

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

На правах рукописи



Еловская Алина Алексеевна

**Патогенетическое обоснование ортодонтической стратегии у детей с
терминальной стадией хронической болезни почек**

3.1.7. Стоматология

3.3.3. Патологическая физиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

Морозова Наталия Сергеевна

доктор медицинских наук, профессор

Морозова Ольга Леонидовна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ИЗМЕНЕНИЯ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Хроническая болезнь почек у детей.....	13
1.2. Факторы риска развития зубочелюстных аномалий у детей с терминальной стадией хронической болезни почек	14
1.3. Ремоделирование костной ткани: клеточные механизмы, регуляция и диагностические маркеры	23
1.4. Механизм развития и клинические проявления зубочелюстных аномалий у детей с терминальной стадией хронической болезни почек, методы диагностики.....	28
1.5. Лечение и профилактика осложнений зубочелюстной патологии у детей с терминальной стадией хронической болезни почек.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1. Материалы и дизайн исследования	37
2.2. Методы клинического и дополнительного исследования	40
2.3. Методы лабораторного исследования.....	57
2.4. Статистический анализ	61
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК	62
3.1. Общая характеристика и принципы группировки детей с хронической болезнью почек.....	62
3.2. Внутриротовой статус детей с терминальной стадией хронической болезни почек	63
3.3. Ортодонтический статус детей с хронической болезнью почек.....	71
3.4. Результаты обследования височно-нижнечелюстного сустава.....	79

3.5. Нарушения структуры костной ткани челюстных костей по результатам конусно-лучевой компьютерной томографии.....	90
ГЛАВА 4. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ БИОМАРКЕРОВ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ДЕТЕЙ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК	96
4.1. Лабораторные показатели у детей с хронической болезнью почек.....	96
4.2. Лабораторные показатели минеральных костных нарушений при хронической болезни почек у детей в исследуемых группах.....	100
4.3. Анализ биомаркеров костного метаболизма.....	108
ГЛАВА 5. ИНДЕКС РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТИ ДЛЯ АЛГОРИТМА ПРИНЯТИЯ ОРТОДОНТИЧЕСКОЙ СТРАТЕГИИ	114
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	132
ВЫВОДЫ	142
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	143
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	146
ПРИЛОЖЕНИЕ А	164

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хроническая болезнь почек (ХБП) – это полиэтиологическое, медленно прогрессирующее (от 3 месяцев до нескольких лет) заболевание, сопровождающееся гибелью нефронов и нарушением функции почек [1]. Глобальная распространенность ХБП по последним эпидемиологическим данным составляет 13,4% [2], при этом детская заболеваемость достигает 15-74,7 случаев на миллион детского населения [3], демонстрируя тенденцию к росту. На сегодняшний день диагностика ХБП осуществляется лабораторными методами, включающими оценку скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по фильтрационным маркерам: сывороточному креатинину или цистатину С с применением специальных формул, а также анализ мочи на содержание альбумина или общего белка, либо их комбинацию [4].

Этиологические факторы ХБП у детей характеризуется преобладанием врожденной патологии: аномалии развития почек и мочевыводящих путей выявляются в 60% случаев, генетически обусловленные заболевания (цистиноз, оксалоз, наследственный нефрит, поликистоз) – в 20-30% случаев, а также гломерулярные поражения, включая гемолитико-уремический синдром, составляют менее 10% от всех случаев заболевания [5, 6].

Особенностью ХБП у детей является в отсутствии явной клинической симптоматики на ранних стадиях, что в совокупности со сложностями диагностики в педиатрической практике приводит к позднему выявлению заболевания [7, 8]. На терминальной стадии ХБП (тХБП) требуется проведение заместительной почечной терапии (ЗПТ) в объеме гемодиализа, или перитонеального диализа, или трансплантации почки. Данные методы лечения существенно влияют на качество жизни пациентов и сопряжены с риском развития различных осложнений [9].

Одной из наиболее значимых проблем является нарушение формирования зубочелюстной системы (ЗЧС) [10, 11]. Патология роста и развития челюстно-

лицевой области (ЧЛО) у детей с ХБП ассоциирована с задержкой соматического развития, гормональными и метаболическими нарушениями. Задержка прорезывания зубов, остеопороз, зубочелюстные аномалии (ЗЧА), изменения в височно-нижнечелюстном суставе (ВНЧС) и нарушение краниофациального роста выявляются более чем у 90% детей с ХБП [3, 12, 13]. Особую клиническую сложность представляют пациенты с тХБП, нуждающиеся в ортодонтическом лечении, поскольку именно у данной категории пациентов наиболее выражены морфофункциональные отклонения, требующие мультидисциплинарного подхода [14].

На сегодняшний день отсутствует единая ортодонтическая стратегия ведения таких пациентов. Не определены оптимальные сроки начала лечения, инструменты для оценки костного обмена и предикторы успеха лечения [15, 16]. Минеральные и костные нарушения (МКН-ХБП), сопровождающих тХБП, требуют глубокого осмысления и уточнения молекулярных механизмов костного ремоделирования, разработку диагностических методов и объективного мониторинга.

Одним из наиболее перспективных направлений является внедрение молекулярно-биологических методов диагностики с целью динамического контроля изменений в костной ткани на фоне системной патологии. Изучение механизмов костного ремоделирования при метаболических нарушениях, ассоциированных с ХБП, позволило выделить ряд биомаркеров, отражающих активность остеокластов и остеобластов. В частности, остеокальцин (ОС) и дезоксипиридинолин (DPD) являющиеся маркерами костеобразования и резорбции соответственно. Нарушения в их уровнях у детей с ХБП могут существенно влиять на ход ортодонтического лечения [17, 18].

Современные исследования всё чаще акцентируют внимание на возможности использования альтернативных биологических жидкостей, таких как ротовая (РЖ) и зубодесневая жидкость (ЗДЖ) для детекции биомаркеров [19, 20].

Несмотря на перспективность использования биомаркеров в клинической практике, проблема их специфичности и чувствительности в различных биологических средах остаётся недостаточно изученной. Для дальнейшего

совершенствования этих методов требуется проведение дополнительных исследований, направленных на валидацию биомаркеров и анализ их диагностической ценности у данной когорты пациентов. В свою очередь разработка диагностических алгоритмов ориентированных на мониторинг молекулярных маркеров позволит персонифицировать подход к ортодонтическому лечению детей с тХБП.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на наличие ряда публикаций, посвящённых общим аспектам стоматологического и ортодонтического ведения пациентов с ХБП, в литературе отсутствуют данные, отражающие особенности ремоделирования костной ткани челюстных костей у детей с тХБП. Также отсутствуют исследования, оценивающие влияние МКН-ХБП на ортодонтическое перемещение зубов. Особенно недостаточно освещен вопрос мониторинга процессов костного ремоделирования пациентов с тХБП с использованием не инвазивных методов исследования локальных биомаркеров — в частности, биомаркеров костного метаболизма в ЗДЖ и РЖ в динамике ортодонтического лечения. Это создаёт существенный пробел в научном обосновании индивидуализированной ортодонтической стратегии для данной категории пациентов.

Цель и задачи исследования

Цель исследования:

Оптимизировать выбор ортодонтической стратегии у детей с тХБП на основе патофизиологического и математического анализа изменений биомаркеров костного метаболизма и клинических проявлений патологии.

Задачи исследования:

1. Установить необходимость проведения ортодонтической коррекции у детей с тХБП с учетом распространенности зубочелюстных аномалий (ЗЧА) и

анализа положения височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) по данным конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ).

2. Определить информативность метода ультразвуковой диагностики (УЗИ) для выявления патологии височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) у детей с тХБП и без патологии почек.

3. Выявить особенности изменения содержания биомаркеров ремоделирования кости в различных биологических жидкостях и сопоставить с данными клинических проявлений и дополнительных методов исследования.

4. Разработать индекс ремоделирования кости и систему поддержки принятия врачебных решений с использованием искусственного интеллекта для оптимизации ортодонтической стратегии у детей с тХБП.

Научная новизна

Уточнены данные по ЗЧА у детей с тХБП, на основании фотометрического, антропометрического, инструментального и лучевого методов диагностики, и оценена необходимость и объем ортодонтической коррекции.

Впервые проведен сравнительный анализ структурных изменений ВНЧС по данным КЛКТ и УЗИ у детей с тХБП и без патологии почек.

Впервые проанализированы изменения биомаркеров ремоделирования кости в различных биологических жидкостях у пациентов с тХБП, установлены наиболее значимые показатели, коррелирующие с СКФ, плотностью костной ткани по данным КЛКТ.

Впервые патогенетически обоснованы принципы и методы оптимизации ортодонтической диагностики для пациентов с тХБП.

Разработан индекс костного ремоделирования (ИРК), послуживший основой для системы принятия врачебных решений по выбору оптимальной стратегии ортодонтической помощи.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявленная взаимосвязь между изменением содержания биомаркеров костного метаболизма, состоянием почечной функции по СКФ и рентгенологической плотностью костной ткани позволила дополнить представления о механизмах МКН-ХБП у детей с тХБП, что имеет большую теоретическую значимость. Установленные изменения биомаркеров дают возможность патогенетически обосновывать выбор персонализированной ортодонтической стратегии у пациентов с ХБП.

Применение УЗИ в качестве метода визуализации ВНЧС пациентам с ХБП обеспечивает идентификацию внутрисуставной патологии не инвазивным методом на ранних стадиях, а также позволяет объективизировать показания к проведению углубленной комплексной диагностики в рамках планирования ортодонтической реабилитации, что имеет высокую практическую значимость.

Применение индекса ремоделирования кости с высокой диагностической точностью обеспечивает выбор наиболее подходящего периода и метода ортодонтического лечения ЗЧА пациентов с ХБП, что значимо в клинической практике.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины. Тип исследования – проспективное многоцентровое одномоментное диагностическое исследование.

Объектом исследования явились 52 ребенка в возрасте от 9 до 17 лет, 32 пациента были с тХБП и ЗЧА, 20 детей без общесоматической патологии.

В работе были использованы клиничко-лабораторные, функциональные, рентгенологические, ультразвуковые и молекулярные методы исследования. Этапы исследования одобрены Локальным Этическим комитетом ФГАОУ ВО

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 04-25 от 20 февраля 2025 года).

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации, а также визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2018. Статистическая обработка клинического материала проводилась с помощью Prism 8.0.1 (GraphPad Software, США) и языка R 4.4.2 в программной среде R-Studio.

Диссертационная работа является прикладным научным исследованием, решающим задачи ортодонтической диагностики, совершенствования стратегии лечения зубочелюстных аномалий у пациентов с тХБП.

Личный вклад автора

Лично автором проведен анализ научных работ в отечественных и зарубежных источниках литературы по теме диссертации, составлен дизайн и текст исследовательской работы. В ходе написания работы изданы статьи по теме исследования, а также представлены основные результаты на отечественных и международных конференциях. Получен патент по разработанному индексу и разработана программа по принятию решения о тактике ортодонтического лечения для электронной вычислительной машины. Автором лично сформированы цель и задачи, основные положения, выносимые на защиту, выводы и проведен статистический анализ результатов на основе методов математического моделирования.

Положения, выносимые на защиту

1. При оценке ортодонтического статуса у детей с тХБП после трансплантации почки наиболее часто встречаются II скелетный класс и сужение верхней челюсти, верхнезаднее смещение суставной головки мышцелкового

отростка нижней челюсти по данным КЛКТ и вентральное смещение суставного диска по данным УЗИ, что требует коррекции.

2. Повышение содержания дезоксипиридинолина в моче и остеокальцина в зубодесневой жидкости отражают изменения костного метаболизма у детей с тХБП и коррелируют с рентгенологической оценкой плотности костной ткани и лабораторными данными минерально-костных нарушений.

3. Индекс ремоделирования кости (соотношение дезоксипиридинолина в моче к остеокальцину в зубодесневой жидкости) коррелирует с рентгенологической плотностью челюстных костей и результативен в принятии врачебного решения по выбору персонализированной ортодонтической стратегии.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют пункту 6 (разработка и обоснование новых клинико-технологических методов в ортодонтии и ортопедической стоматологии) паспорта специальности 3.1.7. Стоматология и 1 (исследование особенностей этиологических факторов, вызывающих развитие повреждения, и характера их воздействия на уровне клеток, органов и систем организма), 2 (изучение механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенных факторов, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний) и 6 (изучение механизмов, лежащих в основе различных исходов и осложнений болезни; анализ причин и механизмов развития неполного выздоровления и формирования хронического течения болезни) пунктам паспорта специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов и объективность выводов диссертационной работы обеспечивается применением в работе современных и общепринятых методов исследования, адекватного дизайна, соответствующего поставленным цели и задачам; использованием сертифицированных реактивов и оборудования; использованием соответствующих методов статистической обработки данных; обсуждением результатов исследования на международных и всероссийских научных конференциях; публикацией результатов исследования в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией и входящих в международные базы данных.

Результаты исследования доложены на XX Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (Москва, 2021); Научно-практической конференция «V съезд ортодонтос Московкой области» (Москва, 2022); XVI Научно-практической конференции «Стоматологическое здоровье ребенка» (Москва, 2022); 9th International congress of pathophysiology, 5th congress of physiological sciences of Serbia (Белград, Сербия, 2023); I Евразийском конгрессе по патологической патофизиологии (Москва, 2024); Sino-Russian International Stomatology Forum (Москва, 2024); Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы стоматологии» (Москва, 2025).

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 14 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, 3 иные публикации по

результатам исследования, 3 свидетельства о государственной регистрации, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них – 1 зарубежной конференции).

Внедрение результатов исследования

Основные диагностические мероприятия, которые были предложены автором, внедрены в работу отделения детской стоматологии и ортодонтии Клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и оценена их эффективность; результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре детской профилактической стоматологии и ортодонтии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплин профилактика стоматологических заболеваний и ортодонтия.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из 164 страниц и включает введение, 5 глав (обзор литературы; материал и методы исследования; особенности стоматологического статуса детей с терминальной стадией ХБП; патогенетический анализ биомаркеров костного метаболизма у детей с терминальной стадией ХБП, индекс ремоделирования кости для алгоритма принятия ортодонтической стратегии), заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, приложение. Текст иллюстрирован 22 таблицами, 55 рисунками и 1 схемой. Список литературы содержит 176 источников, из них 35 на русском и 141 на иностранных языках.

ГЛАВА 1. ИЗМЕНЕНИЯ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Хроническая болезнь почек у детей

Хроническая болезнь почек (ХБП), согласно клиническим рекомендациям (2024) – это персистирующее в течение трех месяцев или более поражение органа вследствие действия различных этиологических факторов, анатомической основой которого является процесс замещения нефронов соединительной тканью, приводящий к утрате функции [21].

Диагноз ХБП устанавливается при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определяемой с помощью маркеров фильтрации (сывороточный креатинин, цистатин С) ниже критического значения 60 мл/мин/1,73 м² или выявления признаков повреждения почечной ткани, определяемых по наличию альбуминурии. К другим критериям повреждения почек относятся изменения в клеточном осадке мочи, структурные аномалии по данным лучевых методов обследования и морфологические данные биопсии почек [22, 23, 24].

На сегодняшний день ХБП является серьезной проблемой здравоохранения во всем мире [25]. Эпидемиологические исследования показывают, что к 2040 году ХБП выйдет на пятое место среди основных причин смертности населения, демонстрируя значительный прирост по сравнению с другими нозологическими формами [24]. Распространенность данного заболевания среди взрослого населения составляет 8-18% [22], а в педиатрической практике – 18,5 – 58,3 случаев на 1 миллион детей [3]. Согласно данным Европейского педиатрического реестра, врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей и генетические заболевания являются ведущими этиологическими факторами ХБП у детей, обуславливая 40–60 и 20–30% выявленных случаев заболевания соответственно; гломерулонефрит вносит этиологический вклад менее чем в 10% случаев [5]. Врожденные аномалии

почек и мочевыводящих путей сопровождаются повреждением паренхимы почек, которое длительное время имеет минимум клинических и лабораторных проявлений до перехода в терминальную стадию [6].

Прогрессирующая потеря функции почек приводит к терминальной стадии ХБП (тХБП), которая требует проведение заместительной почечной терапии (ЗПТ) в объеме гемодиализа, или перитониального диализа, или трансплантации почки, что сопровождается снижением качества жизни и неблагоприятными исходами [24, 25]. Согласно доступной статистике, число пересадок органов детям в Российской Федерации составляет до 220-230 операций в год, большая часть из которых приходится на пересадку почки [26]. Гемодиализ и перитонеальный диализ у педиатрических пациентов с выраженной почечной недостаточностью являются временным решением, служащим мостом для последующей трансплантации почки. Выживаемость детей в возрасте старше 12 лет составляет 95% после трех лет начала диализа, в то время как выживаемость детей в возрасте до 4 лет составляет около 82% в течение одного года. Трансплантация почки увеличивает предполагаемую продолжительность жизни детей в 2-3 раза по сравнению с диализом, при этом десятилетняя выживаемость составляет 61% для больных и 70% для живых донорских почек [27, 28].

Таким образом ХБП является не только актуальной проблемой здравоохранения, но и значительной социально-экономической нагрузкой на общество, сопряженной с существенными экономическими затратами. Прогрессирование ХБП и развитие терминальной почечной недостаточности у детей раннего возраста связаны с высокой смертностью, в несколько десятков раз превышающей аналогичный показатель у взрослых пациентов [29].

1.2. Факторы риска развития зубочелюстных аномалий у детей с терминальной стадией хронической болезни почек

При ХБП у детей нарушаются многие физиологические процессы в организме, в том числе рост и развитие костной ткани у детей, что может приводить

к нарушениям формирования лицевого скелета [30]. Риск задержки роста тем выше, чем моложе ребенок с ХБП, а причины, которые приводят к изменению процессов роста у детей с тХБП, различны [3]. К ним относят: электролитный дисбаланс, метаболический ацидоз, анемия, минеральные и костные нарушения, воспалительные процессы, резистентность к гормону роста, а также различные комбинации этих состояний [3, 12, 13]. Все перечисленные нарушения оказывают выраженное негативное влияние на рост и развитие челюстно-лицевой области (ЧЛО), даже несмотря на проведение адекватной консервативной терапии основного заболевания и успешную трансплантацию почки.

Одной из причин нарушения роста у детей с тХБП является снижение уровня гормона роста, которое обусловлено рядом факторов, одним из которых является некомпенсированный ацидоз. Хотя механизмы его воздействия на гормон роста до конца не изучены, известно, что ацидоз снижает чувствительность организма к стимуляции секреции гормона роста, уменьшает экспрессию матричной РНК гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИПФР-1) [31, 32]. В свою очередь они играют ключевую роль, определяя регуляцию и рост организма, уровень общего метаболизма и функциональную активность органов и тканей. Оба гормона воздействуют на остеогенные клетки посредством связывания со специфическими рецепторами, что приводит к активации экспрессии генов, регулирующих клеточную дифференцировку и функциональную активность [33].

Дефицит гормона роста и ИПФР-1 оказывают выраженное влияние на развитие ЧЛО, особенно на зоны роста, происходящего посредством эндохондрального окостенения — такие как мышцелковый отросток нижней челюсти и основание черепа [34]. Исследование Yousef Al-Thomali и Tarek H. El-Bialy показало, что ХБП может неблагоприятно влиять на рост нижней челюсти, особенно в период активного роста в возрасте от 8 до 14 лет. В этой связи авторы провели исследование с применением рекомбинантного человеческого гормона роста, однако терапия не установила значительного улучшения в росте ЧЛО [35]. В то же время, работа M. Funatsu показала, что длительная заместительная терапия

гормоном роста способствует ускорению краниофациального роста, что положительно влияет на окклюзию и лицевой профиль [36].

Важно отметить, что у детей с задержкой соматического роста, обусловленной различными причинами – включая эндокринные заболевания, дефицит гормона роста, хромосомные аномалии или идиопатическую низкорослость — наблюдаются схожие краниофациальные особенности. Независимо от этиологии задержки роста, характерными чертами являются укорочение основания черепа, микрогнатия и/или ретрогнатия нижней челюсти, увеличение высоты нижней трети лица, увеличение гониального угла и, как следствие, снижение задней вертикальной высоты лица [12].

Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек (МХН-ХБП), согласно национальным рекомендациям (2015) – системное нарушение минерального и костного метаболизма, проявляющееся посредством одного или комбинацией следующих состояний: отклонениями в метаболизме фосфатов, фактора роста фибробластов 23 (FGF-23), кальция, паратиреоидного гормона (ПТГ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и Витамина Д; нарушениями костного метаболизма (почечная остеодистрофия); кальцификацией сосудов и/или мягких тканей [37].

По данным литературы МХН-ХБП у детей развиваются уже с 3 стадии заболевания [38], при этом частота встречаемости минеральных нарушений наблюдается у 70-90% пациентов с ХБП 3-5 стадии [39].

Гиперфосфатемия регистрируется у 17,4% пациентов на стадии 3б, гиперпаратиреоз — у 37,3% на стадии 3а и у 57,4% на стадии 3б. Дефицит Витамина Д отмечается у 73,9–78,9% детей на этих стадиях. Причинами нарушений на данной стадии являются снижение СКФ, задержка выведения фосфатов и дефицит Витамина Д [40].

На 4 стадии ХБП частота гиперфосфатемии составляет 23,7%, гиперпаратиреоза — 55,3%. Дефицит Витамина Д выявляется у 82,2% детей, активной формы Витамина Д — у 93%. Причинами являются выраженное снижение активности α 1-гидроксилазы, нарушающее образование кальцитриола, а

также нарастающая фосфатная нагрузка и компенсаторная гиперсекреция ПТГ [40].

У пациентов, находящихся на ЗПТ в объеме диализа, частота гиперфосфатемии составляет 41,2%, гиперпаратиреоза – 52,9% [40]. По данным международного регистра IPPN, у подростков на перитонеальном диализе частота гиперфосфатемии достигает 81%, тогда как у младенцев – только 6% [41]. Также установлено, что 15% пациентов на диализе имеют рентгенологические признаки МКН-ХБП: остеодистрофию – 9,4%, остеопению – 4,5%, деформации конечностей – 5%. Развитие нарушений обусловлено накоплением фосфатов, вымыванием кальция при диализе и вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ) [41].

Не менее часто МКН-ХБП наблюдается у детей, уже перенесших трансплантацию почки [42, 43]. В 11–56% случаев у детей развивается остеопороз [44]. Основные причины нарушений – иммуносупрессивная терапия, особенно глюкокортикостероиды (ГКС), подавляющие остеобластическую активность, а также посттрансплантационный гиперпаратиреоз [45, 46]. ГКС могут оказывать влияние на костное ремоделирование как напрямую, так и опосредованно. Прямое воздействие осуществляется через клетки костной ткани: остеобласты, остеокласты и остеоциты. На транскрипционном уровне ГКС подавляют остеопротегерин и индуцируют лиганд рецептор-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL), что приводит к снижению пролиферации и дифференциации остеобластов, усилению их апоптоза и активации остеокластогенеза. Кроме того, ГКС подавляют канонический Wnt/ β -катенин сигнальный путь, что приводит к снижению остеобластогенеза [47]. Опосредованное действие ГКС на костную ткань заключается в уменьшении кишечной абсорбции и увеличении почечной экскреции кальция, угнетении синтеза некоторых гормонов (гормона роста, эстрогена, андрогенов, Витамина Д) и усилении продукции ПТГ [48].

Патогенез МКН-ХБП представляет собой сложное взаимодействие между почками, клетками костной ткани и парацитовидными железами. По мере снижения СКФ и ухудшения функционирования почек развивается ряд патологических процессов, приводящих к нарушениям костной структуры,

внескелетным кальцификациям и неблагоприятным сердечно-сосудистым последствиям [49].

Первоначальный триггер этого процесса остается неясным и может варьироваться у разных пациентов. Современные исследования указывают на повышение уровня фосфатурического гормона FGF23 как на ранний биомаркер развития МКН-ХБП. На начальных стадиях ХБП у большинства пациентов уровень FGF23 увеличивается, в то время как концентрации сывороточного фосфата и ПТГ остаются в пределах нормы. По мере прогрессирования заболевания рост уровня FGF23 способствует усиленной экскреции фосфатов и снижению синтеза 1,25-дигидроксивитамина Д. Это приводит к уменьшению кишечной абсорбции кальция и фосфатов, тогда как повышение уровня ПТГ дополнительно стимулирует экскрецию фосфатов почками. Хотя ПТГ сам по себе увеличивает синтез 1,25-дигидроксивитамина Д, компенсируя его дефицит, высокий уровень FGF23 подавляет активность 1α -гидроксилазы в проксимальных канальцах и активирует 24-гидроксилазу, что в целом приводит к снижению уровня активного Витамина Д в крови [50].

Недостаток 1,25-дигидроксивитамина Д уменьшает всасывание кальция в кишечнике, что в сочетании с низким уровнем ионизированного кальция (Ca^{2+}) дополнительно стимулирует секрецию ПТГ, усиливая ВГПТ [50].

С прогрессированием заболевания увеличиваются уровни FGF23 и ПТГ, снижается концентрация 1,25-дигидроксивитамина Д, а костные и другие клетки приобретают резистентность к его действию вследствие накопления уремических токсинов. Длительная гиперпродукция ПТГ приводит к повышенной костной резорбции, деминерализации и ослаблению костной структуры. Эти процессы способствуют увеличению уровней кальция и фосфатов в крови, что наряду с нарушением их экскреции почками и сниженной костной минерализацией способствует мягкотканной и сосудистой кальцификации [51].

Нарушение костной минерализации, обусловленное уремическим воздействием на клетки костной ткани и снижением уровня 1,25-

дигидроксивитамина Д, дополнительно ослабляет костную структуру при ХБП [52].

В октябре 2005 г. На конференции Глобальной инициативы по улучшению исходов заболеваний почек (KDIGO) было введено понятие «почечная остеодистрофия» (ПОД). Данный термин используется исключительно для описания костной патологии, являющейся исходом МХН-ХБП [53].

Диагностика ПОД основывается на оценке трех параметров при биопсии костной ткани: костного обмена (Turnover), минерализации (Mineralization) и объема (Volume). Несмотря на то, что биопсия является золотым стандартом, в клинической практике она редко применяется, особенно у детей с ХБП, так как это инвазивная и трудоемкая процедура с ограниченной диагностической и терапевтической значимостью. В связи с этим клиницисты ориентируются на изменения концентраций фосфора, кальция, ЩФ, ПТГ и 25-гидроксивитамина Д в крови как на маркеры состояния костной ткани и минерального обмена [54].

ПОД – это патологические изменения в костной ткани, связанные с ХБП. Согласно классификации TMV, различают два основных типа ПОД в зависимости от скорости костного обмена: ПОД с высокой скоростью костного обмена и ПОД с низкой скоростью костного обмена [55].

ПОД с высокой скоростью костного обмена обусловлена ВГПТ, сопровождается повышенной костной резорбцией и остеосинтезом, с преобладанием резорбции. Кортикальная кость поражается сильнее, чем губчатая [56]. Одним из проявлений этой формы является фиброзный остейт, который характеризуется высокой скоростью костного обмена, аномальной минерализацией и нормальным объемом кости, который может изменяться в ходе прогрессирования заболевания [57]. Микроскопически этот процесс проявляется «туннельной» резорбцией, а рентгенологически выявляются интеркортикальная и субэндотелиальная резорбция. Остеобласты продуцируют избыток костного матрикса, но минерализация задерживается, что приводит к снижению плотности костной ткани и образованию пористой структуры [58]. По мере прогрессирования

возможно развитие фиброза костного мозга, связанного с нарушением Wnt-сигнального пути [59].

Другим осложнением ПОД с высокой скоростью обмена является фиброзно-костозный остеоит, известный также как «бурые опухоли». Это доброкачественные образования, содержащие многоядерные гигантские клетки и отложения гемосидерина. Чаще они обнаруживаются в нижней челюсти, преимущественно у женщин. Бурые опухоли обычно безболезненны, но при крупных размерах могут вызывать дисфагию, затрудненное жевание и дыхание, парестезию губ, асимметрию лица. Рентгенологически изменения структуры костных трабекул напоминают «матовое стекло» или «соль и перец» [60].

Редким проявлением ПОД с высокой скоростью костного обмена является уремический костный леонтиаз [61], который характеризуется увеличением челюстей, скуловых дуг, расширением ноздрей, сплющиванием переносицы и увеличением межзубных промежутков [62]. Клинически это сопровождается головными болями, невралгиями, расстройствами зрения, слуха и обоняния. Гистологически выявляются нерегулярные костные спиккулы, смешанные с фиброзной тканью. Рентгенологически наблюдается симметричная гипертрофия челюстей с «туннелированием» костного мозга и утонченной кортикальной пластинкой [63].

ПОД с низкой скоростью костного обмена характеризуется снижением активности остеобластов и остеокластов, а также накоплением неминерализованного костного матрикса [64]. Одним из проявлений является остеомаляция (почечный рахит), при которой ослабляется скелет, наблюдаются деформации костей, болевые ощущения, переломы и мышечно-скелетные нарушения. Основной причиной является задержка минерализации костного матрикса [65]. Это может быть связано с нарушением образования и созревания коллагена, ингибированием созревания аморфного фосфата кальция, а также повышенным содержанием магния, который препятствует нормальной минерализации [66].

Другой формой ПОД с низкой скоростью костного обмена является адинамическая костная болезнь, при которой наблюдается снижение количества остеобластов, в то время как остеокласты либо снижены, либо соответствуют норме [67]. В результате значительно снижается скорость ремоделирования костей, а их поверхности теряют клеточную активность, что приводит к повышенной частоте переломов и микроразрушений, вызывающих боль. Развитие адинамической костной болезни может быть связано с чрезмерным потреблением кальция и активного Витамина Д, снижением уровня ПТГ и паратиреоидэктомией у пациентов с ХБП [68].

Таким образом, ПОД является серьезным осложнением ХБП, требующим тщательного рентгенологического контроля. Формы ПОД с высокой скоростью костного обмена чаще сопровождаются изменениями в ЧЛЮ, тогда как при низком обмене такие проявления практически не встречаются.

У детей по мере прогрессирования ХБП постоянное повышение обмена и ремоделирования кости ведет к нарушению её архитектоники, снижению минерализации и прочности кости, изменению объема костной массы [69]. Мониторинг данных изменений критически важен в контексте планирования и проведения ортодонтического лечения, поскольку патология костной ткани оказывает прямое влияние на прогноз и эффективность ортодонтического лечения.

Современные методы визуализации костной ткани имеют ограниченные возможности для определения сложных процессов, определяющих изменения костной структуры и оценки качества кости у детей с ХБП. На сегодняшний день в клинической практике наиболее широко применяется двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA), позволяющая количественно оценить минеральную плотность кости (МПК). У взрослых пациентов с ХБП низкие значения МПК, определённые методом DXA, достоверно коррелируют с повышенным риском переломов на поздних стадиях ХБП и могут использоваться в прогностических целях [70]. Однако количественные показатели DXA, такие как МПК, не полностью отражают сложные процессы, изменяющие костную ткань при МКН-ХБП. Одной из ключевых проблем является неспособность DXA

дифференцировать кортикальную и трабекулярную кость, объединяя показатели обоих компартментов. Это снижает диагностическую точность метода, особенно с учётом различного воздействия ВГПТ на различные типы костной ткани: анаболического – на трабекулярную кость и катаболического – на кортикальную [71].

Аналогичные ограничения имеют и другие доступные методы визуализации кости, включая периферическую количественную компьютерную томографию (pQCT), периферическую количественную компьютерную томографию высокого разрешения (HRpQCT), магнитно-резонансную томографию костей (МРТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ). Так, pQCT и HRpQCT обеспечивают оценку геометрических и микроструктурных параметров костной ткани, но являются дорогостоящими, малодоступными и требуют высокой степени кооперации со стороны ребёнка. МРТ, несмотря на безопасность и отсутствие ионизирующего излучения, обладает недостаточной чувствительностью к изменениям минерализации кости. Ультразвуковые методы страдают высокой операторозависимостью и недостаточной стандартизацией. Таким образом все перечисленные методы не позволяют в полной мере оценить костную ткань во всех её аспектах [72].

С учетом указанных ограничений существующих методов диагностики костной ткани, особенно в аспекте их неспособности отражать локальные изменения в ЧЛО, актуальным представляется поиск и внедрение альтернативных диагностических подходов. Такие методы должны обладать высокой информативностью, быть не инвазивными, безопасными для применения в педиатрической практике и позволять получать данные о костном метаболизме на локальном уровне, что особенно важно в условиях планирования и мониторинга ортодонтического лечения у детей с МКН-ХБП.

1.3. Ремоделирование костной ткани: клеточные механизмы, регуляция и диагностические маркеры

Костная ткань является динамической структурой, постоянно подвергающейся процессам ремоделирования на протяжении всей жизни. Этот процесс осуществляется под контролем двух типов клеток: остеокластов, ответственных за резорбцию кости, и остеобластов, участвующих в формировании новой костной ткани [73].

В свою очередь ремоделирование – сложный репаративный процесс сохранения и восстановления структурной целостности кости без изменения ее морфологии. Костная ткань циклично подвергается ремоделированию на протяжении всей жизни в результате работы остеобластов и остеокластов [74].

Цикл ремоделирования состоит из трех последовательных фаз: резорбции, реверсии и формирования.

- Резорбция начинается с миграции частично дифференцированных мононуклеарных преостеокластов на поверхность кости, где они образуют многоядерные остеокласты.

- После завершения резорбции наступает реверсивная фаза, когда на поверхности кости появляются мононуклеары. Эти клетки подготавливают поверхность для новых остеобластов, чтобы начать формирование кости и обеспечивают сигналы для дифференцировки и миграции остеобластов.

- Далее следует фаза формирования, когда остеобласты формируют кость до тех пор, пока резорбированная кость не будет полностью заменена новой. Когда эта фаза завершена, поверхность покрывается уплощенными выстилающими клетками, и начинается длительный период покоя, пока не начнется новый цикл ремоделирования [75].

Этапы цикла ремоделирования имеют разную продолжительность. Резорбция продолжается около 2 недель, фаза реверса может длиться до 4–5 недель, а формирование может продолжаться в течение 4 месяцев до полного создания новой костной структурной единицы.

Главной особенностью, которую крайне важно учитывать при планировании ортодонтического лечения, является баланс в динамическом равновесии между формирующими кость остеобластами и разрушающими кость остеокластами [76]. Данные молекулярные и клеточные механизмы являются основополагающими в реорганизации костной ткани при ортодонтическом перемещении зубов, а нарушение в их работе неминуемо приводит к нарушению сроков костного ремоделирования и, как следствие, продолжительности ортодонтического лечения, либо свидетельствуют о наличии остеопороза, в таком случае ортодонтическое лечение не предоставляется возможным.

В составе костной ткани выделяют органический матрикс и минеральное депо, представленное в основном кальцием и фосфором. Органический матрикс формируется остеобластами и состоит преимущественно из коллагена I типа, который играет ключевую роль в остеогенезе. Остеобласты также продуцируют ряд неколлагеновых белков, таких как остеокальцин и ЩФ, уровень которых повышается при состояниях, сопровождающихся высокой скоростью костного обмена. На рост и дифференцировку остеобластов оказывают влияние различные факторы, включая интерлейкины 1 и 6, фактор некроза опухоли- α (TNF- α), трансформирующий ростовой фактор (TGF), фибробластный фактор роста (FGF), костные морфогенетические белки, инсулиноподобный фактор роста и его связывающий белок. Эти факторы функционируют в аутокринной системе и могут также опосредовать действие ПТГ [77].

ПТГ и Витамин Д являются основными регуляторами костного метаболизма. Рецепторы ПТГ находятся на преостеобластах, остеобластах и остеоцитах, но отсутствуют на остеокластах. Однако остеокласты получают сигналы для дифференцировки и слияния в зрелые клетки через белки, синтезируемые остеобластами [78].

Ключевую роль в остеокластогенезе играют два остеобластных белка: колониестимулирующий фактор макрофагов (M-CSF) и RANKL. Последний связывается с рецептором RANK на остеокластных предшественниках, активируя их дифференцировку. Однако остеопротегерин (OPG), секретируемый

остеобластами, блокирует взаимодействие RANKL и RANK, тем самым подавляя остеокластогенез. ПТГ снижает уровень OPG и повышает экспрессию RANKL, что усиливает резорбцию кости [75, 79].

Основная роль активной формы Витамина Д (1,25-дигидроксивитамина Д₃) заключается в обеспечении оптимальной среды для минерализации костной ткани за счёт повышения кишечной абсорбции кальция и фосфора. Кальцитонин также участвует в регуляции костного обмена, но его эффект является слабым и кратковременным. Гормоны щитовидной и надпочечниковой желез играют опосредованную роль, а их дисбаланс может вызывать патологические изменения в костной ткани [80].

Дефицит таких минералов, как кальций (Ca), фосфор (P) и бикарбонаты, может ингибировать костеобразование и усиливать резорбцию кости, что подтверждает важность поддержания минерального гомеостаза [81].

Для оценки состояния костной ткани и анализа процессов ремоделирования кости используют биомаркеры костного метаболизма, которые отражают работу остеокластов и остеобластов [17]. Стандартными биологическими жидкостями для диагностики являются кровь (сыворотка и плазма), выделительные продукты организма (например, моча) и образцы тканей [18]. Ротовая жидкость (РЖ), состоящая из смешанной слюны и органических примесей (микробных и эпителиальных клеток, остатков пищи и т.д.), а также зубодесневая жидкость (ЗДЖ), которая является трансудатом сыворотки крови [19]. Недавние исследования подчёркивают растущий интерес к использованию биологических маркеров определяемых в ЗДЖ и РЖ для ранней детекции общесоматических заболеваний, а также различной стоматологической патологии благодаря их клиническому потенциалу [20, 82]. ЗДЖ содержит различные вещества, включая цитокины, антитела, ферменты и продукты распада тканей. Методы сбора ЗДЖ включают использование бумажных пинов, которые погружаются в зубодесневую борозду для поглощения жидкости и др. S. Varros с соавторами установили, что ЗДЖ, происходящая из сыворотки крови, предположительно, может давать результаты, аналогичные результатам анализа образцов крови [83], что повышает

ее диагностическую ценность. РЖ является биологической жидкостью, содержащей многочисленные молекулярные компоненты, которые могут служить биомаркерами заболеваний. Компоненты РЖ включают эпителиальные клетки, микроорганизмы (микробиом полости рта) и остатки пищи. Чаще всего исследователи проводят сбор образцов нестимулированной слюны [84].

Несмотря на активное развитие не инвазивных методов диагностики и растущий интерес к использованию РЖ и ЗДЖ в качестве альтернативы традиционным биологическим жидкостям, на сегодняшний день отсутствуют чёткие данные о специфичности и диагностической ценности отдельных биологических жидкостей в отношении конкретных маркеров костного метаболизма. Имеющиеся исследования в основном носят экспериментальный характер и направлены на установление принципиальной возможности выявления тех или иных маркеров, связанных с резорбцией челюстных костей в ротовой полости [84, 85, 86]. Однако систематизированной информации, подтверждающей, какие именно биомаркеры наиболее информативны в зависимости от типа исследуемой жидкости – РЖ, ЗДЖ или крови – в настоящее время недостаточно. Это значительно ограничивает возможности клинического применения указанных методов и подчёркивает необходимость дальнейших исследований, направленных на валидацию биомаркеров костного метаболизма в различных биологических средах с целью повышения точности диагностики и мониторинга патологических изменений костной ткани.

Изучение механизмов костного ремоделирования при МКН-ХБП и ПОД, позволило выделить ряд новых биомаркеров костного обмена [81]. Среди них:

Остеокальцин (ОС) – белок, продуцируемый остеобластами и участвующий в минерализации костной ткани.

Дезоксипиридинолин (DPD) – маркер разрушения коллагена, отражающий интенсивность костной резорбции [87].

DPD представляет собой соединение, которое образуется при разрушении коллагена в кости и выделяется в кровоток, а затем выводится с мочой. Изменение уровня DPD отражает активность остеокластов и интенсивность процессов

резорбции костной ткани [88]. У пациентов с ХБП уровень DPD может быть повышен из-за нарушения нормального костного метаболизма при изменении в кальций-фосфорном обмене, а также при развитии ВГПТ, что приводит к усилению резорбции костной ткани. При ортодонтическом перемещении зубов (ОПЗ) механическое воздействие на зубы вызывает локальные изменения в костной ткани, включая активацию остеокластов и увеличение резорбции кости на сжатой стороне [89]. У пациентов с ХБП, где уже присутствует повышенная активность резорбции кости, что подтверждается увеличением уровня DPD, эти процессы могут происходить с большей интенсивностью. Это может приводить к более агрессивной резорбции кости вокруг перемещаемого зуба, что увеличивает риск потери костной массы и может осложнить ортодонтическое лечение. Повышенный уровень DPD у пациентов с ХБП может свидетельствовать о необходимости более осторожного подхода к ОПЗ, с возможным снижением силы, применяемой при ортодонтическом лечении, чтобы уменьшить риск чрезмерной резорбции кости. Кроме того, контроль за уровнем DPD в динамике может помочь оценить степень ремоделирования кости и адаптировать план ортодонтического лечения, чтобы избежать нежелательных последствий, таких как чрезмерная подвижность зубов или рецессия десен.

ОС – это неколлагеновый белок, синтезируемый остеобластами, играющий ключевую роль в регуляции минерализации костной ткани и поддержании её гомеостаза. ОС можно использовать в качестве маркера костеобразования, поскольку он отражает активность остеобластов. Данный биологический маркер играет важную роль в процессе ортодонтического перемещения зубов, обеспечивая минерализацию вновь образующейся костной ткани [90]. У пациентов с ХБП изменение уровня ОС может существенно влиять на процесс ортодонтического перемещения зубов. Если уровень ОС снижен, это может указывать на сниженную активность остеобластов и, соответственно, на замедленное формирование новой костной ткани [91]. В таких условиях ортодонтическое перемещение зубов может быть осложнено недостаточной регенерацией кости на стороне растяжения периодонтальной связки, что может привести к нестабильности достигнутого

положения зубов и увеличению риска рецидива. С другой стороны, повышенный уровень ОС может свидетельствовать о повышенной активности остеобластов, что может способствовать более быстрому формированию новой костной ткани и, соответственно снижать скорость ОПЗ.

