

## **ОТЗЫВ**

### **официального оппонента**

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой стоматологии детского возраста учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» Шаковец Натальи Вячеславовны на диссертацию Морозовой Наталии Сергеевны на тему «Этиопатогенетическое обоснование новых принципов оказания стоматологической помощи детям с хронической болезнью почек», представленную к защите в Диссертационный Совет ДСУ 208.001.27 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.7 Стоматология, 3.3.3. Патологическая физиология.

#### **Актуальность избранной темы**

Хроническая болезнь почек (ХБП) занимает особое место среди хронических инфекционных болезней в связи со значительной распространенностью, ухудшением качества жизни, высокой смертностью, а в терминальной стадии (тХПН) – с необходимостью применения дорогостоящих методов заместительной терапии – диализа и трансплантации почки (М.Ю. Шведов и соавт., 2013; К. Brück и соавт., 2015).

Число пациентов, нуждающихся в проведении заместительной почечной терапии (ЗПТ), ежегодно возрастает, что представляет не только медицинскую, но и экономическую, и социальные проблемы. Все дети с тХПН являются инвалидами, затраты на их лечение весьма высоки. Несмотря на широкое применение гемодиализа, перитонеального диализа, трансплантации почки, смертность детей с тХПН в 41 раз выше, чем их сверстников в популяции (N. Chesnaue и соавт., 2014, 2017).

Трансплантация почки относится к методу выбора тХПН, поскольку позволяет значительно улучшить не только качество жизни, приближая его к уровню здоровых детей, но и выживаемость реципиентов. Стоимость лечения детей с функционирующим трансплантатом снижается в 2–2,5 раза в сравнении с диализом (L. Rees и соавт., 2012).

ХБП может проявляться разнообразными симптомами и синдромами. Максимальное увеличение длительности жизни пациента после развития терминальной стадии ХБП определяется не только возможностями диализной терапии, но и сохранностью общего физического и соматического состояния ребенка.

Развитие ХБП в детском возрасте приводит к белковоэнергетической недостаточности, анемии, задержке развития. Прогрессирование заболевания оказывает негативный эффект на линейный рост костей и нередко приводит к выраженной задержке конечного роста у пациентов.

Нарушенная азотовыделительная функция почек и повышенная альбуминурия всегда приводит к прогрессированию дистрофических процессов в органах и системах.

Рабочая группа KDIGO рекомендовала в 2006 году термин «минеральные и костные нарушения при ХБП (МКН-ХБП)» для описания системной патологии, включающей один или несколько диагностически значимых компонентов: нарушение метаболизма кальция, фосфора, паратиреоидного гормона, фактора роста фибробластов 23, витамина D с клиническими проявлениями патологии костной ткани (низкий рост, снижение минерализации костей и нарушение целостности кости) и экстраскелетной кальцификацией.

Ключевым фактором формирования и прогрессирования минеральных и костных нарушений при ХБП является развитие нефросклероза за счет снижения количества функционирующих нефронов. Результат этих изменений: снижение экскреции фосфора с мочой, повышение уровня фосфатемии и повышение продукции фактора роста фибробластов; снижение



синтеза активной формы витамина Д (кальцитриола), снижение концентрации кальция крови, повышение паратиреоидного гормона (ПТГ). Повышение уровня фосфора и снижение кальция крови – ключевые пусковые факторы изменения гомеостаза костной ткани при ХБП. Непрерывная стимуляция костного обмена на фоне гиперпаратиреоза ведет к нарушению моделирования структуры кости, нарушению ее прочности с последующим формированием деформаций и переломов.

