

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-11-11>

Молекулярные маркеры повреждения зубочелюстной системы у детей с хронической болезнью почек

Н.С. Морозова¹, кандидат медицинских наук,
А.А. Мамедов¹, доктор медицинских наук, профессор,
Д.Ю. Лакомова², кандидат медицинских наук,
Н.Б. Захарова², доктор медицинских наук, профессор,
Л.Д. Мальцева¹, кандидат медицинских наук,
Е.А. Масликова¹,
А.А. Еловская¹,

О.Л. Морозова¹, доктор медицинских наук, профессор

¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет)

²Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России

E-mail: Kns74@bk.ru

Хроническая болезнь почек (ХБП) – поражение органа, в основе которого лежит замещение паренхимы рубцовой тканью с прогрессирующим снижением его функции. При этом уремические токсины приводят к повреждению зубочелюстной системы (ЗЧС).

Цель: проанализировать закономерности изменений биомаркеров слюны у детей с ХБП.

Материал и методы. Обследованы 76 детей, в том числе здоровые (n=19) и с патологией ЗЧС на фоне ХБП (n=57). Пациенты были разделены на группы: 1-я (n=19) – дети с врожденными пороками развития мочевыводящих путей, приобретенной патологией почек и ХБП 1–2 стадии, получающие медикаментозное лечение; 2-я (n=19) – дети с терминальной стадией ХБП, получающие заместительную почечную терапию в объеме гемодиализа; 3-я (n=19) – дети после перенесенной трансплантации почки; 4-я (n=19) – контрольная – практически здоровые дети без патологии почек, стратифицированные по гендерному и возрастному параметрам. Всем детям проведен стандартный комплекс стоматологического обследования, включающий определение уровня биомаркеров ангиогенеза (VEGF-A) и фиброгенеза (TGF-β1) в слюне.

Результаты. У детей в 1-й группе установлена кариозная форма патологии полости рта, во 2-й и 3-й – невоспалительные и атрофические изменения мягких тканей и остеодистрофические повреждения твердых тканей ЗЧС. Исследование VEGF-A в слюне позволило установить достоверное снижение уровня данного маркера у детей с терминальной стадией ХБП.

Заключение. Наблюдалась взаимосвязь между тяжестью и клиническими формами патологии ЗЧС на фоне ХБП и характером изменения ангио- и фиброгенеза в слюне.

Ключевые слова: стоматология, педиатрия, хроническая болезнь почек, биомаркеры слюны.

Для цитирования: Морозова Н.С., Мамедов А.А., Лакомова Д.Ю. и др. Молекулярные маркеры повреждения зубочелюстной системы у детей с хронической болезнью почек. *Врач.* 2021; 32 (11): 56–61. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-11-11>

Хроническая болезнь почек (ХБП) – полиэтиологическое заболевание с постепенным снижением функций почек. В основе патологии лежит прогрессирующая гибель нефронов, сопровождающаяся снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), нормальные значения которой составляют 100–130 мл/мин [1]. Главной причиной развития терминальной стадии (ТС) ХБП у детей являются врожденные уропатии [2]. Состояние ротовой полости во многом предопределяет качество жизни (КЖ) пациентов с ХБП [3]. OHRQoL (Occlusal Parameters and Oral Health-Related Quality of Life – уровень здоровья полости рта) – индикатор здоровья организма в целом [4]. Стойкая азотемия, ограничение потребления жидкости, побочные эффекты антибактериальной и постоянной иммуносупрессивной терапии неизбежно приводят к поражению мягких и твердых тканей зубочелюстной системы (ЗЧС) [5]. Высокие концентрации в слюне мочевины, креатинина, натрия, калия, хлоридов и фосфора ведут к невоспалительным, атрофическим изменениям слизистой ротовой полости, пародонта и слюнных желез [6]. Нарушение целостности слизистой ротовой полости или структуры зуба – один из факторов риска высокой смертности у детей, находящихся на заместительной почечной терапии (ЗПТ) [7]. Одонтогенные очаги инфекции, а также кальцификация стенок артерий вследствие нарушенного кальций-фосфорного обмена обуславливают развитие эндартериита и эндокардита, являющихся основными причинами неблагоприятного исхода у больных ХБП [8]. Часто пациенты обращаются к стоматологам только при подготовке к трансплантации почки или во время диализа [9]. На этом этапе узкие специалисты имеют дело уже с запущенными вариантами патологии ЗЧС, требующими ортодонтических операций с установкой имплантатов и корректирующих аппаратов [10]. При этом высокий риск перелома костей челюстей вследствие прогрессирующей остеодистрофии, а также гиперплазия десен у детей, получающих иммуносупрессивную терапию, не позволяют в полном объеме провести необходимый комплекс хирургического лечения [11]. Выявление патологии мягких тканей ротовой полости (ксеростомии, эрозии, язвы слизистой) и оценка состояния пародонта ограничиваются осмотром. В нашем исследовании оценивается характер изменения факторов ангио- и фиброгенеза в слюне при повреждении ЗЧС у детей с различной стадией и методом лечения ХБП. Учитывая вариативность форм патологии полости рта, мы считаем целесообразным сопоставить тяжесть их клинических проявлений с полученными результатами исследования молекулярных маркеров. Гипотеза исследования – изменения концентраций биомаркеров ангио- и фиброгенеза в слюне отражают тяжесть и характер повреждения элементов ЗЧС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Все этапы исследования одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); выписка из протокола №06-19 от 15.05.2019. Обследованы 76 детей в возрасте от 7 до 18 лет (средний возраст – 11,4±3,8 года), из них 57 – с различной стадией ХБП на фоне врожденных и приобретенных заболеваний почек, 19 – практически здоровые дети без патологии почек. Исходя из стадии ХБП и проводимого лечения, сформированы следующие группы пациентов: 1-я (n=19) – дети с врожденными пороками развития мочевыводящих путей (ВПР МВП), приобретенной патологией почек и ХБП 1–2 стадии, получающие медикаментозное лечение;