Мониторирование биохимических показателей данных биомаркеров позволят оценивать уровень костного обмена, выявлять нарушения ремоделирования и диагностировать костные патологии, такие как почечная остеодистрофия, остеопороз и другие метаболические заболевания костей. Таким образом, исследование этих маркеров является перспективным в диагностике и мониторинге при ортодонтическом лечении пациентов с МКН-ХБП.

1.4. Механизм развития и клинические проявления зубочелюстных аномалий у детей с терминальной стадией хронической болезни почек, методы диагностики

В настоящее время известно, что более 90% пациентов с ХБП имеют зубочелюстные аномалии (ЗЧА) различной степени тяжести, однако не было выявлено единой, характерной для когорты пациентов с ХБП в целом и, в частности, с тХБП [92]. Именно пациенты тХБП имеющие различные формы патологий зубочелюстной системы (ЗЧС), нуждающиеся в ортодонтическом лечении, представляют наиболее сложную категорию пациентов, в отличие от больных, которым проводится консервативная терапия ХБП и требуют междисциплинарного ведения в период реабилитации [93, 94, 95, 96].

Изменения в ЧЛО наблюдаются у около 90% пациентов с ХБП и могут быть связаны как с течением основного заболевания, так и с проводимым лечением [97, 98]. Среди поражений встречаются следующие структурные и морфологические изменения: задержка прорезывания зубов; аномалии структуры твердых тканей зубов; аномалии цвета зубов (дисколориты); гиперцементоз; остеопороз челюстных костей, который может привести к деминерализации костной ткани и нарушению трабекуляции; коричневые опухоли, приводящие к резорбции корней,

потери зубов и переломам челюстных костей; нарушения краниофациального роста; изменения структур височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) [3, 12, 13, 60], в то время как у пациентов с тХБП наблюдается атрофия альвеолярной кости [98]. Также наблюдается большая частота заболеваний пародонта, а именно снижение объема костной массы, и как следствие образование рецессий и пародонтальных карманов [99]. У пациентов с ХБП также наблюдается атипичный уремический запах изо рта, связанный с гидролизом мочевины до аммиака в полости рта, помимо прочего наблюдается ксеростомия [100]. Дети и подростки с ХБП подвержены более высокому риску развития кариеса, что связано с неудовлетворительной гигиеной полости рта, ксеростомией и диетой, благоприятной для микрофлоры, способствующей развитию кариеса [3, 12]. Однако, многочисленные исследования доказали, что у пациентов с ХБП pH полости рта более щелочной, а буферная емкость слюны значительно выше, чем у здоровых людей [101]. Эти изменения, вероятно, связаны с повышенной концентрацией аммиака в результате гидролиза мочевины во рту. Увеличение pH и буферной емкости слюны создают неблагоприятные условия для роста ацидогенных бактерий (например, *Streptococcus mutans* и *Lactobacilli*), что объясняет низкий уровень кариеса у пациентов с ХБП, несмотря на неблагоприятные привычки питания и неудовлетворительное соблюдение гигиенических мероприятий по индивидуальному уходу за полостью рта, которые, как правило, приводят к высокому уровню кариеса в других группах населения [12].

После успешной трансплантации наблюдаются значительные изменения в стоматологическом статусе пациентов, особенно в отношении риска развития кариеса. pH полости рта у таких пациентов снижается до нормальных значений, что способствует переходу к биопленке, благоприятной для роста ацидогенных бактерий, провоцирующих развитие кариеса [102]. Пациенты, которые до трансплантации не страдали от кариеса, несмотря на плохие привычки по уходу за полостью рта, углеводистую диету и наличие деминерализации эмали, становятся подверженными значительно большему риску развития кариеса после

трансплантации [12, 13]. Этот аспект является важным при планировании ортодонтического лечения, поскольку ортодонтические аппараты по своей сути являются дополнительными ретенционными пунктами для фиксации зубного налета и образования зубной бляшки [103, 104]. Подбор конструкции ортодонтического аппарата, а также стратегии ухода за полостью рта должны быть скорректированы с учетом новых рисков, что требует дополнительного внимания к профилактическим мероприятиям, таким как повышение уровня индивидуальной гигиены полости рта, динамическое наблюдение у врача-стоматолога детского для контроля гигиенического статуса и проведения профессиональной гигиены полости рта на этапах ортодонтического лечения с целью снижения риска деминерализации эмали и развития воспалительных заболеваний пародонта.

После хирургической процедуры трансплантации почки все пациенты находятся на иммуносупрессивной терапии для предотвращения риска отторжения почечного трансплантата. Обычно это включает комбинированную терапию кортикостероидами, ингибиторами кальциневрина (циклоспорин, такролимус) и ингибиторами пролиферации лимфоцитов (азатиоприн, микофенолата мофетил) [105]. Дети, перенесшие трансплантацию почки, сталкиваются с особыми проблемами в поддержании здоровья полости рта из-за использования иммунодепрессантов. Прием иммунодепрессантов может привести к ряду заболеваний полости рта таких как: гипертрофия десен; стоматит; кандидоз (чаще эритематозный, псевдомембранозный и гиперпластический); инфекции вызванные вирусом герпеса; опухоли слизистой оболочки полости рта (включая саркому Капоши и плоскоклеточную карциному) [12, 13, 106]. В первые 6 месяцев после трансплантации пациенты получают ударные дозы иммуносупрессивных препаратов, этот период является критическим в жизни данной когорты детей, по этой причине любые стоматологические вмешательства не рекомендованы и должны быть минимизированы до оказания помощи по острой боли, а любые плановые мероприятия отложены на более поздний период [107].

У детей, перенесших трансплантацию почки, периодонтит развивается на фоне комплекса взаимосвязанных факторов, обусловленных как основным

заболеванием, так и особенностями проводимой иммуносупрессивной терапии [108, 109]. Применение иммунодепрессантов приводит к выраженному подавлению местного и системного иммунитета, что способствует активизации условно-патогенной микрофлоры в полости рта и развитию воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта [110]. Дополнительными этиопатогенетическими звеньями являются побочные эффекты препаратов, такие как гиперплазия десен и нарушение регенерации мягких тканей, а также нарушения минерального и костного обмена, характерные для пациентов с ХБП. Следствием данных процессов является прогрессирующее развитие пародонтита, потеря зубов, снижение качества жизни и риск системных осложнений, включая возможное влияние очагов хронической инфекции на функционирование трансплантированной почки [111].

Современные исследования также подчеркивают, что при ХБП происходит нарушение состава микробиоты полости рта, а хроническое, хоть и слабовыраженное клинически, воспаление может изменять активность иммунной системы, повышая чувствительность пациентов к инфекциям полости рта. Установлено, что микробиота полости рта у таких пациентов может быть колонизирована патогенными микроорганизмами, такими как *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus*, *Fusobacterium* и *Staphylococcus*. Возникающий оральный дисбактериоз способен вызывать транслокацию патогенов в системный кровоток, что дополнительно усиливает системное воспаление у пациентов с ХБП [3, 112].

Пусковым моментом воспаления при пародонтите является воздействие липополисахаридов, продуцируемых грамотрицательными бактериями биопленки на поверхности корней зубов. В ответ на микробный стимул в очаг воспаления мигрируют полиморфноядерные лейкоциты, обеспечивая первую линию защиты. Моноциты и активированные макрофаги реагируют на эндотоксин, продуцируя провоспалительные цитокины — TNF- α и интерлейкин-1 (IL-1), которые запускают и поддерживают деструктивные изменения в тканях пародонта. Под их влиянием фибробласты и полиморфноядерные лейкоциты синтезируют матриксные металлопротеиназы — мощные коллагенолитические ферменты,

способствующие разрушению соединительной ткани. Повышение экспрессии TNF- α , IL-1 и RANKL в активных участках воспаления приводит к усилению остеокластогенеза и резорбции костной ткани, что играет ключевую роль в патогенезе периодонтита [113].

Другим тяжелым осложнением у детей, обусловленным системными метаболическими нарушениями и ятрогенными факторами при ХБП является асептический некроз ВНЧС [114]. Этиология заболевания связана с дисбалансом кальций-фосфорного обмена, характерным для МКН-ХБП. ВГПТ, гипокальциемия и гиперфосфатемия приводят к остеопении, снижению МПК и микропереломам, создающим условия для ишемии субхондральных отделов сустава [115, 116]. Уремическая интоксикация усугубляет процесс за счет накопления токсинов (β -микроглобулин), угнетающих остеобластную активность и стимулирующих апоптоз остеоцитов [117, 118].

Патогенез асептического некроза ВНЧС у детей с ХБП включает несколько ключевых механизмов. Нарушение микроциркуляции, вызванное микроангиопатией и тромбозом сосудов, приводит к ишемии костной ткани. Это сопровождается повышением внутрикостного давления, отеком костного мозга и прогрессирующей гипоксией, что запускает каскад дегенеративных изменений [119, 120]. На фоне гипоксии происходит некроз остеоцитов, замещение костной ткани фиброзными структурами и формирование микропереломов, снижающих механическую прочность сустава [121]. У детей активный рост костной ткани усиливает риск деформации суставных поверхностей и раннего развития артроза [122].

Распространенность асептического некроза ВНЧС у детей с ХБП остается низкой (2–5% случаев), при этом частота его выявления возрастает при тХБП [123]. Двустороннее поражение суставов наблюдается в 15–20% случаев, что связано с системным характером метаболических нарушений [124]. Гендерные различия демонстрируют преобладание среди мужского пола (соотношение 3:1), что, вероятно, обусловлено гормональными особенностями и более высокой частотой аутоиммунных патологий в данной группе [125].

Клиническая картина заболевания часто маскируется под другие осложнения ХБП, такие как остеопороз или артрит. Основными симптомами являются прогрессирующая боль при жевании, крепитация, ограничение открывания рта и асимметрия лица, вызванная атрофией жевательных мышц [126, 127]. Диагностика требует применения МРТ, которая выявляет ранние ишемические изменения (отек костного мозга) и конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ), демонстрирующей поздние стадии (субхондральные кисты, коллапс мышечного отростка нижней челюсти) [128, 129].

Лечение асептического некроза ВНЧС у детей с ХБП требует мультидисциплинарного подхода. Во-первых, коррекция МКН-ХБП, которая включает назначение фосфат-связывающих препаратов (например, севеламер) и активных метаболитов Витамина Д для нормализации кальций-фосфорного баланса [130, 131]. Минимизация применения ГКС и переход на альтернативные иммуносупрессанты (такролимус) снижают риск усугубления ишемии [132, 133]. Во-вторых, хирургические методы, такие как декомпрессия кости или эндопротезирование ВНЧС, которые показаны при выраженной деформации, однако эти методы имеют ограничение в педиатрической практике [134, 135]. Перспективными направлениями исследований остаются изучение роли ангиогенеза в регенерации костной ткани и оптимизация хирургических методов с учетом особенностей метаболизма при ХБП [136, 137].

В настоящее время остаются открытыми вопросы прогнозирования и оценки асептического некроза ВНЧС. Для детей актуальны не инвазивные методы обследования без лучевой нагрузки, пригодные для мониторинга состояния ВНЧС, поэтому в данном случае перспективным направлением может быть УЗ-диагностика. Кроме того, отсутствуют данные о консервативных методах лечения этого осложнения, например, применение окклюзионной терапии (сплинт-терапия) в рамках ортодонтического лечения, направленной на декомпрессию ВНЧС, может так же быть вариантом выбора у детей с тХБП, что позволит исключить хирургический метод лечения.

1.5. Лечение и профилактика осложнений зубочелюстной патологии у детей с терминальной стадией хронической болезни почек

В отечественной литературе отсутствуют данные об ортодонтической реабилитации данной группы пациентов, что, несомненно, доказывает ее научную новизну. В то же время, зарубежные источники сообщают, что ортодонтическое лечение не противопоказано при хорошо контролируемом заболевании почек. Однако, его следует отложить, если ХБП прогрессирует и диализ неизбежен [138]. Наряду с этим, ортодонтическое лечение должно проходить под обязательным контролем врача-нефролога, который в свою очередь может корректировать курс медикаментозной терапии, в том числе иммуносупрессивной. Также отмечают, что среди пациентов с тХБП самым благоприятным этапом для начала ортодонтического вмешательства является период до начала гемодиализа или через 6 месяцев после трансплантации почек [139, 140]. Данные рекомендации являются целесообразными поскольку ортодонтическая реабилитация группы пациентов с тХБП, получающих ЗПТ в объёме гемодиализа, не представляется возможной ввиду отягощенного общесоматического статуса, а в группе пациентов перенесших трансплантацию почек осложняется ударными дозами иммуносупрессивной терапией в первые 6 месяцев после хирургического вмешательства. В искомой литературе также были обнаружены практические рекомендации по планированию и проведению ортодонтического лечения пациентов с тХБП, перенёсших трансплантацию. Эти рекомендации включают: контроль уровня гигиены полости рта; оценку степени прогрессирования медикаментозной гиперплазии дёсен, которая может потребовать хирургической коррекции в ходе активного этапа ортодонтического лечения; минимизацию использования несъёмных ортодонтических аппаратов; применение слабых ортодонтических сил [138, 141, 142].

Лечение пациентов с ЗЧА осуществляется при помощи ортодонтических аппаратов, которые оказывают различное механическое воздействие на зубы и ткани пародонта. Когда происходит активация аппарата, на зуб прикладывается

сила в определенном направлении, что приводит к возникновению в пародонте зон давления и натяжения, остеокластической активности и перестройке костной ткани [143]. Длительность данных процессов должна закладываться в период между активациями ортодонтических аппаратов во избежание осложнений в ходе лечения. Нет никаких сомнений в том, что легкие продолжительные силы приводят к наиболее выраженным зубным перемещениям. При этом более тяжелые усилия физиологически приемлемы только в том случае, если уровень усилия снижается таким образом, что остается время на регенерацию перед следующей активацией. Эксперименты, поставленные на животных, показали, что более эффективное перемещение зубов происходит при увеличении временного интервала между активациями ортодонтического аппарата, нежели чем при их снижении [142]. Тем не менее, на сегодняшний день общепринятым в ортодонтии является мнение William R. Proffit, которое гласит, что ортодонтические аппараты не требуют активации чаще одного раза в три недели, а наиболее распространенным в клинической практике является 4-недельный цикл между активациями [144].

Проведенное исследование M. Shirazi, по определению влияния ХБП на скорость ОПЗ у крыс показало, на изменение данного параметра. Именно гиперфункция парашитовидной железы может быть причиной повышенной активности ремоделирования кости и, следовательно, увеличения скорости ОПЗ в группе крыс с экспериментальной ХБП. Так же установлено, что снижение функции почек у экспериментальных крыс приводит к уменьшению синтеза 1,25-дигидроксивитамина D₃, который является важным для поддержания целостности костного коллагена. Помимо этого, установлено, что скорость синтеза зрелого коллагена мягких тканей снижается при дефиците Ca и 1,25-дигидроксивитамина D₃. Таким образом, снижение синтеза 1,25-дигидроксивитамина D₃ также может способствовать увеличению скорости ОПЗ [145]. Учитывая вышесказанное, автором справедливо замечено, что при лечении пациентов с ХБП сила, прилагаемая для ОПЗ, должна быть уменьшена, а интервалы между посещениями для активации ортодонтической аппаратуры должны быть более короткими.

Таким образом, несмотря на наличие отдельных зарубежных рекомендаций по ортодонтическому лечению пациентов с ХБП, они носят обобщённый характер. Они не охватывают полного спектра клинических задач и не учитывают морфофункциональные особенности данной нозологической группы, в особенности костного метаболизма и его прямого влияния на ортодонтическое лечение. Имеющиеся данные преимущественно касаются общей тактики ведения пациентов с тХБП, при этом отсутствуют чёткие клинические алгоритмы, адаптированные к возрасту, стадии заболевания, типу ЗПТ, иммуносупрессивной терапии и индивидуальному соматическому статусу пациента. Напротив, в отечественной литературе вовсе отсутствуют исследования, посвящённые ортодонтической реабилитации данной категории пациентов

Важно отметить, что у детей с ХБП нередко наблюдаются выраженные нарушения роста и развития ЧЛЮ, связанные как с общей соматической задержкой роста, так и с нарушениями костного метаболизма, гормонального статуса и особенностями ремоделирования костной ткани. Эти изменения формируют разнообразные ЗЧА, требующие индивидуализированного подхода в выборе сроков и методов ортодонтической коррекции.

Следовательно, существует объективная потребность в проведении комплексных исследований, направленных на разработку персонализированных протоколов ортодонтического ведения детей с ХБП, с учётом МКН-ХБП, стадии заболевания, состояния ЧЛЮ и общесоматических факторов. Это позволит интегрировать ортодонтическую помощь в мультидисциплинарную модель лечения, повысить эффективность реабилитации и улучшить качество жизни данной категории пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы и дизайн исследования

Клиническое исследование представляет собой проспективное одномоментное многоцентровое исследование случай-контроль детей с ХБП. Нормативной базой для его выполнения был Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [146].

Настоящее исследование проводилось в период с 01 сентября 2021 года по 30 июня 2024 года на базе кафедры детской профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), а также в хирургическом отделении №1 (трансплантация почки, поджелудочной железы) ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России. Осуществлялся сплошной набор пациентов, из обратившихся в вышеперечисленные лечебные учреждения.

В ходе настоящего исследования было проведено распределение 52 пациентов на 4 группы, в числе которых были три клинические и одна контрольная группа. Первую группу исследования составили 12 детей с тХБП до трансплантации почки с уровнем СКФ < 15 мл/мин/1,73 м², находящихся на ЗПТ в объеме гемодиализа или перитонеального диализа. Во вторую клиническую группу вошли 10 пациентов с тХБП после перенесенной трансплантации и сопутствующим диагнозом Т86.1 Отмирание и отторжение трансплантата почки, с уровнем СКФ 15-60 мл/мин/1,73 м². Третью группу представили 10 пациенты с ХБП после пересадки почечного трансплантата (Z94.0 Наличие трансплантированной почки) и уровнем СКФ > 60 мл/мин/1,73 м². Четвертую группу составили 20 детей и подростков без общесоматической патологии, сопоставимых по полу и возрасту группе детей с ХБП, проходивших стоматологическое обследование на кафедре детской, профилактической

стоматологии и ортодонтии Института стоматологии имени Е.В. Боровского в сроки исследования.

Критериями включения в исследование являлись: наличие письменного информированного добровольного согласия законного представителя пациента на участие в исследовании; возраст 9-17 лет (поздний сменный и постоянный прикус); пол мужской и женский; установленный диагноз: N 18.5 хроническая болезнь почек, стадия 5; терминальная стадия хронической болезни почек после трансплантации от 1 до 3 лет и наличие диагноза T86.1 отмирание и отторжение трансплантата почки; Z94.0 Наличие трансплантированной почки; наличие ЗЧА (включая аномалии прикуса), дисфункции ВНЧС: K07.1 аномалии челюстно-черепных соотношений, K07.2 аномалии соотношения зубных дуг, K07.3 аномалии положения зубов, K07.6 болезни височно-нижнечелюстного сустава.

Критерии невключения: возраст до 9 и старше 18 лет; отсутствие стойкой мотивации к проведению диагностики и ортодонтического лечения; психические отклонения и расстройства; перенесенная трансплантация почки в первый год и после трех лет; наличие сопутствующей острой/хронической общесоматической патологии, помимо ХБП; наличие других общесоматических патологий, влияющих на костный метаболизм кроме ХБП (эндокринные, метаболические, воспалительные, аутоиммунные, генетические, онкологические заболевания; заболевания желудочно-кишечного тракта и мальабсорбции; хронические заболевания печени; лекарственно-индуцированные нарушения костного метаболизма).

Критериями исключения пациентов из исследования являлись: ранее проведенное ортодонтическое лечение; ранее проведенные хирургические операции или травмы ЧЛЮ; отказ пациента или его законного представителя от участия на любом из этапов исследования.



Схема 1 – Дизайн исследования

Был проведен комплексный диагностический анализ морфометрических особенностей ЧЛЮ 32 пациентов с диагнозом тХБП до и после трансплантации в сравнительном аспекте с 20 детьми, не имеющих общесоматических патологий. Результаты исследования позволили идентифицировать наличие форм ЗЧА требующих ортодонтического лечения у пациентов с ХБП.

Кроме того, всем детям, входящим в группы исследования, был выполнен патогенетический анализ изменений уровня костных биомаркеров в различных биологических жидкостях (ОС в крови, РЖ и ЗДЖ, DPD в моче) и сопоставление с результатами клиничко-лабораторных и дополнительных методов исследования. Показана эффективность предложенных методов диагностики в рамках планирования ортодонтической помощи и даны практические рекомендации.

2.2. Методы клинического и дополнительного исследования

Всем пациентам исследуемых групп проводили стандартный комплекс обследования по унифицированным методикам, включающим в себя клиничко-анамнестические, лабораторные и дополнительные методы исследования.

Общие методы стоматологического обследования

Все пациенты, участвующие в исследовании, проходили комплексную оценку стоматологического статуса. Обследование проводилось в условиях стоматологического кабинета и стационара при искусственном освещении с использованием стандартного набора инструментов.

При внешнем осмотре оценивали конфигурацию и профиль лица, пропорциональность его развития, состояние кожных покровов ЧЛЮ, цвет, тургор, наличие воспаления и патологических элементов, красную кайму губ и область углов рта. При осмотре полости рта определяли состояние слизистой оболочки полости рта, цвет, степень ее увлажнения, наличие патологических элементов и повреждений, состояние тканей пародонта.

При осмотре зубных рядов фиксировали наличие кариеса и его осложнений, установленных пломб, удаленных зубов (индекс КПУ и кп).

Оценку гигиенического состояния полости рта проводили, используя упрощенный индекс гигиены полости рта J. C. Green, J. R. Vermillion (ИГР-У, ОНІ-S) (Рисунок 1). Данный индекс используется для количественной оценки зубного налета и зубного камня у детей старше 6 лет, подростков и взрослых. В ходе определения индекса ОНІ-S использовали окрашивающий раствор Колор-тест, жидкость №3 (ВладМиВа), который наносили на вестибулярные поверхности зубов 1.6, 2.6, 1.1, 3.1 и язычные поверхности 3.6, 4.6. После нанесения индикатора визуально оценивали наличие зубного налета на каждом из указанных зубов. Оценка производилась по следующей шкале: 0 – зубной налет не выявлен; 1 – мягкий зубной налет, покрывающий не более 1/3 поверхности зуба, или наличие любого количества окрашенных отложений (зеленых, коричневых и др.); 2 – мягкий зубной налет, покрывающий более 1/3, но менее 2/3 поверхности зуба; 3 – мягкий зубной налет, покрывающий более 2/3 поверхности зуба.

Определение над- и поддесневого зубного камня проводили с помощью стоматологического зонда и оценивали по следующим критериям: 0 – зубной камень не выявлен; 1 – наддесневой зубной камень, покрывающий не более 1/3 поверхности зуба; 2 – наддесневой зубной камень, покрывающий более 1/3, но менее 2/3 поверхности зуба, или наличие отдельных отложений поддесневого камня в пришеечной области зуба; 3 – наддесневой зубной камень, покрывающий более 2/3 поверхности зуба, или значительные отложения поддесневого камня вокруг пришеечной области зуба.

Далее значения по каждому компоненту индекса (зубного налета или зубного камня) суммировали и делили на количество обследованных зубов – 6. Затем складывали значения компонентов зубного налета и зубного камня. Полученная средняя величина демонстрировала ИГР-У.

Интерпретация производилась по следующим критериям:

а) Суммарное значение ИГР-У

0,0 – 1,2 – хороший;

1,3 – 3,0 – удовлетворительный;

3,1- 6,0 – плохой уровень гигиены.

Б) значения показателей зубного налета или зубного камня:

0 – 0,6- хороший;

0,7 – 1,8- удовлетворительный;

1,9 – 3,0 – плохой уровень гигиены.



Рисунок 1 – Оценку гигиенического состояния полости рта с помощью индекса J. C. Green, J. R. Vermillion (ИГР-У, ОНI-S)

Определение pH смешаной слюны у детей участвующих в исследовании проводилось утром натощак с использованием портативного измеритель кислотно-щелочного баланса Milwaukee PH56 (Milwaukee Instruments, США). Каждому пациенту выдавался одноразовый стаканчик, куда в течение 5-15 минут он сплевывал нестимулированную смешаную слюну. После чего включенный рН-метр погружали электродом в стаканчик с собранной слюной. Значение уровня кислотности РЖ оценивали спустя несколько секунд, когда гас индикатор нестабильности (hourglass), значение отображалось на LCD дисплее.

Диагностика зубочелюстных аномалий

Для оценки ортодонтического статуса использовались следующие методы исследования: фотометрический, инструментальный (клинический) функциональный анализ, антропометрический, лучевой (анализ КЛКТ), ультразвуковое исследования (УЗИ) ВНЧС.

Фотометрический анализ

Для антропометрического анализа лица и окклюзии на этапах ортодонтической диагностики всем пациентам проводился фотометрический анализ с использованием цифровой камеры.

Подготовка пациента к фотографии осуществлялась согласно рекомендациям, изложенным в Национальном Руководстве Института Медицинской Иллюстрации (The IMI National Guideline, 2008).

Фотопротокол лица осуществлялся в привычном смыкании зубных рядов и естественной позиции головы (NHP - Natural Head Position) поскольку данный ориентир является наиболее подходящим для ортодонтической диагностики и планирования лечения ввиду своей воспроизводимости.

Для фотометрического анализа лица (внеротовой фотопротокол) (Рисунок 2) оценивались следующие изображения:



Рисунок 2 – Фотопротокол лица: А – фотография в фас; Б – фотография в фас с улыбкой; В – фотография в профиль лица; Г – фотография в профиль лица с улыбкой; Д – фотография $\frac{3}{4}$; Е – фотография $\frac{3}{4}$ с улыбкой; Ж – фотография в фас с ретрактором в естественной окклюзии; З – фотография в фас с ретрактором приоткрытый рот

При проведении внутриротового фотопротокола зубных рядов (Рисунок 3) предварительно проводилось очищение полости рта от остатков пищи и слюны. Для обеспечения полного обзора зубных рядов использовались ретракторы и зеркала. Внутриротовые фотографии включали: окклюзию справа и слева; фас в естественной окклюзии; фас с приоткрытым ртом; окклюзионный вид верхнего и нижнего зубных рядов.



Рисунок 3 – Внутриротовой фотопротокол: А – окклюзия справа; Б – окклюзия в фас; В – окклюзия слева; Г – окклюзионный вид верхней челюсти; Д – приоткрытый рот; Е – окклюзионный вид нижней челюсти; Ж – overbite; З – overjet

Стандартизация фотопротокола позволила проводить сравнительную оценку лицевых параметров и окклюзии у всех групп пациентов, включенных в исследование.

Инструментальный (клинический) функциональный анализ

Для окклюзионного анализа и последующего определения тактики ортодонтического лечения на этапе первичной диагностики пациентам снимали оттиски альгинатным материалом, изготавливали гипсовые контрольно-диагностические модели (КДМ) верхней и нижней челюсти с их последующим монтажом в артикулятор Reference SL (Gamma Dental, Австрия) в положении центрального соотношения (ЦС) (Рисунок 4-5). Монтаж модели верхней челюсти осуществлялась по франкфуртской горизонтали, положение которой определялось после наложения среднеанатомической лицевой дуги. Монтаж модели нижней челюсти происходил по данным референсного положения (РП) нижней челюсти с помощью жесткого воскового регистрата с нанесенным на него аллюмовоском. Регистрацию РП проводили в нефорсированном, заднем физиологическом положении [147].

По данным полученной гипсовки моделей в артикулятор оценивали класс смыкания зубных рядов по сагиттали по классификации Э. Энгля, а также оценивали аномалии окклюзии зубных рядов в вертикальной, сагиттальной и трансверсальной плоскостях по классификации Л. С. Персина (1993) [148]. Определяли качество статической окклюзии зубных рядов на гипсовых моделях в положении РП, наличие и плотность окклюзионных контактов оценивали с помощью артикуляционной бумаги толщиной 8 микрон. Данный анализ проводился с целью выявления стабильного положения ВНЧС у данных групп пациентов, позволяющий в последующем определить необходимость планирования перемещения нижней челюсти в терапевтическое положение для создания внутри сустава благоприятных условия для последующего физиологического роста нижней челюсти и формирования лицевого скелета.

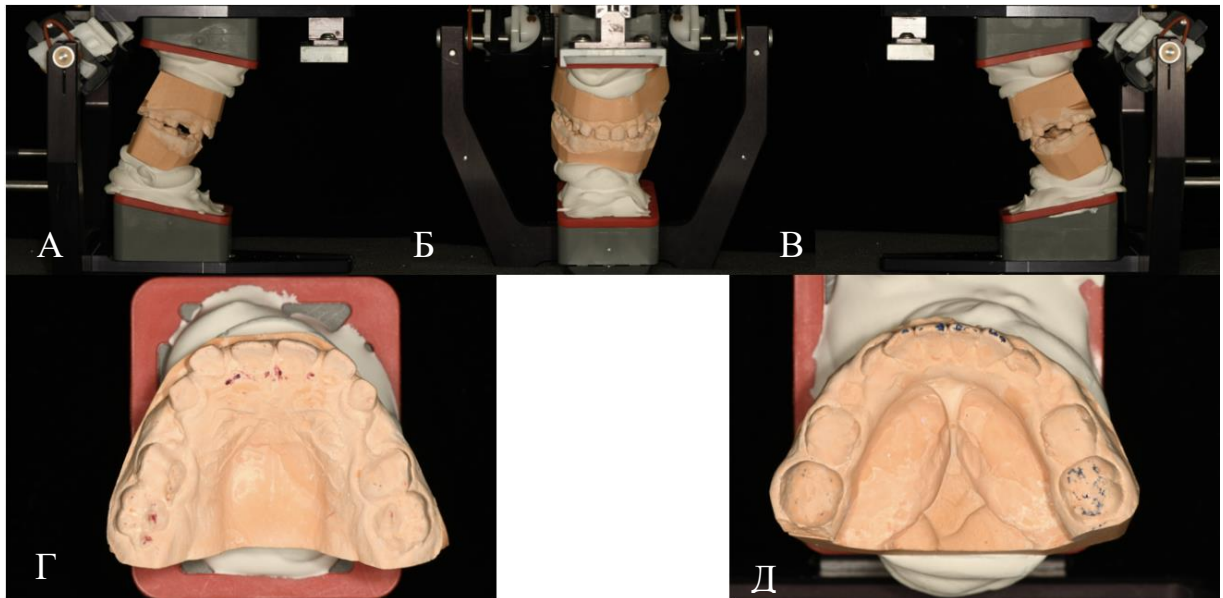


Рисунок 4 – Загипсованные модели в артикулятор: А – окклюзия справа; Б – окклюзия в фас; В – окклюзия слева; Г – окклюзионный вид верхней челюсти; Д – окклюзионный вид нижней челюсти

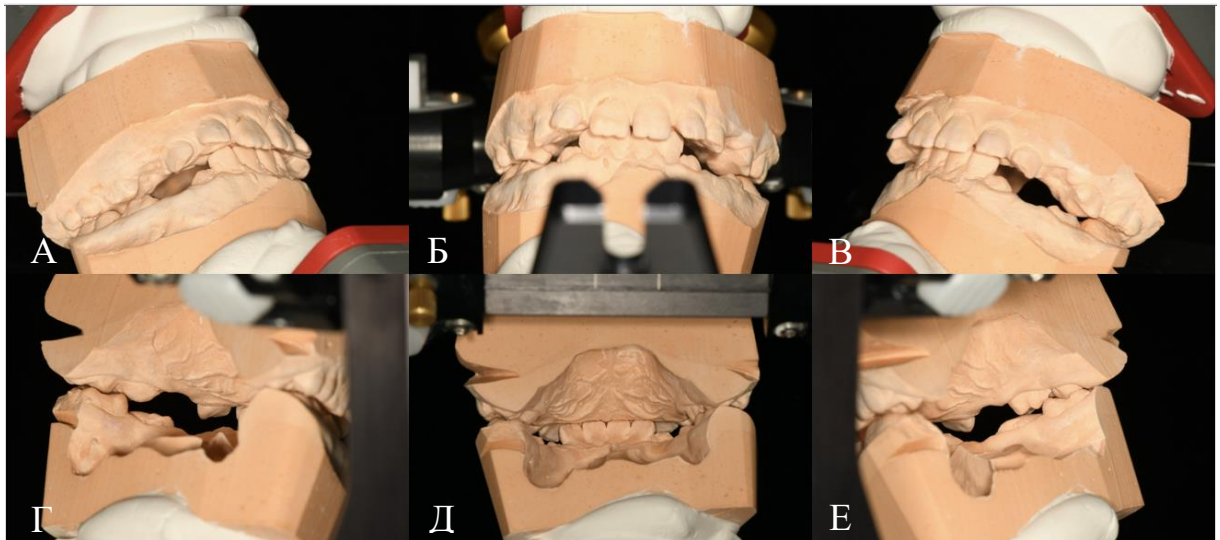


Рисунок 5 – Загипсованные модели в артикулятор: А – трансверзаль справа; Б – трансверзаль фас; В – трансверзаль слева; Г – вид изнутри слева; Д – вид фас изнутри; Е – вид изнутри справа

При проведении анализа Condylar Position Measurement (CPM) измерили пространственную разницу между исходным положением (ЦС) и конечным положением нижней челюсти – максимальным межбугорковым смыканием (центральная окклюзия (ЦО)). Анализ проводится с помощью дополнительно

комплектующих специальных блоков СРМ, встроенных в артикулятор Reference SL. Модели челюстей устанавливаются в исходное положение (ЦС). Затем, с обеих сторон на блоках отмечается ЦС на этикетке с помощью артикуляционной бумаги красного цвета. Далее модели переставляются в следующее положение, ЦО, и тем же образом отмечается это конечное положение артикуляционной бумагой синего цвета (Рисунок 6).

С помощью СРМ можно оценивали разница между ЦС и ЦО в сагиттальном и трансверсальном направлениях.

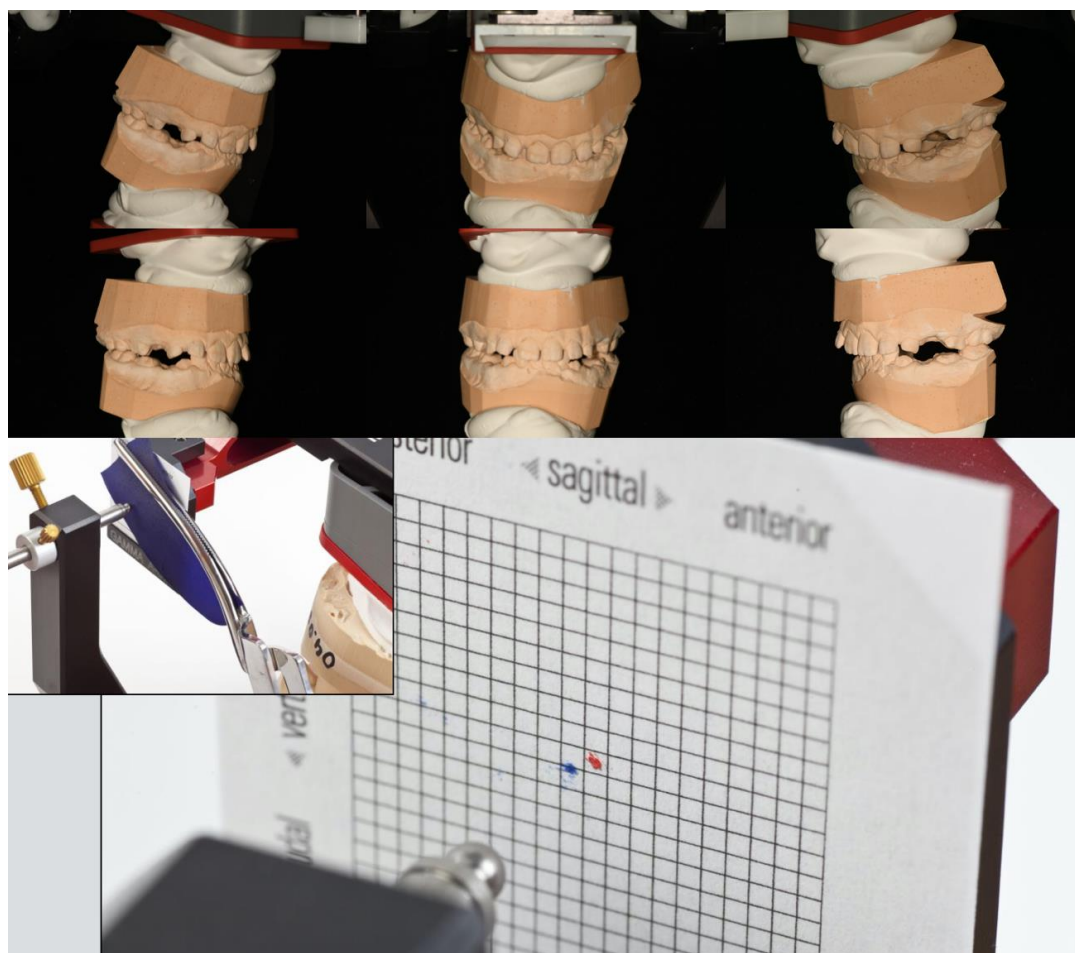


Рисунок 6 – Разница положение ЦС и ЦО по данным СРМ. Красная точка – ЦО.
Синяя точка – ЦС

Антропометрический анализ клинко-диагностических моделей

Для оценки патологических изменений зубных рядов использовался антропометрический анализ КДМ. Пациенты были разделены на 2 группы, относительно периодов формирования физиологического прикуса, поздний

сменный (9-12 лет), и постоянный формирующийся (12-17 лет) прикус. Антропометрические измерения зубных рядов для всех групп пациентов проводились в трансверсальном и сагиттальном направлениях по следующим методам: Tonn, Ponn, Korkhaus. По методу Tonn оценивали соотношение размеров постоянных резцов верхней и нижней челюсти и сравнивали с индексом Tonn, который показывает соизмеримость размеров верхних и нижних резцов, а также норму перекрытия в вертикальной плоскости, данный метод использовался как вспомогательный, значения которого использовались для вычисления двух последующих индексов; по методу Ponn определяли трансверсальные размеры зубных рядов в области премоляров и моляров относительных суммы мезиодистальных размеров постоянных резцов верхней челюсти и сравнивали между собой и индивидуальной нормой, рассчитанной по формуле для оценки соответствия нормальной ширины зубного ряда, исходя из индивидуальных параметров размеров резцов; по методу Korkhaus оценивали длину переднего участка на верхней и нижней челюсти в сагиттальном направлении в зависимости от мезиодистальных размеров постоянных резцов верхней челюсти для оценки развития длинны премаксилярной части.

Индексная оценка нуждаемости в ортодонтическом лечении (DAI)

Для оценки нуждаемости в ортодонтическом лечении у пациентов начиная с 12 лет (постоянный прикус) проводилась стандартная индексная оценка DAI (Dental Aesthetic Index), рекомендованная Всемирной организацией здравоохранения к применению в ортодонтии [149]. Расчет индекса DAI проводился с помощью регрессионного уравнения:

$$DAI = (\text{отсутствующие зубы} \times 6) + (\text{скученность}) + (\text{промежутки}) + (\text{диастема} \times 3) + (\text{наибольшее переднее отклонение на верхней челюсти}) + (\text{наибольшее переднее отклонение на нижней челюсти}) + (\text{переднее верхнечелюстное перекрытие} \times 2) + (\text{переднее нижнечелюстное перекрытие} \times 3) + (\text{вертикальная передняя щель} \times 4) + (\text{передне-заднее соотношение моляров} \times 3) + 13.$$

Интерпретация индекса DAI проводилась следующим образом: значение менее 25 – ЗЧА отсутствуют или минимальны, ортодонтическое лечение не

требуется или потребность в нем не велика; 26-30 – явное наличие ЗЧА, требующих избирательного лечения; 31-35 – выраженные формы ЗЧА, ортодонтическое лечение настоятельно рекомендовано; 36 и выше – тяжелые формы ЗЧА, ортодонтическое лечение является обязательным.

Анализ конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ)

КЛКТ костных структур лицевого отдела черепа с объемом сканирования 15×15 см проводилась у всех пациентов, включенных в исследование, с использованием томографа «Vatech». Позиционирование пациента в аппарате осуществлялось врачом-рентгенологом. Исследование выполнялось в условиях естественной окклюзии. Обработка полученных данных проводилась на рабочей станции компьютерного томографа в костном режиме и последующей мультипланарной реконструкцией в аксиальной, корональной и сагиттальной плоскостях, а также с построением трехмерных моделей анатомических структур. С учетом сложности стандартизации ННР в ходе исследования было принято решение о дополнительном ориентировании черепа для минимизации погрешностей при измерениях. Ориентирование данных КЛКТ в ННР осуществлялось по костным ориентирам в трех плоскостях согласно следующему алгоритму [150]:

1. Ориентация задних стенок суставных ямок в аксиальной проекции;
2. Ориентация верхних стенок суставных ямок во фронтальной проекции;
3. Выравнивание черепа по плоскости основания верхней челюсти, проходящей через переднюю и заднюю носовую ось (ANS-PNS), в сагиттальной проекции;
4. Повторная верификация ориентации относительно истинной фронтальной плоскости;
5. Определение центра расстояния между медиальными стенками суставных ямок (при совпадении с задней носовой осью (PNS));
6. Установление срединно-сагиттальной линии небного шва перпендикулярно истинной фронтальной плоскости.

Данный протокол позволил стандартизировать положение головы пациента и повысить точность полученных данных.

