тяжелой степени статистически уровень данного маркера значимо не отличался от уровня в группе контроля. В почечном гомогенате отмечалась отличная динамика. Отмечался неуклонный рост содержания данного маркера у животных из групп с ИАГ: несмотря на отсутствие

статистически значимых различий увеличения HiF1- α при легкой степени ИАГ в 1,22 раза, в группе животных с тяжелой ИАГ отмечалось повышение уровня в 2,48 раз ($p < 0,001$).

Довольно много информации для понимания взаимосвязи между указанными показателями дал корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена (r). В Таблице 10 показаны статистически значимые корреляционные связи ($p < 0,05$) между MCP-1, IL-18, NGAL, VEGF и HiF1- α из разных биологических сред.

При сопоставлении уровней провоспалительных цитокинов MCP-1, IL-18, NGAL, полученных одновременно из сыворотки крови и почечного гомогената у новорожденных крыс в 1-й точке исследования (10-е сутки после воспроизведения ИАГ), установлена тесная взаимосвязь между ними.

Таблица 10 — Характеристика связей между маркерами воспаления в сыворотке крови и почечном гомогенате крыс на 10-е сутки после воспроизведения ИАГ

Маркер		Почечный гомогенат				
		MCP-1	IL-18	NGAL	HiF	VEGF
Сыворотка крови	MCP-1	0,578**	0,600**	0,626**	0,590**	0,559**
	IL-18	0,663**	0,690**	0,581**	0,691**	0,709**
	NGAL	0,351	0,529**	0,514**	0,524**	0,429*
	HiF1- α	-0,167	-0,113	-0,110	0,016	-0,069
	VEGF	-0,042	0,043	0,002	-0,151	0,148

Примечание: * — статистически значимая связь ($p < 0,05$); ** — статистически значимая связь ($p < 0,01$)

Как следует из Таблицы 10, MCP-1 и IL-18 в сыворотке крови преимущественно имели статистически значимую прямую связь средней силы со всеми маркерами в почечном гомогенате (коэффициент корреляции Спирмена находился в диапазоне от 0,559 до 0,691, $p < 0,01$), за исключением пары IL-18 в сыворотке крови и VEGF в почечном гомогенате, где удалось выявить сильную связь ($r = 0,709$, $p < 0,001$). Для хемокина NGAL также была выявлена статистически значимая прямая связь, но чуть меньшей силы (коэффициент корреляции Спирмена находился в диапазоне от 0,429 до 0,529, $p < 0,05$) со всеми маркерами в почечном

гомогенате, за исключением MCP-1, связь NGAL с которым не была статистически значимой.

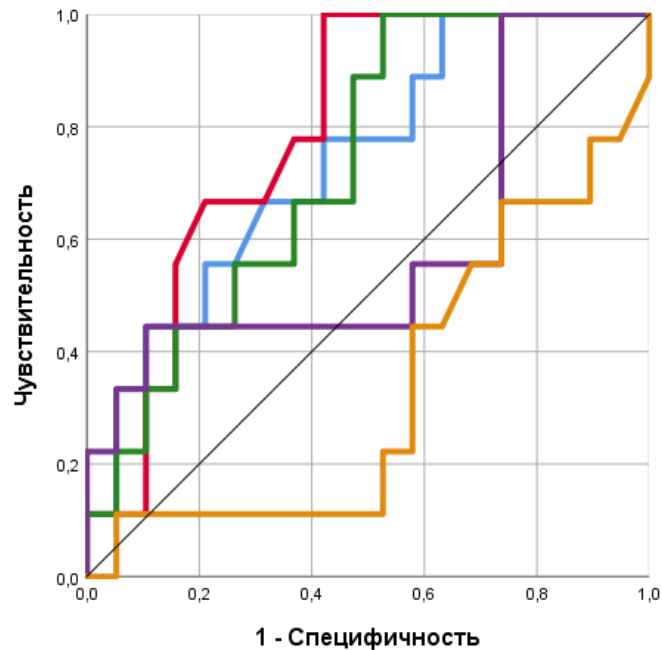
Для фактора ангиогенеза VEGF и фракции HIF1- α в сыворотке крови не удалось выявить статистически значимой связи ни с одним маркером в почечном гомогенате. Этот результат показывает, что использовать VEGF и HIF1- α крови в качестве биомаркера патологии почек, по крайней мере, на этапе острого воспаления нецелесообразно.

Таким образом, на 1-м этапе эксперимента (1-я точка) были выявлены связи между изменениями биомаркеров воспаления и гипоксии (но не ангиогенеза) в сыворотке крови и всех изученных маркеров в почечном гомогенате, что являлось признаком развития острого повреждения почек.

С этой точки зрения целесообразно было выбрать наиболее информативные показатели, в первую очередь, сыворотки крови, которые можно было использовать в качестве маркеров ИАГ. Для выполнения этой задачи был проведен ROC-анализ, который заключался в построении ROC-кривых для каждого из изученных признаков (Рисунок 9). ROC-кривые отражали соотношение чувствительности и специфичности каждого маркера в форме линейной регрессии. Количественным выражением этого соотношения служит площадь под ROC-кривой (AUC), рассчитываемая специальной статистической программой в рамках программного пакета SPSS. Максимальное значение AUC равно 1,0. Принято считать, если AUC имеет величину от 0,7 до 0,8, параметр можно оценивать как полностью соответствующий задачам тестирования, то есть вполне диагностически или прогностически значимый, при величине от 0,8 до 0,9 – параметр обладает очень хорошей диагностической значимостью, при величине выше 0,9 – значимость практически абсолютная [218].

Как показывает анализ ROC-кривых, необходимой диагностической значимостью обладают только маркеры воспаления (MCP-1, IL-18, NGAL), для которых величины AUC были выше 0,7. Для прочих показателей (VEGF и HIF1- α) величины AUC составляли менее 0,6, что не позволило сделать вывод о диагностической значимости данных показателей.

Площадь под кривой (AUC) для MCP-1 составляла 0,740 с 95% ДИ: 0,548–0,931. Пороговое значение в сыворотке крови в соответствии с индексом Юдена было определено на уровне 1,03 пг/мл, при котором чувствительность и специфичность были равны 100,0% и 36,8%, соответственно.



- ROC-кривая MCP-1, AUC = 0,740
- ROC-кривая IL-18, AUC = 0,789
- ROC-кривая NGAL, AUC = 0,731
- ROC-кривая VEGF, AUC = 0,333
- ROC-кривая HiF1-α, AUC = 0,591

Рисунок 9 – ROC-кривые диагностической значимости маркеров воспаления, гипоксии, ангиогенеза при экспериментальном воспроизведении ИАГ

В соответствии с построенной ROC-кривой, площадь под кривой (AUC) для IL-18 составляла 0,789 с 95% ДИ: 0,623–0,956. Пороговое значение было равно 1,2 пг/мл, при котором чувствительность и специфичность были равны 100,0% и 67,9%, соответственно.

Значение AUC для NGAL составляло 0,731 с 95% ДИ: 0,544–0,918. Пороговое значение в точке отсечения было определено на уровне 1,29 нг/мл. Чувствительность при данном уровне составляла 100,0%, специфичность – 47,4%.

Учитывая закономерный переход острого повреждения почек в хроническое на фоне длительной ИАГ, целесообразно было оценить характер изменения маркеров воспаления в сыворотке крови через 120 суток от начала эксперимента.

3.2.2. Биомаркеры воспаления, гипоксии и ангиогенеза в сыворотке крови и почечном гомогенате у крыс через 120 дней от воспроизведения ИАГ

В качестве маркеров запуска хронического патологического процесса в почках в данном случае использовались уровни провоспалительных цитокинов MCP-1, IL-18, NGAL. Результаты их определения в сыворотке крови и почечном гомогенате представлены в Таблице 11 и на Рисунке 10.

Таблица 11 – Оценка биомаркеров воспаления у крыс на 120-й день после воспроизведения ИАГ

Биомаркеры \ Группы	Медиана [Q1; Q3]			Уровень значимости попарных сравнений		
	1-я группа Контроль (n=20)	2-я группа ИАГ легкой степени (n=20)	3-я группа ИАГ тяжелой степени (n=20)	p1	p2	p3
Сыворотка крови						
MCP-1, пг/мл	0,84 [0,43; 1,45]	2,41 [1,50; 2,84]	3,20 [2,59; 4,15]	0,063	<0,001*	0,101
IL-18, пг/мл	1,35 [1,20; 1,54]	2,33 [2,26; 3,51]	2,27 [1,70; 3,60]	0,004*	0,020*	1,000
NGAL, нг/мл	14,61 [10,78; 17,70]	123,60 [101,73; 159,49]	87,68 [78,20; 119,55]	<0,001*	0,009*	0,860
Почечный гомогенат						
MCP-1, пг/мл	0,94 [0,63; 1,10]	2,16 [1,74; 3,87]	6,93 [2,81; 12,07]	0,010*	<0,001*	0,447
IL-18, пг/мл	3,61 [1,62; 5,50]	5,28 [3,61; 9,20]	9,03 [6,84; 14,07]	0,337	0,002*	0,126
NGAL, нг/мл	3,63 [2,32; 6,05]	44,16 [15,59; 64,91]	23,80 [20,08; 38,41]	<0,001*	0,004*	1,000

Примечание: n – число животных в группе, p1 – значимость различий данных в группах 1 и 2; p2 – значимость различий данных в группах 1 и 3; p3 – значимость различий данных в группах 2 и 3; * – статистически значимые различия

Характер изменения содержания MCP-1, IL-18, и NGAL в сыворотке крови и почечной ткани при переходе в хроническую фазу экспериментальной ИАГ был различным в группах 2 и 3 по сравнению с группой контроля (1).

MCP-1 в сыворотке крови имел нарастающие тенденции при переходе от контроля к легкой степени и к тяжелой степени ИАГ, но из-за выраженного разброса данных эти изменения имели статистически значимые различия с группой контроля только при тяжелой форме ИАГ ($p < 0,001$). Аналогичный характер носили изменения уровня данного хемокина в почечном гомогенате: статистически значимыми различия были только между группой животных с тяжелой формой ИАГ и группой контроля ($p < 0,001$).

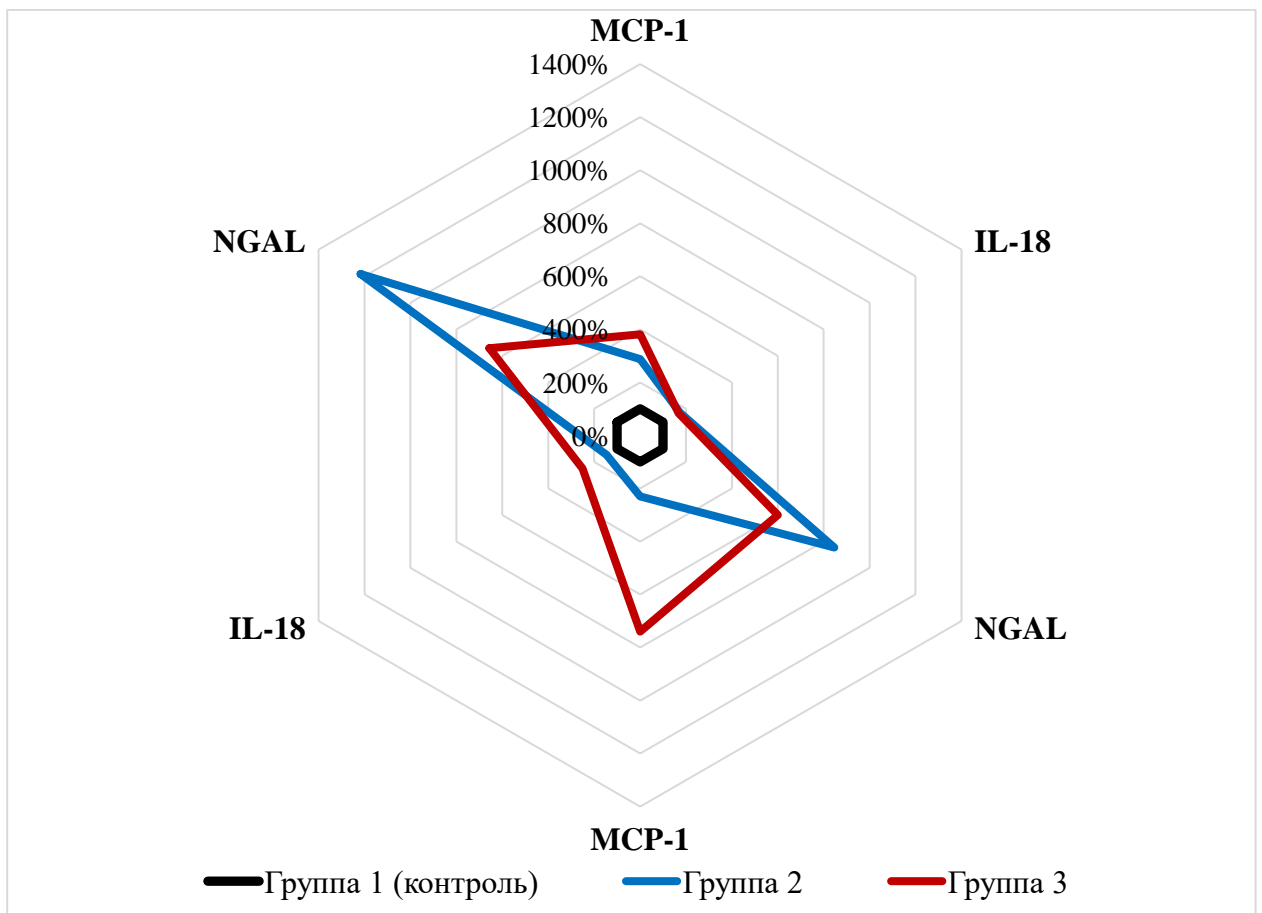


Рисунок 10 – Относительное отклонение маркеров воспаления, гипоксии и ангиогенеза на 120-е сутки экспериментальной ИАГ разной степени тяжести в крови и почечной ткани от группы контроля

Повышение уровня IL-18 в сыворотке крови при любой степени экспериментальной ИАГ, по сравнению с контролем, носило статистически

значимый характер ($p < 0,05$). В почечной ткани достоверность различий с контролем была отмечена только для ИАГ тяжелой степени ($p = 0,002$).

Уровень NGAL в наибольшей степени повышался в группе животных с легкой ИАГ и снижался в группе с тяжелой ИАГ, в сравнении с группой контроля, как в сыворотке крови, так и в почечной ткани ($p < 0,01$), однако в обоих сравнениях не различался между группами животных с ИАГ ($p > 0,05$).

NGAL как липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, более активно реагировал своим представительством как в сыворотке крови, так и в почечной ткани на легкую степень экспериментальной ИАГ (повышением в 9,3 и в 12,9 раз по сравнению с контролем, соответственно). При тяжелой ИАГ уровень NGAL оставался повышенным, но в меньшей степени – в 7,4 и в 9,2 раз, соответственно.

Чтобы еще в большей степени прояснить взаимоотношения между апробированными выше медиаторами воспаления, был проведен корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Спирмена (r) и оценкой его статистической значимости (Таблица 12). Результаты корреляционного анализа по достоверным корреляциям между показателями через 120 суток после воспроизведения экспериментальной ИАГ показаны на Рисунке 10.

Таблица 12 – Характеристика связей между маркерами воспаления в сыворотке крови и почечном гомогенате крыс на 120-е сутки после воспроизведения ИАГ

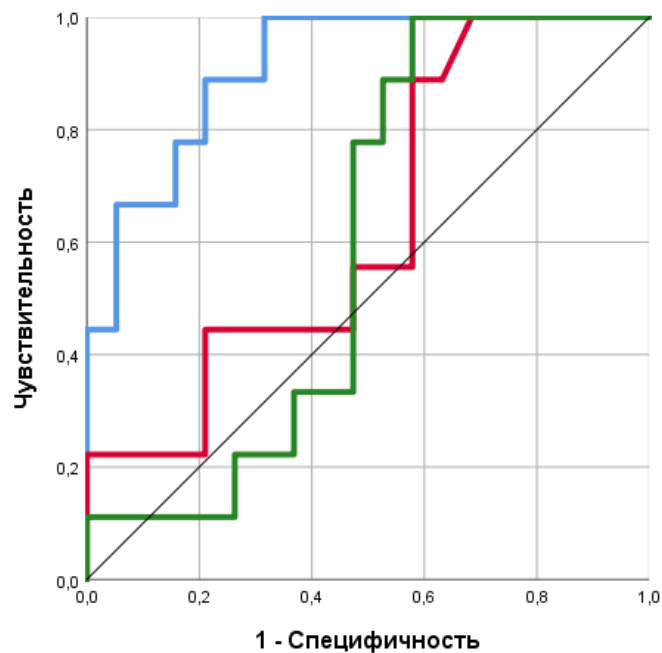
Маркер		Почечный гомогенат		
		МСП-1	IL-18	NGAL
Сыворотка крови	МСП-1	0,560**	0,686**	0,589**
	IL-18	0,396*	0,238	0,400*
	NGAL	0,566**	0,295	0,732**

Примечание: * – статистически значимая связь ($p < 0,05$); ** – статистически значимая связь ($p < 0,01$)

Как и в случае анализа на 10-е сутки экспериментальной ИАГ, на 120-е сутки МСП-1 в сыворотке крови имел статистически значимую прямую связь средней силы со всеми маркерами в почечной ткани животных ($p < 0,01$). IL-18 и NGAL в сыворотке крови также имели статистически значимую связь с МСП-1 ($r = 0,396$ и

$r=0,566$, соответственно) и NGAL ($r=0,400$ и $r=0,732$, соответственно) в почечном гомогенате, однако их связь с IL-18 в почечной ткани не имела статистической значимости ($p>0,05$). Выявленные связи позволяют говорить о комплексном провоспалительном воздействии данных маркеров в условиях эксперимента не только в остром периоде, но и при переходе к хроническому течению.

Чтобы подтвердить этот вывод, был проведен ROC-анализ (Рисунок 11).



- ROC-кривая MCP-1, AUC = 0,912
- ROC-кривая IL-18, AUC = 0,635
- ROC-кривая NGAL, AUC = 0,596

Рисунок 11 – ROC-кривые диагностической значимости маркеров воспаления, гипоксии, ангиогенеза при экспериментальном воспроизведении ИАГ

Как показывают результаты построения ROC-кривых, чрезвычайно высокой диагностической значимостью в сыворотке крови в условиях хронической фазы экспериментальной ИАГ обладает только один показатель – MCP-1, площадь под ROC-кривой у которого составляет 0,912 с 95% ДИ 0,808–1,000 (пороговое значение в соответствии с индексом Юдена было равно 1,91 пг/мл, при котором чувствительность и специфичность составляли 100,0% и 68,4%, соответственно).

Для прочих показателей (IL-18 и NGAL) AUC был ниже 0,7, следовательно, данные маркеры не обладали достаточной диагностической значимостью.

Если учесть, что при болезнях почек MCP-1 по механизму своего действия способствует вовлечению в воспалительный процесс моноцитов/макрофагов [19, 186], IL-18 участвует в активации лимфоцитов врожденного иммунитета [78, 192], а NGAL связан с активностью нейтрофильных гранулоцитов [88], то можно полагать следующее: при остром процессе, связанном с поражением почек, в равной степени задействованы все три клеточные категории врожденного иммунитета, о чем свидетельствуют ROC-анализ на 10-е сутки эксперимента (Рисунок 9). В последнем случае (Рисунок 11) – на 120-е сутки – диагностически значима только ROC-кривая для MCP-1, что позволяет предположить смещение акцента в развитии врожденного иммунитета при хроническом процессе в сторону ведущей роли макрофагальной системы.

3.3. Морфологические изменения почек крыс в динамике экспериментальной интраабдоминальной гипертензии

Полученные данные относительно характера изменения биомаркеров воспаления и гипоксии в биологических средах экспериментальных животных в зависимости от степени ИАГ подтверждены результатами морфологического исследования почек.

3.3.1. Морфологические изменения почек крыс на 10-е сутки ИАГ

В биоптатах почек 1-й группы наблюдалось: нормальное гистологическое строение коркового и мозгового вещества, правильно сформированные структуры нефрона, группы мелких недифференцированных канальцев на границе коркового и мозгового слоев (Рисунок 12а).

Во 2-й группе минимально выраженная гидропия нефроцитов проксимальных и дистальных извитых канальцев (по типу «кружевных» вакуолей

в цитоплазме клеток) представлена в каждом третьем биоптате. Изменения носили фокальный характер (Рисунок 12б).

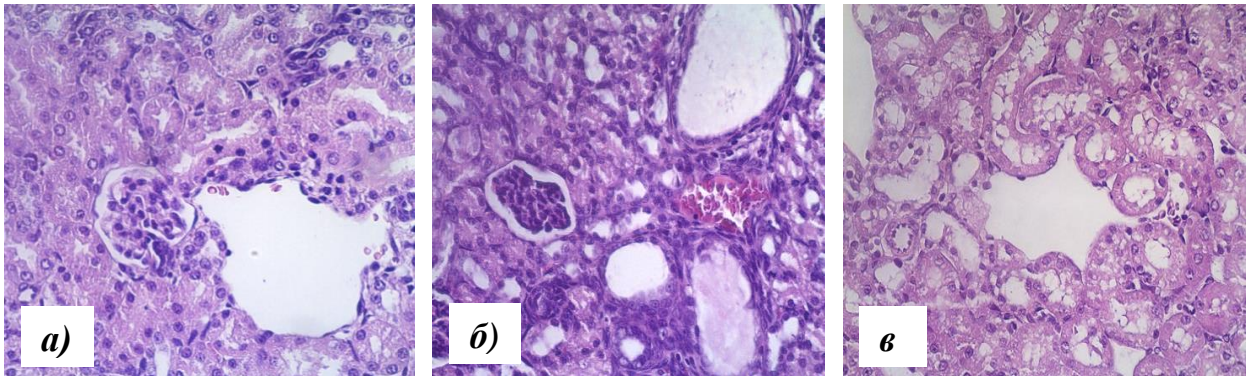


Рисунок 12 – Морфологические препараты почек: а) нормальное строение почки у крысы; б) минимально выраженная гидропия, канальцевые кисты; в) крупные вакуоли в апикальной части нефроцитов. Окраска гематоксилин-эозином х400

В 3-й группе дилатация и зияние просвета вен на границе коркового и мозгового слоев установлены в 9 биоптатах из 10. Проксимальные и дистальные извитые канальцы имели «рваный» вид за счет выраженной вакуолизации, вплоть до полной обструкции их просвета. Аналогичные изменения присутствовали в канальцах мозгового слоя и регистрировались с той же частотой, что и дисциркуляторные нарушения. В нескольких биоптатах крупные вакуоли располагались в апикальной части нефроцитов, создавая эффект расширенного просвета (феномен «псевдодилатации» канальцев) (Рисунок 12в). В одном из образцов в просветах единичных проксимальных и дистальных извитых канальцев присутствовали гиалиновые цилиндры – белковые слепки, в другом – многочисленные кровоизлияния.

Таким образом, характер и выраженность морфологических признаков повреждения нефроцитов были связаны с тяжестью ИАГ, сопровождались изменениями молекулярных маркеров биологических сред и подтверждали развитие острого повреждения почек.

3.3.2. Морфологические изменения почек крыс на 120-е сутки ИАГ

В биоптатах почек 1-й группы патологических изменений в строении коркового и мозгового вещества выявлено не было, но в одном случае имелись признаки слабо выраженного периваскулярного склероза (Рисунок 13а).

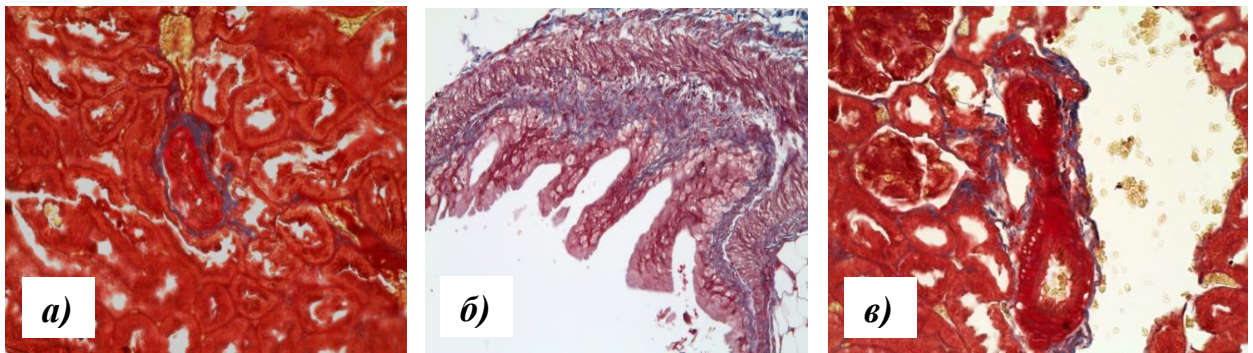


Рисунок 13 – Морфологические препараты почек: а) единичные пучки коллагеновых волокон; б) гидропия уротелия, единичные коллагеновые волокна; в) расширение вены и единичные пучки коллагеновых волокон в корковом слое. Окраска по Массону (а, в)х400, окраска гематоксилин-эозином (б)х400

Во 2-й группе выраженная вакуолизация эпителия проксимальных и дистальных канальцев, вплоть до формирования крупных вакуолей в апикальной части нефроцитов, расширение просветов вен коркового слоя, канальцев мозгового слоя наблюдались в каждом втором биоптате. В пиелoureтеральном сегменте установлена очаговая гидропия уротелия с наличием единичных коллагеновых волокон в подслизистом слое (Рисунок 13б).

В 3-й группе в 90% случаев определялась выраженная гидропия эпителия проксимальных и дистальных извитых канальцев с развитием баллонной дегенерации. Зияние просветов канальцев мозгового слоя и паретически расширенных вен, а также выраженный периваскулярный склероз регистрировались во всех биоптатах (Рисунок 13в).

Был проведен сравнительный статистический анализ морфологических изменений препаратов почек всех групп с расчетом точного критерия Фишера по следующим признакам: наличие гидропии эпителия канальцев, дисциркуляторных нарушений, периваскулярного склероза (Таблица 13).

Как следует из таблицы, полученные данные в полной мере подтвердили сделанные наблюдения. На 10-е сутки легкая степень ИАГ статистически значимо проявлялась только дисциркуляторными изменениями ($p=0,033$), а тяжелая степень – гидропией эпителия ($p<0,001$), дисциркуляторными изменениями ($p<0,001$), периваскулярным склерозом ($p=0,001$). На 120-е сутки эксперимента – гидропия эпителия при легкой степени ИАГ, также наблюдались дисциркуляторные изменения ($p=0,033$). При тяжелой степени ИАГ все три признака были выражены с преобладающей частотой ($p<0,001$), что подтверждает и морфологический анализ.

Таблица 13 – Морфологические изменения в почках у крыс в динамике

Изменения \ Группы	Группа 1 Контроль (n=10), n (%)	Группа 2 ИАГ легкой степени (n=10), n (%)	Группа 3 ИАГ тяжелой степени (n=10), n (%)	Уровень значимости точного критерия Фишера	
				p ₁	p ₂
1-я точка исследования					
Гидропия эпителия	—	3 (30,0%)	9 (90,0%)	0,211	<0,001*
Дисциркуляторные нарушения	—	5 (50,0%)	9 (90,0%)	0,033*	<0,001*
Периваскулярный склероз	—	4 (40,0%)	8 (80,0%)	0,087	0,001*
2-я точка исследования					
Гидропия эпителия	—	4 (40,0%)	9 (90,0%)	0,087	<0,001*
Дисциркуляторные нарушения	—	5 (50,0%)	10 (100,0%)	0,033*	<0,001*
Периваскулярный склероз	1 (10,0%)	6 (60,0%)	10 (100,0%)	0,057	<0,001*

Примечание: p₁ – значимость различий данных в группе ИАГ легкой степени и в контроле; p₂ – значимость различий данных в группе ИАГ тяжелой степени и в контроле; * – статистически значимые различия

Так как почки являются полифункциональным органом, их поражение, в частности гипоксического генеза, неизбежно приводит к ряду системных изменений. Не исключением является ЗЧС, патология которой, особенно при участии инфекционного фактора, зачастую предопределяет исход хронического повреждения почек. Поэтому в клинической практике крайне важно прогнозировать развитие заболеваний полости рта и регистрировать их субклинические проявления на этапе диагностики и лечения заболеваний почек,

особенно у детей. Учитывая это, мы считали важным уточнить механизм повреждения элементов ЗЧС на фоне хронического повреждения почек в эксперименте.

3.4. Отдаленные морфологические изменения зубочелюстной системы крыс

3.4.1. Морфологические изменения слюнных желез у крыс после экспериментальной интраабдоминальной гипертензии

Морфологическое исследование слюнных желез у крыс проводили через 120 суток после моделирования ИАГ (2-я точка), что объясняется формированием к этому времени полного комплекта зубов и созреванием всех элементов ЗЧС.

Анализ морфологического строения слюнных желез смешанного типа в 1-й группе показал, что последние были представлены альвеолярными концевыми отделами с признаками белково-синтетической активности (белковый тип). Визуализировались выводные протоки, окруженные тонкой соединительнотканной прослойкой, в трех случаях – белковые полулуния (Рисунок 14) [28].

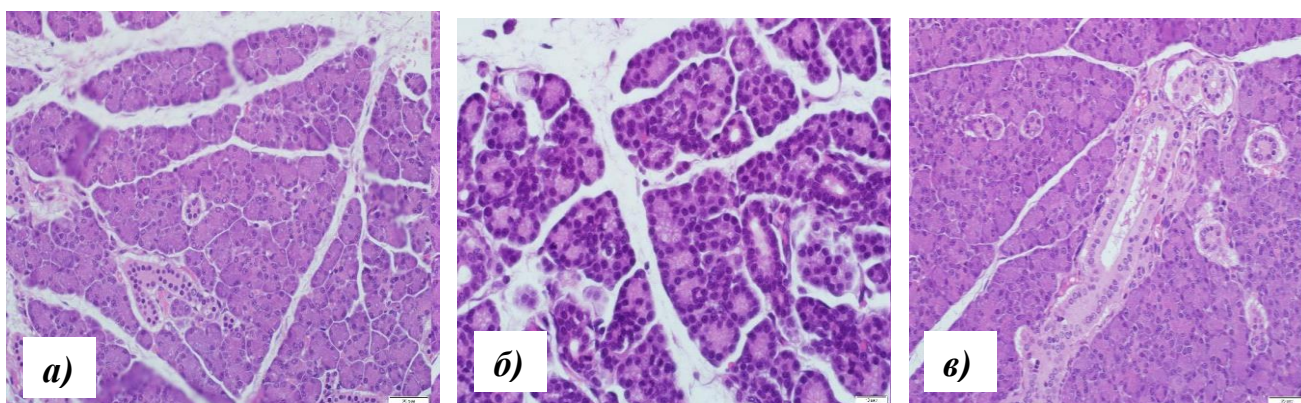


Рисунок 14 – Морфологические препараты слюнных желез крыс: а), б), в) нормальное строение альвеолярных и протоковых структур. Окраска гематоксилин-эозином, х400

Во 2-й группе строение слюнных желез не отличалось от 1-й группы.

В 3-й группе большинство крыс (n=8) были с признаками сиаладенита. Строма (преимущественно перидуктальная) массивно инфильтрирована лимфоцитами, макрофагами и плазматическими клетками (Рисунок 15 а, б). В регионарных лимфатических узлах выявлены признаки гиперплазии лимфоидной ткани (Рисунок 15в). У двух крыс патологии не выявлено [28].

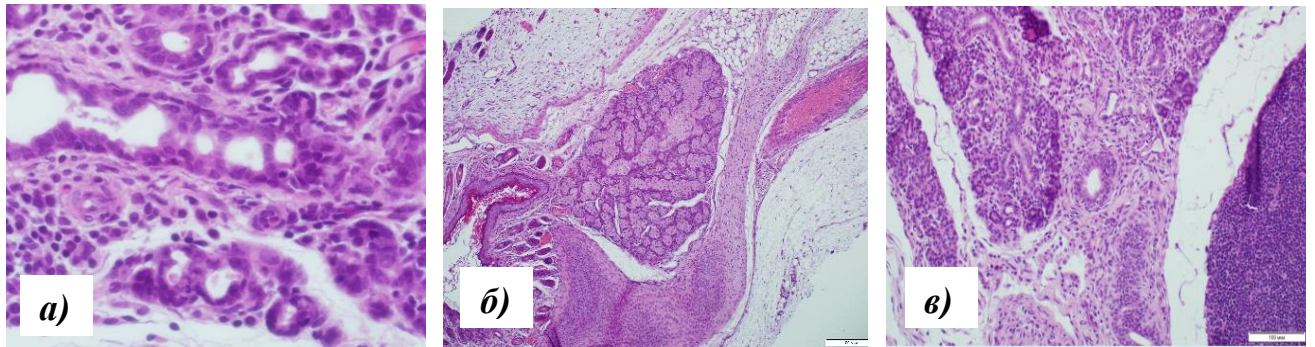


Рисунок 15 – Морфологические препараты слюнных желез крыс: а, б) сиаладенит с инфильтрацией макрофагами и лимфоцитами и периальвеолярным и перидуктальным склерозом; в) гиперплазия лимфоидной ткани в регионарных лимфатических узлах. Окраска гематоксилин-эозин, х600

Проведен сравнительный анализ морфологических изменений образцов слюнных желез всех групп по следующим признакам: наличие воспаления, дисциркуляторных нарушений, гиперплазии лимфоидно-макрофагальной ткани. Данные представлены в Таблице 14.

Выявлено, что продолжительная гипоксия, связанная с тяжелой ИАГ, вызывала патологические изменения не только в почках, приводя к формированию хронического повреждения последних, но и в структуре слюнных желез крыс, в том числе с участием макрофагальной системы, как было предположено нами ранее, хотя в 1-й и 2-й группах подобные изменения отсутствовали.

Интересно, что лимфоидно-макрофагальная инфильтрация, зарегистрированная в ткани слюнных желез, отсутствовала в почках при тяжелой ИАГ, что подтверждают в этом случае как морфологические исследования почек, так и снижение МСР-1 в почечном гомогенате.

Таблица 14 – Морфологические изменения в слюнных железах у крыс на 120-е сутки ИАГ (n=30)

Изменения \ Группы	Группа 1 Контроль (n=10), n (%)	Группа 2 ИАГ легкой степени (n=10), n (%)	Группа 3 ИАГ тяжелой степени (n=10), n (%)	Уровень значимости точного критерия Фишера	
				p ₁	p ₂
Наличие воспаления	—	—	8 (80,0 %)	—	0,001*
Дисциркуляторные нарушения	—	—	10 (100,0 %)	—	<0,001*
Дегенерация костного мозга	—	—	—	—	—
Гиперплазия лимфоидной ткани	—	—	10 (100,0 %)	—	<0,001*

Примечание: p₁ – значимость различий данных в группе ИАГ легкой степени и в контроле; p₂ – значимость различий данных в группе ИАГ тяжелой степени и в контроле; * – статистически значимые различия

3.4.2. Морфологические изменения височно-нижнечелюстного сустава у крыс после экспериментальной интраабдоминальной гипертензии

Морфологическое исследование височно-нижнечелюстных суставов у крыс также проводили через 120 суток после создания ИАГ (2-я точка), что обосновано полным формированием всех структур ЗЧС в этом возрастном периоде.

Анализ морфологического строения ВНЧС (Рисунок 16) в 1-й группе показал, что у здоровых крыс поверхность головки мышелка и суставной ямки покрыты гиалиновой хрящевой тканью равномерной толщины. Суставной хрящ не имел надхрящницы и был представлен тремя зонами: поверхностной, промежуточной и базальной. В поверхностной зоне располагались мелкие, уплощенные, малоспециализированные хондроциты, длинная ось которых направлена вдоль поверхности хряща. В промежуточной зоне – округлые, зрелые хондроциты образовывали изогенные группы, количество которых увеличивалось по направлению к костной ткани. Базальная зона была разделена базофильной линией на два равномерных слоя: некальцинированный и кальцинированный. За гиалиновым хрящом располагалась костная ткань, образованная костными балками, в которых было большое количество полнокровных сосудов.

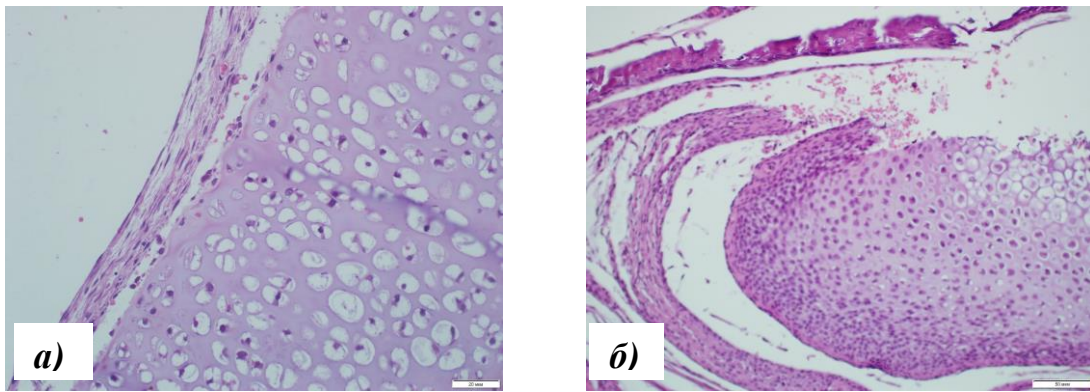


Рисунок 16 – Морфологические препараты строения ВНЧС у крыс: а) умеренная лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация синовиальных оболочек; б) выраженная лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация синовиальных оболочек. Окраска гематоксилин-эозином х40

Синовиальные оболочки имели фиброзный тип строения и покрывали гиалиновый хрящ. Оболочки построены из синовиоцитов, располагающихся на фиброзной ткани, представленной фибробластическими элементами и экстрацеллюлярным матриксом, содержащим кровеносные сосуды капиллярного типа, лимфатические капилляры и нервные окончания. В биоптатах также присутствовали костная и костномозговая ткань [28].

Во 2-й группе синовиальные оболочки, покрывающие гиалиновый хрящ, были умеренно или незначительно инфильтрированы лимфоцитами, макрофагами и плазматическими клетками. Отмечалось очаговое слущивание синовиоцитов с их гиперплазией, но с сохранением фиброзного типа строения (Рисунок 16а). В двух случаях воспалительные изменения были выражены сильнее, что указывало на развитие синовита умеренной степени активности, в семи – низкой степени активности. Костная и костномозговая ткань не изменены [28].

В 3-й группе синовиальные оболочки значительно инфильтрированы лимфоцитами, макрофагами и плазматическими клетками (Рисунок 16б). Воспалительный инфильтрат у трех животных распространялся на хрящевую ткань с развитием участков лизиса. Регистрировалось очаговое слущивание синовиоцитов и их гиперплазия. Установлено распространение воспалительного инфильтрата на прилежащую жировую ткань, разрушение костной и костномозговой ткани. Таким

образом, у преобладающего числа крыс ($n=9$) наблюдался синовит выраженной степени активности [28].

Проведен сравнительный анализ морфологических изменений образцов ВНЧС всех групп по следующим признакам: наличие воспаления, дисциркуляторных нарушений, дегенерации костного мозга (Таблица 15).

Установлено, что в 3-й группе патологические изменения были выражены во всех структурах височно-нижнечелюстных суставов по сравнению с 1-й и 2-й группами.

Таблица 15 – Морфологические изменения в ВНЧС у крыс на 120-е сутки ИАГ ($n=30$)

Изменения	Группы	Группа 1 Контроль ($n=10$), n (%)	Группа 2 ИАГ легкой степени ($n=10$), n (%)	Группа 3 ИАГ тяжелой степени ($n=10$), n (%)	Уровень значимости точного критерия Фишера	
					p_1	p_2
Наличие воспаления	—	—	9 (90,0 %)	9 (90,0 %)	<0,001*	<0,001*
Дисциркуляторные нарушения	—	—	1 (10,0 %)	9 (90,0 %)	1,000	<0,001*
Дегенерация костного мозга	—	—	—	10 (100,0 %)	—	<0,001*

Примечание: p_1 – значимость различий данных в группе ИАГ легкой степени и в контроле; p_2 – значимость различий данных в группе ИАГ тяжелой степени и в контроле; * – статистически значимые различия

Системный анализ результатов морфологического исследования околоушных слюнных желез и ВНЧС в группах экспериментальных животных в отдаленном периоде (через 120 суток) после перенесенной ИАГ показал, что воспалительные, деструктивные и дисциркуляторные нарушения этих органов и тканей были сопоставимы с морфологическими изменениями в почечной паренхиме и повышением содержания биомаркеров в почечном гомогенате. По всей видимости, длительное повышение уровня ИАД инициировало не только острое повреждение почек (1-я точка) с последующим переходом в хроническое повреждение почек (2-я точка), но и патологические изменения в структуре околоушных слюнных желез и височно-нижнечелюстного сустава [229]. Таким образом, была подтверждена

гипотеза, что тяжесть повреждения ВНЧС и околоушных слюнных желез у крыс зависит от тяжести повреждения почек и степени экспериментальной интраабдоминальной гипертензии, перенесенной в период новорожденности. Данные эксперимента подтвердили необходимость проведения комплексного исследования состояния зубочелюстной системы у детей с хронической болезнью почек различной степени тяжести и длительности.

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И ИСХОДОВ У ДЕТЕЙ С ПОЗИЦИЙ АССОЦИАЦИИ

4.1. Общее состояние и принципы группировки детей с хронической болезнью почек

В ходе клинического этапа обследовано 346 детей в возрасте от 7 до 18 лет ($11,4 \pm 3,8$), среди которых 286 детей с различной стадией хронической болезни почек (ХБП) на фоне врожденной и приобретенной почечной патологии, а 60 человек – здоровые дети без патологии почек, стратифицированные по возрасту и полу. В комплекс обследования входили стандартные клинико-лабораторные исследования, клинические и инструментальные стоматологические исследования, лабораторное определение молекулярных маркеров слюны и математическое моделирование в контексте их влияния на выбор лечебно-диагностической тактики при нарушениях зубочелюстной системы (ЗЧС).

Исходя из стадии ХБП и проводимого лечения, все пациенты были разделены на группы:

- 1 группа (n=205) – дети с врожденными пороками мочевыводящих путей (ВПП МВП), приобретенной патологией почек и ХБП 1–2 степени, получающие медикаментозное лечение;
- 2 группа (n=41) – дети с терминальной стадией ХБП, получающие заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа;
- 3 группа (n=40) – дети после перенесенной трансплантации почки;
- 4 группа – контрольная (n=60) – дети с малой хирургической патологией (паховая, пупочная грыжа, водянка семенного канатика, варикоцеле), стратифицированные по возрасту и полу, не имеющие патологии почек.

Среди всех детей с ХБП 68,1% были с ВПП МВП, которые включали: обструктивные уropатии (41,6%), врожденную некистозную форму дисплазии и/или гипоплазии почек (15,4%), кистозную дисплазию и поликистозную болезнь

почек (4,9%), первичные и вторичные тубулопатии (3,1%), наследственный нефрит, в том числе синдром Альпорта (3,1%) [20].

На долю приобретенной патологии почек приходилось 32,2%. Среди заболеваний почек, ставших причиной развития ХБП, наиболее часто диагностировались тубулоинтерстициальный нефрит и гломерулонефрит. Последний клинически протекал в виде изолированного мочевого и нефротического синдромов.

Таким образом, в структуре причин формирования ХБП обструктивные уropатии занимали первое место (49,3%), второе и третье места (19,2%) разделили некистозная форма дисплазии и гипоплазия почек, и приобретенная патология (гломерулонефрит и тубулоинтерстициальный нефрит).

Коррекция ВПР МВП выполнена всем пациентам в различные сроки от момента постановки диагноза. Сроки и вариант хирургического вмешательства зависел от характера порока, возраста ребенка, функции почек, состояния контрлатеральной почки, ранее проводимого лечения, фазы течения хронического пиелонефрита, сопутствующей патологии, преморбидного фона и других факторов. Лечение гломерулонефрита и тубулоинтерстициального нефрита было медикаментозным.

Дети 1-й группы с ВПР МВП или приобретенной патологией почек и ХБП 1–2 степени получали медикаментозную терапию, схемы и эффективность которой определялась нефрологами. Основные направления данного метода лечения включали: режим, диету, коррекцию артериальной гипертензии, анемии, минеральных нарушений.

Дети 2-й группы были с терминальной стадией ХБП и получали лечение в объеме заместительной почечной терапии, а именно гемодиализа. Сеансы гемодиализации длительностью 4 часа проводились 3 раза в неделю на аппаратах Fresenius 4008 и 5008 и гемодиализаторах FX40, FX60 и FX80 (Fresenius Medical Care, ФРГ) при фиксированной скорости потока диализирующей жидкости 500 мл/мин и постдилюционном направлении введения субституата. У детей с массой тела до 30 кг использовали диализаторы FX 40 при скорости кровотока 200–

300 мл/мин. Степень очищения крови от мочевины оценивали путем расчета фильтрационного клиренса Kt/V . Последний рассчитывается как произведение клиренса диализатора (K мл/мин) на время (t – длительность диализа) к объему распределения мочевины (V). Данный термин является международным обозначением для оценки адекватности гемодиализа.

Детям 3-й группы с терминальной стадией ХБП была выполнена трансплантация донорской почки. Ведение пациентов до, во время и после трансплантации почки осуществляли в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по трансплантации почки, разработанными профессиональной ассоциацией: Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество» (2016). Следует отметить, что в настоящее время «идеальный» и тем более стандартный режим иммуносупрессии после трансплантации почки отсутствует. После оценки иммунологического статуса реципиента и особенностей почечного трансплантата выбирался протокол для реализации «начальной иммуносупрессии» в первые три месяца посттрансплантационного периода. В дальнейшем проводили «поддерживающую иммуносупрессию», которая подразделялась на раннюю (в течение первого года после трансплантации) и позднюю (весь период функционирования трансплантата). В качестве иммуносупрессоров использовали: ингибиторы кальциневрина (циклоспорин), глюкокортикоиды, ингибиторы пролиферативного сигнала, азатиоприн, препараты антител для индукции.

Всем пациентам ($n=346$) проводили стандартный комплекс обследования, который включал: сбор жалоб и анамнеза заболевания, физикальные методы обследования; общий анализ крови (ОАК); биохимический анализ крови; электролитный состав крови; определение цистатина С в сыворотке крови; общий анализ мочи. Дополнительно для оценки функционального состояния почек наряду с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в слюне изучали характер изменения гомоцистеина и эритропоэтина.

Оценка общего состояния и различных органов и систем. Среди пациентов 1-й группы почти треть (33,2%) не предъявляла жалоб. Спектр жалоб у остальных пациентов (66,8%) включал: снижение аппетита, слабость, утомляемость. Половина детей или их родители (49,8%) жаловались на частые инфекционные заболевания, в частности, дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Четверть детей и их представителей (24,4%) указывали на длительное заживление ран кожи и слизистых.

При осмотре детей 1-й группы у 33-х (16,1%) отмечали бледность кожи и слизистых, что являлось отражением анемии. Сухость и шелушение кожных покровов установлено у 32-х пациентов (15,6%), что было несколько выше, чем в группе здоровых детей (4-я группа), у которых данные изменения отмечались в 5,0% случаев. Уровень артериального давления в 86,8% случаев был в пределах нормы, а в 13,2% случаев повышен, что требовало медикаментозной коррекции.

Оценка физического развития позволила установить у большинства детей 1-й группы (89,8%) среднее гармоничное развитие, у 10,2% – ниже среднего.

Дополнительные методы обследования включали: УЗИ органов брюшной полости, почек и мочевого пузыря до и после микции с доплерометрией сосудов почек, а также доплерэхокардиографию (ДЭХКГ).

По данным УЗИ МВП, у 133 детей (64,9%) установлены нормальные размеры, сохранение структуры почек и чашечно-лоханочной системы. У 72 детей (35,1%) отмечали признаки вторичной гипотрофии почки, при этом у 45 из них выявлено расширение полостной системы почек без рентгенологически доказанного нарушения уродинамики.

По данным ДЭХКГ, только в 15,6% случаев регистрировали начальные признаки гипертрофии левых отделов сердца, что свидетельствовало о перегрузке сердца объемом крови на фоне основного заболевания.

Все пациенты или их родители 2-й и 3-й групп (100,0%) предъявляли жалобы на снижение аппетита, слабость, утомляемость, частые инфекционные заболевания, желтушность кожных покровов, кожный зуд, боли в костях, мышцах, тошноту, рвоту, головные боли, шум в ушах, полиурию или олигурию,

полидипсию, отеки, деформацию костно-суставной системы и частые переломы. Родители отмечали отставание в физическом развитии.

У всех пациентов 2-й группы (100,0%) выявлена бледность кожных и слизистых покровов. В 3-й группе данные изменения наблюдали у 34-х детей (85,0%). Сухость и шелушение кожи регистрировали у 34-х детей 2-й и у 27-ми детей 3-й группы (82,9% и 67,5%, соответственно). Уровень артериального давления был повышен у 82,9% детей 2-й и у 75,0% детей 3-й групп.

Оценка физического развития позволила установить у подавляющего количества детей 2-й и 3-й групп (%) задержку физического развития до уровней ниже среднего и низкого.

При проведении УЗИ почек и МВП в динамике (интервал 6 месяцев) установлено, что в 87% случаев отмечалось прогрессирующее уменьшение объема почечной паренхимы при нормальной гемодинамике и отсутствии показаний к хирургическому лечению при различных формах кистозной дисплазии во 2-й и 3-й группах.

При помощи ДЭХКГ диагностированы признаки перегрузки левых отделов сердца в 45% случаев во 2-й и 3-й группах.

Таким образом, с увеличением стадии ХБП клиническая картина изменялась от бессимптомных до выраженных и необратимых системных нарушений.

4.2. Рутинные лабораторные показатели у детей с хронической болезнью почек

При оценке показателей красной крови в общем клиническом анализе (Таблица 16) отмечалось достоверное снижение уровней гемоглобина и эритроцитов (но не гематокрита) во всех группах пациентов с ХБП по отношению к группе контроля. На Рисунке 17 показано относительное отклонение значений в группах ХБП от значения показателя в группе контроля.

Таблица 16 — Сравнительная характеристика показателей красной крови у детей с хроническим поражением почек

Признаки	Медиана [Q1; Q3]				Уровень значимости попарных сравнений		
	Группа 1 ХБП, 1–2 стадия, n = 205	Группа 2 ХБП, терминаль- ная стадия, гемодиализ n = 41	Группа 3 ХБП, через 1 год после трансплан- тации почек n = 40	Группа 4 без болезни почек, n = 60	p ₁	p ₂	p ₃
Эритроциты, x10 ¹² /л	5,0 [4,2; 6,4]	3,2 [3,0; 3,4]	3,5 [3,1; 3,8]	5,1 [4,7; 5,4]	1,000	<0,001*	<0,001*
Гемоглобин, г/л	123,0 [108,0; 135,0]	94,0 [86,0; 104,0]	101,0 [90,0; 109,8]	145,5 [129,5; 153,0]	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Гематокрит, %	33,1 [30,2; 35,7]	27,2 [24,2; 28,4]	27,0 [23,6; 28,4]	35,1 [30,4; 40,0]	1,000	<0,001*	<0,001*

Примечание: n – число детей в группе; p₁ – значимость различий между группами 1 и 4, p₂ – значимость различий между группами 2 и 4, p₃ – значимость различий между группами 3 и 4, * – статистически значимые различия

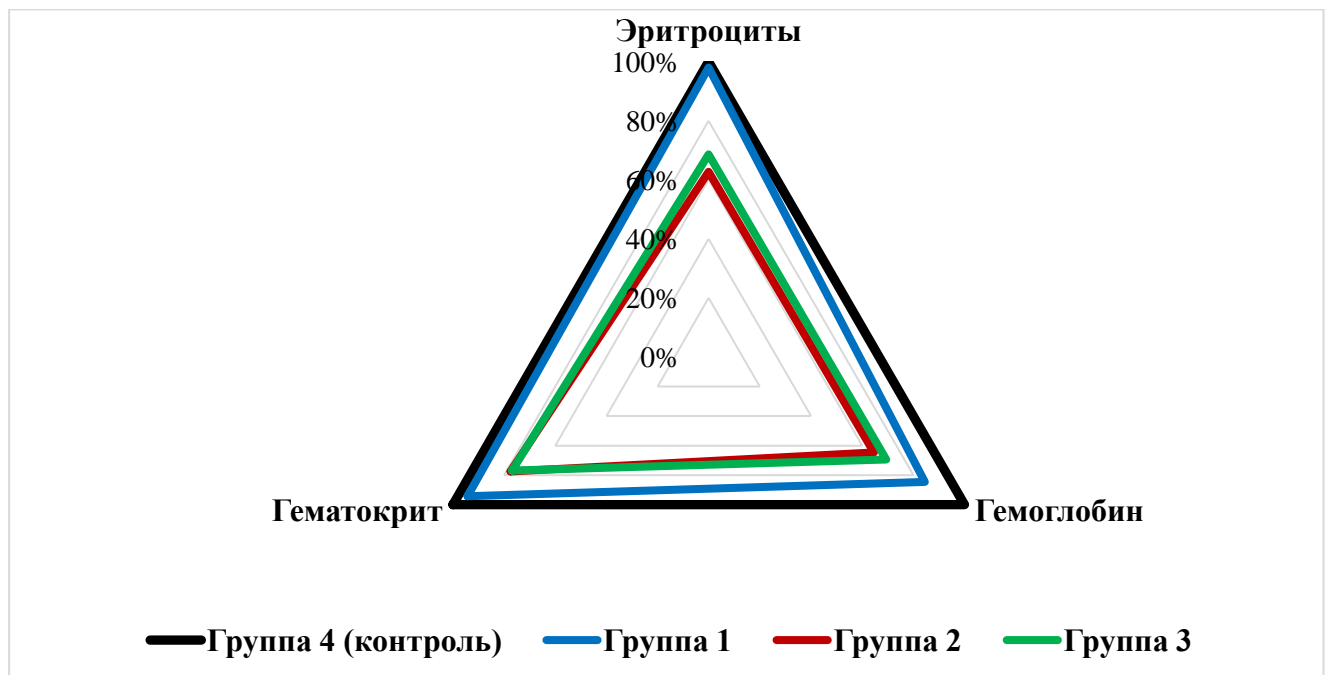


Рисунок 17 – Относительное отклонение показателей красной крови в группах детей с ХБП от контроля

Как следует из Рисунка 17, наибольшую степень отклонения от контроля имели показатели числа эритроцитов и уровня гемоглобина в крови в группе 2 (ХБП в терминальной стадии при использовании гемодиализа). Несколько меньшая степень отклонения была выявлена в группе 3 (дети с ХБП через 1 год

после трансплантации почки). Наконец, наименьшую степень отклонений продемонстрировали данные в группе 1 (дети с ХБП 1–2 стадии). Уровень гематокрита отклонялся не так значительно. Наибольшее отклонение значений гематокрита от показателей в контрольной группе было выявлено в группах 3 и 2.