2-я (n=19) – дети с ТС ХБП, получающие ЗПТ в объеме гемодиализа; 3-я (n=19) – дети после перенесенной трансплантации почки; 4-я (n=19) – контроль – практически здоровые дети без патологии почек, стратифицированные по гендерному и возрастному параметрам. Критерии исключения из исследования: возраст – младше 7 и старше 18 лет; пациенты с несвязанными с основным заболеванием тяжелыми инфекционно-воспалительными формами патологии, септическим состоянием, интеркуррентной патологией (сахарный диабет, дыхательная недостаточность, сердечно-сосудистая недостаточность); отсутствие согласия родителей/представителей на участие детей в исследовании.

Оценка стоматологического статуса выполнялась на основании внешнего и интратротоового осмотров. Учитывалась распространенность воспалительных и невоспалительных изменений мягких тканей ротовой полости, кариозных и некариозных форм повреждения ткани зуба. Степень пародонтита определялась путем расчета пародонтальных индексов (папиллярно-маргинально-альвеолярный, кровоточивости десневой борозды). Для определения минеральной плотности костей проводили конусно-лучевую компьютерную томографию (КЛКТ); данный показатель в соответствии с классификацией С. Mish выражался в единицах Хаунсфилда (НУ). С помощью телерентгенографии (ТРГ) оценивали размеры и соотношение положения челюстей, наличие и выраженность зубных наклонов (протрузия и ретрузия резцов), вид прикуса.

Слюна обладает преимуществом легкого и неинвазивного сбора и может быть использована в качестве «золотого стандарта» для раннего выявления и мониторинга патологии тканей полости рта [12]. Учитывая возможность определения в данной биологической жидкости содержания ферментов, факторов роста, гормонов, иммуноглобулинов для оценки состояния ЗЧС, в настоящее время растет интерес к изучению содержащихся в ней различных молекулярных маркеров для диагностики и мониторинга заболеваний [13]. Нами изучен характер изменения маркеров ангио- и фиброгенеза в слюне у всех обследуемых детей (n=76). Сбор слюны выполняли абсорбционным методом (утром за 1 ч до приема пищи) до начала медикаментозной коррекции основного заболевания. После центрифугирования, образцы биоматериала переносились в пробирки «Эппендорф» с 0,2% биоцидом ProClin серии 300. С целью определения VEGF-A (vascular endothelial growth factor A – васкулоэндотелиальный фактор роста тип А) использовали тест-системы BSM Diagnostics и Bender Medsystems (Австрия) для твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе Stat Fax 2010 (Stat Fax, США). Для исследования TGF-β1 (transforming growth factor beta 1 – трансформирующий фактор роста бета 1) применяли трехстадийный «сэндвич»-вариант ИФА, в котором использовали моно- и поликлональные антитела к данному цитокину (R&D Systems, Великобритания). VEGF-A (~47 kDa) – ключевой фактор регуляции ангиогенеза в норме и патологии [14]. Ангиогенез играет важную роль в поддержании гомеостаза пародонта [15]. TGF-β1 (~24 kDa) – димерный полипептид, участвующий в регуляции роста и развития [16], он спо-

обен ингибировать пролиферацию клеток, стимулировать рост и дифференцировку мезенхимальных клеток, усиливать формирование межклеточного матрикса [17, 18]. Доказана роль TGF-β в пролиферации и трансформации клеток слизистой ротовой полости и слюнных желез [16, 19].