После проведения этапа ориентирования черепа приступали к 3D-цефалометрическому анализу в программе «Dolphin 3D Imagine Software» (Рисунок 7): цефалометрические измерения проводились на трехмерной модели, полученной при реконструкции КЛКТ, в специализированной компьютерной программе (3D-модуль программного обеспечения для ортодонтон Dolphin Imaging). Установка цефалометрических ориентиров проводилась на 3D-модели. Те точки, которые находились не на поверхности, расставляли по срезам в окнах мультипланарной реконструкции. Каждая установленная точка могла быть найдена во всех четырех окнах, что позволяло контролировать точность ее локализации. Таким образом, достигался четырехкратный контроль за правильностью расположения цефалометрических ориентиров. 3D-цефалометрический анализ проводился по модифицированному нами методу, основанном на анализах предложенных Björk и Jacobson.

Использовались следующие антропометрические костные ориентиры:

- S (sella) – точка геометрического центра турецкого седла;
- N (nasion) – точка на передней поверхности края носолобного шва;
- A (subspinale) – наиболее глубокая точка на переднем контуре апикального базиса верхней челюсти;
- В (supramentale)- наиболее глубокая точка на переднем контуре апикального базиса нижней челюсти;
- ANS (anterior nasal spine) – передняя носовая ость;
- PNS (posterior nasal spine) – задняя носовая ость.

А также, цефалометрические референтные линии и плоскости:

- NSL – плоскость переднего отдела основания черепа;
- NL (PP) – плоскость основания верхней челюсти, проходит между точками ANS и PNS;
- ML (MP) – плоскость основания нижней челюсти, образуется между точками Me и Go;

- OcP – окклюзионная плоскость;
- U1 – длинная ось центрального резца верхней челюсти;
- L1 – длинная ось центрального резца нижней челюсти.

В рамках данного исследования оценивались следующие цефалометрические параметры:

1) Анализ Jacobson

- Число Wits – число, которое определяет степень диспропорции фронтальных участков апикальных базисов челюстей в сагиттальной плоскости, характеризует скелетный класс;

- $\angle SNA$ – угол, определяющий положение апикального базиса верхней челюсти относительно основания черепа;

- $\angle SNB$ – угол, определяющий положение апикального базиса нижней челюсти относительно основания черепа;

- $\angle ANB$ – угол, определяющий взаимоотношение между апикальными базисами верхней и нижней челюсти.

2) Анализ Björk

- $\angle ML-NL$ – базальный угол, оценивает вертикальное соотношение базисов челюстей;

- $\angle L1-MP$ – угол наклона нижнего резца (образован между плоскостью нижней челюсти и линией, проведенной через длинную ось нижнего центрального резца);

- $\angle U1-PP$ – угол наклона верхнего резца (образован между плоскостью основания верхней челюсти и длинной осью верхнего центрального резца);

- $\angle U1-L1$ – межрезцовый угол.

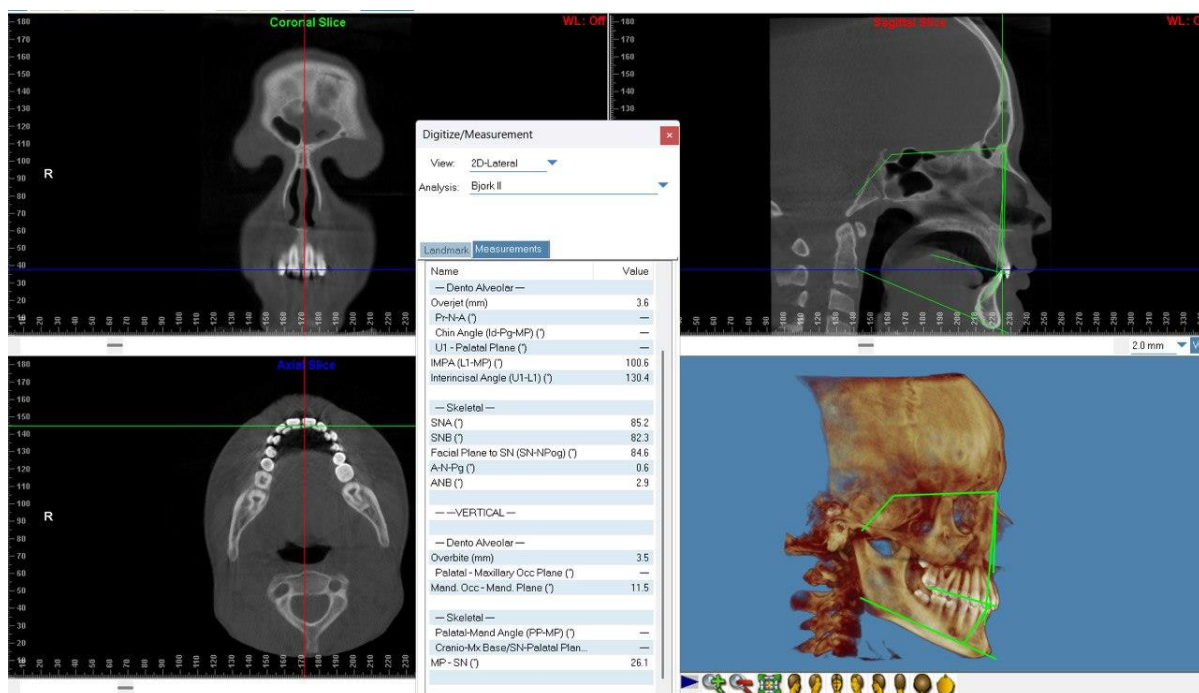


Рисунок 7 – Цефалометрический анализ в программе «Dolphin 3D Imagine Software»

Оценка скелетных диспропорций трансверсальных размеров челюстей, проводилась по методу, предложенному Robert Vannarsdall в Пенсильванском университете (Penn анализ) (Рисунок 8) [151]. Измерение базиса нижней челюсти оценивалось как межмолярное расстояние в области вестибулярной кортикальной пластинки, на уровне бифуркации первых постоянных моляров. На верхней челюсти — между точками на уровне скулоальвеолярного гребня в области апексов корней первых постоянных моляров. В норме трансверсальный размер верхней челюсти должен быть шире нижней на 5 мм.

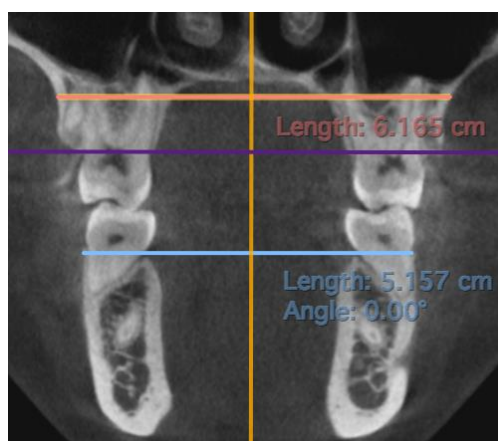


Рисунок 8 – Penn анализ

Количественная оценка рентгенологической плотности костной ткани проводилась в соответствии с классификацией С. Mish на основании данных КЛКТ в передних и задних отделах верхней и нижней челюсти путем математической реконструкции коэффициентов ослабления рентгеновского излучения, присвоенных каждому пикселю томографического изображения [93]. Полученные данные выражались в единицах Хаунсфилда (Hounsfield units, HU):

Таблица 1 – Классификации плотности костной ткани С. Mish

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

Во всех исследуемых группах проводилось комплексное обследование ВНЧС с применением следующих методов статической визуализации: КЛКТ ВНЧС для оценки костного компонента и УЗИ ВНЧС для визуализации мягкотканых структур сустава.

При анализе структур ВНЧС по данным КЛКТ оценивались форма, объем, положение (центральное/дистальное/переднее) мышечкового отростка нижней челюсти, а также кортикация морфологических структур ВНЧС комплекса.

Измерения суставных пространств производилось в трех проекциях по методу, описанному японскими учеными K.Ikeda, A.Kawamura and R.Ikeda [152]:

а) В двухмерном сагиттальном срезе: «верхнее суставное пространство» (superior space (SS)) являлось расстоянием между самой высокой точкой мышечка и самой краниальной точкой суставной ямки (относительно Франкфуртской

горизонтали). Из последней точки проводились касательные к передней и задней поверхностям суставного отростка. Из полученных точек опускались перпендикуляры по направлению к стенкам суставной ямки. Таким образом, расстояния от точек пересечения задней и передней касательной до точки пересечения перпендикуляра с суставной ямкой определялись как «заднее составное пространство» (posterior space (PS)) и «переднее суставное пространство» (anterior space (AS)), соответственно (Рисунок 9А). Нормальные значения $1,3 \pm 0,2$ мм – AS; $2,5 \pm 0,5$ мм – SS; $2,1 \pm 0,3$ мм – PS.

б) В двухмерном коронарном срезе проводились измерения трех суставных пространств. Прежде всего было необходимо разделить медиолатеральную ширину мыщелка на шесть секстантов. «Корональное центральное пространство» (CCS) измеряли как кратчайшее расстояние от середины общей ширины на поверхности мыщелка до самой краниальной точкой суставной ямки. «Корональное медиальное пространство» (coronal medial space (CMS)) измеряли как кратчайшее расстояние от места соединения медиальных первого и второго секстантов мыщелка до противоположной стенки суставной ямки. «Корональное латерального пространство» (coronal lateral space (CLS)) было аналогичным образом измерено с латеральной стороны ВНЧС (Рисунок 9Б).

с) В аксиальной проекции суставные пространства измерялись как расстояния от медиального и латерального полюса до медиальной и латеральной стенок суставной ямки по воображаемой линии, проходящей через медиолатеральную ось мыщелка. И назывались как аксиальное медиальное пространство (axial medial space (AMS)) и аксиальное латеральное пространство (axial lateral space (ALS)) соответственно (Рисунок 9В).

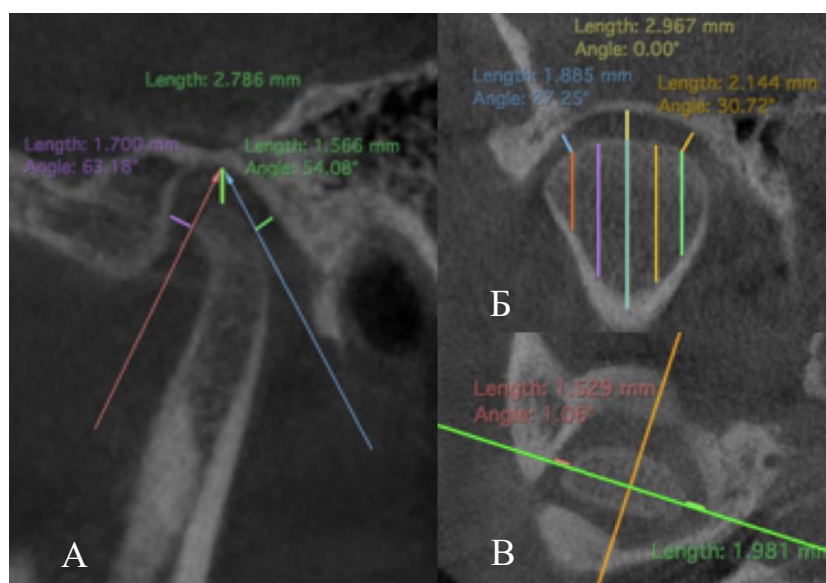


Рисунок 9 – Анализ правого височно-нижнечелюстного сустава по данным конусно-лучевой компьютерной томографии: А – измерение суставных пространств в сагиттальной проекции; Б – измерение суставных пространств в корональной проекции; В – измерение суставных пространств в аксиальной проекции

Ультразвуковое исследование височно-нижнечелюстного сустава

Методом используемом в качестве оценки мягкотканых структур и определения дисфункциональных состояний ВНЧС была выбрана методика УЗИ. Данный метод исследования легко воспроизводим, не инвазивен, экономичен, является доступным и позволил обеспечить анализ структур ВНЧС без ионизирующего излучения. Также неоспоримым преимуществом являлась возможность одновременного проведения УЗИ почек и ВНЧС у детей с данными патологиями, находящихся в стационаре.

При проведении УЗИ ВНЧС оценивалось состояние правого и левого суставных дисков, а также наличие или отсутствие его подвижности в переднюю и заднюю стороны. УЗ-контроль осуществлялся в положении пациента полулежа с помощью УЗ-аппарата Samsung SONO ACE. Исследование проводили в режиме продольного и поперечного сканирования с использованием УЗ-датчика высокого разрешения, определяемое как разрешение УЗИ >12 МГц, поскольку оно улучшает чувствительность и специфичность при обнаружении структурных изменений ВНЧС по сравнению с УЗИ низкого разрешения (разрешение УЗИ <12 МГц), а

также повышает способность обнаружить патологию ВНЧС на ранних стадиях даже до появления клинических симптомов [153, 154, 155].

С помощью линейного датчика, установленного в проекции суставной поверхности головки нижней челюсти, визуализировался четкий контур положения и структуры суставного диска. Использовались косопоперечные и поперечные сканы. Во время исследования пациент совершал открывающие и закрывающие движения нижней челюстью, при этом определялись показатели степени движения суставного диска. При проведении УЗИ были определены следующие показатели работы ВНЧС: контуры и положение суставного диска, его эхогенность и степень однородности, степень его подвижности относительно головки нижней челюсти, высота суставного диска в передней, средней и задней частях, высота нижней суставной щели (Рисунок 10). При правильном положении высокочастотного датчика визуализировался контур головки нижней челюсти в виде тонкой гиперэхогенной непрерывной линии. Далее лоцировалась нижняя суставная щель в виде равномерной по высоте до 2 мм анэхогенной полоски. Над головкой и нижней суставной щелью лоцировалось гипоэхогенное, мягкотканное, мелкозернистой структуры, однородное, подвижное образование в виде двояковогнутой линзы – суставной диск. В нем выделяли среднюю суженную часть (в норме 1-2 мм), а также переднее и заднее утолщения, которые равны по высоте и их нормальные значения достигают 3-4 мм. Движение суставного диска определяли при открывании и закрывании рта. В норме его движение достигает 14 мм, что соответствует нормальному показателю степени открывания рта. Движение в норме происходит без девиации нижней челюсти и суставного шума. При неполном движении суставного диска отмечалось наличие частичной репозиции суставного диска, при невозможности его движения – полное отсутствие репозиции. При дислокации диска его положение менялось, и он смещался кпереди (вентральная дислокация). При вентральной дислокации происходила деформация диска, как следствие травматизации головкой мышечкового отростка нижней челюсти, увеличение размеров переднего

утолщение и уменьшение заднего. Нарушались мелкозернистость, форма диска, структура становилась неоднородной эхогенности, слоистой [156].

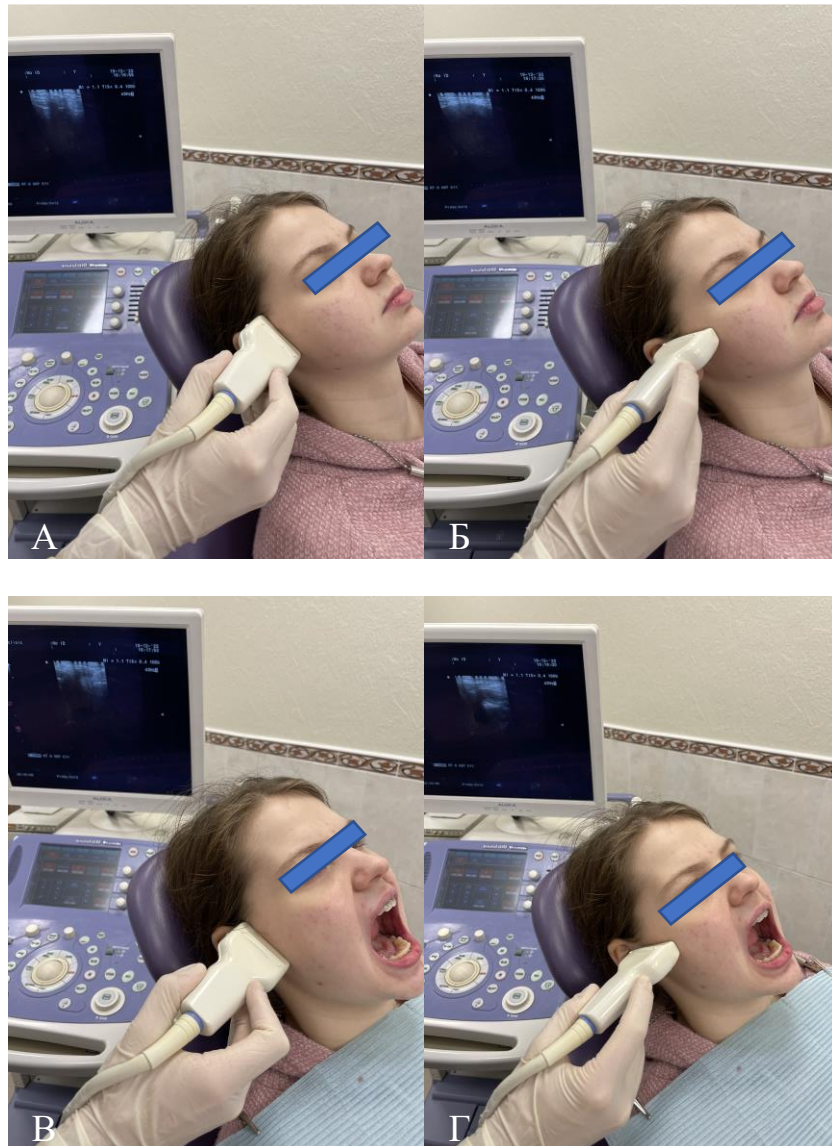


Рисунок 10 – Ультрасонография ВНЧС при продольном (А) и поперечном (Б) сканировании в положении закрытого рта; продольном (В) и поперечном (Г) сканировании в положении открытого рта

2.3. Методы лабораторного исследования

Лабораторные методы определения проявлений ХБП и МКН-ХБП

Для определения стадии ХБП, а также выявления признаков минерально-костных нарушений, ассоциированных с ХБП (МКН-ХБП), проводился комплекс

лабораторных исследований. В него входила биохимическая оценка функции почек и состояния минерального и костного обмена.

1. Биохимический анализ крови включал: определение концентрации общего белка, альбумина и креатинина. Забор венозной крови осуществлялся натощак в стандартных условиях с соблюдением требований правил асептики и антисептики. Образцы крови центрифугировали для получения сыворотки, после чего проводился анализ с использованием автоматических биохимических анализаторов. Определение общего белка и альбумина осуществлялось колориметрическим методом с применением бромкрезолового зелёного красителя. Уровень креатинина измеряли с использованием метода Яффе, основанного на реакции с пикриновой кислотой. Полученные результаты интерпретировались в соответствии с референсными значениями, учитывая возрастные и физиологические особенности пациентов.

2. Всем пациентам проводился расчет СКФ по **формуле SckD U25 с постоянным коэффициентом (k) креатинин:**

$$pСКФ = k \times (\text{рост}(м) / \text{Scr}),$$

где Scr – концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл), k – постоянный коэффициент (для лиц мужского пола: k = 41,8; для лиц женского пола: k = 37,6). Нормальными считались показатели 2 от 90–120 мл/мин/1,73м.

3. Для диагностики МХН-ХБП оценивали биохимические отклонения целевых значений лабораторных показателей костного обмена: фосфаты (P), кальций общий (корректированный на альбумин), кальций ионизированный (Ca²⁺), интактный ПТГ и ЩФ. Концентрация фосфатов оценивалась колориметрическим методом, основанным на реакции с молибдатом аммония. Определение концентрации общего кальция выполнялось с последующей корректировкой значений в зависимости от уровня альбумина в плазме по формуле: Ca корр (ммоль/л) = Ca общий + 0,02 ммоль × (40– A[г/л]). Уровень Ca²⁺ измерялся непосредственно с использованием ионоселективных электродов. Уровень ПТГ определялся с использованием иммуноферментного анализа (ИФА), активность

ЩФ анализировали с применением колориметрического метода, основанного на гидролизе специфического субстрата.

Диагностика биомаркеров костной ткани

Для оценки состояния костной ткани исследуемых групп проводились клинико-лабораторные анализы ОС в крови, РЖ и ЗДЖ, DPD в моче.

Методы исследования ротовой и зубодесневой жидкостей

В ходе исследования у пациентов проводился сбор образцов ЗДЖ и РЖ для определения уровня ОС методом ИФА с использованием коммерческих наборов «Osteocalcin ELISA» фирмы BioVendor, США. Результаты выражали в нг/мл.

Сбор РЖ осуществлялся до медикаментозной коррекции основного заболевания с утра за час до приема пищи абсорбционным методом. После полоскания полости рта пациенту предлагали накопить РЖ, жуя стерильный ватный тампон. После пропитывания ватного тампона его помещали в стерильную пробирку типа Falcon. Путем центрифугирования отделяли РЖ от тампона. Далее образцы биоматериала переносились в пробирки «Эппендорф», в которые добавляли 0,2% биоцида ProClin серии 300. Пробирки встряхивали с помощью центрифуги-вортекс CM 70M-07 в течение 10 минут и хранились при температуре -80°C до начала исследования.

Процедура сбора ЗДЖ проводилась в условиях стационара и стоматологического кабинета. Пациентам было рекомендовано не принимать пищу и не чистить зубы за 1-2 часа до процедуры. Сбор ЗДЖ осуществлялся с использованием стерильных бумажных пинов (SPIDENT™ ISO.02, №25, DiaDent, Корея). Для обеспечения сухости рабочей области использовались ретракторы, Dry Tips и стерильные ватные тампоны.

На этапе сбора ЗДЖ стерильный бумажный погружали в зубодесневую борозду в области тех участков десны, которые демонстрировали наиболее выраженные признаки воспаления или где предполагалось активное remodelирование костной ткани. Пин погружали на глубину 1-2 мм и удерживали в течение 30 секунд, избегая контакта с твердыми тканями зуба. После чего бумажные пины с ЗДЖ помещались в стерильные микроцентрифужные пробирки

типа Эппендорф с транспортной средой из консерванта 0,2% ProClintTM 300 и 0,155M раствора хлорида натрия в количестве 1000 мкл (Рисунок 11). В результате получали образцы GSF с разведением 1:200, которые хранились при температуре -40°C до проведения лабораторного исследования, что позволяло сохранить стабильность ОС и предотвратить деградацию белков.

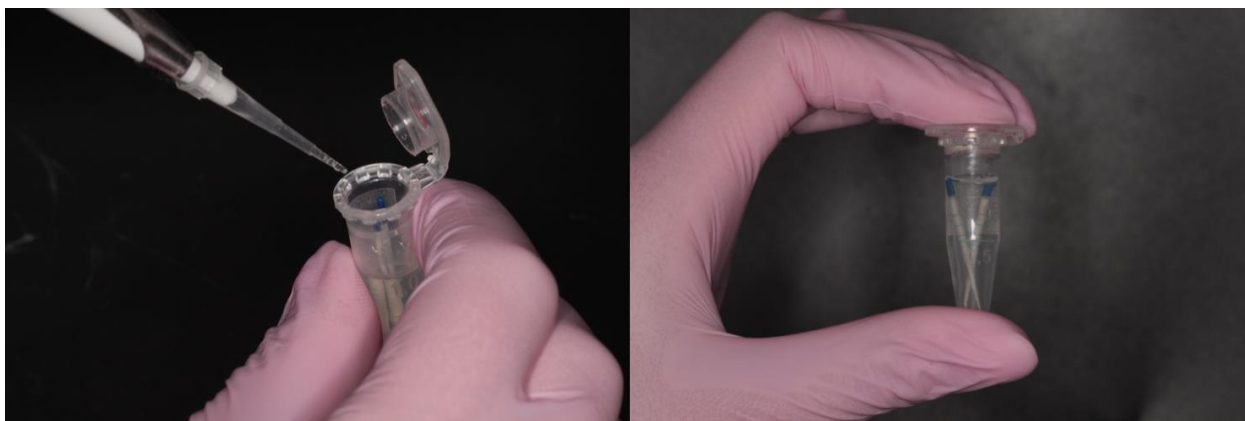


Рисунок 11 – Сбор зубодесневой жидкости

Иммуноферментный анализ биомаркеров в моче

Определение уровня DPD проводилось по образцам мочи методом твердофазного ферментативного усиленного хемилюминесцентного иммуноанализа конкурентного типа.

Для анализа использовалась первая утренняя порция мочи, поскольку её концентрация дает наиболее точное представление о суточном выделении DPD. Пациенты и их родители были проинформированы о необходимости сбора средней порции мочи во избежание контаминации образца. Для сбора использовались стерильные одноразовые контейнеры.

Контейнеры с мочой были доставлены в лабораторию в течение двух часов после сбора. В случае невозможности немедленной транспортировки, образец хранился в холодильнике при температуре 4°C, но не более 24 часов. Это позволило предотвратить деградацию DPD и сохранить стабильность биомаркера до момента анализа.

2.4. Статистический анализ

Для интерпретации полученные данные подвергались тесту на нормальность распределения согласно критерию Шапиро – Уилка (группы $n < 50$). Для сравнения групповых средних параметров, имеющих нормальное распределение, применяли параметрические методы: ANOVA с апостериорным (post-hoc) тестом Тьюки, критерий Даннета при сравнении каждой из экспериментальных групп с контрольной. Для переменных с распределением отличным от нормального использовали метод Крускала-Уоллиса. Отличия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Перед анализом данных была проведена оценка мощности выборки для определения её достаточности для выявления статистически значимых различий между исследованными группами. Размер эффекта (f) для каждой переменной был рассчитан на основе средних значений групп, дисперсий и объединённого размера выборки. На основе результатов для переменных СКФ, креатинина и ОС в ЗДЖ мощность оказалась достаточной ($> 0,80$) при текущем размере выборки (~10 участников на группу), что позволяет проводить проверку гипотез.

Для таких переменных, как DPD, мощность была средней, и для достижения требуемого уровня ($> 0,80$) необходима была немного большая выборка (~20 участника на группу, что достигнуто в группе контроля). Переменные с низким размером эффекта имели недостаточную мощность и их результаты можно считать предварительными и оценочными.

Результаты экспериментов обрабатывались с помощью программы GraphPad Prism 8.0.1 и программного пакета R-Studio. Корреляционная зависимость (Heatmap) была построена с помощью программного пакета MetaboAnalyst 6.0.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

3.1. Общая характеристика и принципы группировки детей с хронической болезнью почек

На клиническом этапе исследования были обследованы дети в возрасте от 9 до 17 лет (в среднем $12,90 \pm 2,98$ года, доля девочек 58%). В суммарную выборку вошло 32 пациента с тХБП, обусловленной врожденными и приобретенными нефрологическими патологиями, до и после перенесенной трансплантации почки, а также 20 здоровых детей без признаков почечной дисфункции, отобранных с учетом пола и возрастных характеристик.

Врожденные аномалии были выявлены у большинства пациентов 1-3 групп. В группе 1 их частота составила 100% (n=12), что указывает на наличие таких нарушений у всех пациентов данной группы. В группе 2 врожденные аномалии встречались у 50% (n=5), а в группе 3 – у 60% (n=6). В целом, среди всех участников исследования доля пациентов с врожденными аномалиями составила 71,9% (n=23). Наиболее распространенной патологией был поликистоз почек, выявленный у 12,5% (n=4) пациентов. В группе 1 встречались как односторонний, так и двусторонний поликистоз по инфантильному типу, тогда как в группе 2 диагноз был зафиксирован у 20% (n=2) пациентов. Также достаточно часто в исследованных группах встречался мегауретер, диагностированный у 9,4% (n=3) пациентов, включая 16,7% группы 1 и 10% группы 3. Кистозная дисплазия почек наблюдалась у 6,3% (n=2) пациентов, причем ее наличие отмечено в группах 1 и 2. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс зарегистрирован у 6,3% (n=2) пациентов группы 3, а нефросклероз, нефротический синдром и микроцистис встречались единично (по 3,1% случаев). Отдельного внимания заслуживает редкий диагноз ANCA-ассоциированного васкулита (гранулематозного полиангиита), выявленный у 3,1% (n=1) пациентов. У данного пациента в дебюте заболевания была высокая иммунологическая активность, сопровождающаяся поражением почек, легких и

носовой перегородки. Таким образом, врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей являются ведущей патологией среди обследованных пациентов ведущих к формированию тХБП, причем в группе 1 они встречаются наиболее часто. Чаще всего диагностировались поликистоз почек, мегауретер, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и кистозная дисплазия, другие аномалии встречались реже. В свою очередь на долю приобретенных патологий почек пришлось всего 28,1% (n=9).

Средний рост обследованных составил $149,8 \pm 17,4$ см. В большей части групп преобладали девочки (75%, 50%, 65% - для 1, 2 и 4 групп соответственно), тогда как в третьей группе их доля была минимальной (30%) (Таблица 2).

Комплекс диагностических мероприятий включал стандартные клиничко-лабораторные анализы, клиническое обследование и инструментальную диагностику стоматологического статуса, рентгенологический анализ, УЗИ, исследование молекулярных биомаркеров в различных биологических жидкостях, а также математическое моделирование для оценки состояния ЗЧС и особенностей костного метаболизма с последующим определением персонифицированного подхода к выбору ортодонтической стратегии лечения.

Таблица 2 – Общие характеристики набранных групп

Параметр	Группа 1 (n=12)	Группа 2 (n=10)	Группа 3 (n=10)	Группа 4 (n=20)
Возраст, лет	12.25 ± 2.53	14.70 ± 3.13	12.30 ± 2.98	12.85 ± 3.03
Рост, см	140.2 ± 18.39	157.5 ± 19.72	145.4 ± 13.41	155.2 ± 12.50
Пол, девочки, %	75	50	30	65
Пол, мальчики, %	25	50	70	35
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	9.45 ± 1.91	40.82 ± 10.08	80.04 ± 24.84	90.01 ± 10.26

3.2. Внутриротовой статус детей с терминальной стадией хронической болезни почек

Оценку стоматологического статуса детей с поздним сменным прикусом в возрасте 9–12 лет оценивали по распространенности и интенсивности кариеса. Учитывались интенсивность поражения временных зубов кариесом (индекс «кп»),

количество кариозных временных зубов (компонент «к») и запломбированных временных зубов (компонент «п»). Поражение кариесом постоянных зубов у детей в данной возрастной группе оценивалось по индексу «КПУ», кроме того, учитывалось количество пораженных кариесом (компонент «К»), запломбированных (компонент «П») и удаленных постоянных зубов (компонент «У»). У детей с постоянным прикусом в возрасте 13–17 лет также оценивали распространенность кариеса и его интенсивность по индексу «КПУ» и отдельные компоненты индекса.

Таблица 3 отражает распространённость кариеса у обследованных детей в двух возрастных категориях. У детей с поздним сменным прикусом (9–12 лет) частота поражения варьировала от 60,0 % в группе 1 (n = 3), а также до 100 % в группах 2 (n = 2) и 4 (n = 9), при этом показатель для группы 3 составил 80,0 % (n = 4). Несмотря на численные различия, межгрупповые колебания не достигли статистической значимости: $\chi^2 = 4,671$ при $p = 0,198$, что указывает на схожий уровень распространенности кариеса в данной возрастной когорте. У подростков с постоянным прикусом (13–17 лет) разброс значений был менее выраженным: минимальная доля кариозных поражений отмечена у группы 3 (40,0 %), тогда как максимальные показатели были установлены у контрольной группы (72,7 %), группы 1 (71,4 %) и 2 (62,5 %). Анализ сопряжённости также не выявил достоверных отличий ($\chi^2 = 2,532$; $p = 0,469$), что свидетельствовало о сохранении сопоставимого уровня распространенности кариозных поражений у пациентов с постоянным прикусом. Таким образом, данные указывают на отсутствие статистически значимой связи между распространенностью кариеса и стадией ХБП в обеих возрастных когортах исследуемых групп.

Таблица 3 – Распространенность кариозных поражений у детей в исследуемых группах

Возрастная группа	Группа 1 n=12	Группа 2 n=10	Группа 3 n=10	Группа 4 n=20	Хи-квадрат Пирсона	
					χ^2	p
9–12 лет	3 (60,0%)	2 (100,0%)	4 (80,0%)	9 (100,0%)	4,671	0,198
13–17 лет	5 (71,4%)	5 (62,5%)	2 (40,0%)	8 (72,7%)	2,532	0,469
Примечание: n – число детей в исследуемой группе, p – значимость различий между группами.						

В Таблице 4 представлены данные о структуре заболеваемости кариесом зубов у исследуемых детей, разделенных на две возрастные категории. В когорте 9–12 лет медиана числа поражённых кариесом временных зубов (к-компонент) достигала 2,0 [1,0; 3,0] в контрольной группе, тогда как у пациентов с ХБП она не превышала 1, [0,0; 2,5]. Показатель разрушения постоянных зубов (К-компонент) колебался от 0 [0; 0,5] до 3,5 [1,0; 6,0] при заведомо малом числе наблюдений, а индекс КПУ + кп варьировал в пределах 2–4 единиц. Тем не менее, даже при такой разнице, межгрупповой анализ не выявил достоверных расхождений. Однако наименьшее, но все еще не достоверное значение p (0,198) отмечено при сравнении поражения временных зубов между контрольной группой и детьми после трансплантации почки. В совокупности данные подтверждают, что основной вклад в структуру поражений зубов в позднем сменном прикусе вносит кариес временных зубов. У подростков 13–17 лет распределение поражений оказалось ещё более однородным: медиана суммарного индекса КПУ колебалась от 0,0 [0,0; 5,0] у детей с ДТП, до 2,0 [1,0; 3,0] в контрольной группе и после трансплантации, а все p -значения попарных сравнений превышали 0,99, что свидетельствовало об отсутствии статистически значимых отличий. Отдельные компоненты (К, П, У) также отражали нулевые или минимальные медианные значения во всех наблюдениях. Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что у детей с ХБП тяжесть и структура кариозного процесса в постоянном прикусе не выходит за рамки возрастной нормы и не зависит от проводимой терапии по поводу лечения ХБП.

Таблица 4 – Структура заболеваемости кариесом зубов у детей разных возрастных категорий в группах исследования

Признаки	Медиана [Q1; Q3]				Уровень значимости попарных сравнений		
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	p1	p2	p3
Возрастная группа 9-12 лет							
	n=5	n=2	n=5	n=9			
КПУ + кп	3,000 [0,000; 3,000]	4,000 [1,000; 7,000]	3,000 [0,500; 5,000]	2,000 [1,000; 5,000]	0,8787	>0,9999	>0,9999

Продолжение Таблицы 4

К	1,000 [0,000; 1,000]	3,500 [1,000; 6,000]	0,000 [0,000; 3,000]	0,000 [0,000; 0,500]	0,9187	0,1013	>0,9999
П	0,000 [0,000; 0,000]	0,000 [0,000; 0,000]	0,000 [0,000; 0,000]	0,000 [0,000; 0,000]	>0,9999	>0,9999	>0,9999
У	0,000 [0,000; 0,000]	0,000 [0,000; 0,000]	0,000 [0,000; 0,000]	0,000 [0,000; 0,000]	>0,9999	>0,9999	>0,9999
к	0,000 [0,000; 2,000]	0,500 [0,000; 1,000]	1,000 [0,000; 2,500]	2,000 [1,000; 3,000]	0,1989	0,2639	0,6160
п	0,000 [0,000; 1,000]	0,000 [0,000; 0,000]	0,000 [0,000; 1,000]	0,000 [0,000; 0,500]	>0,9999	>0,9999	>0,9999
Возрастная группа 13-17 лет							
	n=7	n=8	n=5	n=11			
КПУ	1,000 [0,000; 3,000]	2,000 [0,000; 3,750]	0,000 [0,000; 5,000]	2,000 [1,000; 3,000]	>0,9999	>0,9999	>0,9999
К	1,000 [0,000; 3,000]	2,000 [0,000; 3,750]	0,000 [0,000; 5,000]	2,000 [1,000; 3,000]	>0,9999	>0,9999	>0,9999
П	0,000 [0,000; 0,000]	0,000 [0,000; 0,000]	0,000 [0,000; 0,000]	0,000 [0,000; 0,000]	>0,9999	>0,9999	>0,9999
У	0,000 [0,000; 0,000]	0,000 [0,000; 0,000]	0,000 [0,000; 0,000]	0,000 [0,000; 0,000]	>0,9999	>0,9999	>0,9999
Примечание: n ₁ - числу участников в младшей возрастной когорте (7–12 лет), n ₂ - количеству подростков 13–18 лет, p ₁ отражает статистическую значимость различий между группами 1 и 4, p ₂ - между группами 2 и 4, а p ₃ — между группами 3 и 4							

Обобщая результаты Таблиц 3 и 4, можно заключить, что наличие и тяжесть ХБП не оказывает прямого влияния на распространенность кариеса у детей. В группе 9–12 лет кариес диагностировался у большинства пациентов независимо от почечной функции, а статистически значимых различий между группами получено не было; при этом основной вклад в индекс вносили временные зубы, а наивысшие значения фиксировались в контрольной группе. У подростков 13–17 лет распространённость и структура поражений также оставались сопоставимыми: суммарный КПУ и его компоненты колебались в узком диапазоне, а все p-значения попарных сравнений превышали порог значимости. Таким образом, кариес у детей

с ХБП сохранял типичные возрастные особенности, а тяжесть почечной дисфункции, гемодиализ или трансплантация почки не усиливали ни частоту, ни интенсивность поражений.

При оценке пародонтального статуса детей исследуемых групп практически у всех был диагностирован хронический гингивит (K05.1) (Рисунок 12). В группах 1, 2 и 3 частота была 100%, в группе 4 показатель оказался несколько ниже (80%). В целом, среди всей выборки хронический гингивит выявлен у 92,3% (n= 48) пациентов, что говорит о его высокой распространённости, не зависимо от группы. Гипертрофия десны (K06.1) (Рисунок 13) встречалась реже и наблюдалась только у 8,3% (n=1) пациентов группы 1, 10% группы 2 (n=1), 20% группы 3 (n=2), а в группе 4 не была зарегистрирована. В общей выборке данный диагноз выявлен у 7,7% пациентов, что говорит о его меньшей распространённости по сравнению с хроническим гингивитом. Эти данные подтверждают доминирующий характер воспалительных заболеваний пародонта в исследуемой когорте. Гипертрофические изменения десны встречаются реже и преимущественно в группах с ХБП.



Рисунок 12 – Клинический пример пациента из группы с тХБП с диагнозом хронический гингивит



Рисунок 13 – Клинический пример пациента из группы с тХБП с диагнозом гипертрофический гингивит

Для анализа состояния гигиены полости рта у обследованных детей применялся индекс ОНІ-S. Результаты его оценки среди участников исследования приведены в Таблице 5. Наиболее высокие значения выявлены у детей в группе 3. У больных с ДТП и тХБП значения были схожи, но все еще выше, чем у контрольной группы ($1,71 \pm 0,73$ и $1,71 \pm 0,81$ соответственно). В контрольной группе детей без патологии почек индекс ОНІ-S оказался наименьшим ($1,01 \pm 0,31$), что говорит о лучшей гигиене полости рта. Стоит отдельно отметить, что отличия всех данных всех трех групп от контрольной группы были статистически значимы.

Таблица 5 – Анализ гигиенического состояния полости рта по индексу ОНІ-S

Параметр	Группа 1 n=12	Группа 2 n=10	Группа 3 n=10	Группа 4 n=20	Уровень значимости попарных сравнений		
					p1	p2	p3
ОНІ-S	$1,71 \pm 0,81$	$1,71 \pm 0,73$	$1,88 \pm 0,57$	$1,01 \pm 0,31$	0.0064*	0.0105*	0.0012*

Примечание: n – число детей в группе; p1 – значимость различий между группами 1 и 4, p2 – значимость различий между группами 2 и 4, p3 – значимость различий между группами 3 и 4, * – статистически значимые различия ($p < 0.05$) определенные методом однофакторного ANOVA

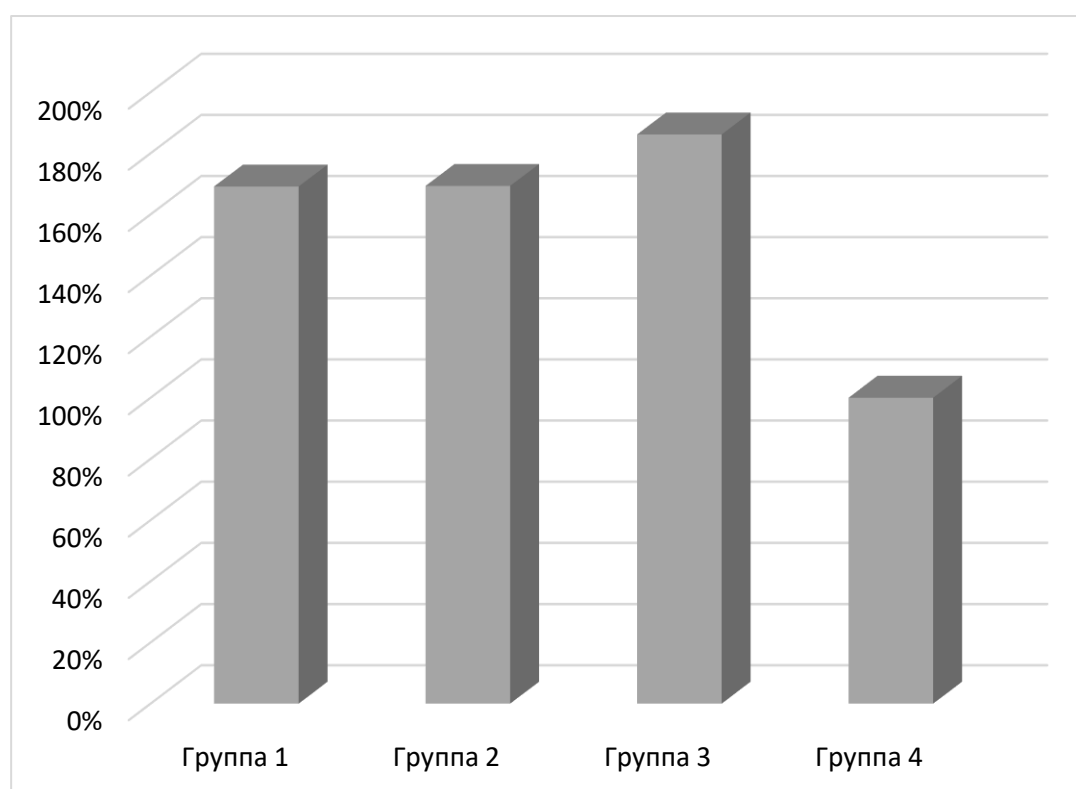


Рисунок 14 – Относительное отклонение значений ОНІ-S у детей в Группах 1-3 от группы контроля

Общая тенденция уровня значений относительного отклонения также подтверждает то, что у пациентов с ХБП, вне зависимости от уровня рСКФ и проводимой терапии, гигиеническое состояние полости рта было неудовлетворительным по сравнению с контрольной группой (Рисунок 15). Из этих данных можно сделать практически применимый вывод об обоснованности проведения оценки уровня индивидуальной гигиены полости рта при подготовке и контроле на всех этапах ортодонтического лечения у пациентов с ХБП.