Таким образом, данное заболевание приводит к нарушению формирования и функционирования ряда органов и тканей, в том числе в челюстно-лицевой области. У 55-60% пациентов на фоне нарушения формирования костной ткани происходит развитие дефектов эмали зубов в виде гипоплазии и дисколорита, патологического прикуса. Изменения водно-электролитного баланса организма приводят к изменению состава и свойств ротовой жидкости, ухудшению ее очищающих и противомикробных свойств, что, в свою очередь, обуславливает возникновение воспалительных и дистрофических изменений со стороны слизистой оболочки рта и тканей пародонта. Также ряд лекарственных препаратов (иммунодепрессанты, антигипертензивные средства из группы блокаторов кальциевых каналов), назначаемых данной категории пациентов, обладает побочным эффектом на ткани полости рта, приводя к развитию медикаментозно-индуцированной гиперплазии десны. Все это в значительной мере снижает качество жизни детей, страдающих хронической болезнью почек.

Очевидно, что для успешной курации детей, страдающих ХБП, необходим междисциплинарный подход врачей-нефрологов и врачей-стоматологов, начиная с самых ранних стадий развития заболевания, для повышения эффективности лечения и предотвращения развития осложнений как основного заболевания, так и поражения зубочелюстной системы детей.

В связи вышеизложенным диссертационная работа Н.С. Морозовой направлена на решение актуальной проблемы – разработки стратегии раннего выявления, лечения и профилактики стоматологических заболеваний у детей

с хронической болезнью почек путем экспериментального и клинико-лабораторного обоснования новых подходов к выбору лечебно-диагностической тактики.

### **Научная новизна полученных результатов**

При анализе результатов, полученных соискателем, а также положений, выносимых на защиту, следует подчеркнуть высокую степень их научной новизны, которую характеризует то, что впервые:

- в ходе эксперимента определены закономерности патологических изменений околоушных слюнных желез и височно-нижнечелюстного сустава в отдаленном периоде у крыс с хроническим повреждением почек после экспериментальной интраабдоминальной гипертензии;

- установлена взаимосвязь между морфологическими изменениями элементов зубочелюстной системы, повреждением почек при интраабдоминальной гипертензии различной степени и характером изменения биомаркеров воспаления в сыворотке крови крыс;

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

- установлена взаимосвязь между изменением биомаркеров в слюне и тяжестью воспалительных и невоспалительных изменений мягких и твердых тканей зубочелюстной системы, определяемых при углубленном стоматологическом обследовании пациентов с хронической болезнью почек;

- разработан новый персонализированный подход к оценке изменения структуры костной ткани и височно-нижнечелюстного сустава у детей с терминальной стадией хронической болезни почек на основе изменений



содержания биомаркеров ангиогенеза, фиброгенеза и костной дегенерации в слюне;

- 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).

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Основные положения, выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертации Н.С. Морозовой, базируются на достаточном числе экспериментальных и клинических исследований, что позволило ей получить достоверные результаты, которые легли в основу выводов и практических рекомендаций.

Объектом для реализации поставленных задач являются результаты экспериментального исследования характера и тяжести повреждения ЗЧС у 60 растущих животных с хроническим повреждением почек, индуцированном экспериментальной интраабдоминальной гипертензией в период новорожденности и результаты клинического исследования 346 детей с хронической болезнью почек в возрасте от 7 до 18 лет (286 детей с различной стадией ХБП и 60 практически здоровых лиц). Выборки пациентов достаточны, четко сформулированы критерии включения и исключения в группы исследования.

Предмет исследования – сыворотка крови, олоушные слюнные железы, височно-нижнечелюстной сустав, почки экспериментальных животных; кровь, слюна, твердые ткани зубов, ткани пародонта, уровень гигиены полости рта, костная ткань верхней и нижней челюстей, показатели ротовой жидкости, механизм и характер повреждения зубочелюстной системы при хронической болезни почек у детей.

Все исследования, выполненные соискателем, проведены в полном соответствии с техническим регламентом, заявленной целью, определенными задачами, материалами и методами диссертационной работы. Достоверность результатов основывается на современной статистической обработке материала с использованием критериев доказательной медицины.

Основные положения диссертации, заключение с выводами и рекомендациями по практическому использованию результатов логично вытекают из полученных данных выполненного исследования. Они достоверны, научно обоснованы и полностью отражены в материалах, опубликованных соискателем.

### **Значимость выводов и рекомендаций для науки и практики**

Научная значимость диссертационной работы Морозовой Наталии Сергеевны заключается в решении важной научной проблемы стоматологии детского возраста на современном этапе – разработки стратегии выявления, ведения и профилактики стоматологической патологии у пациентов с хронической болезнью почек, экспериментального и клинико-лабораторного обоснования новых подходов к выбору лечебно-диагностической тактики на основе комплексного анализа факторов риска, молекулярной диагностики и математического моделирования, при решении которой:

- доказано в эксперименте наличие морфологических воспалительных и невоспалительных изменений слюнных желез и височно-нижнечелюстного сустава у лабораторных крыс с хроническим повреждением почек, индуцированным интраабдоминальной гипертензией;

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

Практическая значимость диссертации заключается в возможности широкого использования полученных результатов в работе врачей-стоматологов детских и определяется тем, что:



- обоснован и апробирован комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты и интенсивности стоматологических заболеваний у детей в зависимости от стадии хронической болезни почек (патент на изобретение Российской Федерации №2768462 от 24.03.2022);

- разработана стратегия персонализированного подхода к проведению диагностических, лечебных и превентивных мероприятий поражения зубочелюстной системы у детей с различными стадиями хронической болезни почек;

- создан алгоритм выбора тактики на этапах лечения и диспансеризации детей с патологией зубочелюстной системы на фоне хронической болезни почек различной стадии с применением программы ЭВМ (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Программа помощи принятия решений, применяемая у пациентов, страдающих хронической почечной недостаточностью» №2021617336 от 13.05.2021).

Комплекс санитарно-просветительской работы в виде дистанционных технологий, телекоммуникации позволил повысить качество индивидуальной гигиены полости рта в условиях стационара, а также повысить мотивацию у детей и их родителей.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты диссертационного исследования доложены на 8 форумах специалистов в Российской Федерации и дальнем зарубежье, 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»;

Консультативной стоматологической поликлиники Университетской Клинической больницы № 1 имени С.Р. Миротворцева, г.Саратов. 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 ФГБОУ ВО Саратовского ГМУ им.В.И. Разумовского Минздрава России.

### **Содержание диссертации, ее завершенность, связь с публикациями автора**

Диссертационная работа Морозовой Наталии Сергеевны на тему «Этиопатогенетическое обоснование новых принципов оказания стоматологической помощи детям с хронической болезнью почек» соответствует паспорту специальности 3.1.7 Стоматология, 3.3.3. Патологическая физиология.

По теме представленной диссертационной работы опубликовано 15 научных печатных работ, в том числе 14 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук ; 1 статья, индексируемая в международной базе Scopus; 2 патента на изобретения.

Диссертационная работа имеет традиционное построение и состоит из оглавления, перечня сокращений и условных обозначений, введения; общей характеристики работы; главы обзора литературы; главы, характеризующей виды, объекты и методы исследования; 4 глав, посвященных результатам собственных исследований, главы обсуждения полученных результатов и заключения, выводов и рекомендации по практическому использованию результатов диссертационного исследования; списка использованных



источников специальной литературы (361 источник: 51 – на русском языке, 310 – на иностранных языках); приложения, включающего карту для оценки стоматологического статуса детей и заявленные в работе соискателем 2 патента Российской Федерации на изобретения. Диссертация изложена на 317 страницах машинописного текста, иллюстрирована 50 таблицами и 53 рисунками. При написании диссертационной работы использованы современные источники литературы, соответствующие теме проведенного исследования.