Таким образом установлено, что с повышением стадии ХБП прогрессивно снижались показатели красной крови, достигая своих минимальных значений в группе пациентов с заместительной почечной терапией. Выявленные изменения указывают, прежде всего, на нарушение эритропоэтической функции почек. Однако увеличение количества эритроцитов после хирургического варианта ЗПТ, возможно, свидетельствует о ее частичной компенсации.

Далее аналогичным образом оценивались данные лейкоцитарного звена крови и СОЭ в общем клиническом анализе. Данные представлены в Таблице 17 и на Рисунке 18.

Как показывают полученные данные, статистически значимые отличия от контрольной группы при сравнении концентрации лейкоцитов имели лишь дети, прошедшие трансплантацию почки ($p=0,037$), у которых отмечалось повышение уровня лейкоцитов до $9,0 [7,6; 10,3] \times 10^9/\text{л}$. Статистически значимые различия ($p=0,004$) были также выявлены между значениями сегментоядерных нейтрофилов в группе детей с ХБП 1–2 стадии ($55,4\% [42,3\%; 67,7\%]$) и группой контроля ($46,0\% [39,7\%; 55,2\%]$). Все группы детей с ХБП имели статистически значимые отличия от контрольной при сравнении уровней палочкоядерных нейтрофилов и лимфоцитов ($p<0,05$). Уровень эозинофилов имел различия от группы контроля у детей с ХБП 1–2 стадии ($p=0,010$) и детей, прошедших трансплантацию почки ($p=0,025$). Не удалось выявить статистически значимых различий с контрольной группой при анализе уровня моноцитов ни в одной из групп детей с ХБП.

Таблица 17 – Сравнительная характеристика показателей белой крови и СОЭ у детей с хроническим поражением почек

Признаки	Медиана [Q1; Q3]				Уровень значимости попарных сравнений		
	Группа 1 ХБП, 1–2 стадия, n = 205	Группа 2 ХБП, терминаль- ная стадия, гемодиализ n = 41	Группа 3 ХБП, через 1 год после трансплан- тации почек n = 40	Группа 4 без болезни почек, n = 60	p ₁	p ₂	p ₃
Лейкоциты, x10 ⁹ /л	7,1 [5,4;8,6]	6,3 [4,8; 8,4]	9,0 [7,6; 10,3]	7,3 [6,2; 8,6]	1,000	1,000	0,037*
Эозинофилы, %	1,7 [0,9; 2,5]	1,6 [0,9; 2,5]	1,4 [0,4; 2,7]	3,0 [0,7; 4,5]	0,010*	0,603	0,025*
Палочкоядер- ные нейтрофилы, %	2,0 [1,0; 3,0]	1,0 [1,0; 1,0]	1,5 [1,0; 3,0]	3,6 [2,4; 4,4]	0,005*	<0,001*	<0,001*
Сегментоядер- ные нейтрофилы, %	55,4 [42,3; 67,7]	52,8 [49,9; 56,9]	40,0 [26,8; 46,6]	46,0 [39,7; 55,2]	0,004*	0,417	0,977
Лимфоциты, %	25,1 [12,7; 34,8]	24,5 [13,4; 33,2]	9,8 [3,5; 22,0]	35,1 [24,6; 43,9]	<0,001*	0,016*	<0,001*
Моноциты, %	7,6 [4,9; 11,4]	6,4 [3,1; 9,0]	7,9 [2,8; 11,4]	7,4 [5,7; 8,7]	1,000	1,000	1,000
СОЭ, мм/час	41,4 [16,0; 74,0]	79,0 [67,8; 86,9]	77,4 [70,0; 83,6]	7,3 [4,1; 9,7]	<0,001*	<0,001*	<0,001*

Примечание: n – число детей в группе; p₁ – значимость различий между группами 1 и 4, p₂ – значимость различий между группами 2 и 4, p₃ – значимость различий между группами 3 и 4, * – статистически значимые различия

Во всех группах детей с ХБП отмечался значительно больший уровень СОЭ, чем в группе контроля (p<0,001), который был особенно высоким в группе детей с ХБП терминальной стадии – 79,0 [67,8; 86,9] мм/час и в группе детей через 1 год после трансплантации почки – 77,4 [70,0; 83,6] мм/час.

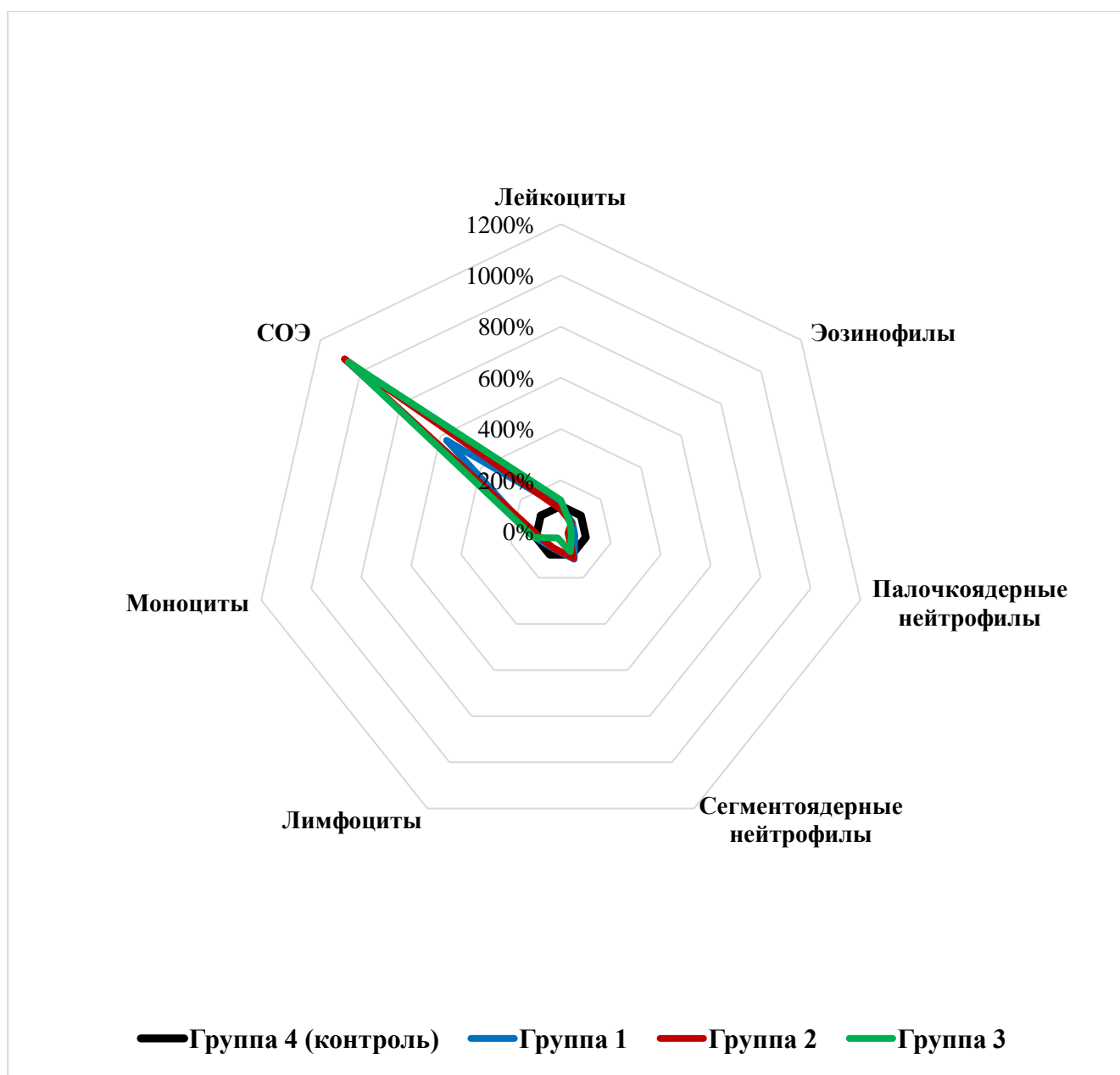


Рисунок 18 – Относительное отклонение показателей белой крови и СОЭ в группах детей с ХБП от контроля

Результаты оценки показателей биохимического анализа крови представлены в Таблице 18 и на Рисунке 19.

Биохимические показатели неоднородно отклонялись от значений в группе контроля в различных группах детей с ХБП. Показатель, отражающий выделительную функцию почек, – уровень креатинина – был статистически значимо повышен в 8,4 раза в группе детей с терминальной ХБП ($p < 0,001$) и в 4,1 раза в группе детей, перенесших трансплантацию почки ($p < 0,001$), в сравнении с группой детей без болезней почек.

Таблица 18 – Сравнительная характеристика биохимических показателей крови у детей с хроническим поражением почек

Признаки	Медиана [Q1; Q3]				Уровень значимости попарных сравнений		
	Группа 1 ХБП, 1–2 стадия, n = 205	Группа 2 ХБП, терминаль- ная стадия, гемодиализ n = 41	Группа 3 ХБП, через 1 год после трансплан- тации почек n = 40	Группа 4 без болезни почек, n = 60	p ₁	p ₂	p ₃
Креатинин, мкмоль/л	61,2 [32,3; 225,0]	462,0 [368,4; 608,9]	224,0 [134,0; 434,2]	55,0 [44,3; 76,0]	1,000	<0,001*	<0,001*
Мочевина, ммоль/л	5,6 [3,2; 14,0]	21,0 [15,4; 21,5]	20,2 [16,8; 21,2]	4,1 [3,6; 4,5]	0,001*	<0,001*	<0,001*
Натрий, ммоль/л	138 [131; 145]	140 [137; 143]	124 [14,7; 140]	139 [134; 146]	0,060	1,000	<0,001*
Калий, ммоль/л	4,1 [3,8; 4,6]	4,1 [3,6; 4,7]	3,5 [2,3; 4,8]	4,2 [3,9; 4,5]	1,000	1,000	0,079
Кальций, ммоль/л	2,32 [1,56; 2,42]	2,15 [2,00; 2,26]	2,27 [2,10; 2,62]	2,33 [1,7; 2,44]	1,000	1,000	1,000
Фосфор, ммоль/л	1,70 [1,51; 1,87]	2,36 [1,46; 2,90]	1,57 [1,43; 1,92]	1,80 [1,41; 2,01]	1,000	0,006*	1,000
Общий белок, г/л	69,0 [66,4; 71,4]	61,0 [58,0; 63,9]	64,8 [54,1; 67,3]	72,0 [69,0; 75,0]	0,124	<0,001*	<0,001*
Альбумины, г/л	40,0 [36,1; 40,5]	37,8 [37,2; 40,0]	37,0 [32,5; 45,5]	41,0 [35,0; 45,0]	0,023*	0,001*	0,135
Глобулины, г/л	29,2 [26,5; 31,0]	24,5 [22,0; 25,7]	22,6 [17,6; 30,9]	30,0 [24,8; 35,3]	1,000	<0,001*	0,004*
АЛТ, ЕД/л	14,3 [9,2; 16,0]	9,7 [8,6; 18,6]	13,0 [10,0; 20,1]	16,2 [13,0; 19,4]	0,040*	0,006*	0,268
АСТ, ЕД/л	21,0 [19,0; 22,0]	23,0 [18,0; 25,0]	21,6 [12,7; 31,5]	17,0 [12,0; 20,6]	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	348,0 [180,0; 448,0]	375,0 [305,8; 512,2]	204,7 [38,0; 283,5]	214,0 [109,0; 260,0]	<0,001*	<0,001*	1,000
С-реактивный белок, мг/л	10,8 [8,8; 12,7]	19,8 [12,7; 27,9]	11,0 [3,0; 13,0]	0,8 [0,4; 0,9]	<0,001*	<0,001*	<0,001*

Примечание: n – число детей в группе; p₁ – значимость различий между группами 1 и 4, p₂ – значимость различий между группами 2 и 4, p₃ – значимость различий между группами 3 и 4, * – статистически значимые различия

Одним из самых характерных признаков нарушения работы почек является уровень мочевины в крови как основного продукта распада белков, полностью удаляемого из организма почками. В отличие от креатинина, содержание мочевины статистически значимо повышалось и среди детей с 1–2 стадиями ХБП (в 1,37 раза, p=0,001). В группах детей с терминальной ХБП, а также через 1 год после

трансплантации почки уровень мочевины повышался до 5 раз в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$).



Рисунок 19 – Относительное отклонение биохимических показателей в группах детей с ХБП от контроля

Значительные изменения у детей с ХБП претерпевал электролитный состав крови: статистически значимо было снижено содержание ионов натрия – в 1,12 раз (124 [14,7; 140] ммоль/л) – в группе детей, перенесших трансплантацию почки ($p < 0,001$), и увеличена концентрация ионов фосфора в 1,31 раза (2,36 [1,46; 1,90] ммоль/л) в группе детей с терминальной ХБП ($p = 0,006$) в сравнении с детьми без болезней почек.

Также было выявлено снижение уровня общего белка у детей с терминальной ХБП и детей через 1 год после трансплантации почки ($p < 0,001$). Наименьшее значение в сравнении с группой детей без болезней почек (72,0 [69,0; 75,0] г/л) было отмечено среди детей с терминальной ХБП (61,0 [58,0; 63,9] г/л).

В группах 1 и 2 зарегистрировано статистически значимое снижение активности аланинаминотрансферазы (в 1,13 и в 1,67 раз, соответственно, $p < 0,05$). Однако в группе детей после трансплантации почки выраженных отклонений от значений в группе детей без болезни почек данной ферментной системы не обнаружено ($p = 0,268$).

Во всех группах детей с ХБП зарегистрировано статистически значимое ($p < 0,001$) повышение активности таких ферментных систем крови, как аспаратаминотрансфераза (до 1,35 раз) и щелочная фосфатаза (в 1,75 раза), отражающих степень клеточных повреждений за исключением группы детей после трансплантации почки, в которой выраженных отклонений в активности щелочной фосфатазы выявлено не было.

Что касается уровня С-реактивного белка как маркера воспаления, то он закономерно оказался повышенным во всех группах детей с ХБП ($p < 0,001$). Наибольшее значение отмечалось в группе с терминальной ХБП (19,8 [12,7; 27,9] мг/л).

Результаты общего анализа мочи в группах исследования представлены в Таблице 19. Как следует из таблицы, удельный вес мочи был статистически значимо снижен у детей с ХБП всех исследуемых групп по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Уровень лейкоцитов и белка в моче, напротив, повышался во всех группах детей с ХБП в сравнении с детьми без патологии почек ($p < 0,001$). Наибольший уровень белка был выявлен в группе детей с терминальной стадией ХБП (8,0 [7,0; 9,0] г/л). Число бактерий повышалось незначительно, но характер этих отклонений имел статистическую значимость во всех группах детей с ХБП в сравнении с группой детей без болезни почек ($p < 0,05$). Наибольшие значения данного показателя были отмечены в группе детей с терминальной стадией ХБП (0,6 [0,2; 1,5] бактерий/мкл).

Таблица 19 – Сравнительная характеристика анализа мочи у детей с хроническим поражением почек

Признаки	Медиана [Q1; Q3]				Уровень значимости попарных сравнений		
	Группа 1 ХБП, 1–2 стадия, n = 205	Группа 2 ХБП, терминаль- ная стадия, гемодиализ n = 41	Группа 3 ХБП, через 1 год после трансплан- тации почек n = 40	Группа 4 без болезни почек, n = 60	p ₁	p ₂	p ₃
Удельный вес	1006 [1000; 1012]	1000 [1000; 1010]	1000 [1000; 1010]	1013 [1012; 1014]	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Лейкоциты ед. в п/зр.	2,0 [1,0; 3,0]	6,0 [0,0; 23,0]	7,5 [0,0; 12,5]	0,0 [0,0; 1,0]	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Белок, г/л	6,1 [5,0; 8,0]	8,0 [7,0; 9,0]	6,0 [3,5; 7,0]	0,0 [0,0; 1,0]	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Бактерии/мкл	0,0 [0,0; 0,4]	0,6 [0,2; 1,5]	0,3 [0,0; 0,5]	0,0 [0,0; 0,01]	0,013*	<0,001*	0,002*

Примечание: n – число детей в группе; p₁ – значимость различий между группами 1 и 4, p₂ – значимость различий между группами 2 и 4, p₃ – значимость различий между группами 3 и 4, * – статистически значимые различия

4.3. Лабораторные маркеры функции почек у детей с хронической болезнью почек

Для более детальной оценки функции почек различной степени тяжести и ее взаимосвязи с патологией полости рта далее изучали характер изменения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по креатинину в крови детей исследуемых групп. Одномоментно у 76 детей (по 19 детей, отобранных случайным образом из каждой группы) определяли в слюне уровень гомоцистеина, возрастающего в организме при нарушении его выделения почками, и эритропоэтина, продуцируемого в почках. Эти данные представлены в Таблице 20.

Учитывая важность оценки функции почек в процессе данного исследования и важность выявления биомаркеров почечного повреждения не только в крови, но и в других биологических жидкостях, в частности, в слюне, что позволило бы установить взаимосвязь между поражением почек и патологическими сдвигами в полости рта, каждый из представленных биомаркеров изучали с позиции его диагностической значимости. С этой целью проводили построение ROC-кривой,

определяли площадь под кривой, по величине которой можно было судить о диагностической значимости теста, а также определяли пороговые диагностические значения в соответствии с индексом Юдена.

Таблица 20 – Сравнительная характеристика биохимических показателей функции почек у пациентов различных групп

Признаки	Медиана [Q1; Q3]				Уровень значимости попарных сравнений		
	Группа 1 ХБП, 1–2 стадия, n = 205	Группа 2 ХБП, терминаль- ная стадия, гемодиализ n = 41	Группа 3 ХБП, через 1 год после трансплан- тации почек n = 40	Группа 4 без болезни почек, n = 60	p ₁	p ₂	p ₃
В крови							
СКФ, мл/мин/1,73м ²	71,0 [57,0; 85,0]	15,0 [13,0; 17,0]	40,0 [29,0; 52,0]	104,0 [96,0; 110,0]	0,034*	<0,001*	<0,001*
В слюне							
Гомоцистеин, мкмоль/л	0,4 [0,3; 0,5]	2,0 [1,8; 2,4]	0,4 [0,2; 0,7]	0,4 [0,2; 0,6]	1,000	<0,001*	1,000
Эритропоэтин, мМЕ/мл	6,7 [4,9; 12,6]	3,1 [2,4; 4,2]	13,5 [11,9; 14,5]	7,5 [5,1; 12,2]	1,000	<0,001*	0,049*

Примечание: n – число детей в группе; p₁ – значимость различий между группами 1 и 4, p₂ – значимость различий между группами 2 и 4, p₃ – значимость различий между группами 3 и 4, * – статистически значимые различия

При оценке показателей функционального состояния почек установлено, что СКФ во всех группах была статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем в группе контроля (104,0 [96,0; 110,0] мл/мин/1,73м²).

ROC-анализ (Рисунок 20) позволил выявить, что диагностическая значимость этого биомаркера для определения группы без болезней почек оказалась крайне высокой, так как площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,992 с 95% ДИ: 0,979–1,000. Пороговое значение СКФ составило 88,0 мл/мин/1,73м². Чувствительность и специфичность при данном пороговом значении составили 100,0% и 94,7%, соответственно.

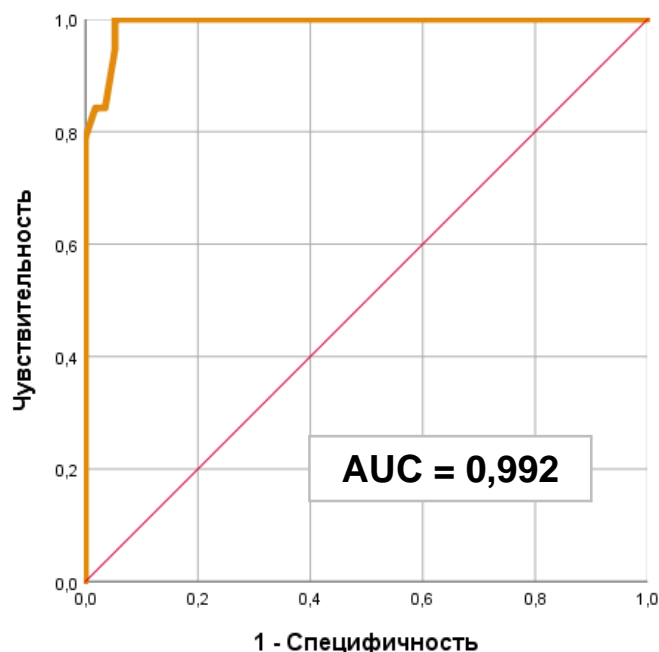


Рисунок 20 – ROC-кривая СКФ по Шварцу при определении принадлежности к группе контроля

Гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, которая является промежуточным продуктом обмена аминокислот – метионина и цистеина [197]. При этом 70% гомоцистеина превращается обратно в метионин в почках [119]. Гипергомоцистеинемия может свидетельствовать о нарушении его метаболизма при поражении почек.

При анализе слюны детей в исследуемых группах было выявлено, что концентрация гомоцистеина была статистически значимо в 5 раз выше в слюне детей, находящихся на гемодиализе (2,0 [1,8; 2,4] мкмоль/л, $p < 0,001$), чем в слюне детей из группы контроля (0,4 [0,2; 0,6] мкмоль/л).

Исходя из результатов построения ROC-кривой (Рисунок 21), диагностическая значимость этого биомаркера для определения детей, находящихся на гемодиализе, оказалась очень высокой (площадь под ROC-кривой (AUC) составила 1,000 с 95% ДИ: 1,000–1,000). Пороговое значение гомоцистеина в слюне составило 1,3 мкмоль/л. Данное значение не определялось ни в одной из прочих групп. Как чувствительность, так и специфичность при данном пороговом значении составляли 100,0%.

Таким образом, определение уровня гомоцистеина в слюне – перспективный и неинвазивный метод диагностики и мониторинга функционального состояния почек у детей с ХБП в динамике. Контроль содержания данного молекулярного маркера в слюне даст возможность своевременно проводить коррекцию в лечении основного заболевания и тем самым снизить риск системных нарушений.

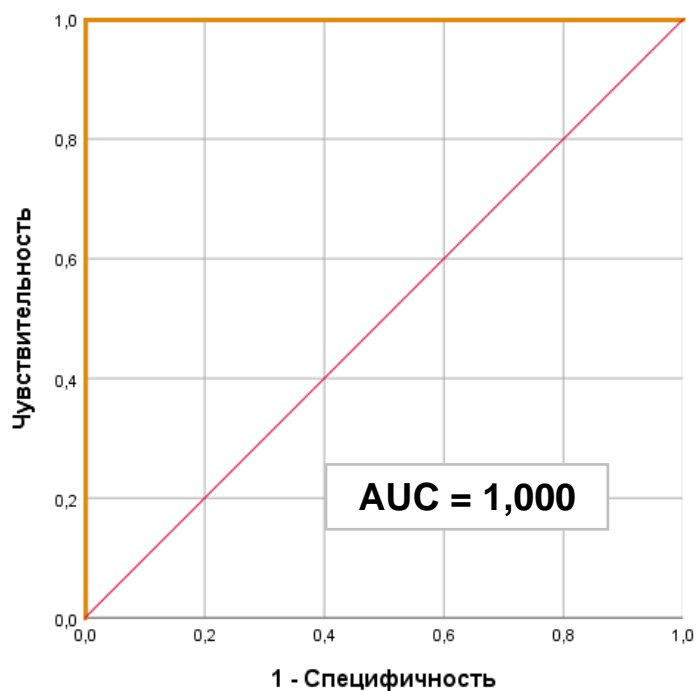


Рисунок 21 – ROC-кривая для гомоцистеина при определении принадлежности к группе детей, находящихся на гемодиализе

Эритропоэтин – гормон гликопротеиновой природы, который синтезируется преимущественно в почках в ответ на ишемически-гипоксическое повреждение и стимулирует синтез эритроцитов из стволовых клеток [314]. Неоднократно установлено, что продукция эритропоэтина снижается при повреждении почек [285].

Значения содержания эритропоэтина статистически значимо отличались в слюне детей от группы контроля (7,5 [11,9; 14,5] мМЕ/мл) только в группах 2 ($p < 0,001$) и 3 ($p = 0,049$), но эти различия были разнонаправленными. В группе 2 уровень эритропоэтина в слюне падал в 2,1 раза (3,1 [2,4; 4,2] мМЕ/мл), а в группе 3, наоборот, возрастал в 1,8 раза (13,5 [11,9; 14,5] мМЕ/мл).

Рисунок 22 наглядно демонстрирует, что ROC-кривая показала высокое диагностическое значение содержания эритропоэтина в слюне для определения группы детей через 1 год после трансплантации почки (площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,882 с 95% ДИ: 0,808–0,957). Пороговое значение эритропоэтина в слюне составило 8,16 мМЕ/мл. Чувствительность и специфичность при данном пороговом значении составляли 100,0% и 73,7%, соответственно.

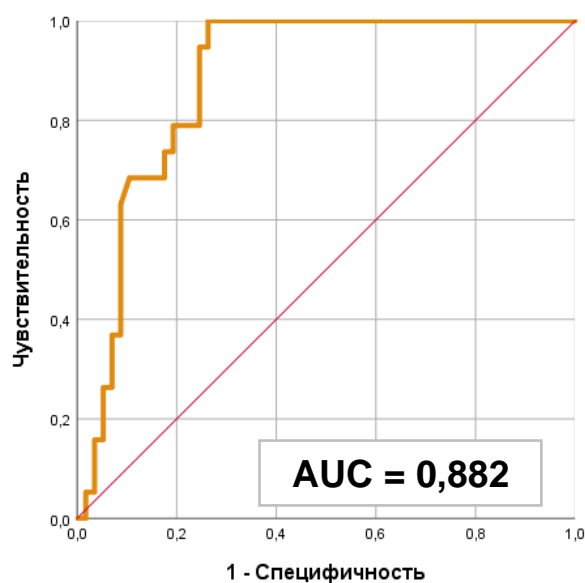


Рисунок 22 – ROC-кривая для эритропоэтина при определении принадлежности к группе детей после трансплантации почки

Учитывая высокую потребность в настоящее время в неинвазивных методах обследования данной группы пациентов, определение комбинации гомоцистеина и эритропоэтина в слюне, а также цитостатина С в крови, возможно, позволит расширить диагностические возможности регистрации ХБП на ранних стадиях и прогнозировать ее течение у детей. Этот предварительный вывод нуждается в подтверждении в процессе дальнейших исследований, в том числе и в рамках данной работы, а также показывает перспективность поиска других биомаркеров ХБП с локализацией в полости рта.

4.4. Биологические маркеры типовых патофизиологических процессов в слюне детей с хронической болезнью почек

Характер изменения различных маркеров воспаления, фиброгенеза, гипоксии, местного иммунитета, минеральных и костных нарушений был изучен в слюне у 76 детей, в том числе здоровых (группа контроля) и с патологией ЗЧС на фоне ХБП (группы 1, 2, 3) – по 19 человек в каждой группе.

В слюне определяли содержание провоспалительных цитокинов: MCP-1 (моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1); IL-8 (интерлейкин-8), IL-18 (интерлейкин-18); маркеров иммуносупрессии и фиброгенеза – TGF- β (трансформирующий фактор роста β); гипоксии и ангиогенеза – VEGF (васкулоэндотелиальный фактор роста); местного иммунитета – sIgA (секреторный иммуноглобулин А); минеральных и костных нарушений – MMP-8 (матриксная металлопротеиназа 8), OPG (остеопротегерин). В Таблице 21 приведены результаты оценки уровней всех маркеров повреждения в слюне в группах детей с ХБП и детей без болезни почек.

Таблица 21 – Сравнительная характеристика маркеров повреждения в слюне у детей с хроническим поражением почек

Признаки	Медиана [Q1; Q3]				Уровень значимости попарных сравнений		
	Группа 1 ХБП, 1–2 стадия, n = 205	Группа 2 ХБП, терминаль- ная стадия, гемодиализ n = 41	Группа 3 ХБП, через 1 год после трансплан- тации почек n = 40	Группа 4 без болезни почек, n = 60	p1	p2	p3
MCP-1, пг/мл	28,2 [24,0; 36,6]	22,8 [21,3; 29,8]	32,1 [30,0; 38,3]	88,9 [82,0; 101,0]	<0,001*	<0,001*	0,002*
IL-18, пг/мл	4,9 [4,3; 5,3]	1,9 [1,5; 2,7]	11,6 [9,8; 13,1]	4,6 [2,4; 5,8]	1,000	0,038*	<0,001*
IL-8, пг/мл	15,3 [14,3; 25,2]	14,5 [13,3; 15,9]	36,5 [31,1; 40,5]	20,2 [14,8; 31,6]	0,839	0,017*	0,021*
TGF- β , пг/мл	427,0 [402,0; 739,0]	322,0 [282,0; 425,0]	1009,0 [953,0; 1023,0]	195,0 [160,9; 240,6]	<0,001*	0,093	<0,001*

Продолжение Таблицы 21

Признаки	Медиана [Q1; Q3]				Уровень значимости попарных сравнений		
	Группа 1 ХБП, 1–2 стадия, n = 205	Группа 2 ХБП, терминаль- ная стадия, гемодиализ n = 41	Группа 3 ХБП, через 1 год после трансплан- тации почек n = 40	Группа 4 без болезни почек, n = 60	p ₁	p ₂	p ₃
VEGF, пг/мл	764,0 [627,0; 814,1]	816,0 [800,0; 903,0]	497,0 [440,0; 650,0]	1125,0 [855,0; 1560,0]	0,001*	0,226	<0,001*
IgA, мкг/мл	211,0 [161,0; 283,0]	140,0 [131,0; 161,0]	171,0 [163,0; 176,0]	333,0 [266,0; 378,0]	0,094	<0,001*	<0,001*
MMP-8, нг/мл	18,4 [15,1; 27,3]	56,3 [45,5; 62,2]	18,6 [17,4; 21,5]	12,3 [10,5; 13,4]	0,003*	<0,001*	0,004*
OPG, нмоль/л	4,8 [4,4; 8,3]	3,3 [2,4; 3,5]	12,5 [11,6; 14,0]	2,8 [1,9; 5,4]	0,043*	1,000	<0,001*

Примечание: n – число детей в группе; p₁ – значимость различий между группами 1 и 4, p₂ – значимость различий между группами 2 и 4, p₃ – значимость различий между группами 3 и 4, * – статистически значимые различия

Маркеры воспаления. MCP-1 (~11 kDa) – провоспалительный цитокин, посредством которого осуществляются адгезия, миграция, активация, фиксация и стабильная концентрация моноцитов/макрофагов в зоне воспаления [324]. Анализ содержания MCP-1 в слюне показал, что уровень данного провоспалительного цитокина был статистически значимо ниже во всех трех группах, включающих детей с хронической болезнью почек, чем в группе контроля (p<0,01).

На Рисунке 23 представлены данные по определению диагностической значимости этого показателя с провоспалительными свойствами. Как следует из результатов построения ROC-кривой, данный маркер имеет высокое диагностическое значение: площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,992 с 95% ДИ: 0,979–1,000. Пороговое значение MCP-1 в слюне составляло 44,05 пг/мл. Чувствительность и специфичность при данном пороговом значении составляли 100,0% и 93,0%, соответственно.

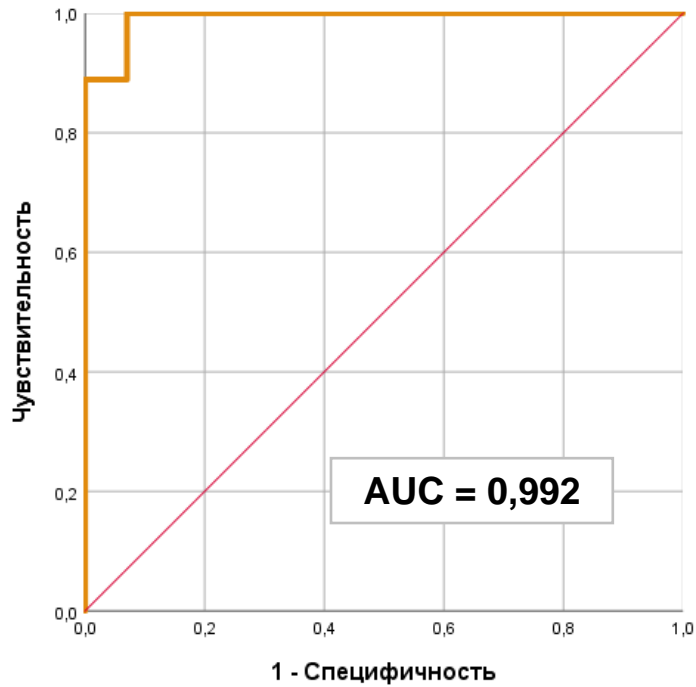


Рисунок 23 – ROC-кривая для цитокина MCP-1 при определении принадлежности к группе контроля

IL-18 (~24 kDa) – провоспалительный цитокин, который участвует в миграции моноцитов и модулирует активность макрофагов путем индукции факторов транскрипции [323].

Оценка содержания данного цитокина позволила выявить его статистически значимое снижение в группе 2 (1,9 [1,5; 2,7] пг/мл, $p=0,038$) и статистически значимый рост в группе 3 (11,6 [9,8; 13,1] пг/мл, $p<0,001$) по сравнению с группой контроля (4,6 [2,4; 5,8] пг/мл). Группа 3 при значениях IL-18 выше 6,7 пг/мл с высокой диагностической значимостью (AUC=0,967 с 95% ДИ 0,929–1,000) дифференцируется от всех прочих групп (Рисунок 24). Чувствительность и специфичность при данном пороговом значении составляли 100,0% и 93,0%, соответственно.

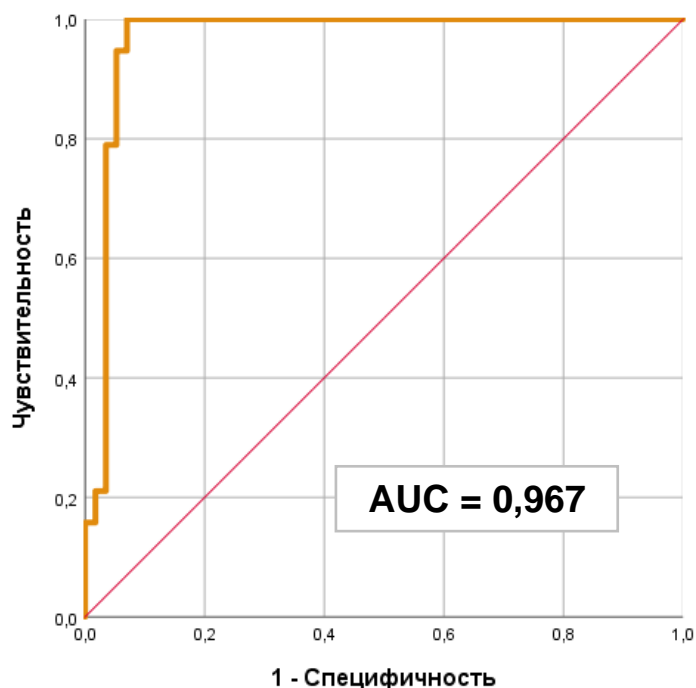


Рисунок 24 – ROC-кривая для цитокина IL-18 при определении принадлежности к группе детей после трансплантации почки

Анализ содержания еще одного хемокина с провоспалительными свойствами – IL-8 – показал, что динамика его изменений довольно близка по характеру предыдущему цитокину: уровень IL-8 статистически значимо был ниже в группе 2 (14,5 [13,3; 15,9] пг/мл, $p=0,017$) в сравнении с группой контроля (20,2 [14,8; 31,6] пг/мл) и статистически значимо был выше в группе 3 (36,5 [31,1; 40,5] пг/мл, $p=0,021$). ROC-кривая (Рисунок 25) показала высокое диагностическое значение содержания IL-8 в слюне для определения группы детей через 1 год после трансплантации почки (площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,915 с 95% ДИ: 0,850–0,980). Пороговое значение IL-8 при определении в слюне в данной группе составляло 26,36 пг/мл. Чувствительность и специфичность при данном пороговом значении составляли 94,7% и 86,0%, соответственно.

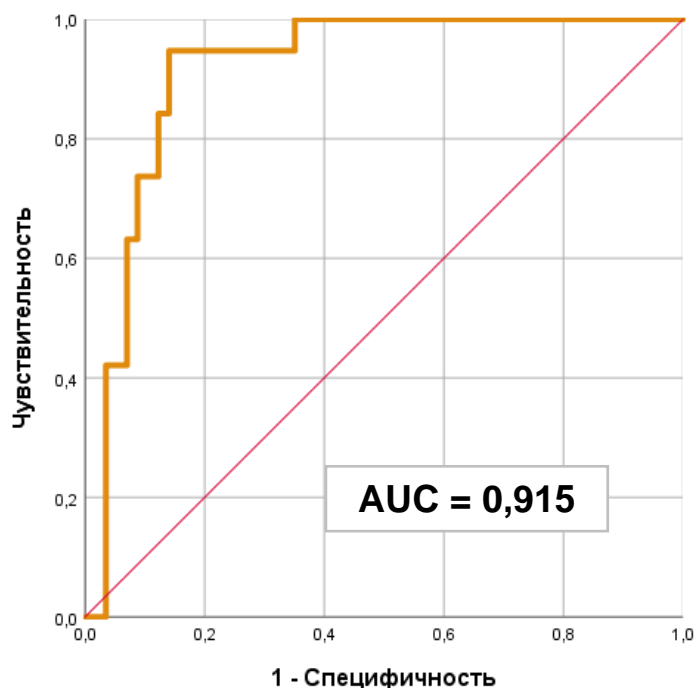


Рисунок 25 – ROC-кривая для цитокина IL-8 при определении принадлежности к группе детей после трансплантации почки

Маркеры фиброгенеза. TGF- β (~24 kDa) принадлежит к семейству димерных полипептидов, которые широко распространены в тканях и синтезируются многими типами клеток [160]. Эти белки имеют важнейшее значение для регуляции роста и развития клеток.

Содержание TGF- β в слюне статистически значимо отличалось от контрольных (195,0 [160,9; 250,6] пг/мл) значений в группе 1 (427,0 [402,0; 739,0] пг/мл, $p < 0,001$) в меньшую сторону и в группе 3 (1009,0 [953,0; 1023,0] пг/мл, $p < 0,001$) в большую сторону. Как следует из Рисунка 26, площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,962 с 95% ДИ: 0,915–1,000). Пороговое значение TGF- β при определении в слюне детей в группе после трансплантации почки составляло 816,5 пг/мл. Чувствительность и специфичность при данном пороговом значении составляли 94,7% и 96,5%, соответственно.

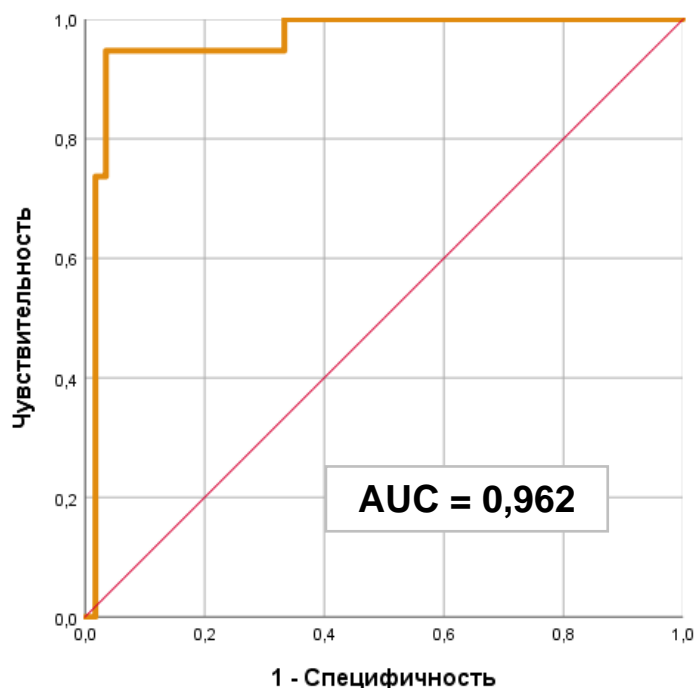


Рисунок 26 – ROC-кривая для TGF-β при определении принадлежности к группе детей после трансплантации почки

Маркеры гипоксии и ангиогенеза. VEGF (~47 kDa) – ключевой фактор регуляции ангиогенеза в норме и патологии. Уровень VEGF в слюне достоверно снижался во всех группах детей с ХБП в сравнении с группой контроля (1125,0 [855,0; 1560,0] пг/мл), однако статистически значимыми различия были только в группе 1 (764,0 [627,0; 814,1] пг/мл, $p < 0,001$) и 3 (497,0 [440,0; 650,0] пг/мл, $p < 0,001$).

VEGF максимально снижается в группе 3 (после трансплантации почки), а минимально – в группе 2 (терминальная стадия ХБП, гемодиализ). Тем не менее между собой группы детей с хронической болезнью почек отличаются довольно слабо, гораздо четче эти отличия проявляются при сравнении с группой контроля, при этом с высокой диагностической значимостью (AUC=0,888 с 95% ДИ 0,804–0,972). Пороговое значение VEGF при определении в слюне детей в группе после трансплантации почки составляло 1080 пг/мл. Чувствительность и специфичность при данном пороговом значении составляли 68,4% и 96,5%, соответственно (Рисунок 27).

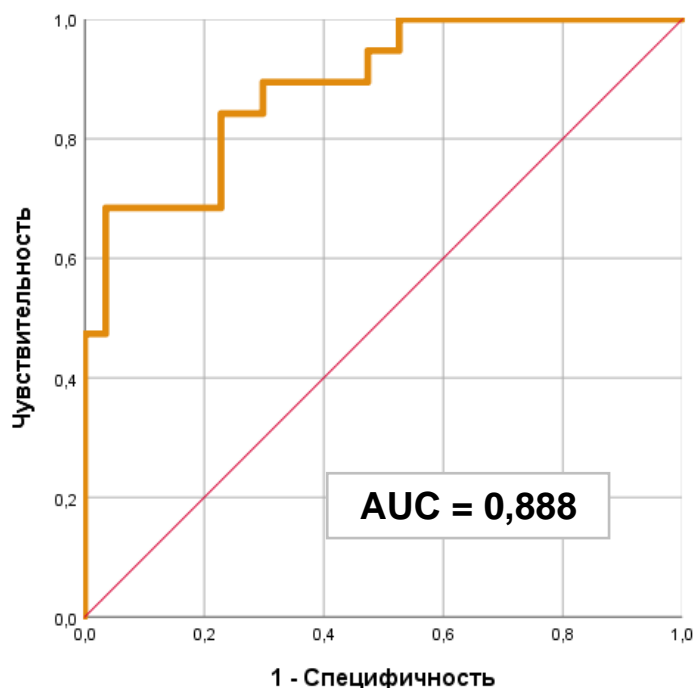


Рисунок 27 – ROC-кривая для VEGF при определении принадлежности к группе контроля

Маркеры местного иммунитета. Одним из достаточно часто встречающихся диагностически значимых показателей протеомного состава слюны является секреторный IgA (sIgA, ~350 kDa).

Анализ содержания данного фактора в слюне показал его статистически значимое снижение во 2 (140,0 [131,0; 161,0] мкг/мл, $p < 0,001$) и 3 (171,0 [163,0; 176,0] мкг/мл, $p < 0,001$) группах по сравнению с контролем (333,0 [266,0; 378,0] мкг/мл). При этом максимально низкий уровень был отмечен в группе детей на гемодиализе. Вследствие меньшей степени различий между группами диагностическая значимость этого показателя для определения принадлежности к группе контроля также была ниже ($AUC=0,896$ с 95 % ДИ 0,810–0,983), чем у остальных параметров слюны (Рисунок 28). Пороговое значение IgA составляло 212,5 мкг/мл. Чувствительность и специфичность при данном пороговом значении составляли 89,5% и 84,2%, соответственно.

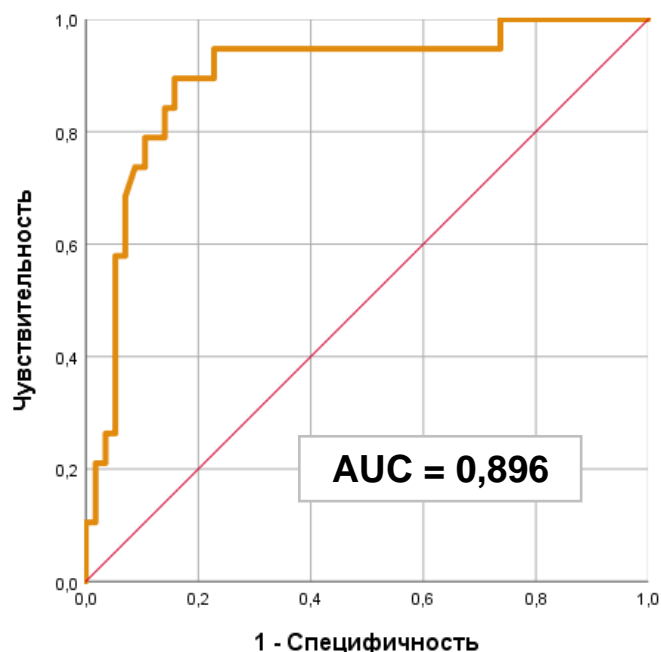


Рисунок 28 – ROC-кривая для sIgA при определении принадлежности к группе контроля

Маркеры костных и минеральных нарушений. MMP-8 (~20-85 kDa) принимает непосредственное участие в развитии воспалительного процесса и резорбции костной ткани [297].

Уровень данного маркера был статистически значимо повышен во всех исследуемых группах по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$). При этом его максимальное значение, 56,3 [45,5; 62,2] нг/мл, было отмечено у детей на гемодиализе (группа 2). Диагностическая значимость этого маркера была очень высокой, о чем свидетельствует значение AUC: 0,975 с 95% ДИ 0,940–1,000 (Рисунок 29). Пороговое значение, позволявшее определить принадлежность к группе детей на гемодиализе, составляло 28,8 нг/мл. Чувствительность и специфичность при данном пороговом значении составляли 100,0% и 93,0%, соответственно.

Умеренное повышение данного маркера у детей с 1–2 стадией ХБП (группа 1), 18,4 [15,1; 27,3] нг/мл, возможно, было связано с легкой степенью пародонтита (гингивит). Учитывая обратимый характер этой патологии, требуется особое

внимание относительно ее ранней диагностики и своевременной коррекции, особенно у детей на гемодиализе или после трансплантации почек.

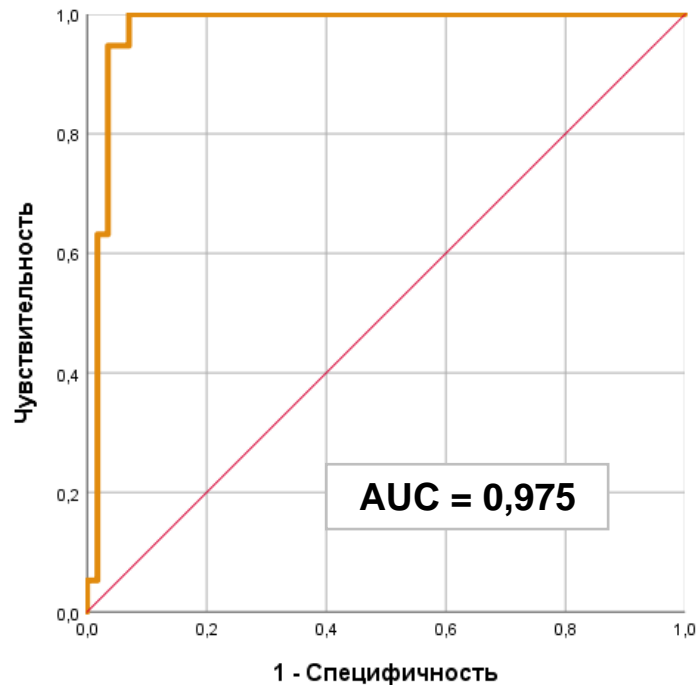


Рисунок 29 – ROC-кривая для MMP-8 при определении принадлежности к группе детей, находящихся на гемодиализе

Остеопротегерин (OPG, ~47 kDa) относится к суперсемейству рецепторов фактора некроза опухоли и в слюне выявляется в концентрации, достаточной для использования в качестве маркера метаболизма костной ткани [144].

Повышение содержания данного фактора относительно контроля (2,8 [1,9; 5,4] нмоль/л) наблюдалось в 1 (4,8 [4,4; 8,3] нмоль/л, $p=0,043$) и 3 группах (12,5 [11,6; 14,0] нмоль/л, $p<0,001$). При этом его концентрация достигала максимума в группе 3 и значительно превышала значения в группах 1 и 2. При значениях выше 8,5 нмоль/л с очень высокой диагностической значимостью (AUC=0,976 с 95% ДИ 0,943–1,000) может рассматриваться в качестве биомаркера отклонений, характерных для детей после трансплантации почки (Рисунок 30). Чувствительность и специфичность при данном пороговом значении составляли 89,5% и 93,0%, соответственно.

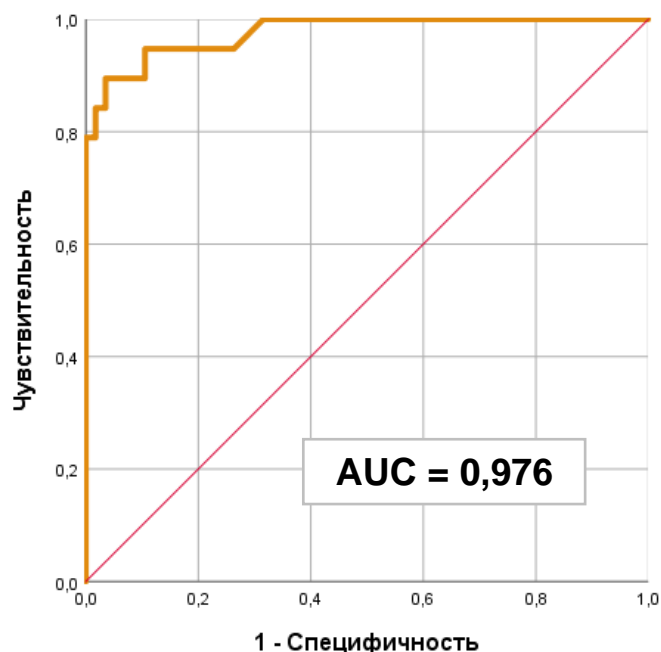


Рисунок 30 – ROC-кривая для остеопрогерина при определении принадлежности к группе детей после трансплантации почки

Таким образом, сравнительный анализ биомаркеров воспаления, фиброгенеза, гипоксии, местного иммунитета, минеральных и костных нарушений в слюне показал достоверное повышение ряда цитокинов с максимальными значениями у детей с терминальной стадией ХБП. Полученные результаты обращают наше внимание на важность системных изменений при данном заболевании. Неинвазивный метод диагностики минимальных изменений ЗЧС у пациентов с 1 и 2 стадией ХБП позволит вовремя обратить внимание на патологию полости рта и своевременно и качественно провести санацию одонтогенных очагов инфекции. Это даст возможность сделать ситуацию по прогнозированию неблагоприятных исходов, обусловленных сосудистой патологией и развитием остеонекроза челюстей, управляемой у данной категории пациентов.

4.5. Микробиота полости рта у детей при хронической болезни почек

Учитывая установленные нами значительные сдвиги со стороны маркеров воспаления, фиброза, гипоксии, ангиогенеза, костных и минеральных нарушений, особого внимания потребовал анализ очень частой причины подобных нарушений – микробиоты человека, в частности, микробиоты полости рта.

В связи с этим проводили культуральное исследование с использованием 5% кровяного колумбийского агара, агара с гретой кровью, агара Сабуро, бруцелл-агара с видовой идентификацией выделенных микроорганизмов методом MALDI-TOF масс-спектрометрии. Результаты этого исследования с учетом видового состава микроорганизмов представлены в Таблице 22 и на Рисунке 31.