Статистический анализ результатов исследования цитокинов выполнен с использованием пакета прикладных программ Statistica 12 (StatSoft Russia, 2012). Результаты представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона (LQ–UQ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе стоматологического обследования проведен анализ распространенности патологии ЗЧС у детей с ХБП. По данным интратротоового осмотра у 84% детей 1-й группы диагностирован кариес, у каждого третьего – пародонтит легкой степени (табл. 1). Во 2-й группе наряду с высокой распространенностью пародонтита легкой и средней степени преобладали невоспалительные изменения мягких тканей ротовой полости в виде ксеростомии, бледности слизистой, обложенности спинки языка. Данные изменения связаны со смещением рН слюны в щелочную сторону за счет более высоких концентраций в ней мочевины, креатинина, натрия, калия, хлоридов и фосфора. В условиях щелочной среды снижался уровень экспрессии провоспалительных цитокинов в тканях ЗЧС, что сопровождалось снижением активности макрофагов и их миграции в очаг воспаления [20]. Кроме того, страдал не только качественный состав слюны, но и ее количественные характеристики. Поражение слюнных желез неизбежно приводило к их гипофункции с развитием ксеростомии.

Таблица 1
Распространенность патологических изменений ротовой полости в исследуемых группах по данным стоматологического осмотра; n (%)
Table 1
The prevalence of pathological changes in the oral cavity in the examined groups according to dental examination; n (%)

Изменения	Группа			
	1-я (n=19)	2-я (n=19)	3-я (n=19)	Контроль (n=19)
<i>Невоспалительные изменения мягких тканей ротовой полости</i>				
Бледность слизистой	1 (5%)	19 (100%)	13 (68%)	0
Сухость слизистой	1 (5%)	19 (100%)	3 (16%)	0
Эрозии, язвы слизистой	1 (5%)	3 (16%)	1 (5%)	0
Налет на спинке языка	2 (10%)	8 (42%)	9 (47%)	1 (5%)
<i>Воспалительные изменения мягких тканей ротовой полости</i>				
Пародонтит	6 (32%)	16 (84%)	8 (42%)	5 (26%)
<i>Формы повреждения ткани зуба</i>				
Кариес	16 (84%)	13 (68%)	13 (68%)	17 (89%)
Дисколорит	1 (5%)	16 (84%)	16 (84%)	0
Гипоплазия эмали	1 (5%)	5 (26%)	5 (26%)	1 (5%)
Флюороз	1 (5%)	5 (26%)	4 (21%)	1 (5%)
Патологическая стираемость эмали	0	3 (16%)	3 (16%)	0
<i>Примечание.</i> Здесь и в табл. 3: в скобках указан процент от числа пациентов в группе. <i>Note.</i> Here and in Table 3: numbers in the brackets indicate the percentage of patients in the group.				

Кариес во 2-й группе встречался реже, чем в 1-й (см. табл. 1); дисколорит установлен у 84% пациентов. Изменение цвета коронок зубов происходило вследствие высокой концентрации азотистых шлаков в крови и перорального введения препаратов железа при коррекции анемии. Гипоплазия эмали и флюороз наблюдались у каждого четвертого, патологическая стираемость эмали – у каждого пятого ребенка (рис. 1, а, б, в). В 3-й группе, как и у детей, находящихся на гемодиализе (2-я группа), наряду с невоспалительными изменениями мягких тканей, диагностировался пародонтит легкой степени (см. табл. 1), который встречался только у половины пациентов, перенесших трансплантацию почки. Частота встречаемости кариеса и некариозных форм повреждения ткани зуба значимо не отличалась от 2-й группы.

Анализ плотности костной ткани ЗЧС по данным КЛКТ позволил установить ее снижение в передних отделах нижней и верхней челюстей, а также в заднем отделе нижней челюсти у детей после трансплантации почки ($p < 0,05$) (табл. 2).

Выраженное снижение плотности костной ткани могло быть связано не только с кальций-фосфорным дисбалансом на фоне основного заболевания, но и с непрерывно прово-

димой иммуносупрессивной терапией на всех этапах трансплантации почки. Кроме того, у детей 3-й группы диагностировалась гиперплазия десен различной степени, которая также являлась следствием стойкого иммунодефицита. По данным ТРГ, микрогнатия верхней челюсти и протрузия резцов нижней челюсти достоверно чаще встречалась в 3-й группе ($p < 0,05$), ретрузия резцов верхней челюсти – у пациентов 1-й группы. Кроме того, у пациентов 1-й группы (ХБП 1–2 стадии, медикаментозное лечение) нередко наблюдалась вертикальная дисгармония в виде открытого и глубокого прикуса (табл. 3).

