

## УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор -  
проректор по научной работе  
ФГАОУ ВО «Российский  
университет дружбы народов  
имени Патриса Лумумбы»

д.м.н., профессор,  
член корреспондент РАН



2023 г.

## ОТЗЫВ

Ведущего учреждения – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» о научно-практической ценности диссертации Морозовой Наталии Сергеевны на тему: «Этиопатогенетическое обоснование новых принципов оказания стоматологической помощи детям с хронической болезнью почек», представленной к защите в Диссертационный Совет ДСУ 208.001.27 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.7 Стоматология, 3.3.3. Патологическая физиология.

### Актуальность избранной темы

В соответствии с Указом Президента В.В. Путина от 17 января 2022 г. «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года», важной задачей Правительства РФ становится здоровье нации [из доклада В.В. Путина]. Состояние здоровья у детей имеет большое медицинское, социальное и экономическое значение для показателя уровня социального развития общества. Особенно это касается хронической заболеваемости системных органов, в том числе почек, приводящих к высокой степени инвалидизации у 25–60% детей с различными врожденными и приобретенными формами этой патологии. Установлено, что в этом ряду системных сдвигов более 90% пациентов с хронической болезнью почек имеют патологию зубочелюстной системы различной степени тяжести. Четко определено, что именно изменения зубочелюстной системы во многом определяют качество жизни пациентов с хронической болезнью почек, особенно в детском возрасте. В связи с этим следует изучать зависимость между состоянием здоровья ребенка и его стоматологическим статусом.

Данное положение делает актуальной проблему стратегии выявления, ведения и профилактики стоматологической патологии у ребенка с хронической болезнью почек, экспериментального и клинико-лабораторного обоснования новых подходов к выбору

лечебно-диагностической тактики на основе комплексного анализа факторов риска, молекулярной диагностики и математического моделирования для разработки эффективной программы повышения качества стоматологической помощи больным детям.

Хроническая болезнь почек, согласно клиническим рекомендациям (2021), — персистирующее в течение трех и более месяцев поражение органа вследствие действия различных этиологических факторов, анатомической основой которого является процесс замещения нормальных анатомических структур фиброзом, приводящим к его деструкции (Смирнов А.В. и соавт., 2021).

Поражение всех элементов этой системы — результат не только нарушенного минерального обмена в почках, но и действия различных, экспериментально и клинически доказанных, генетических и экзогенных факторов. Летальность при хронической болезни почек в детском возрасте в последние годы возросла на 30%.

Изменения зубочелюстной системы у этой категории пациентов обширны и включают невоспалительные, воспалительные изменения слизистой оболочки рта и костно-дистрофические изменения. Однако, повреждение твердых и мягких тканей полости рта может быть следствием как азотемии, так и побочных эффектов лечения хронической болезни почек: ограничения жидкости, диализа, трансплантации почки. Химический состав слюны, а именно высокая концентрация в ней мочевины, креатинина, натрия, калия, хлоридов и фосфора оказывает влияние на адаптационно-компенсаторные свойства ротовой жидкости.

Несмотря на высокую частоту встречаемости и тяжесть поражения зубочелюстной системы, значимую роль в развитии которого играет прогрессирование основного заболевания, подавляющая часть пациентов обращается к врачам-стоматологам только на этапе трансплантации почки и/или гемодиализа. Учитывая характер течения хронической болезни почек и многогранность ее клинических проявлений, стоматологи зачастую сталкиваются с трудностями как в определении лечебной тактики при поражении зубочелюстной системы детей, так и в выборе препаратов, применение которых допустимо у данной категории больных. Напротив, нефрологам при выявлении патологии зубочелюстной системы сложно трактовать имеющиеся изменения как, с точки зрения этиологии, дифференциального диагноза, так и с позиций междисциплинарной проблемы. Однако следует понимать, что воспалительные процессы слизистой оболочки рта и тканей пародонта, как и деструктивные поражения твердых тканей зубов в результате некачественной и несвоевременной санации, — факторы риска развития неблагоприятного исхода и осложнений у детей, находящихся на заместительной

почечной терапии. Одонтогенные очаги инфекции, а также обширная кальцификация стенок артерий вследствие нарушенного минерального обмена обуславливают развитие эндартериита и эндокардита, являющихся основными причинами прогрессирующего ухудшения состояния и летального исхода у пациентов с хронической болезнью почек.