Таблица 22 – Сравнительная частота встречаемости видов микрофлоры полости рта у детей с хроническим поражением почек

Группа микроорганизмов	Виды бактерий	n (%)			Уровень значимости точного критерия Фишера
		Группа 1 ХБП, 1–2 стадия, n = 205	Группа 2 ХБП, терминальная стадия, гемодиализ n = 41	Группа 3 ХБП, через 1 год после трансплантации почек n = 40	p
1	2	3	4	5	6
Микробы-комменсалы полости рта	<i>Streptococcus vestibularis</i>	6 (31,6%)	—	—	0,002*
	<i>Streptococcus parasanguinis</i>	6 (31,6%)	3 (15,8%)	—	0,030*
	<i>Streptococcus oralis</i>	5 (26,3%)	—	—	0,008*
	<i>Streptococcus salivarius</i>	8 (42,1%)	3 (15,8%)	—	0,003*
	<i>Streptococcus mitis</i>	5 (26,3%)	3 (15,8%)	—	0,079
	<i>Streptococcus cristatus</i>	—	3 (15,8%)	—	0,099
	<i>Streptococcus gordonii</i>	—	3 (15,8%)	—	0,099
	<i>Streptococcus peroris</i>	—	—	11 (57,9%)	<0,001*
	<i>Neisseria flavescens</i>	11 (57,9%)	—	—	<0,001*
	<i>Neisseria subflava</i>	11 (57,9%)	10 (52,6%)	—	<0,001*
	<i>Neisseria mucosa</i>	6 (31,6%)	3 (15,8%)	—	0,030*
	<i>Neisseria elongata</i>	—	6 (31,6%)	—	0,002*
	<i>Neisseria macacae</i>	—	6 (31,6%)	—	0,002*
<i>Veillonella dispar</i>	5 (26,3%)	—	—	0,008*	

Продолжение Таблицы 22

1	2	3	4	5	6
Микробы-комменсалы полости рта	<i>Veillonella parvula</i>	3 (15,8%)	3 (15,8%)	—	0,226
	<i>Actinomyces odontolyticus</i>	3 (15,8%)	13 (68,4%)	—	<0,001*
	<i>Actinomyces oris</i>	2 (10,5%)	—	—	0,321
	<i>Actinomyces graevenitzii</i>	5 (26,3%)	—	—	0,008*
	<i>Actinomyces naeslundii</i>	5 (26,3%)	—	—	0,008*
	<i>Acinetobacter pitii</i>	5 (26,3%)	—	—	0,008*
	<i>Rothia mucilagenosa</i>	11 (57,9%)	13 (68,4%)	8 (42,1%)	0,300
	<i>Rothia terrae</i>	3 (15,8%)	—	—	0,099
	<i>Rothia dentocariosa</i>	3 (15,8%)	13 (68,4%)	—	<0,001*
	<i>Rothia aeria</i>	—	13 (68,4%)	8 (42,1%)	<0,001*
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	3 (15,8%)	3 (15,8%)	10 (52,6%)	0,029*
	<i>Granulicatella adiacens</i>	6 (31,6%)	—	—	0,002*
	<i>Eikinella corrodens</i>	5 (26,3%)	—	—	0,008*
	<i>Comamonos testosteroni</i>	3 (15,8%)	—	—	0,099
	<i>Abiotrophia defectiva</i>	2 (10,5%)	—	—	0,321
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2 (10,5%)	13 (68,4%)	4 (21,1%)	<0,001*
	<i>Prevotella salivae</i>	—	3 (15,8%)	—	0,099
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	—	—	8 (42,1%)	<0,001*
	<i>Bacillus amyloliquefaciens</i>	—	—	11 (57,9%)	<0,001*
	<i>Stenotrophomonas maltophilian</i>	—	—	8 (42,1%)	<0,001*
<i>Candida albicans</i>	—	3 (15,8%)	—	0,099	
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	—	3 (15,8%)	4 (21,1%)	0,143	
Бактерии-пародонтопатогены	<i>Tannerella forsythia</i>	—	19 (100,0%)	19 (100,0%)	<0,001*
	<i>Treponema denticola</i>	—	6 (31,6%)	4 (21,1%)	0,025*
	<i>Prevotella intermedia</i>	—	5 (26,3%)	11 (57,9%)	<0,001*
	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	19 (100,0%)	19 (100,0%)	19 (100,0%)	—

Примечание: n – число детей в группе; p – значимость различий между группами; * – статистически значимые различия

Как следует из таблицы, среди культивируемых микроорганизмов слюны были выделены чистые культуры 40 видов бактерий и грибов, обитающих в ротовой полости детей. Наиболее распространенными среди них были представители родов *Streptococcus* (8 видов), *Neisseria* (5 видов), *Actinomyces* (4 вида), *Rothia* (4 вида), *Veillonella* (2 вида), а также 4 вида бактерий, относящихся к категории пародонтопатогенов.

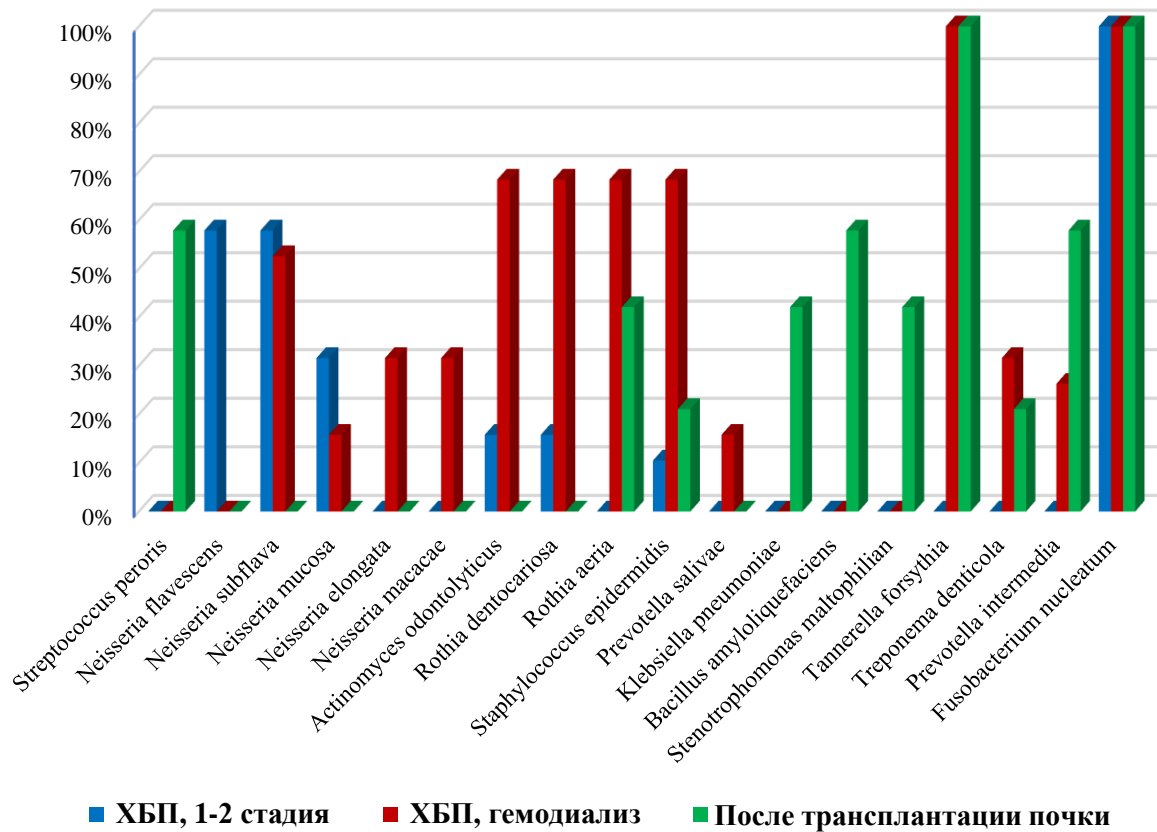


Рисунок 31 – Частота встречаемости информативных комменсальных и пародонтопатогенных видов бактерий у детей разных клинических групп

Среди всех идентифицированных видов особый интерес представляли микроорганизмы, содержание которых в слюне варьировалось в зависимости от принадлежности детей к той или иной клинической группе. К таким информативным категориям микроорганизмов принадлежали 13 видов, частота встречаемости которых в слюне пациентов с хронической болезнью почек была наиболее высокой.

К числу бактерий, с наибольшей частотой выделяемых из слюны пациентов группы 1 (детей с ВПР МВП, приобретенной патологией почек и ХБП 1–2 степени, получающих медикаментозное лечение), можно отнести только вид *Neisseria flavescens*, зарегистрированный у 57,9% детей этой группы.

В группе 2 (дети с терминальной стадией ХБП, получающие заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа) наиболее часто выделяемые микроорганизмы включали *Actinomyces odontolyticus* (68,4%), *Rothia dentocariosa*

(68,4%), *Rothia aeria* (68,4%), *Staphylococcus epidermidis* (68,4%), реже – *Neisseria elongata* (31,6%), *Neisseria macacae* (31,6%).

В группе 3 (дети через 1 год после трансплантации почки) преобладающими видами микроорганизмов в полости рта были *Streptococcus peroris* (57,9%), *Bacillus amyloliquefaciens* (57,9%), *Klebsiella pneumonia* (42,1%), *Stenotrophomonas maltophilian* (42,1%).

Особого внимания требует еще один установленный в ходе исследования факт: у всех без исключения детей наиболее уязвимых клинических групп (2 и 3) в 100,0% случаев были обнаружены бактерии из группы пародонтопатогенов – *Tannerella forsythia*, а во 2-й и 3-й группах в 26,3% и 57,9% случаев, соответственно, *Prevotella intermedia*.

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И ИСХОДОВ

5.1. Клиническая характеристика стоматологического статуса детей с хронической болезнью почек

5.1.1. Результаты внешнего осмотра детей с хронической болезнью почек

Стоматологическое обследование детей всех групп начинали с внешнего осмотра. При внешнем осмотре оценивали симметричность лица, пропорциональность его развития, состояние кожи в челюстно-лицевой области, ее цвет, тургор, наличие воспаления и патологических элементов, оценивали красную кайму губ и область углов рта. Данные внешнего осмотра детей представлены в Таблице 23.

Таблица 23 – Результаты внешнего осмотра детей

Признаки	n (%)				Уровень значимости точного критерия Фишера
	Группа 1 ХБП, 1–2 стадия	Группа 2 ХБП, терминальная стадия, гемодиализ	Группа 3 ХБП, через 1 год после трансплантации почек	Группа 4 без болезни почек	p
Возрастная группа 7–12 лет					
	n₁=120	n₁=29	n₁=20	n₁=28	
Бледность кожи	20 (16,7%)	29 (100,0%)	17 (85,0%)	2 (7,1%)	<0,001*
Сухость губ, шелушение	18 (15,0%)	25 (86,2%)	14 (70,0%)	3 (10,7%)	<0,001*
Ангулярный хейлит	8 (6,7%)	10 (34,5%)	6 (30,0%)	1 (3,6%)	<0,001*
Хроническая трещина губы	3 (2,5%)	5 (17,2%)	1 (5,0%)	—	0,010*

Продолжение Таблицы 23

Возрастная группа 13–18 лет					
	n ₂ =85	n ₂ =12	n ₂ =20	n ₂ =32	
Бледность кожи	16 (18,8%)	12 (100,0%)	19 (95,0%)	2 (6,3%)	<0,001*
Сухость губ, шелушение	15 (17,6%)	10 (83,3%)	15 (75,0%)	5 (15,6%)	<0,001*
Ангулярный хейлит	8 (9,4%)	4 (33,3%)	7 (35,0%)	1 (3,1%)	0,001*
Хроническая трещина губы	1 (1,2%)	2 (16,7%)	1 (5,0%)	—	0,038

Примечание: n₁ – число детей в группе 7–12 лет; n₂ – число детей в группе 13–18 лет; p – значимость различий между группами; * – статистически значимые различия

По каждому определяемому признаку, за исключением наличия хронической трещины губы у детей 13–18 лет, межгрупповые различия в обеих возрастных группах были статистически значимыми.

Бледность кожи лица отмечали у всех детей 7–12 с терминальной стадией ХБП (100,0%), получавших заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа, кроме того, у детей данной группы отмечали также сухость кожи лица. В группе детей после перенесенной трансплантации почки бледность кожи лица отмечали у 85,0% обследованных. У детей с ХБП 1–2 степени бледность кожных покровов выявлялась гораздо реже – в 16,7% случаев. В 4 группе (контрольной) данные изменения отмечали всего у 7,1% детей.

Сухость красной каймы губ и ее шелушение среди детей 7–12 лет также чаще выявляли у детей 2 и 3 группы (86,2% и 70,0%, соответственно). В 1 группе детей данные изменения выявляли только у 15,0% обследованных, что было незначительно выше, чем в группе контроля, где сухость и шелушение губ были отмечены у 10,7% детей.

Ангулярный хейлит также наиболее часто выявляли в группах детей с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа (34,5%), и группе детей после перенесенной трансплантации почки (30,0%). В группах детей с ХБП 1–2 степени и в группе сравнения

ангулярный хейлит отмечали значительно реже – у 6,7% и 3,6% детей, соответственно.

Еще реже выявляли хроническую трещину губы. Наиболее часто она формировалась на фоне сухости красной каймы губ и ее шелушения. Данная проблема была выявлена у 17,2% детей с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа. В группе детей после перенесенной трансплантации почки распространенность хронических трещин губ заметно снижалась и составила 5,0%. Также редко хроническую трещину губы выявляли у детей 1 группы – 2,5%. Ни у одного ребенка в группе контроля не было выявлено данного патологического состояния.

Аналогичные тенденции отмечались при обследовании детей в возрасте 13–18 лет. Бледность кожных покровов отмечали у всех детей (100,0%) 2 группы и 95,0% детей 3 группы. В 1 группе детей данный показатель был статистически значимо ниже и составил 18,8%. В группе контроля бледность кожи отмечали только у 6,3% детей.

При оценке состояния красной каймы губ наихудшие показатели выявлены у детей 2 и 3 групп. В группе детей с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа, сухость губ и их шелушение выявлены у 83,3% обследованных, а в группе детей после перенесенной трансплантации почки сухость губ выявляли несколько реже – в 75,0% случаев.

Ангулярный хейлит также наиболее часто отмечали у детей 2 и 3 группы, распространенность данного заболевания составила 33,3% и 35,0% соответственно. В группе детей с ВПР МВП, приобретенной патологией почек и ХБП 1–2 степени, получающих медикаментозное лечение, ангулярный хейлит отмечался у 9,4% детей. В группе контроля данное заболевание было выявлено всего у 1 ребенка (3,1%).

Хроническую трещину губы наиболее часто выявляли у детей с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа (группа 2), в 16,7% случаев. В группе детей после

перенесенной трансплантации почки (группа 3) отмечали снижение распространенности данного патологического состояния до 5,0%.

Таким образом, наибольшая степень изменений, зарегистрированных при внешнем осмотре, независимо от возраста наиболее часто выявляли в группах 2 и 3.

5.1.2. Результаты внутриротового осмотра детей с хронической болезнью почек

При внутриротовом осмотре оценивали состояние слизистой оболочки полости рта, ее цвет, степень увлажнения, наличие патологических элементов и повреждений. Результаты внутриротового осмотра обследованных детей обеих возрастных групп представлены в Таблице 24.

Таблица 24 – Внутриротовой осмотр детей

Признаки	n (%)				Уровень значимости точного критерия Фишера
	Группа 1 ХБП, 1–2 стадия	Группа 2 ХБП, терминальная стадия, гемодиализ	Группа 3 ХБП, через 1 год после трансплантации почек	Группа 4 без болезни почек	p
Возрастная группа 7–12 лет					
	n₁=120	n₁=29	n₁=20	n₁=28	
Бледность слизистой оболочки	3 (2,5%)	29 (100,0%)	14 (70,0%)	—	<0,001*
Сухость слизистой оболочки	5 (4,2%)	29 (100,0%)	3 (15,0%)	—	<0,001*
Наличие эрозий, повреждений на слизистой оболочке	4 (3,3%)	5 (17,2%)	1 (5,0%)	—	0,023*
Налет на спинке языка	12 (10,0%)	12 (41,4%)	10 (50,0%)	1 (3,6%)	<0,001*
Гиперплазия десны	1 (0,8%)	12 (41,4%)	2 (10,0%)	—	<0,001*

Продолжение Таблицы 24

Возрастная группа 13–18 лет					
	n ₂ =85	n ₂ =12	n ₂ =20	n ₂ =32	
Бледность слизистой оболочки	3 (3,5%)	12 (100,0%)	14 (70,0%)	1 (3,1%)	<0,001*
Сухость слизистой оболочки	5 (5,9%)	12 (100,0%)	5 (25,0%)	—	<0,001*
Наличие эрозий, повреждений на слизистой оболочке	2 (2,4%)	2 (16,7%)	1 (5,0%)	—	0,058
Налет на спинке языка	11 (12,9%)	6 (50,0%)	9 (45,0%)	2 (6,3%)	<0,001*
Гиперплазия десны	3 (3,5%)	4 (33,3%)	8 (40,0%)	3 (9,4%)	<0,001*

Примечание: n₁ – число детей в группе 7–12 лет; n₂ – число детей в группе 13–18 лет; p – значимость различий между группами; * – статистически значимые различия

Все признаки, изученные в ходе внутреннего осмотра полости рта, статистически значимо различались при сравнении всех исследуемых групп обоих возрастных диапазонов за исключением наличия эрозий и повреждений слизистой в группе детей 13–18 лет.

При внутривидовом осмотре у всех детей (100,0%) 7–12 лет с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа (2 группа), отмечали бледность слизистой оболочки полости рта. В 3 группе (дети после перенесенной трансплантации почки) бледность слизистой оболочки также выявляли достаточно часто – у 70,0% обследованных детей. Подобные изменения слизистой оболочки в группе детей с ВПР МВП, приобретенной патологией почек и ХБП 1–2 степени, получающих медикаментозное лечение (1 группа), были выявлены всего у 2,5% обследованных.

Сухость слизистой оболочки полости также отмечали у всех обследованных детей 7–12 лет 2 группы (100,0%). У детей 3 группы ксеростомию отмечали значительно реже – в 15,0% случаев. В группе 1 данная проблема была выявлена у 4,2% обследованных детей, а в 4 группе (группа контроля) не было выявлено ни одного случая сухости полости рта.

Эрозии и повреждения на слизистой оболочке полости рта наиболее часто встречали среди детей, находившихся на гемодиализе (17,2%). В группе с ХБП 1–2 степени данные повреждения имели 3,3% детей, а в группе детей после перенесенной трансплантации почки – 5,0% детей.

Налет на спинке языка (Рисунок 32) наиболее часто отмечался в группе детей после перенесенной трансплантации почки (3 группа) у 50,0% детей и в группе детей с терминальной стадией ХБП, получавших заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа (2 группа), – 41,4%.



Рисунок 32 – Налет на спинке языка у ребенка 10 лет с терминальной стадией ХБП, получавшего заместительную терапию в объеме гемодиализа

В группе детей с ВПР МВП, приобретенной патологией почек и ХБП 1–2 степени, получавших медикаментозное лечение (1 группа), обложенный язык отмечался у 10,0% обследованных, а в группе сравнения (4 группа) только у одного ребенка (3,6%).

В возрастной группе детей 13–17 лет отмечали полностью аналогичную тенденцию. Бледность и сухость слизистой оболочки отмечались у всех детей группы 2 (100,0%), а также часто встречались у детей в группе 3 (70,0% и 25,0%, соответственно), что чаще, чем в двух прочих группах, где данные признаки отмечались не более чем в 5,9% случаев. Эрозии и повреждения встречались в каждой из групп в единичных случаях, а различия между группами не были статистически значимыми. Налет на спинке языка чаще определялся у детей в

группах 2 (50,0%) и 3 (45,0%).

При стоматологическом обследовании гиперплазия десны была выявлена у 41,4% детей 7–12 лет с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа (2 группа). В группе детей после перенесенной трансплантации почки (3 группа) гиперплазия десны была выявлена у 10,0%. В группе сравнения не было выявлено случаев данной патологии, а в группе детей с ВПР МВП, приобретенной патологией почек и ХБП 1–2 степени, получавших медикаментозное лечение (1 группа), гиперплазия десны была выявлена у одного ребенка (0,8%) (Рисунок 33).



Рисунок 33 – Гиперплазия десны

При обследовании детей 13–18-летнего возраста наибольшую распространенность гиперплазии десны отмечали в 3 группе (дети после перенесенной трансплантации почки). Данная патология была выявлена у 40,0% обследованных детей (Рисунок 34).



Рисунок 34 – Гиперплазия десны

В группе детей с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа (2 группа), распространенность гиперплазии десны также была значительной и составила 33,3%. В 1 группе (дети с ВПР МВП, приобретенной патологией почек и ХБП 1–2 степени, получавшие медикаментозное лечение) и 4 группе (группа сравнения) отмечали единичные случаи гиперплазии десны (3,5% и 9,4%, соответственно).

5.1.3. Распространенность некариозных поражений зубов у детей с хронической болезнью почек

При оценке состояния зубов у детей выявляли наличие таких некариозных поражений зубов, как дисколорит, гипоплазия эмали, флюороз, патологическая стираемость зубов.

Данные по распространенности данных патологических состояний у детей в разных возрастных группах представлены в Таблице 25.

Некариозные поражения зубов у детей исследуемых групп для каждого признака регистрировались статистически значимо чаще в группах 2 и 3. Так, дисколориты зубов у детей в возрасте 7–12 лет отмечались в этих группах в 86,2% и 80,0% случаев, соответственно, а в возрастной группе 13–18 лет даже несколько чаще – в 91,7% и 90,0% случаев. При этом изменение цвета происходило как за счет

внутреннего окрашивания, так и за счет образования пигментированного зубного налета. Изменение цвета коронок зубов в виде темно-желтого окрашивания наблюдалось преимущественно на постоянных зубах (Рисунок 35). У детей 1 группы (дети с ВПР МВП, приобретенной патологией почек и ХБП 1–2 степени, получавших медикаментозное лечение) дисколориты выявлены в 5,0% случаев у детей в возрасте 7–12 лет и у 5,9% в возрасте 13–18 лет. Среди детей группы сравнения (4 группа) данной патологии выявлено не было.

Таблица 25 – Частота некариозных поражений зубов у детей с ХБП

Признаки	n (%)				Уровень значимости точного критерия Фишера
	Группа 1 ХБП, 1–2 стадия	Группа 2 ХБП, терминальная стадия, гемодиализ	Группа 3 ХБП, через 1 год после трансплантации почек	Группа 4 без болезни почек	p
Возрастная группа 7–12 лет					
	n₁=120	n₁=29	n₁=20	n₁=28	
Дисколорит	6 (5,0 %)	25 (86,2 %)	16 (80,0 %)	—	<0,001*
Гипоплазия эмали	8 (6,7 %)	8 (27,6 %)	5 (25,0 %)	1 (3,6 %)	0,002*
Флюороз	9 (7,5 %)	8 (27,6 %)	4 (20,0 %)	1 (3,6 %)	0,006*
Патологическая стираемость зубов	—	5 (17,2 %)	3 (15,0 %)	—	<0,001*
Возрастная группа 13–18 лет					
	n₂=85	n₂=12	n₂=20	n₂=32	
Дисколорит	5 (5,9 %)	11 (91,7 %)	18 (90,0 %)	—	<0,001*
Гипоплазия эмали	6 (7,1 %)	4 (33,3 %)	6 (30,0 %)	—	0,001*
Флюороз	6 (7,1 %)	3 (25,0 %)	6 (30,0 %)	1 (3,1 %)	0,004*
Патологическая стираемость зубов	—	—	—	—	—

Примечание: n₁ – число детей в группе 7–12 лет; n₂ – число детей в группе 13–18 лет; p – значимость различий между группами; * – статистически значимые различия



Рисунок 35 – Изменение цвета зубов, сухость и шелушение губ, ангулярный хейлит у ребенка 15 лет с терминальной стадией ХБП, получавшего заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа

Гипоплазия эмали постоянных зубов выявлена в обеих возрастных группах у 27,6–33,3% детей 2 группы и 25,0–30,0% детей 3 группы. У детей 1 и 4 групп в возрастном пределе 7–12 лет гипоплазия эмали отмечалась значительно реже – в 6,7% и 3,6% случаев, соответственно (Рисунок 36). У детей 13–18 лет с ВПР МВП, приобретенной патологией почек и ХБП 1–2 степени, получавших медикаментозное лечение (1 группа), гипоплазия эмали отмечалась в 7,1% случаев. Среди детей в возрасте 13–18 лет в 4 группе такого патологического состояния, как гипоплазия эмали, отмечено не было.



Рисунок 36 – Сухость губ, системная гипоплазия эмали у ребенка 9 лет с терминальной стадией ХБП, получавшего заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа

Флюороз зубов был выявлен у всех обследованных детей. Наиболее часто данное заболевание отмечали у детей 2 и 3 групп – 27,6% и 20,0%, соответственно, в возрастной категории 7–12 лет (Рисунок 37) и 25,0% и 30,0% в возрасте 13–18

лет. В 1 группе флюороз отмечали у 7,1–7,5% детей обеих возрастных групп. В 4 группе данное патологическое состояние отмечено только у одного ребенка (3,6%) в возрасте 7–12 лет и одного ребенка (3,1%) в возрасте 13–18 лет.



Рисунок 37 – Флюороз у ребенка 10 лет с терминальной стадией ХБП, получавшего заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа

Патологическая стираемость зубов отмечалась только у детей 2 и 3 групп в возрасте 7–12 лет (Рисунок 38), а в возрасте 13–18 лет не отмечалась вообще. Это связано с тем, что данное поражение было характерно преимущественно для временных зубов. У детей с терминальной стадией ХБП, получавших заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа, патологическая стираемость зубов отмечена в 17,2% случаев, а после перенесенной трансплантации почки – в 15,0% случаев.



Рисунок 38 – Патологическая стираемость зубов у ребенка 9 лет с терминальной стадией ХБП, получавшего заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа

5.1.4. Распространенность и интенсивность кариеса зубов у детей с хронической болезнью почек

При оценке стоматологического статуса детей со сменным прикусом в группе 7–12 лет оценивалась распространенность и интенсивность кариеса. Учитывались интенсивность поражения временных зубов кариесом (индекс «кп»), количество кариозных временных зубов (компонент «к») и запломбированных временных зубов (компонент «п»). Поражение кариесом постоянных зубов у детей в данной возрастной группе оценивалось по индексу «КПУ», кроме того, учитывалось количество пораженных кариесом (компонент «К»), запломбированных (компонент «П») и удаленных постоянных зубов (компонент «У»). У детей в возрасте 13–18 лет также оценивалась распространенность кариеса, его интенсивность по индексу «КПУ» и отдельные компоненты индекса. Данные по распространенности кариеса у обследованных детей представлены в Таблице 26.

Таблица 26 — Частота кариозных поражений зубов у детей с ХБП

Возрастная группа	Группа 1 ХБП, 1–2 стадия, n = 205	Группа 2 ХБП, терминальная стадия, гемодиализ n = 41	Группа 3 ХБП, через 1 год после трансплантации почек n = 40	Группа 4 без болезни почек, n = 60	Хи-квадрат Пирсона	
					χ^2	p
7–12 лет	109 (90,8%)	24 (82,8%)	14 (70,0%)	26 (92,9%)	8,313	0,040*
13–18 лет	48 (56,5%)	8 (66,7%)	12 (60,0%)	18 (56,3%)	0,519	0,915

Примечание: n – число детей в группе; p – значимость различий между группами; * – статистически значимые различия

Статистическая значимость различий между исследуемыми группами по частоте встречаемости кариеса у детей была выявлена только в группе 7–12 лет ($p=0,040$). В группе детей 13–18 лет различий выявлено не было. Во всех группах кариес отмечается у детей с частотой от 56,5% до 92,9%.

Данные о структуре заболеваемости кариесом зубов у детей по отдельным возрастным группам, группам тяжести и исходов хронической болезни почек представлены в Таблице 27.

При анализе структуры заболеваемости кариесом у детей во всех группах ведущее место занимает кариес преимущественно временных зубов, когда речь идет о младшей возрастной категории (7–12 лет). При этом заслуживает внимания тот факт, что наихудшие значения показателей КПУ и КП отмечаются в группе сравнения (4 группа) при статистической значимости таких отличий.

Исходя из анализа структуры заболеваемости кариесом у детей, можно предположить, что заболеваемость кариесом у детей с хронической болезнью почек не относится к категории характерных особенностей при данной патологии, в том числе на терминальных стадиях патологического процесса.

Таблица 27 – Структура заболеваемости кариесом зубов у детей разных возрастных категорий в группах исследования

Признаки	Медиана [Q1; Q3]				Уровень значимости попарных сравнений		
	Группа 1 ХБП, 1–2 стадия	Группа 2 ХБП, терминаль- ная стадия, гемодиализ	Группа 3 ХБП, через 1 год после трансплан- тации почек	Группа 4 без болезни почек	p ₁	p ₂	p ₃
Возрастная группа 7–12 лет							
	n₁=120	n₁=29	n₁=20	n₁=28			
КПУ + КП	3 [1; 4]	3 [1; 5]	2,5 [0; 4,5]	2,5 [1,5; 4]	1,000	1,000	1,000
К	1 [0; 2]	1 [0; 3]	0 [0; 4]	0 [0; 1,5]	1,000	1,000	1,000
П	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	1,000	1,000	1,000
У	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	1,000	1,000	1,000
к	0 [0; 1]	1 [0; 2]	0,5 [0; 1]	2 [1; 2]	<0,001*	0,592	0,053
п	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,055	0,746	1,000
Возрастная группа 13–18 лет							
	n₂=85	n₂=12	n₂=20	n₂=32			
КПУ	1 [0; 2]	1 [0; 3]	3,5 [0; 5]	1 [0; 2]	1,000	1,000	1,000
К	1 [0; 2]	1 [0; 3]	3,5 [0; 5]	1 [0; 2]	1,000	1,000	1,000
П	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	1,000	1,000	1,000
У	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	1,000	1,000	1,000

Примечание: n₁ – число детей в группе 7–12 лет; n₂ – число детей в группе 13–18 лет; p₁ – значимость различий между группами 1 и 4, p₂ – значимость различий между группами 2 и 4, p₃ – значимость различий между группами 3 и 4, * – статистически значимые различия

5.1.5. Распространенность и интенсивность заболеваний пародонта у детей с хронической болезнью почек

При анализе распространенности воспалительных заболеваний пародонта у обследованных детей выявлены следующие закономерности (Таблица 28).

Таблица 28 — Частота заболеваний пародонта у детей с ХБП

Возрастная группа	Группа 1 ХБП, 1–2 стадия, n = 205	Группа 2 ХБП, терминальная стадия, гемодиализ n = 41	Группа 3 ХБП, через 1 год после трансплантации почек n = 40	Группа 4 без болезни почек, n = 60	Хи-квадрат Пирсона	
					χ^2	p
7–12 лет	41 (34,2%)	25 (86,2%)	8 (40,0%)	10 (35,7%)	26,634	<0,001*
13–18 лет	29 (34,1%)	10 (83,3%)	9 (45,0%)	9 (28,1%)	12,715	0,005*

Примечание: n – число детей в группе; p – значимость различий между группами; * – статистически значимые различия

Как следует из Таблицы 28, в распространенности заболеваний пародонта среди детей исследуемых групп существует довольно четкая статистическая закономерность, проявляющаяся одинаково в обеих возрастных категориях. Наибольшая частота встречаемости этих заболеваний выявлена в группе детей с терминальной стадией ХБП, получавших заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа (2 группа) как в возрасте 7–12 лет, так и в возрасте 13–18 лет (86,2% и 83,3%, соответственно). В остальных группах заболевания пародонта регистрировались примерно с одинаковой частотой – от 28,1% до 45,0%.

Для оценки гигиенического состояния полости рта у обследованных детей использовался индекс гигиены ОНІ-S. Для оценки состояния тканей пародонта использовались следующие индексы: SBI, PMA, GI и индекс Рассела. Учитывая отсутствие различий в распространенности этих заболеваний у детей разного возраста, возрастные категории в данном случае не выделялись. Полученные результаты обследования детей, входящих в состав исследуемых групп, представлены в Таблице 29 и на Рисунках 39–43.

Как показывают данные таблицы, все обследованные стоматологические

индексы статистически значимо отличались в группах с хронической болезнью почек на разных стадиях патологических изменений от аналогичных показателей в группе контроля ($p < 0,05$) за исключением индекса РМА в группе детей с ХБП 1–2 стадии, значение которого не имело статистически значимых различий от группы детей без патологии почек.

Таблица 29 – Гигиеническое состояние полости рта и состояние тканей пародонта у детей исследуемых групп

Стоматологические индексы	Медиана [Q1; Q3]				Уровень значимости попарных сравнений		
	Группа 1 ХБП, 1–2 стадия (n=205)	Группа 2 ХБП, терминаль- ная стадия, гемодиализ (n=41)	Группа 3 ХБП, через 1 год после трансплан- тации почек (n=40)	Группа 4 без болезни почек (n=60)	p ₁	p ₂	p ₃
ОHI-S	2,3 [2,1; 2,5]	2,1 [1,7; 2,5]	2,0 [1,6; 2,4]	0,8 [0,5; 0,9]	<0,001*	<0,001	<0,001*
SBI	2,0 [1,6; 2,4]	2,1 [2,0; 2,4]	2,2 [1,8; 2,4]	0,0 [0,0; 0,1]	<0,001*	<0,001	<0,001*
РМА	27,0 [23,0; 32,0]	56,0 [50,0; 60,0]	39,0 [30,0; 47,0]	25,0 [0,0; 28,0]	0,514	<0,001*	0,001*
GI	1,2 [1,0; 1,4]	2,7 [2,4; 2,9]	1,7 [1,4; 2,5]	0,4 [0,3; 0,5]	0,019*	<0,001*	<0,001*
Индекс Рассела	1,0 [0,7; 1,3]	2,5 [2,1; 2,8]	2,4 [2,0; 2,7]	0,3 [0,2; 0,6]	0,019*	<0,001*	<0,001*

Примечание: n – число детей в группе; p₁ – значимость различий между группами 1 и 4, p₂ – значимость различий между группами 2 и 4, p₃ – значимость различий между группами 3 и 4, * – статистически значимые различия

При анализе гигиенического состояния полости рта выявлено, что у всех обследованных детей с ХБП гигиена была неудовлетворительной (Рисунок 39). Значительное (в 2,5–2,88 раза) повышение ОHI-S отмечено во всех трех группах детей с хронической болезнью почек, что статистически значимо отличало их от группы сравнения ($p < 0,001$).

При оценке степени воспаления десны по пародонтальному индексу кровоточивости десневой борозды (SBI) (Рисунок 40) установлено, что во всех группах отмечалась легкая степень кровоточивости тканей пародонта (от 20 до 22), в то время как в группе сравнения кровоточивость отсутствовала ($p < 0,001$).

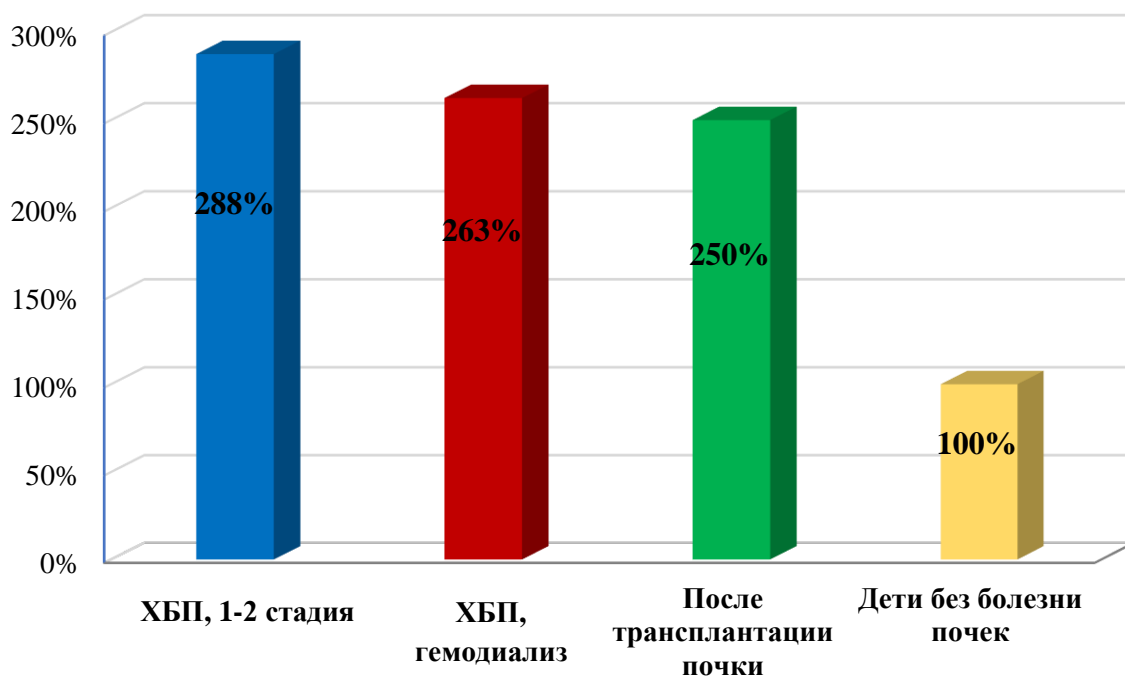


Рисунок 39 – Относительное отклонение значений индекса ONI-S у детей с ХБП от группы контроля

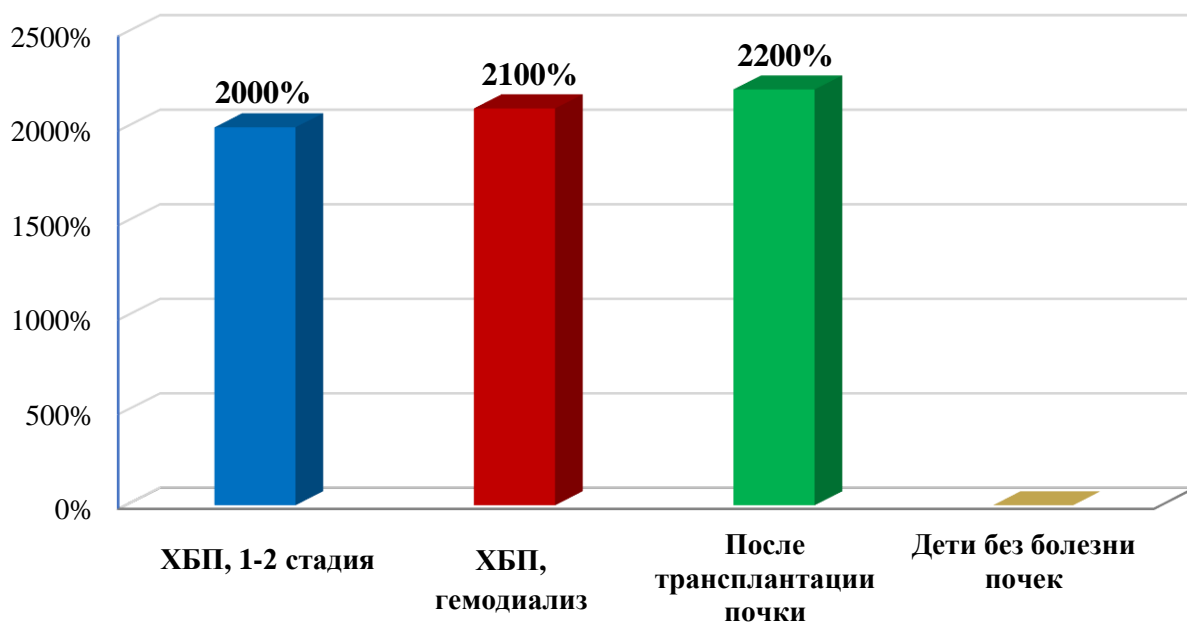


Рисунок 40 – Относительное отклонение значений индекса SBI у детей с ХБП от группы контроля

При оценке тяжести и распространенности воспалительных изменений в пародонте с помощью пародонтального индекса воспаления РМА выявлены следующие закономерности (Рисунок 41). У детей 2 и 3 групп отмечалась, судя по величине РМА, средняя степень воспаления десны (56,0% [50,0%; 60,0%] и 39,0% [30,0%; 47,0%], соответственно, $p < 0,001$), при этом наихудшие показатели отмечены у детей группы 2. У детей в группах 1 и 4 отмечалась легкая степень воспаления десны (значение индекса РМА $< 30\%$), 27,0% [23,0%; 32,0%] и 25,0% [0,0%; 28,0%], соответственно, а различия между данными группами не были статистически значимыми.

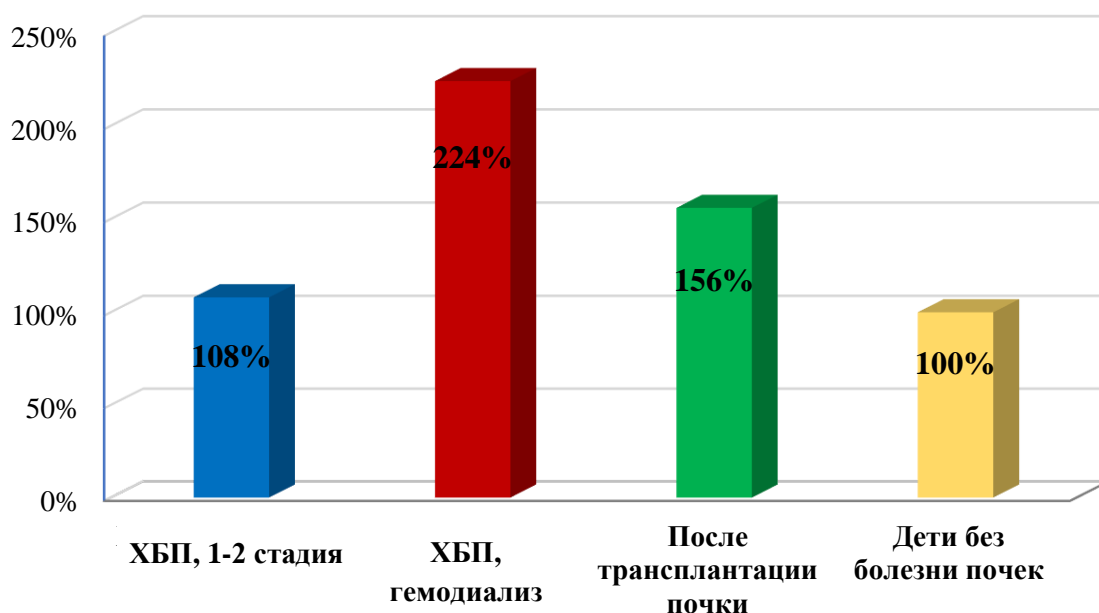


Рисунок 41 – Относительное отклонение значений индекса РМА у детей с ХБП от группы контроля

Анализ значений индекса GI (Рисунок 42) позволил выявить наличие статистически значимых различий между группами. Так, в сравнении с контрольной группой (0,4 [0,3; 0,5]) значение индекса GI в группе пациентов, имевших ХБП 1–2 степени (группа 1), было в 3 раза выше (1,2 [1,0; 1,4], $p = 0,019$), в группе пациентов, перенесших трансплантацию, – в 4,25 раза выше (1,7 [1,4; 2,5], $p < 0,001$), а в группе пациентов, имевших ХБП в терминальной стадии, – в 6,75 раз выше (2,7 [2,4; 2,9], $p < 0,001$).

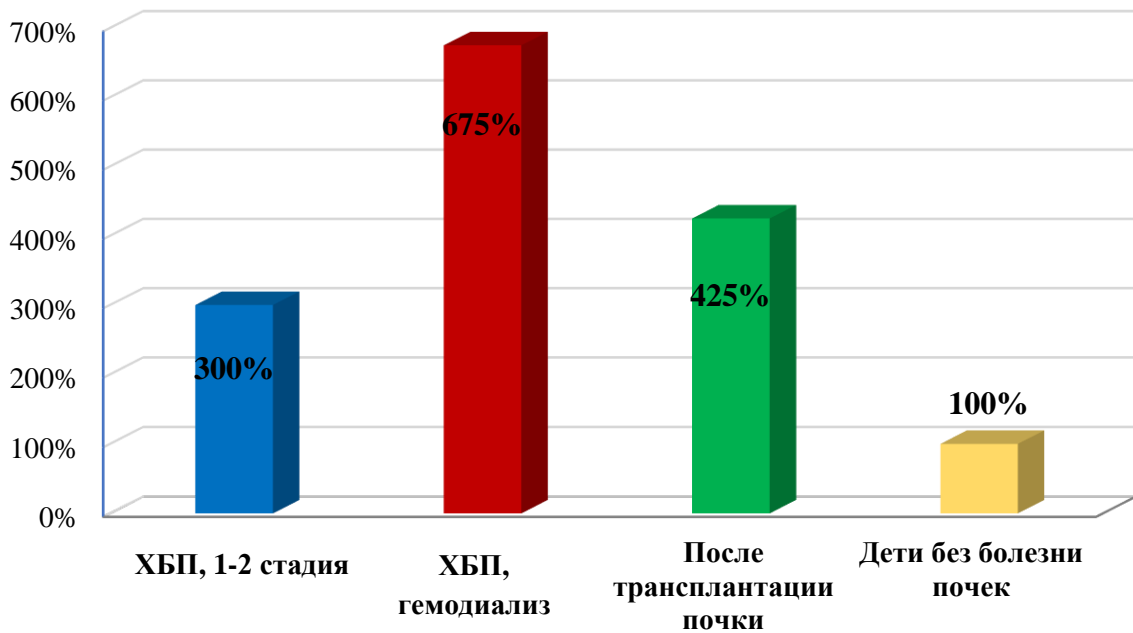


Рисунок 42 – Относительное отклонение значений гингивального индекса у детей с ХБП от группы контроля

При оценке пародонтального индекса Рассела у всех обследованных детей отмечалась легкая и средняя степень патологии пародонта (Рисунок 43). Наиболее высокие значения индекса – в 8–8,33 раза выше, чем в группе контроля, – были выявлены в группе детей с терминальной стадией ХБП, получавших заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа (группа 2), и в группе после трансплантации почки (группа 3), в которых равнялось 2,5 [2,1; 2,8] и 2,4 [2,0; 2,7], соответственно ($p < 0,001$). В группе детей с ВПР МВП, приобретенной патологией почек и ХБП 1–2 степени, получавших медикаментозное лечение (группа 1), и группе сравнения (группа 4) значения индекса указывали на легкую степень пародонтита и составили 1,0 [0,7; 1,3] и 0,3 [0,2; 0,6], соответственно, $p = 0,019$.

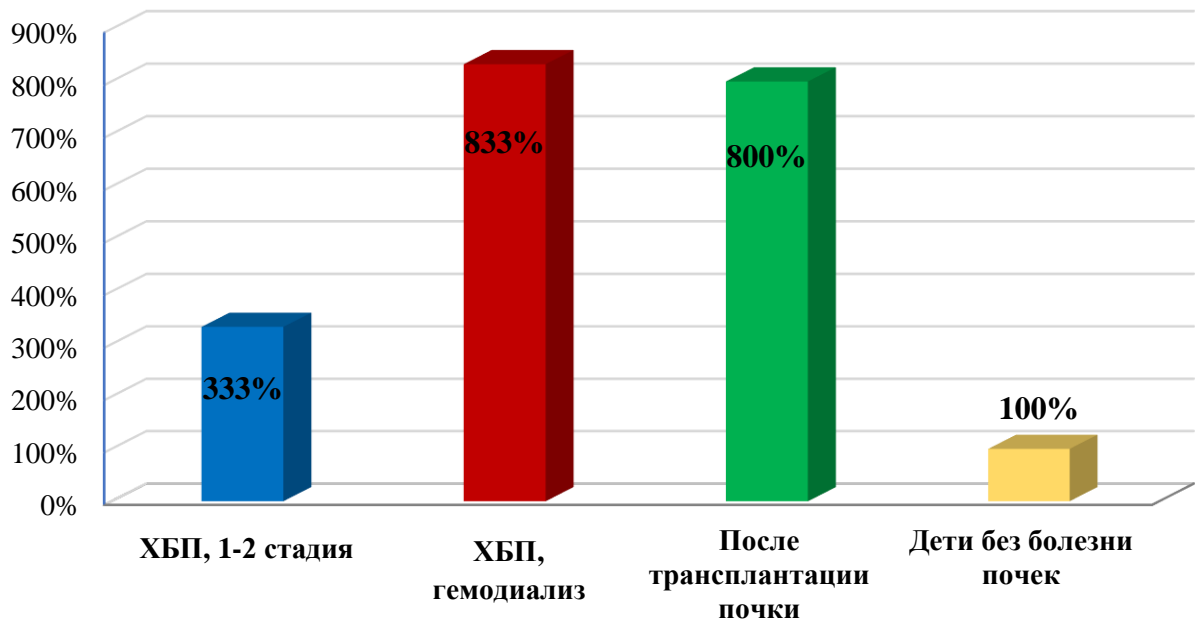


Рисунок 43 – Относительное отклонение значений пародонтального индекса Рассела у детей с ХБП от группы контроля

На Рисунках 44 и 45 показано, что степень наблюдаемых изменений, количественно выраженных величинами установленных стоматологических индексов, у детей с хронической болезнью почек происходила одинаково в разных возрастных категориях и проявлялась в наибольшей степени на терминальных стадиях развития патологического процесса.



Рисунок 44 – Неудовлетворительная гигиена и хронический гингивит у ребенка 9 лет с терминальной стадией ХБП, получавшего заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа



Рисунок 45 – Неудовлетворительная гигиена и хронический гингивит у ребенка 13 лет с терминальной стадией ХБП, получавшего заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа

5.1.6. Результаты измерения рН ротовой жидкости у детей с хронической болезнью почек

При ХБП в первую очередь изменяется химический состав слюны. Отмечаются более высокие концентрации в слюне таких веществ, как мочевины, креатинин, натрий, калий, хлориды и фосфор. Повышенный сывороточный уровень азота мочевины способствует смещению рН слюны у детей в щелочную сторону.

Измерение рН ротовой жидкости проводилось у всех детей, участвующих в исследовании, с помощью рН метра, произведенного компанией Milwaukee Electronics, Inc. Профессиональный прибор-анализатор кислотности и температуры воды Milwaukee рН56 во влагозащищенном корпусе имеет большой двухуровневый экран для отображения уровня рН исследуемой жидкости. Ph метр Milwaukee рН56 измеряет уровень кислотности растворов от -2 до 16 рН с шагом 0,01 рН. Данные, полученные при исследовании рН ротовой жидкости у обследованных детей, представлены в Таблице 30.

Как следует из таблицы, между сдвигами рН ротовой жидкости в разных группах исследования как в возрастной категории 7–12 лет, так и в возрасте 13–18 лет, существуют определенные различия. Если у детей группы 1 отчетливо преобладает рН, близкий к нейтральному и принятый за норму, то в группе 2 значительно чаще наблюдается щелочной сдвиг рН ротовой жидкости. В группе 3 у всех детей независимо от возраста отмечен щелочной сдвиг. В то же время в группе 4 в возрастной категории 7–12 лет наблюдаются любые варианты сдвигов при преобладании нормы, а в возрасте 13–18 лет норма регистрируется в равных пропорциях со щелочным сдвигом.

Таблица 30 – Значения рН ротовой жидкости у детей в исследуемых группах

Характер сдвига рН	n (%)				Уровень значимости точного критерия Фишера
	Группа 1 ХБП, 1–2 стадия	Группа 2 ХБП, терминальная стадия, гемодиализ	Группа 3 ХБП, через 1 год после трансплантации почек	Группа 4 без болезни почек	p
Возрастная группа 7–12 лет					
	n₁=120	n₁=29	n₁=20	n₁=28	
Норма (рН 6,7–7,4)	105 (87,5%)	5 (17,2%)	—	15 (53,6%)	<0,001*
Щелочной сдвиг (>7,4)	15 (12,5%)	24 (82,8%)	20 (100,0%)	7 (25,0%)	
Кислый сдвиг (<6,7)	—	—	—	6 (21,4%)	
Возрастная группа 13–18 лет					
	n₂=85	n₂=12	n₂=20	n₂=32	
Норма (рН 6,7–7,4)	65 (76,5%)	3 (25,0%)	—	16 (50,0%)	<0,001*
Щелочной сдвиг (>7,4)	20 (23,5%)	9 (75,0%)	20 (100,0%)	16 (50,0%)	
Кислый сдвиг (<6,7)	—	—	—	—	

Примечание: n₁ – число детей в группе 7–12 лет; n₂ – число детей в группе 13–18 лет; p – значимость различий между группами; * – статистически значимые различия

5.1.7. Результаты антропометрических методов исследования (биометрических методов анализа) детей с хронической болезнью почек

Как следует из результатов проведенного антропометрического анализа среди детей 7–9 лет, представленного в Таблице 31, отмечалось уменьшение индекса Долгополовой в области первых временных моляров как на верхней, так и на нижней челюсти в группе контроля (0,0 [-1,0; 1,0] и 0,0 [-2,0; 1,0]) по сравнению с детьми с ХБП 1–2 степени (-1,0 [-3,0; 1,0] и -1,0 [-4,0; 0,0]) и в группе после трансплантации почки (-2,5 [-3,0; -1,0] и -1,0 [-3,0; 0,0]), однако статистически значимыми были различия только между значениями индекса Долгополовой при сравнении группы детей после трансплантации почки с детьми группы контроля в (p=0,022).

Таблица 31 – Анализ антропометрических показателей в исследуемых группах детей в возрасте 7–9 лет

Индекс	Медиана [Q1; Q3]			Уровень значимости	
	Группа 1 ХБП, 1–2 стадия (n=82)	Группа 3 ХБП, 1 год после трансплантации почек (n=13)	Группа 4 без болезни почек (n=22)	p ₁	p ₂
Индекс Долгополовой в области первых временных моляров в/ч	-1,0 [-3,0; 1,0]	-2,5 [-3,0; -1,0]	0,0 [-1,0; 1,0]	0,192	0,022*
Индекс Долгополовой в области первых временных моляров н/ч	-1,0 [-4,0; 0,0]	-1,0 [-3,0; 0,0]	0,0 [-2,0; 1,0]	1,000	1,000

Примечание: p₁ – значимость различий между группами 1 и 4, p₂ – значимость различий между группами 3 и 4; * – статистически значимые различия

По данным статистического анализа, проведенного с использованием антропометрического индекса Каркхауза (Таблица 32), указывающего на длину переднего отрезка верхней челюсти, у детей 10–18 лет во всех группах наблюдали нормальные значения данного индекса ($p > 0,05$) в отличие от значений индекса при измерении нижней челюсти, где было выявлено статистически значимое укорочение в группах детей с ХБП 1–2 стадии (-1,0 [-3,0; 1,0], $p = 0,014$) и после трансплантации почки (-1,0 [-3,0; 0,0], $p = 0,015$) в сравнении с группой детей без патологии почек (0,0 [-1,0; 2,0]).

Значение индекса Пона в премолярной области, указывающего на трансверзальные размеры челюстей, указывало на значительное сужение как нижней, так и верхней челюсти у детей в группе после трансплантации почки (-5,0 [-6,0; -2,0] и -5,0 [-10,0; -1,0]) в сравнении с детьми без патологии почек ($p < 0,001$). Статистически значимых различий трансверзальных размеров обеих челюстей между группой детей с ХБП 1–2 стадии и детьми без патологии почек выявлено не было.