Таким образом, наибольшая распространенность различных форм патологии ЗЧС и изменения структуры костной ткани закономерно диагностировались у детей после трансплантации почки. Также нами проведен анализ характера изменения маркеров ангио- и фиброгенеза в слюне у детей различных групп. Анализ содержания VEGF-A в слюне показал достоверное снижение его уровня во 2-й и 3-й группах относительно контроля ($p < 0,02$ и $p < 0,01$ соответственно). При этом максимально низкие концентрации отмечены в 3-й группе по сравнению с 1-й и 2-й ($p < 0,01$; $p < 0,02$ соответственно)

(рис. 2, а). Учитывая невоспалительный, атрофический характер изменения мягких тканей и остеоидиофростические нарушения твердых тканей ротовой полости у детей с ТС ХБП, полученные изменения относительно данного цитокина вполне закономерны и свидетельствуют о тяжелом, в ряде случаев необратимом поражении всех структур ЗЧС.

Анализ содержания TGF- $\beta 1$ в слюне показал его достоверное увеличение в 1-й, 2-й и 3-й группах относительно контроля ($p < 0,002$; $p < 0,04$; $p < 0,01$ соответственно). При этом показатели цитокина в 3-й группе превышали соответствующие в 1-й и 2-й ($p < 0,01$ и $p < 0,03$ соответственно) (рис. 2, б). Установленные изменения указывают на частичное восстановление слюнных желез, слизистой ротовой полости и пародонта при умеренном их повреждении. На фоне ТС ХБП запущенные формы стоматологической патологии сопровождались прогрессирующим развитием ксеростомии и атрофическими изменениями в полости рта. Таким образом, полученные в ходе стандартного стоматологического обследования результаты подтверждаются исследованием цитокинового профиля слюны и указывают на тяжелое повреждение ЗЧС у детей с ТС ХБП.

Нарушение функций почек при ХБП влечет за собой поражение других органов и систем [21]. Патология ЗЧС предопределяет КЖ детей с ХБП, уровень которого значительно ниже по сравнению с общей популяцией, в последнее время особое внимание уделяется вопросам диагностики



Рис. 1. Дети с ХБП, находящиеся на гемодиализе (2-я группа): а – системная гипоплазия эмали; б – флюороз; в – патологическая стираемость эмали

Fig. 1. Children with CKD on hemodialysis (Group 2): а – systemic enamel hypoplasia; б – dental fluorosis; в – pathological enamel abrasion

Плотность костной ткани в исследуемых группах по данным КЛКТ

Таблица 2

Bone density in the examined groups according to cone beam computed tomography

Table 2

Отдел челюсти	1-я группа (n=19)	3-я группа (n=19)	Контроль (n=19)	p
	M±m Me Min-Max	M±m Me Min-Max	M±m Me Min-Max	
Передний отдел нижней челюсти, НУ	2596±799 2710 1100–3670	1783±443 1794 1000–2700	2646±507 2700 1700–3340	0,00014
Задний отдел нижней челюсти, НУ	1697±370 1700 1125–2570	834,8±79,0 830 700–950	1491±268 1560 1100–1840	0,00001
Передний отдел верхней челюсти, НУ	618,8±193,0 714 266–808	467,8±60,0 459 352–550	497,1±112,0 471 300–680	0,0067
Задний отдел верхней челюсти, НУ	334,8±124,0 315 178–582	392,6±94,0 390 252–588	368,3±89,0 400 206–518	0,06

Примечание. Me – медиана; M – среднее; Min-Max – минимальное и максимальное значения; p – критерий достоверности различий 3-й группы по отношению к показателям группы контроля.

Note. Me is the median; M is the mean; Min-Max is the minimum and maximum values; p is the criterion for the significance of differences in Group 3 in relation to the indicators in the control group.

и мониторинга заболеваний полости рта у данных пациентов [3]. Своевременная коррекция стоматологических проблем позволит улучшить результаты лечения ХБП и снизить риск ее неблагоприятных исходов [8]. Спектр методов диагностики патологии полости рта ограничен осмотром и КЛКТ. Первый позволяет установить уже имеющиеся признаки воспаления и деструкции элементов ЗЧС, второй – не поддающиеся коррекции изменения ее твердых структур. Диагностировать субклиническую стадию стоматологических заболеваний в настоящее время нельзя. Высокий риск переломов челюстей при экстракции зубов у детей с ТС ХБП, а также гиперплазия десен, как следствие стойкого иммунодефицита не позволяют проводить необходимый комплекс ортодонтических вмешательств [11]. Таким образом, остро стоит проблема диагностики начальных изменений ЗЧС и мониторинга их течения у детей с ХБП [13]. Учитывая возможность определения содержания цитокинов в слюне и использования их в качестве маркеров поражения ЗЧС, нами проведена оценка характера их изменения в данной биологической жидкости при различных стоматологических заболеваниях у пациентов с ХБП. Невоспалительный, атрофический и остеодистрофический характер изменения мягких и твердых тканей ротовой полости у детей с ТС ХБП, а также полученные изменения относительно VEGF-A были вполне закономерными. Замещение слюнных желез, пародонта, ткани зуба соединительной тканью, которая нечувствительна к действию гипоксии, свидетельствует о прогрессировании фиброза и предопределяет низкую локальную экспрессию данного цитокина и угнетение ангиогенеза [22]. Установленные изменения носили необратимый характер, что указывает на важность мониторинга содержания данного маркера в слюне у детей, находящихся на ЗПТ. Низкие уровни VEGF-A могут свидетельствовать не только о тяжелом поражении ЗЧС, но и о ее низком регенеративном потенциале. Так, в литературе имеются данные, согласно которым медикаментозное ингибирование маркера ангиогенеза приводило к угнетению кровоснабжения челюстей с последующим развитием остеонекроза [23]. Полученные в ходе нашего исследования данные относительно маркера TGF-β1 у пациентов 1-й группы указывали на преобладание процесса регенерации без замещения ткани слюнной железы соединительной, или с ее частичным замещением. У детей с ТС ХБП повышенная концентрация TGF-β1 в слюне свидетельствовала

о фиброзе слюнных желез с полной потерей их функционального потенциала и развитии ксеростомии. Полученные данные согласуются с литературными источниками и подтверждаются результатами ранее проведенного нами морфологического исследования околоушных слюнных желез у крыс с экспериментальной интраабдоминальной гипертензией [17]. Максимальный уровень данного маркера в слюне у детей с ТС ХБП и трансплантацией почки может быть связан с формированием гиперплазии десен, некариозными формами поражения ткани зуба, остеодистрофическими нарушениями в виде снижения минеральной плотности кост-

Показатели ТРГ в исследуемых группах; n (%)

Таблица 3

Indicators of teleradiography in the examined groups; n (%)

Table 3

Показатель	1-я группа (n=19)	3-я группа (n=19)	Контроль (n=19)	p
Микрогнатия верхней челюсти	5 (26%)	8 (42%)	5 (26%)	<0,05
Микрогнатия нижней челюсти	1 (5%)	1 (5%)	0	–
Макрогнатия верхней челюсти	13 (68%)	11 (58%)	14 (74%)	>0,05
Макрогнатия нижней челюсти	18 (95%)	18 (95%)	19 (100%)	–
Дистальная окклюзия	10 (52%)	9 (47%)	9 (47%)	>0,05
Протрузия резцов верхней челюсти	6 (32%)	6 (32%)	7 (37%)	>0,05
Ретрузия резцов верхней челюсти	6 (32%)	1 (5%)	6 (32%)	<0,05
Протрузия резцов нижней челюсти	11 (58%)	12 (63%)	6 (32%)	<0,05
Ретрузия резцов нижней челюсти	2 (10%)	0	0	–
Открытый прикус	7 (37%)	7 (37%)	7 (37%)	>0,05
Глубокий прикус	11 (58%)	11 (58%)	11 (58%)	>0,05

Примечание. p – критерий достоверности различий 3-й группы по отношению к показателям группы контроля.
Note. p is the criterion for the significance of differences in Group 3 in relation to the indicators in the control group.

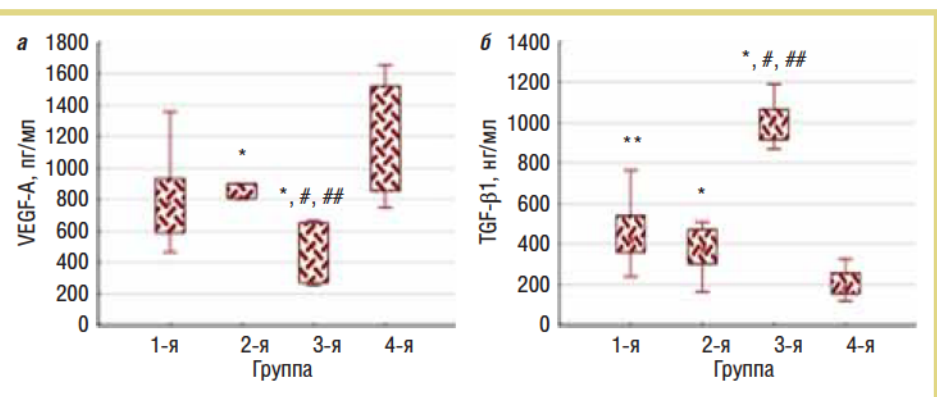


Рис. 2. Уровень VEGF-A (а) и TGF-β1 (б) в слюне пациентов с ХБП.