**Во введении** логично и последовательно отражена актуальность исследования. Цель сформулирована четко и конкретно. Задачи, поставленные автором, соответствуют цели исследования; отражена научная новизна, а также теоретическая и практическая значимость работы. Сформулированы 5 положений, выносимых на защиту.

**В главе «Обзор литературы»** представлены современные взгляды на этиопатогенез развития хронической болезни почки. Приведены данные, доказывающие взаимосвязь характера течения острого повреждения почки с переходом в хроническую болезнь, обозначена роль генетических факторов. Автор представил детальный анализ системных нарушений в организме, вызванных ХБП, а также факторы риска формирования патологии зубочелюстной системы при заболеваниях почек.

Большое внимание в главе отводится анализу публикаций о возможности использования молекулярных маркеров для диагностики начальных этапов формирования ОПШ и ХБП. Автором приведены сравнительные данные по этой проблеме отечественных и зарубежных исследователей, а также дана их критическая оценка.

Особый акцент в главе сделан на анализ литературы, посвященной факторам риска развития и патогенезу патологии зубочелюстной системы у детей с хронической болезнью почек. Представлен детальный анализ наиболее частых нарушений, методов их профилактики и лечения, особенностей

применения лекарственных препаратов у детей с хронической болезнью почек.

Из проведенного автором анализа литературы логично вытекает заключение о необходимости проведения собственных исследований по данной проблеме.

**В главе «Материалы и методы»** представлены экспериментальный и клинический этапы. Дизайн исследования для каждого из этапов построен четко, логично, по принципам доказательной медицины.

В ходе экспериментального исследования проведено моделирование интраабдоминальной гипертензии у новорожденных крыс, разделенных на три группы по 20 особей в каждой, у которых изучали характер и тяжесть повреждения зубочелюстной системы в отдаленном периоде.

На клиническом этапе исследования у 346 детей с хронической болезнью почек на основе патофизиологического анализа стандартного комплекса стоматологического исследования, молекулярных маркеров слюны и математического моделирования определяли выбор лечебно-диагностической тактики при нарушениях зубочелюстной системы. Приведены принципы формирования групп пациентов, порядок и объем выполняемых им исследований, методов статистической обработки полученных результатов. Используемые автором методы современные, информативны, позволяют решить поставленные задачи.

**В третьей главе «Отдаленные изменения зубочелюстной системы крыс при хроническом повреждении почек в эксперименте»** представлены результаты экспериментального этапа исследования. В ходе эксперимента получены данные, доказывающие возникновение изменений в зубочелюстной системе крыс при хроническом повреждении почек. На основании результатов морфологических исследований околоушных слюнных желез и височно-нижнечелюстного сустава у животных автором получены убедительные доказательства взаимосвязи тяжести повреждения данных структур и тяжести повреждения почек при различной степени экспериментальной



интраабдоминальной гипертензии, смоделированной в период новорожденности.

**В четвертой главе «Клинико-лабораторная характеристика хронической болезни почек различной степени тяжести и исходов у детей с позиции ассоциации»** автором описаны и проанализированы результаты комплекса обследования, включавшего стандартные клинико-лабораторные исследования, такие как клинические и инструментальные стоматологические исследования, изучение микробиологического состава слюны и лабораторное определение биомаркеров слюны у детей, принадлежащих к различным клиническим группам. Наиболее неблагоприятная ситуация выявлена у детей, находящихся на диализе, и перенесших трансплантацию почки.

**Пятая глава «Особенности стоматологического статуса детей с хронической болезнью почек различной степени тяжести и исходов»** посвящена описанию стоматологического статуса детей с хронической болезнью почек, результатов антропометрических и лучевых методов исследования и сравнительному анализу выявленной патологии по отношению к относительно здоровым детям. Также автором проведен анализ взаимосвязи между развитием хронической болезни почек и сопутствующей ей стоматологической патологии.