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

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

Таким образом, исследовательская работа Н.С. Морозовой актуальна и посвящена проблеме междисциплинарной диагностики стоматологической заболеваемости детей с хронической болезнью почек. Диссертация является комплексным наукоемким исследованием, имеющим актуальность и большое теоретическое и практическое значение для современной стоматологии.

#### **Научная и практическая ценность диссертации**

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

Установлена возможность оценки воспалительных и невоспалительных изменений зубочелюстной системы неинвазивным методом по изменению концентраций биомаркеров воспаления, ангиогенеза, фиброгенеза в слюне. Обоснован и апробирован комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты и интенсивности стоматологических заболеваний у детей в зависимости от стадии хронической болезни почек.

Разработана стратегия персонализированного подхода к проведению диагностических, лечебных и превентивных мероприятий поражения зубочелюстной системы у детей с различными стадиями хронической болезни почек. Создан алгоритм выбора тактики на этапах лечения и диспансеризации детей с патологией зубочелюстной системы на фоне хронической болезни почек различной стадии с применением программы ЭВМ (патент на изобретение).

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

#### **Значимость полученных соискателем результатов для развития стоматологии**

На большом экспериментальном и клиническом материале автором определены закономерности патологических изменений околоушных слюнных желез и височно-нижнечелюстного сустава в отдаленном периоде у крыс с хроническим повреждением почек после экспериментальной интраабдоминальной гипертензии на 120-ые сутки. Установлена взаимосвязь между морфологическими изменениями элементов зубочелюстной системы, повреждением почек при интраабдоминальной гипертензии различной степени и характером изменения биомаркеров воспаления в сыворотке крови крыс.

Разработан новый персонализированный подход к оценке изменения структуры костной ткани и височно-нижнечелюстного сустава у детей с терминальной стадией хронической болезни почек на основе изменений содержания биомаркеров ангиогенеза, фиброгенеза и костной дегенерации в слюне, а также комплекс диагностических и лечебно-профилактических мер, включающий ультразвуковое исследование височно-нижнечелюстного сустава, как альтернатива метода лучевого исследования.

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

Медицинская телекоммуникация образовательной направленности между детскими стоматологами, нефрологами и пациентами с тяжелым течением ХБП значительно улучшает качество индивидуальной гигиены полости рта в условиях стационара. Результаты показывают эффективность дистанционного мониторинга, улучшение гигиенического статуса детей, повышение знаний и мотивации детей, их родителей/законных представителей и лечащих врачей-нефрологов.

Полученные автором результаты исследования не вызывают сомнений, а достоверность и правомерность выводов является логически и статистически обоснованной. Научно-практическая значимость исследования существенна.

### **Структура и содержание диссертации, ее завершенность**

Диссертация построена по классическому типу, изложена на 317 страницах машинописного текста и состоит из введения, 7 глав (обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследования, обсуждения полученных результатов, заключения), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений. Список литературы представлен 361 источниками, из которых 210 в зарубежных изданиях. Источники литературы современны, их количество достаточно.

Полученные результаты иллюстрированы 50 таблицами и 53 рисунками. Все разделы диссертации изложены четко и информативно. Автор показала актуальность темы, четко и конкретно определила цель и задачи исследования, отразила научную новизну и практическую значимость работы. Выводы и практические рекомендации обоснованы и полностью соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Диссертация содержит подробную схему, отражающую полноценный дизайн исследования в соответствии с его целью и задачами.

В главе «Обзор литературы» полноценно представлен раздел «Изменения зубочелюстной системы у детей с тяжелой патологией почек и после трансплантации почки», а также факторы риска развития патологии зубочелюстной системы у детей с хронической болезнью почек, профилактики и объема оказываемой стоматологической помощи пациентам с хронической болезнью почек на этапах лечения.

объекты и дизайн экспериментального исследования, методы клинического исследования, иммуноферментный анализ биомаркеров в слюне, измерение pH ротовой жидкости, методы стоматологического обследования, антропометрический метод обследования, лучевой метод обследования, ультразвуковое исследование височно-нижнечелюстных суставов, методы медицинской телекоммуникации и методы статистического анализа.