Примечание. * – p<0,05 – статистически значимые различия с показателями группы контроля; ** – p<0,01 – статистически значимые различия с показателями группы контроля; # – p<0,05 – статистически значимые различия с показателями 1-й группы; ## – p<0,05 – статистически значимые различия с показателями 2-й группы.

Fig. 2. The salivary level of VEGF-A (a) and TGF-β1 (b) in patients with CKD.

Note. * p<0.05 – statistically significant differences with the indicators in the control group; ** p<0.01 – statistically significant differences with the indicators in the control group; # p<0.05 – statistically significant differences with the indicators in Group 1; ## p<0.05 – statistically significant differences with the indicators in Group 2.

ной ткани, формированием микрогнатии челюстей и дегенерацией структур височно-нижнечелюстного сустава. Таким образом, сравнительный анализ маркеров VEGF-A и TGF-β1 показал достоверное снижение первого и повышение второго с критическими значениями у детей с ТС ХБП. Полученные результаты обращают наше внимание на важность системных изменений при данном заболевании. Неинвазивный метод диагностики патологических изменений ЗЧС у пациентов с ХБП 1-й и 2-й стадии позволит вовремя обратить внимание на патологию полости рта, своевременно и качественно провести ее коррекцию и тем самым снизить риск ее прогрессирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спектр патологии ЗЧС у детей с ХБП различен и характеризуется повреждением мягких и твердых тканей ротовой полости. При начальных стадиях ХБП наблюдаются преимущественно обратимые и поддающиеся коррекции повреждения пародонта и ткани зуба. Однако имеющиеся уже на данном этапе значимые изменения концентраций маркеров ангио- и фиброгенеза в слюне указывают на необходимость динамического контроля за состоянием полости рта у детей. При ТС ХБП выраженные повреждения слизистой ротовой полости, пародонта, слюнных желез, ткани зуба, костей верхней и нижней челюстей сопровождалась критическими изменениями содержания данных биомаркеров, что свидетельствует о тяжелом и зачастую необратимом поражении ЗЧС. Учитывая сложности в выборе и проведении хирургического и ортодонтического лечения стоматологических заболеваний у пациентов, находящихся на гемодиализе, и после трансплантации почек, высокий риск осложнений и неблагоприятного исхода ХБП целесообразно отслеживать уровни факторов ангио- и фиброгенеза в слюне еще до возникновения потребности в ЗПТ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература/Reference

- Raubenheimer E.J., Noffke C.E., Hendrik H.D. Chronic kidney disease-mineral bone disorder: an update on the pathology and cranial manifestations. *J Oral Pathol Med.* 2015; 44 (4): 239–43. DOI: 10.1111/jop.12176
- Murugapoopathy V., McCusker C., Gupta I.R. The pathogenesis and management of renal scarring in children with vesicoureteric reflux and pyelonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2020; 35 (3): 349–57. DOI: 10.1007/s00467-018-4187-9
- Mizutani K., Mikami R., Gohda T. et al. Poor oral hygiene and dental caries predict high mortality rate in hemodialysis: a 3-year cohort study. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 21872. DOI:10.1038/s41598-020-78724-1
- Oduncuoğlu B.F., Alaaddinoğlu E.E., Çolak T. et al. Effects of Renal Transplantation and Hemodialysis on Patient's General Health Perception and Oral Health-Related Quality of Life: A Single-Center Cross-Sectional Study. *Transplant Proc.* 2020; 52 (3): 785–92. DOI: 10.1016/j.transproceed.2020.01.016
- Kovalčíková A.G., Pavlov K., Lipták R. et al. Dynamics of salivary markers of kidney functions in acute and chronic kidney diseases. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 21260. DOI: 10.1038/s41598-020-78209-1
- Bover J., Molina P., Ureña-Torres P. et al. Feasible Low-Phosphorus Dietary Patterns in Maintenance Hemodialysis Patients: Need for Original Research. *Kidney Int Rep.* 2020; 5 (11): 1845–7. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.09.008
- Schmalz G., Patschan S., Patschan D. et al. Oral health-related quality of life in adult patients with end-stage kidney diseases undergoing renal replacement therapy – a systematic review. *BMC Nephrol.* 2020; 21 (1): 154. DOI: 10.1186/s12882-020-01824-7
- Yamada S., Inaba M. Potassium Metabolism and Management in Patients with CKD. *Nutrients.* 2021; 13 (6): 1751. DOI: 10.3390/nu13061751
- Limeira F.I.R., Yamauti M., Moreira A.N. et al. Dental caries and developmental defects of enamel in individuals with chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2019; 25 (6): 1446–64. DOI: 10.1111/odi.12993
- Liu W.C., Wu C.C., Lim P.S. et al. Effect of uremic toxin-indoxyl sulfate on the skeletal system. *Clin Chim Acta.* 2018; 484: 197–206. DOI: 10.1016/j.cca.2018.05.057
- Krajewska Wojciechowska J., Krajewski W., Zatoński T. Otorhinolaryngological dysfunctions induced by chronic kidney disease in pre- and post-transplant stages. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 277 (6): 1575–91. DOI: 10.1007/s00405-020-05925-9
- Da Costa T.A., Silva M.J., Alves P.M. et al. Inflammation Biomarkers of Advanced Disease in Nongingival Tissues of Chronic Periodontitis Patients. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 983782. DOI: 10.1155/2015/983782
- Melguizo-Rodríguez L., Costela-Ruiz V.J., Manzano-Moreno F.J. et al. Salivary Biomarkers and Their Application in the Diagnosis and Monitoring of the Most Common Oral Pathologies. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (14): 5173. DOI: 10.3390/ijms21145173
- Морозова О.Л., Мальцева Л.Д., Макарова В.Д. VEGF – маркер гипоксии при повреждении почек различного генеза. *Патогенез.* 2018; 16 (2): 62–9 [Morozova O.L., Maltseva L.D., Makarova V.D. VEGF as a biomarker for hypoxia in kidney injury of different origins. *Patogenez = Pathogenesis.* 2018; 16 (2): 62–9 (in Russ.)]. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.02.62-69
- Sastim Y.C., Gürsoy M., Kónönen E. et al. Salivary and serum markers of angiogenesis in periodontitis in relation to smoking. *Clin Oral Investig.* 2021; 25 (3): 1117–26. DOI: 10.1007/s00784-020-03411-4
- Nishio K., Ozawa Y., Ito H. et al. Functional expression of BMP7 receptors in oral epithelial cells. Interleukin-17F production in response to BMP7. *J Recept Signal Transduct Res.* 2017; 37 (5): 515–21. DOI: 10.1080/10799893.2017.1360352
- González C.R., Amer M.A., Vitullo A.D. et al. Immunolocalization of the TGFβ1 system in submandibular gland fibrosis after experimental periodontitis in rats. *Acta Odontol Latinoam.* 2016; 29 (2): 138–43.
- Seydanur Dengizek E., Serkan D., Abubekir E. et al. Evaluating clinical and laboratory effects of ozone in non-surgical periodontal treatment: a randomized controlled trial. *J Appl Oral Sci.* 2019; 27: e20180108. DOI: 10.1590/1678-7757-2018-0108
- Bernardi L., Santos C.H.M.D., Pinheiro V.A.Z. et al. Transplantation of adipose-derived mesenchymal stem cells in refractory crohn's disease: systematic review. *Arq Bras Cir Dig.* 2019; 32 (4): e1465. DOI: 10.1590/0102-672020190001e1465
- Valdenegro M., Huidobro C., Monsalve L. et al. Effects of ethrel, 1-MCP and modified atmosphere packaging on the quality of 'Wonderful' pomegranates during cold storage. *J Sci Food Agric.* 2018; 98 (13): 4854–65. DOI: 10.1002/jsfa.9015
- Mohapatra A., Valson A.T., Gopal B. et al. Hemostatic abnormalities in severe renal failure: do they bark or bite? *Indian J Nephrol.* 2018; 28 (2): 135–42. DOI: 10.4103/ijn.IJN_104_17
- Coban M., Inci A. The association of serum angiogenic growth factors with renal structure and function in patients with adult autosomal dominant polycystic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2018; 50 (7): 1293–300. DOI: 10.1007/s11255-018-1866-1
- Pakosch D., Papadimas D., Munding J. et al. Osteonecrosis of the mandible due to anti-angiogenic agent, bevacizumab. *Oral Maxillofac Surg.* 2013; 17 (4): 303–6. DOI: 10.1007/s10006-012-0379-9

MOLECULAR MARKERS FOR INJURY TO THE DENTOFACIAL SYSTEM IN CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

N. Morozova, Candidate of Medical Sciences¹; Professor *A. Mamedov*¹, MD; *D. Lakomova*², Candidate of Medical Sciences; Professor *N. Zakharova*², MD; *L. Maltseva*¹, Candidate of Medical Sciences; *E. Maslikova*¹; *A. Elovskaya*¹; Professor *O. Morozova*¹, MD

¹*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia*

²*V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia*

Chronic kidney disease (CKD) is a lesion of the organ, which is based on the replacement of the parenchyma by scar tissue with a progressive decline in its function. Uremic toxins lead to injury to the dentofacial system (DFS).

Objective: to analyze the patterns of changes in salivary biomarkers in children with CKD.

Subjects and methods. Examinations were made in 76 children, including 19 healthy individuals and 57 patients with DFS abnormalities in the presence of CKD. The patients were divided into groups: 1) 19 children with congenital urinary tract anomalies, acquired kidney disease, and Stage 1–2 CKD, who took medications; 2) 19 children with end-stage CKD, who received renal replacement therapy as hemodialysis; 3) 19 children after kidney transplantation; 4) 19 practically healthy children without kidney disease, who were stratified by gender and age (a control group). All the children underwent a standard set of dental examination, including determination of the level of salivary biomarkers of angiogenesis (VEGF-A) and fibrogenesis (TGF- β 1).

Results. Group 1 children were found to have a carious pathology in the oral cavity; Groups 2 and 3 had noninflammatory and atrophic changes in soft tissues and osteodystrophic damage to hard dental tissues. The study of salivary VEGF-A could establish a significantly reduced level of this marker in children with end-stage CKD.

Conclusion. There was an association between the severity and clinical forms of DFS pathology in the presence of CKD and the nature of salivary changes in angiogenesis and fibrogenesis.

Key words: dentistry, pediatrics, chronic kidney disease, salivary biomarkers.

For citation: Morozova N., Mamedov A., Lakomova D. et al. Molecular markers for injury to the dentofacial system in children with chronic kidney disease. *Vrach. 2021; 32 (11): 56–61.* <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-11-11>

Об авторax/About the authors: Morozova N.S. ORCID: 0000-0002-6453-1615; Mamedov A.A. ORCID: 0000-0001-7257-0991; Lakomova D.Yu. ORCID: 0000-0002-7549-6915; Zakharova N.B. ORCID: 0000-0001-9410-2240; Maltseva L.D. ORCID: 0000-0002-4380-4522; Maslikova E.A. ORCID: 0000-0002-6875-9377; Elovskaya A.A. ORCID: 0000-0002-0275-6261; Morozova O.L. ORCID: 0000-0003-2453-1319

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-11-12>

Взаимосвязь уровня химических элементов в волосах с различной патологией у детей с расстройствами аутистического спектра

Л.Н. Чернова,
А.В. Скальный
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
E-mail: doctorlyubov@rambler.ru

Расстройства аутистического спектра (РАС) – гетерогенные нарушения нейроразвития, характеризующиеся наличием ассоциированной соматической патологии. Ключевые симптомы РАС у детей зачастую усугубляются течением сопутствующих заболеваний и требуют настороженности педиатров и специалистов. Нарушение обмена химических элементов рассматривается в настоящее время в качестве одного из возможных этиопатогенетических факторов РАС и коморбидных состояний. Макро- и микроэлементы играют важную роль в процессах формирования, роста и развития детского организма; являясь кофакторами ряда ферментов, они обеспечивают функционирование различных метаболических путей. Проведен анализ структуры соматической патологии 62 детей (мальчиков – 45, девочек – 17) в возрасте 1–13 лет с подтвержденным психиатром диагнозом РАС (F84) и ее сопоставление с элементным составом волос. С помощью корреляционного анализа с применением непараметрических методов изучены особенности взаимосвязи между содержанием отдельных химических элементов в волосах детей с РАС и различной патологией. Так, заболевания костно-мышечной системы оказались связаны с уровнем в волосах калия ($r=-0,284$; $p=0,05$), кальция ($r=0,251$; $p=0,05$) и меди ($r=0,281$; $p=0,05$), сердечно-сосудистые заболевания – с уровнем натрия ($r=-0,260$; $p=0,05$), патология органов дыхания – с уровнем селена ($r=0,295$; $p=0,05$), патология мочеполовой системы – с уровнем йода ($r=0,375$; $p=0,01$) и кремния ($r=0,265$; $p=0,05$), патология эндокринной системы – с уровнем кальция ($r=0,309$; $p=0,05$) и цинка ($r=0,270$; $p=0,05$), патология иммунной системы – с уровнем ванадия ($r=0,252$; $p=0,05$), а аллергия – с уровнем никеля ($r=0,346$; $p=0,01$) и алюминия ($r=0,251$; $p=0,05$). Обнаруженные корреляции подтверждают влияние элементного обмена на состояние здоровья детей с РАС.

Ключевые слова: аутизм, микроэлементы, макроэлементы, нутритивный статус, соматическая патология, коморбидность, корреляции.

Для цитирования: Чернова Л.Н., Скальный А.В. Взаимосвязь уровня химических элементов в волосах с различной патологией у детей с расстройствами аутистического спектра. *Врач. 2021; 32 (11): 61–65.* <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-11-12>

Расстройства аутистического спектра (РАС) представляют собой гетерогенную группу нарушений развития нервной системы, определяемую дефицитом в социальной коммуни-