**В шестой главе «Апробация эффективности организационных мероприятий по внедрению современных методов лечения и профилактики стоматологических заболеваний, ассоциированных с хронической болезнью почек»** диссертантом на основании полученных при стоматологическом обследовании данных предложены и логично обоснованы комплексы лечебно-профилактических мероприятий для детей, имеющих разную степень ХБП, а также проведена оценка эффективности применения данных комплексов в ближайшие и отдаленные сроки. Особое внимание уделено организации и порядку проведения ортодонтической помощи детям с терминальной стадией хронической болезни почек и после трансплантации почки.

**В главе «Заключение»** автором обобщены полученные в исследовании результаты, выявлены наиболее значимые из них для диагностики и лечения детей с ХБП, проведен критический сравнительный анализ с результатами других авторов, позволяющий оценить эффективность предложенных мер и разработанных дифференцированных комплексов. Обоснованность сделанных заключений не вызывает сомнений.

**Выводы** логично вытекают из поставленных задач. Они достоверны, научно обоснованы и полностью отражены в материалах, опубликованных соискателем.

**Практические рекомендации** позволяют эффективно использовать в своей практике врачам-стоматологам детским, врачам-ортодонтам и нефрологам разработанные диссертантом методы диагностики и лечения детей с хронической болезнью почки на различной стадии заболевания.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат в полной мере соответствует содержанию диссертационной работы, точно отражает основные положения, основные результаты, выводы и практические рекомендации выполненного исследования.

#### **Достоинства и недостатка в содержании и оформлении диссертации**

В оппонируемой работе имеются отдельные опечатки, стилистически неудачные выражения, что это не снижает высокой научно-практической значимости представленной диссертационной работы и не отражается на ее положительной оценке.

При ознакомлении с текстом диссертации появились следующие замечания:

1) на с.91 указано, что «тяжесть и распространенность воспалительных изменений в пародонте количественно определялись с помощью папиллярно-



маргинально-альвеолярного индекса (PMA) (Schour J., Massler M. в модификации С. Parma, 1960). Однако в оригинале название данного индекса звучит как «index of interdental papilla, the marginal and attached portions of the gingiva», т.е. «индекс межзубного сосочка, маргинальной и прикрепленной десны»;

2) в подглаве 1.2.3. неоднократно упоминается слово «фтор», что некорректно с химической точки зрения, так как в природе фтор встречается крайне редко и речь идет о его соединениях – фторидах.

### **Заключение**

На основании анализа диссертации, автореферата, публикаций соискателя, считаю возможным заключить, что диссертационная работа Морозовой Наталии Сергеевны на тему «Этиопатогенетическое обоснование новых принципов оказания стоматологической помощи детям с хронической болезнью почек» выполнена на высоком научно-методическом уровне с привлечением современных, соответствующих поставленной цели и определенным задачам методов исследования и статистической обработки полученных данных, является законченным самостоятельным исследованием, решающим важную прикладную проблему разработки стратегии выявления, ведения и профилактики стоматологической патологии у детей с хронической болезнью почек, экспериментального и клинико-лабораторного обоснования новых подходов к выбору лечебно-диагностической тактики на основе комплексного анализа факторов риска, молекулярной диагностики и математического моделирования.

По своей актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости диссертационная работа является крупным достижением в области стоматологии, соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет

имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Морозова Наталия Сергеевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.7 Стоматология, 3.3.3. Патологическая физиология.

**Официальный оппонент,**

доктор медицинских наук (14.00.21- Стоматология),

профессор, заведующий

кафедрой стоматологии детского возраста

учреждения образования «Белорусский

государственный медицинский университет»

Н.В. Шаковец

220012 г. Минск, пр. Независимости 95А, кв.13А

Тел. +375 (29) 655-05-21

e-mail: n.shakavets@gmail.com

Подпись профессора Шаковец Н.В. заверяю.

Ученый секретарь совета

учреждения образования «Белорусский

государственный медицинский университет»



Т.М. Студеникина

25.08.2023г.