Рисунок 15 – Клинический пример пациента с дисфункцией трансплантата почки с ОНТ-S = 1,9, что соответствует плохому уровню гигиены

При ХБП происходит значительное изменение биохимического состава слюны. В ней повышается содержание таких компонентов, как мочевины, креатинин, натрий, калий, хлориды и фосфаты. Увеличение уровня азотистых метаболитов в крови приводит к сдвигу кислотно-щелочного баланса слюны в более щелочную сторону. Поэтому в дополнение к оценке уровня биомаркеров также была измерена кислотность среды слюны исследуемых пациентов.

Результаты измерения рН слюны у обследованных детей приведены в Таблице 6. Распределение рН слюны среди обследованных групп установило значительные различия в кислотно-щелочном балансе. Нормальные значения рН (6,7–7,4) чаще встречались во 2, 3 и контрольной группах, в 1 группе их доля составила 25%. Щелочной сдвиг (>7,4) был наиболее выражен у детей 1 группы (42%) и встречался в 30% случаев во 2 группе, тогда как в 3 группе он отмечен у 10% детей, а в контрольной группе не наблюдался. Кислый сдвиг (<6,7) превалировал в контрольной группе (60%) и был реже выявлен в 1 (33%) и 3 (40%) группах, тогда как во 2 группе этот показатель был минимальным (20%).

Таблица 6 – Характер сдвига рН слюны у детей в исследуемых группах

Параметр	n (%)				Уровень значимости хи критерия Пирсона	
	Группа 1 n=12	Группа 2 n=10	Группа 3 n=10	Группа 4 n=20	χ^2	p
Характер сдвига рН						
Норма (рН 6,7–7,4)	3 (25%)	5 (50%)	5 (50%)	20 (40%)	16,11	0,013*
Щелочной сдвиг (>7,4)	5 (42%)	3 (30%)	1 (10%)	0 (0%)		
Кислый сдвиг (<6,7)	4 (33%)	2 (20%)	4 (40%)	12 (60%)		

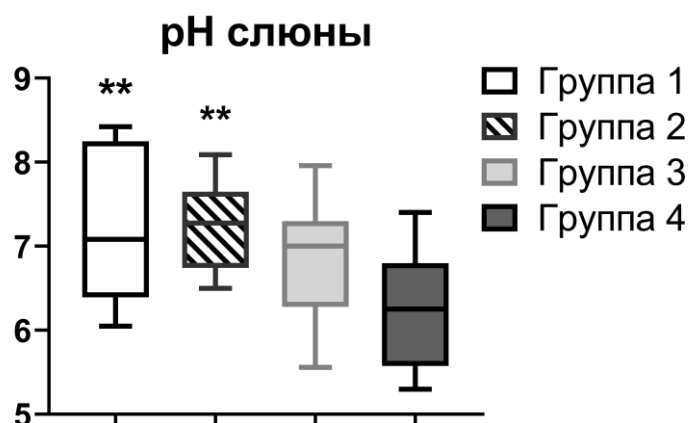


Рисунок 16 – Сравнительная характеристика рН слюны у пациентов исследуемых групп. Данные представлены в виде графиков box-and-whiskers. Графики охватывают от 25-го до 75-го перцентиля, усы – от самого низкого до самого высокого наблюдения, линия внутри каждого графа обозначает медиану. Данные анализировали с помощью теста Крускала-Уоллиса с последующим post hoc тестом Данна. Звёздочкой (*) обозначена статистически значимая разница при сравнении группы с группой 4 (контрольная группа). Один знак, $p < 0,05$; два знака, $p < 0,01$; три знака, $p < 0,001$

На Рисунке 16 закономерность смещения средних уровней в исследуемых группах в сторону нормы и более кислых значений особенно заметна. Отличия с контролем были статистически значимы для групп 1 и 2 ($p < 0,05$). Средние значения рН слюны в 1 группе снижены от 7,26 (6,35–8,17), а в контрольной до 6,27 (5,63–7,02), что подтверждает описанную выше тенденцию к более щелочной среде в слюне пациентов с ХБП.

3.3. Ортодонтический статус детей с хронической болезнью почек

В каждой из четырех групп исследуемых детей был поставлен предварительный диагноз челюстно-лицевых аномалий. На его основании была оценена распространенность аномалий и нуждаемость в проведении ортодонтической диагностики. Аномалии челюстно-черепных соотношений (K07.1) отмечены в группе 3 у 10% детей ($n = 1$) (Рисунок 17) и особенно часто в контрольной группе 4, где таких нарушений было выявлено 45% ($n = 9$). При этом ни в первой, ни во второй группах таких изменений не было (0%). Наоборот, аномалии положения зубов (K07.3) встречалась у 100% детей второй группы (Рисунок 18). Также, в группе 1 этот показатель был очень высок (91,67%, $n = 11$). В группах 3 и 4 аномалии положения зубов встречались у 60% пациентов ($n = 6$ и 12, соответственно) (Рисунок 19). Аномалии соотношения зубных дуг (K07.2) были наиболее выражены в группе 1 (83,33%, $n = 10$) (Рисунок 20), несколько реже отмечались в группах 2 и 3 (по 70%, $n = 7$) и в группе 4 (55%, $n = 11$).

Болезни височно-нижнечелюстного сустава (K07.6) в выборке встречались с разной частотой: в группе 2 показатель достиг 50% ($n = 5$), тогда как в группе 1 он составил лишь 8,33% ($n = 1$). В группе 3 данная патология наблюдалась у 20% участников ($n = 2$), и аналогичный уровень (20%) зафиксирован в группе 4 ($n = 4$). Нарушения межзубных промежутков (K07.33) в основном встречались в группе 1, где были диагностированы у 25% детей ($n = 3$); у групп 2 ($n = 1$) и 3 ($n = 1$) этот показатель составлял по 10%, а в группе 4 подобных случаев не зарегистрировано.

Таким образом, при сравнении предварительного ортодонтического статуса четырёх групп наиболее распространёнными аномалиями среди обследованных детей стали аномалии положения зубов (K07.3) и аномалии соотношения зубных дуг (K07.2). Кроме того, была отмечена высокая доля пациентов с дистальным прикусом и скученностью зубов в группах 1 и 2. Также при клиническом осмотре была определена значительная распространенность аномалий челюстно-черепных соотношений (K07.1) в группе 4, которая наравне с группой 2 указывает значительное количество случаев болезней ВНЧС.



Рисунок 17 – Клинический пример пациента после трансплантации почки с диагнозом аномалии челюстно-черепных соотношений и аномалии соотношения зубных дуг



Рисунок 18 – Клинический пример пациента с ДТП почки с диагнозом аномалии соотношения зубных дуг и аномалии положения зубов



Рисунок 19 – Клинический пример пациента с тХБП с диагнозом аномалии соотношения зубных дуг



Рисунок 20 – Клинический пример пациента контрольной группы с диагнозом аномалии соотношения зубных дуг и аномалии положения зубов

Оценку степени нуждаемости в ортодонтическом лечении проводили пациентам с постоянным прикусом, в их число вошло 37 детей. Таким образом, в 1 группе пациентов (n=9) у 2 пациентов (22,2%) ЗЧА отсутствовали и потребность в ортодонтическом лечении отсутствовала. В тоже время, у 3 пациентов (33,3%) встречались ЗЧА требующие избирательного лечения. Еще 2 пациента (22,2%) продемонстрировал выраженную патологию ЗЧА нуждающуюся в ортодонтической коррекции, а также 2 пациента (22,2%) с тяжелыми формами ЗЧА, лечение которых являлось обязательным. У пациентов с ДТП (n=8) было выявлено равномерное распределение пациентов по всем четырем категориям нуждаемости в ортодонтическом лечении, а именно: не нуждаются в лечении 2 пациента (25%); нуждаются в избирательном лечении- 2 пациента (25%); рекомендовано лечение 2-м детям (25%); показано обязательное лечение – 2 пациента (25%). В группе пациентов после трансплантации почки (n=7) у 1 ребенка (14%) не было диагностировано ЗЧА и соответственно нуждаемости в лечении, у 2 пациентов (29%) выявлены ЗЧА требующие избирательного лечения, еще 1 пациент (14%) имел выраженную форму ЗЧА нуждающуюся и 3 пациента (43%) тяжелые формы ЗЧА нуждающиеся в ортодонтической реабилитации. У 4 пациентов (31%) контрольной группы не было обнаружено ЗЧА нуждающихся в коррекции, у 5 пациентов (39%) были диагностированы незначительные ЗЧА требующие избирательного лечения, также двум пациентам (15%) лечение ЗЧА было настоятельно рекомендовано и еще для двух пациентов (15%) ортодонтическое лечение являлось обязательным.

В Таблице 7 представлены результаты 3D-цефалометрического анализа по ряду основных морфометрических параметров у исследуемых групп. Для каждого показателя приведены средние значения или медианы с соответствующими интервалами, а также уровни значимости при сравнении с контролем.

Таблица 7 – Анализ цефалометрических параметров у исследуемых групп детей, оцененных методом 3D-цефалометрического анализа

Цефалометрические параметры	Группа 1 n=12	Группа 2 n=10	Группа 3 n=10	Группа 4 n=20	Уровень значимости попарных сравнений		
					p ₁	p ₂	p ₃
SNA	82,50 ± 1,45	82,90 ± 1,45	81,80 ± 2,04	82,20 ± 1,94	0.9471	0.6439	0.9026
SNB	79,75 ± 1,77	80,50 ± 1,90	79,00 ± 2,75	79,55 ± 2,50	0.9921	0.6119	0.8869
ANB	2,750 ± 1,357	2,300 ± 1,337	2,800 ± 1,398	2,600 ± 1,465	0.9856	0.9158	0.9724
Число Wits	2.083 ± 1.443	1.400 ± 0.699	2.000 ± 1.414	1.800 ± 1.361	0.8954	0.7895	0.9653
Базальный угол (NL-ML)	26.17 ± 3.38	23.20 ± 3.23	25.20 ± 3.97	24.25 ± 2.77	0.2796	0.7665	0.8146
Положение резцов ВЧ (<1-NL)	115.0 [113.3; 117.0]	116.0 [110.0; 117.3]	111.5 [105.5; 115.3]	112.0 [109.0; 119.8]	0.7651	0.8601	0.1857
Положение резцов НЧ (<1-ML)	97.17 ± 4.71	96.00 ± 5.10	98.00 ± 3.94	95.28 ± 2.64	0.4502	0.9441	0.2087
Примечание: n – число детей в группе; p ₁ – значимость различий между группами 1 и 4, p ₂ – значимость различий между группами 2 и 4, p ₃ – значимость различий между группами 3 и 4, * – * – статистически значимые различия (p<0.05) оцененные методом однофакторного ANOVA для SNA; SNB; ANB; Число Wits; Базальный угол (NL-ML); Положение резцов НЧ (<1-ML) и методом Крускала-Уоллиса для параметра Положение резцов ВЧ (<1-NL). Данные представлены в виде – Медиана [Интерквартильный размах 25%-75%] для Положение резцов ВЧ (<1-NL), для остальных параметров – Среднее значение±Стандартное отклонение.							

Результаты анализа цефалометрических параметров (Таблица 8) в группах не выявили значимых статистических отличий между контрольной группой и пациентами с ХБП. Угол SNA, характеризующий положение верхней челюсти относительно основания черепа, колеблется в диапазоне от $81,80 \pm 2,04^\circ$ (группа 3) до $82,90 \pm 1,45^\circ$ (группа 2), при этом различия между группами статистически незначимы ($p_1 = 0,9471$; $p_2 = 0,6439$; $p_3 = 0,9026$). Параметр SNB, отражающий положение нижней челюсти относительно основания черепа, имеет значения от $79,00 \pm 2,75^\circ$ (группа 3) до $80,50 \pm 1,90^\circ$ (группа 2), без достоверных различий между группами ($p_1 = 0,9921$; $p_2 = 0,6119$; $p_3 = 0,8869$).

Разница между SNA и SNB, выраженная через угол ANB, варьируется в пределах $2,30 \pm 1,34^\circ$ (группа 2) – $2,80 \pm 1,40^\circ$ (группа 3), что соответствует в среднем гармоничному соотношению челюстей в сагиттальной плоскости. Различия между группами также статистически незначимы ($p_1 = 0,9856$; $p_2 = 0,9158$;

$p_3 = 0,9724$), что указывает на отсутствие выраженных межгрупповых особенностей в расположении челюстей по сагиттали. Значимых отличий в значениях числа Wits также не было обнаружено.

Базальный угол (NL-ML) хоть и показал небольшие вариации между группами, но не достигал статистически значимых различий относительно группы 4. То же можно сказать о положении резцов: медианы и средние значения для верхней и нижней челюсти во всех трёх группах (1–3) оставались на уровне, сопоставимом с результатами контрольной выборки, что подтверждается невысоким уровнем статистической значимости ($p > 0,2$) при попарных сравнениях. Анализ угла наклона резцов верхней челюсти (<1 -NL) установил, что медианные значения в группе 1 (115,0 [113,3; 117,0]) и группе 2 (116,0 [110,0; 117,3]) лишь незначительно превышают показатель группы 3 (111,5 [105,5; 115,3]) и практически совпадают с медианой группы 4 (112,0 [109,0; 119,8]). При этом статистические сравнения между каждой из трёх групп с ХБП и контрольной ($p_1=0,7651$; $p_2=0,8601$; $p_3=0,1857$) не выявили достоверных отличий, указывая на схожее положение верхних резцов во всех исследуемых выборках. Положение резцов нижней челюсти (<1 -ML), оцениваемое по средним значениям, также не установило существенных расхождений: в группе 1 ($97,17 \pm 4,71$) оно сопоставимо с группой 2 ($96,00 \pm 5,10$) и группой 3 ($98,00 \pm 3,94$), тогда как в группе 4 ($95,28 \pm 2,64$) отличается лишь незначительно и статистической значимости ($p_1=0,4502$; $p_2=0,9441$; $p_3=0,2087$) не достигает. Такой результат свидетельствует о том, что все группы имеют схожее положение (наклон) как верхних, так и нижних резцов относительно опорных линий.

Кроме того, анализ положения челюстей в сагиттальной плоскости по Jacobson установил, что прогнатия верхней челюсти встречается чаще, чем ретрогнатия. В группе 1 прогнатическое положение верхней челюсти выявлено у 58% пациентов, в группе 2 – у 60%, тогда как в группе 3 этот показатель составил 30%, а в группе 4 – 45%. В то же время ретрогнатия наиболее распространена в группе 3 (50% пациентов), что значительно выше, чем в остальных группах (8–10%). Что касается положения нижней челюсти, ретрогнатия встречалась у 42%

пациентов группы 1, у 30% в группе 2, но достигала 80% в группе 3 и 55% в группе 4. Дистальный прикус ($ANB > 2^\circ$) чаще наблюдался в группах 1 и 3 (по 58% и 50% соответственно), а мезиальный – у 70% пациентов группы 2 и 60% группы 4.

Распределение скелетного класса по числу Wits также доказало преобладание II скелетного класса (дистальный прикус) в группах 1 и 3 (по 58% и 70% соответственно), тогда как в группах 2 и 4 доля пациентов со II классом снижена до 30–45%.

Анализ базального угла установил распространённость нормального вертикального соотношения челюстей и нормальные значения наблюдались у 70–83% пациентов групп 1, 2 и 3, тогда как в группе 4 вариант нормы был отмечен у 80% детей. Глубокий прикус был диагностирован у 20% пациентов групп 2, 3 и 4, но отсутствовал в группе 1. Открытый прикус выявлен только у группы 1 (17%) и группы 3 (10%), а в других группах не встречался.

При анализе положения резцов верхней челюсти норма наиболее часто встречалась в группах 1 и 2 (50%), тогда как в группе 4 этот показатель составил 35%, а в группе 3 – 40%. Протрузия наблюдалась с одинаковой частотой в группах 1 и 2 (42% и 50%), но реже встречалась в группе 3 (20%). Ретрузия верхних резцов чаще всего диагностировалась в группе 3 (40%) и группе 4 (30%), а в группе 2 не встречалась вовсе. Положение нижних резцов также демонстрировало значительные различия. Нормальное положение резцов чаще всего встречалось в группе 4 (60%), в то время как в остальных группах этот показатель варьировался от 30% до 40%. Протрузия нижних резцов была наиболее распространена в группе 1 (67%) и группе 3 (70%), а в группе 4 этот показатель составил 40%. Ретрузия нижних резцов встречалась исключительно в группе 2 (10%), тогда как в остальных группах была нормотрузия.

Таким образом, аномалии ЧЛО у детей с ХБП не показали значительных отклонений от контрольной группы, а частота их встречаемости оставалась сопоставимой.

Таблица 8 – Распространенность зубочелюстных аномалий в группах детей

Параметр		Группа 1 n=12	Группа 2 n=10	Группа 3 n=10	Группа 4 n=20	Уровень значимости хи критерия Пирсона	
						χ^2	p
SNA	Норма	4 (33%)	3 (30%)	2 (20%)	5 (25%)	6,63	0,356
	Прогнатия	7 (58%)	6 (60%)	3 (30%)	9 (45%)		
	Ретрогнатия	1 (8%)	1 (10%)	5 (50%)	6 (30%)		
SNB	Норма	2 (17%)	4 (40%)	0 (0%)	4 (20%)	7,999	0,238
	Прогнатия	5 (42%)	3 (30%)	2 (20%)	5 (25%)		
	Ретрогнатия	5 (42%)	3 (30%)	8 (80%)	11 (55%)		
ANB	II класс	7 (58%)	3 (30%)	5 (50%)	8 (40%)	2,07	0,558
	III класс	5 (42%)	7 (70%)	5 (50%)	12 (60%)		
Скелетный класс (Число Wits)	Норма	5 (42%)	7 (70%)	3 (30%)	11 (55%)	3,73	0,292
	II класс (дистальный прикус)	7 (58%)	3 (30%)	7 (70%)	9 (45%)		
Базальный угол	Нормальный прикус	10 (83%)	8 (80%)	7 (70%)	16 (80%)	7,05	0,317
	Глубокий прикус	0 (0%)	2 (20%)	2 (20%)	4 (20%)		
	Открытый прикус	2 (17%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)		
Положение резцов ВЧ	Норма	6 (50%)	5 (50%)	4 (40%)	7 (35%)	7,38	0,287
	Протрузия	5 (42%)	5 (50%)	2 (20%)	7 (35%)		
	Ретрузия	1 (8%)	0 (0%)	4 (40%)	6 (30%)		
Положение резцов НЧ	Норма	4 (33%)	4 (40%)	3 (30%)	12 (60%)	7,74	0,258
	Протрузия	8 (67%)	5 (50%)	7 (70%)	8 (40%)		
	Ретрузия	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)		

При объединении групп 1-3 были получены результаты, представленные в Таблице 9. Средние значения для группы с патологиями почек также не имели статистически значимых отличий согласно результатам.

Цефалометрический анализ в группе пациентов с ХБП и контрольной группе не выявил существенных различий. Углы SNA, SNB и ANB ($p > 0,44$) и базальный угол (NL-ML, $p = 0,4727$) были сопоставимы, что доказывает отсутствие выраженных скелетных изменений, характерных для ХБП. Наклоны верхних и нижних резцов ($p = 0,9590$ и $p = 0,1165$, соответственно) также не различались, что свидетельствует о сходной частоте аномалий в обеих группах. Наклоны верхних и

нижних резцов, а также число Wits ($p=0,9590$, $p=0,1165$, $p=0,8156$ соответственно) не различались, что также определяет схожую частоту аномалий в обеих группах.

Таблица 9 – Анализ Цефалометрических параметров у исследуемых групп детей

Цефалометрические параметры	Группа 1 n=32	Группа 2 n=20	Уровень значимости
			p
SNA	82,50 ± 1,45	82,90 ± 1,45	0,4408
SNB	79,75 ± 2,17	79,55 ± 2,50	0,7618
ANB	2,625 ± 1,338	2,600 ± 1,465	0,8974
Число Wits	1.844 ± 1.247	1.800 ± 1.361	0,8156
Положение резцов ВЧ (<1-NL)	115,0 [110,0; 117,0]	112,0 [109,0; 119,8]	0,9590
Положение резцов НЧ (<1-ML)	97,06 ± 4,54	95,28 ± 2,64	0,1165
Примечание: группа 1 (n=32) – объединенная группа детей с тХБП на ЗПТ (до трансплантации), ДТП и перенесших трансплантацию почки; группа 2 (n=20) – контрольная; n – число детей в группе; p – значимость различий между группами 1 и 2, * – статистически значимые различия ($p<0.05$) оцененные методом теста Стьюдента для SNA; SNB; ANB; Число Wits; Положение резцов НЧ (<1-ML) и методом Манна-Уитни для параметра Положение резцов ВЧ (<1-NL). Данные представлены в виде – Медиана [Интерквартильный размах 25%-75%] для Положение резцов ВЧ (<1-NL) и Среднее значение ± Стандартное отклонение.			

Полученные данные свидетельствуют о том, что изменения, связанные с тХБП и проводимой терапией, влияют скорее на костную ткань и функциональные параметры, чем на параметры скелетных взаимоотношений челюстей. Данные результаты подчеркивают важность оценки состояния костной ткани и анализа процессов ремоделирования кости в рамках проведения ортодонтической диагностики.

Анализ трансверсальных соотношений верхней и нижней челюстей по Ренн-анализу выявил значительные различия между группами ($\chi^2 = 21,52$, $p = 0,0015$).

Таблица 10 – Результаты анализа трансверсальных соотношений верхней и нижней челюстей по Ренн-анализу

Ренн-анализ	n (%)				Уровень значимости хи критерия Пирсона	
	Группа 1 n=12	Группа 2 n=10	Группа 3 n=10	Группа 4 n=20	χ^2	p
Сужение	11 (92%)	9 (90%)	3 (30%)	5 (25%)	21,52	0,0015
Норма	1 (8%)	1 (10%)	5 (50%)	10 (50%)		
Расширение	0 (0%)	0 (0%)	2 (20%)	5 (25%)		

Сужение верхней челюсти оказалось наиболее распространённым вариантом, особенно в группе 1 (92%) и группе 2 (90%), тогда как в группе 3 (30%) и группе 4 (25%) этот показатель был значительно ниже. Нормальные значения чаще всего встречались у пациентов контрольной группы (50%), а также у группы 3 (50%), тогда как среди пациентов групп 1 и 2 их доля была минимальной (8% и 10% соответственно). Данный параметр может приводить к скученности и развитию аномалий положения зубов таких как, вестибулярное и лингвальное положение зубов, тортоаномалии и пр. Помимо этого сужение верхней челюсти может приводить к сагиттальным аномалиям соотношения челюстных костей таких как дистальный или мезиальный прикус, а также трансверсальным аномалиям, например перекрестный прикус.

Расширение зубных дуг, напротив, отсутствовало в группах 1 и 2, но выявлялось у 20% пациентов группы 3 и 25% пациентов контрольной группы. Что клинически могло приводить к аномалиям положения зубов, таким как нарушения межзубных промежутков (наличие трем и диастемы).

Таким образом, представленные данные подтверждают высокую распространенность ЗЧА у детей с ХБП, требующих ортодонтической коррекции.

3.4. Результаты обследования височно-нижнечелюстного сустава

В исследовании также были изучены размеры диска ВНЧС по данным УЗИ. В Таблице 11 приведены медианные значения (и их разброс в диапазоне от первого до третьего квартиля, [Q1; Q3]) для показателей утолщения суставного диска и ширины суставной щели ВНЧС у четырёх групп, причем каждый параметр представлен отдельно для правого и левого сустава. Параллельно указаны результаты попарных сравнений (p_1 , p_2 , p_3).

Таблица 11 – Размеры суставного диска ВНЧС в сравниваемых группах пациентов

Отдел измерения	Медиана [Q1; Q3]				Уровень значимости попарных сравнений		
	Группа 1 n=12	Группа 2 n=10	Группа 3 n=10	Группа 4 n=20	p ₁	p ₂	p ₃
Височно-нижнечелюстной сустав правая сторона							
Утолщение передней части суставного диска, мм	1,080 [0,9075; 1,158]	0,7850 [0,7200; 0,8600]	0,6750 [0,5200; 0,7650]	0,6650 [0,5375; 0,8775]	0.0031*	0.7187	>0,9999
Утолщение средней части суставного диска, мм	0,8650 [0,7425; 0,9975]	0,7650 [0,5100; 0,9200]	0,3400 [0,2850; 0,4300]	0,4200 [0,3600; 0,5825]	0.0012*	0.0127*	0.3536
Утолщение задней части суставного диска, мм	0,8150 [0,2353; 1,110]	0,4300 [0,2600; 0,6400]	0,5650 [0,4550; 0,6525]	0,5900 [0,4925; 0,7500]	0.6518	0.4178	>0,9999
Суставная щель, мм	0,1000 [0,1000; 0,1000]	0,1000 [0,1000; 0,1050]	0,1000 [0,1000; 0,1200]	0,1000 [0,1000; 0,1200]	>0,9999	>0,9999	>0,9999
Височно-нижнечелюстной сустав левая сторона							
Утолщение передней части суставного диска, мм	0,8800 [0,4700; 1,150]	0,7550 [0,7200; 0,8650]	0,6600 [0,4725; 0,7075]	0,6700 [0,4575; 0,8900]	0.8041	0.8426	>0,9999
Утолщение средней части суставного диска, мм	0,6850 [0,4900; 0,9625]	0,7050 [0,5250; 0,8700]	0,3700 [0,3325; 0,5200]	0,3550 [0,2925; 0,5775]	0.0264*	0.0204*	>0,9999
Утолщение задней части суставного диска, мм	0,8500 [0,7025; 1,163]	0,6900 [0,5325; 0,7875]	0,4650 [0,4025; 0,6400]	0,6200 [0,4225; 0,7800]	0.0571	>0,9999	0.5547
Суставная щель, мм	0,1000 [0,1000; 0,2000]	0,1500 [0,1000; 0,2025]	0,2050 [0,1000; 0,2325]	0,1000 [0,1000; 0,1200]	>0,9999	0.8642	0.0371*
Примечание: n – число детей в группе; p ₁ – значимость различий между группами 1 и 4, p ₂ – значимость различий между группами 2 и 4, p ₃ – значимость различий между группами 3 и 4, * – статистически значимые различия (p<0,05) оцененные методом методом Крускала-Уоллиса. Данные представлены в виде – Медиана [Интерквартильный размах 25%-75%].							

Для правого ВНЧС можно отметить, что в группе 1 показатели утолщения передней и средней частей диска превосходят таковые в других группах. Так, медиана утолщения передней части у группы 1 (1,080 [0,9075; 1,158]) заметно выше, чем, например, у контрольной группы (0,6650 [0,5375; 0,8775]), и это отличие статистически значимо при сравнении с группой 4 (p₁=0,0031). Средняя

часть диска в правом ВНЧС у группы 1 (0,8650 [0,7425; 0,9975]) тоже превышает показатели контрольных значений (0,4200 [0,3600; 0,5825]) с высоким уровнем статистической значимости ($p_1=0,0012$). При сравнении групп 2 и 3 с контролем выявляется лишь одна статистически значимая разница: утолщение средней части диска в группе 2 (0,7650 [0,5100; 0,9200]) по сравнению с группой 4 ($p_2=0,0127$). Остальные различия не оказываются достоверными. Суставная щель у всех четырёх групп имеет медиану 0,1000 мм (с небольшими вариациями в квартили), при этом критерий значимости показывает отсутствие статистических различий ($p>0,9999$).

При рассмотрении левого ВНЧС у группы 1 передняя часть диска (0,8800 [0,4700; 1,150]) в целом сопоставима с таковой у других групп и не даёт достоверных расхождений. Зато средняя часть диска в группе 1 (0,6850 [0,4900; 0,9625]) снова оказывается толще, чем у контрольной группы (0,3550 [0,2925; 0,5775]), при $p_1=0,0264$. Похожее отличие выявляется и у группы 2 (0,7050 [0,5250; 0,8700]; $p_2=0,0204$). В группе 3 (0,3700 [0,3325; 0,5200]) показатели не имеют статистически значимых отличий от группы 4 ($p_3>0,9999$). По задней части левого диска (0,8500 [0,7025; 1,163] у группы 1 и 0,6200 [0,4225; 0,7800] у группы 4) при $p_1=0,057$ различия пока не достигают уровня статистической значимости, а для остальных сравнений p ещё выше. Что касается суставной щели на левого ВНЧС, она колеблется от 0,1000 [0,1000; 0,2000] в группе 1 до 0,2050 [0,1000; 0,2325] в группе 3 и 0,1000 [0,1000; 0,1200] у контрольных. При сравнении значений в группе 3 с контрольной разница ($p_3=0,0371$) говорит о том, что в группе 3 медиана оказалась выше, хотя числовой диапазон частично пересекается с показателями контрольной выборки. Между группами 1, 2 и 4 не зафиксировано значимых отличий ($p>0,8$).

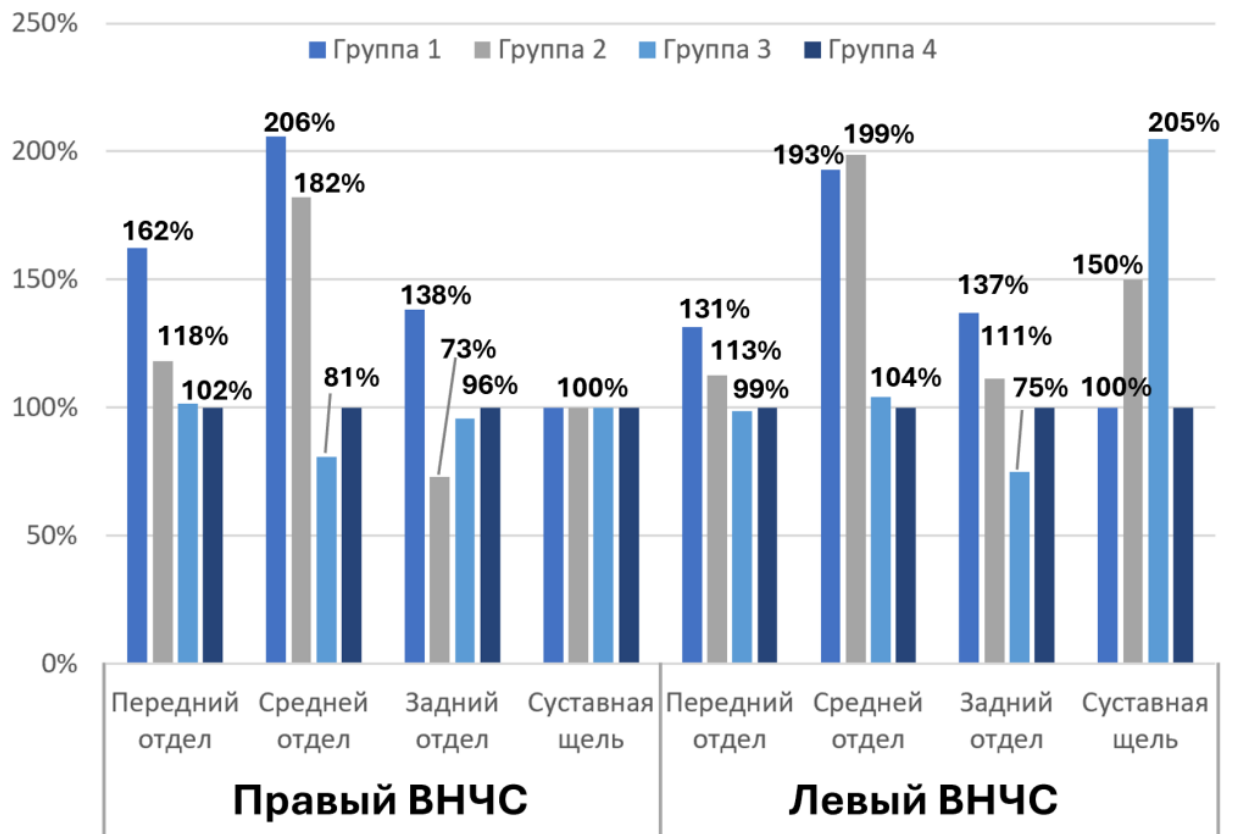


Рисунок 21 – Относительные отклонения толщины диска височно-нижнечелюстного сустава в группах исследования от группы контроля

На Рисунке 21 приведено сравнение толщины различных отделов суставного диска (переднего, среднего, заднего) и ширины суставной щели правого и левого ВНЧС у детей с ХБП относительно контрольной группы. За 100% приняты усреднённые значения 4 группы, а столбцы для групп 1–3 показывают, во сколько раз (или процентов) их показатели выше или ниже этого «контрольного» уровня.

Для правого ВНЧС заметно, что в группе 1 показатели переднего и среднего отделов диска на порядок (более чем на 60% и более чем на 100% соответственно) превышают контрольные. У группы 2 также заметно увеличена толщина средней части диска, тогда как у группы 3, наоборот, средний отдел диска несколько ниже контрольных значений (около 80% от «нормы»). По заднему отделу правого сустава наиболее выраженное превышение (138%) вновь наблюдается у группы 1, тогда как у группы 2 и 3 медианные значения ниже уровня контрольной группы (73% и 96% соответственно). Ширина суставной щели практически не отличается от 100% или колеблется в незначительных пределах для всех групп с ХБП.

В левом ВНЧС наиболее заметное увеличение переднего отдела диска отмечается сразу у двух групп: 2 (почти вдвое, до 193%) и 3 (более чем на 90% сверх нормы, до 199%). У 1 группы толщина переднего отдела немного (около 30%) выше контрольных показателей. В среднем отделе диска превышение относительно группы 4 чаще фиксируется у группы 1 (113%) и группы 2 (104%), тогда как группа 3 практически не отличается от нормы (около 99%). Что касается заднего отдела, в группе 1 величина превышает контрольные значения почти на 40%, у группы 2 на 11%, а у группы 3 — ниже контрольного уровня (75%). Наконец, ширина суставной щели слева сильнее всего увеличена в группе 2 (примерно на 105% сверх нормы), несколько реже — у группы 3 (на 50% выше контрольного), а группа 1 лежит ближе к 100%.

Таким образом, по данным диаграммы можно видеть, что у 1 группы в большинстве случаев выявлено самое значительное утолщение переднего отдела диска в правом ВНЧС, тогда как в левом более выраженные изменения наблюдаются в группах 2 и 3. Ширина же суставной щели чаще всего остаётся близкой к контрольным значениям, хотя у отдельных групп может наблюдаться увеличение до 150–200% относительно нормы.

Таблица 12 – Результаты наличия синовита в правом и левом ВНЧС в сравниваемых группах пациентов

Наличие синовита в капсуле сустава		n (%)				Уровень значимости хи критерия Пирсона	
		Группа 1 n=12	Группа 2 n=10	Группа 3 n=10	Группа 4 n=20	χ^2	p
Правый ВНЧС	Норма (0,1–0,3), n (%)	2 (16,7%)	2 (20,0%)	5 (50,0%)	7 (35,0%)	12,39	0,054
	Синовит (>0,3), n (%)	4 (33,3%)	6 (60,0%)	1 (10,0%)	2 (10,0%)		
	<0,1, n (%)	6 (50,0%)	2 (20,0%)	4 (40,0%)	11 (55,0%)		
Левый ВНЧС	Норма (0,1–0,3), n (%)	7 (70,0%)	7 (70,0%)	6 (60,0%)	11 (57,9%)	1,61	0,952
	Синовит (>0,3), n (%)	3 (30,0%)	2 (20,0%)	3 (30,0%)	6 (31,6%)		
	<0,1, n (%)	0 (0,0%)	1 (10,0%)	1 (10,0%)	2 (10,5%)		

Для правого ВНЧС в группе 1 почти треть пациентов ($n=4$, 33,3%) имеют величину более 0,3, что указывает на возможный «синовит», ещё 2 наблюдения (16,7%) лежат в диапазоне 0,1–0,3 и, следовательно, могут быть отнесены к «норме». Оставшиеся 6 случаев (50,0%) оказываются ниже 0,1, а значит не входят ни в «норму», ни в «синовит». В группе 2 «синовит» встречается ещё чаще ($n=6$, 60,0%), тогда как «нормальные» величины (0,1–0,3) зафиксированы у 2 детей (20,0%). Оставшиеся 2 случая (20,0%) дали показатель ниже 0,1. Группа 3 выделяется тем, что ровно половина наблюдений ($n=5$, 50,0%) попадает в интервал «нормы». Лишь 1 значение (10,0%) превышает 0,3, указывая на «синовит», а ещё 4 (40,0%) оказываются ниже 0,1. В контрольной группе 4 «синовит» обнаружен в 2 случаях (10,0%), «нормальное» значение (0,1–0,3) присутствует у 7 участников (35,0%), а остальные 11 (55,0%) остаются за пределами данной нормы (меньше 0,1).

Из этого следует, что во второй группе чаще, чем в остальных, наблюдаются значения $>0,3$ (60,0%) для правого ВНЧС. В третьей, напротив, доминируют «нормальные» показатели (0,1–0,3). Контрольная группа имеет относительно невысокую (10,0%) долю «синовита», но и лишь 35,0% «нормы» – более половины участников (55,0%) показывают значение ниже 0,1, которого, согласно установленным критериям, нельзя отнести ни к нормальному, ни к синовиту при оценке состоянии правого ВНЧС.

Для левого ВНЧС в группе 1 большая часть данных (7 наблюдений, 70,0%) оказалась меньше 0,1, значит их нельзя отнести ни к норме, ни к синовиту. Три результата (30,0%) уложились в интервал 0,1–0,3, а значит классифицированы как «норма». Значений свыше 0,3 в этой группе нет. В группе 2 снова преобладают величины $<0,1$ ($n=7$, 70,0%). Два показателя (20,0%) находятся в пределах нормы, а один (10,0%) превышает 0,3, что говорит о возможном «синовите». В группе 3 в категорию $<0,1$ попали 6 наблюдений (60,0%), три (30,0%) укладываются в 0,1–0,3 («норма»), и одно (10,0%) выходит за границы 0,3 («синовит»). В группе 4 количество случаев $<0,1$ составляет 11 (57,9%), в нормальном диапазоне – 6 (31,6%), а два наблюдения (10,5%) указывают на «синовит».

Обобщая, можно заметить, что во всех четырёх группах подавляющее большинство значений остаётся для левого ВНЧС ниже 0,1, в «норму» попадает от 20 до 31,6% наблюдений, а «синовит» фиксируется редко (не более 10% в каждой группе). Следовательно, выраженный синовит в исследуемой выборке встречается эпизодически и в целом не доминирует над нормой.

Кроме того, была проведена оценка вентрального смещение по результатам УЗИ. Согласно данным, представленным в Таблице 13, доли пациентов с нормальной разницей толщины передней и задней частей суставного диска (<0,06 мм) и вентральным смещением (>0,06 мм) диска для правого и левого ВНЧС распределены между четырьмя группами похоже. Для правого сустава частота «нормы» колеблется от 20% (группа 2) до 45% (группа 4), а для левого – от 40% (группа 3) до 67% (группа 1). При этом вычисленный χ^2 во всех случаях остаётся невысоким (2,00 для правого ВНЧС и 1,84 для левого), а $p > 0,57$ и $p > 0,60$ соответственно указывают на отсутствие статистически значимых различий между группами. Таким образом, вышесказанное подтверждает, что частота вентрального смещения и «нормальных» значений по данному критерию приблизительно одинакова в исследуемых группах.

Таблица 13 – Результаты оценки распространенности частоты вентрального смещения во всех исследуемых группах

Наличие вентрального смещения		n (%)				Уровень значимости хи критерия Пирсона	
		Группа 1 n=12	Группа 2 n=10	Группа 3 n=10	Группа 4 n=20	χ^2	p
Правый ВНЧС	Норма (<0,06 мм)	4 (33%)	2 (20%)	3 (30%)	9 (45%)	2.00	0.5725
	Вентральное смещение (>0,06мм)	8 (67%)	8 (80%)	7 (70%)	11 (55%)		
Левый ВНЧС	Норма (<0,06 мм)	8 (67%)	6 (60%)	4 (40%)	10 (50%)	1.84	0.6070
	Вентральное смещение (>0,06мм)	4 (33%)	4 (40%)	6 (60%)	10 (50%)		

На Рисунке 22 показано, как у исследуемых групп распределяются индивидуальные значения разницы толщин диска (Δ) относительно порогового уровня 0,06 мм (красная горизонтальная линия) и, соответственно, выявляется или не выявляется вентральное смещение. Несмотря на некоторые колебания в процентном соотношении «норма / смещение» между группами (например, справа у группы 2 чаще встречается смещение, а слева у группы 1 – норма), статистически значимых различий не было выявлено (Таблица 13).

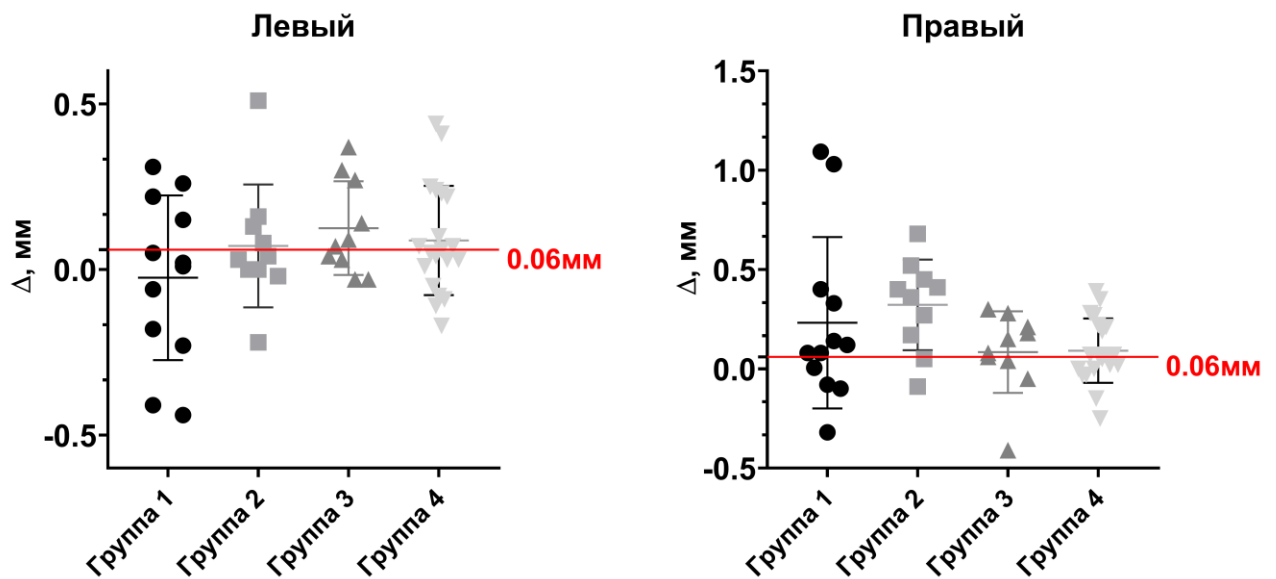


Рисунок 22 – Значения разности между передним и задним утолщением суставного диска во всех исследуемых группах. Красной линией обозначено пороговое значение 0.06мм. Данные показаны в виде scatter-плотов (точечных диаграмм): для каждой группы нанесены индивидуальные значения Δ (мм), поверх точек изображена Горизонтальная черта с вертикальными «усами» – это среднее значение и стандартное отклонение

В результате можно констатировать, что общая распространённость вариантов «нормы» и вентрального смещения приблизительно одинакова во всех четырёх группах: на правом ВНЧС доля смещений колеблется в диапазоне 55–80%, а на левом – от 33% до 60%. Наличие индивидуального разброса (что видно по точкам выше и ниже красной линии) указывает на то, что показатель Δ внутри каждой группы может заметно варьировать, однако в совокупности данные не дают оснований говорить о статистически значимых различиях между группами.

При объединении пациентов с патологией почек (ранее группы 1-3) и сравнении их данных с результатами оценки, проведенной для контрольной группы значимых различий также не выявлено. Сводные данные по правому и левому ВНЧС у объединённой группы пациентов (1) и контрольной группы (2) представленные в Таблице 14 показывают, что доля вентрального смещения статистически не отличается между этими двумя совокупностями. Для правого сустава ($p=0,2439$) процент нормальных значений ($<0,06$ мм) несколько выше в группе контроля (45% против 28%), однако итоговый уровень значимости не указывает на достоверную разницу. Аналогичная ситуация наблюдается и слева ($p=0,7772$), где распределение между нормой и смещением в обеих подгруппах близится к равному (56% против 50% для нормы).

Таблица 14 – Результаты оценки распространенности частоты вентрального смещения между пациентами с ХБП и контрольной группой

Наличие вентрального смещения		n (%)		Уровень значимости
		Группа 1 n=32	Группа 2 n=20	p
Правый ВНЧС	Норма ($<0,06$ мм), n (%)	9 (28%)	9 (45%)	0.2439
	Вентральное смещение ($>0,06$ мм), n (%)	23 (72%)	11 (55%)	
Левый ВНЧС	Норма ($<0,06$ мм), n (%)	18 (56%)	10 (50%)	0.7772
	Вентральное смещение ($>0,06$ мм), n (%)	14 (44%)	10 (50%)	

Примечание: группа 1 (n=32) – объединенная группа детей с тХБП на ЗПТ (до трансплантации), ДТП и перенесших трансплантацию почки; группа 2 (n=20) – контрольная.

Из Рисунка 23 видно, что показатели в объединённой группе (чёрные круги) охватывают широкий диапазон значений – часть точек превышает порог 0,06 мм, указывая на вентральное смещение, но есть и отрицательные величины. У серой подгруппы распределение более компактно, но отдельные значения также могут выходить за границы «нормы». При этом, как и в предыдущих сравнениях, отсутствуют статистически значимые различия в частоте выявления смещения: объединение пациентов с ХБП не привело к существенному сдвигу среднего уровня Δ и не повлияло на долю тех, кто находится выше или ниже порогового

значения. Следовательно, общая тенденция остаётся прежней: среди обследованных пациентов с патологией почек, и без неё, встречаются как варианты нормы, так и вентральное смещение, причём распределение индивидуальных данных указывает на сопоставимую распространённость этого признака.

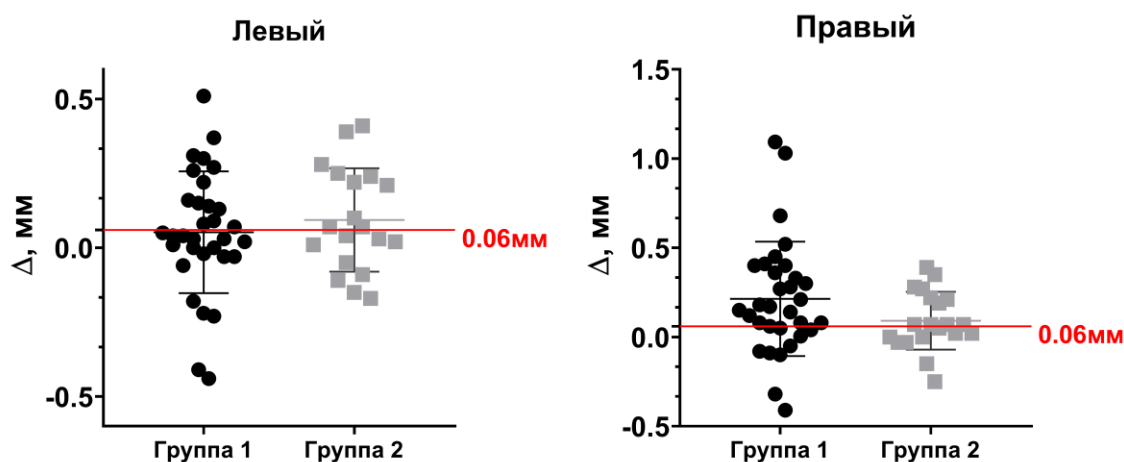


Рисунок 23 – Значения разности между передним и задним утолщением суставного диска между пациентами с ХБП и контрольной группой. Красной линией обозначено пороговое значение 0.06мм. Данные показаны в виде scatter-плотов (точечных диаграмм): для каждой группы нанесены индивидуальные значения Δ (мм), поверх точек изображена Горизонтальная черта с вертикальными «усами» – это среднее значение и стандартное отклонение. Чёрные точки: группа 1 (n=32) – объединенная группа детей с тХБП (N18.5 хроническая болезнь почки, 5 стадия) на ЗПТ (до трансплантации), рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м², а также детей с ДТП (T86.1 отмирание и отторжение трансплантата почки), рСКФ 15 – 60 мл/мин/1,73 м² и детей перенесших трансплантацию почки (Z94.0 Наличие трансплантированной почки), рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м²; серые точки: группа 2 (n=20) – контрольная, дети, без общесоматической патологии

В Таблице 15 приведены значения AS, SS и PS ВНЧС всех групп, при этом в качестве «нормы» рассматриваются следующие усреднённые ориентиры: 1,3±0,2 мм для AS, 2,5±0,5 мм для SS и 2,1±0,3 мм для PS.

Таблица 15 – Результаты анализа суставных пространств ВНЧС по данным КЛКТ в сагиттальной проекции

Тестируемый отдел	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Уровень значимости попарных сравнений		
	n=12	n=10	n=10	n=20	p ₁	p ₂	p ₃
Височно-нижнечелюстной сустав правая сторона							
Переднее суставное пр-во (AS), мм	1,717 ± 0,4991	2,007 ± 0,5010	1,575 ± 0,5032	1,665 ± 0,4903	0.9873	0.2271	0.9489
Среднее суставное пр-во (SS), мм	2,399 ± 0,4493	1,625 ± 0,4315	2,106 ± 0,8180	2,246 ± 0,8145	0.8922	0.0694	0.925
Заднее суставное пр-во (PS), мм	1,994 ± 0,8400	1,625 ± 0,4315	1,560 ± 0,5854	1,637 ± 0,4890	0.9014	>0,9999	>0,9999
Височно-нижнечелюстной сустав левая сторона							
Переднее суставное пр-во (AS), мм	1,865 ± 0,8157	1,966 ± 0,6859	1,535 ± 0,5076	1,654 ± 0,7192	0.6731	0.6104	0.6736
Среднее суставное пр-во (SS), мм	2,321 ± 0,3779	2,056 ± 0,7570	2,164 ± 0,8111	2,274 ± 0,7104	>0,9999	0.5333	0.7026
Заднее суставное пр-во (PS), мм	1,809 ± 0,4188	1,659 ± 0,5733	1,681 ± 0,4899	1,786 ± 0,5245	>0,9999	>0,9999	>0,9999
Заднее суставное пр-во (PS), мм	1,809 ± 0,4188	1,659 ± 0,5733	1,681 ± 0,4899	1,786 ± 0,5245	>0,9999	>0,9999	>0,9999
Примечание: n – число детей в группе; p ₁ – значимость различий между группами 1 и 4, p ₂ – значимость различий между группами 2 и 4, p ₃ – значимость различий между группами 3 и 4, * – статистически значимые различия (p<0.05) определенные методом однофакторного ANOVA. Данные представлены в виде – Среднее значение±Стандартное отклонение							

При сравнении с указанными нормальными диапазонами у всех исследуемых групп наблюдается ряд характерных тенденций. В первом блоке (правый ВНЧС) медианные или средние значения AS в 3 группе колеблются от 1,575±0,5032 мм, во 2 группе до 2,007±0,5010 мм при нормальном ориентире 1,3±0,2 мм. Таким образом, полученные результаты превышают верхнюю границу нормального диапазона, причём наиболее заметна тенденция у группы 2. Для SS, при норме 2,0–3,0 мм, большинство групп находится примерно в пределах этого интервала: так, у группы 1 показатель (2,399±0,4493 мм) сопоставим с нижней границей «нормы», а у контроля (2,246±0,8145 мм) среднее также укладывается в диапазон «нормальных» значений. У группы 2 (1,625±0,4315 мм) отмечен более выраженный сдвиг в сторону снижения показателя, однако статистический тест (p₂=0,0694) не подтверждает достоверности различий с группой 4. Похожая картина складывается и для PS, чьи референсные границы лежат примерно в

пределах 1,8–2,4 мм: каждая из исследуемых групп дает средние значения либо близкие к нижней границе «нормы» ($1,637 \pm 0,4890$ у контроля), либо чуть ниже ($1,560 \pm 0,5854$ мм у группы 3).

В втором блоке (левый ВНЧС) наблюдаются схожие закономерности. Для AS почти у всех групп значения превосходят верхнюю границу: у группы 2 значение достигает $1,966 \pm 0,6859$ мм, а у контроля – $1,654 \pm 0,7192$ мм. У группы 2 цифры SS колеблются от $2,056 \pm 0,7570$, а у группы 1 до $2,321 \pm 0,3779$, что в целом попадает в «коридор» нормы; при этом разница с контролем ($2,274 \pm 0,7104$ мм) не получает статистического подтверждения ($p > 0,5$). Для PS средние значения ($1,659$ – $1,809$ мм) у всех четырёх групп либо находятся у нижней границы «нормы», либо чуть ниже её, но снова без достоверных различий ($p > 0,99$ при всех попарных проверках).

Таким образом, большинство отделов суставных пространств в исследуемых группах либо незначительно выходят за пределы принятых «нормальных» диапазонов, либо располагаются у их самой нижней или верхней границы, и все выявленные отклонения по сравнению с контрольной группой статистически недостоверны. Это позволяет предположить, что в целом измеренные параметры AS, SS и PS ВНЧС не имеют явных патологических изменений ни в одной из групп, либо что различия слишком малы, чтобы проявиться как статистически значимые при данном объёме выборки. В любом случае полученные данные говорят о тенденции к установке суставной головки с задним смещением в положении естественной окклюзии, а также о вероятном наличии компрессии внутри сустава, что может негативно сказываться на росте и развитии ЧЛО.

3.5. Нарушения структуры костной ткани челюстных костей по результатам конусно-лучевой компьютерной томографии

Оценка плотности костной ткани челюстных костей у детей была проведена с использованием денситометрической шкалы Хаунсфилда. Полученные результаты представлены в Таблице 16 и проиллюстрированы на Рисунке 24.

Таблица 16 – Сравнительная характеристика плотности костной ткани в группах исследования по денситометрической шкале Хаунсфилда

Исследуемый отдел	Медиана [Q1; Q3]				Уровень значимости попарных сравнений		
	Группа 1 n=12	Группа 2 n=10	Группа 3 n=10	Группа 4 n=20	p ₁	p ₂	p ₃
Передний отдел верхней челюсти	482,5 [391,5; 562,8]	423,5 [391,0; 487,5]	426,0 [373,8; 517,5]	681,5 [449,0; 766,8]	0.0052*	0.0009*	0.0014*
Задний отдел верхней челюсти	203,0 [192,3; 231,0]	335,0 [216,5; 412,8]	301,0 [249,3; 485,0]	420,0 [329,0; 539,0]	<0,0001*	0.169	0.2212
Передний отдел нижней челюсти	1044 [943,8; 1274]	1254 [1064; 1782]	1999 [1428; 2400]	3098 [1985; 3538]	<0,0001*	<0,0001*	0.0035*
Задний отдел нижней челюсти	834,5 [700,3; 939,5]	858,5 [797,5; 928,8]	743,5 [685,0; 892,5]	1800 [1446; 1958]	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*

Примечание: n – число детей в группе; p₁ – значимость различий между группами 1 и 4, p₂ – значимость различий между группами 2 и 4, p₃ – значимость различий между группами 3 и 4, статистически значимые различия (p<0,05) оценены методом Крускала-Уоллиса. Данные представлены в виде – Медиана [Интерквартильный размах 25%-75%].

В группе 4 медиана 681,5 [449,0; 766,8], что значительно превышает показатели остальных трёх групп для переднего отдела верхней челюсти. Для группы 1 этот показатель составляет 482,5 [391,5; 562,8], для группы 2 – 423,5 [391,0; 487,5], а для группы 3 – 426,0 [373,8; 517,5]. При сравнении каждой из групп ХБП с контрольной выявляются статистически значимые различия (p<0,01 везде), указывающие на то, что показатели в группе 4 статистически выше, чем в остальных. В заднем отделе верхней челюсти самые высокие значения также приходятся на группу 4 (420,0 [329,0; 539,0]), однако медианы в группах 2 и 3 (335,0 [216,5; 412,8] и 301,0 [249,3; 485,0] соответственно) довольно близки к контрольному уровню и не указывают на статистически достоверного отличия (p₂=0,169 и p₃=0,2212). В то же время в группе 1 показатель намного ниже (203,0 [192,3; 231,0]) и отличается от контрольного со значимой разницей (p₁<0,0001). Таким образом, статистически существенное расхождение обнаруживается только между группой 1 и 4.

Для переднего отдела нижней челюсти в контрольной группе 4 медиана достигает 3098 [1985; 3538], что почти в полтора – два раза выше показателей в остальных группах. У детей с тХБП она наиболее низкая (1044 [943,8; 1274]), у пациентов с ДТП несколько выше (1254 [1064; 1782]), а в группе после трансплантации возрастает ещё сильнее (1999 [1428; 2400]). При этом отличия каждой из групп 1–3 от контрольной весьма значимы ($p_1 < 0,0001$; $p_2 < 0,0001$; $p_3 = 0,0035$). Относительно друг друга группы 1–3 различаются по абсолютным значениям медиан, но прямые сравнения между ними по представленным данным не показаны. Для заднего отдела нижней челюсти самое высокое значение снова регистрируется в группе 4 – 1800 [1446; 1958], при этом во всех трёх сравниваемых группах медианы заметно ниже тысячи: в группе 1 – 834,5 [700,3; 939,5], в группе 2 – 858,5 [797,5; 928,8], в группе 3 – 743,5 [685,0; 892,5]. Все различия между каждой из групп 1–3 и группой 4 носят статистически достоверный характер ($p < 0,0001$ во всех случаях). Это означает, что по данному параметру у контрольной группы отмечается самое высокое значение, тогда как во всех других группах наблюдается достаточно близкий и существенно более низкий уровень показателя.

На представленном Рисунке 24 отражена плотность костной ткани в переднем и заднем отделах верхней и нижней челюсти в разных группах пациентов. Стоит отметить общую тенденция в более высокой плотности кости у группы контрольных пациентов и достоверность отличий от остальных групп в передних отделах челюстей.

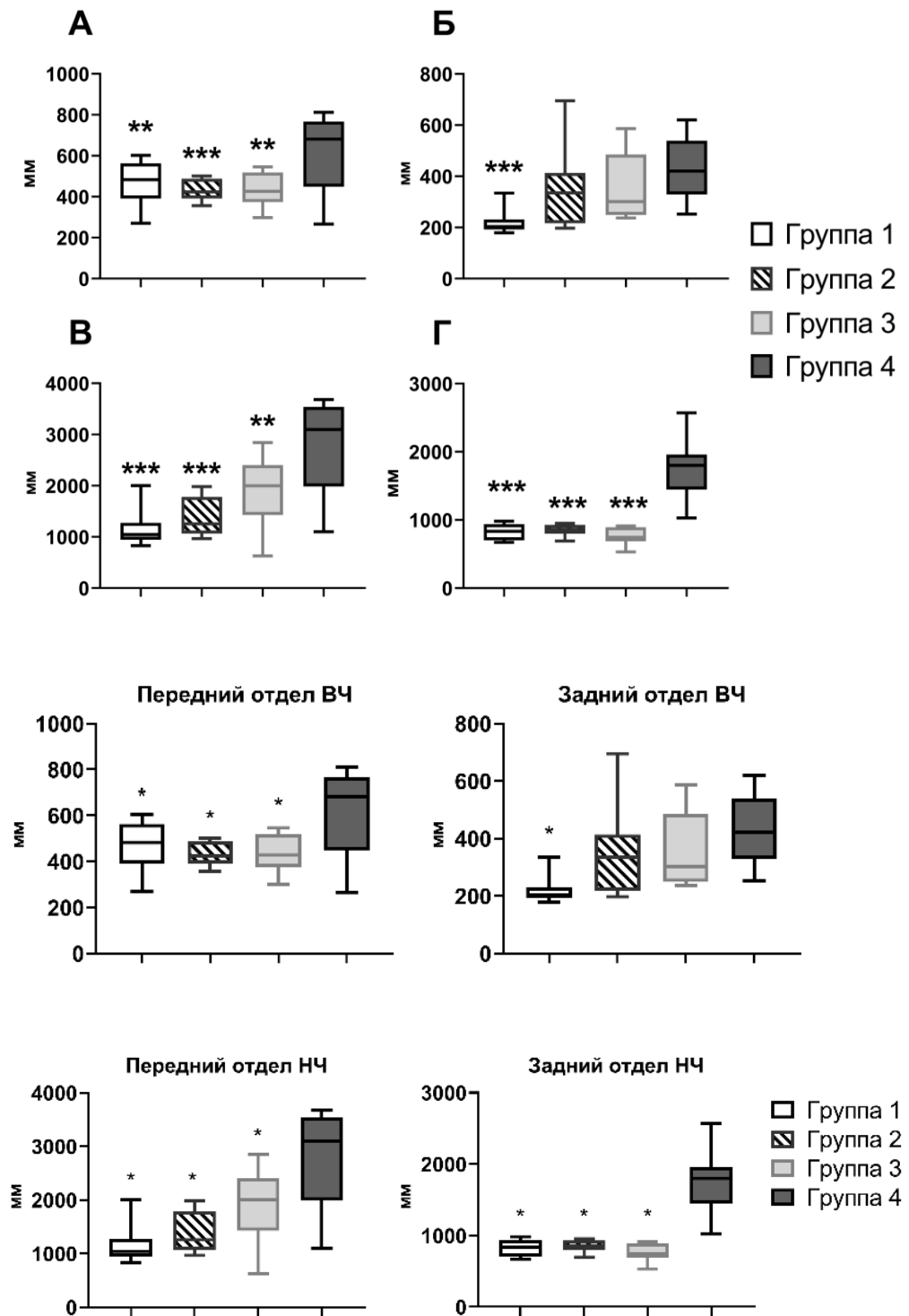


Рисунок 24 – Сравнительная характеристика детей в группах исследования по денситометрической шкале Хаунсфилда. А, Передний отдел ВЧ; Б, Задний отдел ВЧ; В, Передний отдел НЧ; Г, Задний отдел НЧ. Данные представлены в виде графиков box-and-whiskers. Графики охватывают от 25-го до 75-го перцентиля, усы – от самого низкого до самого высокого наблюдения, линия внутри каждого графа обозначает медиану. Данные анализировали с помощью теста Крускала-Уоллиса с последующим post hoc тестом Данна. Звёздочкой (*) обозначена статистически значимая разница при сравнении группы с группой 4 (контрольная группа). Один знак, $p < 0,05$; два знака, $p < 0,01$; три знака, $p < 0,001$

Разброс данных по группам так же отличался. В переднем отделе верхней челюсти наиболее высокая вариативность отмечается в группе 4, где значения существенно увеличены, а диапазон межквартильного разброса значительно шире. В других группах показатели более сгруппированы, однако в группе 1 диапазон также несколько расширен. В заднем отделе верхней челюсти распределение менее однородно, причем в группе 2 наблюдается наиболее выраженная дисперсия значений, свидетельствующая о значительных индивидуальных различиях плотности костной ткани. В группе 1 разброс минимален, но средние значения ниже.

На Рисунке 25 приведены относительные отклонения в плотности костной ткани челюстей у детей групп 1–3 по сравнению с контрольной группой. Данные разделены для передней и задней частей верхней и нижней челюсти.

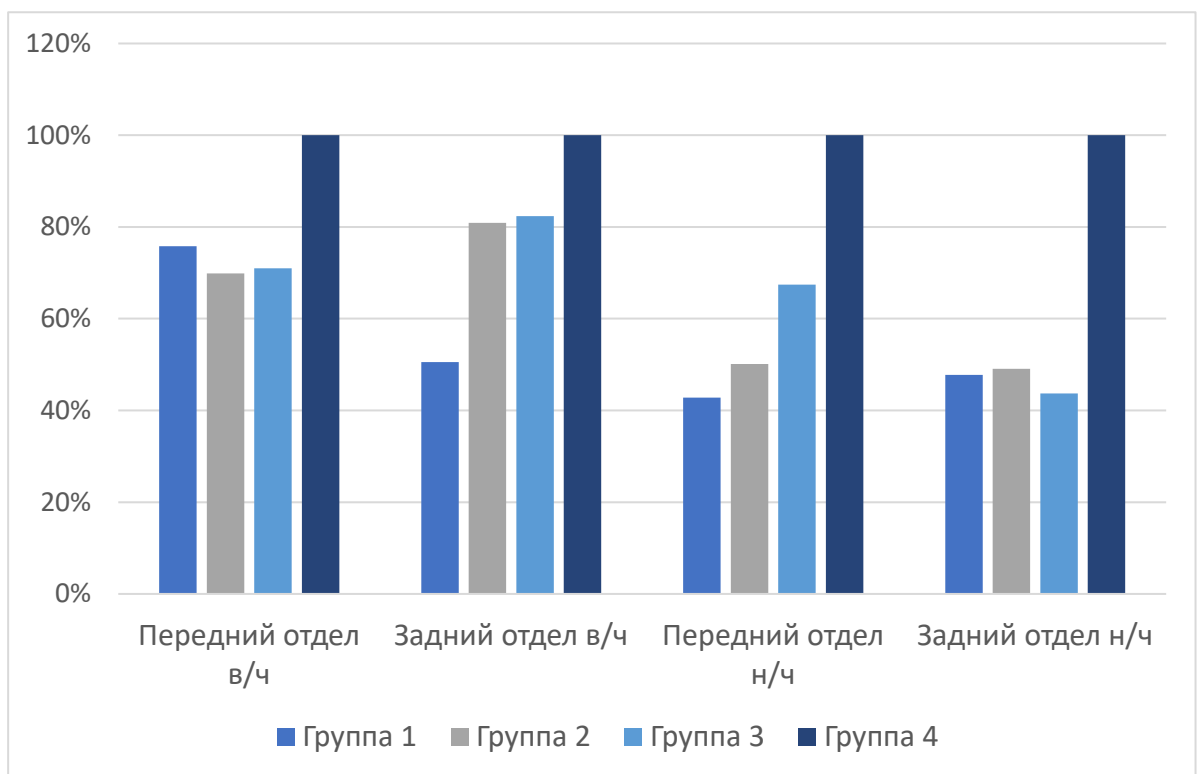


Рисунок 25 – Относительное отклонение значений плотности костной ткани челюстей в группах детей с ХБП от группы контроля

Полученные результаты доказывают, что более высокие показатели плотности кости у здоровых детей в сравнении со всеми исследуемых групп (1–3).

Однако степень отличия зависит от отдела альвеолярного отростка и группы. Наибольшая разница отмечена в переднем и заднем отделах нижней челюсти, где показатели плотности костной ткани увеличены более чем в два раза. В заднем отделе верхней челюсти максимальные отклонения отмечены в первой группе. В переднем отделе верхней челюсти показатели плотности остаются ниже нормы у пациентов с ХБП, но в целом значения сравнимы.

Таким образом, анализ распределения медианных значений в разных отделах челюстей показывает, что группа 4 чаще всего обладает заметно более высокими показателями, чем группы 1–3. Исключение наблюдается в заднем отделе верхней челюсти, где результаты групп 2 и 3 статистически не отличаются от контрольного уровня, в то время как у группы 1 они наиболее низкие. В остальных случаях различия между исследуемыми группами и группой 4 оказываются достоверными, указывая на потенциально важную роль каждого из тестируемых отделов в дифференциации состояний пациентов.

ГЛАВА 4. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ БИОМАРКЕРОВ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ДЕТЕЙ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

4.1. Лабораторные показатели у детей с хронической болезнью почек

Всем пациентам была проведена оценка показателей крови в биохимическом анализе (Таблица 17). Во всех группах пациентов с ХБП по отношению к группе контроля отмечалось достоверное повышение уровня креатинина, что соответствует стандартной клинической картине при наличии данной патологии. Также проводилась оценка рСКФ.

Сравнения между группами проводились с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) для непрерывных переменных с достаточной мощностью. При выявлении значимых различий между группами использовался критерий Тьюки для пост-хок анализа попарных сравнений. Для переменных с низкой мощностью использовалась описательная статистика (средние значения, стандартные отклонения) в рамках разведывательного анализа. Уровень статистической значимости устанавливался как $p < 0,05$.

Очевидная разница параметра рСКФ, заложенная изначально в делении групп, проиллюстрирована на Рисунке 26.

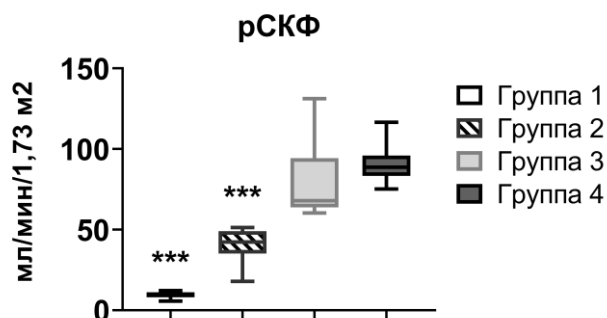


Рисунок 26 – Сравнительная характеристика рСКФ у пациентов исследуемых групп. Данные представлены в виде графиков box-and-whiskers. Горизонтальная черта с вертикальными «усами» — это среднее значение и стандартное отклонение. Данные анализировали однофакторным ANOVA. Звездочкой (*) обозначена статистически значимая разница при сравнении группы с группой 4 (контрольная группа). Один знак, $p < 0,05$; два знака, $p < 0,01$; три знака, $p < 0,001$

Наименьшие значения рСКФ зафиксированы в группе 1 (дети с тХБП на ЗПТ), при этом различия по сравнению с контрольной группой являются статистически высоко значимыми ($p < 0,001$). У пациентов группы 2 (с ДТП) также наблюдается снижение рСКФ, статистически значимо отличающееся от контроля ($p < 0,01$). В то же время в группе 3 (дети после трансплантации почки с удовлетворительной функцией) уровень рСКФ сопоставим с контрольными значениями, что свидетельствует о частичном восстановлении функции почек после трансплантации.

Эти данные находят подтверждение в результатах ROC-анализа, представленного на соответствующем графике для группы 1 (Рисунок 27).

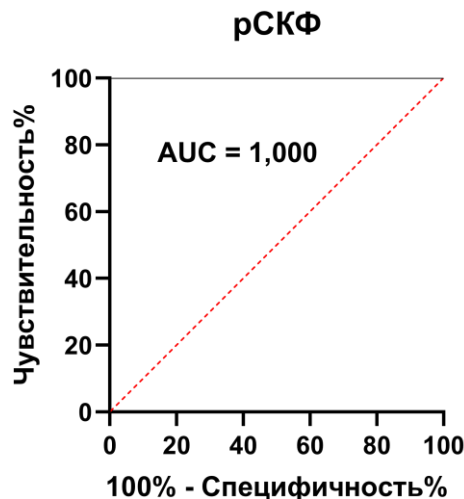


Рисунок 27 – ROC-кривая для рСКФ при определении принадлежности к группе детей с тХБП (N18.5 хроническая болезнь почки, 5 стадия) на ЗПТ (до трансплантации). Красная линия отражает случайное угадывание ($AUC = 0,5$), чёрная линия - фактическую диагностическую способность анализируемого показателя

ROC-кривая, построенная для рСКФ, показывает высокую точность при определении принадлежности ребёнка к группе пациентов с тХБП (N18.5 хроническая болезнь почки, 5 стадия) на ЗПТ. Площадь под кривой (AUC) стремится к 1, что указывает на отличную чувствительность и специфичность рСКФ как диагностического критерия тяжёлых нарушений функции почек. Таким образом, рСКФ может рассматриваться как надёжный и объективный биомаркер

при стратификации пациентов с тХБП, что в целом уже отражено в стандартной клинической практике.

Среди лабораторных показателей наибольшие отличия выявлены для креатинина, особенно между первой и четвертой группами ($p < 0,0001$), а также между пациентами с ДТП и детьми с нормальной почечной функцией после трансплантации ($p = 0,0006$). Концентрация альбумина оставалась стабильной во всех трех группах, не устанавливая статистически значимых различий при сравнении с контрольной группой ($p > 0,05$). Показатели общего белка оказались выше у пациентов группы 3 по сравнению с группой 2 ($p = 0,0307$), но в остальных случаях значимых различий не наблюдалось. Таким образом, наибольшие изменения затронули уровень креатинина, тогда как показатели белкового обмена сохраняли относительную стабильность.

Таблица 17 – Сравнительная характеристика биохимических показателей крови пациентов исследуемых групп

Параметр	Группа 1 n=12	Группа 2 n=10	Группа 3 n=10	Группа 4 n=20	Уровень значимости попарных сравнений		
					p1	p2	p3
Креатинин, мкмоль/л	521.1 ± 107.1	151.9 ± 55.13	69.61 ± 18.54	61.62 ± 12.36	<0,0001*	0,0006*	0,9744
Альбумин, г/л	41.15 ± 4.51	41.32 ± 2.27	42.83 ± 4.82	41.20 ± 3.26	>0,9999	0,9996	0,5776
Общий белок, г/л	66.78 ± 10.29	64.07 ± 5.10	72.11 ± 8.38	71.69 ± 5.69	0,1963	0,0307*	0,9982
Примечание: n – число детей в группе; p1 – значимость различий между группами 1 и 4, p2 – значимость различий между группами 2 и 4, p3 – значимость различий между группами 3 и 4, * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) оцененные методом однофакторного ANOVA.							



Рисунок 28 – Относительное отклонение показателей крови в группах детей с ХБП от контроля. Относительные показатели изображены в виде радиальной (spider-) диаграммы, где для каждого параметра (креатинин, альбумин, общий белок) отложена процентная величина отклонения от контрольного уровня

На Рисунке 28 показано относительное отклонение значений в группах ХБП от значения показателя в группе контроля рассчитанное для всех показателей. Проценты в данном случае отражают соотношение среднего значения параметра группы контроля к данным групп 1–3. На диаграмме представлены три ключевых параметра: креатинин, альбумин и общий белок, визуализированные для каждой из групп. Наибольшее отклонение от контрольных значений наблюдается по уровню креатинина, особенно выраженное в 1 группе, что соответствует детям с тХБП. Следует отметить, что показатели альбумина и общего белка колеблются меньше и различия между группами не столь заметны. Так, имеющиеся данные говорят о наиболее выраженном изменении азотистого обмена, тогда как белковые показатели остаются более стабильными.

Также был проведен ROC анализ при определении принадлежности к группе детей с тХБП (N18.5 хроническая болезнь почки, 5 стадия) на ЗПТ (до трансплантации). На графике отчетливо видна чёрная ROC-кривая, которая

значительно приподнята над диагональю (красной линией случайного угадывания), особенно в области высоких значений чувствительности.

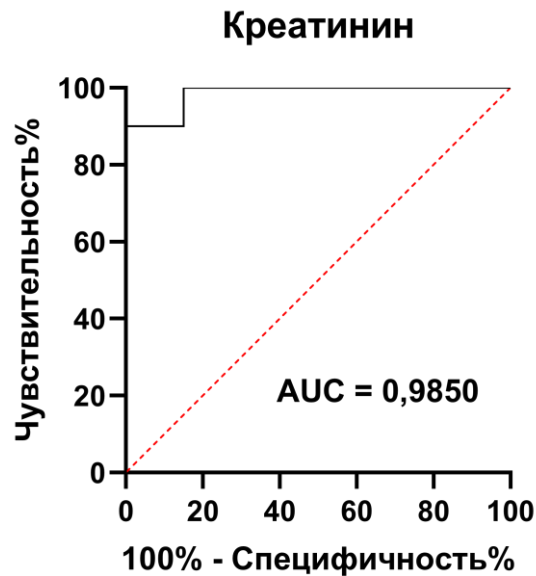


Рисунок 29 – ROC-кривая для уровня креатинина в крови при определении принадлежности к группе детей с тХБП (N18.5 хроническая болезнь почки, 5 стадия) на ЗПТ (до трансплантации). Красная линия отражает случайное угадывание ($AUC = 0,5$), чёрная линия - фактическую диагностическую способность анализируемого показателя

Это свидетельствует о хорошем уровне диагностической ценности показателя при относительно низком уровне ложноположительных результатов достигая высокой чувствительности. Таким образом, уровень креатинина отражает высокую способность различать состояния и может служить надёжным диагностическим маркером в данной модели.

4.2. Лабораторные показатели минеральных костных нарушений при хронической болезни почек у детей в исследуемых группах

Кроме того, был проведен анализ показателей крови, для оценки отклонения целевых значений показателей минерального и костного метаболизма. Результаты представлены в Таблице 18 и на Рисунке 30.

Таблица 18 – Сравнительная характеристика биохимических показателей костного метаболизма у пациентов исследуемых групп

Параметр	Группа 1 n=12	Группа 2 n=10	Группа 3 n=10	Группа 4 n=20	Уровень значимости попарных сравнений		
					p ₁	p ₂	p ₃
Са, ммоль/л	2.42 ± 0.25	2.33 ± 0.19	2.48 ± 0.16	2.39 ± 0.13	0,9749	0,6632	0,5254
Са ²⁺ , ммоль/л	1.10 ± 0.26	1.14 ± 0.09	1.17 ± 0.10	1.21 ± 0.05	0,1184	0,4389	0,8666
Корригиро ванный по альбумину уровень Са	2.39 ± 0.22	2.30 ± 0.21	2.42 ± 0.14	2.37 ± 0.14	0,9741	0,6362	0,8390
Фосфор ммоль/л	1.71 ± 0.48	1.42 ± 0.41	1.46 ± 0.21	1.44 ± 0.20	0,0754	0,9976	0,9941
ОС, нг/мл	220.8 ± 52.03	177.3 ± 85.62	191.2 ± 63.48	153.9 ± 56.15	0,0163*	0,6877	0,3265
ЩФ, Ед/л	168.9 ± 83.41	296.1 ± 188.5	288.9 ± 54.25	132.4 ± 52.02	0,6642	0,0004*	0,0007*
ПТГ, пг/мл	147.2 [86.28;835. 4]	214.0 [50.21; 326.1]	43.55 [28.00; 78.00]	31.70 [20.43; 40.30]	0,0018*	0,0489*	0,9954
Витамин Д, нг/мл	17.50 ± 9.74	24.48 ± 10.48	49.44 ± 11.50	49.59 ± 15.68	<0,0001*	<0,0001*	>0,9999
Примечание: n – число детей в группе; p ₁ – значимость различий между группами 1 и 4, p ₂ – значимость различий между группами 2 и 4, p ₃ – значимость различий между группами 3 и 4, * – * – статистически значимые различия (p<0.05) оцененные методом однофакторного ANOVA для всех параметров кроме ПТГ, для параметра ПТГ значимость определялась методом Крускала-Уоллиса. Данные представлены в виде – Медиана [Интерквартильный размах 25%-75%] для ПТГ, для остальных параметров – Среднее значение±Стандартное отклонение.							

Значимые отличия группы 1 по сравнению с группой контроля отмечены для параметров ОС (p=0,0163), ПТГ (p=0,0018) и Витамина Д (p<0,0001). Содержание общего Са и Са²⁺, не имело значимых отличий ни для одной из трех групп по сравнению с группой контроля. Уровень Р был также несколько выше в группе 1 по сравнению с контролем 1.71 ± 0.48 против 1.44 ± 0.20 (p=0,0754). Стоит также отметить, что уровень ЩФ был практически в 2 раза ниже в группе 1 чем в контрольной группе: 68.9 ± 83.41 против 132.4 ± 52.02, и более чем в 4 раза ниже, чем во 2 и 3 (296.1 ± 188.5 и 288.9 ± 54.25) соответственно.

На Рисунке 30 показаны значения относительного отклонения показателей крови в группах детей с ХБП от контроля. Существенные отклонения зафиксированы по уровню ПТГ и ЩФ в группах 1 и 2, что свидетельствует о

развитии ВГПТ и интенсификации костного ремоделирования. Витамин Д демонстрирует наиболее выраженное отклонение в группах 1 и 2 и формирует общий паттерн заметный на диаграмме. Наименьшие изменения, приближенные к контрольным показателям, отмечены в группах 3 и 4, что указывает на относительную стабилизацию метаболических процессов у пациентов с нормальной почечной функцией после трансплантации и в контрольной группе. Суммируя, основные значимые отклонения заметно преобладают в половине параметров ПТГ, Витамин Д, ЩФ и ОС.

Детальный анализ результатов изменения маркеров по биохимическим параметрам костного метаболизма позволил составить радиальную диаграмму с оценкой относительного отклонения, представленную на Рисунке 30.

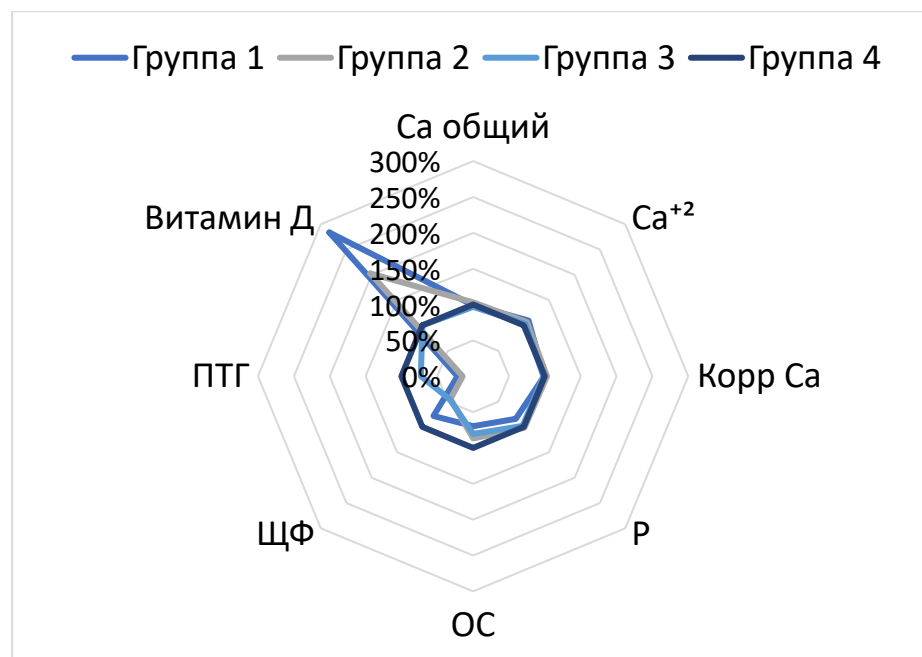


Рисунок 30 – Относительное отклонение показателей крови в группах детей с ХБП от контроля. Относительные показатели изображены в виде радиальной (spider-) диаграммы, где для каждого параметра (креатинин, альбумин, общий белок) отложена процентная величина отклонения от контрольного уровня

Смещение относительных значений уровня Витамина Д для групп 1 и 2 очевидно близко, так же, как и наоборот одинаково и накладывается друг на друга для групп 3 и 4. Кроме этого, параметры ПТГ, ЩФ и ОС очень похоже занижены в

группах пациентов с почечной патологией. Текущие тенденции более подробно могут быть оценены далее на столбчатых диаграммах (Рисунки 31-38).

Стоит отметить, что уровень общего Ca и Ca^{2+} , а также его скорректированный по альбумину уровень Ca не имели статистически значимых различий между группами ($p>0,05$), что может указывать на компенсационные механизмы регуляции кальциевого баланса, поддерживаемые за счет костного метаболизма и функции паращитовидных желез (Рисунки 31-33).