Таблица 32 – Анализ антропометрических показателей в исследуемых группах детей в возрасте 10–18 лет

Индекс	Медиана [Q1; Q3]			Уровень значимости	
	Группа 1 ХБП, 1–2 стадия (n=123)	Группа 3 ХБП, 1 год после трансплантации почек (n=27)	Группа 4 без болезни почек (n=38)	p1	p2
Индекс Коркхауза в/ч	0,0 [-2,0; 1,0]	0,0 [-1,0; 0,0]	0,0 [-1,0; 1,0]	1,000	1,000
Индекс Коркхауза н/ч	-1,0 [-3,0; 1,0]	-1,0 [-3,0; 0,0]	0,0 [-1,0; 2,0]	0,014*	0,015*
Индекс Пона премоляры в/ч	2,0 [-1,0; 3,0]	-5,0 [-6,0; -2,0]	1,0 [-1,0; 2,0]	1,000	<0,001*
Индекс Пона премоляры н/ч	0,0 [-3,0; 2,0]	-5,0 [-10,0; -1,0]	0,0 [-1,0; 2,0]	0,690	<0,001*
Индекс Пона моляры в/ч	-3,0 [-7,0; 1,0]	-5,0 [-6,0; 3,0]	-2,0 [-5,0; 0,0]	1,000	1,000
Индекс Пона моляры н/ч	-2,0 [-6,0; 0,0]	-11,0 [-13,0; -7,0]	-4,0 [-6,0; -1,0]	<0,001*	<0,001*
Индекс Тонна	1,35 [1,29; 1,41]	1,39 [1,30; 1,45]	1,33 [1,30; 1,40]	1,000	1,000

Примечание: p₁ – значимость различий между группами 1 и 4, p₂ – значимость различий между группами 3 и 4; * – статистически значимые различия

Анализ значения индекса Пона в молярной области позволил выявить трансверзальное сужение в данной области во всех исследуемых группах, причем статистически значимых различий между группами детей с ХБП 1–2 стадии и после трансплантации почки с группой детей без патологии почек выявлено не было (p>0,05). Значение данного индекса в молярной области нижней челюсти позволило выявить наименьшее сужение среди детей с ХБП 1–2 стадии (-2,0 [-6,0; 0,0]) в сравнении с группой детей без ХБП (-4,0 [-6,0; -1,0], p<0,001). Наибольшее же сужение было выявлено среди детей после трансплантации почки (-11,0 [-13,0; -7,0], p<0,001).

Значение индекса Тонна было нормальным в группе детей без патологии почек (1,33 [1,30; 1,40]) и статистически значимо не различалось с группами детей

с ХБП 1–2 стадии (1,35 [1,29; 1,41]) и после перенесенной трансплантации почки (1,39 [1,30; 1,45]).

Анализ антропометрических показателей у детей 7–9 лет с применением индекса Долгополовой позволил выявить, что среди детей с ХБП 1–2 стадии и детей, перенесших трансплантацию почки, значительно чаще выявлялось сужение как верхней (58,5% и 84,6%, соответственно), так и нижней челюстей (67,1% и 53,8%, соответственно). В свою очередь, дети без патологии почек статистически значимо чаще ($p < 0,020$ и $p < 0,032$, соответственно) имели расширение верхней челюсти (40,9%) и нормальные ее размеры (31,8%), а также расширение нижней челюсти (40,9%) либо ее сужение (31,8%) (Таблица 33).

Таблица 33 – Анализ антропометрических показателей в исследуемых группах детей в возрасте 7–9 лет

Индекс		n (%)			Уровень значимости точного критерия Фишера
		Группа 1 ХБП, 1–2 стадия (n=82)	Группа 3 ХБП, 1 год после трансплантации почек (n=13)	Группа 4 без болезни почек (n=22)	p
Индекс Долгополовой в области первых временных моляров в/ч	норма	10 (12,2%)	-	7 (31,8%)	0,020*
	сужение	48 (58,5%)	11 (84,6%)	6 (27,3%)	
	расширение	24 (29,3%)	2 (15,4%)	9 (40,9%)	
Индекс Долгополовой в области первых временных моляров н/ч	норма	8 (9,8%)	4 (30,8%)	6 (27,3%)	0,032*
	сужение	55 (67,1%)	7 (53,8%)	7 (31,8%)	
	расширение	19 (23,2%)	2 (15,4%)	9 (40,9%)	

Примечание: * – статистически значимые различия

Анализ антропометрических показателей, позволяющих определить наличие или отсутствие сужения и укорочения зубных рядов верхней и нижней челюсти в группе детей 10–18 лет, показал, что в группе после трансплантации почки

наблюдался большой дефицит места по трансверзали и встречалось укорочение нижней челюсти в отличие от контрольной группы. В группе ХБП 1–2 степени также можно было наблюдать статистически значимые изменения, хотя и в меньшей степени, чем у группы детей после трансплантации, в сторону наличия у детей сужения в молярной области и укорочения нижней челюсти. Следует отметить, что трансверзальное сужение в молярной области отмечали также и среди детей без патологии почек как в верхней, так и в нижней челюстях (Таблица 34).

Таблица 34 – Анализ антропометрических показателей в исследуемых группах детей в возрасте 10–18 лет

Индекс		n (%)			Уровень значимости точного критерия Фишера
		Группа 1 ХБП, 1–2 стадия (n=132)	Группа 3 ХБП, 1 год после трансплантации почек (n=27)	Группа 4 без болезни почек (n=38)	p
Индекс Коркхауза в/ч	норма	15 (12,2%)	10 (37,0%)	6 (15,8%)	0,018*
	укорочение	56 (45,5%)	12 (44,4%)	14 (36,8%)	
	удлинение	52 (42,3%)	5 (18,5%)	18 (47,4%)	
Индекс Коркхауза	норма	17 (13,8%)	7 (25,9%)	6 (15,8%)	0,180
	укорочение	63 (51,2%)	14 (51,9%)	14 (36,8%)	
	удлинение	43 (35,0%)	6 (22,2%)	18 (47,4%)	
Индекс Пона премоляры в/ч	норма	9 (7,3%)	–	5 (13,2%)	<0,001*
	сужение	39 (31,7%)	27 (100,0%)	13 (34,2%)	
	расширение	75 (61,0%)	–	20 (52,6%)	
Индекс Пона премоляры н/ч	норма	11 (8,9%)	2 (7,4%)	6 (15,8%)	0,012*
	сужение	60 (48,8%)	21 (77,8%)	14 (36,8%)	
	расширение	52 (42,3%)	4 (14,8%)	18 (47,4%)	

Продолжение Таблицы 34

Индекс Пона моляры в/ч	норма	6 (4,9%)	2 (7,4%)	5 (13,2%)	0,028*
	сужение	76 (61,8%)	21 (77,8%)	28 (73,7%)	
	расширение	41 (33,3%)	4 (14,8%)	5 (13,2%)	
Индекс Пона моляры н/ч	норма	6 (4,9%)	–	3 (7,9%)	0,007*
	сужение	89 (72,4%)	27 (100,0%)	31 (81,6%)	
	расширение	28 (22,8%)	–	4 (10,5%)	
Индекс Тонна	норма	11 (8,9%)	2 (7,4%)	8 (21,1%)	0,234
	меньше	50 (40,7%)	8 (29,6%)	13 (34,2%)	
	больше	62 (50,4%)	17 (63,0%)	17 (44,7%)	

Примечание: * – статистически значимые различия

В соответствии с результатами оценки индекса Коркхауза у детей в возрасте 10–18 лет с ХБП 1–2 стадии примерно в равных пропорциях отмечалось укорочение (45,5%) либо удлинение (42,3%) верхней челюсти. Аналогичная картина наблюдалась у детей без патологии почек, среди которых у 36,8% наблюдалось укорочение и у 47,4% – удлинение верхней челюсти. В группе детей, перенесших трансплантацию, преобладало укорочение размеров верхней челюсти (44,4%), чуть реже отмечались нормальные ее размеры (37,0%). Различия между группами имели статистическую значимость ($p=0,018$).

Изменения размеров нижней челюсти в соответствии с оценкой индекса Коркхауза в группах имели схожие закономерности, однако, различия между группами не были статистически значимыми ($p=180$).

Анализ результатов применения индекса Пона позволил выявить статистически значимые различия при сравнении всех зон: премолярная область верхней и нижней челюстей ($p<0,001$ и $p=0,012$, соответственно) и молярная область верхней и нижней челюстей ($p=0,028$ и $p=0,007$, соответственно). Было выявлено преобладание сужения размеров как верхней, так и нижней челюсти, в группе детей, перенесших трансплантацию. Данная картина отмечалась у 77,8%–100,0% детей при оценке разными вариациями индекса: в премолярной и молярной зонах верхней и нижней челюстей. Среди детей с ХБП 1–2 стадии статистически

значимо чаще отмечалось сужение размеров: в премолярной (48,8%) и молярной (72,4%) области нижней челюсти, у 61,8% в области моляров верхней челюсти. Исключение составила область премоляров верхней челюсти, где преимущественно наблюдалось расширение (61,0%). Среди детей без патологии почек преимущественно отмечалось расширение в премолярных зонах как верхней (52,6%), так и нижней (47,4%) челюстей. При этом выявлялось сужение в молярных зонах (73,7% и 81,6%, соответственно).

Значения индекса Тонна не имели статистически значимых различий между изученными группами детей ($p=0,234$).

5.1.8. Результаты лучевых методов исследования детей с хронической болезнью почек

Расчет боковой цефалогаммы по методике Steiner проводили с целью определения наличия скелетных или зубоальвеолярных патологий у пациентов 7–12 лет из трех групп, данные представлены в Таблице 35. Анализ полученных результатов позволил выявить, что показатель A1-PNS был статистически значимо меньшим ($p<0,05$) в группах детей с ХБП 1–2 степени (33,5 [27,5; 41,5] мм) и после трансплантации почки (40,0 [38,5; 41,5] мм) по сравнению с группой детей без патологии почек (44,0 [43,0; 46,5] мм).

Было выявлено статистически значимое снижение значения показателя Go-Gn только в группе детей с ХБП 1–2 стадии (45,0 [36,25; 56,0] мм) в сравнении с группой детей без патологии почек (68,5 [65,0; 71,0] мм), $p<0,001$. Статистически значимых различий при сравнении группы детей без почечной патологии с группой детей после трансплантации почки выявлено не было.

Размер переднего основания черепа статистически значимо не различался в группах детей с ХБП 1–2 степени и после трансплантации почки с группой детей без патологии почек ($p>0,05$).

Таблица 35 — Анализ показателей ТРГ в исследуемых группах детей в возрасте 7–12 лет

Индекс	Медиана [Q1; Q3]			Уровень значимости	
	Группа 1 ХБП, 1–2 стадия (n=120)	Группа 3 ХБП, 1 год после трансплан- тации почек (n=20)	Группа 4 без болезни почек (n=28)	p ₁	p ₂
Микрогнатия/макрогнатия в/ч (A1-PNS), мм	33,5 [27,5; 41,5]	40,0 [38,5; 41,5]	44,0 [43,0; 46,5]	<0,001*	0,033*
Микрогнатия/макрогнатия н/ч (Go-Gn), мм	45,0 [36,5; 56,0]	68,0 [63,5; 71,5]	68,5 [65,0; 71,0]	<0,001*	1,000
Размер переднего основания череп (Se-N), мм	51,0 [44,0; 60,0]	52,0 [47,0; 54,0]	52,0 [47,0; 61,5]	1,000	1,000
Скелетный класс (Beta), °	25,0 [21,5; 29,0]	26,0 [21,5; 28,0]	29,0 [26,0; 30,0]	0,002*	0,031*
Базальный угол (NL-ML), °	23,0 [21,0; 26,0]	27,0 [23,5; 30,0]	24,0 [23,0; 27,0]	0,387	0,146
Положение резцов в/ч (<1-NL), °	110,0 [104,5; 116,0]	112,5 [108,5; 116,0]	110,5 [108,0; 115,0]	1,000	1,000
Положение резцов н/ч (<1-ML), °	98,0 [95,0; 102,0]	100,5 [99,5; 103,0]	95,0 [93,0; 96,0]	<0,001*	<0,001*

Примечание: p₁ – значимость различий между группами 1 и 4, p₂ – значимость различий между группами 3 и 4; * – статистически значимые различия

Проведенный анализ угла Beta позволил выявить статистически значимые различия в скелетных классах между группой детей без патологии почек и группами детей с заболеваниями почек. Если в группе детей без патологии почек (29,0° [26,0; 30,0]) скелетный класс можно было описать как I (при норме 27°–35°), то в группах детей с ХБП 1–2 степени (25,0° [21,5; 29,0]) и после трансплантации почки (26,0° [21,5; 28,0]) скелетный класс определялся как II (дистальный прикус) (p<0,05).

Анализ базального угла продемонстрировал преимущественно приближенный к нормальному прикус у детей в группе без патологии почек (24,0° [23,0; 27,0]) и наличие преимущественно глубокого прикуса в группе ХБП 1–2 стадии (23,0° [21,0; 26,0]) и преимущественно открытый у детей после трансплантации почки (27,0° [23,5; 30,0]), однако данные различия не были статистически значимыми.

Анализ положения резцов верхней челюсти показал преимущественно нормальное их положение (110° – 115°) у значительной части детей во всех группах исследования и отсутствие статистически значимых различий между группами с патологией почек и детей без патологии.

Однако на нижней челюсти отмечали значительную протрузию резцов в группе детей с ХБП 1–2 стадии ($98,0^{\circ}$ [$95,0$; $102,0$]) и после трансплантации почки ($100,5^{\circ}$ [$99,5$; $103,0$]) по сравнению с детьми из группы контроля ($95,0^{\circ}$ [$93,0$; $96,0$]). Различия обеих групп с ХБП с группой детей без патологии были статистически значимыми ($p < 0,001$).

Общий анализ бокового ТРГ у детей 7–12 лет позволил определить и статистически подтвердить отсутствие как таковых прямых зависимостей скелетных и зубоальвеолярных аномалий при наличии почечных патологий. Данный анализ позволял определить скелетное соотношение челюстей, положение резцов на верхней и нижней челюсти, а также макро- и микрогнатии. Исходя из полученных результатов в данной возрастной группе, можно сделать вывод, что, как правило, отклонения от нормы чаще встречаются у детей с патологиями почек.

Показатель A1-PNS, полученный в ходе изучения детей возрастом 13–18 лет (Таблица 36), был статистически значимо меньшим ($p < 0,001$) среди детей с ХБП 1–2 степени ($38,0$ [$25,0$; $42,0$] мм) по сравнению с группой детей без патологии почек ($44,0$ [$42,0$; $47,0$] мм). Статистически значимых различий при сравнении детей после трансплантации почки и детей без патологии почек выявлено не было.

Аналогичный характер имели различия при сравнении показателя Go-Gn, который в группе детей с ХБП 1–2 стадии был значительно ниже ($30,0$ [$28,0$; $35,0$] мм) в сравнении с группой детей без патологии почек ($70,0$ [$62,75$; $71,0$] мм), $p < 0,001$. Статистически значимых различий при сравнении группы детей без почечной патологии с группой детей после трансплантации почки выявлено не было.

Несмотря на то, что размеры переднего основания черепа находились в нормальных пределах во всех группах, средний размер основания черепа был статистически значимо меньшим у детей с ХБП 1–2 стадии ($60,0$ [$55,0$; $62,0$] мм) и

детей, перенесших трансплантацию почки (59,0 [55,0; 62,75] мм), чем у детей без патологии почек (63,0 [57,75; 68,0] мм), $p < 0,05$.

Таблица 36 — Анализ показателей ТРГ в исследуемых группах детей в возрасте 13–18 лет

Индекс	Медиана [Q1; Q3]			Уровень значимости	
	Группа 1 ХБП, 1–2 стадия (n=85)	Группа 3 ХБП, 1 год после трансплан- тации почек (n=20)	Группа 4 без болезни почек (n=32)	p ₁	p ₂
Микрогнатия/макрогнатия в/ч (A1-PNS), мм	38,0 [25,0; 42,0]	45,2 [43,0; 46,0]	44,0 [42,0; 47,0]	<0,001*	1,000
Микрогнатия/макрогнатия н/ч (Go-Gn), мм	30,0 [28,0; 35,0]	67,0 [64,65; 68,0]	70,0 [62,5; 71,0]	<0,001*	1,000
Размер переднего основания черепа (Se-N), мм	60,0 [55,0; 62,0]	59,0 [55,0; 62,75]	63,0 [58,5; 68,0]	<0,001*	<0,015*
Скелетный класс (Beta), °	28,0 [23,0; 29,25]	27,0 [23,0; 29,0]	25,0 [23,0; 28,0]	1,000	1,000
Базальный угол (NL-ML), °	25,0 [20,0; 27,0]	23,0 [22,0; 24,0]	26,0 [24,0; 27,0]	0,266	0,010*
Положение резцов в/ч (<1-NL), °	112,0 [110,0; 117,0]	115,0 [110,25; 117,0]	112,5 [109,75; 120,0]	1,000	1,000
Положение резцов н/ч (<1-ML), °	95,0 [90,0; 97,0]	93,5 [91,0; 96,0]	95,0 [94,0; 99,5]	0,011*	0,035*

Примечание: p₁ – значимость различий между группами 1 и 4, p₂ – значимость различий между группами 3 и 4; * – статистически значимые различия

Результаты измерений угла Beta не позволили выявить статистически значимых различий групп детей с патологией и без патологии почек ($p=1,000$ для обоих сравнений), но позволили установить, что у детей с ХБП 1–2 стадии и после трансплантации почек имеется тенденция к формированию дистальной окклюзии.

Величина базального угла у детей с ХБП 1–2 стадии ($25,0^\circ$ [20,0; 27,0]) и без патологии почек соответствовала нормальному значению ($26,0^\circ$ [24,0; 27,0]) и статистически значимо не различалась между данными группами. Базальный угол у детей после трансплантации был статистически значимо меньше ($23,0^\circ$ [22,0;

24,0]), чем у детей без патологии почек ($p=0,010$), а его значение свидетельствовало о наличии глубокого прикуса у данной группы детей.

Анализ положения резцов верхней челюсти у детей возрастом 13–18 лет, как и при анализе младшей возрастной группы 7–12 лет, показал преимущественно нормальное их положение (110° – 115°) у значительной части детей во всех группах и отсутствие статистически значимых различий между группами с патологией почек и детей без патологии.

На нижней челюсти, несмотря на статистическую значимость различий между группами детей с ХБП 1–2 стадии и детей после трансплантации с группой детей без почечной патологии ($p=0,011$ и $p=0,035$, соответственно), значения положения резцов находились в пределах нормы (90° – 95°) и не позволили сделать вывод о наличии выраженной протрузии или ретрузии у детей с патологией почек.

Анализ распространенности зубочелюстных аномалий у детей в возрасте 7–12 лет позволил выявить, что микрогнатия верхней челюсти статистически значимо чаще ($p<0,001$) встречалась в группе детей с ХБП 1–2 стадии (50,0%), чем в группе контроля (17,9%) и в группе детей перенесших трансплантацию (5,3%), в то время как макрогнатия отмечалась чаще в группах детей без патологии почек (78,6%) и перенесших трансплантацию (85,0%). Схожая картина отмечалась и в нижней челюсти ($p<0,001$): микрогнатия чаще отмечалась у детей с ХБП 1–2 стадии (78,3%), а макрогнатия – у детей без патологии почки (90,0%) и перенесших трансплантацию (75,0%). Доля детей, имевших нормальные размеры челюстей была схожей во всех группах при сравнении как верхней, так и нижней челюсти (Таблица 37).

У детей с ХБП 1–2 стадии и детей, перенесших трансплантацию почки, преобладал II скелетный класс (57,5% и 60,0%, соответственно). У детей без патологии почки – I класс (67,9%). III скелетный класс не был выявлен ни у одного ребенка ($p=0,049$).

Таблица 37 – Распространенность зубочелюстных аномалий в группах детей в возрасте 7–12 лет

Индекс		n (%)			Уровень значимости точного критерия Фишера
		Группа 1 ХБП, 1–2 стадия (n=20)	Группа 3 ХБП, 1 год после трансплан- тации почек (n=20)	Группа 4 без болезни почек (n=28)	p
A1-PNS	Норма	14 (11,7%)	1 (5,0%)	1 (3,6%)	<0,001*
	Микрогнатия	60 (50,0%)	2 (10,0%)	5 (17,9%)	
	Макрогнатия	46 (38,3%)	17 (85,0%)	22 (78,6%)	
Go-Gn	Норма	3 (2,5%)	1 (5,0%)	1 (3,6%)	<0,001*
	Микрогнатия	94 (78,3%)	1 (5,0%)	6 (21,4%)	
	Макрогнатия	23 (19,2%)	18 (90,0%)	21 (75,0%)	
Скелетный класс	I класс	51 (42,5%)	8 (40,0%)	19 (67,9%)	0,049*
	Дистальный	69 (57,5%)	12 (60,0%)	9 (32,1%)	
	Скелетный	–	–	–	
Базальный угол	Нормальный прикус	11 (9,2%)	1 (5,0%)	2 (7,1%)	0,017*
	Глубокий прикус	73 (60,8%)	5 (25,0%)	15 (53,6%)	
	Открытый прикус	36 (30,0%)	14 (70,0%)	11 (39,3%)	
Положение резцов в/ч	Норма	28 (23,3%)	9 (45,0%)	8 (28,6%)	0,364
	Протрузия	33 (27,5%)	5 (25,0%)	7 (25,0%)	
	Ретрузия	59 (49,2%)	6 (30,0%)	13 (46,4%)	
Положение резцов н/ч	Норма	36 (30,0%)	–	19 (67,9%)	<0,001*
	Протрузия	84 (70,0%)	20 (100,0%)	9 (32,1%)	
	Ретрузия	11 (9,2%)	1 (5,0%)	2 (7,1%)	

Примечание: * – статистически значимые различия

В группах детей с ХБП 1–2 стадии (60,8%) и детей без патологии почки (53,6%) преобладал глубокий прикус. У детей, перенесших трансплантацию –

открытый (70,0%). Распространенность патологии положения резцов верхней челюсти статистически значимо не различалась среди всех изученных групп ($p=0,364$), в то время как в нижней челюсти были выявлены статистически значимые различия ($p<0,001$): среди детей с ХБП 1–2 и детей, перенесших трансплантацию почки, преобладала протрузия резцов нижней челюсти (70,0% и 100,0%, соответственно), среди детей без патологии почек – нормальный угол наклона резцов (67,9%).

Анализ распространенности зубочелюстных аномалий у детей в возрасте 13–18 лет позволил выявить ($p<0,001$), что микрогнатия верхней челюсти отмечалась чаще в группах детей с ХБП 1–2 стадии и детей без патологии почек (51,8% и 50,0%, соответственно), макрогнатия – в группе детей, перенесших трансплантацию (89,5%). У всех детей с ХБП 1–2 стадии (100,0%) была выявлена микрогнатия нижней челюсти. Она также преобладала среди детей без патологии почек (50,0%). В группе детей, перенесших трансплантацию, в свою очередь, чаще отмечалась макрогнатия нижней челюсти (65,0%) (Таблица 38). В данной возрастной группе не удалось выявить статистически значимых различий в скелетном классе ($p=0,236$).

В группе детей с ХБП 1–2 стадии глубокий и открытый прикус встречался примерно в равных пропорциях (49,4% и 43,5%, соответственно). Среди детей, перенесших трансплантацию почки, преобладал глубокий прикус (90,0%), среди детей не имевших заболеваний почек – открытый (56,3%), $p=0,003$.

Анализ положения резцов верхней и нижней челюстей в группе детей с ХБП 1–2 стадии позволил выявить примерно равные распространенности нормального угла наклона (40,0% и 40,0%, соответственно) и протрузии (40,0% и 38,8%, соответственно). В группе детей, перенесших трансплантацию почки, как в верхней (65,0%), так и в нижней челюсти (65,0%) чаще отмечалось нормальное положение резцов. Среди детей без патологии почек в верхней челюсти преобладала протрузия резцов (46,9%), а в нижней челюсти протрузия (46,9%) отмечалась в равной степени с нормальным положением резцов (53,1%). Различия между группами при

сравнении положения резцов в верхней и нижней челюсти были статистически значимыми ($p=0,028$ и $p=0,009$, соответственно).

Таблица 38 – Распространенность зубочелюстных аномалий в группах детей в возрасте 13–18 лет

Индекс		n (%)			Уровень значимости точного критерия Фишера
		Группа 1 ХБП, 1–2 стадия (n=120)	Группа 3 ХБП, 1 год после трансплантации почек (n=20)	Группа 4 без болезни почек (n=28)	p
A1-PNS	Норма	15 (17,6%)	–	3 (9,4%)	<0,001*
	Микрогнатия	44 (51,8%)	1 (5,0%)	16 (50,0%)	
	Макрогнатия	26 (30,6%)	19 (95,0%)	13 (40,6%)	
Go-Gn	Норма	–	–	3 (9,4%)	<0,001*
	Микрогнатия	85 (100,0%)	7 (35,0%)	16 (50,0%)	
	Макрогнатия	–	13 (65,0%)	13 (40,6%)	
Скелетный класс	I класс	52 (61,2%)	12 (60,0%)	14 (43,8%)	0,236
	Дистальный	33 (38,8%)	8 (40,0%)	18 (56,3%)	
	Мезиальный	–	–	–	
Базальный угол	Нормальный прикус	6 (7,1%)	–	2 (6,3%)	0,003*
	Глубокий прикус	42 (49,4%)	18 (90,0%)	12 (37,5%)	
	Открытый прикус	37 (43,5%)	2 (10,0%)	18 (56,3%)	
Положение резцов в/ч	Норма	34 (40,0%)	13 (65,0%)	9 (28,1%)	0,028*
	Протрузия	31 (36,5%)	7 (35,0%)	15 (46,9%)	
	Ретрузия	20 (23,5%)	–	8 (25,0%)	
Положение резцов н/ч	Норма	34 (40,0%)	13 (65,0%)	17 (53,1%)	0,009*
	Протрузия	33 (38,8%)	6 (30,0%)	15 (46,9%)	
	Ретрузия	18 (21,2%)	1 (5,0%)	–	

Примечание: * – статистически значимые различия

5.2. Нарушения структуры костной ткани у детей с хронической болезнью почек по результатам компьютерной томографии

При выявлении нарушений костной ткани у детей с хронической болезнью почек по результатам компьютерной томографии из исследования были исключены дети в терминальной стадии ХБП из-за тяжести их состояния, не позволившего провести данное исследование в полном объеме.

Анализ плотности костной ткани челюстей в группах детей исследуемых групп по данным компьютерной томографии (денситометрическая шкала Хаунсфилда) представлены в Таблице 39 и на Рисунке 46.

Таблица 39 — Сравнительная характеристика детей в группах исследования по денситометрической шкале Хаунсфилда

Тестируемый отдел	Медиана [Q1; Q3]			Уровень значимости	
	Группа 1 ХБП, 1–2 стадия (n=19)	Группа 3 ХБП, 1 год после трансплан- тации почек (n=19)	Группа 4 без болезни почек (n=19)	p ₁	p ₂
Передний отдел нижней челюсти	2790 [2200; 3010]	1749 [1570; 1999]	3096 [1980; 3554]	1,000	<0,001*
Задний отдел нижней челюсти	1560 [1200; 1770]	850 [790; 940]	1800 [1384; 1960]	0,504	<0,001*
Передний отдел верхней челюсти	551 [416; 625]	450 [400; 523]	684 [448; 774]	0,401	0,004*
Задний отдел верхней челюсти	380 [300; 463]	257 [209; 382]	420 [322; 552]	0,734	0,003*

Примечание: p₁ – значимость различий между группами 1 и 4, p₂ – значимость различий между группами 3 и 4; * – статистически значимые различия

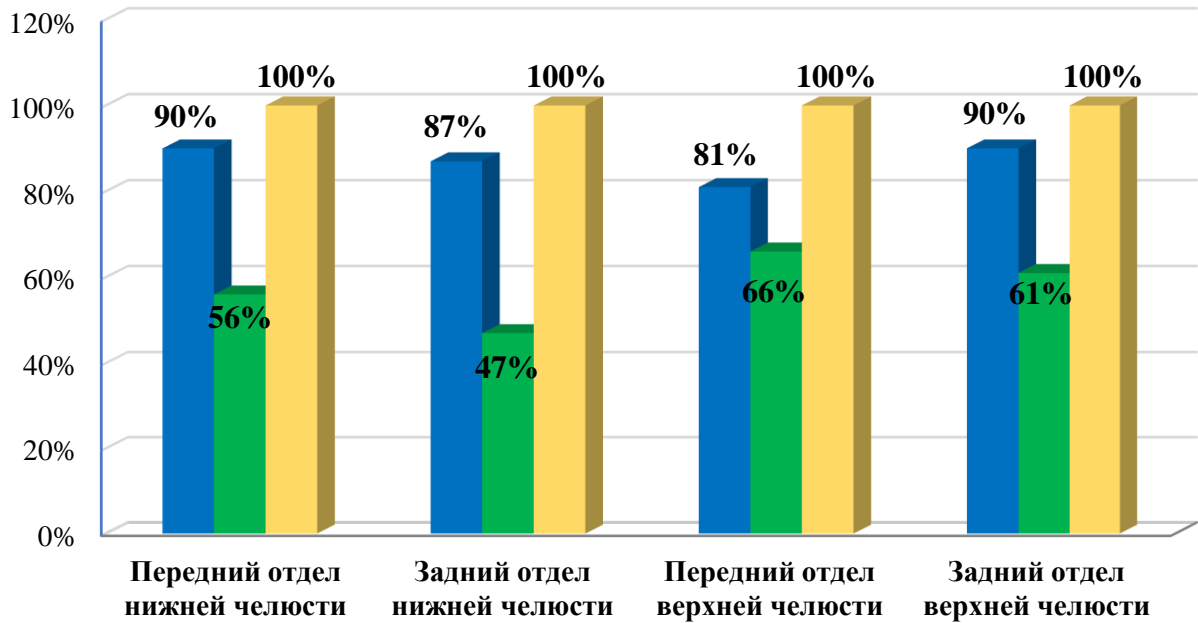


Рисунок 46 – Относительное отклонение значений плотности костной ткани челюстей в группах детей с ХБП от группы контроля

Как следует из таблицы и рисунка, при анализе плотности костной ткани челюстей в группах детей выявлено ее статистически значимое снижение в переднем и заднем отделах нижней челюсти у детей с ХБП после трансплантации почки в 1,79 и 2,13 раз (1749 [1570; 1999] и 850 [790; 940], соответственно) в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$), в которой значения плотности костной ткани в данных отделах были на уровне 3096 [1980; 3554] и 1800 [1384; 1960], соответственно. Аналогичную картину наблюдали и при сравнении плотности костной ткани в переднем и заднем отделах верхней челюсти в группе детей с ХБП через 1 год после трансплантации почки (450 [400; 523] и 257 [209; 382], соответственно) и группой контроля ($p < 0,01$), в которой значения плотности костной ткани в данных отделах верхней челюсти были на уровне 684 [448; 774] и 420 [322; 552]. Статистически значимых различий между группой детей с ХБП 1–2 стадии и группой контроля выявлено не было.

5.3. Ультрасонографическое исследование височно-нижнечелюстного сустава у детей с хронической болезнью почек

В настоящем исследовании были изучены размеры диска ВНЧС слева и справа у 40 пациентов (по 10 человек в каждой группе), из которых 16 (40,0%) были мужского и 24 (60,0%) – женского пола. Возраст пациентов колебался от 13 до 18 лет. Результаты исследования по определению ширины суставных дисков правого и левого ВНЧС представлены в Таблице 40 и на Рисунке 47.

Таблица 40 – Ширина суставного диска ВНЧС в сравниваемых группах пациентов

Отдел измерения	Медиана [Q1; Q3]				Уровень значимости попарных сравнений		
	Группа 1 ХБП, 1–2 стадия	Группа 2 ХБП, терминаль- ная стадия, гемодиализ	Группа 3 ХБП, через 1 год после трансплан- тации почек	Группа 4 без болезни почек	p ₁	p ₂	p ₃
1	2	3	4	5	6	7	8
Височно-нижнечелюстной сустав правая сторона							
Передний отдел, мм	0,665 [0,460; 0,690]	1,085 [0,903; 1,190]	0,755 [0,720; 0,810]	0,570 [0,470; 0,680]	1,000	0,001*	0,001*
Средний отдел, мм	0,340 [0,300; 0,490]	0,910 [0,740; 1,080]	0,815 [0,570; 0,910]	0,390 [0,360; 0,560]	1,000	0,023*	0,109
Задний отдел, мм	0,435 [0,400; 0,470]	0,815 [0,097; 1,080]	0,350 [0,230; 0,450]	0,530 [0,460; 0,600]	0,907	1,000	0,133
Нижняя щель, мм	0,155 [0,100; 0,250]	0,100 [0,100; 0,100]	0,100 [0,100; 0,100]	0,100 [0,100; 0,100]	1,000	1,000	1,000
Височно-нижнечелюстной сустав левая сторона							
Передний отдел, мм	0,660 [0,490; 0,700]	0,750 [0,410; 1,170]	0,830 [0,750; 0,890]	0,510 [0,450; 0,620]	1,000	0,470	0,004*
Средний отдел, мм	0,435 [0,340; 0,530]	0,785 [0,650; 1,020]	0,785 [0,650; 0,960]	0,310 [0,280; 0,470]	1,000	0,003*	0,001*
Задний отдел, мм	0,470 [0,400; 0,540]	0,850 [0,710; 1,210]	0,770 [0,640; 0,850]	0,440 [0,370; 0,620]	1,000	0,025*	0,025*
Нижняя щель, мм	0,205 [0,170; 0,300]	0,100 [0,100; 0,200]	0,100 [0,100; 0,200]	0,100 [0,100; 0,210]	0,087	1,000	1,000

Примечание: p₁ – значимость различий между группами 1 и 4, p₂ – значимость различий между группами 2 и 4, p₃ – значимость различий между группами 3 и 4, * – статистически значимые различия

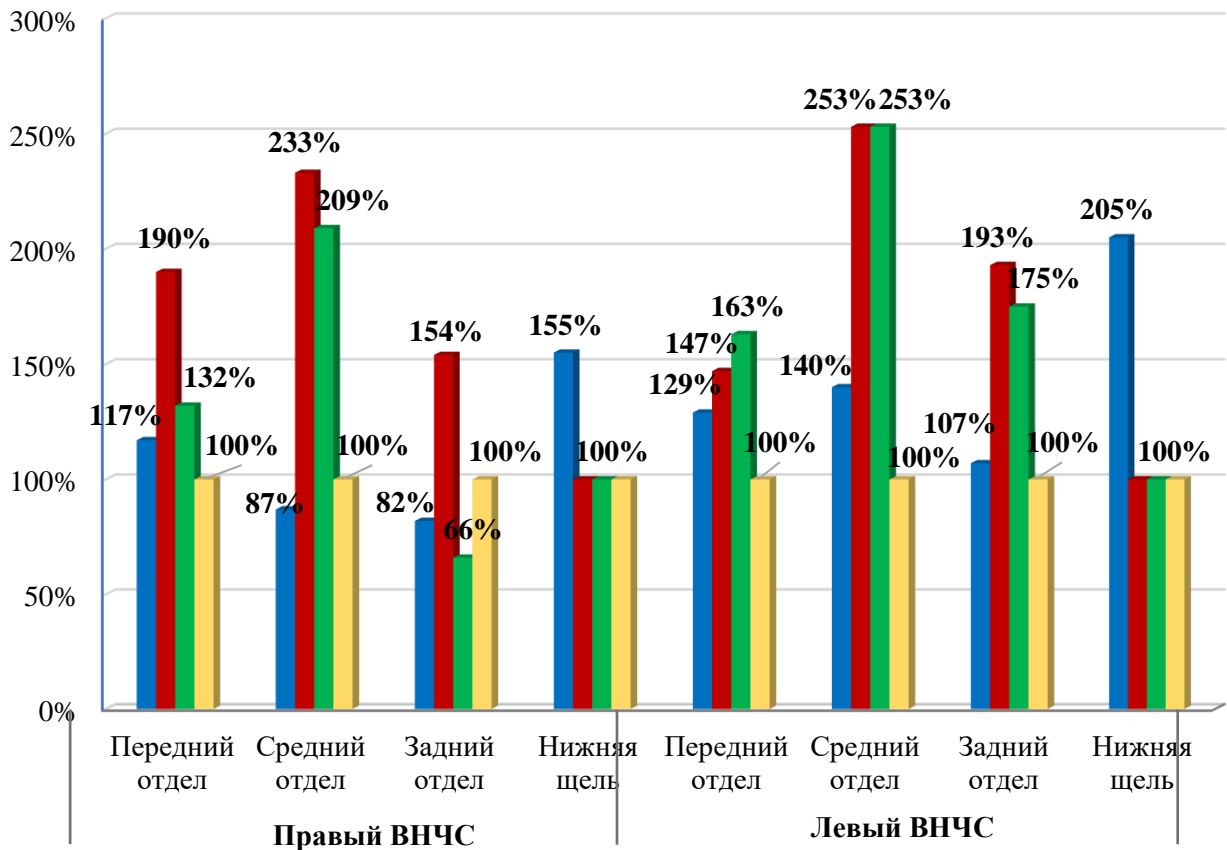


Рисунок 47 – Относительные отклонения толщины диска височно-нижнечелюстного сустава в группах исследования от группы контроля

Как показано в Таблице 40, размер переднего отдела суставного диска ВНЧС справа в группе пациентов с ХБП терминальной стадии, проходивших гемодиализ, был наибольшим (1,085 [0,903; 1,190] мм) среди всех изученных групп и статистически значимо отличался от группы пациентов, не имевших болезни почек (0,570 [0,470; 0,680] мм, $p=0,001$). Статистически значимое увеличение размера этого отдела отмечено и в группе детей с ХБП после трансплантации почки (0,755 [0,720; 0,810] мм, $p=0,001$).

Толщина заднего отдела суставного диска ВНЧС статистически значимо уменьшалась в сравнении с группой контроля (0,390 [0,360; 0,560] мм) и в группах 1 и 3 детей с терминальной стадией ХБП (0,43 [0,400; 0,470] и 0,35 [0,230, 0,450] мм).

Ширина переднего отдела диска ВНЧС слева в группе пациентов, перенесших трансплантацию почки, была в 1,6 больше (0,830 [0,750; 0,890] мм), чем среди пациентов, не имевших ХБП (0,510 [0,450; 0,620] мм), и это отличие носило статистически значимый характер ($p=0,004$). Медианные размеры среднего отдела диска ВНЧС слева одинаково значимо возрастали (в 2,5 раза в сравнении с группой контроля) в группах пациентов, проходивших гемодиализ (0,785 [0,650; 1,020] мм, $p=0,003$), и пациентов, перенесших трансплантацию (0,785 [0,650; 0,960] мм, $p=0,001$). Статистически значимо увеличивалась и ширина заднего отдела суставного диска ВНЧС слева в указанных группах – в 1,9 (0,850 [0,710; 1,210] мм, $p=0,025$) и 1,8 (0,770 [0,640; 0,850] мм, $p=0,025$) раз, соответственно. Нижняя щель статистически значимо не отличалась между группами детей с ХБП и группой контроля.

Частота вентрального смещения в группах находилась в диапазоне от 50,0 до 100,0% во всех изученных группах и статистически значимо не различалась в правом и левом ВНЧС (Таблица 41).

Таблица 41 – Частота вентрального смещения диска в правом и левом ВНЧС в сравниваемых группах пациентов

Локализация вентрального смещения	n (%)				Уровень значимости критерия хи-квадрат Пирсона	
	Группа 1 ХБП, 1–2 стадия	Группа 2 ХБП, терминальная стадия, гемодиализ	Группа 3 ХБП, через 1 год после трансплантации почек	Группа 4 без болезни почек	χ^2	p
Правый ВНЧС	7 (70,0%)	8 (80,0%)	10 (100,0%)	5 (50,0%)	6,933	0,084
Левый ВНЧС	8 (80,0%)	6 (60,0%)	7 (70,0%)	6 (60,0%)	2,027	0,662

Таким образом, данное исследование показало, что у детей с ХБП наблюдается тенденция к развитию патологии структур ВНЧС, а внедрение УЗИ ВНЧС в обязательный протокол обследования детей с ХБП позволит провести

скрининг патологии суставов на ранних стадиях и направить таких пациентов к специалистам стоматологического профиля для своевременной реабилитации.

5.4. Анализ связи между развитием хронической болезни почек и сопутствующей ей стоматологической патологии

Целью данного раздела исследований служило выявление связи между развитием хронической болезни почек на разных стадиях развития и стоматологической патологией методом корреляционного анализа.

В разделах 4.3. и 4.4. были установлены биологические маркеры типовых патофизиологических процессов у детей с хронической болезнью почек, определяемые в их слюне. К числу маркеров с высокой диагностической значимостью ($AUC > 0,8$) относились такие показатели, как уровни цистатина С, гомоцистеина, эритропоэтина, моноцитарного хемостатического фактора-1 (MCP-1), интерлейкина-18, интерлейкина-8, трансформирующего фактора роста β (TGF- β), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), матриксной металлопротеиназы-8 (MMP-8), остеопротегерина.

В исследовании также была изучена связь между теми же маркерами ХБП в слюне детей и стоматологическими индексами, связанными с заболеваниями пародонта, а также с показателями плотности костной ткани по денситометрической шкале Хаунсфилда (Таблица 42).

Повышение содержания в слюне провоспалительного цитокина IL-18 слабо коррелирует с десневым индексом GI ($r=0,365$, $p<0,05$) и имеется слабая отрицательная связь ($r= - 0,448$, $p<0,01$) с плотностью заднего отдела верхней челюсти.

Анализ корреляционных связей показал наличие средней отрицательной связи между уровнем MCP-1 в слюне и пародонтальным индексом кровоточивости десневой борозды SBI ($r = - 0,686$, $p<0,01$), пародонтальным индексом воспаления РМА ($r = - 0,681$, $p< 0,01$) и сильной отрицательной связи с упрощенным индексом оценки гигиены полости рта ОНI-S ($r = - 0,800$, $p< 0,01$), десневым индексом GI ($r=$

-0,723, $p < 0,01$), пародонтальным индексом Рассела ($r = -0,712$, $p < 0,01$). Определена слабая положительная корреляция со снижением плотности переднего отдела верхней челюсти ($r = 0,324$, $p < 0,05$). Вероятно, что у данной категории пациентов на снижение МСР-1 в слюне оказывали влияние следующие факторы: сдвиг рН ротовой жидкости в щелочную сторону и снижение уровня экспрессии данного цитокина в тканях ЗЧС, иммуносупрессивная терапия основного заболевания с применением стероидных и нестероидных противовоспалительных средств и активная трансдифференцировка эпителиальных клеток в миофибробласты. Следствием этого было подавление активности и миграции макрофагов в ротовую полость, что служило благоприятным фоном для прогрессирования хронического воспалительного процесса в пародонте.

Таблица 42 — Характеристика связей между маркерами воспаления в слюне детей с основными индексами гигиены и значениями плотности костной ткани

		ОHI-S	SBI	РМА	GI	Индекс Рассела	Плотность костной ткани			
							Нижняя челюсть		Верхняя челюсть	
							Передний отдел	Задний отдел	Передний отдел	Задний отдел
Маркеры в слюне	IL-8	-0,005	-0,113	-0,165	0,126	-0,013	0,004	-0,259	0,196	-0,255
	IL-18	0,213	0,203	0,170	0,365*	0,294	-0,076	-0,291	-0,130	-0,448**
	МСР-1	-0,800**	-0,686**	-0,681**	-0,723**	-0,712**	0,120	0,267	0,324*	0,282
	VEGF	-0,511**	-0,545**	-0,477**	-0,610**	-0,580**	0,275	0,290	0,548**	0,162
	TGF-β	0,617**	0,619**	0,643**	0,685*	0,654**	-0,441**	-0,421**	-0,450**	-0,158
	MMP-8	0,619**	0,589**	0,578**	0,597**	0,596**	-0,211	-0,346*	-0,312	-0,092
	OPG	0,419*	0,395*	0,294	0,413*	0,337*	-0,261	-0,460**	-0,274	-0,088
	IgA	-0,244	-0,312	-0,226	-0,184	-0,317	0,189	0,360*	-0,018	0,337*

Примечание: * – статистически значимая связь ($p < 0,05$); ** – статистически значимая связь ($p < 0,01$)

Кроме того, установлена средняя положительная корреляция между повышением концентрации MMP-8 в слюне и всеми индексами: SBI ($r=0,589$, $p<0,01$), РМА ($r = 0,578$, $p< 0,01$), ОНI-S ($r = 0,619$, $p< 0,01$), GI ($r = 0,597$, $p< 0,01$), пародонтальным индексом Рассела ($r=0,596$, $p<0,01$). Взаимосвязь данного биомаркера указывала также на легкое течение пародонтита, а слабая отрицательная с плотностью заднего отдела нижней челюсти ($r = - 0,346$, $p< 0,05$) была связана с началом развития остеодистрофии.

MMP-8 является маркером не только деструктивных изменений костной ткани, но и тяжести воспалительного процесса в ротовой полости. Установленные корреляционные взаимосвязи позволяют по уровню данного фактора в слюне судить о степени выраженности пародонтита. Учитывая, что начальные проявления данного заболевания (гингивита) обратимы, а его прогрессирующее течение приводит к потере зубов, субклиническая диагностика пародонтита важна особенно для детей, получающих заместительную почечную терапию как в объеме гемодиализа, так и в объеме трансплантации. Мониторинг уровня данного фактора на всех этапах лечения, в том числе хирургической коррекции патологии полости рта, позволит судить об эффективности проводимой терапии.

Определена отрицательная корреляционная связь средней силы между понижением концентрации VEGF и всеми десневыми индексами и индексом гигиены полости рта, а также положительная связь со снижением плотности костной ткани переднего отдела верхней челюсти. Это могло указывать на снижение регенеративного потенциала костного элемента ЗЧС и угнетение ангиогенеза у пациентов с ХБП.

Регистрирована средняя положительная корреляция между содержанием в слюне профибротического TGF- β и основными индексами ЗЧС: SBI ($r=0,619$, $p<0,01$), ОНI-S ($r=0,617$, $p<0,0$), РМА ($r=- 0,643$, $p<0,01$) GI ($r=0,685$, $p<0,01$), пародонтальным индексом Рассела ($r=0,654$, $p<0,01$) и отрицательная слабая связь с плотностью различных отделов верхней и нижней челюсти, что закономерно отражает влияние персистирующего хронического воспалительного процесса в тканях пародонта на остеодистрофические процессы.

Отмечена слабая положительная связь между содержанием остеопротогерина в слюне и пародонтальным индексом кровоточивости десневой борозды SBI ($r=0,395$, $p<0,05$), упрощенным индексом оценки гигиены полости рта ОНI-S ($r=0,419$, $p<0,05$), десневым индексом GI ($r=0,413$, $p<0,05$), пародонтальным индексом Рассела ($r=0,337$, $p<0,05$). Определена слабая отрицательная корреляция со снижением плотности заднего отдела нижней челюсти ($r= -0,460$, $p<0,01$). Установленные взаимосвязи свидетельствуют об ассоциации между повышением уровня остеопротогерина и остеодистрофией, которая клинически проявлялась деструктивно-атрофическими повреждением эмали и изменением плотности костной ткани передних и задних отделов нижней челюсти по данным КЛКТ. Таким образом, повышение уровня остеопротогерина в слюне могло свидетельствовать как о кариозной, так и некариозной патологии твердых тканей ЗЧС у детей.

Обнаружена слабая положительная корреляция между снижением содержания IgA и изменением плотности задних отделов верхней и нижней челюсти. Полученные данные могут свидетельствовать об ассоциации выраженного местного иммунодефицита у пациентов с ХБП и нарушением синтетических и пластических процессов.

Характер связи маркеров воспаления в слюне с наличием в ротовой полости различных микроорганизмов представлен в Таблице 43.

Анализ взаимосвязей между отдельными видами микроорганизмов и содержанием различных биомаркеров в слюне выявил наличие слабой и средней силы корреляции между ними. Так, снижение содержания MCP-1 в слюне имело параллелизм с повышением контаминации условно-патогенными стрептококками: *Streptococcus vestibularis* ($r=-0,340$, $p<0,05$), *Streptococcus parasanguinis* ($r=-0,347$, $p<0,05$), *Streptococcus oralis* ($r=- 0,323$, $p<0,05$), а также *Neisseria flavescens* ($r=-0,386$, $p<0,05$), *Neisseria subflava* ($r=-0,485$, $p<0,01$) и *Rothia mucilagenosa* ($r=-0,348$, $p<0,05$), что свидетельствует об ассоциации нарушения активации макрофагов и прогрессии микроорганизмов.

Таблица 43 – Характеристика связей между маркерами воспаления в слюне детей с микробиотой полости рта

	Маркеры в слюне							
	IL-8	IL-18	MCP-1	VEGF	TGFb	MMP-8	OPG	IgA
Streptococcus vestibularis	-0,229	-0,218	-0,340*	-0,044	-0,176	-0,021	-0,015	-0,106
Streptococcus parasangvinis	-0,162	-0,146	-0,347*	-0,170	-0,029	-0,002	0,051	-0,272
Streptococcus oralis	-0,057	-0,101	-0,323*	-0,208	0,075	0,591**	-0,037	0,016
Streptococcus salivarius	-0,354*	-0,078	-0,304	-0,153	0,181	0,106	0,123	-0,157
Streptococcus peroris	0,151	0,571**	-0,138	-0,239	0,319	0,101	0,119	-0,182
Neisseria flavescens	-0,202	-0,013	-0,386*	-0,191	0,365*	0,274	0,014	-0,140
Neisseria subflava	-0,236	-0,064	-0,485**	-0,380*	0,270	0,546**	0,071	-0,167
Neisseria mucosa	0,005	0,094	-0,295	-0,249	0,366*	0,317	0,205	-0,089
Veillonella dispar	-0,001	-0,062	-0,254	-0,230	0,052	0,597**	-0,058	0,113
Rothia mucilagenosa	0,031	0,323*	-0,348*	-0,391*	0,432**	0,290	-0,012	-0,166
Rothia aeria	0,303	0,349*	-0,237	-0,352*	0,479**	0,056	0,602**	-0,223
Haemophilus parainfluenzae	0,099	0,263	-0,237	-0,214	0,189	0,056	0,381*	-0,188
Comamonos testosteroni	-0,129	-0,066	-0,190	-0,083	0,185	0,431**	-0,029	0,065
Staphylococcus epidermidis	0,138	0,265	-0,187	-0,323*	0,314	0,057	0,257	-0,247
Klebsiella pneumoniae	0,238	0,393*	-0,157	-0,223	0,449**	0,056	0,595**	-0,176
Bacillus amyloliquefaciens	0,193	0,408*	-0,135	-0,278	0,326*	0,022	0,409*	-0,185
Stenotrophomonas maltophilian	0,367*	0,457**	-0,173	-0,396*	0,406*	0,080	0,514**	-0,241
Porphyromonas gingivalis	0,131	0,411*	-0,112	-0,123	0,307	0,094	0,213	-0,120
Tannerella forsythia	0,481**	0,629**	-0,195	-0,461**	0,580**	0,108	0,668**	-0,233
Treponema denticola	0,201	0,137	-0,107	-0,188	0,319	-0,016	0,616**	-0,125
Prevotella intermedia	0,210	0,468**	-0,050	-0,280	0,257	–	–	–

Примечание: * – статистически значимая связь ($p < 0,05$); ** – статистически значимая связь ($p < 0,01$)

Интересен факт наличия слабой и средней положительной корреляционной связи между провоспалительными цитокинами IL-8 и IL-18 с контаминацией пародонтопатогенами, такими как *Stenotrophomonas maltophilian* ($r=0,367$, $p < 0,01$ и $r=0,457$, $p < 0,01$ соответственно), *Tannerella forsythia* ($r=0,481$, $p < 0,01$ и $r=0,629$, $p < 0,01$ соответственно), *Prevotella intermedia* ($r=0,468$, $p < 0,01$), что подтверждает их

роль в развитии и поддержании хронического воспалительного процесса в тканях пародонта. Кроме того, отмечена ассоциация между выявлением условнопатогенных, включая внутрибольничные штаммы (*Rothia aeria*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus amyloliquefaciens*, *Stenotrophomonas maltophilian*), и пародонтопатогенных штаммов (*Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*) из ротовой полости и содержанием остеопротогерина в слюне, что косвенно свидетельствует о значимой роли этих микроорганизмов в нарушении костного метаболизма.

Связь с наличием возбудителей в полости рта была также изучена в отношении основных гигиенических индексов и плотности костной ткани детей (Таблица 44).

Таблица 44 – Характеристика связей между основными индексами гигиены полости рта и показателями плотности костной ткани детей с микробиотой полости рта

	ОHI-S	SBI	РМА	GI	Индекс Рассела	Плотность костной ткани			
						Нижняя челюсть		Верхняя челюсть	
						Передний отдел	Задний отдел	Передний отдел	Задний отдел
Streptococcus vestibularis	0,286*	0,237	0,153	-0,030	-0,030	0,114	0,113	-0,040	0,038
Streptococcus parasangvinis	0,312*	0,313*	0,216	0,101	0,135	0,102	0,058	-0,059	-0,136
Streptococcus oralis	0,287*	0,241	0,242	-0,039	-0,021	0,203	0,076	-0,087	0,192
Streptococcus salivarius	0,225	0,325**	0,224	-0,052	-0,107	0,030	-0,020	-0,202	-0,013
Streptococcus mitis	0,248	0,283*	0,199	0,130	0,101	-0,036	-0,097	-0,226	-0,224
Streptococcus cristatus	0,180	0,131	0,118	0,291*	0,297*	–	–	–	–
Streptococcus peroris	0,158	0,161	0,159	0,311*	0,302*	-0,289*	-0,337*	-0,167	-0,319*
Neisseria flavescens	0,360**	0,291*	0,297*	-0,074	-0,102	-0,033	-0,013	0,024	0,141
Neisseria subflava	0,515**	0,561**	0,447**	0,248	0,210	0,214	0,106	-0,162	0,200

Продолжение Таблицы 44

	ОHI-S	SBI	PMA	GI	Индекс Рассела	Плотность костной ткани			
						Нижняя челюсть		Верхняя челюсть	
						Передний отдел	Задний отдел	Передний отдел	Задний отдел
Neisseria mucosa	0,281*	0,266*	0,220	0,071	0,030	0,187	0,083	-0,150	0,229
Neisseria elongata	0,225	0,195	0,215	0,396**	0,435**	–	–	–	–
Neisseria macacae	0,158	0,195	0,190	0,246	0,294*	0,090	0,023	-0,003	0,041
Veillonella dispar	0,233	0,154	0,210	-0,003	0,013	0,292*	0,114	-0,096	0,108
Actinomyces odontolyticus	0,323*	0,309*	0,377**	0,328**	0,326**	-0,003	-0,056	-0,042	-0,095
Actinomyces graevenitzii	0,190	0,162	0,257*	-0,081	-0,085	0,090	-0,006	0,016	-0,084
Actinomyces naeslundii	0,163	0,136	0,254*	-0,075	-0,086	0,078	-0,043	-0,033	-0,085
Rothia mucilagenosa	0,475**	0,466**	0,459**	0,443**	0,416**	-0,198	-0,195	-0,120	-0,338*
Rothia dentocariosa	0,318*	0,260*	0,307*	0,285*	0,292*	0,156	0,144	-0,118	0,001
Rothia aeria	0,304*	0,270*	0,282*	0,521**	0,552**	-0,099	-0,238	-0,127	-0,137
Haemophilus parainfluenzae	0,219	0,309*	0,260*	0,268*	0,296*	-0,147	-0,196	-0,077	-0,227
Staphylococcus epidermidis	0,252*	0,354**	0,348**	0,448**	0,463**	-0,043	-0,021	-0,068	-0,040
Bacillus amyloliquefaciens	0,116	0,154	0,131	0,227	0,232	-0,264	-0,362**	-0,099	-0,399**
Stenotrophomonas maltophilian	0,088	0,142	0,100	0,206	0,210	-0,282*	-0,421**	-0,162	-0,457**
Porphyromonas gingivalis	0,203	0,157	0,129	0,346**	0,354**	-0,137	-0,153	-0,135	0,019
Tannerella forsythia	0,428**	0,439**	0,377**	0,849**	0,846**	-0,366**	-0,549**	-0,212	-0,400**
Treponema denticola	0,137	0,141	0,184	0,365**	0,388**	-0,089	-0,201	-0,003	-0,137

Продолжение Таблицы 44

	ОHI-S	SBI	PMA	GI	Индекс Рассела	Плотность костной ткани			
						Нижняя челюсть		Верхняя челюсть	
						Передний отдел	Задний отдел	Передний отдел	Задний отдел
Prevotella intermedia	0,280*	0,262*	0,194	0,496**	0,494**	-0,303*	-0,416**	-0,119	-0,344*

Примечание: * – статистически значимая связь ($p < 0,05$); ** – статистически значимая связь ($p < 0,01$)

Установлена умеренная положительная корреляция между наличием условнопатогенных стрептококков (*Streptococcus cristatus*, *Streptococcus peroris*), нейсерий (*Neisseria flavescens*, *Neisseria subflava*, *Neisseria mucosa*, *Neisseria elongate*), внутрибольничных (*Actinomyces odontolyticus*, *Rothia mucilagenosa*, *Rothia dentocariosa*, *Rothia aerea*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus epidermidis*) и пародонтопатогенных (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*) штаммов и неудовлетворительной гигиеной ротовой полости по индексу ОHI-S, воспалением десны по индексам Рассела, PMA, SBI, гипертрофией десны по индексу GI. Обращает на себя внимание тот факт, что снижение плотности различных отделов верхней и нижней челюсти коррелирует с выявлением *Bacillus amyloliquefaciens*, *Stenotrophomonas maltophilian* и пародонтопатогенов *Tannerella forsythia* и *Prevotella intermedia*.

Таким образом, анализ корреляционных связей между биомаркерами в слюне, стоматологическими индексами, плотностью костных структур ЗЧС и микробиотой ротовой полости показал наличие определенных ассоциаций и подтвердил сложность и многогранность этиопатогенеза поражения зубочелюстной системы у детей с хронической болезнью почек. Очевидно, что ключевым звеном заболеваний ЗЧС является персистенция хронического воспалительного процесса в ротовой полости, поддерживаемая контаминацией условнопатогенными, внутрибольничными и пародонтопатогенными штаммами. Хронический воспалительный процесс в ротовой полости сопровождается образованием провоспалительных цитокинов и нарушением местного иммунитета

и костного метаболизма, что, в конечном итоге, приводит к нарушению плотности костных структур различных отделов верхней и нижней челюсти, что определяется на КЛКТ.

ГЛАВА 6. АПРОБАЦИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОРГАНИЗАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПО ВНЕДРЕНИЮ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

6.1. Оптимизация комплекса мер по снижению частоты и интенсивности стоматологических заболеваний у детей с хронической болезнью почек

Комплекс лечебно-профилактических мероприятий разрабатывался для каждой группы обследованных детей с учетом выявленных патологических изменений.

6.1.1. Комплекс лечебно-профилактических мероприятий у детей с ВПР МВП, приобретенной патологией почек и ХБП 1–2 степени, получающих медикаментозное лечение

По результатам проведенных исследований в характеристику детей 1 группы с ВПР МВП, приобретенной патологией почек и ХБП 1–2 степени входили следующие особенности. Среди отклонений в содержании биомаркеров слюны наиболее специфичными признаками были: уровень цистатина С ниже 1,6 мг/л, МСР-1 ниже 40,5 пг/мл, ММР-8 выше 13 нг/мл. Для микробиома полости рта был характерен рост частоты высеваемости *Neisseria flavescens*. У всех обследованных детей данной группы, вне зависимости от возраста, гигиена была неудовлетворительной – медиана ОНІ-S 2,4. Отмечалась легкая степень воспаления десны по индексам Рассела, РМА, SBI как в возрасте 7–12 лет, так и в 13–18 лет.

Учитывая особенности стоматологического статуса и общего состояния организма детей с ВПР МВП, приобретенной патологией почек, ХБП 1–2 степени, был разработан лечебно-профилактический комплекс, направленный на снижение частоты и интенсивности стоматологических заболеваний.

Комплекс лечебно-профилактических мероприятий у детей с ВПР МВП, приобретенной патологией почек и ХБП 1–2 степени, получающих медикаментозное лечение, должен включать:

- санацию полости рта;
- профессиональную гигиену с удалением мягкого налета и зубного камня, полированием поверхности имеющихся реставраций для предотвращения скопления налета в последующем;
- индивидуальный подбор средств гигиены, исключая средства гигиены, содержащие фториды;
- обучение гигиене полости рта, проведение процедуры контролируемой чистки зубов;
- диспансерное наблюдение 1 раз в 3 месяца;
- раннее ортодонтическое лечение для снижения инвазивности ортодонтического лечения в последующем;
- при проведении ортодонтического лечения, особенно несъемной техникой, рекомендуется использование в качестве дополнительного средства гигиены очищающих пенки для полости рта и использование пастилок в состав, которых входит молозиво, *Pediococcus acidilactici*, *Streptococcus salivarius*, *Lactobacillus brevis* и *Lactobacillus plantarum*, Витамин D3 (холекальциферол 1000 ME), ксилит, Витамин D – 25 мкг 1000 ME (500% RWS), *Streptococcus salivarius* – $3 \cdot 10^9$ КОЕ, *Lactobacillus brevis* – $1,5 \cdot 10^9$ КОЕ, *Lactobacillus plantarum* – $1,5 \cdot 10^9$ КОЕ, *Pediococcus acidilactici* – $1,5 \cdot 10^9$ КОЕ; для нормализации микробиоценоза полости рта.

Для данной категории пациентов, как правило, не требуется специального стоматологического лечения, за исключением отказа от нефротоксичных препаратов, к которым относятся, в том числе, фторидсодержащие препараты [52].

6.1.2. Комплекс лечебно-профилактических мероприятий у детей с терминальной стадией ХБП, получавших заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа

Для детей с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа, характерны самые тяжелые изменения как со стороны общего состояния организма, так и со стороны полости рта.

При обследовании выявлено, что у детей в возрасте 7–12 лет и возрасте 13–18 лет наиболее часто отмечаются бледность кожных покровов, сухость и шелушение губ, ангулярный хейлит. У всех отмечалась бледность слизистой оболочки полости рта и сухость во рту, довольно часто регистрировался налет на спинке языка. У большинства детей отмечались дисколориты зубов, с относительно высокой частотой встречались системная гипоплазия эмали постоянных зубов и флюороз зубов. Установлены щелочной сдвиг рН, увеличение ширины суставных щелей ВНЧС.

Заболевания пародонта выявлялись в группе детей с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа, в 83% случаев в возрасте 7–12 лет и у 79% детей в возрасте 13–18 лет. При анализе гигиенического состояния полости рта у детей этой группы установлено, что у всех обследованных детей гигиена была неудовлетворительной, а индекс ОНI-S имел медиану 2,1. При оценке степени воспаления десны по пародонтальному индексу кровоточивости десневой борозды (SBI) отмечалась средняя степень воспаления (медиана индекса SBI составляла 2,1). При оценке тяжести и распространенности воспалительных изменений в пародонте с помощью пародонтального индекса воспаления РМА также установлена средняя степень воспаления десны при медиане индекса 56%. При оценке пародонтального индекса Рассела у детей с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа, как в 7–12 лет, так и в 13–18 лет, регистрировались начальная и легкая степень патологии пародонта.

Что касается биомаркеров слюны терминальной стадии ХБП при наличии

заместительной почечной терапии в объеме гемодиализа, то к их числу принадлежали: уровень цистатина $C < 1,6$ мг/л, гомоцистеина $> 1,7$ мкмоль/л, эритропоэтина $< 4,5$ мМЕ/мл, MCP-1 $< 40,5$ пг/мл, IL-18 < 3 пг/мл, IL-8 < 18 пг/мл, 870 пг/мл $> TGF-\beta > 240$ пг/мл, MMP-8 > 13 нг/мл.

Среди наиболее часто встречающихся представителей микробиома полости рта следует отметить *Actinomyces odontolyticus*, *Rothia dentocariosa*, *Rothia aeria*, *Staphylococcus epidermidis*, *Tannerella forsythia*.

В соответствии с представленной характеристикой комплекс лечебно-профилактических мероприятий у детей с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа, должен включать:

- мероприятия, направленные на повышение мотивации детей к улучшению гигиены полости рта, такие как санитарно-просветительская работа с использованием дистанционных технологий и телемедицины;
- индивидуальный подбор средств гигиены, исключая средства гигиены, содержащие фториды, включение очищающих пенок для полости рта;
- использование пастилок в состав, которых входит молозиво, *Pediococcus acidilactici*, *Streptococcus salivarius*, *Lactobacillus brevis* и *Lactobacillus plantarum*, Витамин D3 (холекальциферол 1000 МЕ), ксилит, Витамин D – 25 мкг 1000 МЕ (500% RWS), *Streptococcus salivarius* – $3 \cdot 10^9$ КОЕ, *Lactobacillus brevis* – $1,5 \cdot 10^9$ КОЕ, *Lactobacillus plantarum* – $1,5 \cdot 10^9$ КОЕ, *Pediococcus acidilactici* – $1,5 \cdot 10^9$ КОЕ для нормализации микробиоценоза полости рта и повышения местного иммунитета;
- использование геля, предназначенного для устранения ощущения сухости в ротовой полости, в состав которого не входят фториды, мочевины и калий;
- использование бальзама для губ или гигиенической помады для снижения сухости губ.

Мероприятия, направленные на повышение мотивации детей к улучшению гигиены полости рта, такие как санитарно-просветительская работа, учитывая пребывание детей в стационаре для получения заместительной почечной терапии в

объеме гемодиализа, рекомендуется проводить с использованием дистанционных технологий и телемедицины при том, что телемедицина – это новый способ в сложившейся эпидемической ситуации взаимодействия врача с пациентом, а телестоматология – использование информационных технологий и телекоммуникаций для стоматологической помощи, консультаций, обучения и повышения осведомленности общественности, что является актуальным решением проблем, связанных с невозможностью очного приема у стоматолога, с которыми сталкиваются дети, находящиеся в стационаре.

6.1.3. Комплекс лечебно-профилактических мероприятий у детей после перенесенной трансплантации почки

В отличие от детей с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа, у детей после перенесенной трансплантации почки отмечается некоторое улучшение общего состояния организма, уменьшается проявление эндогенной интоксикации, обусловленной повышенным уровнем в крови азотистых оснований. При этом уже сформировавшиеся ранее патологические состояния, в частности пороки развития зубов, сохраняются и после трансплантации. Медикаментозная поддерживающая терапия, пожизненно необходимая детям после трансплантации почки, также оказывает негативное влияние на стоматологический статус.

В целом особенности стоматологического статуса у детей после перенесенной трансплантации почки включают бледность кожных покровов, сухость и шелушение губ, бледность слизистой оболочки полости рта, налет на спинке языка. У детей этой группы отмечались дисколориты зубов, системная гипоплазия эмали постоянных зубов и флюороз зубов. Установлены щелочной сдвиг рН ротовой жидкости, рост плотности костной ткани нижней челюсти, увеличение ширины суставных щелей ВНЧС.

Заболевания пародонта выявлялись в группе детей с перенесенной трансплантацией почек во всех возрастных категориях в 42% случаев. У всех

обследованных детей гигиена была неудовлетворительной, а индекс ОНI-S имел медиану 2,0. При оценке степени воспаления десны по пародонтальному индексу кровоточивости десневой борозды отмечалась средняя степень воспаления (медиана индекса SBI составляла 2,2). При оценке тяжести и распространенности воспалительных изменений в пародонте с помощью пародонтального индекса воспаления РМА также установлена средняя степень воспаления десны при медиане индекса 39%. При оценке пародонтального индекса Рассела у детей, перенесших трансплантацию почки, регистрировались начальная и легкая степень патологии пародонта.

Набор биомаркеров ХБП в слюне после перенесенной трансплантации почки включал: уровень MCP-1 <40,5 пг/мл, IL-18 >9 пг/мл, IL-8 >27 пг/мл, TGF- β >870 пг/мл, VEGF <667 пг/мл, MMP-8 >13 нг/мл, содержание остеопротегерина >10,8 нмоль/л.

Среди наиболее часто встречающихся представителей микробиома полости рта следует назвать *Streptococcus perosis*, *Bacillus amyloloquefaciens*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedius*.

Учитывая все выявленные особенности стоматологического статуса для детей после перенесенной трансплантации почки, рекомендуется проведение специализированного лечебно-профилактического комплекса мероприятий, направленных на снижение частоты и интенсивности стоматологических заболеваний. Комплекс лечебно-профилактических мероприятий у детей после перенесенной трансплантации почки должен включать:

- санацию полости рта;
- профессиональную гигиену с удалением мягкого налета и зубного камня, полированием поверхности имеющихся реставраций для предотвращения скопления налета в последующем;
- индивидуальный подбор средств гигиены, исключая средства гигиены, содержащие фториды;
- обучение гигиене полости рта, проведение процедуры контролируемой чистки зубов;

- периодическое использование пастилок в состав, которых входит молозиво, *Pediococcus acidilactici*, *Streptococcus salivarius*, *Lactobacillus brevis* и *Lactobacillus plantarum*, Витамин D3 (холекальциферол 1000 МЕ), ксилит, Витамин D – 25 мкг 1000 МЕ (500% RWS), *Streptococcus salivarius* – $3 \cdot 10^9$ КОЕ, *Lactobacillus brevis* – $1,5 \cdot 10^9$ КОЕ, *Lactobacillus plantarum* – $1,5 \cdot 10^9$ КОЕ, *Pediococcus acidilactici* – $1,5 \cdot 10^9$ КОЕ для нормализации микробиоценоза полости рта и повышения местного иммунитета в течение 3 месяцев, с перерывами в течение 1 месяца;
- диспансерное наблюдение 1 раз в 3 месяца;
- при проведении ортодонтического лечения, особенно несъемной техникой, рекомендуется использование в качестве дополнительного средства гигиены очищающих пенек для полости рта.

Санация полости рта, лечение всех кариозных поражений и профессиональная гигиена полости рта оказывают благоприятное воздействие на общее состояние детей после перенесенной трансплантации почки, так как кариозные зубы и зубной налет могут быть источниками дополнительного инфицирования организма [159, 278].

Индивидуальный подбор средств гигиены должен осуществляться в соответствии с возрастом ребенка, все используемые средства гигиены не должны содержать фториды, которые обладают нефротоксическим действием, избыточное поступление фторидов с пищей, водой и средствами гигиены может негативно сказаться на функционировании пересаженной почки у ребенка [148, 276].

Учитывая постоянно проводимую иммуносупрессивную терапию в посттрансплантационный период, которая приводит к снижению местного иммунитета полости рта и может способствовать развитию патогенной микрофлоры, такой как грибы рода *Candida*, данной категории пациентов рекомендуется применение препаратов, повышающих местный иммунитет полости рта. Поэтому данной группе детей можно рекомендовать периодическое использование пастилок в состав, которых входит молозиво, *Pediococcus acidilactici*, *Streptococcus salivarius*, *Lactobacillus brevis* и *Lactobacillus plantarum*, Витамин D3 (холекальциферол 1000 МЕ), ксилит (Витамин D – 25 мкг 1000 МЕ

(500% RWS), *Streptococcus salivarius* – $3 * 10^9$ КОЕ, *Lactobacillus brevis* – $1,5 * 10^9$ КОЕ, *Lactobacillus plantarum* – $1,5 * 10^9$ КОЕ, *Pediococcus acidilactici* – $1,5 * 10^9$ КОЕ для нормализации микробиоценоза полости рта и повышения местного иммунитета в течение 3 месяцев с перерывами в течение 1 месяца.

Таким образом, основные лечебно-профилактические мероприятия, реализуемые у детей после перенесенной трансплантации почки, должны быть направлены в первую очередь на устранение факторов риска развития стоматологических заболеваний.

6.2. Оценка эффективности оптимизации стоматологической помощи для детей с терминальной стадией ХБП и после трансплантации почки

Как показано выше, больным с ХБП, особенно в терминальной стадии, требуется обязательное обследование врачом-стоматологом для выявления стоматологической патологии, лечения и проведения профилактических мероприятий в течение всего заболевания, поскольку очаг персистенции хронической инфекции, сенсбилизация условно-патогенной флорой осложняют этап успешной подготовки ребенка к трансплантации и гладкое течение послеоперационного периода [41]. Однако ввиду того, что пациенты находятся на стационарном лечении основного заболевания, проведение стоматологических вмешательств крайне затруднительно и требует отложения по времени на неопределенный срок до выписки пациентов. В связи с этим возникает острая необходимость своевременной консультации и назначения симптоматического стоматологического лечения, а также обучения детей с терминальной стадией ХБП (тХБП) гигиене полости рта и периодического контроля ее выполнения с использованием медицинской телекоммуникации между детскими врачами-стоматологами, нефрологами и пациентами с тяжелой ХБП.

В исследовании приняли участие 20 детей с тХБП. Участники исследования были разделены на две группы. В первую группу были включены 10 детей с установленным, согласно МКБ-10, диагнозом «N18.0 Терминальная стадия

хронической болезни почек», проходящие заместительную почечную терапию в объеме гемо- или перитонеального диализа. Во вторую группу вошли 10 детей с установленным, согласно МКБ-10, диагнозом «Т86.1 Дисфункция трансплантата почки», находящиеся на иммуносупрессивной терапии. Детям были проведены онлайн-уроки гигиены полости рта. Для оценки эффективности гигиены полости рта был рассчитан индекс Грина-Вермиллиона (ОHI-S) до и после обучения (Таблица 45). Кроме того, для всех участников исследования был скорректирован набор средств индивидуальной гигиены полости рта, учитывая особенности основного заболевания и терапии.

Каждому ребенку в отделение стационара был доставлен индивидуальный гигиенический набор, включающий в себя «OptraGate», таблетки для окрашивания зубного налета «РСА 223 Plaquefinder disclosing tablets» (CURAPROX), а также зубная щетка и паста, подобранные согласно возрасту.

На втором этапе проводили онлайн-уроки гигиены полости рта, соответствующие возрасту ребенка. Взаимодействие осуществлялось с ребенком и его родителями. Как правило, второй этап начинали на следующий день после первого. Образовательная программа была разделена на три возрастных сегмента: 5–8 лет, 9–12 лет, 13–15 лет.

В программу занятий входили: выбор средств гигиены и рекомендации по их использованию, развивающие игры, презентации с использованием типодонтов, мультфильмы и иллюстрации. Презентации разрабатывались для каждой возрастной группы.

Через 2 недели после начала исследования проводили повторный онлайн-урок гигиены. Третий этап проводился через месяц от начала исследования и представлял собой оценку достигнутого результата. Проводилась повторная оценка уровня гигиены полости рта ребенка с помощью индикатора налета (Рисунок 48).



Рисунок 48 – Результат оценки уровня гигиены полости рта у ребенка 8 лет с терминальной стадией ХБП, получающего заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа

Результаты оценки изменения ОНІ-S в группах (Таблица 45) позволили выявить статистически значимое снижение значения индекса после обучения среди всех пациентов. Сравнение ОНІ-S в исследуемых группах показало, что значение индекса в группе пациентов с диагнозом «N18.0 Терминальная стадия хронической болезни почек и проводимой ЗПТ» статистически значимо уменьшалось после обучения почти в 1,9 раза ($2,48 \pm 0,32$ и $1,31 \pm 0,38$, соответственно, $p < 0,001$). В группе детей после трансплантации почки величина ОНІ-S достоверно уменьшалась – чуть более чем в 1,5 раза ($2,09 \pm 0,31$ и $1,33 \pm 0,35$, соответственно, $p < 0,001$).

Таблица 45 – Значения ОНІ-S до и после телекоммуникационного обучения в группах с тяжелым течением хронической болезни почек

Диагноз в соответствии с МКБ-10 и проводимое лечение	M ± σ		Уровень значимости парного критерия Стьюдента
	До обучения	После обучения	p
«N18.0 Терминальная стадия хронической болезни почек», заместительная почечная терапия в объеме гемо- или перитонеального диализа (n=10)	$2,48 \pm 0,32$	$1,31 \pm 0,38$	$< 0,001^*$
«T86.1 Дисфункция трансплантата почки», иммуносупрессивная терапия (n=10)	$2,09 \pm 0,31$	$1,33 \pm 0,35$	$< 0,001^*$

Примечание: n – число детей в группе; p – значимость различий до и после обучения; * – статистически значимые различия

Таким образом, медицинская телекоммуникация образовательной направленности между детскими стоматологами, нефрологами и пациентами с тяжелым течением ХБП значительно улучшает качество индивидуальной гигиены полости рта в условиях стационара. Результаты показывают эффективность дистанционного мониторинга, улучшение гигиенического статуса детей, повышение знаний и мотивации детей, их родителей/законных представителей и лечащих врачей-нефрологов.

Подбор средств для ежедневной гигиены полости рта был направлен на исключение дополнительного поступления фторидов в организм ребенка. Всем детям данной группы применяли для ежедневной гигиены полости рта в возрасте 7–12 лет детскую зубную пасту SPLAT® Junior, в возрасте 13–18 лет – зубную пасту SPLAT® PRO-BIOME HEALTHY GUMS Здоровые десны. Все эти пасты не содержат фторидов, а в качестве реминерализирующего компонента содержат наночастицы гидроксиапатита.

Для лучшего удаления налета, учитывая плохое общее самочувствие детей с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа, в качестве дополнительного средства гигиены применяли очищающую пенку для детей SPLAT® JUNIOR MAGIC FOAM. Пенку применяли в качестве средства гигиены в течение дня.

Учитывая, что у всех детей с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа, отмечается сухость полости рта, а использование лекарственных препаратов для стимулирования секреции слюнных желез невозможно, единственным вариантом для снижения ксеростомии данной категории детей является использование заменителей слюны или препаратов для уменьшения симптомов сухости полости рта.

Для снижения сухости полости рта дети использовали гель, предназначенный для устранения ощущения сухости в ротовой полости, в состав которого не входят фториды, мочевины и калий для снижения сухости полости рта; это гель с нейтральным уровнем pH, разработанный для уменьшения симптомов сухости полости рта и обеспечивающий долговременный успокаивающий эффект.

Длительность действия – до 4 часов. Данный препарат выпускается с разными вкусовыми оттенками, рекомендован с возраста 6 лет, не содержит фториды, мочевины и калий и поэтому может быть рекомендован для применения у данной категории пациентов.

Все дети применяли гель, по мере необходимости в ночное и дневное время до 6 раз в день. Препарат наносился на слизистую оболочку чистым пальцем самостоятельно ребенком или его родителями. После нанесения препарата обеспечивалось создание защитного слоя на поверхности слизистой оболочки полости рта.

Для нормализации микробиоценоза полости рта, а также повышения местного иммунитета у детей данной группы применяли пастилки «OptiKids Immunoprotect». Данные пастилки содержат в своем составе молочиво, а также комплекс пробиотических бактерий: *Pediococcus acidilactici*, *Streptococcus salivarius*, *Lactobacillus brevis* и *Lactobacillus plantarum*. Кроме того, в пастилках содержится витамин D3 (холекальциферол 1000 МЕ), а в качестве подсластителя использован ксилит, который обладает дополнительным противокариозным действием. Дети применяли данные пастилки следующим образом: пастилку медленно рассасывали во рту до полного растворения 1 раз в день вечером после чистки зубов. После рассасывания не рекомендовалось полоскать рот водой. Курс использования пастилок – 3 месяца. Если ребенок длительное время находился на гемодиализе в ожидании трансплантации, рекомендовали перерыв в использовании пастилок в течение 1 месяца, а затем повторный курс применения в течение 3 месяцев.

Комплекс лечебно-профилактических мероприятий у детей с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа, проводили в течение месяца. Затем осуществляли повторное стоматологическое обследование детей, исследование слюны и микробиоты полости рта.

Помимо оценки уровня гигиены полости рта по индексу ОНI-S, устанавливались изменения в состоянии пародонта по индексам Рассела, SBI,

РМА. Оценивали характер изменений данных показателей у детей в возрастных группах 7–12 и 13–18 лет до и после лечения в сопоставлении с группой здоровых детей (Таблица 46, Рисунки 49–52).

Таблица 46 — Стоматологические индексы до и после оптимизированной программы лечения в группах с тяжелым течением ХБП

Диагноз в соответствии с МКБ-10	Стоматологические индексы	Медиана [Q1; Q3]		Уровни значимости		
		До лечения	После лечения	p ₁	p ₂	p ₃
Возрастная категория 7–12 лет (n=63)						
«N18.0 Терминальная стадия хронической болезни почек», «Т86.1 Дисфункция трансплантата почки» (n=33)	ОHI-S	2,3 [1,7; 2,9]	1,6 [1,0; 2,1]	0,045*	0,016*	0,427
	SBI	2,9 [2,2; 3,6]	2,0 [1,3; 2,7]	0,038*	0,049*	0,231
	РМА	56,0 [45,1; 66,9]	36,0 [23,8; 48,2]	0,024*	0,021*	0,045*
	Индекс Рассела	1,4 [1,0; 1,8]	1,1 [0,8; 1,5]	0,384	0,047*	0,039*
Без патологии почек (n=30)	ОHI-S	1,8 [1,4; 2,2]			—	—
	SBI	1,7 [1,3; 2,1]			—	—
	РМА	23,0 [16,9; 29,1]			—	—
	Индекс Рассела	0,8 [0,7; 1,0]			—	—
Возрастная категория 13–18 лет (n=78)						
«N18.0 Терминальная стадия хронической болезни почек», «Т86.1 Дисфункция трансплантата почки» (n=48)	ОHI-S	2,1 [1,6; 2,7]	1,5 [0,9; 2,2]	0,009*	0,035*	0,738
	SBI	2,8 [2,2; 3,4]	1,9 [1,2; 2,6]	0,040*	0,045*	0,254
	РМА	49,0 [37,9; 60,1]	31,0 [18,8; 42,2]	0,044*	0,008*	0,047*
	Индекс Рассела	1,4 [1,1; 1,6]	1,1 [0,8; 1,4]	0,022*	0,014*	0,039*
Без патологии почек (n=30)	ОHI-S	1,6 [1,2; 2,0]			—	—
	SBI	1,6 [1,2; 2,0]			—	—
	РМА	16,0 [12,0; 20,0]			—	—
	Индекс Рассела	0,7 [0,6; 0,8]			—	—

Примечание: p₁ – значимость различий до и после лечения; p₂ – значимость различий в группе детей с ХБП до лечения и группе детей без патологии почек; p₃ – значимость различий в группе детей с ХБП после лечения и группе детей без патологии почек; * – статистически значимые различия

Анализ показал, что через месяц как в группе детей 7–12 лет, так и у детей 13–18 лет с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную

терапию в объеме гемодиализа, отмечается улучшение уровня гигиены, который особенно наглядно иллюстрируется при оценке относительного отклонения от группы контроля. При первичном обследовании уровень гигиены по индексу ОНІ-S соответствовал неудовлетворительному уровню (2,3 [1,7; 2,9] и 2,1 [1,6; 2,7] в группах детей 7–12 и 13–18 лет, соответственно), а через месяц уровень гигиены стал удовлетворительным (индекс ОНІ-S в возрастных группах уменьшился в 1,45 и 1,41 раза, соответственно, $p < 0,05$) и статистически значимо не отличался от контрольных значений (Рисунок 49).

Кроме того, в обеих возрастных группах после проведения лечебно-профилактического комплекса у детей с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа, отмечалась тенденция к улучшению состояния тканей пародонта и уменьшению интенсивности поражения.

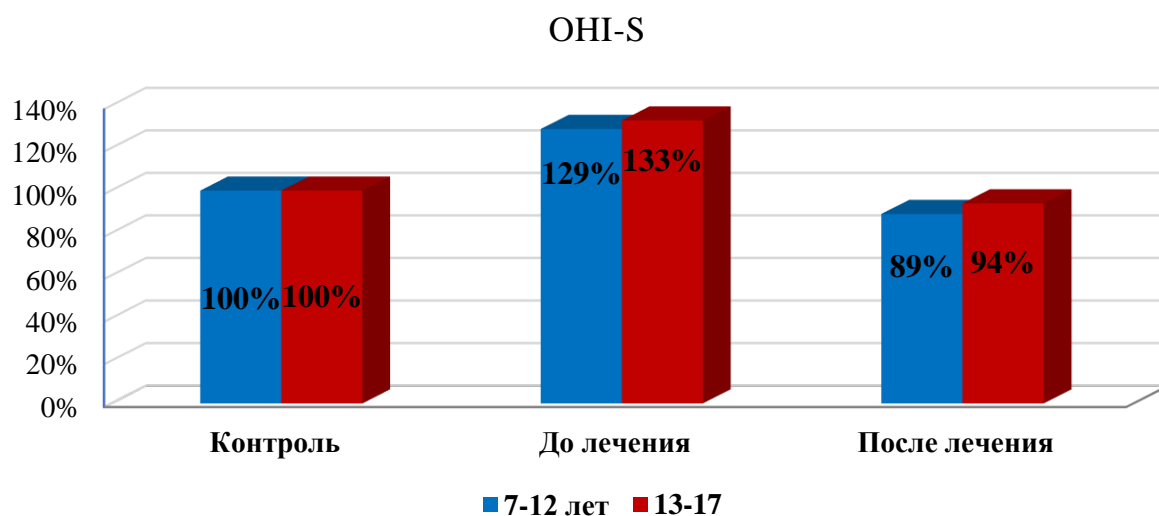


Рисунок 49 – Относительное отклонение гигиенического индекса ОНІ-S до и после реализации программы оптимизированной стоматологической лечебной тактики при тяжелом течении ХБП от группы контроля

Анализ пародонтального индекса кровоточивости десневой борозды – SBI – показал, что в обеих возрастных группах детей с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа, после проведения лечебно-профилактического комплекса отмечалось снижение выраженности воспаления со средней до легкой степени (Рисунок 50).

SBI

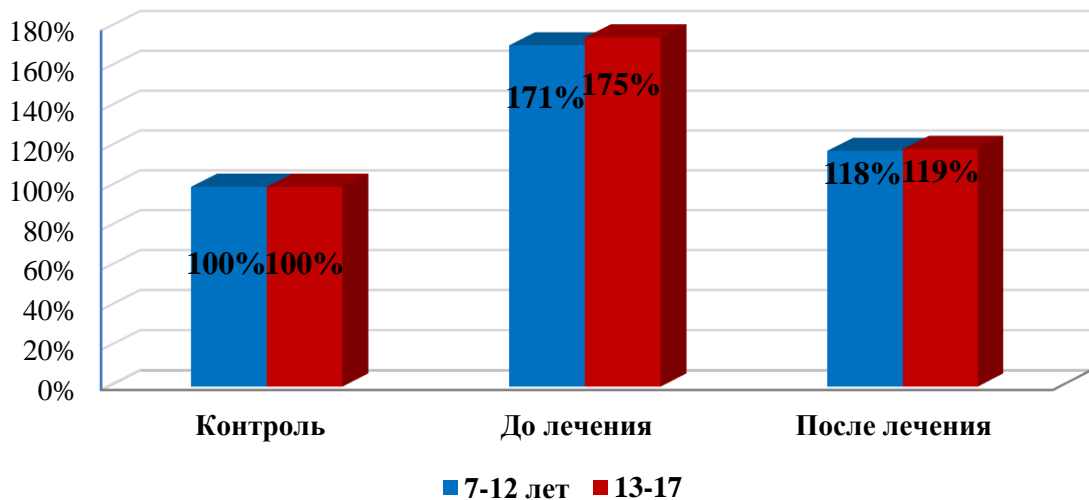


Рисунок 50 – Относительное отклонение индекса SBI до и после реализации программы оптимизированной стоматологической лечебной тактики при тяжелом течении ХБП от группы контроля

Значение индекса SBI статистически значительно уменьшилось в процессе лечения у детей в возрасте 7–12 лет в 1,45 раза ($p=0,038$), а в возрасте 13–18 лет – в 1,47 раза ($p=0,040$), хотя исходные значения этого индекса были выше (в 1,71–1,75 раза, $p<0,05$) по отношению к группе сравнения у детей всех возрастов.

Значение пародонтального индекса воспаления – РМА (Рисунок 51) также изменилось в сторону улучшения более чем в 1,5 раза после проведения комплекса лечебно-профилактических мероприятий у детей обеих возрастных групп ($p<0,05$) и стало соответствовать средней степени воспаления десны. Однако даже после проведения лечебно-профилактических мероприятий степень воспаления десны в возрастной группе детей 7–12 лет была статистически значительно выше (в 1,57 раза, $p=0,021$), чем в группе сравнения. В возрастной группе 13–18 лет отмечались аналогичные тенденции, но сами показатели были значительно выше: уровень РМА после лечения был статистически значительно выше, чем значение в группе контроля, в 1,94 раза ($p=0,047$).

РМА

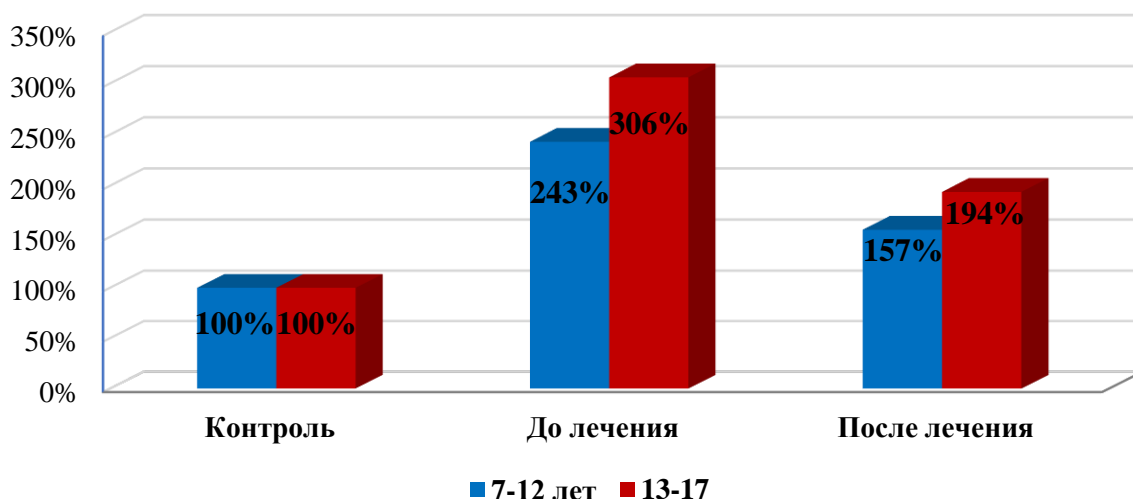


Рисунок 51 – Относительное отклонение индекса РМА до и после реализации программы оптимизированной стоматологической лечебной тактики при тяжелом течении ХБП от группы контроля

Пародонтальный индекс Рассела также снизился после лечения в обеих возрастных группах детей (Рисунок 52), хотя при снижении и не достиг значений, сопоставимых с контрольными. Тем не менее до и после проведения комплекса лечебно-профилактических мероприятий у детей обеих возрастных групп была выявлена начальная и легкая степень патологии пародонта.

Индекс Рассела

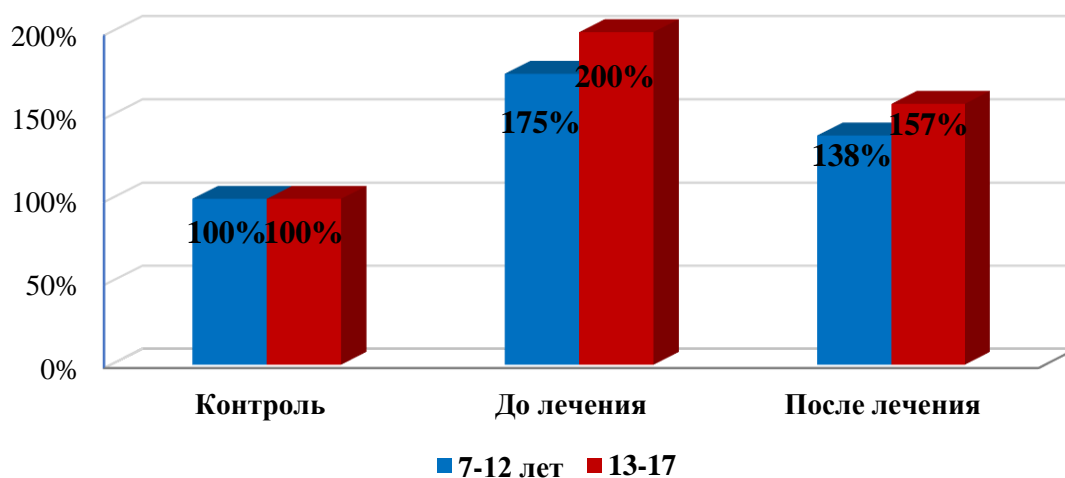


Рисунок 52 – Относительное отклонение индекса Рассела до и после реализации программы оптимизированной стоматологической лечебной тактики при тяжелом течении ХБП от группы контроля

Оценку сухости слизистой оболочки полости рта проводили на основе изменения субъективных ощущений детей по данным анкетирования.

Анкета для субъективной оценки сухости слизистой оболочки полости рта содержала пять простых и понятных для детей вопросов. Анкетирование проводилось до и после проведения лечебно-профилактического комплекса. Результаты анкетирования детей в возрасте 7–12 лет и 13–18 лет представлены в Таблице 47.

Анализ показал, что после проведения лечебно-профилактического комплекса у детей в возрасте 7–12 лет субъективные ощущения сухости в полости рта детей статистически значимо уменьшились ($p < 0,001$). Особенно существенно снизилось количество детей, постоянно ощущающих сухость во рту в течение дня, – с 75,8% до 18,2%. Статистически значимо уменьшилось число детей, постоянно испытывающих необходимость пить жидкость для облегчения глотания сухой пищи и испытывающих потребность постоянно увлажнять полость рта, жевать жевательную резинку, а также доля детей, испытывавших сухость во рту ночью или во время просыпания ($p < 0,001$).

У детей в возрастной категории 13–18 лет наибольший прогресс в процессе лечения достигнут в потребности использовать жевательную резинку и необходимости пить жидкость для облегчения глотания сухой пищи (снижение в 2,25 раза, $p < 0,001$), а также в необходимости постоянного увлажнения полости рта (уменьшение в 2,92 раза, $p < 0,001$). Аналогично младшей возрастной группе изменения были выявлены во всех прочих показателях ($p < 0,001$).

Таблица 47 — Результаты анкетирования детей для оценки сухости полости рта

Вопросы анкеты	n (%)					
	«Постоянно»			«Иногда»		
	До лечения	После лечения	Уровень значимости критерия МакНимара	До лечения	После лечения	Уровень значимости критерия МакНимара
1	2	3	4	5	6	7
Возрастная категория 7–12 лет (n=33)						
1. Бывает ли у тебя необходимость пить жидкость для облегчения глотания сухой пищи?	22 (66,7%)	8 (24,2%)	<0,001*	11 (33,3%)	25 (75,8%)	<0,001*
2. Бывает ли у тебя сухость во рту ночью или когда просыпаешься?	27 (81,8%)	16 (48,5%)	0,001*	6 (18,2%)	17 (51,5%)	0,001*
3. Бывает ли у тебя сухость во рту в течение дня?	25 (75,8%)	6 (18,2%)	<0,001*	8 (24,2%)	27 (81,8%)	<0,001*
4. Бывает ли у тебя необходимость частого увлажнения полости рта, когда хочется попить или сполоснуть рот водой?	22 (66,7%)	9 (27,3%)	<0,001*	11 (33,3%)	24 (72,7%)	<0,001*
5. Используешь ли ты леденцы или жеватель-ную резинку в течение дня, чтобы облегчить сухость во рту?	24 (72,7%)	11 (33,3%)	<0,001*	9 (27,3%)	22 (66,7%)	<0,001*
Возрастная категория 13–18 лет (n=48)						
1. Бывает ли у тебя необходимость пить жидкость для облегчения глотания сухой пищи?	36 (75,0%)	16 (33,3%)	<0,001*	12 (25,0%)	32 (66,7%)	<0,001*
2. Бывает ли у тебя сухость во рту ночью или когда просыпаешься?	41 (85,4%)	25 (52,1%)	<0,001*	7 (14,6%)	23 (47,9%)	<0,001*
3. Бывает ли у тебя сухость во рту в течение дня?	40 (83,3%)	20 (41,7%)	<0,001*	8 (16,7%)	28 (58,3%)	<0,001*
4. Бывает ли у тебя необходимость частого увлажнения полости рта, когда хочется попить или сполоснуть рот водой?	38 (79,2%)	13 (27,1%)	<0,001*	10 (20,8%)	35 (72,9%)	<0,001*
5. Используешь ли ты леденцы или жевательную резинку в течение дня, чтобы облегчить сухость во рту?	36 (75,0%)	16 (33,3%)	<0,001*	12 (25,0%)	32 (66,7%)	<0,001*

Примечание: * — статистически значимые различия

Оценка микробиоты полости рта после проведения саногенетической терапии была проведена только у пациентов с терминальной стадией ХБП (группа 2). Анализ результатов продемонстрировал статистически значимое снижение уровней условнопатогенных микроорганизмов до нормальных значений (Таблица 48) и уменьшение частоты обнаружения всех пародонтопатогенных микроорганизмов (Таблица 49) ($p < 0,05$).

В дополнение к оценке микробиоты у детей с терминальной ХБП была также оценена тяжесть дисбактериоза полости рта (Таблица 50). До лечения у детей преимущественно отмечалась I степень дисбактериоза (47,4%). Примерно у трети детей (31,6%) была выявлена III степень. 21,1% детей имели V степень дисбактериоза полости рта. После проведенного лечения удалось достичь статистически значимого снижения степени дисбактериоза у детей, находившихся на гемодиализе: у 36,8% детей была выявлена II степень дисбактериоза, у 42,1% детей была выявлена III степень и у 21,1% детей – IV степень дисбактериоза. Статистический анализ полученных данных позволил установить статистическую значимость различий в степени дисбактериоза у детей с терминальной ХБП до и после вмешательства.

Таблица 48 – Частота отклонения от нормы условнопатогенных микроорганизмов в полости рта (спинка языка, слизистая оболочка щек, пришеечная область зубов) детей с ХБП 2-й группы до и после саногенетической терапии

Вид микроорганизма	n (%)		Уровень значимости критерия МакНимара
	До лечения (n=19)	Через 3 месяца после применения пастилок (n=19)	p
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	14 (73,7%)	8 (42,1%)	0,031*
<i>Candida albicans</i>	13 (68,4%)	7 (36,8%)	0,031*
<i>Rothia aeria</i>	10 (52,6%)	4 (21,1%)	0,031*
<i>Rothia dentocariosa</i>	6 (31,6%)	—	0,031*
<i>Neisseria elongata</i>	14 (73,7%)	8 (42,1%)	0,031*
<i>Neisseria macacae</i>	19 (100,0%)	12 (63,2%)	0,016*

Примечание: * — статистически значимые различия

Таблица 49 – Частота обнаружения пароднотопатогенных микроорганизмов в полости рта (спинка языка, слизистая оболочка щек, пришеечная область зубов) детей с ХБП 2-й группы до и после саногенетической терапии

Вид микроорганизма	n (%)		Уровень значимости критерия МакНимара
	До лечения (n=19)	Через 3 месяца после применения пастилок (n=19)	p
<i>Tannerella forsythia</i>	18 (94,7%)	11 (57,9%)	0,016*
<i>Prevotella intermedia</i>	8 (42,1%)	2 (10,5%)	0,031*

Примечание: * — статистически значимые различия

Таблица 50 – Степени тяжести дисбактериоза ротовой полости детей с ХБП 2-й группы до и после саногенетической терапии

Степень тяжести дисбактериоза	n (%)		Уровень значимости парного критерия Уилкоксона
	До лечения (n=19)	Через 3 месяца после применения пастилок (n=19)	p
I степень	—	—	<0,001*
II степень	—	7 (36,8%)	
III степень	6 (31,6%)	8 (42,1%)	
IV степень	9 (47,4%)	4 (21,1%)	
V степень	4 (21,1%)	—	

Примечание: * – статистически значимые различия

6.3. Особенности организации и проведения ортодонтической помощи детям с терминальной стадией хронической болезни почек и после трансплантации почки

Из обследованных групп пациентов с ХБП ортодонтическая реабилитация не предоставляется возможной только в группе пациентов с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа, ввиду отягощенного общесоматического статуса.

Кроме того, любые ортодонтические конструкции являются дополнительными ретенционными пунктами бактериальной колонизации, что

приводит к увеличению количества патогенной микрофлоры и имеет особое значение у пациентов после трансплантации почки, получающих иммуносупрессивную терапию.

В связи с этим в качестве дополнительного средства гигиены во время ортодонтического лечения у детей с хронической болезнью почек рекомендуется использование очищающих пенки для полости рта и пастилок в состав, которых входит молозиво, *Pediococcus acidilactici*, *Streptococcus salivarius*, *Lactobacillus brevis* и *Lactobacillus plantarum*, Витамин D3 (холекальциферол 1000 МЕ), ксилит, Витамин D – 25 мкг 1000 МЕ (500% RWS), *Streptococcus salivarius* – $3 \cdot 10^9$ КОЕ, *Lactobacillus brevis* – $1,5 \cdot 10^9$ КОЕ, *Lactobacillus plantarum* – $1,5 \cdot 10^9$ КОЕ, *Pediococcus acidilactici* – $1,5 \cdot 10^9$ КОЕ для повышения местного иммунитета полости рта.

Что касается рекомендаций к использованию ортодонтических аппаратов для лечения в различные периоды формирования прикуса детей с ВПР МВП, приобретенной патологией почек и ХБП 1–2 степени, получающих медикаментозное лечение, то они включают следующие, связанные с возрастными категориями:

- ранний сменный прикус (6–9 лет) – несъемный расширяющий аппарат на верхнюю челюсть;
- поздний сменный прикус (9–12 лет) – комбинированные, функциональные аппараты; кооперация со смежными специалистами (остеопат, отоларинголог, невролог и т. д.);
- формирующийся постоянный прикус (12–18 лет) – несъемная брекет-система.

В связи с тем, что значительный процент пациентов с ХБП 1–2 стадии переходит в терминальную стадию ХБП, получающих заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа, как правило, в пубертатном периоде, оптимальным периодом для начала ортодонтического лечения является 1–2 стадии ХБП. Ранняя ортодонтическая реабилитация является профилактикой развития более серьезных патологий со стороны зубочелюстной системы, вызванных прогрессированием

основного заболевания и сопутствующей медикаментозной и заместительной терапией, осложняющих проведение активного этапа ортодонтического лечения.

Ортодонтическая реабилитация у детей после перенесенной трансплантации почки имеет ряд особенностей, основанных на изменении метаболизма кальция/фосфора и костного обмена, связанного с трансплантацией почки и связанной с ней пожизненной иммуносупрессивной терапией. Более того, дети с терминальной стадией ХБП, получающие заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа, и дети после перенесенной трансплантации демонстрируют снижение плотности костной ткани (компактная альвеолярная пластинка, альвеолярная кость), что может привести к гомфозу, нарушению трабекуляции и деминерализации кости, что в свою очередь приводит к резорбции периапикальной ткани.

Одной из особенностей ортодонтического лечения данной группы пациентов имеет сопряженность работы стоматолога с нефрологом. Ввиду того, что пациенты после трансплантации находятся на пожизненной медикаментозной поддерживающей терапии, врачу-нефрологу необходимо корректировать курсы иммуносупрессивной терапии в период ортодонтического лечения, поскольку прием данных препаратов нарушает баланс динамического взаимодействия между формирующими кость остеобластами и разрушающими кость остеокластами в виде преобладания последних, что неминуемо увеличивает срок ортодонтического лечения, а именно костного ремоделирования. В связи с этим ортодонтическая реабилитация соответствует протоколу лечения пациентов с генерализованной атрофией костной ткани и включают в себя:

- рациональная бимеханика с использованием краткосрочной костной опоры (анкораж);
- использование слабых сил (увеличенный протокол дуг);
- увеличение интервалов между посещениями для активации (6–8 недель);
- исключение из системы дополнительных несъемных элементов, затрудняющих гигиену;

- исключение применения эластических тяг и цепочек, использование только металлических элементов;
- отсутствие активного перемещения зубов в сторону удаленного зуба в течение 3 месяцев;
- проведение профессиональной гигиены полости рта в каждый плановый ортодонтический прием;
- контроль состояния тканей пародонта на этапах ортодонтического лечения с помощью тест-полосок «PerioSafe HOME».

В последнем случае экспресс-тест является ранним маркером воспалительных заболеваний пародонта за счет фиксации повышенного уровня активной формы коллагеназы-2 (а именно матричной металлопротеиназы-8 (aMMP-8)), что показывает чрезмерную остеорезорбцию и скрытое воспаление.

Рекомендации к использованию ортодонтических аппаратов для лечения в различные периоды формирования прикуса у детей после перенесенной трансплантации почки включают:

- ранний сменный прикус (6–9 лет) – съемный расширяющий аппарат;
- поздний сменный прикус (9–12 лет) – комбинированные, функциональные аппараты; кооперация со смежными специалистами (остеопат, отоларинголог, невролог и т. д.);
- формирующийся постоянный прикус (12–18 лет) – несъемная брекет-система (ведение пациента совместно с нефрологом для разработки и коррекции схемы приема иммуносупрессоров).

Для удобства врача-ортодонта и помощи при принятии решений по работе с пациентами, страдающими ХБП, разработана программа для ЭВМ, позволяющая отследить зависимость между стадией ХБП, степенью развития остеодистрофии и уровнем матричной металлопротеиназы 8 (MMP-8), что даст возможность принять решение о возможности начала ортодонтического лечения (патент № 2021617336 от 13.05.2021 г.).

Алгоритм, положенный в основу программы, представляет собой таблицу соответствий. После проведения диагностики оператор вносит 3 значения:

1 значение – Стадия ХБП (3б, 4, 5) либо реабилитационный период, соответствующие численному показателю (1, 2, 3).

2 значение – Результаты анализа ММР-8 – высокая, средняя, низкая.

3 степень – плотность костной ткани (опционально), указывается в единицах Хаунсфилда (денситометрических показателей, англ. HU) – шкала линейного ослабления излучения по отношению к дистиллированной воде, рентгеновская плотность которой была принята за 0 HU (при стандартных давлении и температуре). Для материала X с линейным коэффициентом ослабления μ_X величина HU определяется по формуле:

$$\frac{\mu_X - \mu_{water}}{\mu_{water} - \mu_{air}} \times 1000$$

В результате оценки вышеуказанных показателей программа предлагает оптимальное решение по принципу:

- Диапазон значений 3–6 – оптимальное состояние, возможность начала ортодонтического лечения.
- Диапазон значений 7–10 – не рекомендуется начинать лечение.
- Диапазон значений 11 и более – рекомендовано лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) – полиэтиологическое заболевание с постепенным и постоянным снижением функций почек. В основе патологии лежит прогрессирующая гибель нефронов, сопровождающаяся снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), нормальные значения которой составляют 100–130 мл/мин [282]. Многочисленные системные эффекты при ХБП, обусловленные нарушением эндокринной и метаболической функций почек, характеризуются: электролитным дисбалансом, минеральными нарушениями, аммиакзависимыми локальными химическими реакциями, иммунологическими, сосудистыми и коагуляционными нарушениями [172]. Особого внимания заслуживает и поражение органов и тканей зубочелюстной системы (ЗЧС).

Считается, что именно патология ЗЧС во многом предопределяет качество жизни пациентов с ХБП, уровень которого значительно ниже по сравнению с общей популяцией [263]. Доказано, что здоровая полость рта – индикатор состояния здоровья в целом [138]. Деструктивные изменения всех элементов ротовой полости, являющиеся результатом воспаления, – фактор риска развития осложнений и неблагоприятных исходов у детей, находящихся на диализе [239]. Доказано, что минеральные нарушения при ХБП ведут к повреждению всех структур ЗЧС, в том числе к формированию очагов инфекции, которые, в свою очередь, усугубляют течение ХБП за счет формирования таких сердечно-сосудистых осложнений, как эндокардит и эндартериит [113, 263].

Отсутствие настороженности врачей нестоматологического профиля в отношении проблем ЗЧС у детей с ХБП, низкий уровень информированности родителей о возможной взаимосвязи патологии почек и заболеваний ротовой полости, важность соблюдения ее гигиены, своевременной и качественной санации очагов инфекции приводят к отсутствию контроля за состоянием здоровья организма и повышению риска развития осложнений ХБП и неблагоприятных исходов [74].

В связи с этим целью исследования служило экспериментальное и клинико-лабораторное обоснование подходов к выбору лечебно-диагностической тактики при нарушениях зубочелюстной системы у детей с хронической болезнью почек на основе комплексного анализа факторов риска, молекулярной диагностики и математического моделирования.

Для реализации поставленной цели последовательно решался ряд задач исследования. В частности, была поставлена задача по воспроизведению повреждения почек в условиях экспериментальной интраабдоминальной гипертензии крыс и получению доказательств возможности сочетанного поражения почек и зубочелюстной системы.

Экспериментальный этап выполнен на базе кафедры патофизиологии и Центрального вивария ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ООО «Био-Рад Лаборатории» при консультативном участии Bioinformatics and Genomics Programmed Center for Genomic Regulation (CRG) and UPF, Barcelona, Spain. Морфологическое исследование почек, слюнных желез и височно-нижнечелюстных суставов (ВНЧС) выполняли на базе кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В эксперименте участвовали 20 самок крыс линии Wistar с пометом в количестве 8–12 штук у каждой особи. Размер выборки, минимально достаточный для получения достоверных данных, рассчитывался по формуле (Lopez-Jimenez) [213]. Исследование выполнено на трех группах животных (молочных крысят). В зависимости от уровня интраабдоминального давления (ИАД) и времени его экспозиции были сформированы 3 группы. В контрольную группу (1 группа) вошли 20 однократно наркотизированных здоровых крысят, которым проводили пункцию брюшной полости без моделирования интраабдоминальной гипертензии (ИАГ). Во 2 группу вошли 20 новорожденных крыс, которым в брюшную полость вводился коллагеновый филлер до уровня ИАД, равного 6–13 мм рт. ст. (ИАГ легкой степени) на 10 дней. В 3 группу вошли столько же животных, которым в

брюшную полость вводился вышеуказанный материал до уровня ИАД, равного 14–20 мм рт. ст. (ИАГ тяжелой степени) на ту же продолжительность. Для удобства динамической оценки результатов данного этапа в исследовании установили две точки: 1-я – на 10 сутки, 2-я – на 120 сутки после создания ИАГ.

Через 10 дней после создания ИАГ (1 точка исследования) 30 животным (по 10 крыс из каждой группы) была проведена общая анестезия препаратами золетила (7–10 мг/кг) и ксилазина (10 мг/кг). После устранения роговичного рефлекса и рефлекса отдергивания лапы был выполнен забор крови из полости левого желудочка. Полученные образцы сыворотки крови хранили при $t: -80^{\circ}\text{C}$ в пробирках с крышками «Эппендорф». Одновременно делали операцию по забору обеих почек: одной для приготовления почечного гомогената, второй – для морфологического анализа. После проведения всех манипуляций животных выводили из эксперимента путем декапитации с соблюдением правил эвтаназии, согласно требованиям п. 12 Хельсинской декларации Всемирной медицинской Ассоциации о гуманном отношении к животным.

В данной точке исследования содержание молекулярных маркеров воспаления IL-18, MCP-1; гипоксии и ангиогенеза VEGF и HIF1- α определяли в сыворотке крови и почечном гомогенате экспериментальных животных.

В ходе работы установили, что содержание всех провоспалительных цитокинов в указанных биологических средах было достоверно повышено во 2-й и 3-й экспериментальных группах по сравнению с группой контроля. Рассчитав коэффициент корреляции Спирмена, регистрировали тесную взаимосвязь между характером изменения показателей MCP-1 в сыворотке и гомогенате во 2-й и 3-й группах и NGAL в 3-й группе. Выявленные нами изменения этих цитокинов позволяют рекомендовать определение MCP-1 и NGAL в сыворотке крови в качестве ранних маркеров начальной стадии ишемически-гипоксического повреждения почек.

Полученные результаты не противоречили данным литературы [327]. Неоднократно доказано, что повышение уровня NGAL в сыворотке крови отражает не столько уровень снижения почечной фильтрации, сколько степень повреждения

ТЭК, прежде всего проксимальных, как наиболее чувствительных к действию ишемического фактора [309]. При прогрессирующем повреждении почек показатели этого цитокина оставались высокими или продолжали увеличиваться [327]. Определение в сыворотке крови данного биомаркера дает возможность расширить границы ранней диагностики начальных этапов повреждения почек и оценить риск формирования в них рубцов [329]. Однако имеются работы, согласно которым NGAL не может быть использован в качестве фактора риска формирования и прогнозирования течения острого повреждения почек [183]. Учитывая противоречивость литературных данных, исследования в данном направлении продолжаются.

Относительно характера изменения маркеров гипоксии и ангиогенеза установлено, что в сыворотке крови 2-й группы по сравнению с 1-й был достоверно повышен уровень только VEGF-C, тогда как в почечном гомогенате 2-й и 3-й групп – VEGF-C и HIF1- α . Вероятно, полученные данные указывали на незамедлительную мобилизацию механизмов адаптации в виде ангиогенеза с момента начала действия гипоксического фактора. Рассчитав коэффициент корреляции Спирмена, регистрировали тесную взаимосвязь между характером изменения показателей VEGF-C в биологических средах уже при умеренном повышении ИАД.

Полученные данные были подтверждены сведениями литературы. Установлено, что при внутрибрюшном введении крысам стрептозотоцина развивалась нефропатия, сопровождающаяся повышенной экспрессией VEGF в почечной ткани. Это доказывало тот факт, что тубулоэпителиальные клетки (ТЭК) повреждаются первыми в ответ на ишемию [136]. Однако в ходе другого исследования высокие показатели данного биомаркера свидетельствовали о ишемическо-гипоксическом повреждении любой локализации и определяли риск сосудистых осложнений [343]. Учитывая это, выявленные нами изменения VEGF также могли косвенно указывать и на повреждение других систем, в частности зубочелюстной.

Таким образом, на этом этапе эксперимента регистрировали признаки острого повреждения почек, а именно повышение уровней биомаркеров воспаления и гипоксии в сыворотке крови и почечном гомогенате при легкой степени ИАГ с достижением максимальных значений при ее тяжелой степени. Возможно, установленные изменения указывали не только на повреждение почек, но и других органов и систем.

Для подтверждения структурных нарушений почек у крыс при их остром повреждении проведен морфологический анализ с использованием гистологических препаратов ткани органа с толщиной среза 5–7 мкм, окрашенные гематоксилин-эозином и по Массону. В биоптатах почек контрольной группы наблюдалось нормальное гистологическое строение всех структур. Во 2-й группе в 30% случаев отмечалась минимально выраженная гидропия нефроцитов проксимальных и дистальных извитых канальцев. В 3-й группе описанные выше изменения носили более выраженный характер и регистрировались в 90% биоптатов. С той же частотой наблюдалась дилатация и зияние просвета вен на границе коркового и мозгового слоев. В трех биоптатах крупные вакуоли располагались в апикальной части нефроцитов, в одном просветы канальцев были заполнены гиалиновыми цилиндрами. Полученные в ходе морфологического исследования почек данные соответствовали характеру изменения маркеров воспаления и гипоксии в биологических средах и свидетельствовали о развитии острого повреждения почек.

2-й этап эксперимента проводился на 120 сутки после создания ИАГ (2-я точка) с целью доказать взаимосвязь между хроническим повреждением почек и патологией ЗЧС, а также уточнить патогенез развития изменений ее элементов. Учитывая закономерный переход острого повреждения почек в хроническое на фоне длительно существующей ИАГ, считали целесообразным оценить характер изменения маркеров воспаления и гипоксии в сыворотке крови через 120 суток от начала эксперимента, а также сопоставить полученные результаты с данными их морфологического исследования. Так как почки являются полифункциональным органом, поражение их структуры, в частности гипоксического генеза, неизбежно

приводит к ряду системных изменений. Не исключением является и ЗЧС, патология которой, особенно при участии инфекционного фактора, предопределяет исход хронического повреждения почек. Поэтому в клинической практике крайне важно прогнозировать развитие патологии ЗЧС и регистрировать ее субклинические проявления на этапе диагностики заболеваний почек.

Установлено, что в данной точке исследования, независимо от степени ИАГ, отмечалось значительное повышение содержания NGAL, IL-18 и MCP-1 в сыворотке крови. При этом концентрация MCP-1 увеличивалась пропорционально повышению уровня ИАД с достижением максимальных значений в 3-й группе. По всей видимости, это свидетельствовало о массивном и необратимом повреждении всех структур нефрона на фоне тяжелой гипоксии, а также вовлечении в патологический процесс других органов и систем, что в последующем подтверждалось результатами морфологического исследования почек и элементов ЗЧС.

В почечном гомогенате наблюдались аналогичные изменения данных цитокинов с тем же уровнем достоверности, однако в отличие от NGAL показатели MCP-1 и IL-18 у крыс групп 2 и 3 во 2-й точке были выше, чем в 1-й.

При сопоставлении уровней MCP-1, полученных одновременно из сыворотки крови и почечного гомогената у новорожденных крыс во 2-й точке исследования при тяжелой степени ИАГ, установлена тесная корреляция между ними. По всей видимости, сохраняющиеся через 120 дней после моделирования ИАГ высокие концентрации MCP-1 в крови и почечном гомогенате 3-й группы указывали на переход острого повреждения почек в хроническое и развитие системных нарушений. Стабильно высокие или нарастающие концентрации указанных провоспалительных цитокинов в биологических средах, вероятно, свидетельствовали о более глубоком и необратимом ультраструктурном повреждении нефроцитов, а также элементов ЗЧС после перенесенной тяжелой ИАГ.

Полученные данные находят подтверждение в научной литературе. Выявлено, что сохраняющиеся в динамике высокие показатели MCP-1 и NGAL

характерны для прогрессирующего повреждения почек [231, 327]. Однако в ходе одной из экспериментальных работ был изучен характер изменения уровня и экспрессии MCP-1 и VEGF при помощи иммуноферментного анализа и иммуногистохимического исследования в культивированных эндотелиальных клетках человека (ECV304) после их обработки сывороткой с высоким содержанием азотистых оснований. Была установлена повышенная экспрессия этих биомаркеров, которая свидетельствовала не только о тяжести повреждения органов мишеней, но и определяла высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП [343].

Таким образом, полученные нами исходно и сохраняющиеся в динамике высокие уровни этих молекулярных маркеров могли указывать как на локальное повреждение любого органа, в том числе элементов ЗЧС, так и сосудистые изменения, зачастую предопределяющие исход патологии.

Для подтверждения перехода острого повреждения почек в хроническое, а также наличия взаимосвязи последнего с патологией ЗЧС, проведен морфологический анализ с использованием гистологических препаратов ткани почек, слюнных желез и ВНЧС той же толщины среза и окрашенные теми же способами, что и в 1-й точке. В 90% биоптатов почек 1-й группы регистрировалось нормальное гистологическое строение. В половине биоптатов 2-й группы установлены следующие патологические изменения: выраженная вакуолизация эпителия проксимальных и дистальных канальцев, дилатация просветов вен коркового слоя, очаговая гидропия уротелия с наличием единичных коллагеновых волокон в подслизистом слое на уровне пиелоретерального сегмента. В 3-й группе вышеописанные структурные нарушения установлены в 90 и 100% случаев, соответственно. Явных признаков развития склеротического процесса в почках установлено не было, что указывает на тот факт, что для формирования рубцов необходимо несколько месяцев [329]. Однако учитывая, что высокий уровень NGAL в биологических средах является фактором риска развития почечных рубцов, на данном этапе эту ситуацию можно рассматривать как хроническое повреждение почек. При более длительном наблюдении следует ожидать

прогрессирующее снижение функции почек вплоть до полной утраты за счет их рубцевания [290].

Анализ морфологических изменений образцов почек всех групп показал, что продолжительная тяжелая ИАГ (1-я и 2-я точки) вызывала выраженное повреждение всех структур нефрона, которое регистрировалось у 95% крыс по сравнению с 1-й и 2-й группами. Таким образом, если на первом этапе эксперимента (1-я точка) мы имели дело с острым повреждением почек на фоне ИАГ, на данном этапе регистрировали все признаки хронического повреждения почек у большинства крыс 2-й группы и всех крыс 3-й группы: гидропия эпителия, дисциркуляторные нарушения, периваскулярный склероз. Далее дана оценка характеру структурных изменений элементов ЗЧС в этой точке.

Морфологическое исследование околушных слюнных желез и ВНЧС на 120 сутки после моделирования ИАГ объяснялось формированием к этому времени полного комплекта зубов и созреванием всех элементов ЗЧС.

В 1-й группе биоптаты слюнных желез были представлены альвеолярными концевыми отделами с признаками белково-синтетической активности. В биоптатах ВНЧС установлено, что все его элементы, а именно синовиальные оболочки, поверхность головки мышелка и суставной ямки, суставной хрящ, костная и костномозговая ткани, были без изменений.

Во 2-й группе все образцы слюнных желез, как и в 1-й группе, имели нормальное строение. В 20% случаев отмечалось развитие синовита умеренной степени активности, в 70% – низкой. При этом костная и костномозговая ткани патологически не изменялись.

В 3-й группе 80% биоптатов слюнных желез имели признаки сиаладенита. Перидуктальная строма была значительно инфильтрирована лимфогистиоцитами и плазматическими клетками. Во всех случаях регистрировалась гиперплазия лимфоидной ткани регионарных лимфатических узлов. В 90% биоптатов ВНЧС отмечался синовит выраженной степени активности. В 30% случаев воспалительный инфильтрат переходил на хрящевую ткань с развитием участков некроза, а также на прилежащие жировую и костную ткани.

При проведении сравнительного анализа морфологических изменений образцов слюнных желез и ВНЧС всех групп по таким признакам, как наличие воспаления, дисциркуляторные нарушения, гиперплазия лимфоидной ткани, дегенерация костного мозга, установлено, что длительная гипоксия, ассоциированная с тяжелой ИАГ, приводила к хроническому повреждению почек и сопровождалась выраженными структурными нарушениями элементов ЗЧС крыс по сравнению с 1-й и 2-й группами.

В литературе имеются данные, согласно которым в ходе проведения иммуногистохимического анализа и полимеразной цепной реакции в ткани поврежденной слюнной железы идентифицирован высокий уровень экспрессии NGAL и матричной РНК NGAL, соответственно. Была установлена прямая корреляция между степенью воспаления слюнных желез и концентрацией в ней данного цитокина [152]. Кроме того, выявлено, что повышение содержания указанного маркера в слюне и сыворотке крови может быть связано не только с поражением железистой ткани, но и гингивитом и пародонтитом [81, 118]. Возможно, полученные нами высокие значения указанного биомаркера в сыворотке крови были следствием не только патологических изменений в почках, но и в тканях ротовой полости [152]. И наоборот, доказано, что по высокому уровню NGAL в слюне можно судить не только о тяжести гингивита и пародонтита, но и о степени повреждения почек [304].

Таким образом, повышение ИАД инициировало развитие острого повреждения почек (1-я точка) с последующим переходом в хроническое повреждение почек (2-я точка), которое сопровождалось морфологическими изменениями всех элементов ЗЧС. При этом с увеличением тяжести ИАГ степень поражения почек, слюнных желез и ВНЧС нарастала, достигая максимума в 3-й группе. Это подтверждалось и тем, что наибольшая концентрация провоспалительных цитокинов и маркеров гипоксии были установлены в группе с критическими значениями ИАД и сочетались с грубыми структурными нарушениями почек и ЗЧС.

Следующим этапом работы были клинические исследования, целью которых служило обоснование выбора лечебно-диагностической тактики при нарушениях ЗЧС у детей с хронической болезнью почек. Основанием для этого служили данные, что более 90% пациентов с ХБП имеют патологию ЗЧС различной степени [346]. Изменения всех структур последней в первую очередь определяют качество жизни пациентов с ХБП, особенно в детском возрасте, а зачастую и исход основного заболевания. Несмотря на детальное изучение причин и механизмов повреждения элементов ЗЧС у данной категории пациентов, в настоящее время остается ряд нерешенных вопросов относительно методов диагностики начальных признаков патологии мягких и твердых тканей ротовой полости. Продолжаются исследования, направленные на разработку и внедрение неинвазивных методов регистрации структурных и функциональных изменений элементов ЗЧС. Ведется поиск «идеальных» молекулярных маркеров, играющих ключевую роль в патогенезе патологии ЗЧС, ассоциированной с ХБП, подходящих для алгоритма принятия врачебных решений и персонализации тактики ведения пациентов.

Клинический этап исследования выполнялся на следующих базах: ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ», ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, клиники кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии стоматологического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в период с 2010 по 2020 годы включительно. Под наблюдением были 346 детей в возрасте от 7 до 18 лет, из которых 286 детей с хронической болезнью почек. В зависимости от стадии и проводимого лечения дети с ХБП были разделены на три группы: 1-я группа (n=205) – дети с врожденными пороками развития мочевыводящих путей (ВПР МВП), приобретенной патологией почек и ХБП 1–2 степени, получающие медикаментозное лечение; 2-я группа (n=41) – дети с терминальной стадией ХБП, получающие заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа; 3-я группа (n=40) – дети после перенесенной трансплантации почки. Кроме этого, 60 детей

были с малой хирургической патологией (паховая, пупочная грыжа, водянка семенного канатика, варикоцеле), стратифицированные по возрасту и полу, не имеющие патологии почек и сформировавшие группу контроля (4-я группа). Лечение ХБП в 1-й группе проводилось медикаментозно в соответствии с разработанными протоколами. Схемы коррекции подбирались нефрологами индивидуально с учетом клинико-лабораторных показателей. Пациенты 2-й и 3-й групп получали лечение ХБП в объеме гемодиализа или трансплантации почки, соответственно.

Первые две задачи клинических исследований включали получение клинико-лабораторной характеристики хронической болезни почек различной степени тяжести и исходов у детей с позиций возможности ее ассоциации со стоматологической патологией, а также выявление совокупности патогенетически значимых биомаркеров ассоциации хронической болезни почек разных стадий развития и исходов с патогенетически значимыми вариантами патологии зубочелюстной системы в слюне детей исследуемых групп.

На момент обследования всем пациентам с обструктивными уропатиями были завершены все этапы хирургической коррекции. Пациенты с тубулопатиями, наследственным нефритом, гломерулонефритом, тубулоинтерстициальном нефритом находились в стадии ремиссии и при необходимости, наряду с заместительной почечной терапией (ЗПТ), получали консервативную симптоматическую.

Всем пациентам (n=346) проводился стандартный комплекс обследования, который включал: сбор жалоб и анамнеза заболевания, физикальные методы обследования; общий анализ крови (ОАК); биохимический анализ крови; электролитный состав крови; общий анализ мочи.

Анализ стандартного лабораторного обследования данной категории пациентов показал, что с повышением стадии ХБП прогрессивно снижались показатели красной крови (количество эритроцитов, уровень гемоглобина, гемотакрита), достигая своих минимальных значений в группе детей на гемодиализе и после трансплантации почки. Выявленные изменения указывали на

выраженное нарушение эритропоэтической функции почек у детей с терминальной стадией этого заболевания. При оценке показателей белой крови наиболее выраженные изменения наблюдались относительно количества лимфоцитов. Снижение их уровня установлено у всех детей с ХБП с регистрацией критически низких значений в 3-й группе, что указывало на состояние выраженной иммуносупрессии (иммуносупрессивная терапия проводится непрерывно на всех этапах трансплантации). Кроме того, воспалительные заболевания в полости рта детей с патологией почек могут способствовать снижению иммунитета ребенка, негативно влияя на течение их основного заболевания, вызывая ухудшение. Одновременно имеющееся у ребенка заболевание почек и проводимая терапия данного заболевания негативно сказываются на состоянии полости рта ребенка.

В рамках оценки лабораторных показателей функционального состояния почек, помимо расчета СКФ, в крови определяли содержание цистатина С, а в слюне – эритропоэтина и гомоцистеина.

Например, известно, что цистатин С – оптимальный биомаркер гломерулярной дисфункции при его идентификации в сыворотке крови [129]. В литературе имеются данные, согласно которым существует взаимосвязь между снижением СКФ и повышением уровня цистатина С в крови [251].

В последние годы опубликованы данные, согласно которым уровень этого биомаркера в моче и сыворотке крови коррелируют с изменением его концентрации в слюне [277]. Показано, что изучение данного вещества в указанной биологической жидкости позволит расширить возможности прогнозирования кардиогенных осложнений на фоне основного заболевания.

В наших исследованиях уровень цистатина С в крови ниже 1,6 мг/л с очень высокой диагностической значимостью ($AUC=0,898$) указывает на наличие терминальной стадии хронической болезни почек.

Еще более информативными не только с точки зрения тяжести ХБП, но и наличия сопутствующего поражения зубочелюстной системы оказались биомаркеры слюны. Слюна обладает преимуществом легкого и неинвазивного сбора и может быть использована в качестве «золотого стандарта» для раннего

выявления и мониторинга патологии мягких и твердых тканей полости рта [187]. Слюна содержит различные факторы, такие как ферменты, факторы роста, гормоны, иммуноглобулины, а также бактерии и их продукты, с помощью которых можно оценить состояние ЗЧС, особенно у детей. Таким образом, в настоящее время растет интерес к изучению биомаркеров с использованием слюны для диагностики и мониторинга заболеваний всех элементов этой системы [300].

В литературе последних лет имеется немало работ, показывающих перспективность использования слюны в качестве биологической жидкости для идентификации различных белков [275]. Известно, что протеом слюны отличается высоким потенциалом в диагностике многих заболеваний [293]. Однако его исследование находится в настоящее время на стадии накопления данных, а отсутствие стандартизации в сборе материала, методике анализа и требований к репрезентативности выборок сопровождается получением неоднозначных результатов. Кроме того, установлено, что белкам и пептидам слюны присуща большая вариабельность, обусловленная их сложными посттрансляционными модификациями, включающими гликозилирование, фосфорилирование, ацетилирование, убиквитинирование, метилирование, дезамидирование, сульфатирование и протеолитический процессинг. Все это создает сложности для практического использования результатов исследования протеома слюны. При решении данных проблем ведущее значение имеет унификация методов сбора материала и определения биомаркеров, а также комплексирование данных протеомики с результатами других исследований, прежде всего лабораторных показателей состояния иммунорегуляторных процессов [274].

С точки зрения направления наших исследований имеются, например, доказательства того, что определение концентрации гомоцистеина в слюне способствует неинвазивной оценке риска формирования сердечно-сосудистых осложнений, зачастую определяющих исход ХБП [119]. Так, повреждая эндотелий кровеносных сосудов, он вызывает активацию свертывающей системы крови и приводит к развитию атеросклероза, образованию артериальных и венозных тромбов. Кроме того, гомоцистеин является высокотоксичным соединением, тем

самым поддерживает уровень эндогенной интоксикации азотистыми основаниями и усугубляет течение основного заболевания. Показано, что, как и СРБ, гомоцистеин одним из первых повышается в сыворотке крови и слюне при воспалении, которое также лежит в основе развития сосудистых нарушений при ХБП [119]. Более того, в ходе одной из экспериментальных работ было выявлено повышение его уровня в слюне задолго до повышения СРБ в сыворотке крови [174].

Учитывая, что исследование содержания гомоцистеина в слюне у детей данной группы проводилось в междиализный промежуток, повышение его концентрации указывало на исходно тяжелое повреждение почек и высокий риск развития у таких детей сердечно-сосудистых осложнений, что согласуется с представленными данными литературы.

По данным нашей работы, концентрация гомоцистеина в слюне достоверно повышалась только в группе детей с терминальной стадией ХБП, находящихся на гемодиализе, в которой этот биомаркер содержится в слюне в количествах, значительно превышающих его содержание в других группах исследования. При значениях выше 1,7 мкмоль/л этот показатель приобретает абсолютную диагностическую значимость при сочетании с нарушениями ЗЧС, поскольку при построении ROC-кривой $AUC=1,0$, то есть принимает максимальные значения.

Как было показано в свое время Hung G.Y., Jeng M.J., Lin C.Y. et. al. [337], концентрация еще одного потенциального биомаркера – эритропоэтина – в слюне составляет 15–30% от его концентрации в крови, то есть исследование образцов слюны – альтернативный неинвазивный способ оценки функции почек, особенно в группе детей с ХБП, требующих постоянного мониторинга работы мочевыделительной системы. Полученные данные по диагностическому значению уровня эритропоэтина в слюне отмечены и в других источниках [264, 346]. По нашим данным, уровень эритропоэтина в слюне позволяет в подавляющем большинстве случаев дифференцировать группу на терминальной стадии ХБП, находящихся на гемодиализе, при значениях ниже 4,5 мМЕ/мл от группы детей с ХБП после трансплантации почки, в которой отмечен рост этого показателя выше

13 мМЕ/мл, правда, только чуть более, чем в половине случаев. Тем не менее ROC-кривая показала высокое диагностическое значение содержания эритропоэтина в слюне при данной патологии.

Все имеющиеся в литературе исследования по ХБП, направленные на диагностику повреждения различных органов, основаны на определении либо сывороточной концентрации МСР-1, либо уровня его мочевой экскреции [280]. Неоднократно доказано, что идентификация данного белка в указанных биологических средах может быть использована для мониторинга течения процессов воспаления и фиброгенеза в тканях [83].

Однако работ по изучению МСР-1 в слюне как возможного предиктора воспалительных изменений тканей ротовой полости детей в доступной литературе мы не обнаружили. Имеются лишь единичные исследования, показывающие информативность определения данного цитокина в слюне для выявления локального воспаления при таких заболеваниях, как расстройства аутистического спектра, астма, ожирение у детей [298, 301, 351]. Учитывая, что слюна, мягкие и твердые ткани ротовой полости – элементы одной системы, логично изучение различных маркеров повреждения ЗЧС именно в этой биологической жидкости. Вполне закономерно, что любые деструктивные изменения в ротовой полости найдут свое отражение, в первую очередь, в изменении протеома слюны.

Наиболее выраженное снижение уровня МСР-1 в слюне отмечено в наших исследованиях у пациентов с терминальной стадией ХБП (группа 2). Имеются данные, что это свидетельствует о снижении активности макрофагов и подавлении их миграции в очаги воспаления [137, 184]. Кроме того, есть сведения, что данный хемокин регулирует хемотаксис не только моноцитов, но и дифференцировку Т-лимфоцитов путем связывания с рецепторами CCR2 [336]. Можно предположить, что в условиях стойкой иммуносупрессии у детей с терминальной стадией ХБП потребность в данном факторе снижается, что и отражают значения МСР-1 <31 пг/мл в слюне в группе 2.

Имеются также данные, согласно которым концентрация указанного маркера начинает снижаться при активной трансдифференцировке клеток в

миофибробласты, что способствует развитию фиброзных изменений и сопровождается снижением величин данного цитокина в слюне у детей не только в терминальной стадии, но и на стадиях 1–2 [111].

Еще один провоспалительный фактор – IL-18 – секретируется различными антиген-презентирующими клетками и является медиатором ишемического повреждения. Вместе с IL-8 они являются ключевыми хемокинами, которые участвуют в формировании инфильтрата, активируя, в первую очередь, лимфоциты врожденного иммунитета, в частности, естественные киллеры [51]. Активируя ангиогенез, данные цитокины могут способствовать повышению регенеративного потенциала твердых тканей ЗЧС [176].

В наших исследованиях анализ содержания IL-18 в слюне показал его достоверное снижение (<3 пг/мл) в группе ХБП на терминальной стадии и достоверный рост (>9 пг/мл) после трансплантации почки при очень высокой диагностической значимости ($AUC=0,961$) такого тестирования.

Очень близкая динамика была отмечена и для еще одного хемокина с провоспалительными свойствами – IL-8. Наиболее четкое отличие от остальных групп детей с хронической болезнью почек по этому показателю показывала группа детей после трансплантации почки. В этой группе уровень IL-8 в слюне был самым высоким и при величинах выше 27 пг/мл показывал соответствие именно этой группе с довольно высокой диагностической значимостью ($AUC=0,876$), хотя достоверное снижение IL-8 в группе 2 не было столь значимым.

Нельзя исключить, что полученные изменения со стороны IL-18 в слюне было связано с приемом антибактериальных препаратов, ряд которых обладает иммуносупрессивным эффектом. Кроме того, учитывая его роль в ангиогенезе, установленные изменения могли свидетельствовать о частичной регенерации мягких тканей ротовой полости [350]. Для интерпретации этих данных можно сослаться на следующие факты. Доказано, что IL-18, продуцируемый остеобластами, стимулирует выработку проангиогенных факторов за счет подавления miR-590-3p через сигнальный путь киназы фокальной адгезии (ФАК)/PI3K/Akt [359]. По всей видимости, такой механизм действия IL-18 и его

высокая концентрация у пациентов группы 3 могут косвенно указывать на возрастающую роль этого цитокина в регенерации твердых тканей ЗЧС [176].

При попытке объяснить описанный феномен отклонений IL-8 можно отметить, что одной из частых стоматологических проблем, определяющих сложности в проведении ортодонтического лечения у пациентов после трансплантации почки, является гиперплазия десен. Разрастание десневой ткани связывают с усилением активности фибробластов соединительной ткани и образованием избыточного количества экстрацеллюлярного коллагена на фоне длительного приема иммуносупрессивных препаратов. Однако асептический механизм формирования данной патологии не согласуется с повышением уровня IL-8 в слюне у пациентов, перенесших трансплантацию. По всей видимости, высокие концентрации цитокина у детей после хирургического вмешательства указывали не сколько на активность воспалительного процесса тканей ЗЧС, сколько на возможное их частичное восстановление, а также реакцию организма ребенка на трансплантат. Доказано, что этот интерлейкин может индуцировать синтез ДНК, миграцию и подавление активности, расщепленной каспазы-3 в культивируемых эпителиальных клетках десен человека [284]. С другой стороны, легкая степень пародонтита у данной категории пациентов также может сопровождаться повышением данного цитокина в слюне. Так как пародонтит является одним из факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений, следует особое внимание уделять ранней диагностике и коррекции этого заболевания полости рта у детей, находящихся на ЗПТ.

В научных источниках доказано, что данный цитокин и его специфические рецепторы (CXCR-1 and CXCR-2) широко представлены в десневом эпителии и играют непосредственную роль в местной защите [284]. Что касается относительного снижения уровня данного цитокина у детей на гемодиализе, это подтверждало, прежде всего, не воспалительный, а, по нашему мнению, атрофический характер поражения мягких тканей ротовой полости: ксеростомия, эрозии слизистой, шелушение губ. Полученные изменения могли быть связаны и с назначением антибактериальных препаратов в конце сеанса гемодиализа.

Обсуждая изменения со стороны провоспалительных цитокинов в целом, целесообразно обратить внимание на источник их поступления в слюну. Течение воспалительных заболеваний ЗЧС, как и других органов и систем, определяется балансом как про-, так и противовоспалительных цитокинов, которые присутствуют не только в периферической крови, но и в слюне [209]. Источниками их продукции являются как встроенные в эпителий слизистых оболочек лимфоциты и макрофаги, так и эпителиальные клетки слизистых оболочек и самих слюнных желез [108]. Другим источником цитокинов в слюне может быть их трансудация из сыворотки крови. В литературе имеются данные, согласно которым при воспалении тканей ротовой полости в слюне отмечалось повышение концентрации как MCP-1, так и IL-8 [108]. При этом уровень цитокинов в слюне повышался задолго до изменений в сыворотке крови. Недавно проведенное исследование показало, что при действии бактериальной флоры на культивированную ткань пульпы молочных зубов фибробласты стимулировали экспрессию генов ответственных за выработку MCP-1/CCL2, IL-8 и IL-6 [354]. В связи с этим есть необходимость в дальнейшем обратить внимание на взаимосвязь их уровней с составом микробиома полости рта.

TGF- β как маркер фиброгенеза обладает следующими типами биологической активности: ингибирует пролиферацию большинства клеток, но может стимулировать рост и дифференцировку некоторых мезенхимальных клеток; обладает иммуносупрессивным эффектом; усиливает формирование межклеточного матрикса. TGF- β участвует в воспалительном процессе на всех его этапах, а также в регенерации тканей, что подчеркивает вариабельность его изменения в зависимости от направленности патологического процесса [179]. Имеются работы, подтверждающие противовоспалительный эффект TGF- β и рассматривающие его в качестве биохимического маркера восстановления тканей при пародонтите [143, 145]. Неоднократно доказана роль TGF- β в пролиферации и дифференцировке клеток слизистой ротовой полости и слюнных желез [136, 160].

Содержание TGF- β в слюне изменялось в наших исследованиях очень значительно и достоверно отличалось от контрольных значений во всех трех

группах ХБП. Так, TGF- β >870 пг/мл характерны для группы детей после трансплантации печени, а значения >240 пг/мл – для 2-х остальных групп детей с ХБП при очень высокой диагностической значимости (AUC=0,989).

Установленные нами изменения, особенно в группе детей после трансплантации почки, могли указывать как на полное восстановление слюнных желез и тканей ротовой полости после деструктивного воспаления, так и на развитие прогрессирующего фиброза в них. Вероятно, умеренное повышение уровня TGF- β в 1-й группе указывало на преобладание процесса регенерации без или с частичным замещением ткани железы соединительной тканью. Тогда как у детей с терминальной стадией ХБП повышенная концентрация TGF- β в слюне, по всей видимости, свидетельствовала о фиброзе слюнных желез с полной потерей их функционального потенциала и развитием ксеростомии и других атрофических изменений в полости рта. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы [179] и подтверждаются результатами морфологического исследования околоушных слюнных желез у крыс на экспериментальном этапе.

Ангиогенез играет важную роль в поддержании гомеостаза пародонта и регулируется факторами роста и цитокинами, включая наряду с VEGF основной фактор роста фибробластов, эндоглин, молекулу адгезии тромбоцитов и эндотелиальных клеток (PECAM-1), растворимую молекулу межклеточной адгезии-1 (sICAM-1) и растворимую молекулу адгезии сосудистых клеток-1 (sVCAM-1) [299]. Доказано, что повышение уровня VEGF-A в слюне коррелирует со степенью пародонтита [299].

Кроме того, установлено, что, снижая интенсивность макрофагальной инфильтрации, экспрессию коллагена-1 и TGF- β 1, данный цитокин обладает противовоспалительным эффектом [345]. Так, сравнительно недавно доказано, что повышение концентрации VEGF в слюне свидетельствовало о восстановлении поврежденных мягких тканей ротовой полости [305].

VEGF в наших исследованиях максимально снижался после трансплантации почки, а минимально – в терминальной стадии ХБП у детей, получавших гемодиализ. Тем не менее между собой группы детей с хронической болезнью

почек отличались довольно слабо, гораздо четче эти отличия проявлялись при сравнении с группой контроля, при этом с высокой диагностической значимостью ($AUC = 0,880$).

Можно предположить, что замещение ткани зуба и других элементов ЗЧС соединительной тканью, которая нечувствительна к действию гипоксии, предопределяло низкую локальную экспрессию VEGF и угнетение ангиогенеза [101]. Разрастание соединительной ткани указывало на прогрессирующий и необратимый процесс повреждения мягких и твердых тканей ротовой полости с исходом в фиброз. Кроме того, низкие уровни VEGF-A могли указывать не только на тяжелое поражение ЗЧС, но и на ее низкий регенеративный потенциал. Так, в литературе имеются данные, согласно которым медикаментозная блокировка маркера ангиогенеза приводила к подавлению васкуляризации челюстей с последующим развитием ее остеонекроза [246]. Учитывая высокий риск развития фиброзного остеита челюстей и его осложнений в виде переломов у детей с терминальной стадией ХБП, необходим динамический контроль биомаркеров ангиогенеза.

Секреторный IgA (sIgA, ~350 kDa) относят к основному из иммуноглобулиновых изотипов слюны и всех других секретов слизистых оболочек организма. IgA вырабатывается плазматическими клетками, в том числе в околоушных, малых и поднижнечелюстных слюнных железах, и высвобождается в биологические жидкости, прежде всего в слюну [315]. При остром воспалении концентрации sIgA в слюне значительно выше, чем IgM и IgG [95]. sIgA участвует в вирусной инаktivации, нейтрализации токсинов, снижении роста и колонизации микроорганизмов в эпителии слизистых и тканях зуба [308], обладает выраженными бактерицидным, антивирусным и антитоксическими свойствами за счет активации компонентов системы комплемента и инициации фагоцитоза. Блокировка адгезии бактерий к поверхности клеток слизистых оболочек ротовой полости определяет его роль в реализации местной антибактериальной защиты [307].

С позиции оценки результатов данного исследования внимания заслуживают сведения о неоднократном наблюдении отрицательной корреляции между повышением уровня sIgA в слюне и тяжестью кариеса у детей [126]. Однако следует учитывать, что представленные в литературе данные получены при обследовании пациентов без сопутствующей патологии. В нашей работе тяжесть течения основного заболевания и агрессивная иммуносупрессивная и симптоматическая терапия объясняла характер описанных изменений, более выраженных в группах 2 и 3 при максимально низком уровне в группе детей на гемодиализе. Однако диагностическая значимость этого показателя оказалась ниже, чем у остальных параметров слюны ($AUC = 0,788$).

Матриксная металлопротеиназа 8 (ММР-8) – лабораторный показатель деструкции и резорбции костной ткани альвеолярных отростков, а также информативный биомаркер, отражающий степень воспаления перимплантных тканей [203]. Источниками ММР-8 слюны считают клетки эпителия десневой борозды, фибробласты десны и периодонтальной связки, моноциты. Такие иммунорегуляторные медиаторы, как IL-1 и IL-8, TNF α , активируют выработку ММР-8 из нейтрофилов. Активная форма ММР-8 расщепляет фибронектин, хрящевой агрекан, серпины и такие пептиды, как ангиотензин и вещество P, тем самым участвуя в разрушении внеклеточного матрикса [297].

Неоднократно доказано, что ранняя субклиническая диагностика пародонтита очень важна для предотвращения потери зубов. Кроме того, пародонтит является основным фактором риска развития остеонекроза челюстей у пациентов с ХБП [194]. Мониторинг уровня данного фактора на всех этапах лечения, в том числе хирургической коррекции патологии полости рта, позволил бы судить об эффективности проводимой терапии [203].

В наших исследованиях уровень данного маркера был достоверно повышен во всех исследуемых группах по сравнению с контролем. При этом его максимальные значения регистрировались у детей на гемодиализе при очень высокой диагностической значимости теста, о чем свидетельствует $AUC = 0,957$.

Умеренное повышение данного маркера у детей с 1–2 стадией ХБП >13 нг/мл, возможно, было связано с легкой степенью пародонтита (гингивит). Учитывая обратимый характер этой патологии, требуется особое внимание к ее ранней диагностике и своевременной коррекции, особенно у детей на гемодиализе или после трансплантации почек. Максимально высокие показатели ММР-8 у детей на гемодиализе могли быть связаны как с легкой степенью пародонтита, так и с началом формирования остеоидистрофических изменений твердых тканей ротовой полости. Ввиду развития необратимых костных изменений и высокого риска перелома челюстей при проведении стоматологических процедур определение данного маркера еще на субклиническом этапе может быть полезным в определении тактики ведения данной категории пациентов.

OPG – звено системы RANK (receptor activator of nuclear factor kappa-B)/RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) /OPG [291]. Связываясь с RANK вместо RANKL на остеокластах, OPG предотвращает резорбцию костной ткани [70], а баланс между OPG и RANKL предопределяет нормальные показатели минеральной плотности костной ткани [121]. Исследование данного маркера в слюне имеет особую ценность в оценке результатов лечения пародонта и прогнозе костных изменений ЗЧС. Неоднократно доказано, что при своевременно проведенном лечении пародонта исходно повышенный уровень OPG снижался [180].

Нами было установлено повышение содержания данного фактора относительно контроля при ХБП на 1–2 стадии и после трансплантации почки. При этом концентрация OPG достигала максимума в группе 3 и при значениях выше 10,8 нмоль/л с очень высокой диагностической значимостью (AUC = 0,993) могла служить биомаркером отклонений, характерных у детей для периода после трансплантации почки.

Результаты, полученные относительно данного биомаркера, были подтверждены другими исследованиями, согласно которым повышенный уровень остеопротегерина указывал на выраженное снижение минеральной плотности костной ткани ЗЧС и высокий риск перелома челюстей [311, 333]. Полученные в

ходе нашего исследования изменения даже у детей с 1–2 стадией ХБП отражали высокую распространенность кариеса в группе, что согласуется с данными литературы [128]. Подтверждение полученных данных мы нашли в результатах исследований по изучению полиморфизма генов OPG и RANKL [311, 333].

Таким образом, в результате проведения данного фрагмента исследований не только удалось подтвердить перспективность использования указанных биомаркеров ХБП в слюне, но и установить их количественные параметры, а также эффективность их определенного набора для использования при ассоциации ХБП с заболеваниями зубочелюстной системы.

Следующей задачей исследования было установить значение микробиома полости рта в развитии патологии зубочелюстной системы при хронической болезни почек разных стадий развития и исходов.

В процессе проведенных нами исследований были установлены определенные особенности микробиома полости рта, сопутствующие хронической болезни почек разных степеней развития.

Так, к числу бактерий, с наибольшей частотой выделяемых из слюны пациентов группы 1 (детей с ВПР МВП, приобретенной патологией почек и ХБП 1–2 степени, получающих медикаментозное лечение), можно отнести только вид *Neisseria flavescens*, зарегистрированный у 58% детей этой группы. В литературе имеются сведения, что этот вид бактерий наиболее часто обнаруживают у детей с активным кариозным процессом [312].

В группе 2 (дети с терминальной стадией ХБП, получающие заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа) наиболее часто выделяемые микроорганизмы включали *Actinomyces odontolyticus* (67%), *Rothia dentocariosa* (67%), *Rothia aeria* (67%), *Staphylococcus epidermidis* (67%), реже – *Neisseria elongata* (33%), *Neisseria macacae* (33%). В группе 3 (дети через 1 год после трансплантации почки) преобладающими видами в полости рта служили *Streptococcus peroris* (60%), *Bacillus amyloliquefaciens* (60%), *Klebsiella pneumonia* (40%), *Stenotrophomonas maltophilian* (40%).

Большинство из этих бактерий, по данным литературы, входят в состав зубных наддесневых и особенно поддесневых бляшек, а также имеют связь с кариозным процессом и воспалительными заболеваниями пародонта [105, 296, 312]. Имеются также единичные сведения о причастности указанных микроорганизмов к осложнениям гемодиализа при ХБП [260].

Сведений о роли именно этих микроорганизмов при трансплантации почек в доступной литературе мы не обнаружили, но сам факт обязательного назначения иммуносупрессивной терапии при трансплантации создает возможность развития инфекционных процессов с участием практически любого вида бактерий-комменсалов.

Особого внимания требует еще один установленный нами факт. У всех без исключения детей наиболее уязвимых клинических групп (2 и 3) в 100% случаев зарегистрированы бактерии из группы пародонтопатогенов – *Tannerella forsythia*, а в 3-й группе еще и в 60% случаев *Prevotella intermedia*.

Подтверждения того, что пародонтопатогены причастны к развитию инфекционных осложнений как при гемодиализе, так и при трансплантации почек, в научной литературе есть [75, 258]. Что касается особой роли в этом процессе указанных нами видов, то таких указаний в доступной литературе мы не обнаружили. В любом случае этот феномен заслуживает особого внимания.

Далее нами решалась задача по определению особенности нарушений стоматологического статуса у детей с хронической болезнью почек разных стадий развития и исходов.

Дело в том, что эпидемиологические исследования последних лет показывают, что заболевания полости рта, в частности пародонтит, являются фактором риска развития различных системных заболеваний, таких как сахарный диабет типа 2, атеросклеротические сосудистые заболевания, неалкогольная жировая болезнь печени, ревматоидный артрит, нарушения репродукции, заболевания легких, болезнь Альцгеймера, опухоли и другие [31]. При этом многие исследователи подчеркивают, что в патогенезе инфекционно-воспалительных и воспалительно-дегенеративных заболеваний пародонта особое значение играют

воспалительный статус, окислительный стресс, нарушения липидного обмена, иммунная дисфункция, реакции клеточного повреждения. Все эти аспекты интересны тем, что, с одной стороны, они тесно связаны с микробиотой пародонта, а с другой стороны, определяют взаимосвязи болезней пародонта с системной патологией [17, 50, 87, 259].

Не обошла внимания исследователей и взаимосвязь между заболеваниями полости рта и хронической болезнью почек [73, 247]. Особо подчеркивается, что снижение функции почек при этом коррелирует с тяжестью заболеваний пародонта [72], а повышенные уровни антител к пародонтопатогенным бактериям – основным возбудителям заболеваний пародонта – положительно коррелируют с началом и прогрессированием ХБП [63]. Еще более влияют на ситуацию гемодиализ при терминальной стадии ХБП и трансплантация почки. Подчеркивается, что поскольку заболевания пародонта представляют собой хроническое воспаление, вызванное различными микробными патогенами, его частота и тяжесть у пациентов, находящихся на диализе, выше, чем у здоровых людей [255]. Что касается трансплантации почек, то она хотя и проводится в качестве заместительной почечной терапии, но требует обязательных лечебных мероприятий иммуносупрессивного характера, что непременно сказывается на состоянии микробного компонента в организме пациента [253].

К настоящему времени не вызывает сомнений, что более 90% пациентов с ХБП имеют патологию ЗЧС различной степени [346]. Поражение всех элементов этой системы – результат не только нарушенного минерального обмена в почках, но и действия различных, экспериментально и клинически доказанных генетических и экзогенных факторов [2]. Определено, что именно изменения ЗЧС определяют качество жизни, а зачастую исход пациентов с ХБП, особенно в детском возрасте [263].

В ходе клинического этапа исследования был подробно изучен характер изменения стоматологического статуса у детей с ХБП и патологией ЗЧС. Установлено, что у детей с ВПР МВП, приобретенной патологией почек и ХБП 1–2 степени, получающих медикаментозное лечение, как в возрасте 7–12 лет, так и

13–18 лет, основные показатели стоматологического статуса статистически достоверно мало отличались от группы условно здоровых детей (группы сравнения) аналогичных возрастов. У всех обследованных детей данной группы, вне зависимости от возраста, гигиена была неудовлетворительной. Отмечалась легкая степень воспаления десны по индексам Рассела, РМА, SBI, GI как в возрасте 7–12 лет, так и в возрасте 13–18 лет. При этом распространенность и интенсивность кариеса были идентичными с группой здоровых детей. В структуре индексов «кп» и «КПУ» преобладали запломбированные зубы, количество кариозных зубов было незначительным у всех возрастных групп обследованных детей.

Для детей с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа, характерны самые тяжелые изменения как со стороны общего состояния организма, так и со стороны полости рта.

При обследовании пациентов 2-й и 3-й групп выявлено, что у детей в возрасте 7–12 лет и возрасте 13–18 лет наиболее часто отмечается бледность кожных покровов, сухость и шелушение губ, ангулярный хейлит, бледность слизистой оболочки полости рта и сухость во рту. Еще одной проблемой, достаточно часто выявляемой у детей данной группы в обеих возрастных категориях, являлся налет на спинке языка. У большинства детей отмечались дисколориты зубов, несколько реже отмечена системная гипоплазия эмали постоянных зубов, особенно в группе детей после перенесенной трансплантации почки. Аналогичные тенденции выявлены в распространенности флюороза зубов в данной группе.

В группах детей с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа, распространенность и интенсивность поражения зубов кариесом была ниже по сравнению с группой здоровых детей как в возрасте 7–12 лет, так и в возрасте 13–18 лет. В структуре индексов «кп» и «КПУ» преобладали запломбированные зубы, количество кариозных зубов было незначительным.

Заболевания пародонта в 79–93% случаев выявлены в группе детей с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа.

При анализе гигиенического состояния полости рта у детей 7–12 лет и 13–18 лет выявлено, что у всех обследованных детей гигиена была неудовлетворительной. При оценке степени воспаления десны по пародонтальному индексу кровоточивости десневой борозды. При оценке тяжести и распространенности воспалительных изменений в пародонте с помощью пародонтального индекса воспаления РМА отмечалась средняя степень воспаления десны. В соответствии с индексом GI во всех группах отмечен гингивит среднетяжелого и тяжелого течения. При оценке пародонтального индекса Рассела у детей с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа, как в 7–12 лет, так и в 13–18 лет, отмечалась начальная и легкая степень патологии пародонта. Наблюдались изменения плотности костной ткани в соответствии с денситометрической шкалой Хаунсфилда, увеличивалась ширина суставных щелей ВНЧС.

В отличие от детей с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа, у детей после перенесенной трансплантации почки отмечается некоторое улучшение общего состояния организма, уменьшается проявление эндогенной интоксикации, обусловленной повышенным уровнем в крови азотистых оснований. При этом уже сформировавшиеся ранее патологические состояния, в частности пороки развития зубов, сохраняются и после трансплантации. Медикаментозная поддерживающая терапия, пожизненно необходимая детям после трансплантации почки, также оказывает негативное влияние на стоматологический статус.

При стоматологическом обследовании детей после перенесенной трансплантации почки были выявлены следующие особенности. При внешнем осмотре также отмечена бледность кожных покровов, сухость и шелушение губ, ангулярный хейлит. Часто отмечались бледность слизистой оболочки полости рта и налет на спинке языка в обеих возрастных группах. Сухость слизистой оболочки отмечалась реже, в единичных случаях выявлялись эрозии и повреждения на слизистой оболочке полости рта.

В группе детей после перенесенной трансплантации почки в обеих возрастных группах отмечались аналогичные тенденции в распространенности некариозных поражений зубов с группой детей с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа. Также у большинства детей после перенесенной трансплантации почки отмечались дисколориты зубов, системная гипоплазия эмали постоянных зубов, флюороз зубов. Патологическая стираемость зубов отмечалась только на временных зубах. Все это связано с тем, что перед трансплантацией почки все дети данной группы некоторое время находились в терминальной стадии ХБП и получали заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа.

Распространенность и интенсивность кариеса в группе детей после перенесенной трансплантации почки была несколько ниже, чем в группе сравнения (68–71%), а распространенность воспалительных заболеваний пародонта составила 42–43%.

У всех обследованных детей 7–12 лет и 13–18 лет в данной группе гигиена была неудовлетворительной, при оценке степени воспаления десны по пародонтальному индексу кровоточивости десневой борозды – SBI – у детей обеих возрастных групп выявлена легкая степень воспаления тканей пародонта. При оценке тяжести и распространенности воспалительных изменений с помощью индекса РМА отмечалась средняя степень воспаления десны. При оценке пародонтального индекса Рассела у всех обследованных детей отмечалась начальная и легкая степень патологии пародонта.

Полученные результаты отчасти согласуются с данными, представленными в исследованиях Галимовой А.З. (2012) [5], Чугаевой У.Ю. (2013) [48], Shady A., Nawras M. (2019) [313]. Например, в обзоре И.В. Майбородина и др. (2014) [40] указывается, что, по данным ряда авторов, не существует статистически значимых различий между пациентами на гемодиализе и контрольной группой по кровоточивости десен, числу зубов, их подвижности или глубине пародонтальных карманов. Статистически достоверные различия были отмечены только по уровню гигиены полости рта. В тех случаях, когда подобные изменения в состоянии

пародонта все-таки регистрируются, авторы часто связывают их не с патологическим процессом в почках, а с проводимым лечением, в частности, с гормональной и иммуносупрессивной терапией.

Анализ корреляционных связей подтвердил достоверность полученных данных и того методического подхода, который был использован для обработки полученных результатов. Были установлены достоверные корреляции между клиническими признаками нарушений ЗЧС и установленными в процессе исследований биомаркерами слюны, а также составом микробиома полости рта. Все это в полной мере подтверждает гипотезу о возможности ассоциации между хронической болезнью почек и заболеваниями зубочелюстной системы, в развитии которой определенная роль может принадлежать микробиому полости рта.

Наконец, заключительной задачей исследования было научное обоснование алгоритмов диагностики, лечения, профилактики патологии зубочелюстной системы у детей с хронической болезнью почек и разработка комплексного подхода к профилактике и лечению стоматологических заболеваний у детей с тяжелой патологией почек.

На основании полученных данных нами были разработаны комплексы лечебно-профилактических мероприятий для каждой группы обследованных детей с учетом выявленных патологических изменений.

Так, комплекс лечебно-профилактических мероприятий у детей с ВПР МВП, приобретенной патологией почек и ХБП 1–2 степени, получающих медикаментозное лечение, должен включать:

- санацию полости рта;
- профессиональную гигиену с удалением мягкого налета и зубного камня, полированием поверхности имеющихся реставраций для предотвращения скопления налета в последующем;
- индивидуальный подбор средств гигиены, исключая средства гигиены, содержащие фториды;
- обучение гигиене полости рта, проведение процедуры контролируемой чистки зубов;

- применение витамина D внутрь в дозе не более 2000 ед. ежедневно;
- диспансерное наблюдение 1 раз в 3 месяца;
- раннее ортодонтическое лечение для снижения инвазивности ортодонтического лечения в последующем;
- при проведении ортодонтического лечения, особенно несъемной техникой, рекомендуется использование в качестве дополнительного средства гигиены очищающих пенок для полости рта и использование пастилок в состав, которых входит молозиво, *Pediococcus acidilactici*, *Streptococcus salivarius*, *Lactobacillus brevis* и *Lactobacillus plantarum*, Витамин D3 (холекальциферол 1000 МЕ), ксилит, Витамин D – 25 мкг 1000 МЕ (500% RWS), *Streptococcus salivarius* – $3 \cdot 10^9$ КОЕ, *Lactobacillus brevis* – $1,5 \cdot 10^9$ КОЕ, *Lactobacillus plantarum* – $1,5 \cdot 10^9$ КОЕ, *Pediococcus acidilactici* – $1,5 \cdot 10^9$ КОЕ для повышения местного иммунитета полости рта.

Комплекс лечебно-профилактических мероприятий у детей с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа, должен включать:

- мероприятия, направленные на повышение мотивации у детей к улучшению гигиены полости рта, такие как санитарно-просветительская работа с использованием дистанционных технологий и телемедицины;
- индивидуальный подбор средств гигиены, исключая средства гигиены, содержащие фториды, включение очищающих пенок для полости рта;
- использование пастилок в состав, которых входит молозиво, *Pediococcus acidilactici*, *Streptococcus salivarius*, *Lactobacillus brevis* и *Lactobacillus plantarum*, Витамин D3 (холекальциферол 1000 МЕ), ксилит, Витамин D – 25 мкг 1000 МЕ (500% RWS), *Streptococcus salivarius* – $3 \cdot 10^9$ КОЕ, *Lactobacillus brevis* – $1,5 \cdot 10^9$ КОЕ, *Lactobacillus plantarum* – $1,5 \cdot 10^9$ КОЕ, *Pediococcus acidilactici* – $1,5 \cdot 10^9$ КОЕ для нормализации микробиоценоза полости рта и повышения местного иммунитета;
- использование геля, предназначенного для устранения ощущения сухости в ротовой полости, в состав которого не входят фториды, мочевины и калий для снижения

сухости полости рта;

- использование бальзама для губ или гигиенической помады для снижения сухости губ.

Комплекс лечебно-профилактических мероприятий у детей после перенесенной трансплантации почки должен включать:

- санацию полости рта;
- профессиональную гигиену с удалением мягкого налета и зубного камня, полированием поверхности имеющихся реставраций для предотвращения скопления налета в последующем;
- индивидуальный подбор средств гигиены, исключая средства гигиены, содержащие фториды;
- обучение гигиене полости рта, проведение процедуры контролируемой чистки зубов;
- периодическое использование пастилок в состав, которых входит молозиво, *Pediococcus acidilactici*, *Streptococcus salivarius*, *Lactobacillus brevis* и *Lactobacillus plantarum*, Витамин D3 (холекальциферол 1000 ME), ксилит, Витамин D – 25 мкг 1000 ME (500% RWS), *Streptococcus salivarius* – $3 \cdot 10^9$ КОЕ, *Lactobacillus brevis* – $1,5 \cdot 10^9$ КОЕ, *Lactobacillus plantarum* – $1,5 \cdot 10^9$ КОЕ, *Pediococcus acidilactici* – $1,5 \cdot 10^9$ КОЕ для нормализации микробиоценоза полости рта и повышения местного иммунитета в течение 3 месяцев с перерывами в течение 1 месяца;
- диспансерное наблюдение 1 раз в 3 месяца;
- при проведении ортодонтического лечения, особенно несъемной техникой, рекомендуется использование в качестве дополнительного средства гигиены очищающих пенки для полости рта.

Кроме того, при проведении ортодонтического лечения в нашем исследовании был разработан алгоритм принятия решений по работе с пациентами, страдающими ХБП, на основе программы ЭВМ. В основу создания алгоритма положена зависимость между стадией ХБП, степенью развития остеодистрофии и уровнем ММР-8, что дает возможность принять патогенетически обоснованное решение о возможности начала ортодонтического лечения [35].

Алгоритм, положенный в основу программы, представляет собой таблицу соответствий. После проведения диагностики оператор вносит 3 значения:

1 значение – Стадия ХБП (3б, 4, 5) либо реабилитационный период, соответствующие численному показателю (1, 2, 3).

2 значение – Результаты анализа ММР-8 – высокая, средняя, низкая.

3 степень – плотность костной ткани (опционально), указывается в единицах Хаунсфилда (денситометрических показателей, англ. HU) – шкала линейного ослабления излучения по отношению к дистиллированной воде, рентгеновская плотность которой была принята за 0 HU (при стандартных давлении и температуре). Для материала X с линейным коэффициентом ослабления μ_X , величина HU определяется по формуле

$$\frac{\mu_X - \mu_{water}}{\mu_{water} - \mu_{air}} \times 1000$$

В результате математического моделирования с элементами регрессионного анализа программа предлагает оптимальное решение по принципу:

Диапазон значений 3–6 – оптимальное состояние, возможность начала ортодонтического лечения.

Диапазон значений 7–10 – не рекомендуется начало лечения.

Диапазон значений 11 и более – рекомендовано лечение (Рисунок 53).

Степень ХБП	<input type="text" value="1"/>	Степень ХБП	<input type="text" value="4"/>
Анализ металлопротеиназы	<input type="text" value="3"/>	Анализ металлопротеиназы	<input type="text" value="8"/>
Плотность кости (D)	<input type="text" value="2"/>	Плотность кости (D)	<input type="text" value="3"/>
<input type="button" value="Рассчитать индекс"/>	Индекс = 6	<input type="button" value="Рассчитать индекс"/>	Индекс = 15
Результат	<i>Возможность начала ортодонтического лечения</i>	Результат	<i>Симптоматическое лечение</i>

Рисунок 53 – Программа для ЭВМ

Учитывая, что для детей с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа, характерны самые тяжелые изменения как со стороны общего состояния организма, так и со стороны полости рта, и то, что данная группа детей находится на стационарном лечении, лечебно-профилактический комплекс мероприятий, направленных на снижение частоты и интенсивности стоматологических заболеваний, реализовывался у них в течение 1 месяца с последующей оценкой результатов.

После проведения лечебно-профилактического комплекса у детей обеих возрастных групп отмечалось улучшение гигиенического состояния полости рта до удовлетворительного уровня и приблизился к группе сравнения.

Кроме того, в обеих возрастных группах отмечалась тенденция к улучшению состояния тканей пародонта и уменьшению интенсивности поражения. Достоверно уменьшились значения индекса SBI, аналогичные тенденции отмечены для индекса РМА и пародонтального индекса Рассела.

После проведения лечебно-профилактического комплекса у детей в возрасте 7–12 лет и 13–18 лет статистически достоверно уменьшились субъективные ощущения сухости в полости рта. Снизилось число детей, постоянно испытывающих необходимость пить жидкость для облегчения глотания сухой пищи, на 40% уменьшилось количество детей, которые постоянно испытывают сухость во рту ночью или после сна, а также постоянно испытывающих сухость во рту в течение дня. Статистически значимо снизилось число детей, постоянно испытывающих необходимость частого увлажнения полости рта, постоянно использующих леденцы или жевательную резинку в течение дня, чтобы облегчить сухость во рту.

Полученные данные свидетельствуют об эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий у детей с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа.

Таким образом, в результате выполнения всех задач исследования:

– экспериментально доказана взаимосвязь между хроническим поражением почек и нарушениями зубочелюстной системы, особенно в период ее становления;

- клинически показано, что биохимические, метаболические и регуляторно-молекулярные сдвиги, сопровождающие хроническую болезнь почек различных стадий развития и различных исходов, находят отражение не только на системном уровне, но наблюдаются и в биологических жидкостях (слюне) полости рта;
- разработана эффективная диагностическая система для определения степени патологических сдвигов для сочетания хронической болезни почек различных стадий развития и различных исходов с нарушениями в зубочелюстной системе детей;
- показаны особенности изменений стоматологического статуса у детей разных возрастных категорий при наличии хронической болезни почек различных стадий развития и различных исходов;
- созданы и обоснованы дифференцированные подходы к оказанию стоматологической помощи детям с хронической болезнью почек различных стадий развития и различных исходов.

ВЫВОДЫ

1. Особенности и выраженность структурных изменений височно-нижнечелюстного сустава и околоушных слюнных желез у крыс при хроническом повреждении почек в эксперименте ассоциируется с тяжестью морфологических изменений в паренхиме и сдвигов содержания биомаркеров воспаления (IL-18) и хемокинов (MCP-1) в почечном гомогенате.
2. Для различных стадий хронической болезни почек у детей определяется свой комплекс изменений стандартных клиничко-лабораторных показателей (повышение уровня креатинина, мочевины, СРБ в сыворотке крови, ускорение СОЭ, снижение СКФ в соответствии с тяжестью патологии), а также характеризуется изменениями молекулярного состава слюны: дисбалансом фракций цитокинов (провоспалительных (IL-8, IL-18); хемотаксических (MCP-1), профибротических (TGF- β), ангиогенных (VEGF)), маркеров костного метаболизма (MMP-8 и остеопротегерина) и факторов локального иммунитета (sIgA), с максимально выраженными нарушениями у пациентов с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную терапию в объеме гемодиализа.
3. К патогенетически значимым биомаркерам слюны у детей с различными стадиями ХБП, отражающим взаимосвязь с проявлениями стоматологической патологии по данным регрессионного анализа, относятся маркеры воспаления: гомоцистеин $>1,7$ мкмоль/л; эритропоэтин $<4,5$ мМЕ/мл; MCP-1 $<40,5$ пг/мл; IL-18 <3 пг/мл; IL-8 <18 пг/мл; TGF- β >240 пг/мл; VEGF <927 пг/мл; MMP-8 >32 нг/мл; остеопротегерин $>10,8$ нмоль/л.
4. Для микробиома полости рта детей с хронической болезнью почек терминальной стадии и патологией зубочелюстной системы характерен рост частоты встречаемости бактерий-комменсалов *Actinomyces odontolyticus* (67%), *Rothia dentocariosa* (67%), *Rothia aeria* (67%), *Staphylococcus epidermidis* (67%), *Streptococcus peroris* (60%), *Bacillus amyloliquefaciens* (60%), а также пародонтопатогенных бактерий *Tannerella forsythia* (100%) и *Prevotella intermedia* (60%).

5. Для стоматологического статуса детей с ассоциацией хронической болезни почек терминальной стадии при разных способах медицинского пособия (гемодиализ, трансплантация почек) и патологии зубочелюстной системы характерна высокая частота встречаемости таких клинических признаков как бледность кожных покровов, сухость и шелушение губ, ангулярный хейлит, бледность слизистой оболочки полости рта, сухость во рту, налет на спинке языка, гиперплазия десен, дисколориты зубов, системная гипоплазия эмали постоянных зубов, флюороз зубов, наличие заболеваний пародонта чаще легкой и средней степени тяжести, изменения плотности костной ткани в соответствии с денситометрической шкалой Хаунсфилда показало снижение в переднем и заднем отделах верхней и нижней челюсти в группе детей с ХБП после трансплантации почки в 1,79 и 2,13 раза в сравнении с группой контроля, вентральное смещение диска левого и правого височного-нижнечелюстного сустава встречалось: в 70% в группе ХБП 1-2 стадия, 80% ХБП терминальная стадия, гемодиализ, 100% ХБП, через 1 год после трансплантации почек.

6. По данным ТРГ в возрасте 7–12 лет у детей с ХБП 1–2 стадии наблюдались: микрогнатия верхней (50%) и нижней (78,3%) челюсти; II скелетный класс (57,5%), и как следствие протрузия резцов нижней челюсти (70,0%); глубокий прикус (60,8%). У детей, перенесших трансплантацию почки: макрогнатия верхней (85%) и нижней (75%) челюсти; II скелетный класс (60%); открытый прикус (70,0%); протрузия резцов нижней челюсти (100%). В возрасте 13–18 лет у всех детей с ХБП 1–2 стадии (100,0%) была выявлена микрогнатия нижней челюсти, как и у детей без патологии почек (50,0%). У детей, перенесших трансплантацию, чаще отмечалась макрогнатия нижней челюсти (65,0%) и глубокий прикус (90,0%). По данным антропометрического анализа у детей с ХБП 1–2 стадии и детей, перенесших трансплантацию почки в возрасте 7–9 лет чаще наблюдалось сужение как верхней (58,5% и 84,6%, соответственно), так и нижней челюстей (67,1% и 53,8%, соответственно). У детей в возрасте 10–18 лет с ХБП 1–2 стадии отмечалось: сужение в области моляров верхней челюсти (61,8%); сужение в области премоляров (48,8%) и моляров (72,4%) нижней челюсти. В группе детей,

перенесших трансплантацию, преобладало сужение (77,8%) верхней и нижней челюсти (100,0%).

7. Анализ корреляционных взаимосвязей стадии хронической болезни почек у детей и патологии зубочелюстной системы показывает необходимость включения в алгоритм диагностики оценку характерных клинических признаков стоматологического статуса, биомаркеров слюны, особенностей нарушений микробиома полости рта.

8. Применение программы ЭВМ, разработанной на основе математического моделирования с использованием патогенетически обоснованных маркеров костного метаболизма (ММР-8) и показателей плотности костной ткани, облегчает принятие врачебного решения по началу лечения и позволяет персонализировать тактику ведения пациентов с хронической болезнью почек различных стадий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения частоты идентификации патологии ЗЧС у пациентов с ХБП необходимо раннее наблюдение и диспансеризация у стоматолога с целью определения и персонализации стратегии ведения больных данной категории.
2. Для ранней диагностики и объективной оценки тяжести течения воспалительного процесса в ротовой полости в комплексное обследование детей с ХБП, наряду с традиционными клинико-лабораторными методами, целесообразно включать мониторинг биомаркеров слюны (MCP-1, IL-18, IL-8, TGF β , VEGF, MMP-8, остеопротегерина) по рекомендованным критериям и выявление сочетания таких бактерий, как *Rothia aeria*, *Staphylococcus epidermidis*, *Actinomyces odontolyticus*, *Bacillus amyloliquefaciense*, *Rothia dentocariosa*, *Neisseria flavescens*, а также пародонтопатогенных микроорганизмов видов *Tannerella forsythia* и *Prevotella intermedium*.
3. При оценке стоматологического статуса детей с хронической болезнью почек следует учитывать наличие следующих проявлений патологии зубочелюстной системы: бледность кожных покровов, сухость и шелушение губ, ангулярный хейлит, бледность слизистой оболочки полости рта, сухость во рту, налет на спинке языка, дисколориты зубов, системная гипоплазия эмали постоянных зубов, флюороз зубов, наличие заболеваний пародонта чаще легкой и средней степени тяжести.
4. У детей с ХБП для снижения прогрессирования патологии ЗЧС необходимо придерживаться комплексной стратегии, включающей обучение гигиене полости рта, санитарно-гигиенической грамотности по вопросам питания, ограничение использования фторсодержащих паст и препаратов искусственной слюны с высоким содержанием калия.
5. Для повышения неспецифической резистентности ротовой полости и снижения интенсивности воспалительных заболеваний в полости рта в группе детей с терминальной ХБП, находящихся на заместительной терапии в объеме гемодиализа, необходимо дополнить стандартный комплекс лечебных

мероприятий с применением рассасывающихся пастилок в состав, которых входит молозиво, *Pediococcus acidilactici*, *Streptococcus salivarius*, *Lactobacillus brevis* и *Lactobacillus plantarum*, Витамин D3 (холекальциферол 1000 МЕ), ксилит. Пастилки позволят повысить местный неспецифический иммунитет, снизить рост патогенных микроорганизмов и компенсировать дисбиотические изменения в полости рта, а также содействовать закислению щелочного pH ротовой жидкости у данной группы детей. Кроме того, рассасывание пастилок способствует увлажнению слизистой оболочки полости рта для профилактики таких состояний, как: изменение вкусовых ощущений, затрудненное глотание пищи, травматизация и, как следствие, бактериальная и грибковая инвазия в микротрещины слизистой оболочки полости рта и др. Таким образом, возникает потребность в создании собственной линейки средств индивидуальной гигиены полости рта с учетом вышеперечисленных критериев.

6. Для оптимизации выбора лечебно-ортодонтической стратегии при различных вариантах нарушений ЗЧС и снижения числа неблагоприятных последствий рационально использовать предложенную нами программу ЭВМ по выбору тактики на этапах коррекции и диспансеризации детей с патологией ЗЧС на фоне ХБП различной степени тяжести.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АБК – динамические формы болезней костей
- ВНЧС – височно-нижнечелюстной сустав
- ВПР МВП – врожденные пороки развития мочевыводящих путей
- ГН – гидронефроз
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДЭХОКГ – доплерэхокардиография
- ЗПТ – заместительная почечная терапия
- ЗЧС – зубочелюстная система
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- ИАГ – интраабдоминальная гипертензия
- ИАД – интраабдоминальное давление
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КЛКТ – конусно-лучевая компьютерная томография
- ОАК – общий анализ крови
- ОАМ – общий анализ мочи
- ОКН – острый канальцевый некроз
- ОПП – острое повреждение почек
- ОПТГ – ортопантомография
- ОУ – обструктивный мегауретер
- ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс
- ПОЛ – перекисное окисление липидов
- ПТГ – паратиреоидный гормон
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- СРБ – С-реактивный белок
- ТРГ – телерентгенограмма

- тХБП – терминальная стадия хронической болезни почек
- ТЭК – тубулоэпителиальные клетки
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ХБП – хроническая болезнь почек
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- α -SMA – α -smooth muscle actin; α -гладкомышечный актин
- β -ОНВ – β -гидроксibuтират
- π GSH – glutathione S-transferase; глутатион-S-трансферазы
- ANS – передняя носовая ость
- CAKUT – congenital anomalies of the kidney and urinary tract; врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей
- CAPE – coffeic acid phenethyl ester; фенетиловый эфир кофейной кислоты
- CaR – рецептор, чувствительный к кальцию
- CBP – calcium-binding protein; кальций-связывающий белок
- Ccl2 – chemokine; хемокин CC
- CKD-MBD – chronic kidney disease – mineral and bone disorder; хроническая болезнь почек и минеральное и костное расстройство
- Coll1 α 1 – collagen 1- α 1; коллаген типа I- α 1
- CTGF – connective tissue growth factor; фактор роста соединительной ткани
- CuZnSOD – медно-цинковая супероксиддисмутаза
- DKK – семейство белков Dickkopf
- EGF – epidermal growth factor; эпидермальный фактор роста
- ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay; иммуноферментным анализом
- eNOS – endothelial NO synthase; эндотелиальной синтазы оксида азота
- Epo – erythropoietin; эритропоэтин
- FGF – fibroblast growth factor фактор роста фибробластов-23)
- Fn1 – fibronectin 1; фибронектин 1
- FOXO3 – транскрипционные факторы семейства forkhead класса O
- HIF1- α – фактор, индуцируемый гипоксией
- Hk2 – hexokinase-2; гексакиназа-2

- IGFBP – Insulin Like Growth Factor Binding Protein; инсулинподобный фактор
- iNOS – inducible nitric oxide synthase; индуцибельная синтаза оксида азота
- IL – interleukin; интерлейкин
- KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes; Международная организация по улучшению результатов лечения почечной патологии
- KIM-1 – kidney injury molecule-1; молекула почечного повреждения-1
- FABP – fatty acid binding protein; белок, связывающий жирные кислоты печени
- MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1; моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1
- MMP-8 – matrix metalloproteinase 8; матриксная металлопротеиназа 8; нейтрофильная коллагеназа, коллагеназа-2
- MnSOD – марганцевая супероксиддисмутаза
- NAG – N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза мочи
- NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin; липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов
- NF- κ B – nuclear factor- κ B; ядерный фактор каппа В
- OHRQoL – occlusal parameters and oral health-related quality of life; уровень здоровья полости рта
- OPG – osteoprotegerin; остеопротегерин
- PESAM-1 – молекула адгезии тромбоцитов и эндотелиальных клеток
- PNS – задняя носовая ось
- PPAR- γ – peroxisome proliferator-activated receptor- γ ; γ -рецептор, активируемый пролифератором пероксисом
- Ppargc1 α – peroxisome proliferator activated receptor gamma, coactivator 1 alpha; активируемый пролифератором пероксисомы рецептора-коактиватора-1 α
- RANK – receptor activator of nuclear factor kappa-B; рецептор-активатор ядерного фактора каппа-В
- RANKL – receptor activator NF kappa-B ligand; лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В

RLX – relaxin; рекомбинантный человеческий релаксин

SGLT1 – sodium-glucose co-transporter 1; Na⁺-глюкозный ко-транспортер 1

sICAM-1 – растворимая молекула межклеточной адгезии-1

sIgA – secretory form immunoglobulin A; секреторный иммуноглобулин А

SOST – sklerostin; склеростин

SS-31 – элампретид

sVCAM-1 – растворимую молекулу адгезии сосудистых клеток-1

TCF – transcription factor; транскрипционный фактор

TGF – transforming growth factor; трансформирующий фактор роста

TIMP – tissue inhibitor of metalloproteinases; тканевой ингибитор
металлопротеиназы

VDR – vitamin D Receptor; рецептор витамина D

VEGF – vascular endothelial growth factor; васкулоэндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агранович, Н.В. Анализ взаимосвязи развития хронической болезни почек у пациентов старших возрастных групп с сердечно-сосудистой патологией. Задачи амбулаторного звена в ранней диагностике и профилактике / Н.В. Агранович, Д.В. Пустовой, Л.В. Алботова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 334.
2. Анализ взаимосвязи развития стоматологической патологии у пациентов с хронической болезнью почек. Задачи врача-стоматолога амбулаторного звена в ранней диагностике и профилактике / Н.В. Агранович, А.А. Теунаева, С.А. Кнышова, И.Б. Шикина // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. – № 1. – С.44–55.
3. Бельских, О.А. Особенности клинического течения и лечение стоматологических заболеваний при хронической болезни почек: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 – Стоматология / Бельских Ольга Андреевна; ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ. – Санкт-Петербург, 2016. – 132 с.
4. Биомаркеры в ранней диагностике рака предстательной железы / А.О. Васильев, А.А. Ширяев, А.В. Говоров [и др.] // Патогенез. – 2018. – Т. 16. – № 1. – С. 4–10.
5. Галимова, А.З. Некоторые биохимические показатели ротовой жидкости у детей с хронической почечной недостаточностью до и после гемодиализа / А.З. Галимова, С.В. Чуйкин, Ф.Х. Камилов // Практическая медицина. – 2012. – № 3 (58). – С. 104–105.
6. Галимова, А.З. Применение жевательного фито-субстрата в профилактике и лечении стоматологических заболеваний у детей с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе / А.З. Галимова, С.В. Чуйкин, Н.В. Кудашкина // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 3. – С. 71.
7. Даминова, М.А. Хроническая болезнь почек у детей: этиология, классификация и факторы прогрессирования / М.А. Даминова // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9. – № 2. – С. 36–41.

8. Даминова, М.А. Развитие и анатомо-физиологические особенности почек у недоношенных новорожденных / М.А. Даминова, А.И. Сафина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67. – № 5. – С.135–142.
9. Диагностика острого повреждения почек с позиций молекулярной медицины / О.Л. Морозова, В.В. Ростовская, Л.Д. Мальцева, Н.С. Морозова, А.В. Бадаева, В.Д. Макарова, Н.Г. Сейланова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98. – № 5. – С. 128–135.
10. Ефремова, Е.В. Клиническое и прогностическое значение хронической болезни почек в структуре коморбидности пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией: дис. ... док. мед. наук: 3.1.18. Внутренние болезни / Ефремова Елена Владимировна; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». – Ульяновск, 2021. – 290 с.
11. Зорин, И.В. Параметры микроальбуминурии у пациентов с ПМР и рефлюкс-нефропатией / И.В. Зорин, А.А. Вялкова // Материалы Международной школы и научно-практической конференции по детской нефрологии «Актуальные проблемы детской нефрологии». – Оренбург, 2010. – С. 301–302.
12. Игнатова, М.С. САКУТ-синдром у детей / М.С. Игнатова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91. – № 6. – С. 141–144.
13. Изменения зубочелюстной системы у детей с хронической болезнью почек / Н.С. Морозова, А.А. Мамедов, О.Л. Морозова, Е.А. Масликова, А.А. Еловская // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97. – № 5. – С. 104–111.
14. Клинические практические рекомендации KDIGO 2012 по диагностике и лечению хронической болезни почек // Нефрология и диализ. – 2017. – Т. 19. – № 1. – С. 22–206.
15. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) / Ассоциация нефрологов. – 2021. – 233 с. – Текст: непосредственный.
16. Лепашева, Т.В. Микроальбуминурия при рефлюкс-нефропатии у детей / Т.В. Лепашева, В.В. Длин, И.В. Казанская // Нефрология и диализ. – 2005. – Т. 7. – № 3. – С. 367–368.
17. Липидный обмен как микробиологический системный фактор развития

- заболеваний пародонта (обзор) / К.Г. Унаньян, И.П. Балмасова, В.Н. Царев [и др.] // Клиническая стоматология. – 2020. – № 3 (95). – С. 36–43.
18. Литвин, А. Микроальбуминурия: клиническое значение / А. Литвин // Врач. – 2011. – № 9. – С. 7–13.
19. Макарова, Т.П. Роль цитокинов в прогрессировании хронической болезни почек у детей / Т.П. Макарова, А.В. Ишбулдина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66. – № 4. – С. 25–31.
20. Матриксная металлопротеиназа-8 и остеопротегерин в слюне у детей с хронической болезнью почек / Н.С. Морозова, Н.Б. Захарова, Д.Ю. Лакомова, Л.Д. Мальцева, О.Л. Морозова // Патогенез. – 2021. – Т. 19. – № 3. – С. 62–68.
21. Мелихов, С.В. Комплексная реабилитация патологии пародонта у квалифицированных спортсменов / С.В. Мелихов // Физическая культура, спорт – наука и практика. – 2015. – № 4. – С. 77–81.
22. Молекулярные маркеры повреждения зубочелюстной системы у детей с хронической болезнью почек / Н.С. Морозова, А.А. Мамедов, Д.Ю. Лакомова, Н.Б. Захарова, Е.А. Масликова, А.А. Еловская, О.Л. Морозова // Врач. – 2021. – Т. 32. – № 11. – С. 56–60.
23. Морозова, Н.С. Изменения зубочелюстной системы у детей с хронической болезнью почек / Н.С. Морозова // Институт стоматологии. – 2021. – № 1 (90). – С. 91–93.
24. Морозова, Н.С. Возникновение орофациальной патологии у детей с хронической болезнью почек / Н.С. Морозова, А.А. Еловская // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2021. – Т. 23. – № 3. – С. 13–18.
25. Морозова, О.Л. Патогенетическое обоснование принципов диагностики, прогнозирования развития и профилактики хронического обструктивного пиелонефрита у детей в периоперационном периоде: дис. ... док. мед. наук: 14.03.03 – Патологическая физиология, 14.01.23 – Урология / Морозова Ольга Леонидовна; ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». – Саратов, 2010. – 300 с.

26. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А.В. Смирнов, Е.М. Шилов, В.А. Добронравов [и др.] // Нефрология. – 2012. – Т. 16. – № 1. – С. 89–115.
27. Ортодонтическая реабилитация пациента с хронической болезнью почек после трансплантации / Н.С. Морозова, А.А. Еловская, Т.В. Тимощенко, А.М. Потрясова, А.А. Мамедов // Врач. – 2021. – Т. 32. – № 10. – С. 50–53.
28. Отдаленные изменения зубочелюстной системы крыс после экспериментальной интраабдоминальной гипертензии / Н.С. Морозова, А.А. Мамедов, Д.Ю. Лакомова, Л.Д. Мальцева, О.Л. Морозова // Сеченовский вестник. – 2021. – Т. 12. – № 3. – С. 38–46.
29. Патент на изобретение RU 2768462 C1, Российская Федерация, МПК A61C 13/00. Способ внесения лекарственных веществ на слизистую рта у пациентов, страдающих хронической болезнью почек: N 2021117459, заявл. 16.06.2021, опубл. 24.03.2022, Бюл. № 9 / Гуськов А.В., Морозова Н.С., Морозова О.Л., Захарова Н.Б., Кашафутдинов В.Б., Калиновский С.И., Родина Т.С., Кожевникова М.С. Патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
30. Патент на изобретение RU 2782125 C1, Российская Федерация, МПК G01N 33/53. Способ прогнозирования тубуло-интерстициальной болезни почек у детей, ассоциированной с гемолитико-уремическим синдромом: N 2021137880, заявл. 17.12.2021, опубл. 21.10.2022, Бюл. № 30 / Вялкова А.А., Гунькова А.А., Ким В.И., Чеснокова С.А. Патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
31. Первый опыт применения отечественного диагностического набора генетических праймеров для выявления нового пародонтопатогена Filifactor Alocis

и его ассоциации с *Porphyromonas Gingivalis* / О.О. Янушевич, В.Н. Царев, И.П. Балмасова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – Т. 67. – № 12. – С.744–748.

32. Результаты лечения детей с острым почечным повреждением / А.Л. Музуров, Т.Ю. Абасеева, Г.А. Генералова [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 7. – № 2. – С. 39–44.

33. Романовская, В.Н. Пути совершенствования проведения профессиональной гигиены полости рта при гингивите в детском возрасте: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 – Стоматология / Романовская Вера Николаевна; ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России. – Москва, 2021. – 154 с.

34. Сафина, А.И. Современные особенности клиники и диагностики пиелонефрита у детей раннего возраста / А.И. Сафина // Практическая медицина. – 2008. – № 7 (31). – С. 41–44.

35. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2021617336. Программа помощи принятия решений, применяемая у пациентов, страдающих хронической почечной недостаточностью: N 2021616306, заявл. 21.04.2021, опубл. 13.05.2021, Бюл. № 5 / Морозова Н.С., Потрясова А.М., Еловская А.А., Илясов В.В. Правообладатель: Морозова Наталия Сергеевна.

36. Семиотика поражений твердых тканей зубов у детей : В кн. Контроль здоровья ротовой полости детей и подростков, перенесших лечение злокачественных новообразований / Ю.А. Обухов, Е.В. Жуковская, А.Ф. Карелин. – Москва, 2019. – С. 12–26.

37. Синдром интраабдоминальной гипертензии / Д.А. Морозов, Ю.В. Филиппов, С.Ю. Городков, С.А. Ключев // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2011. – Т. 170. – № 1. – С. 97–101.

38. Современные аспекты формирования и прогрессирования фтор-ассоциированной хронической болезни почек / Н.С. Морозова, А.А. Мамедов, Д.Ю. Лакомова, Л.Д. Мальцева, О.Е. Беляева, Е.А. Масликова, О.Л. Морозова // Вопросы практической педиатрии. – 2021. – Т. 16. – № 3. – С. 84–91.

39. Современные методы в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / О.А. Гуляева, Р.Т. Буляков, Л.П. Герасимова, Т.С. Чемикосова // Уфа: Изд-во «УралПолиграфСнаб», 2016. – 190 с. – ISBN: 978-5-600-01470-1. – Текст: непосредственный.
40. Состояние полости рта при почечной недостаточности / И.В. Майбородин, И.М. Миникеев, С.А. Ким, Т.М. Рагимова // Стоматология. – 2014. – Т. 93. – № 1. – С. 72–79.
41. Стратегия ведения детей с нарушениями зубочелюстной системы на фоне хронической болезни почек / Н.С. Морозова, А.А. Мамедов, Д.С. Билле, А.С. Чертихина, А.Р. Безносик, П.Н. Юрченко, О.Л. Морозова // Вопросы практической педиатрии. – 2021. – Т. 16. – № 2. – С. 86–91.
42. Тарасова, Д.С. Лечебно-диагностическая тактика при патологии мочевыделительной системы у детей с аноректальными мальформациями: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.11. Детская хирургия / Тарасова Дарья Сергеевна; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. – Москва, 2021. – 247 с.
43. Уразаева, Л.И. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы / Л.И. Уразаева, А.Н. Максудова // Практическая медицина. – 2014. – № 4–1 (80). – С. 125–130.
44. Хроническая болезнь почек: распространенность и факторы риска / А.М. Арингазина, О.Ж. Нарманова, Г.О. Нускабаева [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2020. – №2. – С. 164–174.
45. Хроническая болезнь почек у детей Клинический протокол МЗ РК / Ш.Х. Алтынова, А.Э. Гайпов, М.Б. Бамыш [и др.]. – Казахстан, 2016. – 50 с.
46. Хронические болезни почек в детском возрасте / М.С. Игнатова, М.В. Лебеденкова, В.В. Длин, О.Ю. Турпитко // Нефрология и диализ. – 2009. – Т. 11. – № 4. – С. 315–319.
47. Цыплаков, А.А. Механизмы повреждения почек при синдроме интраабдоминальной гипертензии (клинико-экспериментальное исследование): дис. ... канд. мед. наук: 14.03.03 – Патологическая физиология / Цыплаков Алексей

Александрович; ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России. – Саратов, 2016. – 175 с.

48. Чугаева, У.Ю. Клинико-лабораторное обоснование профилактики кариеса зубов и болезней пародонта у детей с хроническим пиелонефритом: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 – Стоматология / Чугаева Ульяна Юрьевна; ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России. – Москва, 2013. – 165 с.

49. Чуйкин, С.В. Стоматологический статус у детей с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе / С.В. Чуйкин, А.З. Галимова // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2012. – Т. 11. – № 3 (42). – С. 69–71.

50. Эльбекьян, К.С. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при пародонтите / К.С. Эльбекьян, К.Г. Каракон, Г.В. Маркарова // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2012. – № 2. – С. 133–136.

51. Якушенко, Е.В. Интерлейкин-18: биологические эффекты и перспективы клинического применения: дис. ... док. мед. наук: 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология / Якушенко Елена Владимировна; НИИ клинической иммунологии СО РАМН. – Новосибирск, 2011. – 210 с.

52. A comparison of various minimally invasive techniques for the removal of dental fluorosis stains in children / A. Gupta, R. Dhingra, P. Chaudhuri, A. Gupta // J Indian Soc Pedod Prev Dent. – 2017. – № 35 (3). – P. 260–268.

53. A Prospective International Multicenter Study of AKI in the Intensive Care Unit / J. Bouchard, A. Acharya, J. Cerda [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. – 2015. – № 10 (8). – P. 1324–1331.

54. A prospective study of clinical characteristics and outcomes of acute kidney injury in a tertiary care Centre / S.H. Teo, K.G. Lee, R. Koniman [et al.] // BMC Nephrol. – 2019. – № 20 (1). – P. 282.

55. Active MMP-8 (aMMP-8) as a grading and staging biomarker in the periodontitis classification / T. Sorsa, S. Alassiri, A. Grigoriadis [et al.] // Diagnostics (Basel). – 2020.

– № 10 (2). – P. 61.

56. Acute kidney injury in premature newborns-definition, etiology, and outcome / V. Stojanović, N. Barišić, T. Radovanović [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2017. – № 32 (10). – P. 1963–1970.

57. Acute kidney injury to chronic kidney disease transition / M. Fiorentino., G. Grandaliano, L. Gesualdo [et al] // *Contrib Nephrol.* – 2018. – № 193. – P. 45–54.

58. Acute renal failure — definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group / R. Bellomo, C. Ronco, J.A. Kellum [et al.] // *Crit Care.* – 2004. – № 8 (4). – R204–212.

59. Acute treatment with relaxin protects the kidney against ischaemia/reperfusion injury / M. Collino, M. Rogazzo, A. Pini [et al.] // *J Cell Mol Med.* – 2013. – № 17 (11). – P. 1494–1505.

60. American Academy of Periodontology Task Force Report on the Update to the 1999 Classification of Periodontal Diseases and Conditions // *J Periodontol.* – 2015. – № 86 (7). – P. 835–838.

61. Ammirati, A.L. Chronic Kidney Disease / A.L. Ammirati // *Rev Assoc Med Bras* (1992). – 2020. – № 66 (Suppl 1). – P. s03–s09.

62. Analytical and biological validation of a multiplex immunoassay for acute kidney injury biomarkers / X. Zhang, B. Gibson Jr., R. Mori [et al.] // *Clin Chimica Acta.* – 2013. – № 415. – P. 88–93.

63. Antibodies to periodontal organisms are associated with decreased kidney function. The Dental Atherosclerosis Risk in Communities study / A.V. Kshirsagar, S. Offenbacher, K.L. Moss [et al.] // *Blood Purif.* – 2007. – № 25 (1). – P. 125–132.

64. Antimicrobial and Physicochemical Properties of Artificial Saliva Formulations Supplemented with Core-Shell Magnetic Nanoparticles / K. Niemirowicz-Laskowska, J. Mystkowska, D. Łysik [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2020. – № 21 (6). – P. 1979.

65. Apoptosis repressor with caspase recruitment domain deficiency accelerates ischemia/reperfusion (I/R)-induced acute kidney injury by suppressing inflammation and apoptosis: The role of AKT/mTOR signaling / K. Yingjie, Y. Haihong, C. Lingwei [et

- al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2019. – № 112. – P. 108681.
66. Argan oil ameliorates sodium fluoride-induced renal damage via inhibiting oxidative damage, inflammation, and intermediate filament protein expression in male rats / T.M. Saber, M.F. Mansour, A.S. Abdelaziz [et al.] // *Environ Sci Pollut Res Int.* – 2020. – № 27 (24). – P. 30426–30436.
67. Artificial Saliva: Challenges and Future Perspectives for the Treatment of Xerostomia / D. Łysik, K. Niemirowicz-Laskowska, R. Bucki [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2019. – № 20 (13). – P. 3199.
68. Assessment of oral health status and inflammatory markers in end stage chronic kidney disease patients: A cross-sectional study / L. Sharma, D. Pradhan, R. Srivastava [et al.] // *J Family Med Prim Care.* – 2020. – № 9 (5). – P. 2264–2268.
69. Assessment of periodontal disease severity among patients at different stages of chronic kidney disease / A. Tawfig, B. Jamal, R. Eskandrani [et al.] // *J Int Oral Health.* – 2016. – № 8 (3). – P. 307–312.
70. Assessment of Salivary Levels of RANKL and OPG in Aggressive versus Chronic Periodontitis / A.C. Teodorescu, I. Martu, S. Teslaru [et al.] // *J Immunol Res.* – 2019. – № 2019. – P. 6195258.
71. Association between oral findings and laboratory tests in children and adolescents undergoing dialysis: A cross-sectional study / A. Esmaeeli, M. Esmaeeli, M. Ebrahimi, A. Nasehi // *J Clin Exp Dent.* – 2018. – № 10 (5). – P. e462–e468.
72. Association Between Periodontal Disease and Kidney Function Decline in African Americans: The Jackson Heart Study / V. Grubbs, E. Vittinghoff, J.D. Beck [et al.] // *J Periodontol.* – 2015. – № 86 (10). – P. 1126–1132.
73. Association between periodontitis and chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis / S. Deschamps-Lenhardt, R. Martin-Cabezas, T. Hannedouche, O. Huck // *Oral Dis.* – 2019. – № 25 (2). – P. 385–402.
74. Associations Between Surrogates of Skeletal Muscle Mass and History of Bone Fracture in Patients with Chronic Kidney Disease: The Fukuoka Kidney disease Registry (FKR) Study / S. Yamada, S. Tanaka, H. Arase [et al.] // *Calcif Tissue Int.* – 2021. – № 109 (4). – P. 393–404.

75. Association of CD14-260 polymorphisms, red-complex periodontopathogens and gingival crevicular fluid cytokine levels with cyclosporine A-induced gingival overgrowth in renal transplant patients / Y. Gong, W. Bi, L. Cao [et al.] // *J Periodontal Res.* – 2013. – № 48 (2). – P. 203–212.
76. Association of complete recovery from acute kidney injury with incident CKD stage 3 and all-cause mortality / J. Jones, J. Holmen, J. De Graauw [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2012. – № 60 (3). – P. 402–408.
77. Association of gingivitis with children oral health-related quality of life in Lucknow: A cross-sectional study / O. Singh, V.K. Reddy, L. Sharma [et al.] // *J Family Med Prim Care.* – 2020. – № 9 (2). – P. 1177–1181.
78. Association of serum IL-18 with protein-energy wasting in end-stage renal disease patients on haemodialysis / X. Bi, M. Chu, H. Ai [et al.] // *Int Urol Nephrol.* – 2019. – № 51 (7). – P. 1271–1278.
79. Aoki, J. Cardiovascular Disease in Patients with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis / J. Aoki, Y. Ikari // *Ann Vasc Dis.* – 2017. – № 10 (4). – P. 327–337.
80. Balancing Effect of Biejiajian Oral Liquid on ACE-Ang II-AT1R Axis and ACE2-Ang-(1-7)-Mas Axis in Rats with CCl₄-Induced Hepatic Fibrosis / X.Y. Li, Y. Peng, X. W. Bu [et al.] // *Chin J Integr Med.* – 2018. – № 24 (11). – P. 853–859.
81. Belstrøm, D. The salivary microbiota in health and disease / D. Belstrøm // *J Oral Microbiol.* – 2020. – № 12 (1). – P. 1723975.
82. β -hydroxybutyrate attenuates renal ischemia-reperfusion injury through its anti-pyroptotic effects / T. Tajima, A. Yoshifuji, A. Matsui [et al.] // *Kidney Int.* – 2019. – № 95 (5). – P. 1120–1137.
83. Biomarkers in Progressive Chronic Kidney Disease. Still a Long Way to Go / T. Ntriniias, M. Papasotiriou, L. Balta [et al.] // *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* – 2019. – № 40 (3). – P. 27–39.
84. Biomarkers for acute kidney injury in decompensated cirrhosis: A prospective study / D.A. Jaques, L. Spahr, G. Berra [et al.] // *Nephrology (Carlton).* – 2019. – № 24 (2). – P. 170–180.
85. Biomarkers for uranium risk assessment for the development of the CURE (Concerted

- Uranium Research in Europe) molecular epidemiological protocol / Y. Guéguen, L. Roy, S. Hornhardt [et al.] // *Radiat Research*. – 2017. – № 187 (1). – P. 107–127.
86. Bresolin, N. Pediatric acute kidney injury assessed by pRIFLE as a prognostic factor in the intensive care unit / N. Bresolin, A.P. Blanchini, C.A. Haas // *Pediatr Nephrol*. – 2013. – № 28 (3). – P. 485–492.
87. Bunte, K. Th17 Cells and the IL-23/IL-17 Axis in the Pathogenesis of Periodontitis and Immune-Mediated Inflammatory Diseases / K. Bunte, T. Beikler // *Int J Mol Sci*. – 2019. – № 20 (14). – P. 3394.
88. Buonafine, M. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases / M. Buonafine, T. Martinez-Martinez, F. Jaisser // *Clin Sci (London)*. – 2018. – № 132 (9). – P. 909–923.
89. Buzalaf, M.A.R. Fluoride metabolism / M.A.R. Buzalaf, G.M. Whitford // *Monogr Oral Sci*. – 2011. – № 22. – P. 20–36.
90. Caffeic acid phenethyl ester, an antioxidant from propolis, protects peripheral blood mononuclear cells of competitive cyclists against hyperthermal stress / Y.J. Chen, A.C. Huang, H.H. Chang [et al.] // *J Food Sci*. – 2009. – № 74 (6). – P. 162–167.
91. Carious status and supragingival plaque microbiota in hemodialysis patients / Q. Yue, F.T. Yin, Q. Zhang [et al.] // *PLoS One*. – 2018. – № 13 (10). – P. e0204674.
92. Cell junctions and oral health / M. Samiei, E. Ahmadian, A. Eftekhari [et al.] // *EXCLI J*. – 2019. – № 18. – P. 317–330.
93. Chen, Z. Histopathological assessment of radial artery calcification in patients with end-stage kidney disease / Z. Chen, Y. Zhou, T. Yang // *Ren Fail*. – 2021. – № 43 (1). – P. 362–370.
94. Chiertin, B. Endoscopic correction of complex cases of vesicoureteral reflux utilizing Vantris as a new non-biodegradable tissue-augmenting substance / B. Chiertin, W. Abu Arafah, S. Kocherov // *Pediatr Surg Int*. – 2014. – № 30 (4). – P. 445–448.
95. Child Salivary SIgA and Its Relationship to Enteric Infections and EED Biomarkers in Maputo, Mozambique / F.G.B. Goddard, J. Knee, T. Sumner [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. – 2020. – № 17 (9). – P. 3035.
96. Chronic kidney disease / A.C. Webster, E.V. Nagler, R.L. Morton, P. Masson //

Lancet. – 2017. – № 389 (10075). – P. 1238–1252.

97. Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Is there Any Relationship? / N.G. Vallianou, S. Mitesh, A. Gkogkou, E. Geladari // *Cur Cardiol Rev.* – 2019. – № 15 (1). – P. 55–63.

98. Chronic kidney disease in children / F. Becherucci, R.M. Roperto, M. Materassi, P. Romagnani // *Clin Kidney J.* – 2016. – № 9 (4). — P. 583–591.

99. Chronic kidney disease in children: Assessment of oral health status / C. Andaloro, C. Sessa, N. Bua, I. Mantia // *Dent Med Probl.* – 2018. – № 55 (1). – P. 23–28.

100. Clinical associations of incidentally detected parotid gland calcification on CT / K. Buch, R.N. Nadgir, A. Fujita [et al.] // *Laryngoscope.* – 2015. – № 125 (6). – P. 1360–1365.

101. Coban, M. The association of serum angiogenic growth factors with renal structure and function in patients with adult autosomal dominant polycystic kidney disease / M. Coban, A. Inci // *Int Urol Nephrol.* – 2018. – № 50 (7). – P. 1293–1300.

102. Colocalization of the(pro)renin receptor/atp6ap2 with H⁺ATPases in mouse kidney but prorenin does not acutely regulate intercalated cell H⁺-ATPase activity / A. Daryadel, S. Bourgeois, M.F. Figueiredo // *PLoS One.* – 2016. – № 11 (1). – e0147831.

103. Comparative study: Oral mucosal lesions, signs and symptoms in diabetes mellitus patients with end stage renal disease with analogous findings in diabetes mellitus patients with non-end stage renal disease / B. Senthil, S. Shanmugam, S. Elangovan [et al.] // *Indian J Dent Res.* – 2017. – № 28 (4). – P. 406–412.

104. Comparison of dental and skeletal indices between patients under haemodialysis and peritoneal dialysis with healthy individuals in digital panoramic radiography / M. Abdinian, M.M. Salehi, M. Mortazavi [et al.] // *Dentomaxillofac Radiol.* – 2021. – № 50 (1). – P. 20200108.

105. Comparison of the distribution of Actinomyces in dental plaque on inserted enamel and natural tooth surfaces in periodontal health and disease / W.F. Liljemark, C.G. Bloomquist, C.L. Bandt [et al.] // *Oral Microbiol Immunol.* – 1993. – № 8 (1). – P. 5–15.

106. Community water fluoridation and caries prevention: A critical review / G. Pizzo, M.R. Piscopo, I. Pizzo, G. Giuliana // *Clin Oral Investig.* – 2007. – № 11 (3). – P. 189–

193.

107. Correlation of Radiomorphometric Indices of the Mandible and Biochemical Parameters in Patients with Secondary Hyperparathyroidism Due to Chronic Kidney Disease / S.M. Queiroz, A.L.D.L. Andrade, P.T. Oliveira [et al.] // *Eur J Dent.* – 2019. – № 13 (3). – P. 303–309.

108. CXCL14 and MCP1 are potent trophic factors associated with cell migration and angiogenesis leading to higher regenerative potential of dental pulp side population cells / Y. Hayashi, M. Murakami, R. Kawamura [et al.] // *Stem Cell Res Ther.* – 2015. – № 6 (1). – P. 111.

109. Cyclosporine A attenuates apoptosis and necrosis after ischemia-reperfusion-induced renal injury in transiently hyperglycemic rats / S.V. Neto Lemos, I.G. Vianna, Y.M. Castiglia [et al.] // *Acta Cir Bras.* – 2017. – № 32 (3). – P. 203–210.

110. Dagistan, S. Changes in jawbones of male patients with chronic renal failure on digital panoramic radiographs / S. Dagistan, O. Miloglu, F. Caglayan // *Eur J Dent.* – 2016. – № 10 (1). – P. 64–68.

111. Decreased MCP-1/CCR2 axis-mediated chemotactic effect of conjunctival fibroblasts after transdifferentiation into myofibroblasts / U. Tsutsumi-Kuroda, T. Inoue, A. Futakuchi [et al.] // *Exp Eye Res.* – 2018. – № 170. – P. 76–80.

112. Dental and periodontal phenotype in sclerostin knockout mice / U. Kuchler, U.Y. Schwarze, T. Dobsak [et al.] // *Int J Oral Sci.* – 2014. – № 6 (2). – P. 70–76.

113. Dental Care for Patients with End-Stage Renal Disease and Undergoing Hemodialysis / F. Costantinides, G. Castronovo, E. Vettori [et al.] // *Int J Dent.* – 2018. – № 2018. – P. 9610892.

114. Dental caries and developmental defects of enamel in individuals with chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis / F.I.R. Limeira, M. Yamauti, A.N. Moreira [et al.] // *Oral Dis.* – 2019. – № 25 (6). – P. 1446–1464.

115. Dental Health and Mortality in People With End-Stage Kidney Disease Treated With Hemodialysis: A Multinational Cohort Study / S.C. Palmer, M. Ruospo, G. Wong [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2015. – № 66 (4). – P. 666–676.

116. Dental implant treatment for renal failure patients on dialysis: a clinical guideline

- / Q. Yuan, Q.C. Xiong, M. Gupta [et al.] // *Int J Oral Sci.* – 2017. – № 9 (3). – P. 125–132.
117. Dental management considerations for the patient with an acquired coagulopathy. Part 1: Coagulopathies from systemic disease / P.B. Lockhart, J. Gibson, S.H. Pond, J. Leitch // *Br Dent J.* – 2003. – № 195 (8). – P. 439–445.
118. Detection of adrenomedullin and nitric oxide in different forms of periodontal disease / Q.A. Hussain, I.J. McKay, C. Gonzales-Marin, R.P. Allaker // *J Periodontal Res.* – 2016. – № 51 (1). – P. 16–25.
119. Detection of homocysteine and C-reactive protein in the saliva of healthy adults: comparison with blood levels / M.C. Dillon, D.C. Opris, R. Kopanczyk [et al.] // *Biomark Insights.* – 2010. – №5. – P. 57–61.
120. Determination and stability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in saliva samples for monitoring heart failure / F.G. Bellagambi, C. Petersen, P. Salvo [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – № 11 (1). – P. 13088.
121. Determinants of Periodontal/Periapical Lesion Stability and Progression / F. Cavalla, A. Letra, R.M. Silva, G.P. Garlet // *J Dent Res.* – 2021. – № 100 (1). – P. 29–36.
122. Devarajan, P. The future of pediatric acute kidney injury management — biomarkers / P. Devarajan // *Semin Nephrol.* – 2008. – № 28 (5). – P. 493–498.
123. Developmental defects of enamel in primary teeth: highly prevalent, unevenly distributed in the oral cavity and not associated with birth weight / H.C. Ruschel, F. Vargas-Ferreira, M.F. Tovo [et al.] // *Eur Arch Paediatr Dent.* – 2019. – № 20 (3). – P. 241–248.
124. Dharmaratne, R.W. Exploring the role of excess fluoride in chronic kidney disease: A review / R.W. Dharmaratne // *Hum Exp Toxicol.* – 2019. – № 38 (3). – P. 269–279.
125. Diagnostic accuracy of bone turnover markers and bone histology in patients with CKD treated by dialysis / S.M. Sprague, E. Bellorin-Font, V. Jorgetti [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2016. – № 67 (4). – P. 559–566.
126. Diet as a Partial Explanation for Wisdom Teeth Problem / P. Soesilawati, A. Yuliati, F. Fandani [et al.] // *E-GiGi.* – 2022. – № 10 (1). – P. 129–134.
127. Dietary Phosphorus as a Marker of Mineral Metabolism and Progression of Diabetic Kidney Disease / A. Winiarska, I. Filipaska, M. Knysak, T. Stompór // *Nutrients.*

– 2021. – № 13 (3). – P. 789.

128. Differential expression of RANKL and osteoprotegerin in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis / M. Mogi, J. Ootogoto, N. Ota, A. Togari // *J Dent Res.* – 2004. – № 83 (2). – P. 166–169.

129. Diverse gene expression patterns of renal transporters in AKI / H. Fattah, A. Shigeoka, W. Huang [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2018. – № 29. – P. 1045.

130. Drukker, A. Renal aspects of the term and preterm infant / A. Drukker, J.P. Guignard // *Curr Opin Pediatr.* – 2002. – № 14 (2). – P. 175–182.

131. Dynamics of salivary markers of kidney functions in acute and chronic kidney diseases / A.G. Kovalčíková, K. Pavlov, R. Lipták [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – № 10 (1). – P. 21260.

132. Ebrahim, Z. Obesity and Other Nutrition Related Abnormalities in Pre-Dialysis Chronic Kidney Disease (CKD) Participants / Z. Ebrahim, M.R. Moosa, R. Blaauw // *Nutrients.* – 2020. – № 12 (12). – P. 3608.

133. Effect of a novel commercial potassium-oxalate containing tooth-desensitizing mouthrinse on the microhardness of resin composite restorative materials with different monomer compositions / B. Karabulut, D.C. Can-Karabulut, S. Güleç, C.M. Doğan // *J Clin Exp Dent.* – 2016. – № 8 (5). – P:e491-e497.

134. Effect of periodontal treatment on the glomerular filtration rate, reduction of inflammatory markers and mortality in patients with chronic kidney disease: A systematic review / T. Delbove, F. Gueyffier, L. Juillard [et al.] // *PLoS One.* – 2021. – № 16 (1). – e0245619.

135. Effect of uremic toxin-indoxyl sulfate on the skeletal system / W.S. Liu, C.C. Wu, P.S. Lim [et al.] // *Clin Chim Acta.* – 2018. – № 484. – P. 197–206.

136. Effects of Diabetes and Hypertension on Oral Mucosa and TGFβ1 Salivary Levels / L. Bernardi, B.C. de Souza, N.C. Sonda [et al.] // *Braz Dent J.* – 2018. – № 29 (3). – P. 309–315.

137. Effects of ethrel, 1-MCP and modified atmosphere packaging on the quality of 'Wonderful' pomegranates during cold storage / M. Valdenegro, C. Huidobro, L. Monsalve [et al.] // *J Sci Food Agric.* – 2018. – № 98 (13). – P. 4854–4865.

138. Effects of Renal Transplantation and Hemodialysis on Patient's General Health Perception and Oral Health-Related Quality of Life: A Single-Center Cross-Sectional Study / B.F. Oduncuoğlu, E.E. Alaaddinoğlu, T. Çolak [et al.] // *Transplantat Proc.* – 2020. – № 52 (3). – P. 785–792.
139. Endothelial cells from different anatomical origin have distinct responses during SNAI1/TGF- β 2-mediated endothelial-mesenchymal transition / M.T. Pinto, F.U. Ferreira Melo, T.M. Malta [et al.] // *Am J Transl Res.* – 2018. – № 10 (12). – P. 4065–4081.
140. Environmental exposures and pediatric kidney function and disease: A systematic review / L.Y. Zheng, A.P. Sanders, J.M. Saland [et al.] // *Environ Res.* – 2017. – № 158. – P. 625–648.
141. Erythropoietin attenuates LPS-induced microvascular damage in a murine model of septic acute kidney injury / T.R. Stoyanoff, J.P. Rodríguez, J.S. Todaro [et al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2018. – № 107. – P. 1046–1055.
142. Estradiol attenuates ischemia reperfusion-induced acute kidney injury through PPAR- γ stimulated eNOS activation in rats / A.P. Singh, N. Singh, D. Pathak, P.M.S. Bedi // *Mol Cell Biochem.* – 2019. – № 453 (1–2). – P. 1–9.
143. Evaluating clinical and laboratory effects of ozone in non-surgical periodontal treatment: a randomized controlled trial / E. Seydanur Dengizek, D. Serkan, E. Abubekir [et al.] // *J Appl Oral Sci.* – 2019. – № 27. – P. e20180108.
144. Evaluation of Biochemical Parameters Present in the Saliva of Patients with Chronic Periodontitis: Results from a Meta-Analysis / D. Di Lenardo, F.R.P.D. Silva, L.F. de Carvalho França [et al.] // *Genet Test Mol Biomarkers.* – 2019. – № 23 (4). – P. 255–263.
145. Evaluation of gingival crevicular fluid transforming growth factor- β 1 level after treatment of intrabony periodontal defects with enamel matrix derivatives and autogenous bone graft: A randomized controlled clinical trial / Ö.B. Agrali, B.E. Kuru, A. Yarat, L. Kuru // *Niger J Clin Pract.* – 2016. – № 19 (4). – P. 535–543.
146. Evaluation of kidney injury biomarkers in an adult Mexican population environmentally exposed to fluoride and low arsenic levels / M.I. Jiménez-Córdova, M. Cárdenas-González, G. Aguilar-Madrid [et al.] // *Toxicol Appl Pharmacol.* – 2018. – №

352. – P. 97–106.

147. Evaluation of mandibular inferior cortex changes in patients candidate for liver and kidney transplantation using panoramic view / J. Ghapanchi, A.A. Haghnegahdar, M. Faghieh [et al.] // *J Nephropathol.* – 2017. – № 6 (4). – P. 317–323.

148. Evaluation of salivary biomarkers for the diagnosis of periodontitis / Y. Zhang, N. Kang, F. Xue [et al.] // *BMC Oral Health.* – 2021. – № 21 (1). – P. 266.

149. Evaluation of salivary flow rate, pH, and buffer capacities in end-stage renal disease patients versus control — A prospective comparative study / T. Kumar, J. Kishore, M. Kumari [et al.] // *J Fam Med Prim Care.* – 2020. – № 9 (6). – P. 2985–2989.

150. Evidence in chronic kidney disease-mineral and bone disorder guidelines: is it time to treat or time to wait? / J. Bover, P. Ureña-Torres, S. Mateu [et al.] // *Clin Kidney J.* – 2020. – № 13 (4). – P. 513–521.

151. Exogenous transforming growth factor- β 1 prevents the inflow of fluoride to ameloblasts through regulation of voltage-gated chloride channels 5 and 7 / M. Ji, X. Duan, X. Han [et al.] // *Exp Ther Med.* – 2021. – № 21 (6). – P. 615.

152. Expression of NGAL-specific cells and mRNA levels correlate with inflammation in the salivary gland, and its overexpression in the saliva, of patients with primary Sjögren's syndrome / L.A. Aqrawi, J.L. Jensen, S. Fromreide, H.K. Galtung // *Autoimmunity.* – 2020. – № 53 (6). – P. 333–343.

153. Extended Duration Nocturnal Hemodialysis and Changes in Plasma Metabolite Profiles / S. Kalim, R. Wald, A.T. Yan [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2018. – № 13 (3). – P. 436–444.

154. Farquharson, C. Inflammation and linear bone growth: the inhibitory role of SOCS2 on GH/IGF-1 signalling / C. Farquharson, S.F. Ahmed // *Pediatr Nephrol.* – 2013. – № 28 (4). – P. 547–556.

155. Fathallah-Shaykh, S.A. Proteinuria and progression of pediatric chronic kidney disease: lessons from recent clinical studies / S.A. Fathallah-Shaykh // *Pediatr Nephrol.* – 2017. – № 32 (5). – P. 743–751.

156. Fluoride induces apoptosis and autophagy through the IL-17 signaling pathway in mice hepatocytes / Y. Zhao, Y. Li, J. Wang [et al.] // *Arch Toxicol.* – 2018. – № 92 (11).

– P. 3277–3289.

157. Fluoride intensifies hypercaloric diet-induced ER oxidative stress and alters lipid metabolism / H.A. Pereira, A.S. Dionizio, M.S. Fernandes [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – № 11 (6). – P. e0158121.

158. Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries / T. Walsh, H.V. Worthington, A.M. Glenny [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2019. – № 3 (3). – CD007868.

159. Frequency of tooth brushing as a predictive factor for future kidney function decline / K. Hirano, T. Shimbo, Y. Komatsu, D. Kobayashi // *J Nephrol*. – 2022. – № 35 (1). – P. 191–199.

160. Functional expression of BMP7 receptors in oral epithelial cells. Interleukin-17F production in response to BMP7 / K. Nishio, Y. Ozawa, H. Ito [et al.] // *J Recept Signal Transduct Res*. – 2017. – № 37 (5). – P. 515–521.

161. Gafter-Gvili, A. Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease / A. Gafter-Gvili, A. Schechter, B. Rozen-Zvi // *Acta Haematol*. – 2019. – № 142 (1). – P. 44–50.

162. Gat-Yablonski, G. Nutritionally induced catch-up growth / G. Gat-Yablonski, M. Phillip // *Nutrients*. – 2015. – № 7 (1). – P. 517–551.

163. Gene deletion of the Na⁺-glucose cotransporter SGLT1 ameliorates kidney recovery in a murine model of acute kidney injury induced by ischemia-reperfusion / J. Nespoux, R. Patel, K.L. Hudkins [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol*. – 2019. – № 316 (6). – P. F1201–F1210.

164. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / GBD 2016 Causes of Death Collaborators // *Lancet*. – 2017. – № 390 (10100). – P. 1151–1210.

165. Goldstein, S.L. Acute kidney injury in childhood: should we be worried about progression to CKD? / S.L. Goldstein, P. Devarajan // *Pediatr Nephrol*. – 2011. – № 26 (1). – P. 509–522.

166. Gültekin, N.D. Is There Any Relation Between Connective Tissue Growth Factor and Scar Tissue in Vesicoureteral Reflux? / N.D. Gültekin, M. Benzer, Ş. Tekin-Neijmann // *Turk J Pediatr*. – 2019. – № 61 (1). – P. 71–78.

167. Gupta, M. Oral conditions in renal disorders and treatment considerations — A review for pediatric dentist / M. Gupta, M. Gupta, Abhishek // *Saudi Dental J.* – 2015. – № 27 (3). – P. 113–119.
168. Han, H.L. A new species and two new combinations in the genus *Strotihypera* Kononenko & Han, 2011 (Lepidoptera, Noctuidae, Noctuinae: Elaphriini). A postscript to the description of the genus *Strotihypera* / H.L. Han, V.S. Kononenko // *Zootaxa.* – 2015. – № 4034 (3). – P. 594–600.
169. Hanif, M.O. Acute Renal Tubular Necrosis / M.O. Hanif, A. Bali, K. Ramphul // In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.* – 2021.
170. Hassaneen, M. Salivary Diagnostics in Pediatrics: Applicability, Translatability, and Limitations / M. Hassaneen, J.L. Maron // *Front Public Health.* – 2017. – № 5. – P. 83.
171. Health and oral health-related quality of life of children and adolescents with chronic kidney disease: a cross-sectional study / T.M.C. Silva, L.A.C. Alves, D. Garrido [et al.] // *Qual Life Res.* – 2019. – № 28 (9). – P. 2481–2489.
172. Hemostatic abnormalities in severe renal failure: do they bark or bite? / A. Mohapatra, A.T. Valson, B. Gopal [et al.] // *Indian J Nephrol.* – 2018. – № 28 (2). – P. 135–142.
173. Hogan, J.J. The Native Kidney Biopsy: Update and Evidence for Best Practice / J.J. Hogan, M. Mocanu, J.S. Berns // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2016. – № 11 (2). – P. 354–362.
174. Homocysteine measurement in pig saliva, assay validation and changes after acute stress and experimental inflammation models: A pilot study / F. Tecles, D. Escribano, S. Martínez-Miró, J.J. Cerón // *Res Vet Sci.* – 2017. – № 112. – P. 75–80.
175. Hoste, E.A. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria / E.A. Hoste, J.A. Kellum // *Curr Opin Critical Care.* – 2006. – № 12 (6). – P. 531–537.
176. Human odontoblast-like cells produce nitric oxide with antibacterial activity upon TLR2 activation / J.C. Farges, A. Bellanger, M. Ducret [et al.] // *Front Physiol.* – 2015. – № 6. – P. 185.
177. Identification of children with chronic kidney disease through school urinary

screening using urinary protein/creatinine ratio measurement: an observational study / N. Kajiwara, K. Hayashi, M. Fujiwara [et al.] // *Clin Exp Nephrol.* – 2020. – № 24 (5). – P. 450–457.

178. Identification of Maltase Glucoamylase as a Biomarker of Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis / L. Awdishu, S. Tsunoda, M. Pearlman [et al.] // *Crit Care Res Pract.* – 2019. – № 2019. – B P. 5912804.

179. Immunolocalization of the TGFB1 system in submandibular gland fibrosis after experimental periodontitis in rats / C.R. González, M.A. Amer, A.D. Vitullo [et al.] // *Acta Odontol Latinoam.* – 2016. – № 29 (2). – P. 138–143.

180. Impact of non-surgical periodontal treatment on salivary expression of cytokines related to bone metabolism / T.F.C.S.B. Beiler, J.M. de Mello Neto, J.C. Alves [et al.] // *Odontology.* – 2020. – № 108 (4). – P. 646–652.

181. Improving mitochondrial bioenergetics under ischemic conditions increases warm ischemia tolerance in the kidney / H.H. Szeto, S. Liu, Y. Soong, A.V. Birk // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2015. – № 308 (1). – F. 11–21.

182. *In Vitro* Weight-Loaded Cell Models for Understanding Mechanodependent Molecular Pathways Involved in Orthodontic Tooth Movement: A Systematic Review / M. Janjic, D. Docheva, O. Trickovic Janjic [et al.] // *Stem Cells Int.* – 2018. – № 2018. – P. 3208285.

183. Incidence, Risk Factors, the Role of Plasma NGAL and Outcome of Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Critically Ill Children / Y. Agarwal, R. Rameshkumar, S. Krishnamurthy, G.P. Senthilkumar // *Indian J Pediatr.* – 2021 – № 88 (1). – P. 34–40.

184. Incorporation of Mg particles into PDLLA regulates mesenchymal stem cell and macrophage responses / S.C. Cifuentes, F. Bensiamar, A.M. Gallardo-Moreno [et al.] // *J Biomed Mater Res A.* – 2016. – № 104 (4). – P. 866–878.

185. Increased intra-abdominal pressure affects respiratory variations in arterial pressure in normovolaemic and hypovolaemic mechanically ventilated healthy pigs / S. Duperret, F. Lhuillier, V. Piriou [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2007. – № 33 (1). – P. 163–171.

186. Increased Serum MCP-1 Levels in Systemic Vasculitis Patients with Renal

Involvement / S. Liu, N. Li, Q. Zhu [et al.] // *J Interferon Cytokine Res.* – 2018. – № 38 (9). – P. 406–412.

187. Inflammation Biomarkers of Advanced Disease in Nongingival Tissues of Chronic Periodontitis Patients / T.A. da Costa, M.J. Silva, P.M. Alves [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2015. – № 2015. – P. 983782.

188. Inflammation and progression of CKD: The CRIC study / R.L. Amdur, H.I. Feldman, J. Gupta [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2016. – № 11 (9). – P. 1546–1556.

189. Influence of Chronic Periodontitis on the Long-Term Mortality and Cardiovascular Events in Kidney Transplant Recipients / M. Wynimko, M. Walicka, Y. Sanchak [et al.] // *J Clin Med.* – 2020. – № 9 (6). – P. 1968.

190. Influence of oral bacteria on adhesion of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguinis* to dental materials / C. Nabert-Georgi, A.C. Rodloff, H. Jentsch [et al.] // *Clin Exp Dent Res.* – 2018. – № 4 (3). – P. 72–77.

191. Ingulli, E.G. Growth in children with chronic kidney disease: role of nutrition, growth hormone, dialysis, and steroids / E.G. Ingulli, R.H. Mak // *Curr Opin Pediatr.* – 2014. – № 26 (2). – P. 187–192.

192. Interleukin-18, more than a Th1 cytokine / D. Novick, S. Kim, G. Kaplanski, C.A. Dinarello // *Semin Immunology.* – 2013. – № 25 (6). – P. 439–448.

193. Investigation of the Impact of Endodontic Therapy on Survival among Dialysis Patients in Taiwan: A Nationwide Population-Based Cohort Study / C.C. Chiu, Y.C. Chang, R.Y. Huang [et al.] // *Int J Environ Res Public Health.* – 2021. – № 18 (1). – P. 326.

194. Is the application of platelet concentrates effective in the prevention and treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw? A systematic review / L. Fortunato, F. Bennardo, C. Buffone, A. Giudice // *J Craniomaxillofac Surg.* – 2020. – № 48 (3). – P. 268–285.

195. Is there association between chronic kidney disease and dental caries? A case-controlled study / C.R. Menezes, A.L. Pereira, C.C. Ribeiro [et al.] // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* – 2019. – № 24 (2). – P. e211–e216.

196. Japanese Society for Pediatric Nephrology. The 1998 report of the Japanese

- National Registry data on pediatric end-stage renal disease patients / S. Hattori, K. Yosioka, M. Honda [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2002. – № 17 (6). – P. 456–461.
197. Karmin, O. Metabolic Imbalance of Homocysteine and Hydrogen Sulfide in Kidney Disease / O. Karmin, Y.L. Siow // *Curr Med Chem.* – 2018. – № 25 (3). – P. 367–377.
198. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney Int Suppl.* – 2013. – № 3 (1). – P. 1–150.
199. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) / Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group // *Kidney Int Suppl* (2011). – 2017. – № 7 (1). – P. 1–59.
200. KDIGO AKI Guideline Work Group. Contrast-induced acute kidney injury and renal support for acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 2) / N. Lameire, J.A. Kellum, KDIGO AKI Guideline Work Group // *Crit Care.* – 2013. – № 17 (1). – P. 205.
201. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) / Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group // *Kidney Int Suppl.* – 2009. – № 113. – S. 1–130.
202. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury / W.K. Han, V. Bailly, R. Abichandani [et al.] // *Kidney Int.* – 2002. – № 62 (1). – P. 237–244.
203. Kim, J.Y. Changes in Inflammatory Cytokines in Saliva after Non-Surgical Periodontal Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis / J.Y. Kim, H.N. Kim // *Int J Environ Res Public Health.* – 2020. – № 18 (1). – P. 194.
204. KIM-1 and NGAL: new markers of obstructive nephropathy / A. Wasilewska, K. Taranta-Janusz, W. Dębek [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2011. – № 26 (4). – P. 579–586.
205. Krajewska Wojciechowska, J. Otorhinolaryngological dysfunctions induced by chronic kidney disease in pre- and post-transplant stages / J. Krajewska Wojciechowska, W. Krajewski, T. Zatoński // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2020. – № 277 (6). – P. 1575–1591.

206. Kurhaluk, N. Photoperiod-induced alterations in biomarkers of oxidative stress and biochemical pathways in rats of different ages: Focus on individual physiological reactivity / N. Kurhaluk, H. Tkachenko, O. Lukash // *Chronobiol Int.* – 2021. – № 38 (12). – P. 1673–1691.
207. Lack in Periodontal Care of Patients Suffering from Severe Heart Diseases-Results after 12 Months Follow-Up / D. Ziebolz, S. Friedrich, C. Binner [et al.] // *J Clin Med.* – 2020. – № 9 (2). – P. 352.
208. Lee, C. MOTS-c: A novel mitochondrial-derived peptide regulating muscle and fat metabolism / C. Lee, K.H. Kim, P. Cohen // *Free Radic Biol Med.* – 2016. – № 100. – P. 182–187.
209. Lee, Y.H. Saliva: an emerging biofluid for early detection of diseases / Y.H. Lee, D.T. Wong // *Am J Dent.* – 2009. – № 22 (4). – P. 241–248.
210. Lee, Y.S. Pediatric vesicoureteral reflux: Slow but steady steps / Y.S. Lee, S.W. Han // *Investig Clin Urology.* – 2017. – № 58 (Suppl 1). – P. S1–S3.
211. Lipocalin-2 protects against renal ischemia/reperfusion injury in mice through autophagy activation mediated by HIF1 α and NF- κ b crosstalk / S. Qiu, X. Chen, Y. Pang, Z. Zhang // *Biomed Pharmacother.* – 2018. – № 108. – P. 244–253.
212. Long-term risk of CKD in children surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit: a prospective cohort study / C. Mammen, A. Al Abbas, P. Skippen [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2012. – № 59 (4). – P. 523–530.
213. Lopez-Jimenez, F. [Interpretation of negative clinical trials] / F. López-Jiménez, D. Paniagua, G.A. Lamas // *Rev Invest Clin.* – 1998. – № 50 (5). – P. 435–440.
214. Loss of klotho contributes to kidney injury by derepression of Wnt/beta-catenin signaling / L. Zhou, Y. Li, D. Zhou [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2013. – № 24 (5). – P. 771–785.
215. Lv, J.C. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease / J.C. Lv, L.X. Zhang // *Adv Exp Med Biol.* – 2019. – № 1165. – P. 3–15.
216. Malek, R. Periodontal Management of Cyclosporin A-Induced Gingival Overgrowth: A Nonsurgical Approach / R. Malek, B. E. Houari, J. Kissa // *Case Rep Dentistry.* – 2019. – № 2019. – P. 8609547.

217. Malhotra, R. Biomarkers for the Early Detection and Prognosis of Acute Kidney Injury / R. Malhotra, E.D. Siew // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2017. – № 12 (1). – P. 149–173.
218. Mandrekar, J.N. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment / J.N. Mandrekar // *J Torac Oncol.* – 2010. – № 5 (9). – P.1315–1316.
219. Mårtensson, J. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability / J. Mårtensson, C.R. Martling, M. Bell // *Br J Anaesth.* – 2012. – № 109 (6). – P. 843–850.
220. Martí Álamo, S. Dental considerations for the patient with renal disease / S. Martí Álamo, C. Gavaldá Esteve, M.G. Sarrión Pérez // *J Clin Exp Dent.* – 2011. – № 3 (2). – P. e112–119.
221. Mass spectrometry-based proteomic analysis of urine in acute kidney injury following cardiopulmonary bypass: a nested case-control study / J. Ho, M. Lucy, O. Krokhin [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2009. – № 53 (4). – P. 584–595.
222. Massy, Z. Adynamic bone disease is a predominant bone pattern in early stages of chronic kidney disease / Z. Massy, T. Drueke // *J Nephrol.* – 2017. – № 30 (5). – P. 629–634.
223. Matrix metalloproteinase-7 as a surrogatemarker predicts renal Wnt/ β -catenin activity in CKD / W. He, R.J. Tan, Y. Li [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2012. – № 23 (2). – P. 294–304.
224. McDonald, S.P. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry / S.P. McDonald // *Kidney Int Suppl* (2011). – 2015. – № 5 (1). – P. 39–44.
225. Metabolic disease risk in children by salivary biomarker analysis / J.M. Goodson, A. Kantarci, M.L. Hartman [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – № 9 (6). – e98799.
226. Mitochondria Protection after Acute Ischemia Prevents Prolonged Upregulation of IL-1 β and IL-18 and Arrests CKD / H.H. Szeto, S. Liu, Y. Soong [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2017. – № 28 (5). – P. 1437–1449.
227. Mischak, H. Pro: urine proteomics as a liquid kidney biopsy: no more kidney punctures! / H. Mischak // *Nephrol Dial Transplantat.* – 2015. – № 30 (4). – P. 532–537.
228. Moradi, H. Molecular mechanisms of disorders of lipid metabolism in chronic

- kidney disease / H. Moradi, N.D. Vaziri // *Front Biosci (Landmark Ed)*. – 2018. – № 23 (1). – P. 146–161.
229. Morphological changes in salivary glands of neonatal rats after intra-abdominal hypertension / N.S. Morozova, A.A. Mamedov, E.A. Kogan, N.V. Zakharova, P.N. Yurchenko, O.L. Morozova // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2022. – № 26 (2). – P. 518–525.
230. Murugapoopathy, V. A Primer on Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tracts (CAKUT) / V. Murugapoopathy, I.R. Gupta // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2020. – № 15 (5). – P. 723–731.
231. Musiał, K. Monocyte chemoattractant protein-1, macrophage colony stimulating factor, survivin, and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-2 in analysis of damage and repair related to pediatric chronic kidney injury / K. Musiał, D. Zwolińska // *Adv Clin Exp Med*. – 2020. – № 29 (9). – P. 1083–1090.
232. New Equations to Estimate GFR in Children with CKD / G.J. Schwartz, A. Muñoz, M.F. Schneider [et al.] // *J Am Soc Nephrol*. – 2009. – № 20 (3). – P. 629–637.
233. Nonsurgical periodontal treatment and prosthetic rehabilitation of a renal transplant patient with gingival enlargement: a case report with 2-year follow-up / C.C. Chang, T.M. Lin, C.P. Chan, W.L. Pan // *BMC Oral Health*. – 2018. – № 18 (1). – P. 140.
234. One Year Progression and Risk Factors for the Development of Chronic Kidney Disease in Septic Shock Patients with Acute Kidney Injury: A Single-Centre Retrospective Cohort Study / J.S. Kim, Y. J. Kim, S.M. Ryoo [et al.] // *J Clin Med*. – 2018. – № 7 (12). – P. 554.
235. Oral and maxillofacial surgery in patients undergoing dialysis for advanced renal disease: report of five cases / Y. Mochizuki, H. Harada, M. Yokokawa [et al.] // *BMC Oral Health*. – 2018. – № 18 (1). – P. 166.
236. Oral and salivary changes in patients with chronic kidney disease: A clinical and biochemical study / B.R. Anuradha, S. Katta, V.S. Kode [et al.] // *J Indian Soc Periodontol*. – 2015. – № 19 (3). – P. 297–303.
237. Oral and salivary changes in patients with end stage renal disease (ESRD): a two year follow-up study / C.P. Bots, H.S. Brand, J.H. Poorterman [et al.] // *Br Dent J*. – 2007.

– № 202 (2). – E3.

238. Oral disease in adults treated with hemodialysis: Prevalence, predictors, and association with mortality and adverse cardiovascular events: The rationale and design of the ORAL Diseases in hemodialysis (ORAL-D) study, a prospective, multinational, longitudinal, observational, cohort study / G.F. Strippoli, S.C. Palmer, M. Ruospo [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2013. – № 14. – P. 90.

239. Oral health-related quality of life in adult patients with end-stage kidney diseases undergoing renal replacement therapy — a systematic review / G. Schmalz, S. Patschan, D. Patschan, D. Ziebolz // *BMC Nephrol.* – 2020. – № 21 (1). – P. 154.

240. Oral health-related quality of life in patients undergoing chronic hemodialysis / E. Rodakowska, M. Wilczyńska-Borawska, J. Fryc [et al.] // *Patient Preference Adherence.* – 2018. – № 12. – P. 955–961.

241. [Oral health status of patients undergoing hemodialysis: a Meta-analysis] / W. Xi, H. Bo, P. Haiyang [et al.] // *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* – 2017. – № 35 (2). – P. 155–161.

242. Oral lesions in a group of kidney transplant patients / E.de la Rosa-García, A. Mondragón-Padilla, M.E. Irigoyen-Camacho, M.A. Bustamante-Ramírez // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* – 2005. – № 10 (3). – P. 196–204.

243. Oral manifestations in chronic uremia patients / M. Dioguardi, G.A. Caloro, G. Troiano [et al.] // *Ren Fail.* – 2016. – № 38 (1). – P. 1–6.

244. Oral symptoms and oral health in patients with chronic kidney disease / M.A.G. Nascimento, M.S.M. Soares, E.C. Chimenos-Küstner [et al.] // *Rev Gaúch Odontol.* – 2018. – № 66 (2). – P. 160–165.

245. Oral symptoms and oral health-related quality of life in patients with chronic kidney disease from predialysis to posttransplantation / H. Ruokonen, K. Nylund, J.H. Meurman [et al.] // *Clin Oral Investig.* – 2019. – № 23 (5). – P. 2207–2213.

246. Osteonecrosis of the mandible due to anti-angiogenic agent, bevacizumab / D. Pakosch, D. Papadimas, J. Munding [et al.] // *Oral Maxillofac Surg.* – 2013. – № 17 (4). – P. 303–306.

247. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. The association of

periodontal disease with kidney function decline: a longitudinal retrospective analysis of the MrOS dental study / V. Grubbs, E. Vittinghoff, G. Taylor [et al.] // *Nephrol Dial Transplantat.* – 2016. – № 31 (3). – P. 466–472.

248. Palmer, B.F. Potassium Binders for Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease-Diet, Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Therapy, and Hemodialysis / B.F. Palmer // *Mayo Clin Proc.* – 2020. – № 95 (2). – P. 339–354.

249. Pappa, E. Saliva in the "Omics" era: A promising tool in paediatrics / E. Pappa, E. Kousvelari, H. Vastardis // *Oral Dis.* – 2019. – № 25 (1). – P. 16–25.

250. Parathyroidectomy in patients with chronic kidney disease: Impacts of different techniques on the biochemical and clinical evolution of secondary hyperparathyroidism / R.F.C. Albuquerque, C.E.M. Carbonara, R.C.T. Martin [et al.] // *Surgery.* – 2018. – № 163 (2). – P. 381–387.

251. Pasala, S. How to use... serum creatinine, cystatin C and GFR / S. Pasala, J.B. Carmody // *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* – 2017. – № 102 (1). – P. 37–43.

252. Pastore, V. Urinary excretion of EGF and MCP-1 in children with vesicoureteral reflux / V. Pastore, F. Bartoli // *Int Braz J Urol.* – 2017. – № 43 (3). – P. 549–555.

253. Pathological Characteristics of Periodontal Disease in Patients with Chronic Kidney Disease and Kidney Transplantation / M. Kitamura, Y. Mochizuki, Y. Miyata [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2019. – № 20 (14). – P. 3413.

254. Patriki, D. Cardiovascular risk prediction models with myocardial perfusion imaging in chronic kidney disease: ACCESSing digits or focusing on the patient? / D. Patriki, A.A. Giannopoulos // *J Nucl Cardiol.* – 2020. – № 27 (1). – P. 51–52.

255. Periodontal Disease in Patients Receiving Dialysis / Y. Miyata, Y. Obata, Y. Mochizuki [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2019. – № 20 (15). – P. 3805.

256. Periodontal Health of Pre-Dialysis Chronic Kidney Disease Patients in a Northeast Peninsular Malaysia Tertiary Hospital / H.A. Ibrahim, N.K. Kassim, F.Z. Jamsari [et al.] // *Malays J Med Sci.* – 2020. – № 27 (1). – P. 106–114.

257. Periodontal management of severe periodontitis and generalized gingival enlargement in a patient with chronic renal failure / J. Uppal, H. Trivedi, N.D. Gupta, A. Bey // *J Indian Soc Periodontol.* – 2020. – № 24 (3). – P. 284–288.

258. Periodontal parameters and BANA test in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis / S.A. Torres, O.P. Rosa, M.F. Hayacibara [et al.] // *J Appl Oral Sci.* – 2010. – № 18 (3). – P. 297–302.
259. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way / F.S.C. Szczepanik, M.L. Grossi, M. Casati [et al.] // *Periodontol 2000.* – 2020. – № 84 (1). – P. 45–68.
260. Peritoneal dialysis-related peritonitis caused by *Neisseria elongate* subsp. *nitroreducens*, the first report / M. Lin, G.K. Yang, M.Z. Gao, F.Y. Hong // *Perit Dial Int.* – 2014. – № 34 (7). – P. 816–817.
261. Plant-based diets to manage the risks and complications of chronic kidney disease / J.J. Carrero, A. González-Ortiz, C.M. Avesani [et al.] // *Nat Rev Nephrol.* – 2020. – № 16 (9). – P. 525–542.
262. Polin, R.A. *Fetal & Neonatal Secrets* / R.A. Polin, A.R. Spitzer. 3rd Edition. – Philadelphia: Mosby Elsevier. – 2013. – 558 p. – ISBN: 9780323091398.
263. Poor oral hygiene and dental caries predict high mortality rate in hemodialysis: a 3-year cohort study / K. Mizutani, R. Mikami, T. Gohda [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – № 10 (1). – P. 21872.
264. Population Pharmacodynamic Modeling of Epoetin Alfa in End-Stage Renal Disease Patients Receiving Maintenance Treatment Using Bayesian Approach / L.M. Nguyen, C.J. Meaney, G.G. Rao [et al.] // *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* – 2020. – № 9 (10). – P. 596–605.
265. Possible link between dental diseases and arteriosclerosis in patients on hemodialysis / T. Misaki, A. Fukunaga, Y. Shimizu [et al.] // *PLoS One.* – 2019. – № 14 (12). – P. e0225038.
266. Potential Biomarkers of the Turnover, Mineralization, and Volume Classification: Results Using NMR Metabolomics in Hemodialysis Patients / A.L. Baptista, K. Padilha, P.A. Malagrino [et al.] // *JBMR Plus.* – 2020. – № 4 (7). – P. e10372.
267. Preshaw, P.M. Detection and diagnosis of periodontal conditions amenable to prevention / P.M. Preshaw // *BMC Oral Health.* – 2015. – № 15 Suppl 1 (Suppl 1). – S5.
268. Prevalence and severity of oral disease in adults with chronic kidney disease: a

systematic review of observational studies / M. Ruospo, S.C. Palmer, J.C. Craig [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2014. – № 29 (2). – P. 364–375.

269. Primary causes of kidney disease and mortality in dialysis-dependent children / Y. Okuda, M. Soohoo, K. Ishikura [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2020. – № 35 (5). – P. 851–860.

270. Prognostic study of cardiac events in Japanese patients with chronic kidney disease using ECG-gated myocardial Perfusion imaging: Final 3-year report of the J-ACCESS 3 study / S. Nakamura, Y. Kawano, K. Nakajima [et al.] // *J Nucl Cardiol.* – 2019. – № 26 (2). – P. 431–440.

271. Prognostic Value of tabular Proteinuria and Enzymuria in Nonoliguric Acute Tubular Necrosis / S. Herget-Rosental, D. Poppen, J. Hüsing [et al.] // *Clin Chem.* – 2004. – № 50 (3). – P. 552–558.

272. Protective effect of stromal Dickkopf-3 in prostate cancer: opposing roles for TGFBI and ECM-1 / Z. Al Shareef, H. Kardooni, V. Murillo-Garzón [et al.] // *Oncogene.* – 2018. – № 37 (39). – P. 5305–5324.

273. [Protective effect of vitamin D against hyperoxia-induced bronchopulmonary dysplasia in newborn mice] / H. Chen, X. Chen, J. Chen [et al.] // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2019. – № 39 (7). – P. 816–822.

274. Proteomic analysis of whole saliva in chronic periodontitis / F.A.R.R. Hartenbach, É. Velasquez, F.C.S. Nogueira [et al.] // *J Proteomics.* – 2020. – № 213. – P. 103602.

275. Proteomic profile of saliva collected directly from ducts: a systematic review / C.V. Esteves, W.G. de Campos, J. Amorim Dos Santos [et al.] // *Clin Oral Investig.* – 2020. – № 24 (2). – P. 559–568.

276. Quadri, J.A. Fluoride-associated ultrastructural changes and apoptosis in human renal tubule: a pilot study / J.A. Quadri, S. Sarwar, A. Sinha [et al.] // *Hum Exp Toxicol.* – 2018. – № 37 (11). – P. 1199–1206.

277. Quantification of homocysteine thiolactone in human saliva and urine by gas chromatography-mass spectrometry / J. Piechocka, M. Wrońska, G. Chwatko [et al.] // *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* – 2020. – № 1149. – P. 122155.

278. Ramu, C. Indications of antibiotic prophylaxis in dental practice- review / C. Ramu,

- T.V. Padmanabhan // *Asian Pac J Trop Biomed.* – 2012. – № 2 (9). – P. 749–754.
279. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit / M. Nejat, J.W. Pickering, R.J. Walker, Z.H. Endre // *Nephrol Dial Transplant.* – 2010. – № 25 (10). – P. 3283–3289.
280. Rapid Progression of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Urinary Biomarkers as Predictors / A.L. Messchendorp, E. Meijer, F.W. Visser [et al.] // *Am J Nephrol.* – 2019. – № 50 (5). – P. 375–385.
281. Raubenheimer, E.J. Chronic kidney disease-mineral bone disorder: an update on the pathology and cranial manifestations / E.J. Raubenheimer, C.E. Noffke, H.D. Hendrik // *J Oral Pathol Med.* – 2015. – № 44 (4). – P. 239–243.
282. Raubenheimer, E.J. Expansive jaw lesions in chronic kidney disease: review of the literature and a report of two cases / E.J. Raubenheimer, C.E. Noffke, A. Mohamed // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* – 2015. – № 119 (3). – P. 340–345.
283. Rees, L. Growth hormone therapy in children with CKD after more than two decades of practice / L. Rees // *Pediatr Nephrol.* – 2016. – № 31 (9). – P. 1421–1435.
284. Regulation of defensive function on gingival epithelial cells can prevent periodontal disease / T. Fujita, T. Yoshimoto, M. Kajiya [et al.] // *Jpn Dent Sci Rev.* – 2018. – № 54 (2). – P. 66–75.
285. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease / A. Mikhail, C. Brown, J.A. Williams [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2017. – № 18 (1). – P. 345.
286. Renal vein cytokine release as an index of renal parenchymal inflammation in chronic experimental renal artery stenosis / A. Eirin, X. Zhang, X.Y. Zhu [et al.] // *Nephrol Dial Transplantat.* – 2014. – № 29 (2). – P. 274–282.
287. Risk factors associated with xerostomia in haemodialysis patients / R.M. López-Pintor, L. López-Pintor, E. Casañas [et al.] // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* – 2017. – № 22 (2). – P. e185–e192.
288. Risk stratification based on J-ACCESS Risk models with myocardial perfusion imaging: Risk versus outcomes of patients with chronic kidney disease / K. Nakajima, S. Nakamura, H. Hase [et al.] // *J Nucl Cardiol.* – 2020. – № 27 (1). – P. 41–50.

289. Rodríguez-Ortiz, M.E. Recent advances in understanding and managing secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease / M.E. Rodríguez-Ortiz, M. Rodríguez // *F1000Res.* – 2020. – № 9. – P. 1000–1077.
290. Role of new biomarkers for predicting renal scarring in vesicoureteral reflux: NGAL, KIM-1, and L-FABP / G. Parmaksız, A. Noyan, H. Dursun [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2016. – № 31 (1). – P. 97–103.
291. Role of PDT as an adjunct to SRP on whole salivary RANKL and OPG ratio in type-2 diabetic and normoglycemic individuals with chronic periodontitis / B. Shetty, D.D. Divakar, A.A. Al-Kheraif [et al.] // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* – 2021. – № 34. – P. 102220.
292. Role of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in renal cell carcinoma / K. Che, W. Han, M. Zhang, H. Niu // *Oncol Lett.* – 2021. – № 21 (2). – P. 148.
293. Role of Salivary Biomarkers in Oral Cancer Detection / Z. Khurshid, M.S. Zafar, R.S. Khan [et al.] // *Adv Clin Chem.* – 2018. – № 86. – P. 23–70.
294. Role of Some Natural Antioxidants in the Modulation of Some Proteins Expressions against Sodium Fluoride-Induced Renal Injury / A.M. Alhusaini, L.M. Faddah, N.F. El Orabi, I.H. Hasan // *Biomed Res Int.* – 2018. – № 2018. – P. 5614803.
295. Role of the RANK/RANKL/OPG and Wnt/ β -Catenin Systems in CKD Bone and Cardiovascular Disorders / N. Carrillo-López, L. Martínez-Arias, S. Fernández-Villabrille [et al.] // *Calcif Tissue Int.* – 2021. – № 108 (4). – P. 439–451.
296. *Rothia dentocariosa* induces TNF-alpha production in a TLR2-dependent manner / H. Kataoka, M. Taniguchi, H. Fukamachi [et al.] // *Pathog Dis.* – 2014. – № 71 (1). – P. 65–68.
297. Saliva and serum biomarkers in periodontitis and coronary artery disease / L.S.J. Lahdentausta, S. Paju, P. Mäntylä [et al.] // *J Clin Periodontol.* – 2018. – № 45 (9). – P. 1045–1055.
298. Salivary Amylase Gene Copy Number Is Associated with the Obesity and Inflammatory Markers in Children / V. Selvaraju, C.M.K. Venkatapoorna, J.R. Babu, T. Geetha // *Diabetes Metab Syndr Obes.* – 2020. – № 13. – P. 1695–1701.
299. Salivary and serum markers of angiogenesis in periodontitis in relation to smoking

- / Ç. Yılmaz Şaştım, M. Gürsoy, E. Könönen [et al.] // Clin Oral Investig. – 2021. – № 25 (3). – P. 1117–1126.
300. Salivary Biomarkers and Their Application in the Diagnosis and Monitoring of the Most Common Oral Pathologies / L. Melguizo-Rodríguez, V.J. Costela-Ruiz, F.J. Manzano-Moreno [et al.] // Int J Mol Sci. – 2020. – № 21 (14). – P. 5173.
301. Salivary Cytokine Profile as a Possible Predictor of Autism Spectrum Disorder / J. Samborska-Mazur, A. Kostiukow, I. Miechowicz [et al.] // J Clin Med. – 2020. – № 9 (10). – P. 3101.
302. Salivary Gland Dysfunction, Protein Glycooxidation and Nitrosative Stress in Children with Chronic Kidney Disease / M. Maciejczyk, J. Szulimowska, K. Taranta-Janusz [et al.] // J Clin Med. – 2020. – № 9 (5). – P. 1285.
303. Salivary microbiome in patients undergoing hemodialysis and its associations with the duration of the dialysis / X. Duan, X. Chen, M. Gupta [et al.] // BMC nephrology. – 2020. – № 21 (1). – P. 414.
304. Salivary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Sampling Feasibility in Acute Renal Colic / A. Tamimi, E. Kord, Y.H. Rappaport [et al.] // J Endourol. – 2018. – № 32 (6). – P. 566–571.
305. Salivary VEGF and post-extraction wound healing in type 2 diabetic immediate denture wearers / K. Radović, B. Brković, J. Roganović [et al.] // Acta Odontol Scand. – 2022. – № 80 (1). – P. 9–14.
306. Sato, Y. Cause of Stent Failure in Patients on Hemodialysis / Y. Sato, A.V. Finn, R. Virmani // J Am Heart Assoc. – 2020. – № 9 (19). – P. e018621.
307. Secretory IgA-mediated immune response in saliva and early detection of *Pseudomonas aeruginosa* in the lower airways of pediatric cystic fibrosis patients / R.M. Mauch, C.L. Rossi, M.T. Nolasco da Silva [et al.] // Med Microbiol Immunol. – 2019. – № 208 (2). – P. 205–213.
308. Secretory Immunoglobulin A (S-IgA) and the Oral Risk Markers: Quality of Saliva, Dental Biofilm, Oral *Candida* and *Lactobacillus spp.* / M. Rashkova, M. Baleva, M. Peneva [et al.] // OHDMBSC. – 2009. – № 8 (3). – P. 11–18.
309. Semaphorin-3A and Netrin-1 predict the development of kidney injury in children

- with congenital hydronephrosis / X. Li, X. Liu, J. Li [et al.] // Scand J Clin Lab Invest. – 2018. – № 78 (1–2). – P. 55–61.
310. Serum level of DKK-1 and its prognostic potential in non-small cell lung cancer / L.L. Dong, L.Y. Qu, L.Y. Chu [et al.] // Diagn Pathol. – 2014. – № 9. – P. 52.
311. Serum osteoprotegerin (OPG) and the A163G polymorphism in the OPG promoter region are related to peripheral measures of bone mass and fracture odds ratios / H.L. Jørgensen, P. Kusk, B. Madsen [et al.] // J Bone Miner Metab. – 2004. – № 22 (2). – P. 132–138.
312. Sex-specific differences in the salivary microbiome of caries-active children / S. Ortiz, E. Herrman, C. Lyashenko [et al.] // J Oral Microbiol. – 2019. – № 11 (1). – P. 1653124.
313. Shady, A.M. The Oral and Dental Health Status in Children Under Haemodialysis / A.M. Shady, M.M. Nawras, A. Ahmed // Inter Ped Dent Open Acc J. – 2019. – № 2 (3). – P. 145–155.
314. Shah, H.H. Biosimilar Erythropoiesis-Stimulating Agents in Chronic Kidney Disease / H.H. Shah, S. Fishbane // Adv Chronic Kidney Dis. – 2019. – № 26 (4). – P. 267–271.
315. Simon, A.K. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age / A.K. Simon, G.A. Hollander, A. McMichael // Proc Biol Sci. – 2015. – № 282 (1821). – P. 20143085.
316. Sinert, R. Chapter 88: Acute Kidney Injury / R. Sinert, P.R. Peacock Jr., In: Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 9th edition. – McGraw-Hill Education, 2020. – ISBN 978-1-260-01993-3.
317. Sources of Distress Experienced by Parents of Children with Chronic Kidney Disease on Dialysis: A Qualitative Systematic Review / Z.H. Ong, C.H. Ng, P.L. Tok [et al.] // J Pediatr Nurs. – 2021. – № 57. – P. 11–17.
318. Spectrophotometric Evaluation of Color Change in Tooth Enamel Defects Using Resin Infiltrate: An *In Vivo* Study / S. Dogra, V. Goyal, A. Gupta [et al.] // Int J Clin Pediatr Dent. – 2020. – № 13 (2). – P. 150–154.
319. [Status and strategies of oral health service demand and medical treatment

- utilization among 3- to 5-year-old preschool children in Jiangxi province] / X.Y. Ou, Y.X. Zeng, J.Q. Wen [et al.] // *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. – 2018. – № 36 (6). – P. 650–655.
320. Subramaniam, P. Oral health status in children with renal disorders / P. Subramaniam, M. Gupta, A. Mehta // *J Clin Pediatr Dent*. – 2012. – № 37 (1). – P. 89–93.
321. Sun, D. Relationship between urinary podocytes and kidney diseases / D. Sun, X. Zhao, L. Meng // *Ren Fail*. – 2012. – № 34 (3). – P. 403–407.
322. Swapna, L.A. Oral health in diabetic and nondiabetic patients with chronic kidney disease / L.A. Swapna, P. Koppolu, J. Prince // *Saudi J Kidney Dis Transpl*. – 2017. – № 28 (5). – P. 1099–1105.
323. Synthesis and antiradical/antioxidant activities of caffeic acid phenethyl ester and its related propionic, acetic, and benzoic acid analogues / L.M. LeBlanc, A.F. Paré, J. Jean-François [et al.] // *Molecules*. – 2012. – № 17 (12). – P. 14637–14650.
324. Systemic Monocyte Chemotactic Protein-1 Inhibition Modifies Renal Macrophages and Restores Glomerular Endothelial Glycocalyx and Barrier Function in Diabetic Nephropathy / M.G.S. Boels, A. Koudijs, M.C. Avramut [et al.] // *Am J Pathol*. – 2017. – № 187 (11). – P. 2430–2440.
325. Talati, A.N. Prenatal genetic considerations of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) / A.N. Talati, C.M. Webster, N.L. Vora // *Prenat Diagn*. – 2019. – № 39 (9). – P. 679–692.
326. Taut, C. Dental amalgam: is this the end? / C. Taut // *J Ir Dent Assoc*. – 2013. – № 59 (6). – P. 311–317.
327. The Assessment of the Usefulness of Selected Markers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease in Children / A. Będzichowska, K. Jobs, M. Kloc [et al.] // *Biomark Insights*. – 2021. – № 16. – 11772719211011173.
328. The association between platelet indices and cardiovascular events in chronic kidney disease patients without dialysis / Z. Yu, J. Xiong, K. Yang [et al.] // *Int Urol Nephrol*. – 2021. – № 53 (5). – P. 961–971.
329. The diagnosis of febrile urinary tract infection in children may be facilitated by

- urinary biomarkers / H.E. Lee, D.K. Kim, H.K. Kang, K. Park // *Pediatr Nephrol.* – 2015. – № 30 (1). – P.123–130.
330. The hypoxia inducible factor/erythropoietin (EPO)/EPO receptor pathway is disturbed in a rat model of chronic kidney disease related anemia / D. Landau, L. London, I. Bandach, Y. Segev // *PLoS One.* – 2018. – № 13 (5). – P. e0196684.
331. The Influence of Age on the Development of Dental Caries in Children. A Radiographic Study / A.E. Moca, L.L. Vaida, B.M. Negruțiu [et al.] // *J Clin Med.* – 2021. – № 10 (8). – P. 1702.
332. The Influence of Pro-Inflammatory Factors on Sclerostin and Dickkopf-1 Production in Human Dental Pulp Cells under Hypoxic Conditions / K. Janjić, M. Samiei, A. Moritz, H. Agis // *Front Bioeng Biotechnol.* – 2019. – № 7. – P. 430.
333. The Influence of *TLR4*, *CD14*, *OPG*, and *RANKL* Polymorphisms in Periodontitis: A Case-Control Study / J.M.V. Zacarias, J.B. de Alencar, P.Y. Tsuneto [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2019. – № 2019. – P. 4029217.
334. The mitochondrial-targeted compound SS-31 re-energizes ischemic mitochondria by interacting with cardiolipin / A.V. Birk, S. Liu, Y. Soong [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2013. – № 24 (8). – P. 1250–1261.
335. The Oral Cavity State in Renal Transplant Recipients / M. Gašpar, A. Glavina, K. Grubišić [et al.] // *Acta Stomatol Croat.* – 2015. – № 49 (3). – P. 204–213.
336. The regulation and importance of monocyte chemoattractant protein-1 / V. Bianconi, A. Sahebkar, S.L. Atkin, M. Pirro // *Curr Opin Hematol.* – 2018. – № 25 (1). – P. 44–51.
337. The relationship between serum and saliva erythropoietin concentrations in adults, full-term and premature infants / G.Y. Hung, M.J. Jeng, C.Y. Lin [et al.] // *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi.* – 1998. – № 39 (6). – P. 380–385.
338. The role of sclerostin and dickkopf-1 in oral tissues — A review from the perspective of the dental disciplines / M. Samiei, K. Janjić, B. Cvikl [et al.] // *F1000Research.* – 2019. – № 8. – P. 128.
339. Toxic effects of fluoride on organisms / H. Zuo, L. Chen, M. Kong [et al.] // *Life Sci.* – 2018. – № 198. – P. 18–24.
340. Trends in prevalence of chronic kidney disease in the United States / D. Murphy,

- C.E. McCulloch, F. Lin [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2016. – № 165 (7). – P. 473–481.
341. Trumbeckaite, S. Effects of caffeoylquinic-acid-rich fractions of silver wormwood (*Artemisia ludoviciana* Nutt.) extract on rat kidney mitochondria functions / S. Trumbeckaite, J. Kamarauskaite, R. Baniene // *Planta Med.* – 2022. – № 88 (15). – P. 1476.
342. Ultra-high-performance liquid chromatography-mass spectrometry method for neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictive biomarker in acute kidney injury / V. Ion, G. Nys, G. Cobraiville [et al.] // *Talanta.* – 2019. – № 195. – P. 668–675.
343. Uremic Serum Induces Inflammation in Cultured Human Endothelial Cells and Triggers Vascular Repair Mechanisms / A. Eloueyk, B. Osta, R. Alameldinne, D. Awad // *Inflammation.* – 2019. – № 42 (6). – P. 2003–2010.
344. Validation of a new multiplex assay against individual immunoassays for the quantification of reproductive, stress, and energetic metabolism biomarkers in urine specimens / K.G. Salvante, E. Brindle, D. McConnell [et al.] // *Am J Hum Biol.* – 2012. – № 24 (1). – P. 81–86.
345. Vascular endothelial growth factor-C ameliorates renal interstitial fibrosis through lymphangiogenesis in mouse unilateral ureteral obstruction / S. Hasegawa, T. Nakano, K. Torisu [et al.] // *Lab Invest.* – 2017. – № 97 (12). – P. 1439–1452.
346. Velan, E. Oral health in children with chronic kidney disease / E. Velan, B. Sheller // *Pediatr Nephrol.* – 2021. – № 36 (10). – P. 3067–3075.
347. Vitamin D insufficiency, hemoglobin, and anemia in children with chronic kidney disease / K.E. Altemose, J. Kumar, A.A. Portale [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2018. – № 33 (11). – P. 2131–2136.
348. Vivante, A. Exploring the genetic basis of earlyonset chronic kidney disease / A. Vivante, F. Hildebrandt // *Nat Rev Nephrol.* – 2016. – № 12 (3). – P. 133–146.
349. Volatile sulphur compounds in people with chronic kidney disease and the impact on quality of life / N.G. Santaella, G. Simpione, A.P. Maciel [et al.] // *Odontology.* – 2021. – № 109 (3). – P. 561–567.
350. Volin, M.V. Interleukin-18: a mediator of inflammation and angiogenesis in rheumatoid arthritis / M.V. Volin, A.E. Koch // *J Interferon Cytokine Res.* – 2011. – №

31 (10). – P. 745–751.

351. Walton, E.L. Saliva biomarkers in neurological disorders: A “spitting image” of brain health? / E.L. Walton // *Biomed. J.* – 2018. – № 41 (2). – P. 59–62.

352. Wang, Y. Wnt Signaling in Kidney Development and Disease / Y. Wang, C.J. Zhou, Y. Liu // *Prog Mol Biol Transl Sci.* – 2018. – № 153. – P. 181–207.

353. Warady, B.A. Chronic kidney disease in children: the global perspective / B.A. Warady, V. Chadha // *Pediatr Nephrol.* – 2007. – № 22 (12). – P. 1999–2009.

354. What is the response profile of deciduous pulp fibroblasts stimulated with *E. coli* LPS and *E. faecalis* LTA? / B.L. Colombini-Ishikiriana, T.J. Dionisio, T.F. Garbieri [et al.] // *BMC Immunol.* – 2020. – № 21 (1). – P. 38.

355. Wimalawansa, S.J. Does fluoride cause the mysterious chronic kidney disease of multifactorial origin? / S.J. Wimalawansa // *Environ Geochem Health.* – 2020. – № 42 (9). – P. 3035–3057.

356. Wnt/beta-catenin signaling promotes renal interstitial fibrosis / W. He, C. Dai, Y. Li [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2009. – № 20 (4). – P. 765–776.

357. Wnt-Responsive Odontoblasts Secrete New Dentin after Superficial Tooth Injury / Y. Zhao, X. Yuan, B. Liu [et al.] // *J Dent Res.* – 2018. – № 97 (9). – P. 1047–1054.

358. Yang, T. Physiology and Pathophysiology of the Intrarenalrenin-Angiotensin System: An Update / T. Yang, C. Xu // *J Am Soc Nephrol.* – 2017. – № 28 (4). – P. 1040–1049.

359. YKL-40-Induced Inhibition of miR-590-3p Promotes Interleukin-18 Expression and Angiogenesis of Endothelial Progenitor Cells / T.M. Li, S.C. Liu, Y.H. Huang [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2017. – № 18 (5). – P. 920.

360. Yoshida, K. Peritoneal dialysis catheter insertion surgery and management / K. Yoshida, D. Ishii // *J Vasc Access.* – 2019. – № 20 (1 suppl). – P. 97–99.

361. Zuo, Y. New insights into the role and mechanism of Wnt/ β -catenin signalling in kidney fibrosis / Y. Zuo, Y. Liu // *Nephrology (Carlton).* – 2018. – № 23 (Suppl 4). – P. 38–43.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2768462

**Способ внесения лекарственных веществ на слизистую
рта у пациентов, страдающих хронической болезнью
почек**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Гуськов Александр Викторович (RU), Морозова Наталия Сергеевна (RU), Морозова Ольга Леонидовна (RU), Захарова Наталия Борисовна (RU), Кашафутдинов Варис Булатович (RU), Калиновский Сергей Игоревич (RU), Родина Татьяна Сергеевна (RU), Кожевникова Мария Сергеевна (RU)*

Заявка № 2021117459

Приоритет изобретения **16 июня 2021 г.**

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации **24 марта 2022 г.**

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает **16 июня 2041 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 68b80077e14c40f0a94edbd24145d5c7
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 20.05.2022 по 26.05.2023

Ю.С. Зубов



ПРИЛОЖЕНИЕ В

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2021617336

**Программа помощи принятия решений, применяемая у
пациентов, страдающих хронической почечной
недостаточностью**

Правообладатель: *Морозова Наталья Сергеевна (RU)*

Авторы: *Морозова Наталья Сергеевна (RU), Потрясова
Александра Михайловна (RU), Еловская Алина
Алексеевна (RU), Илясов Вячеслав Викторович (RU)*



Заявка № **2021616306**

Дата поступления **21 апреля 2021 г.**

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ **13 мая 2021 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 0x02A5CF6C00B1AC5F59A40A2F08092E9A118
Владелец **Ивлиев Григорий Петрович**
Действителен с 15.01.2021 по 15.01.2035

Г.П. Ивлиев