В четырех главах описания результатов собственных исследований представлен большой цифровой материал и показатели в соответствии с задачами исследования.

Объектом исследования явились дети с различной степенью повреждения почек.

Методологической основой исследования был избран метод моделирования экспериментальной интраабдоминальной гипертензии у 60 животных (крыс), позволивший изучить вклад определенных патогенетических факторов в развитии патологии зубочелюстной системы крыс на фоне повреждения почек.

В клинических условиях на 346 детях в возрасте от 7 до 18 лет с хронической болезнью почек была дана оценка возможности диагностики и коррекции заболеваний полости рта при помощи программ и средств, ранее не использованных при этих состояниях. Как результат исследования было сформировано клиничко-экспериментальное обоснование подходов к диагностике и коррекции изменений зубочелюстной системы.

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

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

Выявлено, что ключевым звеном заболеваний ЗЧС является персистенция хронического воспалительного процесса в ротовой полости, поддерживаемая контаминацией условно патогенными, внутрибольничными и пародонтопатогенными штаммами микроорганизмов. Хронический воспалительный процесс в ротовой полости сопровождается образованием провоспалительных цитокинов и нарушением местного иммунитета и костного метаболизма, что в конечном итоге приводит к нарушению плотности костных структур различных отделов верхней и нижней челюсти, что определяется на КЛКТ.

Все это в полной мере подтверждает гипотезу о возможности ассоциации между хронической болезнью почек и заболеваниями зубочелюстной системы, в развитии которой определенная роль может принадлежать микробиому полости рта.

В результате выполнения всех задач исследования экспериментально доказана взаимосвязь между хроническим поражением почек и нарушениями зубочелюстной системы, особенно в период ее становления; клинически разработана эффективная диагностическая система для определения степени патологических сдвигов при сочетании ХБП и стоматологического статуса со всеми присущими ему особенностями, созданы и обоснованы дифференцированные подходы к оказанию стоматологической помощи детям с ХБП в соответствии со стадией патологического процесса и его исходами. Обобщая проведенную работу, следует констатировать, что она хорошо спланирована, ее задачи выполнены на большом клиническом материале.

**Достоверность исследования.** Представленная диссертационная работа является результатом многолетних научных исследований, выполненных лично автором. Работа отвечает принципу внутреннего единства, написана грамотным литературным языком с последовательным изложением материала и соблюдением логической взаимосвязи между разделами. Необходимо отметить аккуратное оформление работы, научный стиль изложения, умение автора обобщить и аргументировать результаты, провести качественную статистическую обработку цифровых данных, выполнить их компоновку в наглядный табличный материал и графические изображения.

Оформление диссертации и автореферата соответствует требованиям госстандарта. Выводы структурно содержательны, отражают результаты работы и соответствуют основным задачам, что в совокупности позволяет считать работу завершенной.

Принципиальных замечаний к работе нет. Работа в целом заслуживает положительной оценки.

**Количество печатных работ.** Результаты выполняемого исследования полностью отражены в 15 печатных работ, в том числе 14 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 1 статья, индексируемая в международной базе Scopus; 2 патента на изобретения.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.** Результаты, выводы и практические рекомендации диссертационной работы Морозовой Наталии Сергеевны на тему «Этиопатогенетическое обоснование новых принципов оказания стоматологической помощи детям с хронической болезнью почек» могут быть использованы в практической деятельности профильных отделений лечебных учреждений, а также в учебном процессе при подготовке студентов, ординаторов и аспирантов стоматологических факультетов.

## Заключение

Диссертационная работа Морозовой Наталии Сергеевны на тему «Этиопатогенетическое обоснование новых принципов оказания стоматологической помощи детям с хронической болезнью почек» на соискание ученой степени доктора медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии стоматологии. По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Морозова Наталия Сергеевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.7 Стоматология, 3.3.3. Патологическая физиология.

Настоящий отзыв подготовлен профессором кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», доктором медицинских наук, профессором Косыревой Тамарой Фёдоровной, обсужден и утвержден на заседании кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», протокол № 0300-42-04/11 от « 29 » июня 2023 года.

### Отзыв составили:

Профессор кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии  
Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»  
доктор медицинских наук (3.1.7 Стоматология),  
профессор

Директор медицинского института  
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»,  
доктор медицинских наук



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6. Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82; e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru