

*На правах рукописи*



**Морозова Наталья Сергеевна**

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

3.1.7. Стоматология

3.3.3. Патологическая физиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научные консультанты:**

Заслуженный врач Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор

**Адмакин Олег Иванович**

доктор медицинских наук, профессор

**Морозова Ольга Леонидовна**

**Официальные оппоненты:**

**Шаковец Наталья Вячеславовна** – доктор медицинских наук, профессор, Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра стоматологии детского возраста, заведующая кафедрой

**Лямина Светлана Владимировна** – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, профессор кафедры

**Лепилин Александр Викторович** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Защита диссертации состоится «28» сентября 2023 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.27 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат медицинских наук, доцент



**Дикопова Наталья Жоржевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Хроническая болезнь почек (ХБП), 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 (Смирнов А.В. и соавт., 2021). Стремительное развитие терминальной стадии ХБП и высокая степень инвалидизации наблюдаются у 25–60% детей с различными врожденными и приобретенными формами этой патологии (Talati A.N. et al., 2019). При этом на долю обструктивных уропатий приходится более половины всех причин развития терминальной стадии ХБП у детей в возрасте до одного года (Murugaroopathy V., Gupta I.R., 2020).

Учитывая, что почки — многофункциональный орган и при их повреждении следует прогнозировать ряд системных нарушений, которые зачастую и определяют исход основного заболевания (Mizutani K. et al., 2020). Установлено, что в этом ряду системных сдвигов более 90% пациентов с ХБП имеют патологию зубочелюстной системы (ЗЧС) различной степени тяжести (Velan E., Sheller B., 2021). Определено, что именно изменения ЗЧС во многом определяют качество жизни пациентов с ХБП, особенно в детском возрасте (Mizutani K. et al., 2020).

Характер изменений ЗЧС у этой категории пациентов обширный и включает как невоспалительные, так и воспалительные изменения слизистой оболочки полости рта и костные изменения (Bover J. et al., 2020; Silva T.M.C. et al., 2019). Развитие последних связано с измененным химическим составом слюны на фоне почечной недостаточности, в том числе с высокими концентрациями в ней мочевины, креатинина, натрия, калия, хлоридов и фосфора (Mochizuki Y. et al., 2018; Kovalcikova A.G. et al., 2020).

Несмотря на распространенность и тяжесть поражения ЗЧС, значимую роль в развитии которого играет прогрессирование основного заболевания, подавляющая часть пациентов обращается к стоматологам на этапе трансплантации почки и/или гемодиализа (Limeira F.I.R. et al., 2019). В этой ситуации стоматологи сталкиваются с трудностями как в определении лечебной тактики, так и в выборе препаратов, применение которых допустимо у данной категории больных (Кудина Е.В. и соавт., 2021). В то же время при выявлении патологии ЗЧС сложности трактовки имеющихся изменений, как с точки зрения этиологии, дифференциального диагноза, так и с позиций междисциплинарной проблемы, возникают вопросы и у нефрологов. В связи с этим появляется необходимость осознания того факта, что воспалительные процессы слизистой оболочки рта и тканей пародонта, как и деструктивные поражения твердых тканей зубов в результате некачественной и несвоевременной санации, это один из факторов риска развития

неблагоприятного исхода и осложнений у детей, находящихся на заместительной почечной терапии (Schmalz G. et al., 2020).

Таким образом, современный уровень состояния указанной проблемы свидетельствует о необходимости создания новой междисциплинарной стратегии профилактики стоматологической патологии у больных с ХБП. Для этого необходимо специальное исследование по расширению представлений о характере структурных изменений элементов ЗЧС 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 (Murugaroopathy V., Gupta I.R., 2020; Wimalawansa S.J., 2020). Поэтому так важно контролировать состояние полости рта, являющейся в этой ситуации источником инфекции и часто осложняющей течение ХБП (Nakamura S. et al., 2019). Одновременно с этим отмечается недостаточный уровень информированности педиатров, нефрологов и родителей относительно взаимосвязи поражения почек и заболеваний ЗЧС, важности качественной гигиены полости рта, необходимости своевременной коррекции изменений в ЗЧС (Hirano K. et al., 2021). В связи с этим у исследователей этой проблемы появилась задача научно обосновать и создать комплекс превентивных мероприятий с предоставлением современной и доступной информации о причинах нарушений ЗЧС при патологии почек, их возможных осложнениях и исходах, мерах профилактики и коррекции заболеваний полости рта.

Число пациентов с патологией ЗЧС, ассоциированной с ХБП, продолжает прогрессивно увеличиваться (Yamada S. et al., 2021), а такие изменения как сухость и хроническая трещина красной каймы губ, гиперплазия десен, флюороз эмали, петехии, а также плотные минерализованные зубные отложения являются факторами, являющимися причинами обращения за стоматологической помощью детей с данной патологией (Santaella N.G. et al., 2021). Стоматологи имеют дело уже с запущенными вариантами патологии ЗЧС, требующими реконструктивной ортодонтической помощи с установкой корригирующих аппаратов (Liu W.S. et al., 2018). Выраженные минеральные нарушения у детей с ХБП обуславливают высокий риск перелома челюстных костей при экстракции зубов, что в ряде случаев не позволяет в полном объеме провести необходимое лечение. Диагностика повреждения тканей полости рта в

существующей стоматологической практике, как правило, предусматривает их осмотр, а твердых тканей – биохимический анализ крови (уровень паратгормона) и использование рентгенологических методов, которые информативны только при крайней степени выраженности костных изменений (Liu W.S. et al., 2018).

Особая категория больных с ХБП – дети, находящиеся на гемодиализе (Ong Z.H. et al., 2021). 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 этих пациентов (Alhusaini A.M. et al., 2018; Saber T.M. et al., 2020). Доказано, регулярное использование зубной пасты с высоким содержанием фтора значительно снижает риск развития кариеса, как основного источника инфекции у детей (Walsh T. et al., 2019). В малых концентрациях фториды может поддерживать воспалительный процесс в почках с закономерным развитием фиброза и прогрессированием ХБП вплоть до терминальной стадии (Dharmaratne R.W., 2019; Wimalawansa S.J., 2020). Кроме того, высокий уровень фторида в средствах гигиены для полости рта провоцирует формирование деструктивных форм флюороза и присоединение бактериальной флоры, что повышает риск развития таких осложнений, как эндокардит и эндартериит (Chen Z. et al., 2021; Tkachenko H. et al., 2021). 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 (Palmer B.F., 2020). С одной стороны, диета с употреблением большого количества клетчатки лежит в основе стандартной схемы лечения ХБП 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 (Carrero J.J. et al., 2020). В развитии этих жизнеугрожающих состояний немалую роль играет прием препаратов для коррекции ксеростомии. При невозможности использования стимуляторов слюнных желез в случае полного нарушения их функций, единственным вариантом для реконструкции сложной структуры образования слюны у детей с гипосаливацией могут быть заменители этой биологической жидкости (Niemirowicz-Laskowska K. et al., 2020). Подавляющая часть препаратов искусственной слюны содержит калий, что создает сложности в их применении у такой категории пациентов (Karabulut B. et al., 2016). Ксеростомия является причиной изменения микробиомы полости рта с развитием нарушений ЗЧС: кариеса, гингивита, кандидоза, которые являются очагами инфекции и определяют течение и исход ХБП (Łysik D. et al., 2019). Учитывая это, требуются исследования, направленные на создание новых, не

содержащих калий средств, для 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 ЗЧС у них значительно выше, чем у больных, которым проводится консервативная терапия (Patriki D., Giannopoulos A.A., 2020). Кариез, заболевание пародонта 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. В 70–85% случаев на фоне иммуносупрессивной терапии развивается выраженная гиперплазия десен за счет нарушенного метаболизма фибробластов десен и измененной васкуляризации (Patriki D., Giannopoulos A.A., 2020). 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 изменений ЗЧС у детей с ХБП и определяющее значение патологии полости рта в исходе основного заболевания, работы, ориентированные на изучение взаимосвязи степени повреждения почек и тяжести стоматологических нарушений, единичны (Bover J. et al., 2020). Отсутствие данных относительно характера структурных изменений элементов ЗЧС при ХБП и особенностей течения на этом фоне воспалительного и иммунопатологического процессов предопределяет необходимость изменения сложившегося в настоящее время отношения к стоматологическим проблемам как к заболеваниям, не требующим непосредственного участия нефрологов и специализированного подхода к их коррекции (Chen Z. et al., 2021).

Таким образом, вопросы 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 ХБП, ранее проводимой терапии остаются открытыми.

### **Цель исследования**

Разработать стратегию выявления, ведения и профилактики стоматологической патологии у больных с ХБП, 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 ХБП у детей, установить взаимосвязь с проявлениями стоматологической патологии.
3. Определить наиболее значимые биомаркеры в слюне детей исследуемых групп, отражающие взаимосвязь между стадиями ХБП и проявлениями стоматологической патологии.
4. Установить значение микробиомы полости рта в развитии патологии зубочелюстной системы при ХБП различных стадий.
5. Выяснить особенности нарушений стоматологического статуса у детей с ХБП различных стадий.
6. Провести анализ распространенности зубочелюстных аномалий у детей с ХБП.
7. Патогенетически обосновать алгоритм профилактики, диагностики, лечения патологии зубочелюстной системы у детей с ХБП 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 (ВНЧС) в отдаленном периоде у крыс с хроническим повреждением почек после экспериментальной интраабдоминальной гипертензии (ИАГ).

Установлена взаимосвязь между морфологическими изменениями элементов ЗЧС, повреждением почек при ИАГ различной степени и характером изменения биомаркеров воспаления в сыворотке крови крыс.

Впервые проведен сравнительный анализ патологии ЗЧС у детей с ХБП и без повреждения почек. Выделены основные варианты, частота и тяжесть их проявлений в зависимости от стадии и длительности ХБП на основе анализа данных клинического, биохимического, молекулярного, микробиологического и стоматологического комплекса обследования.

Показана взаимосвязь между изменением биомаркеров в слюне и тяжестью воспалительных и невоспалительных изменений мягких и твердых тканей ЗЧС, определяемых при углубленном стоматологическом обследовании пациентов с ХБП.

Разработан новый персонализированный подход к оценке изменения структуры костной ткани и ВНЧС у детей с терминальной стадией ХБП на основе изменений содержания биомаркеров ангиогенеза, фиброгенеза и костной дегенерации в слюне.

Впервые патогенетически обосновано использование оптимизированного комплекса этапного ортодонтического лечения с применением программы ЭВМ по принятию решений, которая позволяет отследить зависимость между стадией ХБП, степенью развития остеодистрофии и уровнем матриксной металлопротеиназы 8 (ММР-8).

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

Экспериментально доказано наличие морфологических воспалительных и невоспалительных изменений со стороны слюнных желез и ВНЧС в отдаленном периоде у крыс, перенесших ишемически-гипоксическое повреждение почек на фоне искусственно созданной ИАГ, что послужило теоретической основой для проведения углубленного клинического исследования по оценке состояния изменений ЗЧС у детей с ХБП.

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

Определены критерии оценки структурных нарушений костной ткани и ВНЧС у детей с терминальной стадией ХБП на основе определения маркеров ангиогенеза (VEGF), фиброгенеза (TGF- $\beta$ 1), костной дегенерации (ММР-8, остеопротогерина) в слюне.

Обоснован и апробирован комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты и интенсивности стоматологических заболеваний у детей в зависимости от стадии ХБП. Разработана стратегия персонализированного подхода к проведению диагностических, лечебных и превентивных мероприятий при патологии ЗЧС у детей с различными стадиями ХБП. Создан алгоритм по выбору тактики на этапах лечения и диспансеризации детей с патологией ЗЧС на фоне ХБП различной стадии с применением программы ЭВМ.

Результаты работы востребованы не только в научных целях для понимания механизмов повреждения ЗЧС на молекулярном и субклеточном уровнях у детей с ХБП различной стадии и длительности, и использованы для создания инновационных методов диагностики, мониторинга, оценки эффективности проводимого лечения у данной категории пациентов.

### **Методология и методы исследования**

Объектом исследования явились пациенты детского возраста с различной степенью повреждения почек. Предметом исследования стали механизм и характер патологии ЗЧС при ХБП у детей.

Теоретической основой исследования стали отечественные и зарубежные источники различных баз данных, посвященные патологии ЗЧС, диагностике, лечению и профилактике



патологии полости рта при ХБП у детей.

Методологической основой исследования был избран метод моделирования экспериментальной ИАГ у животных, позволивший изучить вклад определенных патогенетических факторов в развитие патологии ЗЧС крыс на фоне повреждения почек.

В клинических условиях была дана оценка возможности диагностики и коррекции заболеваний полости рта при помощи программ и средств, ранее не использованных при этих состояниях. При выполнении данной работы использовался ряд специальных методов исследования, рассмотренных в разделе «Материалы и методы исследования». И как результат исследования было сформировано клинико-экспериментальное обоснование подходов к диагностике и коррекции изменений ЗЧС.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

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

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

Высокий уровень достоверности результатов и обоснованность выводов исследования были обеспечены путем использования в работе современных методов исследования, адекватных поставленной цели и задачам; применения сертифицированных реактивов и оборудования; тщательного планирования каждого этапа работы, а при необходимости – участия соответствующих специалистов; использования методов статистического анализа, соответствующих дизайну данного исследования; отсутствия неоднозначных результатов и их сопоставимости с результатами других авторов.

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); Научно-практическая конференция «Стоматологическое здоровье ребенка» «Организационные подходы оказания стоматологической помощи детям в терминальной стадии хронической болезни почек, находящихся на заместительной терапии в объеме гемодиализа» (Москва, 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); VIII Белорусского международного стоматологического конгресса «Биомаркеры метаболизма костной ткани в слюне детей с хронической болезнью почек» (Минск, 2022); V Международная научно-практическая конференция «Профилактика в стоматологии» «Анализ плотности костной ткани при планировании ортодонтического лечения детей после трансплантации почек» (Санкт-Петербург, 2022).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании сотрудников кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии, кафедра хирургической стоматологии, кафедра ортопедической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского, кафедра патофизиологии, кафедра патологии человека Института Биодизайна и моделирования сложных систем НТПБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), (г. Москва, 21.04.2022, протокол №10).

### **Внедрение результатов исследования**

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»; Консультативная стоматологическая поликлиника СГМУ. 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); кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского.

### **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.

### **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.

### **Объем и структура работы**

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.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Объект и методы исследования

Работа включала как экспериментальные, так и клинические исследования.

### Экспериментальная часть исследования

Цель экспериментальной части исследования – изучить характер и тяжесть повреждения ЗЧС у растущих крыс с хроническим повреждением почек, индуцированным перенесенной ИАГ в период новорожденности. Эксперимент проведен на базе Центрального вивария ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в соответствии с этическими аспектами и соблюдением законодательства РФ, а так же положением Всемирной конвенции о защите животных и порядке обращения с экспериментальными животными, принятыми Хельсинским консилиумом в 2002 г.

### Дизайн исследования

Эксперимент проведен на 60 новорожденных крысах линии Wistar, моделирование ИАГ проводилось путем введения в брюшную полость коллагена до заданного уровня интраабдоминального давления. Крысы были равномерно ( $n = 20$ ) разделены на 3 группы: 1-я – контроль; 2-я и 3-я – с легкой и тяжелой ИАГ соответственно (Рисунок 1).

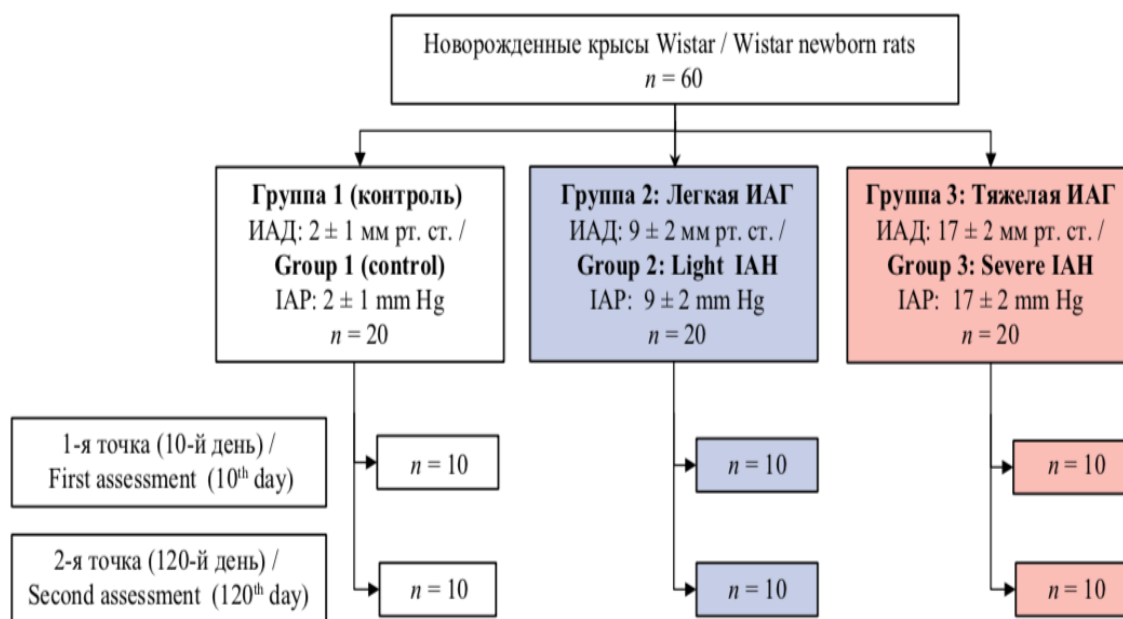


Рисунок 1 – Структура экспериментального исследования

## Результаты экспериментального исследования

### Вторая точка исследования

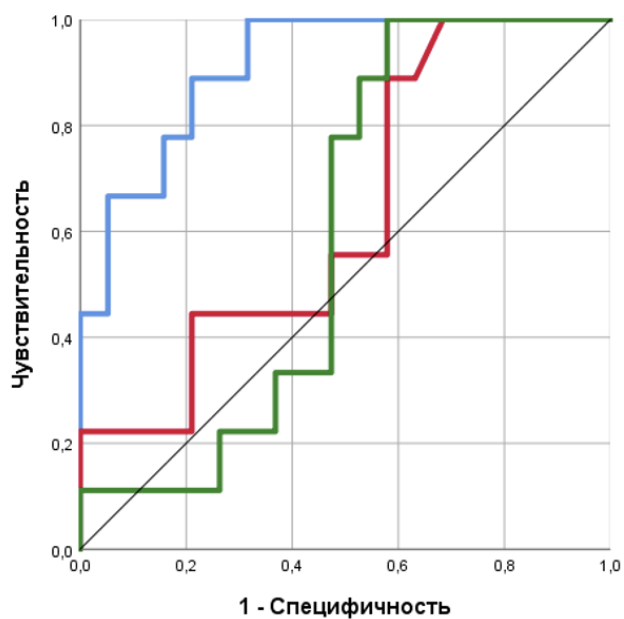
В качестве маркеров запуска хронического патологического процесса в почках в данном случае использовались уровни провоспалительных цитокинов MCP-1, IL-18, NGAL. Результаты их определения в почечном гомогенате представлены в Таблице 1.

Характер изменения содержания MCP-1, IL-18, и NGAL в почечной ткани при переходе в хроническую фазу экспериментальной ИАГ был различным в группах 2 и 3 по сравнению с группой контроля (Таблица 1). Изменение MCP-1 почечном гомогенате: статистически значимыми различия были только между группой животных с тяжелой формой ИАГ и группой контроля ( $p < 0,001$ ). Достоверность различий – повышение уровня IL-18 в почечной ткани – в сравнении с контролем была отмечена только для ИАГ тяжелой степени ( $p = 0,002$ ). Уровень NGAL повышался в группе животных с легкой ИАГ и снижался в группе с тяжелой ИАГ, в сравнении с группой контроля в почечной ткани ( $p < 0,01$ ), и не различался между группами животных с ИАГ ( $p > 0,05$ ). Таким образом, повышение уровня провоспалительных цитокинов в почечном гомогенате при тяжелой ИАГ свидетельствовало о наличии хронического воспалительного процесса в отдаленном периоде и подтверждалось результатами ROC-анализа (Рисунок 2) и морфологического исследования почек (Таблица 2).

Таблица 1 – Оценка биомаркеров воспаления в почечном гомогенате у крыс на 120-й день после 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
<b>Почечный гомогенат</b>						
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



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

Рисунок 2 – ROC-кривые диагностической значимости маркеров воспаления при повреждении почек в условиях экспериментальной ИАГ

Таблица 2 – 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 <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
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: p<sub>1</sub> – значимость различий данных в группе ИАГ легкой степени и в контроле; p<sub>2</sub> – значимость различий данных в группе ИАГ тяжелой степени и в контроле; \* – статистически значимые различия

### Анализ морфологического строения ВНЧС

Морфологическое исследование ВНЧС у крыс проводили через 120 суток после создания ИАГ (2-я точка), что обосновано полным формированием всех структур ЗЧС в этом возрастном периоде. Оценка состояния структур ВНЧС в группе 1 (контроль) показала, что синовиальные оболочки, покрывающие гиалиновый хрящ, содержали кровеносные и лимфатические капилляры, нервные окончания, элементы костной и костномозговой ткани, имели фиброзный тип строения и состояли из синовиоцитов, располагающихся на фиброзной ткани, представленной фибробластическими элементами и экстрацеллюлярным матриксом. Во 2-й группе синовиальные оболочки, покрывающие гиалиновый хрящ, были умеренно или незначительно инфильтрированы лимфогистиоцитами и плазматическими клетками. Отмечалось очаговое слущивание синовиоцитов с их гиперплазией, но с сохранением фиброзного типа строения (Рисунок 3а). В двух случаях воспалительные изменения соответствовали синовииту умеренной степени активности, в семи – низкой степени активности. Изменений костной и костномозговой ткани в этой группе не отмечено. В 3-й группе синовиальные оболочки были значительно инфильтрированы лимфогистиоцитами и плазматическими клетками (Рисунок 3б). 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 синовиит выраженной степени активности.

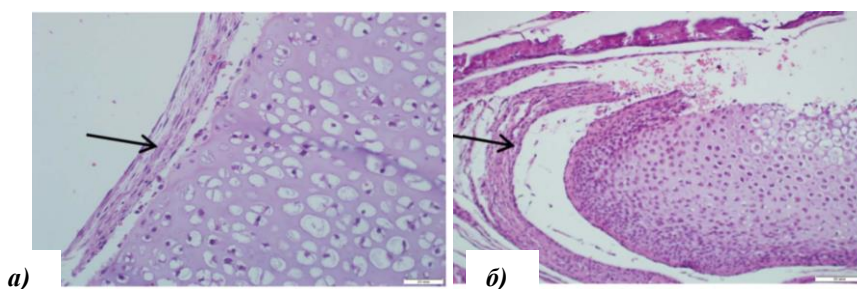


Рисунок 3 – Морфологические препараты строения ВНЧС крыс в экспериментальных группах:  
 а) – умеренная инфильтрация синовиальных оболочек лимфогистиоцитами (из 2-й группы);  
 б) – выраженная инфильтрация синовиальных оболочек лимфогистиоцитами (из 3-й группы).  
 Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 40$

### Анализ морфологического строения слюнных желез

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 .

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 4 а, б). В регионарных лимфатических узлах выявлены признаки гиперплазии лимфоидной ткани (Рисунок 4в). У двух крыс патологии не выявлено.

Проведен сравнительный анализ морфологических изменений образцов слюнных желез. Данные представлены в Таблице 3.

При выраженном повреждении почек в условиях тяжелой экспериментальной ИАГ наблюдались и структурные изменения слюнных желез крыс, в том числе с участием макрофагальной системы, хотя в 1-й и 2-й группах подобные изменения отсутствовали. 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. 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 ВНЧС. Данные эксперимента подтвердили необходимость проведения комплексного исследования состояния ЗЧС у детей с ХБП различной степени тяжести и длительности.

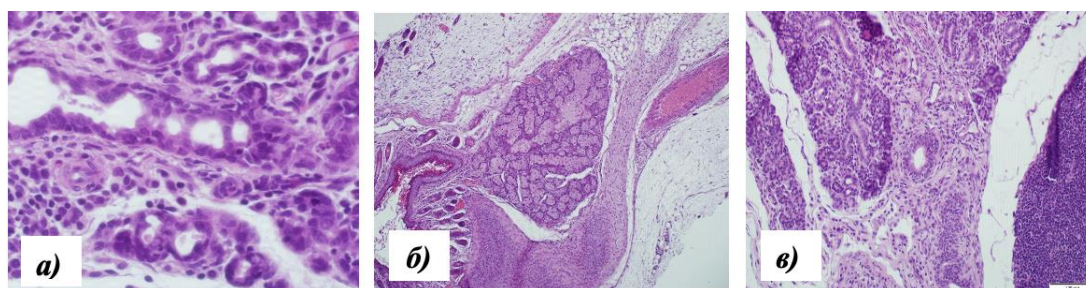


Рисунок 4 – Морфологические препараты слюнных желез крыс: а), б) сиаладенит с инфильтрацией макрофагами и лимфоцитами и периальвеолярным и перидуктальным склерозом; в) гиперплазия лимфоидной ткани в регионарных лимфатических узлах. Окраска гематоксилин-эозин, х600



Таблица 3 – 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	
				p1	p2
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: p<sub>1</sub> – значимость различий данных в группе ИАГ легкой степени и в контроле; p<sub>2</sub> – значимость различий данных в группе ИАГ тяжелой степени и в контроле; \* – статистически значимые различия

### Клиническая часть исследования

Клинико-диагностическая часть исследования проводилась на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в строгом соответствии с дизайном настоящего исследования.

### Материалы и методы

В ходе клинического этапа у 346 детей в возрасте от 7 до 18 лет с ХБП на основании стандартного комплекса стоматологического обследования, молекулярных маркеров слюны 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 имени 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 имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Выписка из протокола № 06-19 от 15.05.2019 г.

Группы пациентов, стратифицированные по возрасту и полу, были сформированы, исходя из стадии ХБП и проводимого лечения: 1-ая группа (n=205) – дети с врожденными пороками

развития мочевыводящих путей (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 или пупочная грыжа, водянка семенного канатика, варикоцеле), не имеющие патологии почек. Для оценки стоматологического статуса дети были разделены на две подгруппы по возрасту: дети возраста 7–12 лет со сменным прикусом и дети 13–18 лет с постоянным прикусом (Рисунок 5, Таблица 4).

При отборе в группу были использованы следующие *критерии включения*: 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.



Рисунок 5 – Дизайн клинического исследования

*Критерии невключения* пациентов в исследование: дети младше 7 лет и старше 18 лет.

*Критерии исключения*: тяжелые инфекционно-воспалительные формы патологии, не связанные с основным заболеванием; развитие септического состояния; наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, дыхательная недостаточность, сердечно-сосудистая недостаточность); отказ родителей/представителей ребенка от участия в исследовании.

Таблица 4 – Этапы клинического исследования

Этапы исследования	Материалы и методы исследования	Сроки наблюдения
<p>Стандартный комплекс клинического обследования и лабораторных маркеров функции почек</p> <p>Оценить функцию почек на основании определения биомаркеров почечного повреждения не только в крови, но и в других биологических жидкостях, в частности, в слюне</p>	<p>Пациенты, участвующие в исследовании</p> <p>Кровь:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• общий анализ крови (ОАК)</li> <li>• биохимический анализ крови</li> <li>• электролитный состав крови</li> <li>• расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ)</li> </ul> <p>Моча: общий анализ мочи</p> <p>Слюна: изучали уровень гомоцистеина и эритропоэтина</p>	2017–2018
<p>Провести сравнительный иммуноферментный анализ биомаркеров воспаления, фиброгенеза, гипоксии, местного иммунитета, минеральных и костных нарушений</p>	<p>Пациенты, участвующие в исследовании</p> <p>Слюна:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Маркеры воспаления (MCP-1, IL-18, IL-8)</li> <li>• Маркеры фиброгенеза (TGF-<math>\beta</math>)</li> <li>• Маркеры гипоксии и ангиогенеза (VEGF)</li> <li>• Маркеры местного иммунитета (IgA)</li> <li>• Маркеры костных и минеральных нарушений (MMP-8, OPG)</li> </ul>	2018
<p>Провести анализ микробиоты полости рта</p>	<p>Пациенты, участвующие в исследовании</p> <p>Проводилось культуральное исследование слюны методом MALDI-TOF масс-спектрометрия</p> <p>Ротовая жидкость, зубная бляшка, содержимое десневого желобка</p>	2018
<p>Провести комплексную оценку стоматологического статуса детей исследуемых групп</p>	<p>Пациенты, участвующие в исследовании</p> <p>Индексная оценка: распространенность кариеса, «КПУ», «кп», ОНI-S, PMA, SBI, GI индекс Рассела</p> <p>Измерение pH ротовой жидкости: слюна, pH метр, прибор-анализатор Milwaukee pH56</p> <p>Антропометрический анализ клинико-диагностических моделей: Tonn, Ponn, Korkhaus</p> <p>Рентгенологические методы обследования: ОПТГ, ТРГ в сагиттальной проекции, КЛКТ костей лицевого отдела черепа с анализом ВНЧС и оценкой рентгенологической плотности костной ткани</p>	2018–2021

Продолжение Таблицы 4

<p>Провести комплексную оценку стоматологического статуса детей исследуемых групп</p>	<p>Ультразвуковое исследование ВНЧС Метод медицинской телекоммуникации:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• индикация зубного налета: «Динал»</li> <li>• экспресс-тест «PerioSafe» для определения аММР-8</li> <li>• фотопротокол</li> <li>• онлайн-уроки гигиены полости рта, соответствующие их возрасту, выбор средств гигиены и рекомендации по их использованию, развивающие игры, презентации с использованием типодонтов, мультфильмы и иллюстрации</li> </ul>	<p>2018–2021</p>
<p>Оптимизировать комплекс мероприятий профилактики и лечения стоматологических заболеваний, ассоциированных с ХБП и разработать диагностические и лечебные рекомендации для пациентов, стоматологов, врачей-нефрологов и внедрить полученные данные в практику отмеченных специалистов</p>	<p>Пациенты, участвующие в исследовании ХБП 1–2 степень:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• санация полости рта</li> <li>• профессиональная гигиена</li> <li>• индивидуальный подбор средств гигиены, исключая содержащие фториды</li> <li>• обучение гигиене полости рта</li> <li>• диспансерное наблюдение 1 раз в 3 месяца</li> <li>• ранее ортодонтическое лечение для снижения инвазивности в последующем</li> </ul> <p>Терминальная стадия ХБП, получавших ЗПТ в объеме гемодиализа:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• санитарно-просветительская работа в основе дистанционных технологий и телемедицины</li> <li>• индивидуальный подбор средств, исключая фторид содержащие средства</li> <li>• использование пастилок иммунопротекторов (для нормализации микробиоценоза полости рта и повышения местного иммунитета)</li> <li>• использование геля, предназначенного для устранения ощущения сухости в ротовой полости, в состав которого не входят фториды, мочевины и калий</li> <li>• использования бальзама для губ или гигиенической помады для снижения сухости губ</li> <li>• телестоматология – для повышения мотивации детей к улучшению гигиены полости рта</li> </ul> <p>Терминальная стадия ХБП после перенесенной трансплантации почки:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• то же самое, что и у первых, только плюс применение пастилок</li> </ul>	<p>2021</p>

Продолжение Таблицы 4

<p>Разработать комплекс санитарно-просветительской работы в виде дистанционных технологий, медиафильмов, программ для возможности телекоммуникации</p>	<p>Пациенты, участвующие в исследовании</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• онлайн-уроки посвящены гигиене полости рта</li> <li>• презентации с использованием типодонтов, мультфильмы и иллюстрации для каждой возрастной группы</li> <li>• индикаторы налета для оценки уровня гигиены</li> <li>• фотопротокол</li> <li>• подбор средств для ежедневной гигиены</li> </ul>	2020–2021
<p>Разработать программу для ЭВМ для врача-ортодонта, позволяющая отследить зависимость между стадией ХБП, степенью остеоидрофии и уровнем MMP-8, что дает возможность принять решение о возможности начала ортодонтического лечения</p>	<p>Пациенты, участвующие в исследовании КЛКТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• определение плотности костной ткани в единицах Хаунсфилда</li> <li>• анализ MMP-8 (тест-полосок «PerioSafe»)</li> </ul>	2021
<p>Разработать комплекс ортодонтической помощи детям с терминальной ХБП после трансплантации почки на фоне нарушения костного обмена, связанное с пожизненной иммуносупрессивная терапия</p>	<p>Пациенты, участвующие в исследовании</p> <p>В связи с этим ортодонтическая реабилитации соответствует протоколу лечения пациентов с генерализованной атрофией костной ткани и включают в себя:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• рациональная биомеханика с использованием краткосрочной костной опоры (анкораж)</li> <li>• использование слабых сил (увеличенный протокол дуг)</li> <li>• увеличение интервалов между посещениями для активации (6–8 недель)</li> <li>• исключение из системы дополнительных несъемных элементов, затрудняющих гигиену</li> <li>• исключение применения эластических тяг и цепочек, использование только металлических элементов</li> <li>• отсутствие активного перемещения зубов в сторону удаленного зуба в течение 3 месяцев</li> <li>• проведение профессиональной гигиены полости рта в каждый плановый ортодонтический прием на фоне приема пастилок иммунопротектора в течение 3 месяцев</li> <li>• контроль состояния тканей пародонта (MMP-8) на этапах ортодонтического лечения с помощью тест-полосок «PerioSafe»</li> </ul>	2021

### Результаты и обсуждение клинической части исследования

Всем пациентам (n=346) проводили стандартный комплекс клинического обследования. 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.

Для оценки биологических маркеров типовых патофизиологических процессов у детей с ХБП разной тяжести и исходов изучался характер изменения различных маркеров повреждения почек, воспаления, фиброгенеза, гипоксии, местного иммунитета, минеральных и костных нарушений. В частности, определяли в крови уровни: СКФ в крови детей исследуемых групп; гомоцистеина, возрастающего в организме при нарушении его выделения почками; эритропоэтина, продуцируемого в почках (Таблица 5).

Таблица 5 – 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 <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
В крови							
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	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; p<sub>1</sub> – значимость различий между группами 1 и 4, p<sub>2</sub> – значимость различий между группами 2 и 4, p<sub>3</sub> – значимость различий между группами 3 и 4, \* – статистически значимые различия

Как следует из Таблицы 5, СКФ во всех группах была статистически значимо ниже (p<0,05), чем в группе контроля (104,0 [96,0; 110,0] мл/мин/1,73м<sup>2</sup>). При анализе слюны детей в исследуемых группах было выявлено, что концентрация гомоцистеина была статистически значимо в 5 раз выше в слюне детей, находящимися 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). Значения содержания эритропоэтина статистически

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). Гипергомоцистеинемия может свидетельствовать о нарушении метаболизма этой аминокислоты при поражении почек (Karmin O., Siow Y.L., 2016), а продукция эритропоэтина снижается при повреждении почек (Mikhail A. et al., 2017), эти данные подтверждают наибольшую степень нарушений функции почек в группе 2, где дети находились в терминальной стадии ХБП и получали гемодиализ.

В слюне определяли наличие провоспалительных цитокинов: MCP-1 (моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1), IL-8 (интерлейкин-8), IL-18 (интерлейкин-18); маркеров иммуносупрессии и фиброгенеза – TGF- $\beta$  (трансформирующий фактор роста  $\beta$ ); гипоксии и ангиогенеза – VEGF (васкулоэндотелиальный фактор роста); местного иммунитета – sIgA (секреторный иммуноглобулин А); минеральных и костных нарушений – MMP-8, OPG (остеопротегерин) (Таблица 6).

Как следует из Таблицы 6, концентрация MCP-1 в слюне была снижена во всех трех группах с ХБП в сравнении с группой контроля ( $p < 0,01$ ). Снижение уровня IL-18 во 2 группе (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). Аналогичные изменения уровня IL-8 – 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,  $p = 0,021$ ). Содержание TGF- $\beta$  в слюне статистически 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.

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,  $p < 0,001$ ).

Анализ содержания секреторный IgA в слюне показал его снижение во 2-й (140,0 [131,0; 161,0] мкг/мл,  $p < 0,001$ ) и 3-й (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.

Уровень MMP-8 был 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).

Таблица 6 – 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	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
МСР-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*
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; p<sub>1</sub> – значимость различий между группами 1 и 4, p<sub>2</sub> – значимость различий между группами 2 и 4, p<sub>3</sub> – значимость различий между группами 3 и 4, \* – статистически значимые различия

Повышение содержания OPG относительно контроля (2,8 [1,9; 5,4] нмоль/л) наблюдалось в 1-й (4,8 [4,4; 8,3] нмоль/л, p=0,043) и 3-й 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.

Сравнительный анализ биомаркеров воспаления, фиброгенеза, гипоксии, местного иммунитета, минерального и костного метаболизма в слюне показал достоверное повышение ряда цитокинов с максимальными значениями у детей с терминальной стадией ХБП. Полученные результаты подчеркивают важность системных изменений при данном заболевании. Неинвазивные диагностические предикторы минимальных изменений ЗЧС у пациентов с 1 и 2 стадией ХБП позволят своевременно провести санацию одонтогенных очагов инфекции, персонализировать стратегию ведения пациентов и предотвратить неблагоприятные исходы.



## Микробиота полости рта у детей при ХБП

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 проводилось ее исследование, результаты представлены на Рисунке 6.

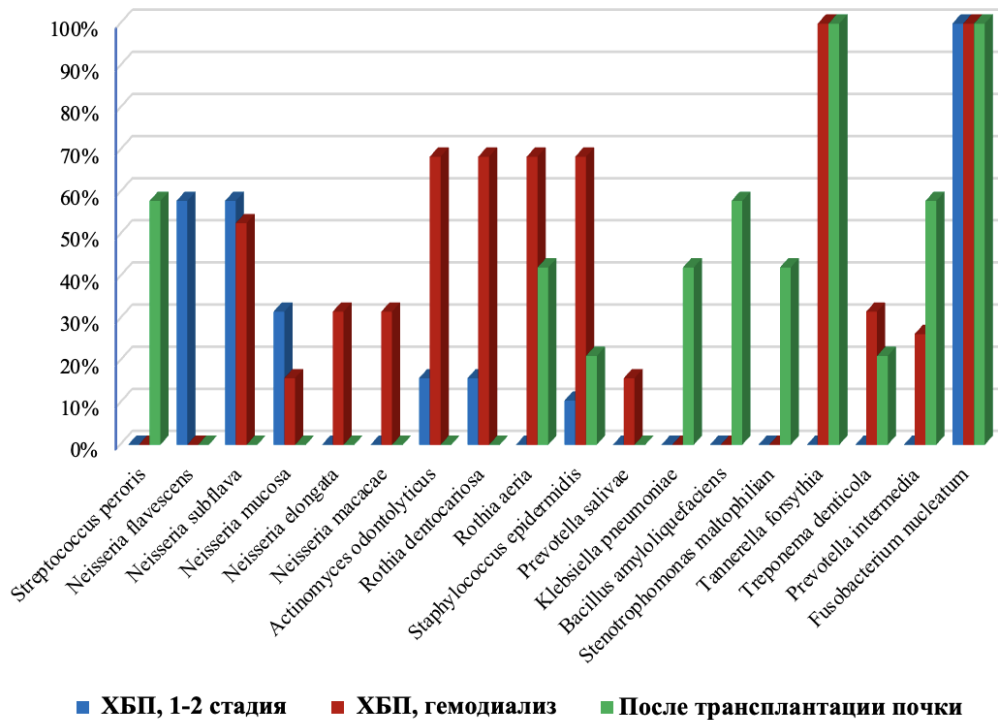


Рисунок 6 – Частота встречаемости информативных комменсальных и пародонтопатогенных видов бактерий у детей разных клинических групп

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 ХБП 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 aerea* (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 (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*.

### **Особенности стоматологического статуса детей с ХБП различной степени тяжести и исходов**

При оценке стоматологического статуса детей с ХБП патология ЗЧС проявлялась бледностью кожных покровов, сухостью и шелушением губ, ангулярным хейлитом, бледностью слизистой оболочки полости рта, сухостью во рту, налетом на спинке языка, дисколоритами зубов, системной гипоплазией эмали постоянных зубов, флюорозом зубов, наличием заболеваний пародонта чаще легкой и средней степени тяжести, как иллюстрируют примеры, представленные на Рисунке 7.

При анализе структуры заболеваемости кариесом зубов у детей во всех группах ведущее место занимает кариес, особенно временных зубов, когда речь идет о младшей возрастной категории (6–12 лет), однако по величинам показателей КПУ различий между группами детей с ХБП и группой сравнения без этой патологии статистически значимых различий отмечено не было.

Для оценки гигиенического состояния полости рта у обследованных детей использовался индекс гигиены ОНI-S. Для оценки состояния тканей пародонта использовались: индекс кровоточивости (SBI), папиллярно-маргинальный индекс (РМА), гингивальный индекс (GI) и пародонтальный индекс Рассела (Таблица 7).

Как показывают данные Таблицы 7, все стоматологические индексы статистически отличались в группах с ХБП 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.

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

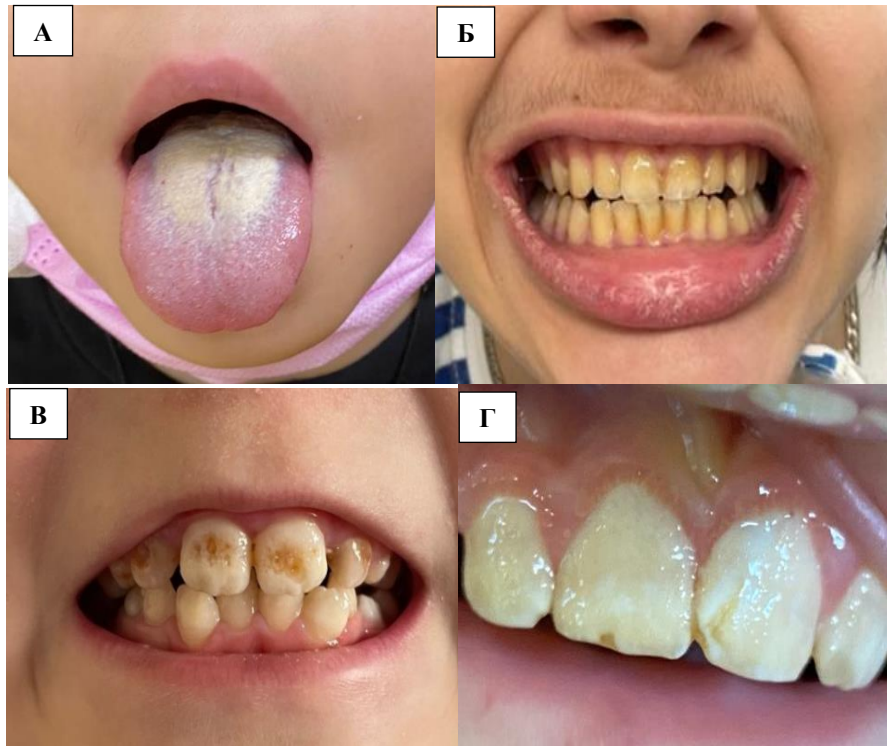


Рисунок 7 – Примеры патологических состояний, наиболее часто регистрируемых при ХБП у детей в терминальной стадии, получающих гемодиализ: А – налет на спинке языка у ребенка 10 лет; Б – изменение цвета зубов, сухость и шелушение губ, ангулярный хейлит у ребенка 15 лет; В – сухость губ, системная гипоплазия эмали у ребенка 9 лет; Г – флюороз зубов, гиперплазия десны у ребенка 10 лет

Таблица 7 – 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, терминальная стадия, гемодиализ (n=41)	Группа 3 ХБП, через 1 год после трансплантации почек (n=40)	Группа 4 без болезни почек (n=60)	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
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*
PMA	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; p<sub>1</sub> – значимость различий между группами 1 и 4, p<sub>2</sub> – значимость различий между группами 2 и 4, p<sub>3</sub> – значимость различий между группами 3 и 4, \* – статистически значимые различия

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

При оценке тяжести и распространенности воспалительных изменений в пародонте с помощью пародонтального индекса воспаления РМА выявлены следующие закономерности. У детей 2-й и 3-й 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 самые худшие 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.

Анализ значений индекса GI 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],  $p < 0,001$ ).

При оценке пародонтального индекса Рассела у всех обследованных детей отмечалась легкая и средняя степень патологии пародонта. Наиболее высокие значения индекса, в 8–8,33 раза выше, чем в группе контроля, было выявлено 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 было равно 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, в которых составили 1,0 [0,7; 1,3] и 0,3 [0,2; 0,6], соответственно,  $p = 0,019$ .

Степень изменений, количественно выраженных величинами установленных стоматологических индексов, у детей с ХБП происходила одинаково в разных возрастных категориях и проявлялась в наибольшей степени на терминальных стадиях развития патологического процесса (Рисунок 8).

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. Данные, полученные при исследовании рН ротовой жидкости у обследованных детей, представлены в Таблице 8.



Рисунок 8 – Неудовлетворительная гигиена и хронический гингивит у ребенка 9 лет с терминальной стадией ХБП, получавшего заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа

Таблица 8 – 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
<b>Возрастная группа 7–12 лет</b>					
	<b>n<sub>1</sub>=120</b>	<b>n<sub>1</sub>=29</b>	<b>n<sub>1</sub>=20</b>	<b>n<sub>1</sub>=28</b>	
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%)	
<b>Возрастная группа 13–18 лет</b>					
	<b>n<sub>2</sub>=85</b>	<b>n<sub>2</sub>=12</b>	<b>n<sub>2</sub>=20</b>	<b>n<sub>2</sub>=32</b>	
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: n<sub>1</sub> – число детей в группе 7–12 лет; n<sub>2</sub> – число детей в группе 13–18 лет; p – значимость различий между группами; \* – статистически значимые различия

Как следует из Таблицы 8, 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.

### **Антропометрический анализ**

По данным антропометрического анализа среди детей 7–9 лет, 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 в группе после трансплантации почки (-2,5 [-3,0; -1,0] и -1,0 [-3,0; 0,0]), ( $p=0,022$ ).

По данным статистического анализа, проведенного с использованием индекса Коркхауза, у детей 10–18 лет было выявлено 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]).

Значения индекса Пона в премолярной области показали значительное сужение как нижней, так и верхней челюстей 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 ( $p<0,001$ ).

Значения индекса Пона в молярной области продемонстрировали наибольшее трансверзальное сужение в данной области 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]).

### **Лучевые методы исследования**

Результаты анализа боковых цефалогрмм у пациентов в возрасте 7–12 лет продемонстрировали следующие показатели: A1-PNS был меньшим 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),  $p<0,05$ . Снижение значения показателя Go-Gn наблюдалось 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),  $p<0,001$ .

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,  $p>0,05$ .

Анализ угла Beta показал I скелетный класс в группе детей без патологии почек (29,0° [26,0; 30,0]), а в группах детей с ХБП 1–2 степени (25,0° [21,5; 29,0]) и после трансплантации почки (26,0° [21,5; 28,0]) наблюдалась тенденция к формированию II скелетный класс по Энгелю (дистального прикуса),  $p<0,05$ .

Анализ положения резцов на нижней челюсти показал значительную протрузию, как следствие компенсаторного фактора при формировании дистальной окклюзии 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]),  $p < 0,001$ .

Результаты анализа боковых цефалограмм у пациентов в возрасте 13–18 лет, продемонстрировали следующие показатели: A1-PNS был меньшим 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),  $p < 0,001$ . Показатель Go-Gn 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),  $p < 0,001$ . Средний размер основания черепа был 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),  $p < 0,05$ .

Результаты измерений угла Beta позволили установить, что у детей с ХБП 1–2 стадии и после трансплантации почек имеется большая тенденция к формированию дистальной окклюзии, в сравнении с детьми без патологии почек. 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 более частой встречаемости снижения вертикальной высоты прикуса среди пациентов данной группы детей.

Анализ положения резцов верхней челюсти у детей возрастом 13–18 лет, показал преимущественно нормальное их положение ( $110^\circ$ – $115^\circ$ ) у значительной части детей во всех группах. На нижней челюсти, несмотря на статистическую значимость различий между группами детей с ХБП 1–2 стадии и детей после трансплантации с группой детей без патологии почек ( $p = 0,011$  и  $p = 0,035$ , соответственно), значения положения угла наклона нижних резцов находились в пределах нормы ( $90^\circ$ – $95^\circ$ ).

Анализ плотности костной ткани челюстей в исследуемых группах детей по данным компьютерной томографии (денситометрическая шкала Хаунсфилда) показал статистически значимое снижение плотности в переднем и заднем отделах нижней челюсти в группе детей с ХБП после трансплантации почки в 1,79 и 2,13 раза (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. Аналогичная картина наблюдалась 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.

Ультрасонографическое исследование ВНЧС у детей с ХБП выявило, что размер переднего отдела диска ВНЧС 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 диска 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) в группах 1 и 3 детей с терминальной стадией ХБП (0,43 [0,400; 0,470] и 0,35 [0,230, 0,450] мм) в сравнении с группой контроля.

Таким образом, по результатам проведенных исследований наличие изменений со стороны ЗЧС у детей с ХБП сомнений не вызывает. Остаются неясными вопросы о том, в какой степени между ХБП и болезнями пародонта (как наиболее частой сопутствующей патологией) отмечается взаимосвязь и в какой степени наличие этой взаимосвязи характеризуется установленными нами биомаркерами слюны и изменениями со стороны микробиома полости рта.

### **Анализ корреляционных связей**

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 9).

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 МСР-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 ОНІ-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 в ротовой жидкости и снижение уровня экспрессии данного цитокина в тканях ЗЧС, иммуносупрессивная терапия основного заболевания с применением стероидных и нестероидных противовоспалительных средств. Следствием этого было подавление активности



и миграции макрофагов в ротовую полость, что служило благоприятным фоном для прогрессирования хронического воспалительного процесса в пародонте.

Кроме того, установлена средняя положительная корреляция между повышением концентрации MMP-8 в слюне и всеми индексами: SBI ( $r = 0,589$ ,  $p < 0,01$ ), PMA ( $r = 0,578$ ,  $p < 0,01$ ), 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 ( $r = - 0,346$ ,  $p < 0,05$ ) с началом развития остеодистрофии.

Таблица 9 — Характеристика связей между маркерами воспаления в слюне детей с основными индексами гигиены и значениями плотности костной ткани

		ОНI-S	SBI	PMA	GI	Индекс Рассела	Плотность костной ткани			
							Нижняя челюсть		Верхняя челюсть	
							Передний отдел	Задний отдел	Передний отдел	Задний отдел
Маркеры в слюне	<b>IL-8</b>	-0,005	-0,113	-0,165	0,126	-0,013	0,004	-0,259	0,196	-0,255
	<b>IL-18</b>	0,213	0,203	0,170	0,365*	0,294	-0,076	-0,291	-0,130	-0,448**
	<b>MCP-1</b>	-0,800**	-0,686**	-0,681**	-0,723**	-0,712**	0,120	0,267	0,324*	0,282
	<b>VEGF</b>	-0,511**	-0,545**	-0,477**	-0,610**	-0,580**	0,275	0,290	0,548**	0,162
	<b>TGF-<math>\beta</math></b>	0,617**	0,619**	0,643**	0,685*	0,654**	-0,441**	-0,421**	-0,450**	-0,158
	<b>MMP-8</b>	0,619**	0,589**	0,578**	0,597**	0,596**	-0,211	-0,346*	-0,312	-0,092
	<b>OPG</b>	0,419*	0,395*	0,294	0,413*	0,337*	-0,261	-0,460**	-0,274	-0,088
	<b>IgA</b>	-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 ( $p < 0,01$ )

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.

Определена отрицательная корреляционная связь средней силы между понижением концентрации VEGF и всеми десневыми индексами и индексом гигиены полости рта.

Регистрирована средняя положительная корреляция между содержанием в слюне профибротического TGF- $\beta$  и основными индексами ЗЧС: SBI ( $r = 0,619$ ,  $p < 0,01$ ), ОНІ-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 ОНІ-S ( $r = 0,419$ ,  $p < 0,05$ ), десневым индексом GI ( $r = 0,413$ ,  $p < 0,05$ ), пародонтальным индексом Рассела ( $r = 0,337$ ,  $p < 0,05$ ). И 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 проявляется изменением плотности костной ткани передних и задних отделов нижней челюсти по данным КЛКТ. Таким образом, повышение уровня остеопротогерина в слюне могло свидетельствовать об остео-дистрофических изменениях костной ткани 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 представлена в Таблице 10.

Анализ взаимосвязей между отдельными видами микроорганизмов и содержанием различных биомаркеров в слюне выявил наличие слабой и средней силы корреляции между ними. Так снижение содержания МСР-1 в слюне имело параллелизм с повышением контаминации условно-патогенными стрептококками: *Streptococcus vestibularis* ( $r = - 0,340$ ,  $p < 0,05$ ), *Streptococcus parasangvinis* ( $r = - 0,347$ ,  $p < 0,05$ ), *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 10 – 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
<b>Streptococcus vestibularis</b>	-0,229	-0,218	-0,340*	-0,044	-0,176	-0,021	-0,015	-0,106
<b>Streptococcus parasangvinis</b>	-0,162	-0,146	-0,347*	-0,170	-0,029	-0,002	0,051	-0,272
<b>Streptococcus oralis</b>	-0,057	-0,101	-0,323*	-0,208	0,075	0,591**	-0,037	0,016
<b>Streptococcus salivarius</b>	-0,354*	-0,078	-0,304	-0,153	0,181	0,106	0,123	-0,157
<b>Streptococcus peroris</b>	0,151	0,571**	-0,138	-0,239	0,319	0,101	0,119	-0,182
<b>Neisseria flavescens</b>	-0,202	-0,013	-0,386*	-0,191	0,365*	0,274	0,014	-0,140
<b>Neisseria subflava</b>	-0,236	-0,064	-0,485**	-0,380*	0,270	0,546**	0,071	-0,167
<b>Neisseria mucosa</b>	0,005	0,094	-0,295	-0,249	0,366*	0,317	0,205	-0,089
<b>Veillonella dispar</b>	-0,001	-0,062	-0,254	-0,230	0,052	0,597**	-0,058	0,113
<b>Rothia mucilagenosa</b>	0,031	0,323*	-0,348*	-0,391*	0,432**	0,290	-0,012	-0,166
<b>Rothia aeria</b>	0,303	0,349*	-0,237	-0,352*	0,479**	0,056	0,602**	-0,223
<b>Haemophilus parainfluenzae</b>	0,099	0,263	-0,237	-0,214	0,189	0,056	0,381*	-0,188
<b>Comamonos testosteroni</b>	-0,129	-0,066	-0,190	-0,083	0,185	0,431**	-0,029	0,065
<b>Staphylococcus epidermidis</b>	0,138	0,265	-0,187	-0,323*	0,314	0,057	0,257	-0,247
<b>Klebsiella pneumoniae</b>	0,238	0,393*	-0,157	-0,223	0,449**	0,056	0,595**	-0,176
<b>Bacillus amyloliquefaciens</b>	0,193	0,408*	-0,135	-0,278	0,326*	0,022	0,409*	-0,185
<b>Stenotrophomonas maltophilian</b>	0,367*	0,457**	-0,173	-0,396*	0,406*	0,080	0,514**	-0,241
<b>Porphyromonas gingivalis</b>	0,131	0,411*	-0,112	-0,123	0,307	0,094	0,213	-0,120
<b>Tannerella forsythia</b>	0,481**	0,629**	-0,195	-0,461**	0,580**	0,108	0,668**	-0,233
<b>Treponema denticola</b>	0,201	0,137	-0,107	-0,188	0,319	-0,016	0,616**	-0,125
<b>Prevotella intermedia</b>	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 условно патогенных, 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 11).

Таблица 11 – Характеристика связей между основными индексами гигиены полости рта и показателями плотности костной ткани детей с микробиотой полости рта

	ОHI-S	SBI	PMA	GI	Индекс Рассела	Плотность костной ткани			
						Нижняя челюсть		Верхняя челюсть	
						Передний отдел	Задний отдел	Передний отдел	Задний отдел
<b>Streptococcus vestibularis</b>	0,286*	0,237	0,153	-0,030	-0,030	0,114	0,113	-0,040	0,038
<b>Streptococcus parasangvinis</b>	0,312*	0,313*	0,216	0,101	0,135	0,102	0,058	-0,059	-0,136
<b>Streptococcus oralis</b>	0,287*	0,241	0,242	-0,039	-0,021	0,203	0,076	-0,087	0,192
<b>Streptococcus salivarius</b>	0,225	0,325**	0,224	-0,052	-0,107	0,030	-0,020	-0,202	-0,013
<b>Streptococcus mitis</b>	0,248	0,283*	0,199	0,130	0,101	-0,036	-0,097	-0,226	-0,224
<b>Streptococcus cristatus</b>	0,180	0,131	0,118	0,291*	0,297*	–	–	–	–
<b>Streptococcus peroris</b>	0,158	0,161	0,159	0,311*	0,302*	-0,289*	-0,337*	-0,167	-0,319*
<b>Neisseria flavescens</b>	0,360**	0,291*	0,297*	-0,074	-0,102	-0,033	-0,013	0,024	0,141
<b>Neisseria subflava</b>	0,515**	0,561**	0,447**	0,248	0,210	0,214	0,106	-0,162	0,200
<b>Neisseria mucosa</b>	0,281*	0,266*	0,220	0,071	0,030	0,187	0,083	-0,150	0,229
<b>Neisseria elongata</b>	0,225	0,195	0,215	0,396**	0,435**	–	–	–	–
<b>Neisseria macacae</b>	0,158	0,195	0,190	0,246	0,294*	0,090	0,023	-0,003	0,041

Продолжение Таблицы 11

	ОИ- S	SBI	PMA	GI	Индекс Рассела	Плотность костной ткани			
						Нижняя челюсть		Верхняя челюсть	
						Передний отдел	Задний отдел	Передний отдел	Задний отдел
<b>Veillonella dispar</b>	0,233	0,154	0,210	-0,003	0,013	0,292*	0,114	-0,096	0,108
<b>Actinomyces odontolyticus</b>	0,323*	0,309*	0,377**	0,328**	0,326**	-0,003	-0,056	-0,042	-0,095
<b>Actinomyces graevenitzii</b>	0,190	0,162	0,257*	-0,081	-0,085	0,090	-0,006	0,016	-0,084
<b>Actinomyces naeslundii</b>	0,163	0,136	0,254*	-0,075	-0,086	0,078	-0,043	-0,033	-0,085
<b>Rothia mucilagenosa</b>	0,475**	0,466**	0,459**	0,443**	0,416**	-0,198	-0,195	-0,120	-0,338*
<b>Rothia dentocariosa</b>	0,318*	0,260*	0,307*	0,285*	0,292*	0,156	0,144	-0,118	0,001
<b>Rothia aeria</b>	0,304*	0,270*	0,282*	0,521**	0,552**	-0,099	-0,238	-0,127	-0,137
<b>Haemophilus parainfluenzae</b>	0,219	0,309*	0,260*	0,268*	0,296*	-0,147	-0,196	-0,077	-0,227
<b>Staphylococcus epidermidis</b>	0,252*	0,354**	0,348**	0,448**	0,463**	-0,043	-0,021	-0,068	-0,040
<b>Bacillus amylo- liquefaciens</b>	0,116	0,154	0,131	0,227	0,232	-0,264	-0,362**	-0,099	-0,399**
<b>Stenotropho- monas maltophilian</b>	0,088	0,142	0,100	0,206	0,210	-0,282*	-0,421**	-0,162	-0,457**
<b>Porphyromonas gingivalis</b>	0,203	0,157	0,129	0,346**	0,354**	-0,137	-0,153	-0,135	0,019
<b>Tannerella forsythia</b>	0,428**	0,439**	0,377**	0,849**	0,846**	-0,366**	-0,549**	-0,212	-0,400**
<b>Treponema denticola</b>	0,137	0,141	0,184	0,365**	0,388**	-0,089	-0,201	-0,003	-0,137
<b>Prevotella intermedia</b>	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 условно патогенных стрептококков (*Streptococcus cristatus*, *Streptococcus peroris*), нейсерий (*Neisseria flavescens*, *Neisseria subflava*, *Neisseria mucosa*, *Neisseria elongate*), внутрибольничных (*Actinomyces*

odontolyticus, Rothia mucilagenosa, Rothia dentocariosa, Rothia aeria, Haemophilus parainfluenzae, Staphylococcus epidermidis) и пародонтопатогенных (Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia, Treponema denticola, Prevotella intermedia) штаммов и неудовлетворительной гигиеной ротовой полости по индексу ОНI-S, воспалением десны по индексам Рассела, РМА, 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 ЗЧС у детей с ХБП. Очевидно, что ключевым звеном заболеваний ЗЧС является персистенция хронического воспалительного процесса в ротовой полости, поддерживаемая контаминацией условно патогенными, 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.

Все это в полной мере подтверждает гипотезу о возможности ассоциации между ХБП и заболеваниями ЗЧС, в развитии которой определенная роль может принадлежать микробиому полости рта.

### **Особенности комплексного подхода к профилактике и лечению стоматологических заболеваний у детей с тяжелой патологией почек**

Комплекс лечебно-профилактических мероприятий у детей с врожденной и приобретенной патологией почек и ХБП 1–2 степени, получающих медикаментозное лечение, должен включать: (1) санацию полости рта; (2) профессиональную гигиену с удалением мягкого налета и зубного камня, полированием поверхности имеющихся реставраций; (3) для предотвращения скопления налета в последующем индивидуальный подбор средств гигиены (исключая средства гигиены содержащие фториды); (4) обучение гигиене полости рта, проведение процедуры контролируемой чистки зубов; (5) диспансерное наблюдение 1 раз в 3 месяца; раннее ортодонтическое лечение для снижения инвазивности ортодонтического лечения в последующем; (6) при проведении ортодонтического лечения, особенно несъемной техникой, рекомендуется использование в качестве дополнительного средства гигиены очищающих пенки для полости рта и использование пастилок, OptiKids Immunoprotect для нормализации

микробиоценоза полости рта. Данные пастилки содержат в своем составе молозиво, 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. При этом специального стоматологического лечения не требуется.

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 назначении и оценке эффективности лечебно-профилактических мероприятий рекомендовано использовать следующий набор биомаркеров ХБП в слюне: гомоцистеина  $> 1,7$  мкмоль/л, эритропоэтина  $< 4,5$  мМЕ/мл, MCP-1  $< 40,5$  пг/мл, ИЛ-18  $< 3$  пг/мл, ИЛ-8  $< 18$  пг/мл,  $870$  пг/мл  $> \text{TGF}\beta > 240$  пг/мл, MMP-8  $> 13$  нг/мл; а также наличие пародонтопатогенных бактерий вида *Tannerella forsythia*, и одного или нескольких из следующих видов микроорганизмов: *Actinomyces odontolyticus*, *Rothia dentocariosa*, *Rothia aerea*, *Staphylococcus epidermidis*. Комплекс лечебно-профилактических мероприятий у детей с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа, должен включать: (1) мероприятия, направленные на повышение мотивации у детей к улучшению гигиены полости рта, такие как санитарно-просветительская работа с использованием дистанционных технологий и телемедицины; (2) индивидуальный подбор средств гигиены, исключая средства гигиены содержащие фториды, включение очищающих пенки для полости рта; (3) использование пастилок иммунопротекторов для нормализации микробиоценоза полости рта и повышения местного иммунитета; (4) использование геля, предназначенного 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, для снижения сухости полости рта; (5) использование бальзама для губ или гигиенической помады для снижения сухости губ.

У детей после перенесенной трансплантации почки отмечается уменьшение проявлений 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 назначении и оценке эффективности таких мероприятий следует ориентироваться на следующий набор биомаркеров слюны: уровень MCP-1  $< 40,5$  пг/мл, ИЛ-18  $> 9$  пг/мл, ИЛ-8  $> 27$  пг/мл,  $\text{TGF}\beta > 870$  пг/мл, VEGF  $< 667$  пг/мл, MMP-8  $>$

13 нг/мл, содержание OPG > 10,8 нмоль/л. Среди представителей микробиома полости рта, как правило, регистрируют *Tannerella forsythia*, а также часто отмечают наличие *Streptococcus perosis*, *Bacillus amyloloquefaciens*, *Prevotella intermedius*. Учитывая постоянно проводимую иммуносупрессивную терапию в посттрансплантационный период, высока вероятность обнаружения грибов рода *Candida*. Комплекс лечебно-профилактических мероприятий у детей после перенесённой трансплантации почки, должен включать: (1) санацию полости рта; (2) профессиональную гигиену с удалением мягкого налета и зубного камня, полированием поверхности имеющихся реставраций, для предотвращения скопления налета в последующем; (3) индивидуальный подбор средств гигиены, исключая средства гигиены содержащие фториды; (4) обучение гигиене полости рта, проведение процедуры контролируемой чистки зубов; (5) периодическое использование пастилок иммунопротекторов.

Для нормализации микробиоценоза полости рта и повышения местного иммунитета в течение 3 месяцев диспансерное наблюдение, с перерывами в течение 1 месяца; (6) в 3 месяца; (7) при проведении ортодонтического лечения, особенно несъемной техникой, рекомендуется использование в качестве дополнительного средства гигиены очищающих пенек для полости рта.

Ввиду того, что пациенты с ХБП в терминальной стадии находятся на стационарном лечении, 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 ХБП гигиене полости рта и периодического контроля ее выполнения с использованием медицинской телекоммуникации между врачами-стоматологами детскими, нефрологами и пациентами с тяжелой ХБП.

Для выполнения периодического контроля с использованием медицинской телекоммуникации каждому ребенку в отделение стационара доставляется индивидуальный гигиенический набор. Далее проводились онлайн-уроки гигиены полости рта, соответствующие возрасту ребенка. 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. Через месяц от начала исследования проводили оценку достигнутого результата по уровню гигиены полости рта ребенка с помощью индикатора налета (Рисунок 9). При этом значения ОНІ-S в группе пациентов с терминальной стадией ХБП после обучения статистически значимо уменьшались в 2 раза, а после трансплантации почки – более, чем в 1,5 раза.





Рисунок 9 – Оценки уровня гигиены полости рта у ребенка 8 лет, получающего гемодиализ на терминальной стадии ХБП

Таким образом, медицинская телекоммуникация между детскими стоматологами, нефрологами и пациентами с тяжелым течением ХБП образовательной направленности значительно улучшает качество индивидуальной гигиены полости рта в условиях стационара.

Эффективность выполнения комплекса лечебных мероприятий у детей с тяжелым течением ХБП оценивалась путем сравнения стоматологических индексов до и после лечения (Рисунок 10).

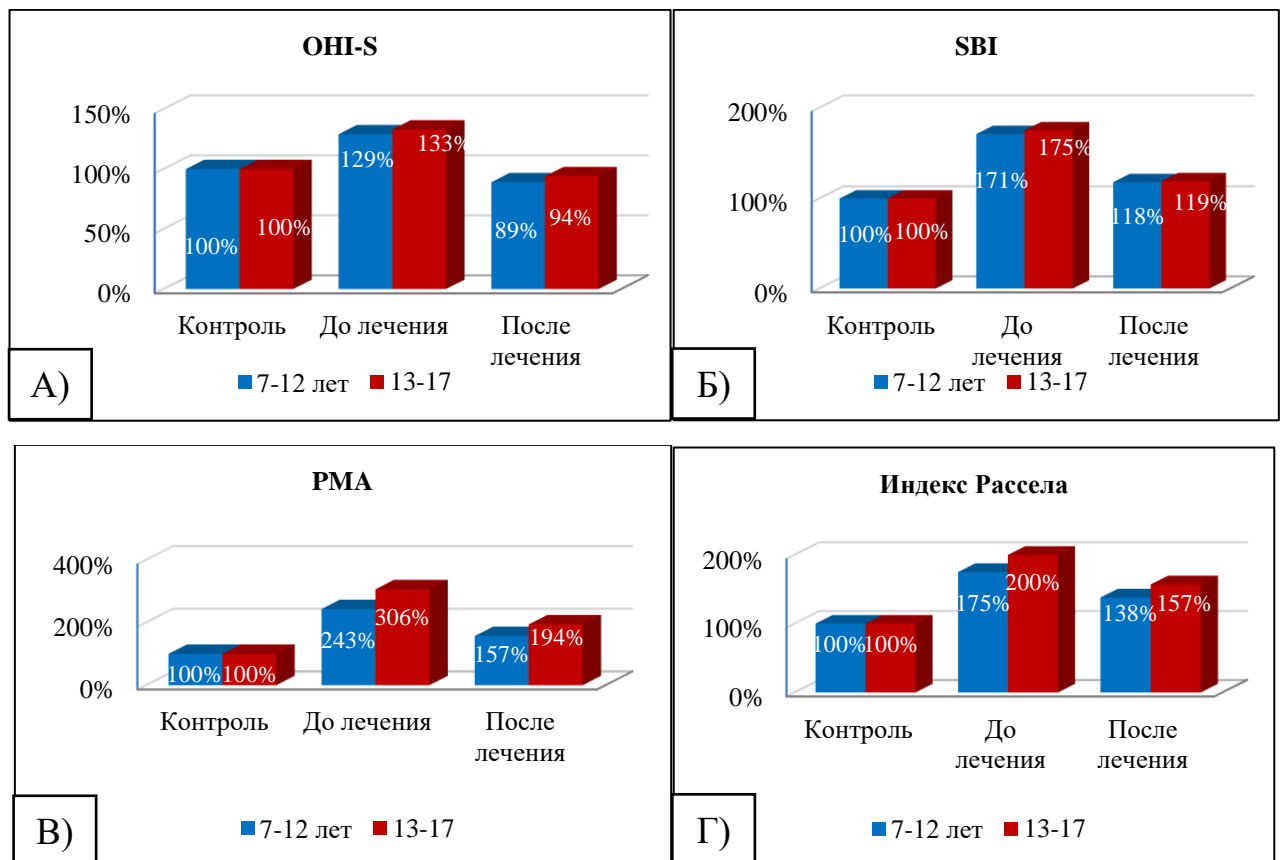


Рисунок 10 – Относительные отклонения от контроля стоматологических индексов до и после реализации программы оптимизированной стоматологической лечебной тактики при тяжелом течении ХБП: А) ОНI-S; Б) SBI; В) РМА; Г) Индекс Рассела

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.

Значение индекса SBI статистически 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 ( $p = 0,040$ ), 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 10) 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. Даже после проведения лечебно-профилактических мероприятий степень воспаления десны в возрастной группе детей 7–12 лет была статистически выше (в 1,57,  $p = 0,021$ ), 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 значимо выше, чем значение в группе контроля в 1,94 раза ( $p = 0,047$ ).

Пародонтальный индекс Рассела снизился после лечения в обеих возрастных группах детей, хотя при снижении и не достиг значений, сопоставимых с контрольными. До и после проведения комплекса лечебно-профилактических мероприятий у детей обеих возрастных групп была выявлена начальная и легкая степень патологии пародонта.

Оценка микробиоты полости рта после проведения саногенетической терапии показала, что после окончания лечебных мероприятий у детей, находящихся на гемодиализе, имеется статистически уменьшение частоты обнаружения в полости рта *Candida albicans*.

В группе пациентов с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию в объёме гемодиализа, ортодонтическая помощь не предоставляется возможной в связи отягощенным общесоматическим статусом.

Оптимальным условием использования ортодонтических аппаратов для лечения в различные периоды формирования прикуса в рамках данного исследования у детей с ХБП 1–2 стадии: (1) при раннем сменном прикусе (6–9 лет) – несъемный расширяющий аппарат на верхнюю челюсть; (2) при позднем сменном прикусе (9–12 лет) – комбинированные, функциональные аппараты в условиях кооперации со смежными специалистами (остеопат, отоларинголог, невролог и т. д.); (3) при формирующемся постоянном прикусе (12–18 лет) – несъемная брекет-система.

У пациентов после трансплантации почки, получающих иммуносупрессивную терапию, любые ортодонтические конструкции являются дополнительными ретенционными пунктами бактериальной колонизации. В качестве дополнительного средства гигиены во время ортодонтического лечения у детей с ХБП рекомендуется использование очищающих пенок для полости рта и использование пастилок иммунопротекторов для повышения местного иммунитета полости рта. Необходимо учитывать, что прием современных препаратов для иммуносупрессивной терапии нарушает баланс динамического взаимодействия между формирующими кость остеобластами и разрушающую кость остеокластами в виде преобладания последних, что неминуемо увеличивает срок костного ремоделирования. Ортодонтическая реабилитация в данной группе соответствует протоколу лечения пациентов с генерализованной атрофией костной ткани.

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 остео дистрофии и уровнем ММР-8, что даст возможность принять решение о начале ортодонтического лечения (Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2021617336 от 13.05.2021 г.: Программа помощи принятия решения, применяемая у пациентов, страдающих ХПН).

В результате выполнения всех задач исследования экспериментально доказана взаимосвязь между хроническим поражением почек и нарушениями ЗЧС, особенно в период ее становления; клинически разработана эффективная диагностическая система для определения степени патологических сдвигов при сочетании ХБП и стоматологического статуса со всеми присущими ему особенностями, созданы и обоснованы дифференцированные подходы к оказанию стоматологической помощи детям с ХБП в соответствии со стадией патологического процесса и его исходами.

### **Методы статистического анализа**

Для статистической обработки полученных результатов общепринятых статистических методов (расчет средних арифметических величин, расчет среднего квадратичного отклонения, расчет ошибки репрезентативности для каждого параметра, сравнение средних величин по критерию U-Mann – Whitney и T-Wilcoxon с достоверностью различий при  $(p < 0,05)$  с помощью программного пакета EXEL.lnk (Microsoft).

## ВЫВОДЫ

1. Особенности и выраженность структурных изменений ВНЧС и околоушных слюнных желез у крыс при хроническом повреждении почек в эксперименте ассоциируется с тяжестью морфологических изменений в паренхиме и сдвигов содержания биомаркеров воспаления (ИЛ-18) и хемокинов (MCP-1) в почечном гомогенате.
2. Для различных стадий ХБП у детей определяется свой комплекс изменений стандартных клинико-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 (ИЛ-8, ИЛ-18); хемотаксических (MCP-1), профибротических (TGF- $\beta$ ), ангиогенных (VEGF)), маркеров костного метаболизма (ММП-8 и остепрогерина) 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; ИЛ-18  $<3$  пг/мл; ИЛ-8  $<18$  пг/мл; TGF- $\beta$   $>240$  пг/мл; VEGF  $<927$  пг/мл; ММП-8  $>32$  нг/мл; OPG  $>10,8$  нмоль/л.
4. Для микробиома полости рта детей с ХБП терминальной стадии и патологией ЗЧС 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 ХБП терминальной стадии при разных способах медицинского пособия (гемодиализ, трансплантация почек) и патологии ЗЧС 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 височно-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 ЗЧС 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 (MMP-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, TGFβ, VEGF, MMP-8, OPG) 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 intermedicus*.

3. При оценке стоматологического статуса детей с ХБП следует учитывать наличие следующих проявлений патологии ЗЧС: 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, *Pedococcus 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 за кислению щелочного рН 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Морозова, Н.С.** 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. [Scopus]
2. Морозова, О.Л. 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. [Scopus]
3. Мамедов, А.А. Изменения зубочелюстной системы у детей с хронической болезнью почек / А.А. Мамедов, **Н.С. Морозова**, О.Л. Морозова, Е.А. Масликова // *Dental Forum.* – 2019. – № 4 (75). – С. 73.
4. **Морозова, Н.С.** Оптимизация подходов к лечению стоматологических заболеваний у детей с хроническим поражением почек, находящихся на гемодиализе / **Н.С. Морозова**, У.Ю. Чугаева, Ю.А. Козлитина, А.Г. Строганова, Л.А. Мазурина, К.О. Иванникова // **Вопросы практической педиатрии.** – 2020. – Т. 15. – № 2. – С. 63–67. [Scopus]
5. **Морозова, Н.С.** 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.
6. **Морозова, Н.С.** 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.
7. **Морозова, Н.С.** Изменения зубочелюстной системы у детей с хронической болезнью почек / **Н.С. Морозова** // *Институт стоматологии.* – 2021. – № 1 (90). – С. 91–93.
8. **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.
9. **Морозова, Н.С.** Ортодонтическая реабилитация пациента с хронической болезнью почек после трансплантации / **Н.С. Морозова**, А.А. Еловская, Т.В. Тимошенко, А.М. Потрясова, А.А. Мамедов // *Врач.* – 2021. – Т. 32. – № 10. – С. 50–53.
10. **Морозова, Н.С.** 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.
11. **Морозова, Н.С.** 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. [Scopus]
12. **Морозова, Н.С.** 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. [Scopus]

13. **Морозова Н.С.** Анализ плотности костной ткани при планировании ортодонтического лечения у детей после трансплантации почек // Тезисы XX Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием. Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66 – № 4. – С.265
14. **Морозова Н.С.,** Потрясова А.М., Еловская А.А., Кабиева Х.А., Быковская Т.В. Анализ распространенности скелетного компонента ассиметрии нижней челюсти (обзор) // **Институт стоматологии.** – 2021. – №1. – С. 76-77
15. **Morozova, N.S.** 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. [**Scopus**]

#### **ПАТЕНТЫ**

1. **Патент на изобретение № 2768462** С1, Российская Федерация, МПК А61С 13/00. Способ внесения лекарственных веществ на слизистую рта у пациентов, страдающих хронической болезнью почек / Гуськов А.В., **Морозова Н.С.,** Морозова О.Л., Захарова Н.Б., Кашафутдинов В.Б., Калиновский С.И., Родина Т.С., Кожевникова М.С. – 2021117459, заявл. 16.06.2021, **опубл. 24.03.2022, Бюл. № 9**
2. **Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2021617336,** Российская Федерация. Программа помощи принятия решений, применяемая у пациентов, страдающих хронической почечной недостаточностью / **Морозова Н.С.,** Потрясова А.М., Еловская А.А., Илясов В.В. – 2021616306, заявл. 21.04.2021, **опубл. 13.05.2021, Бюл. № 5**



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ВНЧС – височно-нижнечелюстной сустав

ВПП МВП – врожденные пороки развития мочевыводящих путей

ЗЧС – зубочелюстная система

ИАГ – интраабдоминальная гипертензия

ММП-8 – matrix metalloproteinase; матриксная металлопротеиназа

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ХБП – хроническая болезнь почек

IL-18 – interleukin 18; интерлейкин 18

IL-8 – interleukin 8; интерлейкин 8

MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1; моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1

NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin; липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов

OPG – osteoprotegerin; остеопротегерин

sIgA – secretory form immunoglobulin A; секреторный иммуноглобулин А

TGF- $\beta$  – transforming growth factor beta 1; трансформирующий фактор роста  $\beta$

VEGF – vascular endothelial growth factor; васкулоэндотелиальный фактор роста