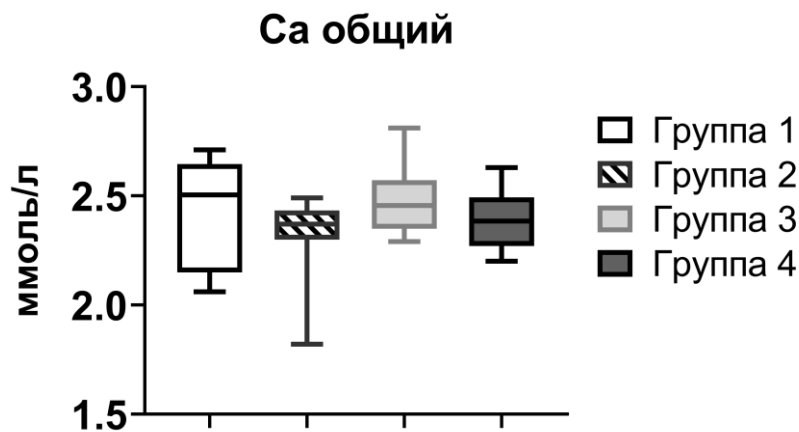


Рисунок 31 – Сравнительная характеристика уровня общего кальция (Ca) в крови у пациентов исследуемых групп. Данные представлены в виде графиков box-and-whiskers. Горизонтальная черта с вертикальными «усами» – это среднее значение и стандартное отклонение

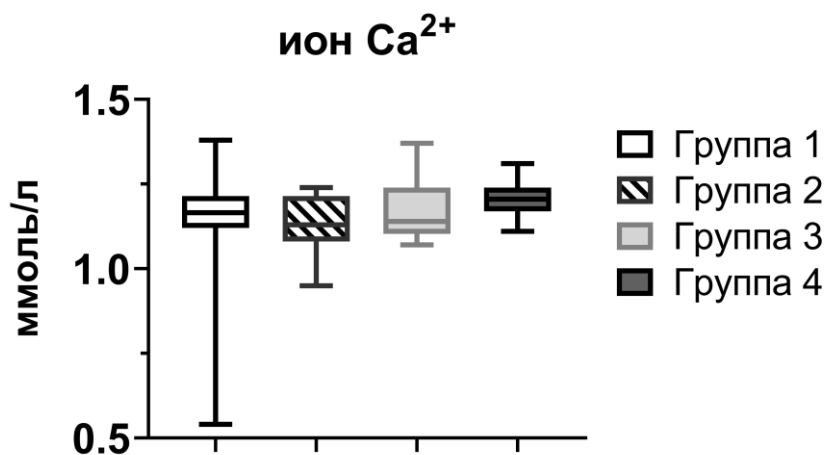


Рисунок 32 – Сравнительная характеристика уровня иона кальция (Ca^{2+}) в крови у пациентов исследуемых групп. Данные представлены в виде графиков box-and-whiskers. Горизонтальная черта с вертикальными «усами» – это среднее значение и стандартное отклонение. Данные анализировали однофакторным ANOVA

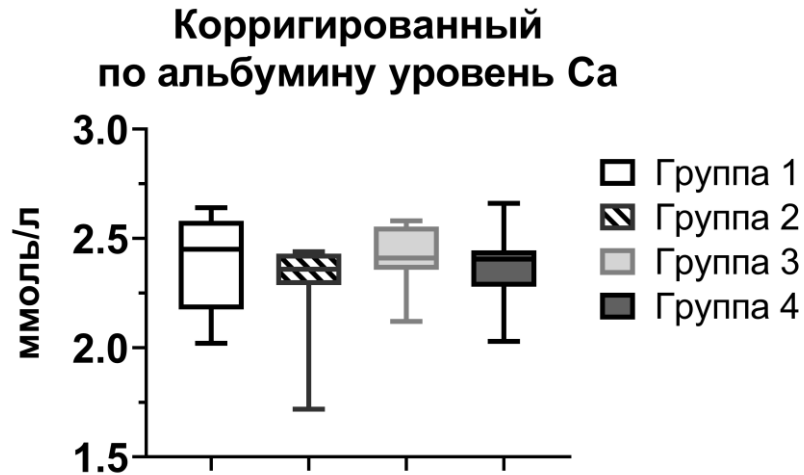


Рисунок 33 – Сравнительная характеристика корригированного по альбумину уровню Са в крови у пациентов исследуемых групп. Данные представлены в виде графиков box-and-whiskers. Горизонтальная черта с вертикальными «усами» – это среднее значение и стандартное отклонение. Данные анализировали однофакторным ANOVA

На Рисунке 34 показано распределение уровней Р в крови у детей в четырёх группах, включая пациентов с различными стадиями ХБП и контроль. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий ($p > 0,05$), в группе 1 наблюдаются более высокие медианные значения и больший разброс, что может указывать на различные степени нарушения фосфорного обмена у пациентов с тХБП.

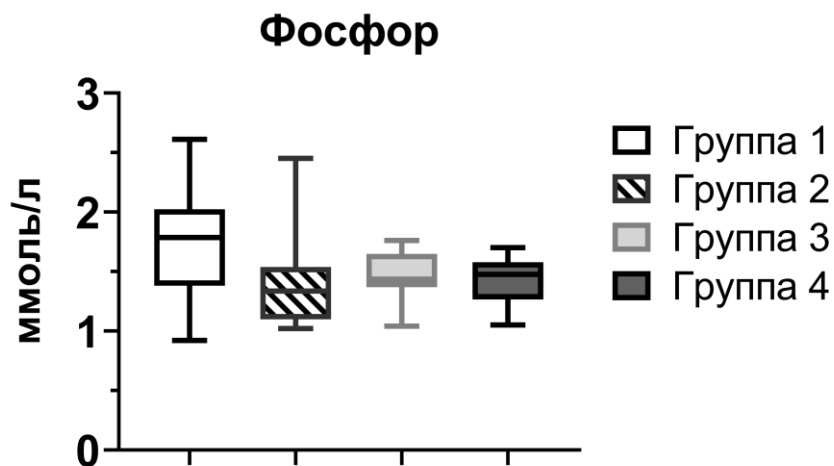


Рисунок 34 – Сравнительная характеристика уровня фосфора в крови у пациентов исследуемых групп. Данные представлены в виде графиков box-and-whiskers. Горизонтальная черта с вертикальными «усами» – это среднее значение и стандартное отклонение. Данные анализировали однофакторным ANOVA

В группах 2 и 3 уровень Р был умеренно повышен, но находился ближе к контрольным значениям, что, вероятно, отражает компенсированное состояние и влияние терапии. Таким образом, уровень Р у большинства пациентов оставался в референсных пределах, что может быть связано с контролируемым поступлением Р с пищей и использованием фосфатсвязывающих препаратов.

Уровень ОС (Рисунок 35) был наивысшим у пациентов на ЗПТ, существенно превышая показатели контрольной группы ($p = 0,0163$), что указывает на усиленную активность остеобластов и ускоренное костное ремоделирование.



Рисунок 35 – Сравнительная характеристика уровня остеокальцина в крови у пациентов исследуемых групп. Данные представлены в виде графиков box-and-whiskers. Горизонтальная черта с вертикальными «усами» – это среднее значение и стандартное отклонение. Данные анализировали однофакторным ANOVA. Звёздочкой (*) обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) различия у группы в сравнении с контрольной группой 4 согласно тесту ANOVA. Один знак, $p < 0,05$; два знака, $p < 0,01$; три знака, $p < 0,001$

В группах 2 и 3 медианные значения ОС находились между крайними точками группы 1 и контроля, формируя плавный нисходящий градиент от тХБП к детям после трансплантации. Широкие разбросы в клинических группах подчёркивают гетерогенность данных: у части пациентов значения достигают контрольного уровня, тогда как у других остаются заметно повышенными. Такая картина согласуется с влиянием ВГПТ и дисбаланса Витамин Д–ПТГ, которые

поддерживают высокую скорость костного обмена даже после коррекции почечной функции.

Также существенные различия выявлены для ЩФ – ее уровень значительно возрос у пациентов 2 и 3 групп ($p=0,0004$ и $p=0,0007$ соответственно), что может отражать развитие ВГПТ и усиление костной резорбции (Рисунок 36).

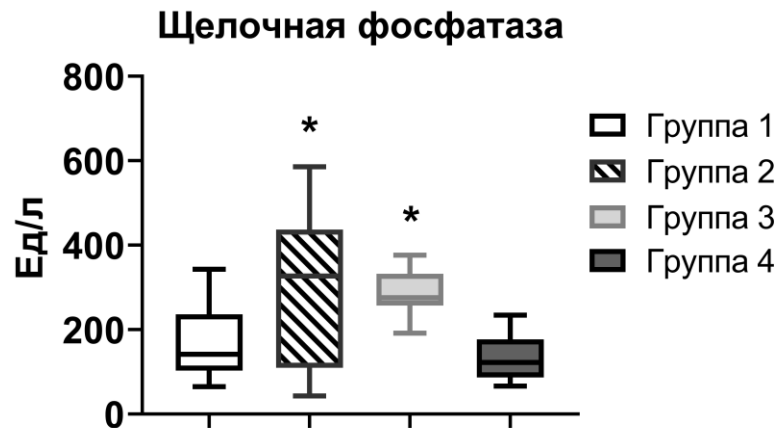


Рисунок 36 – Сравнительная характеристика уровня щелочной фосфатазы в крови у пациентов исследуемых групп. Данные представлены в виде графиков box-and-whiskers. Горизонтальная черта с вертикальными «усами» – это среднее значение и стандартное отклонение. Данные анализировали однофакторным ANOVA. Звёздочкой (*) обозначены статистически значимые ($p<0,05$) различия у группы в сравнении с контрольной группой 4 согласно тесту ANOVA

При этом наиболее высокий и вариабельный уровень ЩФ наблюдался у детей с ДТП, тогда как у пациентов после трансплантации (группа 3) значения фермента оставались также достоверно повышенными по сравнению с контролем, но были более стабильными. У детей контрольной группы активность ЩФ была минимальной и укладывалась в референсный диапазон. Стоит отметить, что для группы 1 уровень ЩФ был сравним с контрольными образцами. Полученные данные показывают, что повышение ЩФ у пациентов с нарушениями функции почек является неоднородным показателем и, скорее, отражает степень изменений костного метаболизма, включая процессы ремоделирования и возможной деминерализацию костной ткани.

Это согласуется с данными уровней ПТГ у пациентов с ХБП (Рисунок 38). Также были выявлены значимые различия в уровнях Витамина Д в крови, отражающие нарушение кальций-фосфорного обмена (Рисунок 37).

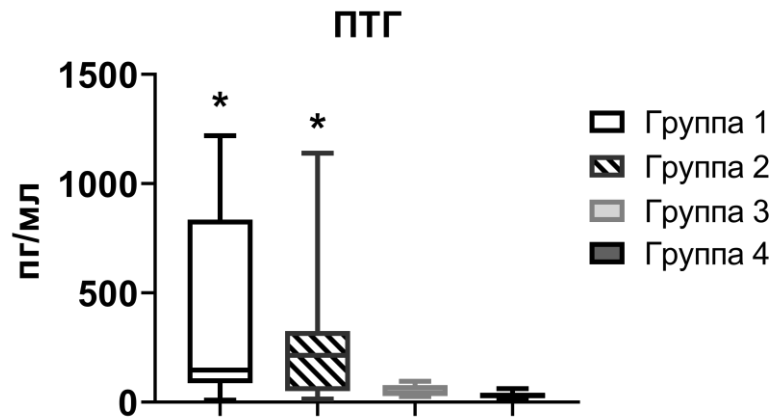


Рисунок 37 – Сравнительная характеристика уровня ПТГ в крови у пациентов исследуемых групп. Данные представлены в виде графиков box-and-whiskers. Графики охватывают от 25-го до 75-го перцентилья, усы – от самого низкого до самого высокого наблюдения, линия внутри каждого графа обозначает медиану. Данные анализировали тестом Крускала-Уоллиса. Звёздочкой (*) обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) различия у группы в сравнении с контрольной группой 4

Максимальное значение ПТГ наблюдается в группе с ДТП (214.0 [50.21;326.1]), что коррелирует с развитием выраженного ВГПТ, тогда как у пациентов 3 группы его уровень существенно ниже и не отличается от контрольной группы ($p=0,9954$).

На следующем графике представлены данные по уровню Витамина Д в крови в четырех исследуемых группах детей (Рисунок 38). Уровень Витамина Д наиболее высокий в группе 1, а также в группе 2 и 3. В группе 4 уровень Витамина Д напротив несколько ниже.

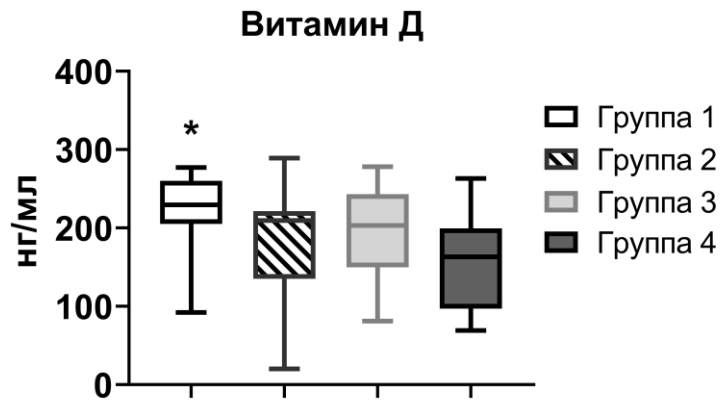


Рисунок 38 – Сравнительная характеристика уровня щелочной фосфатазы в крови у пациентов исследуемых групп. Данные представлены в виде графиков box-and-whiskers. Горизонтальная черта с вертикальными «усами» – это среднее значение и стандартное отклонение. Данные анализировали однофакторным ANOVA. Звёздочкой (*) обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) различия у группы в сравнении с контрольной группой 4 согласно тесту ANOVA

Измененные уровни Витамина Д могут способствовать нарушениям продукции ПТГ и дальнейшему нарушению костного ремоделирования. Усиление гиперсекреции ПТГ у больных с тХБП свидетельствует о МКН-ХБП, требующих коррекции в рамках комплексной терапии. Таким образом, несмотря на относительную стабильность кальциево-фосфорного баланса, маркеры костного обмена указывают на выраженные изменения в процессе ремоделирования кости у пациентов с ХБП.

4.3. Анализ биомаркеров костного метаболизма

Детальный анализ биомаркеров костного метаболизма в других биологических образцах (моче, РЖ и ЗДЖ) показал статистически значимые различия между группами (Таблица 19). В моче концентрация DPD, отражающая уровень костной резорбции, была наибольшей у пациентов с тХБП, значительно превышая контрольные значения (18.25 ± 7.43 ; $p = 0,0004$), что указывает на выраженные изменения костного метаболизма.

Таблица 19 – Сравнительная характеристика биохимических показателей в моче, РЖ и ЗДЖ у пациентов исследуемых групп

Параметр	Группа 1 n=12	Группа 2 n=10	Группа 3 n=10	Группа 4 n=20	Уровень значимости попарных сравнений		
					p ₁	p ₂	p ₃
Моча							
DPD, нмоль/ммольКреат	18.25 ± 7.43	13.96 ± 8.55	14.73 ± 6.94	7.55 ± 5.95	0.0004*	0.0622	0.0316*
РЖ							
ОС, нг/мл	11.82 ± 1.89	12.72 ± 2.05	12.50 ± 1.69	13.46 ± 3.73	0.2784	0.8528	0.7314
ЗДЖ							
ОС, нг/мл	12.19 ± 3.62	9.48 ± 2.43	12.12 ± 1.42	20.08 ± 4.69	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*
Примечание: n – число детей в группе; p ₁ – значимость различий между группами 1 и 4, p ₂ – значимость различий между группами 2 и 4, p ₃ – значимость различий между группами 3 и 4, * – * – статистически значимые различия (p<0.05) оцененные методом однофакторного ANOVA.							

Уровень ОС в РЖ не показал достоверных различий между группами (p>0,05). В ЗДЖ концентрация ОС была наиболее высокой в контрольной группе и была почти в два раза выше значений в остальных (20.08 ± 4.69, p<0,0001), что может быть связано с изменениями костного метаболизма при ХБП. Таким образом, полученные данные подтверждают наличие ХБП-МКН в исследуемых группах, что отражают не только системные, но и локальные биомаркеры резорбции и ремоделирования кости.

На Рисунке 39 представлено распределение уровней DPD в моче у пациентов с ХБП и контрольной группы визуально подтверждая основные тенденции, упомянутые ранее. Наиболее достоверно отличные значения DPD отмечены в 1 и 3 группах. Значения в обеих группах также выше, чем у контрольной, что указывает на усиленную костную резорбцию у пациентов с тХБП, а также у детей после трансплантации почки. Вторая группа демонстрирует промежуточные значения с большим разбросом, тогда как у контрольных пациентов уровень DPD остается наименьшим, что свидетельствует о более сбалансированном костном обмене.

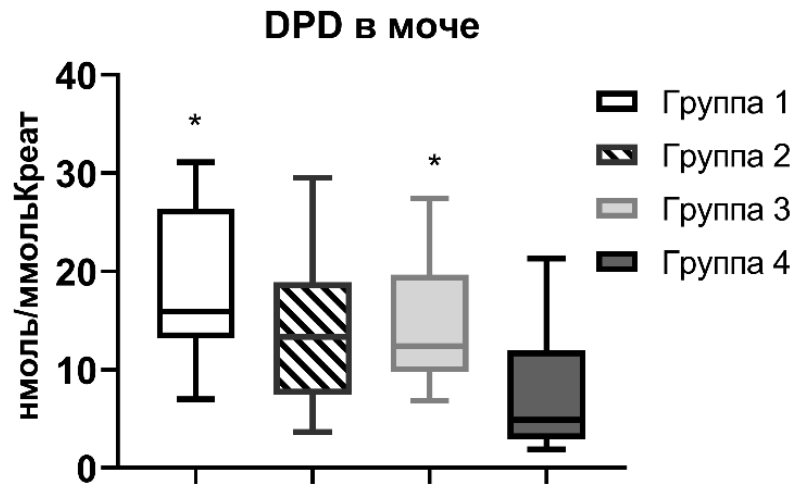


Рисунок 39 – Сравнительная характеристика DPD в моче у пациентов исследуемых групп. Данные представлены в виде графиков box-and-whiskers. Горизонтальная черта с вертикальными «усами» – это среднее значение и стандартное отклонение. Данные анализировали однофакторным ANOVA. Звездочкой (*) обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) различия у группы в сравнении с контрольной группой 4 согласно тесту ANOVA

На Рисунках 40 и 41 представлены уровни ОС в ЗДЖ и РЖ у пациентов с ХБП и контрольной группы. В ЗДЖ концентрация ОС была значительно ниже во всех трех группах с ХБП по сравнению с контрольной ($p < 0,05$).

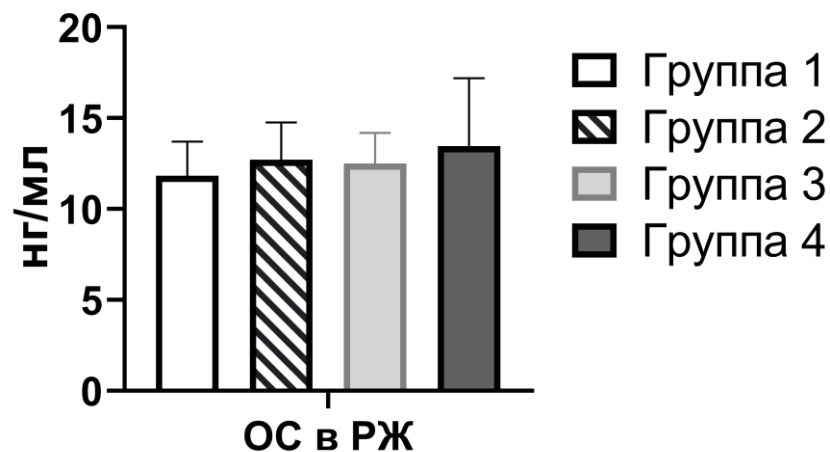


Рисунок 40 – Сравнительная характеристика биохимических показателей ОС в РЖ. Данные представлены в виде графиков box-and-whiskers. Горизонтальная черта с вертикальными «усами» – это среднее значение и стандартное отклонение. Данные анализировали однофакторным ANOVA

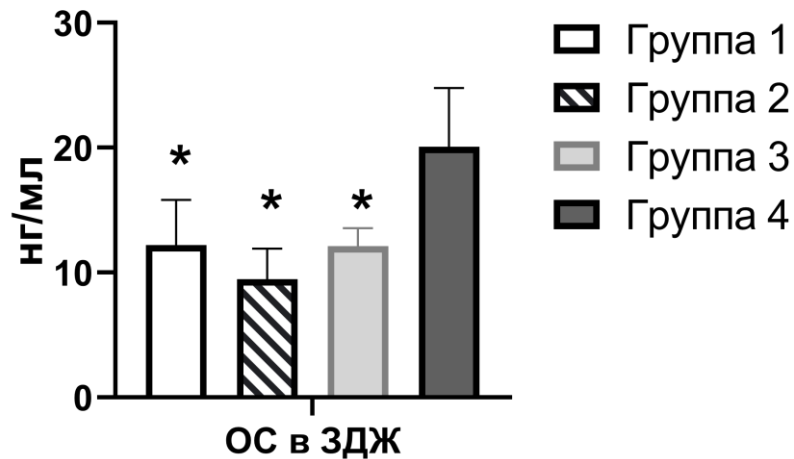


Рисунок 41 – Сравнительная характеристика биохимических показателей ОС в ЗДЖ. Данные представлены в виде графиков box-and-whiskers. Горизонтальная черта с вертикальными «усами» – это среднее значение и стандартное отклонение. Данные анализировали однофакторным ANOVA. Звёздочкой (*) обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) различия у группы в сравнении с контрольной группой 4 согласно тесту ANOVA. Один знак, $p < 0,05$; два знака, $p < 0,01$; три знака, $p < 0,001$

В РЖ различия между группами не достигли статистической значимости, что может свидетельствовать о меньшей чувствительности этого биологического материала к изменениям костного метаболизма. Анализ ОС в ЗДЖ может быть более информативным маркером нарушений костного обмена у пациентов с ХБП по сравнению с его определением в РЖ.

Для выявления наиболее чувствительных биомаркеров к костному ремоделированию у пациентов с тХБП был проведён корреляционный анализ DPD и ОС в разных биологических средах с показателями МПК по данным клинко-рентгенологического исследования индекса Хаунсфилда. Данный анализ позволил обосновать выбор биомаркеров, отражающих точную количественную оценку нарушений костного обмена при выборе стратегии ортодонтического лечения.

Таблица 20 – Характеристика связей между DPD, ОС в крови, РЖ и ЗДЖ и значениями индексов Хаунсфилда для всей выборки проб рассчитанная двусторонним тестом Пирсона. Красный цвет характеризует положительную корреляцию, синий – отрицательную

	DPD	ОС кровь	ОС РЖ	ОС ЗДЖ	Передний отдел верхней челюсти, НУ	Задний отдел верхней челюсти, НУ	Передний отдел нижней челюсти, НУ	Задний отдел нижней челюсти, НУ
DPD	1	0.515*	-0.091	-0.162	-0.336*	-0.252	-0.525*	-0.371*
ОС кровь	0.515*	1	-0.074	-0.072	-0.097	-0.252	-0.192	-0.222
ОС РЖ	-0.091	-0.074	1	0.117	0.051	0.185	0.224	0.251
ОС ЗДЖ	-0.162	-0.072	0.117	1	0.483*	0.392*	0.518*	0.687*
Передний отдел верхней челюсти, НУ	-0.336*	-0.097	0.051	0.483*	1	0.092	0.610*	0.342*
Задний отдел верхней челюсти, НУ	-0.252	-0.252	0.185	0.392*	0.092	1	0.218	0.480*
Передний отдел нижней челюсти, НУ	-0.525*	-0.192	0.224	0.518*	0.610*	0.218	1	0.493*
Задний отдел нижней челюсти, НУ	-0.371*	-0.222	0.251	0.687*	0.342*	0.480*	0.493*	1

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

Показатели ОС продемонстрировали разнонаправленные закономерности. ОС определяемый в крови не проявил статистически значимых связей с МПК ($p > 0,17$ во всех зонах), тогда как РЖ показала лишь тенденцию к отрицательной корреляции с минеральной плотностью переднего отдела нижней челюсти ($r = -0,224$; $p = 0,152$). Наиболее информативным оказался ОС в ЗДЖ установлена прямая связь с минеральной плотностью заднего ($r = 0,687$ при $p = 2,55 \cdot 10^{-8}$) и переднего ($r = 0,518$ при $p = 9,98 \cdot 10^{-5}$) отделов нижней челюсти. Показатель DPD

также отрицательно ассоциировался с минеральной плотностью переднего отдела нижней челюсти, но в меньшей степени ($r = -0,525$; $p = 7,62 \cdot 10^{-5}$) и сохранял значимую связь с рСКФ ($r = -0,472$; $p = 4,78 \cdot 10^{-4}$).

Таким образом, проведённый анализ биомаркеров костного метаболизма выявил достоверные отличия между пациентами с ХБП и контрольной группой. Наиболее выраженные изменения резорбции кости отражались в повышенном уровне DPD в моче у пациентов с тХБП, что свидетельствует об активном процессе резорбции в костной ткани. Одновременно с этим установлено значительное снижение уровня ОС в ЗДЖ у всех групп с тХБП по сравнению с контролем, что подтверждает снижение процессов костеобразования. Используемые в исследовании биологические среды обладают высоким потенциалом для клинической диагностики нарушений костного метаболизма: анализ мочи входит в стандартный перечень лабораторных исследований у пациентов с ХБП, а сбор ЗДЖ представляет собой не инвазивную процедуру, легко осуществимую в условиях стоматологического кабинета.

ГЛАВА 5. ИНДЕКС РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТИ ДЛЯ АЛГОРИТМА ПРИНЯТИЯ ОРТОДОНТИЧЕСКОЙ СТРАТЕГИИ

Изучение биомаркеров костного метаболизма у пациентов с ХБП позволило выявить значимые изменения в соотношении процессов резорбции и костеобразования, что, в свою очередь, стало основанием для разработки математической модели — индекса ремоделирования кости (ИРК). Данный индекс отражает баланс между остеокластической и остеобластической активностью, что имеет ключевое значение для ортодонтической стратегии.

Основным биологическим фактором, определяющим эффективность и предсказуемость ортодонтического лечения, является поддержание динамического равновесия между остеобластами и остеокластами. Преобладание остеокластической активности способствует усилению резорбции, тогда как доминирование остеобластов активизирует процессы формирования кости [76]. Нарушение данного баланса, как правило, сопровождается увеличением сроков костного ремоделирования, снижению скорости ОПЗ и, в отдельных случаях, может являться противопоказанием к проведению ортодонтического лечения, например, при остеопорозе.

Анализ диагностической значимости биомаркеров костного метаболизма

На основании статистически подтвержденных изменений ключевых биомаркеров ремоделирования костной ткани DPD в моче (отражающего активность остеокластов) и ОС в ЗДЖ (характеризующего активность остеобластов) у детей с тХБП и ДТП нами была проведена объективная оценка диагностической значимости биомаркеров костного метаболизма и функции почек в исследованных биологических жидкостях у пациентов с тХБП посредством ROC-анализа.

На Рисунке 42 представлена ROC-кривая для DPD, измеренного в моче пациентов с тХБП.

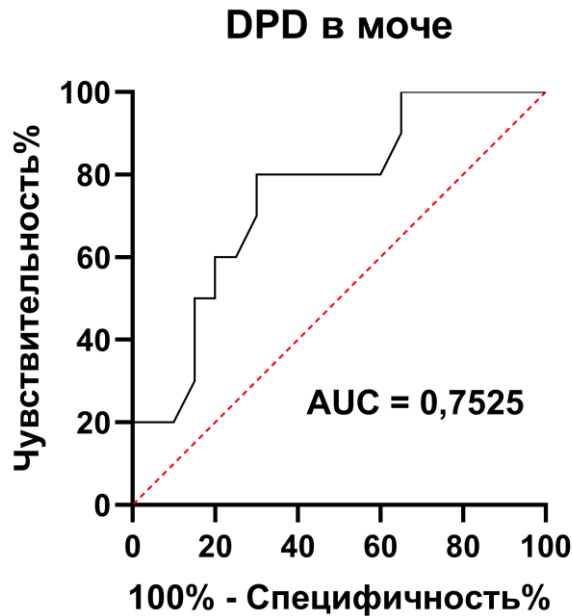


Рисунок 42 – ROC-кривая параметра DPD в моче определении принадлежности к группе детей с тХБП (N18.5 хроническая болезнь почки, 5 стадия) на ЗПТ (до трансплантации). Красная линия отражает случайное угадывание ($AUC = 0,5$), чёрная линия - фактическую диагностическую способность анализируемого показателя

Показатель DPD в моче также имел статистически значимую диагностическую ценность ($AUC=0,7525$; $p=0,0263$). Значение площади под кривой (AUC) указывает на удовлетворительную, но не идеальную диагностическую способность данного биомаркера. Кривая демонстрирует приемлемое соотношение чувствительности и специфичности, однако остаётся риск как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов.

Стандартная ошибка равна 0,09250, а 95% доверительный интервал находится в пределах от 0,5712 до 0,9338, что также подтверждает идеальную стабильность оценки. Статистическая значимость результата – $p<0,05$, что указывает на достоверное отличие от случайного угадывания.

Учитывая, что DPD отражает активность костной резорбции, его определение может быть полезным в оценке МКН-ХБП у пациентов на ЗПТ в объеме диализа, но требует сочетания с другими биомаркерами, что и было сделано нами при разработке ИРК.

На Рисунке 43 представлена ROC-кривая для ОС, измеренного в РЖ. Значение площади под кривой (AUC) составляет 0.505 ($p=0,8259$), что указывает на отсутствие диагностической значимости показателя: его способность различать состояния не превышает случайный уровень.

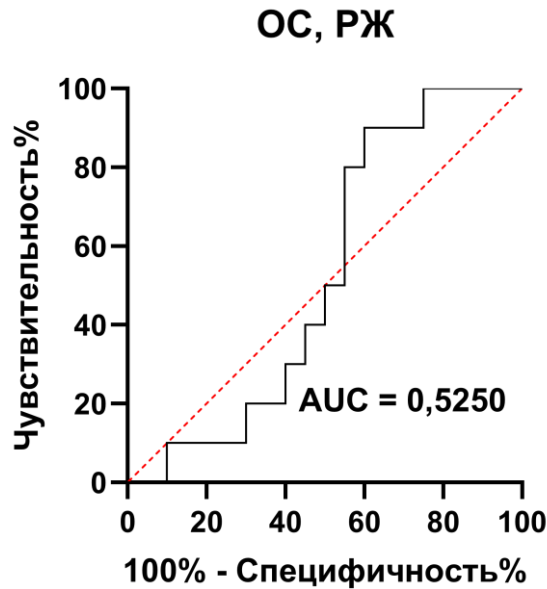


Рисунок 43 – ROC-кривая параметра ОС в РЖ определении принадлежности к группе детей с тХБП (N18.5 хроническая болезнь почки, 5 стадия) на ЗПТ (до трансплантации). Красная линия отражает случайное угадывание ($AUC = 0,5$), чёрная линия - фактическую диагностическую способность анализируемого показателя

ROC-кривая практически полностью совпадает с диагональю, обозначающей случайное угадывание. Это означает, что ОС в РЖ, по представленным данным, не может быть надёжным диагностическим инструментом в данной модели.

ОС в крови ($AUC=0,6300$; $p=0,2527$) также не показал достаточной специфичности для надёжной классификации пациентов, поскольку полученные значения были близки к случайному прогнозу (Рисунок 44).

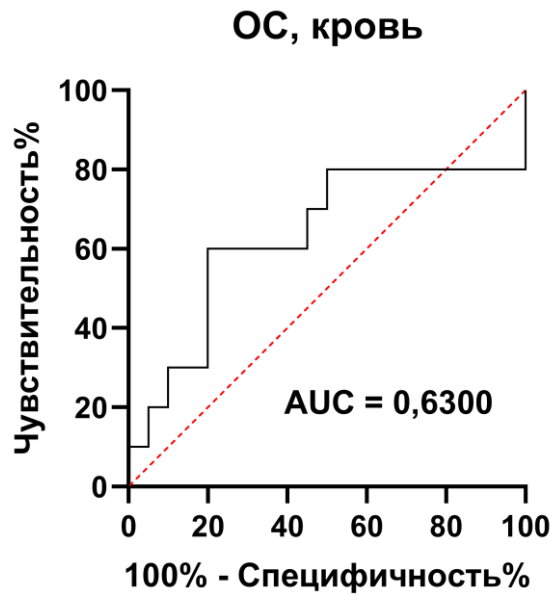


Рисунок 44 – ROC-кривая параметра ОС в крови определении принадлежности к группе детей с тХБП (N18.5 хроническая болезнь почки, 5 стадия) на ЗПТ (до трансплантации). Красная линия отражает случайное угадывание ($AUC = 0,5$), чёрная линия - фактическую диагностическую способность анализируемого показателя

Для параметра ОС, измеренного в ЗДЖ, ROC-анализ продемонстрировал высокую диагностическую значимость ($AUC = 1,000$; $p < 0,0001$) (Рисунок 45). Значение площади под кривой указывает на отличное различие исследуемых состояний без перекрытия между группами. Диагностическая точность ОС в ЗДЖ сопоставима с таковой у рСКФ. Эти данные свидетельствуют о высокой чувствительности и специфичности ОС в дифференцировке пациентов с тХБП. Потому в ИРК именно параметр DPD был скомбинирован с ОС в ЗДЖ.

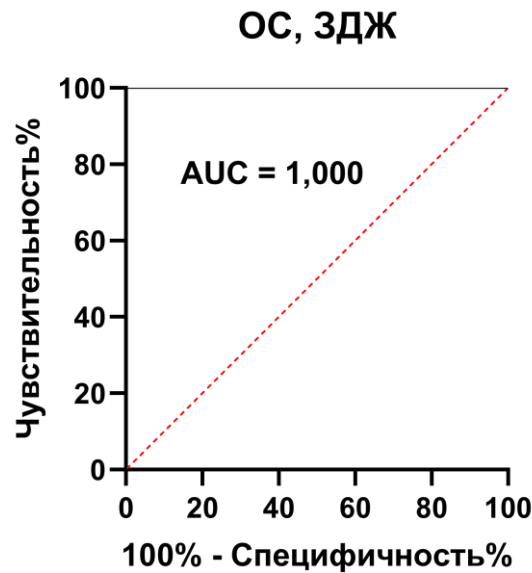


Рисунок 45 – ROC-кривая параметра ОС в ЗДЖ определении принадлежности к группе детей с тХБП (N18.5 хроническая болезнь почки, 5 стадия) на ЗПТ (до трансплантации). Красная линия отражает случайное угадывание ($AUC = 0,5$), чёрная линия - фактическую диагностическую способность анализируемого показателя

Стандартная ошибка равна 1,000, а 95% доверительный интервал находится в пределах от 1,000 до 1,000, что также подтверждает идеальную стабильность оценки. Статистическая значимость результата - $p < 0,0001$, что указывает на достоверное отличие от случайного угадывания.

Также был проведен ROC-анализ для стандартных лабораторных параметров таких как общий Са и Ca^{2+} , скорректированный по альбумину уровень Са, Р, ЩФ, ПТГ и Витамин Д.

Относительно контрольной группы значения Витамина Д были одним из самых значимо отличающихся параметров. Диагностическая чувствительность же согласно ROC-анализу для данного показателя была также высокой (Рисунок 46).

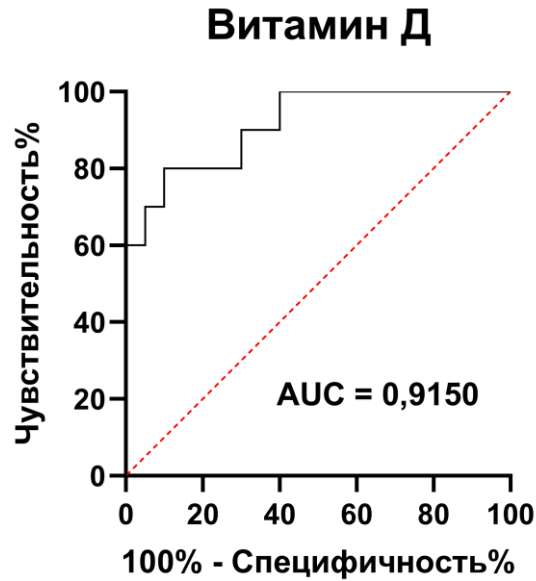


Рисунок 46 – ROC-кривая параметра витамина Д в крови при определении принадлежности к группе детей с тХБП (N18.5 хроническая болезнь почки, 5 стадия) на ЗПТ (до трансплантации). Красная линия отражает случайное угадывание ($AUC = 0,5$), чёрная линия - фактическую диагностическую способность анализируемого показателя

Значение площади под кривой (AUC) составляет 0,9150, что указывает на отличную способность Витамина Д различать состояния в рассматриваемой выборке. Статистическая значимость результата подтверждается низким значением $p = 0,0003$, что свидетельствует о высокой достоверности отличия от случайного распределения. Таким образом, уровень Витамина Д в данном анализе представляет собой сильный и статистически значимый диагностический биомаркер.

На графике представлена ROC-кривая для ПТГ. Значение площади под кривой (AUC) составляет 0,8750, что свидетельствует о высокой диагностической точности показателя (Рисунок 47).

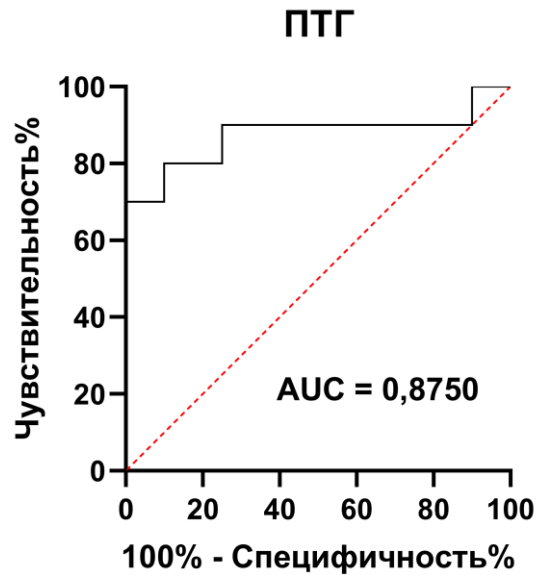


Рисунок 47 – ROC-кривая параметра ПТГ в крови при определении принадлежности к группе детей с тХБП (N18.5 хроническая болезнь почки, 5 стадия) на ЗПТ (до трансплантации). Красная линия отражает случайное угадывание (AUC = 0,5), чёрная линия - фактическую диагностическую способность анализируемого показателя

Стандартная ошибка равна 0,08781, а 95% доверительный интервал находится в пределах от 0,7029 до 1,000, что также подтверждает стабильность оценки. Статистическая значимость результата - $p = 0,0010$, что указывает на достоверное отличие от случайного угадывания. Таким образом, уровень ПТГ отражает высокую чувствительность и специфичность и может рассматриваться как неплохой диагностический биомаркер в данной выборке.

На Рисунке 48 представлена ROC-кривая для ЩФ. Значение площади под кривой (AUC) составляет 0,7474, что соответствует умеренной диагностической точности. Кривая умеренно отклоняется вверх от линии случайного угадывания, указывая на приемлемую чувствительность и специфичность, однако не достигает уровня высокоточного биомаркера.

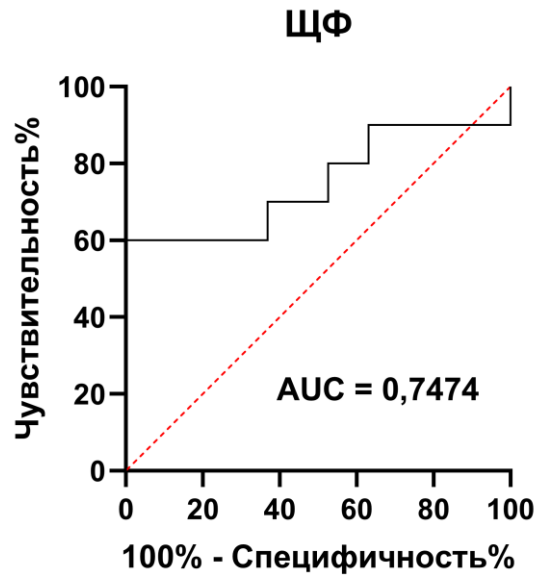


Рисунок 48 – ROC-кривая параметра ЩФ в крови при определении принадлежности к группе детей с тХБП (N18.5 хроническая болезнь почки, 5 стадия) на ЗПТ (до трансплантации). Красная линия отражает случайное угадывание (AUC = 0,5), чёрная линия - фактическую диагностическую способность анализируемого показателя

По сравнению с ROC-кривыми для ПТГ (AUC = 0,8750) и Витамина Д (AUC = 0,9150), ЩФ демонстрирует низкую диагностическую способность, уступая им по информативности в данной выборке. Тем не менее, её AUC остаётся выше порога случайности, что позволяет рассматривать ЩФ как потенциально полезный биомаркер, но не как самостоятельный диагностический показатель.

Параметры общего Са и Ca^{2+} были плохо отличимы во всех 4 группах согласно результатам упомянутым ранее, что также подтвердила оценка ROC-анализа для группы детей с тХБП на ЗПТ (до трансплантации). На Рисунке 49 представлена ROC-кривая для общего Са в крови. Значение площади под кривой (AUC) составляет 0,5725, что указывает на низкую диагностическую точность показателя. Доверительный интервал AUC составляет 0,3659–0,7791, а $p = 0,5235$, что означает отсутствие статистически значимого отличия от случайного угадывания. ROC-кривая лишь незначительно отклоняется от диагонали, что отражает слабую чувствительность и специфичность общего Са в данной выборке.

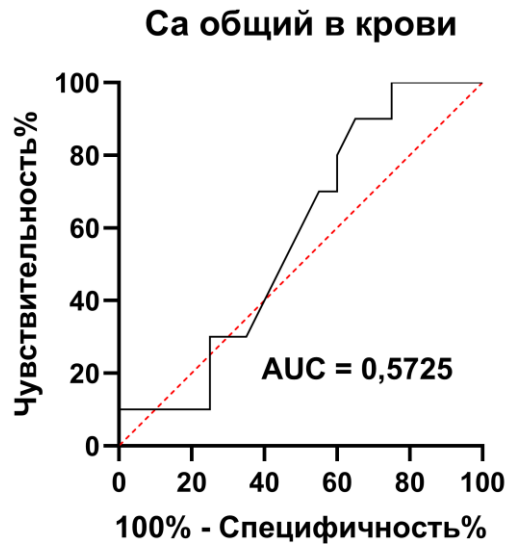


Рисунок 49 – ROC-кривая параметра общий кальций в крови при определении принадлежности к группе детей с тХБП (N18.5 хроническая болезнь почки, 5 стадия) на ЗПТ (до трансплантации). Красная линия отражает случайное угадывание (AUC = 0,5), чёрная линия - фактическую диагностическую способность анализируемого показателя

На Рисунке 50 изображена ROC-кривая для Ca^{2+} в крови. Площадь под кривой (AUC) равна 0,7375, что свидетельствует о умеренной диагностической способности этого параметра.

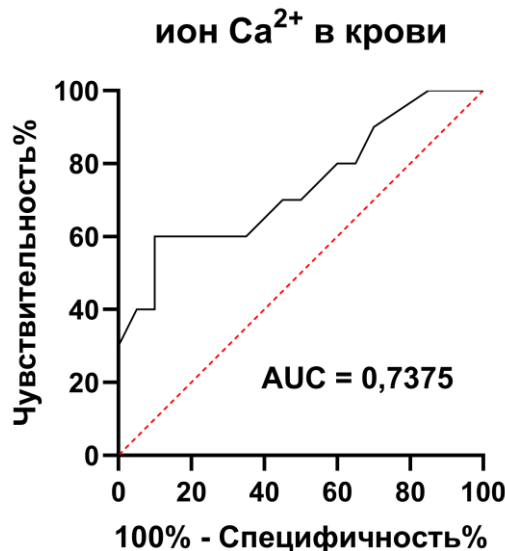


Рисунок 50 – ROC-кривая параметра ион кальция в крови при определении принадлежности к группе детей с тХБП (N18.5 хроническая болезнь почки, 5 стадия) на ЗПТ (до трансплантации). Красная линия отражает случайное угадывание (AUC = 0,5), чёрная линия - фактическую диагностическую способность анализируемого показателя

Кривая демонстрирует устойчивое отклонение от линии случайного распределения, что указывает на лучшую чувствительность и специфичность по сравнению с общим Са.

Таким образом, Ca^{2+} обладает большей диагностической ценностью, чем общий, и может рассматриваться как более информативный, но не самостоятельный биомаркер при оценке костного метаболизма у пациентов с ХБП.

Данные ROC-анализа по скорректированному по альбумину уровню Са также показали низкую информативность биомаркера (Рисунок 51).

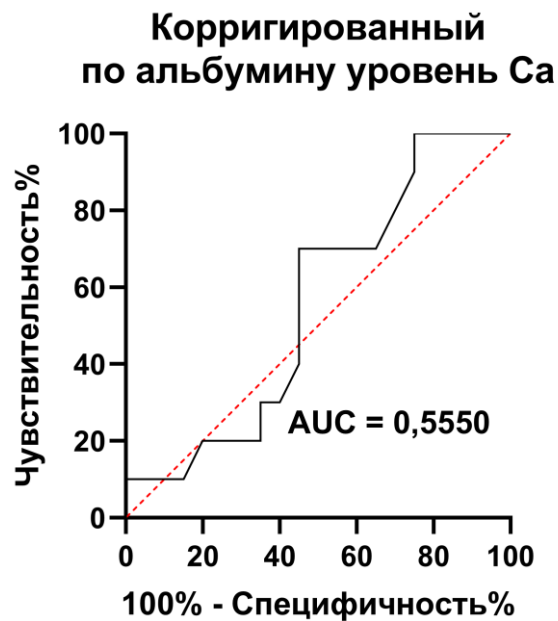


Рисунок 51 – ROC-кривая параметра скорректированного по альбумину уровня Са в крови при определении принадлежности к группе детей с тХБП (N18.5 хроническая болезнь почки, 5 стадия) на ЗПТ (до трансплантации). Красная линия отражает случайное угадывание (AUC = 0,5), чёрная линия - фактическую диагностическую способность анализируемого показателя

На Рисунке 52 представлена ROC-кривая для Р в крови. Значение площади под кривой (AUC) составляет 0,6150, что отражает слабую диагностическую точность показателя. Доверительный интервал AUC от 0,3893 до 0,8407, стандартная ошибка - 0,1152, а $p = 0,3116$, что указывает на отсутствие статистически значимого отличия от случайного угадывания. Кривая лишь

незначительно отклоняется от диагонали, что говорит о низкой чувствительности и специфичности в анализируемой выборке.

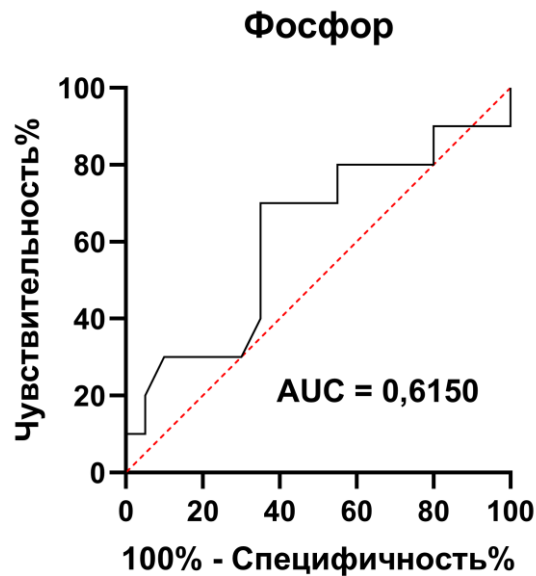


Рисунок 52 – ROC-кривая параметра уровня фосфора в крови при определении принадлежности к группе детей тХБП (N18.5 хроническая болезнь почки, 5 стадия) на ЗПТ (до трансплантации). Красная линия отражает случайное угадывание ($AUC = 0,5$), чёрная линия - фактическую диагностическую способность анализируемого показателя

Наивысшую диагностическую ценность среди всех исследованных показателей показали ОС в ЗДЖ, с $AUC = 1,000$, за ним следуют DPD в моче, Витамин Д, ПТГ и Ca^{2+} в крови, показавшие высокую или хорошую способность к дифференциальной диагностике состояний. В то же время различные формы Са, Р, ЩФ в крови и ОС в РЖ и в крови не показали достоверной диагностической информативности. Это подчёркивает необходимость комплексной оценки минерального обмена с опорой на наиболее информативные маркеры или их комбинацию.

Индекс ремоделирования кости и его анализ у исследуемых групп

Это побудило нас к разработке надёжного диагностического инструмента, позволяющего количественно оценивать особенности костного метаболизма на доклиническом этапе ортодонтического лечения. Разработанный нами ИРК, основанный на соотношении показателей DPD в моче и ОС в ЗДЖ, призван служить

клинически применимым маркером для прогностической оценки и обоснования индивидуальной ортодонтической стратегии у пациентов с ХБП [157].

Оценка ИРК осуществлялась по формуле: $ИРК = DPD / ОС$, где DPD – концентрация дезоксипиридинолина в моче, а ОС – уровень остеокальцина в ЗДЖ. Полученные значения выражались в условных единицах (у.е.).

Диапазон значений ИРК позволяет дифференцировать подход к ортодонтическому лечению в зависимости от степени выраженности нарушений костного метаболизма:

При $ИРК \leq 1,0$ у.е. — ортодонтическое лечение может проводиться в полном объеме с применением механически действующих аппаратов, поскольку соотношение процессов резорбции и костеобразования находится в допустимом физиологическом диапазоне.

При $ИРК$ от 1,1 до 2,0 у.е. — рекомендована ортодонтическая реабилитация, ориентированная на симптоматическую терапию. В этой клинической ситуации показано использование функционально-действующих аппаратов, таких как сплонт. Сплонт-терапия позволяет создать оптимальные условия для краниофациального роста у пациентов с формирующимся ЗЧА (дистальный, мезиальный, глубокий прикус), и в особенно при наличии патологий ВНЧС диагностированных по данным КЛКТ и УЗИ. В рамках окклюзионной терапии, наряду со сплонт, в период сменного прикуса целесообразно использовать технику направленного роста, включающую фиксацию лабораторно изготовленных композитных накладок на временные зубы в терапевтическом положении.

При $ИРК > 2,0$ у.е. — активное ортодонтическое лечение не рекомендуется в связи с выраженным нарушением процессов костного ремоделирования и высоким риском развития осложнений. В подобных случаях, даже при наличии нуждаемости к проведению ортодонтического лечения вмешательства следует отложить до стабилизации метаболических показателей и нормализации значения ИРК, что обеспечит безопасные условия для последующего лечения.

ИРК комплексно совмещает данные уровней DPD в моче и ОС в ЗДЖ, как самых диагностически значимых параметров. Уровень попарных статистических

значимостей данных групп 1-3 сохранялся при сравнении с группой контроля ($<0,0001^*$).

Таблица 21 – Сравнительная характеристика относительного индекса ИРК у пациентов исследуемых групп

Параметр	Группа 1 n=12	Группа 2 n=10	Группа 3 n=10	Группа 4 n=20	Уровень значимости попарных сравнений		
					p ₁	p ₂	p ₃
ИРК (DPD/OC), у.е.	1.49 ± 0.39	1.36 ± 0.57	1.19 ± 0.44	0.40 ± 0.30	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*

Примечание: n – число детей в группе; p₁ – значимость различий между группами 1 и 4, p₂ – значимость различий между группами 2 и 4, p₃ – значимость различий между группами 3 и 4, * – * – статистически значимые различия (p<0.05) оцененные методом однофакторного ANOVA.

Для объективной оценки диагностической значимости ИРК и функции почек в исследованных биологических жидкостях у пациентов с тХБП также был проведен ROC-анализ.

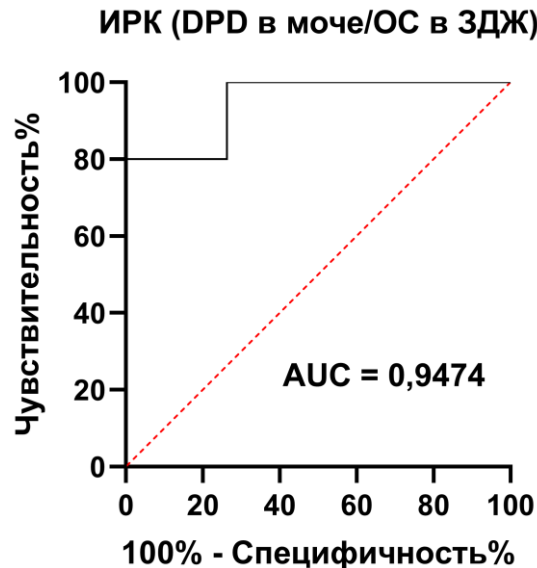


Рисунок 53 – ROC-кривая параметра ИРК при определении принадлежности к группе детей тХБП (N18.5 хроническая болезнь почки, 5 стадия) на ЗПТ (до трансплантации). Красная линия отражает случайное угадывание (AUC = 0,5), чёрная линия - фактическую диагностическую способность анализируемого показателя

ИРК у пациентов 1 группы находящихся на ЗПТ (до трансплантации) показал практически идеальную диагностическую точность: площадь под ROC-кривой $AUC = 0,9474$, стандартная ошибка $0,04098$, 95 % доверительный интервал $0,8670–1,000$, $p < 0,0001$, что подтверждает статистически значимое и очень высокое отклонение кривой от линии случайного угадывания; таким образом, сочетание биомаркеров костной резорбции и костеобразования обеспечивает надёжную, чувствительную и специфичную дифференциацию клинических состояний у больных.

ИРК имел также хорошие диагностические параметры чувствительности и специфичности для пациентов с ДТП (Рисунок 54) и детей, перенесших трансплантацию почки (Рисунок 55).

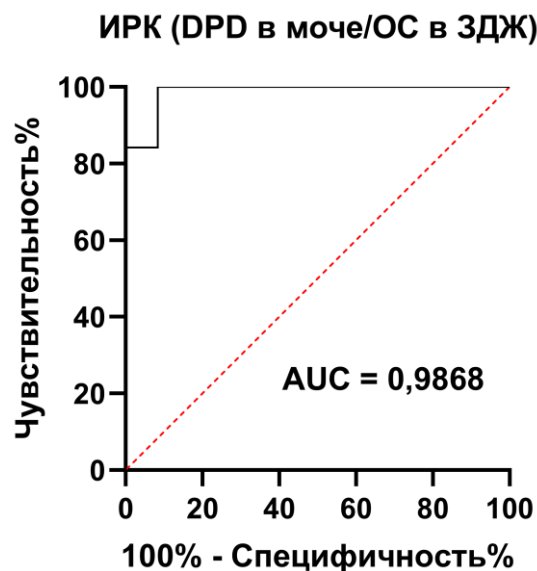


Рисунок 54 – ROC-кривая параметра ИРК при определении принадлежности к группе детей с ДТП. Красная линия отражает случайное угадывание ($AUC = 0,5$), чёрная линия - фактическую диагностическую способность анализируемого показателя

ИРК у детей с даёт почти идеально ROC-кривую. Площадь под кривой составила $AUC = 0,9868$ ($SE = 0,01587$; 95 % CI $0,9557–1,000$; $p < 0,0001$), что отражает практически безошибочную классификацию. По сравнению с ранее полученным значением у детей на ЗПТ (до трансплантации)

(AUC = 0,9474; 95 % CI 0,8670–1,000) точность заметно возросла, а доверительный интервал сузился, хотя оба интервала всё ещё перекрываются.

Финальные данные подтверждают устойчивую диагностическую ценность индекса ИРК у детей после трансплантации почки, ROC-кривая также показывает высокую точность (AUC = 0,9395; SE = 0,04347; 95 % CI 0,8543–1,000; p = 0,0001) (Рисунок 55).

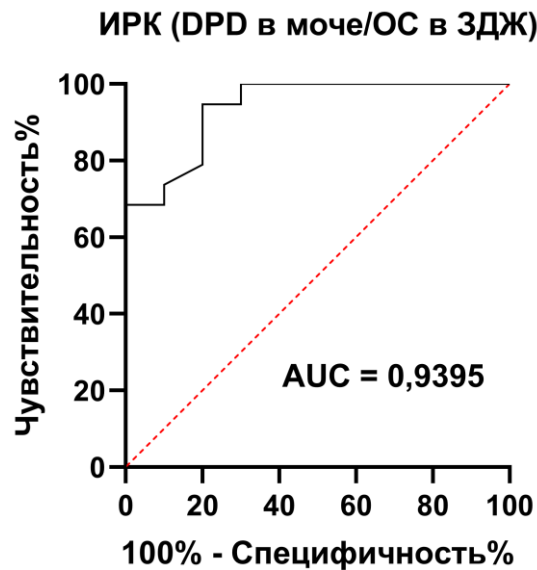


Рисунок 55 – ROC-кривая параметра ИРК при определении принадлежности к группе детей, перенесших трансплантацию почки. Красная линия отражает случайное угадывание (AUC = 0,5), чёрная линия - фактическую диагностическую способность анализируемого показателя

Чёрная линия ROC-кривой ИРК заметно отклоняется вверх от красной линии случайного угадывания, обеспечивая надёжную чувствительность и специфичность для диагностики в группах у детей на ЗПТ до трансплантации (AUC = 0,9474) и пациентов после пересадки почки (AUC = 0,9868).

Таким образом, в рамках работы было доказано, что ИРК является клинически значимым параметром, способным диагностировать минеральные и костные нарушения у пациентов при различном уровне рСКФ, что подчёркивает его ценность для мониторинга и раннего выявления скрытых нарушений ремоделирования костной ткани.

Корреляционный анализ ИРК и биохимических параметров

Нами был проведён комплексный анализ показателей минерально-костного обмена у детей с тХБП до и после трансплантации, чтобы оценить взаимосвязь ИРК с традиционными параметрами - уровнем рСКФ, Витамина Д, ПТГ и ЩФ. Кроме того, в анализ был включен клинико-рентгенологический метод оценки МПК – индекс Хаунсфилда. Корреляционные связи между биомаркерами оценивались двусторонним тестом Пирсона.

В совокупной когорте коэффициент Пирсона показал, что индекс ИРК отрицательно связан с уровнем Витамина Д ($r = -0,41$; $p = 0,0029$) и положительно с ЩФ ($r = +0,41$; $p = 0,0029$), тогда как сама связь между Витамином Д и ЩФ оказалась слабой и статистически недостоверной ($r = -0,12$; $p = 0,42$) (Таблица 22). Эти результаты подтверждают, что дефицит Витамина Д сопровождается смещением костного обмена в сторону резорбции, выраженным ростом ИРК и ЩФ.

Таблица 22 – Характеристика связей между ИРК (значения r) и значениями Витамина Д, ПТГ и ЩФ в крови, а также индексов Хаунсфилда для всей выборки проб рассчитанная двусторонним тестом Пирсона. Красный цвет характеризует положительную корреляцию, синий – отрицательную

	ИРК	Витамин Д	ЩФ	ПТГ	Передний отдел верхней челюсти, НУ	Задний отдел верхней челюсти, НУ	Передний отдел нижней челюсти, НУ	Задний отдел нижней челюсти, НУ	рСКФ
ОИРК	1.000	-0.409*	0.413*	0.361*	-0.446*	-0.383*	-0.652*	-0.615*	-0.645*
Витамин Д	-0.409*	1.000	-0.116	-0.447*	0.337*	0.478*	0.451*	0.463*	0.716*
ЩФ	0.413*	-0.116	1.000	0.086	-0.339*	-0.077	-0.222	-0.448*	-0.040
ПТГ	0.361*	-0.447*	0.086	1.000	-0.228	-0.281*	-0.330*	-0.332*	-0.516*
Передний отдел верхней челюсти, НУ	-0.446*	0.337*	-0.339*	-0.228	1.000	0.092	0.610*	0.342*	0.306*
Задний отдел верхней челюсти, НУ	-0.383*	0.478*	-0.077	-0.281*	0.092	1.000	0.218	0.480*	0.488*

Продолжение Таблицы 22

Передний отдел нижней челюсти, НУ	-0.652*	0.451*	-0.222	-0.330*	0.610*	0.218	1.000	0.493*	0.648*
Задний отдел нижней челюсти, НУ	-0.615*	0.463*	-0.448*	-0.332*	0.342*	0.480*	0.493*	1.000	0.533*
рСКФ	-0.645*	0.716*	-0.040	-0.516*	0.306*	0.488*	0.648*	0.533*	1
Примечание: * – статистически значимая связь ($p < 0,05$).									

Столь же достоверно положительно ИРК коррелирует с ПТГ ($r = +0,36$; $p = 0,009$). Одновременно ИРК резко отрицательно связан с минеральной плотностью переднего ($r = -0,65$; $p < 0,0001$) и заднего отделов ($r = -0,62$; $p = 0,000002$) нижней челюсти, а также умеренно коррелирует с показателями верхней челюсти. Такое распределение подчёркивает, что процессы резорбции преобладают именно в нижнечелюстных отделах.

Витамин Д, напротив, положительно связан со всеми индексами Хаунсфилда ($0,34 \leq r \leq 0,48$; $0,016 \geq p \geq 0,0004$) и отрицательно с ПТГ ($r = -0,45$; $p = 0,001$), что связано с его физиологической ролью в подавлении ВГПТ и поддержании МПК. ЩФ ведёт себя зеркально плотности: она напрямую связана с ИРК и достоверно снижается по мере увеличения показателей рентгенологической плотности в переднем отделе нижней челюсти ($r = -0,45$; $p = 0,0011$). ПТГ демонстрирует схожий, хотя и менее выраженный рисунок: позитивная связь с ИРК и негативная с плотностью, что отражает одновременно стимуляцию резорбции и ингибирование минерализации.

Корреляционный анализ показал, что рСКФ тесно связана с большинством изученных биомаркеров ремоделирования кости. рСКФ положительно коррелирует с Витамином Д ($r = 0,72$; $p \approx 3,6 \times 10^{-9}$) и значениями Индекса Хаунсфилда в обеих челюстях, наиболее выражено в переднем ($r = 0,65$; $p \approx 2,7 \times 10^{-7}$) и заднем отделе нижней ($r = 0,53$; $p \approx 5,6 \times 10^{-5}$) челюсти.

Одновременно наблюдаются умеренно отрицательные связи с ПТГ ($r = -0,52$; $p \approx 1,1 \times 10^{-4}$) и, менее выражено, с ЩФ ($r = -0,04$; $p > 0,7$), что соответствует снижению стимуляции костной резорбции и общей скорости оборота по мере улучшения фильтрации.

Наиболее сильная обратная корреляция выявлена между рСКФ и ИРК ($r = -0,65$; $p \approx 3,3 \times 10^{-7}$). Это подчёркивает диагностическую функциональность ИРК: он не только показывает высочайшие значения AUC в ROC-анализе, но и на уровне линейных связей оказывается наиболее чувствительным маркером скрытого костного дисбаланса, напрямую отражая рост резорбции при ухудшении почечной функции. Тем самым ИРК объединяет диагностическую точность и сильную физиологическую привязку к изменению рСКФ, превосходя по информативности отдельные традиционные показатели.

Сопоставление остальных результатов с ROC-анализом также подчёркивает, что ИРК остаётся наиболее информативным диагностическим показателем на всех этапах лечения ХБП его AUC у пациентов на ЗПТ до трансплантации и после неё при нормализации рСКФ. Витамин Д показывает переменную, но местами высокую прогностическую ценность согласно результатам ROC-анализа, причём умеренная отрицательная корреляция с ИРК в общей выборке позволяет выдвинуть предположение о том, что дефицит Витамина Д сопряжён с усилением дисбаланса резорбция/формирование кости.

Клинически это означает, что ИРК способен выявлять скрытые нарушения ремоделирования даже у пациентов с нормальной рСКФ после трансплантации почки; в таких случаях классические показатели МКН-ХБП не отличаются от контрольных, а ИРК уже на ранних этапах способен диагностировать изменения костного метаболизма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) – полиэтиологическое и прогрессирующее заболевание, характеризующееся постепенным и постоянным снижением функций почек. В основе патологии лежит прогрессирующая гибель нефронов, сопровождающаяся снижением СКФ, нормальные значения которой составляют 100–130 мл/мин [158]. Одним из основных осложнений у пациентов с тХБП являются МКН-ХБП. Эти нарушения развиваются уже с 3 стадии ХБП и прогрессируют по мере снижения функции почек [37, 38] и приводят к дисбалансу между резорбцией и формированием костной ткани, способствуя деминерализации, снижению плотности кости и изменению её структуры [53, 55].

Особого внимания заслуживает поражение ЗЧС и нарушение краниофациального роста у детей с ХБП [12]. Доказано, что именно патология ЗЧС во многом определяет качество жизни детей и подростков с ХБП [159], уровень которой значительно ниже по сравнению с общей популяцией [160]. Также, установлено, что на поздних стадиях ХБП минеральные и костные нарушения ведут к повреждению всех структур ЗЧС, нарушению сроков прорезывания зубов, приводят к нарушению нормального роста и развития ЧЛО [161].

В связи с этим целью исследования являлось патогенетическое обоснование подходов к выбору персонифицированной стратегии ортодонтической помощи детям с тХБП, имеющих ЗЧА на основании комплексной ортодонтической и молекулярной диагностики, а также методов математического моделирования.

В рамках данной работы были проведены клиничко-лабораторные исследования, целью которых являлась разработка и патогенетическое обоснование стратегии ортодонтической диагностики у детей с ЗЧА при тХБП. В исследовании приняли участие 52 ребенка в возрасте от 9 до 17 лет, из которых 32 пациента с ХБП. В зависимости от уровня рСКФ и проводимой терапии дети с ХБП были разделены на три группы: 1 группа (n=12) – дети с тХБП (N18.5 хроническая болезнь почки, 5 стадия) на ЗПТ (до трансплантации), рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м²; 2 группа (n=10) – пациенты с ДТП (Т86.1 отмирание и отторжение трансплантата

почки), pСКФ 15 - 60 мл/мин/1,73 м²; 3 группа (n=10) – дети, перенесшие трансплантацию почки (Z94.0 Наличие трансплантированной почки), pСКФ > 60 мл/мин/1,73 м²; 4 (контрольная) группа (n=20) – дети, без общесоматической патологии. Пациенты 1-й и 2-й групп получали ЗПТ в объеме гемодиализа, перитонеального диализа или трансплантации почки. Пациентам 3-й группы проводилось медикаментозное лечение ХБП в соответствии с разработанными протоколами. Схемы коррекции подбирались нефрологами индивидуально с учетом клинико-лабораторных показателей.

Первая задача клинических исследований включала оценку необходимости проведения ортодонтической коррекции с учетом распространенности ЗЧА у детей с тХБП. Прежде всего, для реализации данной задачи был определен эстетический индекс DAИ в исследуемых группах на основании клинического осмотра, фотометрического анализа лица и окклюзии, инструментального (клинического) функционального анализа 52 КДМ.

Проведенное исследование показало значительную вариабельность в распределении пациентов по категориям нуждаемости в ортодонтическом лечении. В первой группе пациентов наиболее часто встречались случаи, требующие избирательного лечения (33,3%), при этом примерно одинаковая доля пациентов (по 22,2%) имела как отсутствие патологии, так и тяжелые формы ЗЧА, нуждающиеся в обязательном лечении. В группе пациентов с ДТП наблюдалось равномерное распределение по всем категориям нуждаемости (по 25%), что может свидетельствовать о наличии ЗЧА различной степени выраженности у данной группы пациентов. Наиболее неблагоприятная ситуация была диагностирована в группе после трансплантации почки, где преобладали пациенты с тяжелыми формами ЗЧА (43%), требующими обязательного ортодонтического вмешательства. При этом наименьшая доля (14%) составила случаи без патологии и, напротив, случаи с выраженной патологией, нуждающейся в коррекции. У группы контроля было выявлено относительно равномерное распределение с небольшим преобладанием пациентов с незначительными ЗЧА, требующими избирательного лечения (39%), над теми, кто в лечении не нуждался (31%). При

этом примерно равная доля (по 15%) составила случаи, требующие рекомендованного и обязательного лечения.

Чтобы определить распространенность ЗЧА был проведен цефалометрический анализ у детей исследуемых групп, который показал, что у пациентов 1-й группы (тХБП) чаще встречался II скелетный класс (58%), обусловленный прогнатией верхней челюсти (58%) в сочетании с протрузией нижних резцов (67%). Также в 2% случаев наблюдался открытый прикус и в 42% – протрузия резцов верхней челюсти. У пациентов 2-й группы (ДТП) выявлены прогнатия верхней челюсти (60%), прогнатия (30%) и ретрогнатия (30%) нижней челюсти, II скелетный класс (30%) и глубокий прикус (2%), сопровождающиеся протрузией верхних (50%) и нижних резцов (50%). У пациентов 3-й группы (после трансплантации) отмечались как прогнатия (30%), так и ретрогнатия (50%) верхней челюсти, а также прогнатия (20%) и ретрогнатия (80%) нижней челюсти. Выявлены глубокий (20%) и открытый (10%) прикус, II скелетный класс (70%), протрузия (20%) и ретрузия (40%) резцов верхней челюсти, а также протрузия резцов нижней челюсти (70%). Анализ трансверзальных соотношений верхней и нижней челюстей показал сужение верхней челюсти у пациентов 1-й (92%) и 2-й (90%) групп, а также в 30% случаев – у пациентов 3-й группы.

Таким образом, результаты исследования указали на значительную нуждаемость в ортодонтическом лечении среди всех обследованных пациентов с ХБП. Полученные данные подчеркнули необходимость в разработке индивидуального подхода к оценке нуждаемости в ортодонтическом лечении с учетом основного заболевания пациента.

Второй задачей исследования являлось проведение анализа структурных изменений ВНЧС у детей с ХБП на основе данных КЛКТ и УЗИ. С этой целью был проведён литературный обзор для определения используемых в современной педиатрической практике методов визуализации структур ВНЧС. Установлено, что в настоящее время наиболее распространёнными методами являются МРТ, КЛКТ и УЗИ [162].

МРТ считается «золотым стандартом» в диагностике патологических состояний ВНЧС благодаря высокому уровню контрастности мягких тканей [163]. Однако его применение ограничено высокой стоимостью, недоступностью в ряде государственных медицинских учреждений, а также наличием противопоказаний (клаустрофобия, ферромагнитные имплантаты и др.) [164]. КЛКТ позволяет оценить форму, положение и кортикацию морфологических структур ВНЧС, но не способна визуализировать мягкотканые компоненты [165]. Кроме того, высокая лучевая нагрузка не позволяет использовать КЛКТ для динамической диагностики ВНЧС у детей [166].

Анализ доступной литературы показал, что возможности УЗИ при диагностике патологий ВНЧС у детей с ХБП ранее не описывались. В качестве косвенного подтверждения диагностической ценности УЗИ были рассмотрены исследования, посвящённые визуализации суставов при ювенильном идиопатическом артрите — заболевании, также встречающемся в детском возрасте. Эти работы указывают на возможность оценки таких параметров, как ширина переднего, среднего и заднего отделов суставного диска, а также размер суставной щели [167, 168, 169, 170]. Поскольку в литературе не обнаружено данных, отражающих нормальные значения толщины диска при УЗИ в детской популяции, за золотой стандарт были приняты значения контрольной группы. В то же время в научных работах некоторых авторов, проводивших исследования патологии ВНЧС у детей с использованием УЗИ, имеются данные, которые предлагались в качестве рекомендаций для специалистов: за норму принимать пороговое значение ширины суставной капсулы 1,2 мм; если эта величина увеличивается более чем на 1,2 мм, следует рассматривать полученные значения как признак патологических процессов (синовит и наличие выпота в суставе), что требует уточнения с использованием более точных методов визуализации [171, 172, 173]. Вместе с этими характеристиками оценивался также контур суставных поверхностей, и в результате анализа всех вышеперечисленных параметров суставных поверхностей, суставного диска и суставной камеры были сделаны

выводы о наличии таких заболеваний, как вторичный остеоартроз и переднее смещение суставного диска как основных нарушений ВНЧС при ХБП [174].

Проведенное нами исследование выявило тенденцию к развитию патологических изменений структур ВНЧС у детей с ХБП. Применение УЗИ доказало высокую диагностическую ценность, особенно как метода первичного скрининга и его использование для динамической оценки патологии ВНЧС [162, 169, 170], однако он обладал определёнными ограничениями — в частности, невозможность оценки положения суставного диска в трансверсальной плоскости. У детей, находящихся на гемодиализе и после трансплантации почки, наиболее выраженные статистически значимые изменения были выявлены во всех отделах левого ВНЧС и в передних и средних отделах правого ВНЧС. Несмотря на ограниченность УЗИ в комплексной оценке сложных дегенеративных процессов, полученные данные указали на его информативность даже при отсутствии клинической симптоматики. Что обосновало дополнительное использование КЛКТ в качестве окончательного диагностического стандарта при выявлении патологии ВНЧС у детей с ХБП [174].

В данном диссертационном исследовании по данным КЛКТ была диагностирована тенденция к установке суставной головки мышцелкового отростка нижней челюсти с верхнезадним смещением у всех исследуемых групп пациентов с ХБП. По данным УЗИ ВНЧС доказано, что общая распространённость вариантов нормы положения суставного диска и его вентрального смещения приблизительно одинакова у пациентов с тХБП и группы контроля: вентральное смещение в правом ВНЧС колеблется в диапазоне 55–80%, а в левом – от 33% до 60%. Синовит был диагностирован у 33,3% пациентов получающих ЗПТ в правом ВНЧС. У пациентов с ДТП синовит наблюдался в 60% случаев в правом и в 70% в левом ВНЧС. У детей после трансплантации с нормальным уровнем рСКФ синовит встречался в 10% в правом и левом ВНЧС.

Таким образом, использование УЗИ ВНЧС хорошо подходит для первоначального скрининга и исключения патологий, но его следует дополнять методами визуализации с высоким разрешением, такими как КЛКТ.

Следующей задачей исследования было определение особенностей изменения содержания биомаркеров ремоделирования кости в различных биологических жидкостях и их сопоставление с данными клинических проявлений и дополнительных методов исследования.

Нами была проведена сравнительная оценка стандартных показателей МКН-ХБП в крови, а именно общего Са, Са²⁺ и скорректированного по альбумину Са. Результаты нашего исследования показали, что концентрация Са статистически не различается между группами, что свидетельствует о стабильности медианного значения этого показателя независимо от состояния почечной функции и трансплантата. Однако, учитывая особенности распределения данных, показатели в группе тХБП все же имеют больший разброс и менее однородны. Выраженных нарушений кальциевого обмена в исследуемой выборке пациентов не было выявлено. Вышеуказанные данные совпадают с работами J. Liu et al. и B. Hasanzamani et al. и могут быть связаны с ограниченным размером выборки и включением компенсационных механизмов регуляции кальциевого баланса.

Результаты оценки содержания ЩФ, ПТГ, Витамина Д и Р в сыворотке крови показали существенные отклонения по уровню ПТГ и ЩФ в группах 1 и 2, что свидетельствовало о развитии ВГПТ и интенсификации костного ремоделирования в группах пациентов с ХБП со снижением рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м². Снижение содержания Витамина Д так же зафиксировано в группах 1 и 2.

Таким образом, изменение параметров ПТГ, Витамина Д, ЩФ регистрировалось только у пациентов с клинически значимым снижением рСКФ, в то время как у детей с рСКФ выше 60 мл/мин/1,73 м² после трансплантации не выявлялось отклонения стандартных показателей МКН-ХБП. В связи с этим, нами был предпринят поиск альтернативных биомаркеров костного метаболизма и не инвазивных методов их определения, что важно для данной когорты пациентов.

На основании ключевой роли в патогенезе нарушений ремоделирования кости в качестве биомаркеров костного метаболизма при ХБП-МКН были выбраны DPD и ОС. DPD образуется при разрушении коллагена в костной ткани, выделяется в кровотоки, а затем выводится с мочой и отражает активность остеокластов и

резорбцию кости; повышение его концентрации напрямую коррелирует с тяжестью нарушений функции почек, что было подтверждено Ziemińska M. *al.* в 2022 году в экспериментальном исследовании на крысах. ОС синтезируется остеобластами и свидетельствует о минерализации костной ткани. Снижение уровня ОС может указывать на сниженную активность остеобластов и, соответственно, на замедленное формирование новой костной ткани. Повышение содержания ОС может подтверждать повышенную активность остеобластов, что приводит к ускоренной минерализации новой костной ткани, что необходимо учитывать при ортодонтическом лечении.

Таким образом, мы выбрали ОС в качестве альтернативного биомаркера отражающего процессы костеобразования и оценили его в крови, РЖ и ЗДЖ у исследуемых групп. В качестве биомаркера отражающего процессы резорбции костной ткани был выбран DPD который оценивался в моче.

Так, нами были выявлены четкие и значимые различия DPD между всеми исследуемыми группами. Его концентрация в моче была наибольшей у пациентов с ХБП, значительно превышая контрольные значения (18.25 ± 7.43 ; $p=0,0004$), что свидетельствует о высокой активности остеокластов и активации процессов резорбции костной ткани. Таким образом, в ходе ROC– анализа установлено, что DPD является высокочувствительным и специфичным биомаркером нарушения костного обмена у пациентов с ХБП, а определение его уровня в моче пациентов с ХБП является перспективным для оценки активности остеокластов и процессов резорбции костной ткани [175].

Выявленные изменения DPD зарегистрированы одновременно со снижением индекса Хаунсфилда во всех отделах верхней и нижней челюсти, что свидетельствует о распаде костного коллагена преимущественно I типа, выведении конечных продуктов костного метаболизма с мочой и подтверждает сохраняющиеся изменения костного обмена у детей с ХБП. В то же время, оценка уровня DPD является одним из ведущих биохимических маркеров костного ремоделирования и используется в ранней диагностике остеопороза [176].

Результаты нашего исследования убедительно свидетельствуют, что ОС также является информативным биомаркером активности остеобластов у детей с ХБП, а наиболее чувствительная биологическая среда для его определения – ЗДЖ, поскольку именно в ней зарегистрированы наиболее значимые изменения [175]. В ЗДЖ концентрация ОС была наиболее высокой в контрольной группе и была почти в два раза выше значений в исследуемых группах (20.08 ± 4.69 , $p < 0,0001$). Снижение уровня ОС в ЗДЖ у детей с ХБП указывает на нарушение костного метаболизма, а именно усиленную активность остеобластов и ускоренное костное ремоделирование.

Полученные данные об изменении содержания ключевых регуляторов ремоделирования костной ткани DPD в моче и ОС в ЗДЖ подтверждали наличие ХБП-МКН во всех исследуемых группах, в то время как стандартные лабораторные данные не всегда адекватно отражали этот процесс и были скомпенсированы в сыворотке крови, особенно в группе детей с умеренным снижением рСКФ (выше 60 мл/мин/ $1,73$ м²).

По результатам исследования было установлено, что у детей с ХБП рентгенологические показатели плотности кости по индексу Хаунсфилда были ниже в сравнении с группой контроля. Однако степень отличия зависела от отдела альвеолярного отростка и группы. Наибольшая разница была отмечена в переднем и заднем отделах нижней челюсти, где показатели плотности костной ткани снижены более чем в два раза.

Завершающим и ключевым этапом настоящей работы стала разработка системы поддержки принятия врачебных решений, направленной на оптимизацию ортодонтической стратегии у детей с ХБП. Целью данного этапа являлась оптимизация выбора и коррекции ортодонтической стратегии с учетом высокой нуждаемости в коррекции ЗЧА и особенностей костного метаболизма у данной категории пациентов.

Таким образом, нами был разработан ИРК, основанный на соотношении двух высокочувствительных биомаркеров костного обмена: DPD в моче – как

индикатора костной резорбции, и ОС в ЗДЖ — как маркера костеобразования. Расчёт индекса осуществлялся по формуле:

$$\text{ИРК} = \text{DPD} / \text{ОС},$$

а итоговые значения выражались в условных единицах (у.е.).

Полученные нами значения ИРК позволили разработать дифференцированные клинические рекомендации для ортодонтической помощи, основанные на количественной оценке костного метаболизма.

Статистический анализ доказал высокую степень различий между пациентами с ХБП и контрольной группой. В частности, у пациентов с тХБП, находящихся на ЗПТ до трансплантации, средний ИРК составил $1,49 \pm 0,39$ у.е., у пациентов с ДТП $1,36 \pm 0,57$, у детей, перенесших трансплантацию почки $1,19 \pm 0,44$, в то время как в контрольной группе — $0,40 \pm 0,30$ у.е. Эти различия оказались статистически значимыми ($p < 0,0001$), что подчёркивает ценность ИРК как диагностического критерия и указывает на необходимость соблюдения персонафицированной стратегии ортодонтического лечения с учетом особенностей костного метаболизма у детей с ХБП.

Таким образом, в результате выполнения всех задач исследования:

- установлены особенности распространённости и выраженности ЗЧА у пациентов с ХБП в зависимости от стадии заболевания и характера проводимой терапии, что позволило объективизировать нуждаемость в ортодонтическом лечении;
- проведена комплексная оценка состояния ВНЧС у детей с ХБП, доказавшая высокую диагностическую ценность УЗИ как первичного скринингового метода субклинических форм патологии ВНЧС и необходимость его дополнения КЛКТ;
- доказана диагностическая значимость высокочувствительных биомаркеров костного ремоделирования – DPD в моче и ОС в ЗДЖ – как индикаторов резорбции и костеобразования соответственно; выявлены характерные нарушения костного обмена у детей с тХБП, отражающие наличие ХБП-МКН;
- патогенетически обоснована необходимость персонафицированного подхода к выбору ортодонтической стратегии у детей с тХБП, сопровождающейся

ЗЧА, с учётом комплексной оценки клинико-рентгенологического статуса, функциональных и молекулярно-диагностических данных;

– разработан и внедрён в клиническую практику ИРК, основанный на соотношении биомаркеров DPD/ОС, позволяющий объективизировать степень нарушения костного метаболизма и использовать его в качестве критерия для принятия врачебных решений о целесообразности, сроках начала и методах ортодонтического лечения.

ВЫВОДЫ

1. Нуждаемость в ортодонтическом лечении у детей с тХБП была высокой (индекс DAI 70%), при оценке распространенности зубочелюстных аномалий преобладал, II скелетный класс (53%), сужение верхней челюсти (72%), что определяет тенденцию к установке суставной головки мышечково-го отростка нижней челюсти с верхне-задним смещением у пациентов с тХБП.

2. Ультразвуковое исследование показало высокую информативность для выявления патологии височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС). Синовит был установлен у 33,3% пациентов с тХБП на заместительной почечной терапии до трансплантации в правом ВНЧС; у 60% пациентов с дисфункцией трансплантата почки в правом и в 70% в левом ВНЧС; у 10% детей после трансплантации в правом и левом ВНЧС. При этом, положение суставного диска не различалось между детьми с ХБП и без патологии почек (вентральное смещение в правом ВНЧС 55–80%, а в левом – 33–60%).

3. Концентрация дезоксиридинолина в моче повышена у всех пациентов с терминальной стадией ХБП, особенно на заместительной почечной терапии до трансплантации ($p=0,0004$). Содержание остеокальцина во всех группах с тХБП в зубодесневой жидкости было в два раза ниже по сравнению с контрольной группой ($p < 0,0001$). Изменения содержания дезоксиридинолина в моче и остеокальцина в зубодесневой жидкости коррелировали со снижением плотности костной ткани в переднем ($r = -0,65$; $p < 0,0001$) и заднем ($r = -0,62$; $p = 0,000002$) отделах нижней челюсти.

4. Разработанный индекс ремоделирования кости (соотношение концентрации дезоксиридинолина в моче и остеокальцина в зубодесневой жидкости) позволил обеспечить дифференцированный подход к выбору ортодонтической стратегии и создать программу для ЭВМ принятия врачебных решений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с тХБП требуется проводить регулярное стоматологическое обследование в рамках комплексного диспансерного контроля для снижения объёма и инвазивности последующего ортодонтического вмешательства.
2. Для проведения первичного скрининга внутрисуставной патологии височно-нижнечелюстного сустава детям с тХБП необходимо использовать ультразвуковое исследование, при необходимости дополнять данными конусно-лучевой компьютерной томографии.
3. Для неинвазивной оценки костного метаболизма у детей с тХБП следует определять содержание дезоксипиридинолина в моче, остеокальцина в зубодесневой жидкости.
4. При планировании ортодонтического лечения у пациентов с тХБП целесообразно использовать индекс ремоделирования кости с применением программы для ЭВМ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз
- ВНЧС – височно-нижнечелюстной сустав
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ЗДЖ – зубодесневая жидкость
- ЗПТ – заместительная почечная терапия
- ЗЧА – зубочелюстные аномалии
- ЗЧС – зубочелюстная система
- ИГР-У – индекс гигиены полости рта упрощённый
- ИРК – индекс ремоделирования кости
- ПТГ – паратиреоидный гормон
- ИПФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КДМ – клиничко-диагностические модели
- КЛКТ – конусно-лучевая компьютерная томография
- МПК – минеральная плотность кости
- ОПЗ – ортодонтическое перемещение зубов
- ПОД – почечная остеодистрофия
- РЖ – ротовая жидкость
- РП – референсное положение
- рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- тХБП – терминальная стадия хронической болезни почек
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ХБП – хроническая болезнь почек
- ХБП-МКН – минеральные костные нарушения при хронической болезни почек
- ЦО – центральная окклюзия
- ЦС – центральное соотношение
- ЧЛО – челюстно-лицевая область

ЩФ – щелочная фосфатаза

AS – anterior space; переднее суставное пространство

Ca – кальций

Ca²⁺ – ионизированный кальций

CPM – Condylar Position Measurement; измерение положения мыщелковых отростков нижней челюсти

DAI – Dental Aesthetic Index; дентальный эстетический индекс

DPD – deoxyuridinoline; дезоксипиридинолин

DXA – dual-energy X-ray absorptiometry; двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes; Международная организация по улучшению результатов лечения почечной патологии

NHP – Natural Head Position; естественное положение головы

OC – osteocalcin; остеокальцин

P – phosphorus; фосфор

PS – posterior space; заднее суставное пространство

SS – superior space; верхнее суставное пространство

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хроническая болезнь почек у детей / А. А. Вялкова [и др.] // Нефрология. – 2019. – Т. 23. – № 5. – С. 29-46.
2. Kovesdy, C. P. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022 / C. P. Kovesdy // Kidney international supplements. – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 7-11.
3. Developmental Defects of Enamel and Dental Caries in Pediatric Patients with Chronic Kidney Disease–Mineral Bone Disorders / Costacurta M. [et al.] // Applied Sciences. – 2025. – Vol. 15. – № 3. – P. 1164.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease / G.J. Becker, D.C. Wheeler, D.De Zeeuw [et al.] // Kidney Int Suppl. – 2012. – Vol. 2. – P. 337-414.
5. Epidemiology of chronic kidney disease in children / J. Harambat [et al.] // Pediatric nephrology. – 2012. – Vol. 27. – P. 363-373.
6. Rodriguez, M. M. Congenital anomalies of the kidney and the urinary tract (CAKUT) / M. M. Rodriguez // Fetal and pediatric pathology. – 2014. – Vol. 33. – № 5-6. – P. 293-320.
7. Chronic kidney disease in children: an update / L. Cirillo [et al.] // Clinical kidney journal. – 2023. – Vol. 16. – № 10. – P. 1600-1611.
8. Хроническая болезнь почек у детей: принципы ведения в условиях первичного звена здравоохранения / А. А. Вялкова [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2021. – Т. 24. – № 2. – С. 122-129.
9. International Pediatric PD Network (IPPN). The bone and mineral disorder of children undergoing chronic peritoneal dialysis / D. Borzych, L. Rees, I.S. Ha [et al.] // Kidney Int. – 2010. – № 78(12). – P. 1295-1304. – DOI: 10.1038/ki.2010.316.
10. 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. ГН Сперанского. – 2018. – Т. 97. – № 5. – С. 104-111. – DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-5-104-112.

11. Морозова, Н.С. Возникновение орофациальной патологии у детей с хронической болезнью / Н.С. Морозова, А.А. Еловская // Медико-фармацевтический журнал "Пульс". – 2021. – Т. 23. – № 3. – С. 13-18. – DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-3-13-18.
12. Velan, E. Oral health in children with chronic kidney disease / E. Velan, B. Sheller // *Pediatric Nephrology*. – 2021. – Vol. 36. – № 10. – P. 3067-3075.
13. Elhusseiny, G. A. Oral Health in Children with Chronic Kidney Disease, Hemodialysis, and Renal Transplantation: A Comprehensive Narrative Review of the Oral Manifestations and Dental Implications / G. A. Elhusseiny, W. Saleh // *Clinical Medicine Insights: Pediatrics*. – 2024. – Vol. 18. – P. 11795565241271689.
14. Promoting bone health in children and adolescents following solid organ transplantation / K. Kusumi [et al.] // *Pediatric Transplantation*. – 2021. – Vol. 25. – № 1. – P. e13940.
15. Orthodontics & Chronic Renal Disease / C. Soans, M. Shibin [et al.] // *Heal Talk*. – 2015. – Vol. 07. – № 05.
16. Парфенюк, Г. В. Минерально-костные нарушения при хронической болезни почек в амбулаторной стоматологической практике (обзор литературы) / Г. В. Парфенюк // *Перспективы цифровизации и технологические инновации: вызовы*. – 2025. – С. 203.
17. Bone turnover markers in gingival crevicular fluid and blood serum of patients with fixed orthodontic appliances / D. Kloukos [et al.] // *European journal of orthodontics*. – 2022. – Vol. 44. – № 4. – P. 412-419.
18. Ahmad, A. Biomarkers as biomedical bioindicators: Approaches and techniques for the detection, analysis, and validation of novel biomarkers of diseases / A. Ahmad, M. Imran, H. Ahsan // *Pharmaceutics*. – 2023. – Vol. 15. – № 6. – P. 1630.
19. Oral fluids as an alternative to serum for measurement of markers of immune activation / P. Nishanian [et al.] // *Clinical Diagnostic Laboratory Immunology*. – 1998. – Vol. 5. – № 4. – P. 507-512.
20. Gingival crevicular fluid (GCF): a diagnostic tool for the detection of periodontal health and diseases / T. Bibi [et al.] // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26. – № 5. – P. 1208.

21. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) / Национальная Ассоциация нефрологов. – 2024. – 256 с. – Текст: непосредственный.
22. Chronic kidney disease / K. Kalantar-Zadeh [et al.] // The lancet. – 2021. – Vol. 398. – № 10302. – P. 786-802.
23. Kovesdy, C. P. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022 / C. P. Kovesdy // Kidney international supplements. – 2022. – Vol. 12. – № 1. – С. 7-11.
24. Vaidya, S. R. Chronic kidney disease / S. R. Vaidya, N. R. Aeddula // StatPearls [Internet]. – StatPearls Publishing, 2024.
25. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories / K. J. Foreman [et al.] // The Lancet. – 2018. – Vol. 392. – № 10159. – P. 2052-2090.
26. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России : официальный сайт. В России возросло количество детских трансплантаций. – URL: <https://www.transpl.ru/about/press-center/v-rossii-vozroslo-kolichestvo-detskikh-transplantatsiy/>.
27. VanSickle, J. S. Chronic kidney disease in children / J. S. VanSickle, B. A. Warady // Pediatric Clinics of North America. – 2022. – Vol. 69. – № 6. – P. 1239-1254.
28. Chronic kidney disease in children: an update / L. Cirillo [et al.] // Clinical kidney journal. – 2023. – Vol. 16. – № 10. – P. 1600-1611.
29. Harambat, J. What is the true burden of chronic kidney disease in children worldwide? / J. Harambat, I. Madden // Pediatric Nephrology. – 2023. – Vol. 38. – № 5. – P. 1389-1393.
30. Bone disease in CKD in children / F. Santos [et al.] // Calcified Tissue International. – 2021. – Vol. 108. – P. 423-438.
31. Brown, D. D. Growth hormone and insulin-like growth factor dysregulation in pediatric chronic kidney disease / D. D. Brown, A. Dauber // Hormone Research in Paediatrics. – 2021. – Vol. 94. – № 3-4. – P. 105-114.

32. Green, J. Effect of metabolic acidosis on the growth hormone/IGF-I endocrine axis in skeletal growth centers / J. Green, G. Maor // *Kidney international*. – 2000. – Vol. 57. – № 6. – P. 2258-2267.
33. Yakar, S. Regulation of skeletal growth and mineral acquisition by the GH/IGF-1 axis: lessons from mouse models / S. Yakar, O. Isaksson // *Growth Hormone & IGF Research*. – 2016. – Vol. 28. – P. 26-42.
34. Litsas, G. Growth hormone and craniofacial tissues. An update / G. Litsas // *The open dentistry journal*. – 2015. – Vol. 9. – P. 1.
35. Al-Thomali, Y. Cephalometric craniofacial features of growing patients with chronic renal failure / Y. Al-Thomali, T. H. El-Bialy // *Archives of Oral Biology*. – 2012. – Vol. 57. – № 3. – P. 257-263.
36. Funatsu, M. Effects of growth hormone on craniofacial growth: Duration of replacement therapy / M. Funatsu, K. Sato, H. Mitani // *The Angle Orthodontist*. – 2006. – Vol. 76. – № 6. – P. 970-977.
37. Национальные рекомендации. Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек / Российское диализное общество. – 2015. – 26 с. – Текст: непосредственный.
38. Pathophysiology of chronic kidney disease–mineral bone disorder (CKD-MBD): from adaptive to maladaptive mineral homeostasis / D. Salera [et al.] // *Clinical Kidney Journal*. – 2025. – Vol. 18. – № 1. – P. i3-i14.
39. Dousdampanis, P. The importance of bone biopsy in chronic kidney disease–Mineral bone disorders / P. Dousdampanis, K. Trigka // *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. – 2017. – Vol. 28. – № 5. – P. 992-996.
40. Mineral bone disorder in children with chronic kidney disease: data from the KNOW-Ped CKD (Korean cohort study for outcome in patients with pediatric chronic kidney disease) study / J. Jung [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2023. – Vol. 11. – P. 994979.
41. The bone and mineral disorder of children undergoing chronic peritoneal dialysis / D. Borzych [et al.] // *Kidney international*. – 2010. – Vol. 78. – № 12. – P. 1295-1304.
42. Haffner, D. CKD-MBD post kidney btransplantation / D. Haffner, M. Leifheit-Nestler // *Pediatric Nephrology*. – 2021. – Vol. 36. – № 1. – P. 41-50.

43. Ветчинникова, О. Н. Трансплантация почки и костная болезнь: факторы риска развития, диагностика / О. Н. Ветчинникова // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. 19. – № 1. – С. 111-121.
44. Taweeseedt, P. T. Mineral and bone disorder after kidney transplantation / P. T. Taweeseedt, S. Disthabanchong // World journal of transplantation. – 2015. – Vol. 5. – № 4. – P. 231.
45. Glucocorticoids and bone: local effects and systemic implications / H. Henneicke [et al.] // Trends in Endocrinology & Metabolism. – 2014. – Vol. 25. – № 4. – P. 197-211.
46. Ветчинникова, О. Н. Распространенность и факторы риска гиперпаратиреоза у пациентов после трансплантации почки: опыт одного центра / О. Н. Ветчинникова, М. Ю. Иванова // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – № 2. – С. 63-71.
47. KMUP-1 promotes osteoblast differentiation through cAMP and cGMP pathways and signaling of BMP-2/Smad1/5/8 and Wnt/ β -catenin / S. F. Liou [et al.] // Journal of Cellular Physiology. – 2015. – Vol. 230. – № 9. – P. 2038-2048.
48. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy / E. Canalis [et al.] // Osteoporosis International. – 2007. – Vol. 18. – № 10. – P. 1319-1328.
49. Ayoob, R. M. Pediatric CKD-MBD: existing and emerging treatment approaches / R. M. Ayoob, J. D. Mahan // Pediatric Nephrology. – 2022. – Vol. 37. – № 11. – P. 2599-2614.
50. Fibroblast growth factor 23 and markers of mineral metabolism in individuals with preserved renal function / N. A. Dhayat [et al.] // Kidney international. – 2016. – Vol. 90. – № 3. – P. 648-657.
51. Hanudel, M. R. Treatment of pediatric chronic kidney disease-mineral and bone disorder / M. R. Hanudel, I. B. Salusky // Current osteoporosis reports. – 2017. – Vol. 15. – P. 198-206.
52. Assessing bone mineralisation in children with chronic kidney disease: what clinical and research tools are available? / A. D. Lalayiannis [et al.] // Pediatric Nephrology. – 2020. – Vol. 35. – P. 937-957.

53. Revisiting KDIGO clinical practice guideline on chronic kidney disease—mineral and bone disorder: a commentary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference / M. Ketteler [et al.] // *Kidney international*. – 2015. – Vol. 87. – № 3. – P. 502-508.
54. Ayoob, R. M. Pediatric CKD-MBD: existing and emerging treatment approaches / R. M. Ayoob, J. D. Mahan // *Pediatric Nephrology*. – 2022. – Vol. 37. – № 11. – P. 2599-2614.
55. Hou, Y. C. Mineral bone disorders in chronic kidney disease / Y. C. Hou, C. L. Lu, K. C. Lu // *Nephrology*. – 2018. – Vol. 23. – P. 88-94.
56. Moorthi, R. N. Recent advances in the noninvasive diagnosis of renal osteodystrophy / R. N. Moorthi, S. M. Moe // *Kidney international*. – 2013. – Vol. 84. – № 5. – P. 886-894.
57. Leontiasis ossea: a presentation of hyperparathyroidism in an indigenous Australian man secondary to chronic renal failure / J. Collum [et al.] // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2013. – Vol. 71. – № 1. – P. 56-61.
58. Raubenheimer, E. J. Expansive jaw lesions in chronic kidney disease: review of the literature and a report of two cases / E. J. Raubenheimer, C. E. Noffke, A. Mohamed // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. – 2015. – Vol. 119. – № 3. – P. 340-345.
59. Repression of osteocyte Wnt/ β -catenin signaling is an early event in the progression of renal osteodystrophy / Y. Sabbagh [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2012. – Vol. 27. – № 8. – P. 1757-1772.
60. Raubenheimer, E. J. Chronic kidney disease-mineral bone disorder: an update on the pathology and cranial manifestations / E. J. Raubenheimer, C. E. Noffke, H. D. Hendrik // *J. Oral. Pathol. Med.* – 2015. – Vol. 44. – № 4. – P. 239-243.
61. Haroyan, H. Uremic leontiasis ossea / H. Haroyan, A. Bos, D. T. Ginat // *American Journal of Otolaryngology*. – 2015. – Vol. 36. – № 1. – P. 74-76.
62. Davis, E. M. Oral manifestations of chronic kidney disease and renal secondary hyperparathyroidism: a comparative review / E. M. Davis // *Journal of Veterinary Dentistry*. – 2015. – Vol. 32. – № 2. – P. 87-98.

63. Uremic leontiasis ossea, a rare presentation of severe renal osteodystrophy secondary to hyperparathyroidism / F. Donoso-Hofer [et al.] // *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2018. – Vol. 119. – № 1. – P. 56-60.
64. Low bone turnover in chronic kidney disease is associated with decreased VEGF-A expression and osteoblast differentiation / N. X. Chen [et al.] // *American journal of nephrology*. – 2015. – Vol. 41. – № 6. – P. 464-473.
65. Imaging in chronic kidney disease-metabolic bone disease / A. J. Alexander [et al.] // *Seminars in dialysis*. – 2017. – Vol. 30. – № 4. – P. 361-368.
66. Shore, R. M. Rickets: part II / R. M. Shore, R. W. Chesney // *Pediatric radiology*. – 2013. – Vol. 43. – P. 152-172.
67. Adynamic bone disease: from bone to vessels in chronic kidney disease / J. Bover [et al.] // *Seminars in nephrology*. – WB Saunders, 2014. – Vol. 34. – № 6. – P. 626-640.
68. Kazama, J. J. Chronic kidney disease and fragility fracture / J. J. Kazama // *Clinical and experimental nephrology*. – 2017. – Vol. 21. – P. 46-52.
69. Value of the new bone classification system in pediatric renal osteodystrophy / S. A. Bakkaloglu [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2010. – Vol. 5. – № 10. – P. 1860-1866.
70. Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек: согласительная конференция инициативы по улучшению глобальных исходов при болезнях почек (KDIGO) / М. Кеттелер [и др.] // *Нефрология и диализ*. – 2025. – Т. 27. – № 1. – С. 20-37.
71. Seifert, M. E. The kidney-vascular-bone axis in the chronic kidney disease-mineral bone disorder / M. E. Seifert, K. A. Hruska // *Transplantation*. – 2016. – Vol. 100. – № 3. – P. 497-505.
72. Weber, L. T. Limitations of dual x-ray absorptiometry in children with chronic kidney disease / L. T. Weber, O. Mehls // *Pediatric Nephrology*. – 2010. – Vol. 25. – № 1. – P. 3-5.
73. Eriksen, E. F. Normal and pathological remodeling of human trabecular bone: three-dimensional reconstruction of the remodeling sequence in normals and in metabolic bone disease / E. F. Eriksen // *Endocrine reviews*. – 1986. – Vol. 7. – № 4. – P. 379-408.

74. Шунькин, Е. О. Морфофункциональные реакции стромальных стволовых клеток в условиях трехмерного моделирования регенерации костной ткани : специальность 1.5.5. «Физиология человека и животных» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Шунькин Егор Олегович ; ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта» . – Томск, 2021. – 120 с.
75. Khosla, S. Minireview: The opg/rankl/rank system / S. Khosla // *Endocrinology*. – 2001. – Vol. 142. – № 12. – P. 5050-5055.
76. Oral and maxillofacial manifestations of chronic kidney disease—mineral and bone disorder: a multicenter retrospective study / F. S. C. Pontes [et al.] // *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. – 2018. – Vol. 125. – № 1. – P. 31-43.
77. Aubin, J. E. Advances in the osteoblast lineage / J. E. Aubin // *Biochemistry and Cell Biology*. – 1998. – Vol. 76. – № 6. – P. 899-910.
78. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families / T. Suda [et al.] // *Endocrine reviews*. – 1999. – Vol. 20. – № 3. – P. 345-357.
79. Lee, S. K. Parathyroid hormone stimulates TRANCE and inhibits osteoprotegerin messenger ribonucleic acid expression in murine bone marrow cultures: correlation with osteoclast-like cell formation / S. K. Lee, J. A. Lorenzo // *Endocrinology*. – 1999. – Vol. 140. – № 8. – P. 3552-3561.
80. Alfacalcidol inhibits bone resorption and stimulates formation in an ovariectomized rat model of osteoporosis: distinct actions from estrogen / A. Shiraishi [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2000. – Vol. 15. – № 4. – P. 770-779.
81. Pathogenesis and management of renal osteodystrophy / A. S. Narula [et al.] // *Indian journal of Nephrology*. – 2007. – Vol. 17. – № 4. – P. 150-159.
82. Promising applications of human-derived saliva biomarker testing in clinical diagnostics / M. Song [et al.] // *International Journal of Oral Science*. – 2023. – Vol. 15. – № 1. – P. 2.
83. Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis / S. P. Barros [et al.] // *Periodontology 2000*. – 2016. – Vol. 70. – № 1. – P. 53-64.

84. Oral and Gingival Crevicular Fluid Biomarkers for Jawbone Turnover Diseases: A Scoping Review / N. A. Fadli [et al.] // *Diagnostics*. – 2024. – Vol. 14. – № 19. – P. 2184.
85. Молекулярные маркеры повреждения зубочелюстной системы у детей с хронической болезнью почек / Н.С. Морозова, А.А. Мамедов, Д. Ю. Лакомова, Н.Б. Захарова, Л.Д. Мальцева, Е.А. Масликова, А.А. Еловская, О.Л. Морозова // *ВРАЧ*. – 2021. – Т. 32. – № 11. – С. 56-60. – DOI: 10.29296/25877305-2021-11-11.
86. Perspectives on Matrix Metalloproteinase-8 and Salivary Osteoprotegerin in Orthodontic Strategy in Children with Chronic Kidney Disease / N.S. Morozova, A.A. Elovskaya, E.A. Maslikova [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2025. – Vol. 14. – № 9. – P. 2951. – DOI: 10.3390/jcm14092951.
87. Predictive power of bone turnover biomarkers to estimate bone mineral density after kidney transplantation with or without denosumab: a post hoc analysis of the POSTOP study / N. Heimgartner [et al.] // *Kidney and Blood Pressure Research*. – 2020. – Vol. 45. – № 5. – P. 758-767.
88. Screening for salivary levels of deoxypyridinoline and bone-specific alkaline phosphatase during orthodontic tooth movement: A pilot study / G. A. Flórez-Moreno [et al.] // *The European Journal of Orthodontics*. – 2013. – Vol. 35. – № 3. – P. 361-368.
89. Ортодонтическое перемещение зубов: история понимания и теории механизма / И. Узун [и др.] // *Medicina stomatologică*. – 2023. – Т. 62. – № 1. – С. 140-154.
90. Vitamin K-dependent carboxylation of osteocalcin in bone—ally or adversary of bone mineral status in rats with experimental chronic kidney disease? / M. Ziemińska [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14. – № 19. – P. 4082.
91. Relation between hematological indices of calcium-phosphorus metabolism and metabolic parameters in the oral fluid in patients with dentofacial pathology / D. A. Domenyuk [et al.] // *Kuban Scientific Medical Bulletin*. – 2015. – Vol. 1. – P. 54-65.
92. Морозова, Н.С. Этиопатогенетическое обоснование новых принципов оказания стоматологической помощи детям с хронической болезнью почек : 3.1.7. «Стоматология»; 3.3.3. «Патологическая физиология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Морозова Наталия Сергеевна; ФГАОУ

ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2023. – 317 с.

93. Ортодонтическая реабилитация пациента с хронической болезнью почек после трансплантации / Н. С. Морозова, А.А. Еловская, Т.В. Тимощенко [и др.] // ВРАЧ. – 2021. – Т. 32. – № 10. – С. 50-53.

94. Влияние медицинской телекоммуникации на индивидуальную гигиену полости рта у детей с терминальной стадией хронической болезни почек / Н.С. Морозова, О.Л. Морозова, О.И. Адмакин, Н.В. Полухин, А.А. Еловская, Е.А. Масликова // ВРАЧ. – 2023. – Т. 34. – № 12. – С. 63-67.

95. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021617336, 13.05.2021. Программа помощи принятия решений, применяемая у пациентов, страдающих хронической недостаточностью // Заявка № 2021617336. 2021 / Морозова Н.С., Потрясова А.М., Еловская А.А., Илясов В.В. Правообладатель: Морозова Наталия Сергеевна.

96. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2024625419, 22.11.2024. Телестоматология для детей с хронической болезнью почек. 2024 / Адмакин О.И., Морозова Н.С., Морозова О.Л., Масликова Е.А., Еловская А.А. Правообладатель: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)).

97. Impact of chronic kidney disease mineral and bone disorder on jaw and alveolar bone metabolism: a narrative review / T. Kanjevac [et al.] // Oral health & preventive dentistry. – 2018. – Vol. 16. – № 1.

98. Primary hyperoxaluria: Orthodontic management in a pediatric patient: A case report / A. P. Cazzolla [et al.] // Special Care in Dentistry. – 2018. – Vol. 38. – № 4. – P. 259-265.

99. Uremia induces dental pulp ossification but reciprocally inhibits adjacent alveolar bone osteogenesis / C. Y. Yang [et al.] // *Calcified tissue international*. – 2015. – Vol. 97. – P. 466-475.
100. Dental management of patients with renal diseases or undergoing renal transplant / H. Albagieh [et al.] // *The Saudi Dental Journal*. – 2024. – Vol. 36. – № 2. – P. 270-276.
101. Assessment of the oral health status of children with chronic kidney / B. Sezer [et al.] // *Pediatric Nephrology*. – 2023. – Vol. 38. – P. 269-277.
102. Lucas, V. S. Oro-dental health in children with chronic renal failure and after renal transplantation: a clinical review / V. S. Lucas, G. J. Roberts // *Pediatric Nephrology*. – 2005. – Vol. 20. – P. 1388-1394.
103. Bourzgui, F. Orthodontics and caries / F. Bourzgui, M. Sebbar, M. Hamza. – *Principles in contemporary orthodontics*. Rijeka: INTECH. – 2011. – P. p309-326.
104. Fixed appliances orthodontic therapy as a risk factor for caries development: Systematic review / I. Duś-Ilnicka [et al.] // *Advances in clinical and experimental medicine*. – 2024. – Vol. 33. – № 10. – P. 1153-1161.
105. Галиев, Ш. Р. Медикаментозная индукция иммуносупрессии и иммуносупрессивная терапия при трансплантации почки : 3.1.14. «Трансплантология и искусственные органы» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Галиев Шамиль Ринатович ; ФГБУ "НМИЦ ТИО им. Ак. В.И. Шумакова" Минздрава России. – Москва, 2024. – 248 с.
106. Oral findings in kidney transplant children and adolescents / M. Tuma [et al.] // *International journal of paediatric dentistry*. – 2022. – Vol. 32. – № 6. – P. 894-902.
107. Georgakopoulou, E. A. Dental management of patients before and after renal transplantation / E. A. Georgakopoulou, M. D. Ahtari, N. Afentoulide // *Stomatologija*. – 2011. – Vol. 13. – № 4. – P. 107-112.
108. Манак, Т. Н. Стоматологический статус пациентов на фоне иммуносупрессивной терапии после операций по трансплантации органов / Т. Н. Манак, К. И. Метелица // *Клинический разбор в общей медицине*. – 2021. – № 10. – С. 30-34.

109. Жилевич, А. В. Состояние тканей маргинального периодонта у пациентов на диализе и после трансплантации почки / А. В. Жилевич, Н. В. Шаковец, С. В. Байко // Современная стоматология. – 2021. – № 3 (84). – P. 13-17.
110. Анализ пародонтальных индексов и биомаркёров ротовой и зубодесневой жидкостей у подростков с терминальной стадией хронической болезни почек / Е.А. Масликова, А.А. Еловская, Н.С. Морозова [и др.] // Патогенез. – 2025. – Т. 23. – № 1. – С. 69-77. – DOI: 10.25557/2310-0435.2025.01.69-77.
111. Risk factors of severe periodontitis in kidney transplant recipients: A case-control study / M. Roguljić, M. Vučković, A. Gelemanović [et al.] // J Periodontol. – 2023. – Vol. 94. – № 6. – P. 765-776. – DOI: 10.1002/JPER.22-0351.
112. The effect of periodontitis on recipient outcomes after kidney transplantation / H.J. Min, J.S. Park, J. Yang [et al.] // Kidney Res Clin Pract. – 2022. – Vol. 41. – № 1. – P. 114-123. – DOI: 10.23876/j.krcp.21.097.
113. Kinney, J.S. Oral fluid-based biomarkers of alveolar bone loss in periodontitis / J.S. Kinney, C.A. Ramseier, W.V. Giannobile // Ann N Y Acad Sci. – 2007. – Vol. 1098. – P. 230-51. – DOI: 10.1196/annals.1384.028.
114. Stehman-Breen, C. Osteoporosis and chronic kidney disease / C. Stehman-Breen // Seminars in Nephrology. – WB Saunders, 2004. – Vol. 24. – № 1. – P. 78-81.
115. Kiattisunthorn, K. Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder (CKD-MBD) / K. Kiattisunthorn, S. M. Moe // IBMS BoneKEy. – 2010. – Vol. 7. – № 12.
116. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease / A. Levin [et al.] // Kidney international. – 2007. – Vol. 71. – № 1. – P. 31-38.
117. Bone metabolism in CKD / B. Bielez [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2012. – Vol. 27. – P. 307-314.
118. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis / G. A. Block [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology. – 2004. – Vol. 15. – № 8. – P. 2208-2218.
119. CKD-MBD: A call for a new classification system / M. Cozzolino, A. Galassi, M.L. Biondi [et al.] // Journal of Nephrology. – 2016. – Vol. 29. – P. 677-683.

120. Zhang, X.H. A primary application and evaluation of temporomandibular joint replacement with stock prosthesis / X.H. Zhang, L.Z. Zhuang, Y. Zhang // Shanghai Kou Qiang Yi Xue. – 2012. – Vol. 21. – P. 298-302.
121. Accuracy of cone-beam computed tomography imaging of the temporomandibular joint / O.B. Honey, W.C. Scarfe, M.J. Hilgers [et al.] // American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. – 2007. – Vol. 132. – P. 429-438.
122. Rao, V.M. MR imaging of the temporomandibular joint / V.M. Rao // Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America. – 2002. – Vol. 10. – P. 615-630.
123. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of CKD-MBD / M.M. Sharon, V.A. Roudebush, B.D. Tilman [et al.] // Kidney International. – 2009. – Vol. 76. – P. S1-S130.
124. Westernark, A. Total reconstruction of the temporomandibular joint / A. Westernark // International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2010. – Vol. 39. – P. 951-955.
125. Manganello-Souza, L. Temporomandibular joint ankylosis / L. Manganello-Souza, P. Mariani // International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2003. – Vol. 32. – P. 24-29.
126. Cunningham, J. Secondary hyperparathyroidism: Pathogenesis, diagnosis, and therapeutic challenges / J. Cunningham, F. Locatelli, M. Rodriguez // Seminars in Dialysis. – 2007. – Vol. 20. – P. 290-295.
127. Low level laser therapy for the treatment of temporomandibular disorders / M. Melis, M. Di Giosia, K.H. Zawawi [et al.] // Cranio. – 2012. – Vol. 30. – P. 304-313.
128. Is low level laser effective for the treatment of orofacial pain? A systematic review / T. Tempungun, Z. Waseem, E. Winocur, S. Reiter // Cranio. – 2012. – Vol. 30. – P. 280-285.
129. Baltali, E. Surgical management of advanced osteoarthritis of the temporomandibular joint / E. Baltali, E.E. Keller // Oral and Maxillofacial Surgery. – 2008. – Vol. 66. – P. 1847-1855.
130. Gerard, D.A. The Christensen temporomandibular joint prosthesis system / D.A. Gerard. – St. Louis: Mosby, 2000.

131. Evenepoel, P. Chronic kidney disease-mineral bone disorder: A new paradigm / P. Evenepoel, K. Cooper, H. Holdaas // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2007. – Vol. 22. – P. 2753-2757.
132. Cahlin, B.J. The effect of glucosamine sulfate on osteoarthritis in the temporomandibular joints / B.J. Cahlin, L. Dahlström // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. – 2011. – Vol. 112. – P. 760-766.
133. Bielez, B. Bone turnover in CKD / B. Bielez, J. Kerschbaum, G. Mayer // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. – 2010. – Vol. 19. – P. 363-368.
134. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2003. – Vol. 42. – P. S1-S201.
135. Interventions for the management of temporomandibular joint osteoarthritis / R.F. De Souza, C.H. Lovato da Silva, M. Nasser [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2012. – CD007261.
136. Osteonecrosis in patients with chronic kidney disease / K. Iwasaki, T. Asai, K. Akazawa [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. – 2019. – Vol. 37. – P. 912-920.
137. Aseptic necrosis of the jaw in hemodialysis patients / T. Kuroda, O. Oikawa, M. Hirata, A. Takeda, Y. Iimuro // *Clinical Nephrology*. – 2015. – Vol. 83. – P. 223-229.
138. Patel, A. Medical disorders and orthodontics / A. Patel, D. J. Burden, J. Sandler // *Journal of orthodontics*. – 2009. – Vol. 36. – № 1. – P. 1-21.
139. Burden, D. Orthodontic treatment of patients with medical disorders / D. Burden, B. Mullally, J. Sandler // *The European Journal of Orthodontics*. – 2001. – Vol. 23. – № 4. – P. 363-372.
140. Georgakopoulou, E. A. Dental management of patients before and after renal transplantation / E. A. Georgakopoulou, M. D. Ahtari, N. Afentoulide // *Stomatologija*. – 2011. – Vol. 13. – № 4. – P. 107-112.
141. Orthodontic treatment for medically compromised patients / S. LN [и др.] // *Indian Journal for The Practicing Doctor*. – P. 51.
142. King, G. J. Later orthodontic appliance reactivation stimulates immediate appearance of osteoclasts and linear tooth movement / G. J. King, L. Archer, D. Zhou //

- American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics. – 1998. – Vol. 114. – № 6. – P. 692-697.
143. Biomarkers in orthodontic tooth movement / A. A. Kumar [et al.] // Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences. – 2015. – Vol. 7. – № 2. – P. S325-S330.
144. Проффит, У. Р. Современная ортодонтия / У. Р. Проффит, Г. У. Филдз, Д. М. Савер ; пер. с англ. В. Ю. Халатова ; 5-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2019. – 711 с.
145. Shirazi, M. The effect of chronic renal insufficiency on orthodontic tooth movement in rats / M. Shirazi, M. Khosrowshahi, A. R. Dehpour // The Angle Orthodontist. – 2001. – Vol. 71. – № 6. – P. 494-498.
146. Собрание законодательства Российской Федерации. – 2011. – № 48. – ст.6724. (дата обращения: 19.08.2022). – URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025>.
147. Славичек, Р. Жевательный орган. Функции и дисфункции / Р. Славичек; пер. с англ. А. Островского, Е. Ханина, Б. Яблоновского; науч. ред. Н. Волосок, М. Антоник. – Москва: Азбука, 2008. – 543 с.
148. Персин, Л. С. Ортодонтия. Диагностика и лечение зубочелюстно-лицевых аномалий и деформаций / Л. С. Персин. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 640 с.
149. Тихонов, В. Э. Выявление потребности в ортодонтической помощи у школьников Рязанской области / В. Э. Тихонов, Н. Е. Митин, М. И. Гришин // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2017. – Т. 19. – № 11. – С. 97-101.
150. Дыбов, А. М. Междисциплинарная реабилитация пациентов с врожденными и приобретенными челюстно-лицевыми деформациями на основе протокола трехмерного компьютерного планирования : специальность 14.01.14. «Стоматология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Дыбов Андрей Михайлович; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2020. – 338 с.
151. Газимагомедова, А. Ш. Сравнительная оценка методов определения ширины верхней челюсти у растущих пациентов / А. Ш. Газимагомедова, М. А. Варданян, Н. С. Дробышева // Эндодонтия Today. – 2023. – Т. 21. – № 3. – С. 231-237.

152. Ikeda, K. Assessment of optimal condylar position in the coronal and axial planes with limited cone-beam computed tomography / K. Ikeda, A. Kawamura, R. Ikeda // *Journal of Prosthodontics: Implant, Esthetic and Reconstructive Dentistry*. – 2011. – Vol. 20. – № 6. – P. 432-438.
153. Ultrasound versus magnetic resonance imaging of the temporomandibular joint in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review / B.L. Hechler, J.A. Phero, H. Van Mater, N.S. Matthews // *Int J Oral Maxillofac Surg*. – 2018. – Vol. 47. – P. 83-89. – DOI: 10.1016/j.ijom.2017.07.014.
154. Manfredini, D. Ultrasonography of the temporomandibular joint: a literature review / D. Manfredini, L. Guarda-Nardini // *Int J Oral Maxillofac Surg*. – 2009. – Vol. 38. – P. 1229-1236. – DOI: 10.1016/j.ijom.2009.07.014.
155. Sonographic investigation of the temporomandibular joint in patients with juvenile idiopathic arthritis: a pilot study / S. Jank [et al.] // *Arthritis Care & Research*. – 2007. – Vol. 57. – № 2. – P. 213-218.
156. Ultrasound Screening of Temporomandibular Joint Pathology in Children with Chronic Kidney Disease / N. S. Morozova, A. A. Elovskaya, E. A. Maslikova [et al.] // *Dentistry Journal*. – 2025. – Vol. 13. – № 2. – P. 84.
157. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025617144, 24.03.2025. Программа оценки индекса ремоделирования кости для алгоритма принятия врачебных (ортодонтических) решений // Заявка № 2025612847. 2025 / Еловская А.А., Морозова Н.С., Морозова О.Л., А.В., Калиновский С.И. Правообладатель: Еловская Алина Алексеевна.
158. Raubenheimer, E.J. Expansive jaw lesions in chronic kidney disease: review of the literature and a report of two cases / E.J. Raubenheimer, C.E. Noffke, A. Mohamed // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. – 2015. – № 119 (3). – P. 340-345.
159. Качество жизни детей с нарушениями зубочелюстной системы / Е. З. Хелашвили [и др.] // *Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: сборник статей VIII Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, Екатеринбург, 19-20 апреля 2023 г.* – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего

образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2023.

160. Морозова, Н.С. Изменения зубочелюстной системы у детей с хронической болезнью почек / Н.С. Морозова // Институт стоматологии. – 2021. – № 1 (90). – С. 91-93.
161. Wesseling-Perry, K. Chronic kidney disease: mineral and bone disorder in children / K. Wesseling-Perry, I. B. Salusky // Seminars in nephrology. – WB Saunders, 2013. – Vol. 33. – № 2. – P. 169-179.
162. Hammer, M.R. Imaging of the pediatric temporomandibular joint / M.R. Hammer, Y. Kanaan // Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America. – 2018. – Vol. 30. – № 1. – P. 25-34.
163. Moe, J.S. Magnetic resonance imaging of temporomandibular joint of children / J.S. Moe, N.K. Desai, A.H. Aiken // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2016. – Vol. 74. – № 9. – P. 1723-1727.
164. Aktuna Belgin, C. Contemporary imaging modalities for temporomandibular joint: An update and review / C. Aktuna Belgin, G. Serindere, K. Orhan // Journal of Experimental and Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 38. – № 2. – P. 86-91.
165. Гусенкадиева, К. Н. Сравнение дополнительных методов диагностики дисфункции височно-нижнечелюстного сустава / К. Н. Гусенкадиева, И. М. Расулов // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. – 2024. – № 5-5 (92). – С. 13-17.
166. Tamimi, D. Imaging of the temporomandibular joint / D. Tamimi, H.D. Kocasarac, S. Mardini // Seminars in Roentgenology. – 2019. – Vol. 54. – № 3. – P. 282-301.
167. Tonni, I. An ultrasound protocol for temporomandibular joint in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study / I. Tonni, A. Borghesi, S. Tonesi // Dentomaxillofacial Radiology. – 2021. – Vol. 50. – Article ID: 20200399.
168. Temporomandibular joint involvement in childhood arthritis: comparison of ultrasonography-assessed capsular width and MRI-assessed synovitis / E. Kirkhus, R.B. Gunderson, H.J. Smith [et al.] // Dentomaxillofacial Radiology. – 2016. – Vol. 45. – № 8. – Article ID: 20160195.

169. Ultrasound versus magnetic resonance imaging of the temporomandibular joint in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review / B.L. Hechler, J.A. Phero, H. Van Mater, N.S. Matthews // *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2018. – Vol. 47. – № 1. – P. 83-89.
170. High-resolution ultrasound imaging compared to magnetic resonance imaging for temporomandibular joint disorders: an in vivo study / D. Talmaceanu, L.M. Lenghel, N. Bolog [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2020. – Vol. 132. – Article ID: 109291.
171. Temporomandibular joint involvement in childhood arthritis: Comparison of ultrasonography-assessed capsular width and MRI-assessed synovitis / E. Kirkhus, R.B. Gunderson, H.J. Smith [et al.] // *Dentomaxillofacial Radiology*. – 2016. – Vol. 45. – Article ID: 20160195.
172. Sonographic evaluation of the temporomandibular joints in juvenile idiopathic arthritis / D. Melchiorre, F. Falcini, O. Kaloudi [et al.] // *Journal of Ultrasound*. – 2010. – Vol. 13. – P. 34-37.
173. The role of ultrasound in temporomandibular joint disorders: An update and future perspectives / B. Maranini, G. Ciancio, S. Mandrioli [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – Article ID: 926573.
174. Ultrasound screening of temporomandibular joint pathology in children with chronic kidney disease / N.S. Morozova, A.A. Elovskaya, E.A. Maslikova [et al.] // *Children*. – 2023. – Vol. 10. – № 10. – Article ID: 1642. – DOI: 10.3390/children10101642.
175. Маркеры ремоделирования костной ткани в ротовой и зубодесневой жидкостях у детей с терминальной стадией хронической болезни почек / А.А. Еловская, Е.А. Масликова, Н.С. Морозова [и др.] // *Сеченовский вестник*. – 2025. – Т. 16. – № 1. – С. 34-44. – DOI: 10.47093/2218-7332.2025.16.1.34-44.
176. The potential anti-osteoporotic effect of exercise-induced increased preptin level in ovariectomized rats / K. Abdelfattah Abulfadle, R. Refaat Abdelkader Atia, H. Osama Mohammed [et al.] // *Anat Sci Int*. – 2023. – Vol. 98. – № 1. – P. 22-35. – DOI: 10.1007/s12565-022-00666-7.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2025617144

**Программа оценки индекса ремоделирования кости для
алгоритма принятия врачебных (ортодонтических)
решений**

Правообладатель: *Еловская Алина Алексеевна (RU)*

Авторы: *Еловская Алина Алексеевна (RU), Морозова
Наталья Сергеевна (RU), Морозова Ольга Леонидовна
(RU), Калиновский Сергей Игоревич (RU)*



Заявка № **2025612847**

Дата поступления **17 февраля 2025 г.**

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ **24 марта 2025 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 0692e7c1a6300b54260b10bca2026
Владелец: **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 10.01.2024 по 03.10.2025

Ю.С. Зубов