ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ ПАРОДОНТИТА И ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: РОЛЬ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Умаров Одил Махмудович
Ферганского института общественного здравоохранения
odiljon_1962@mail.ru
Махмудбеков Бобурмирзо Одилжон угли
Международного университета Кимё в Ташкенте
mahmudbekov.bo@inbox.ru

Abstract. *The aim of the study was to investigate the main pathogenetic mechanisms determining the development and severity of periodontitis in patients with end-stage renal disease (ESRD) based on the analysis of local immunological, metabolic and vascular disorders. A comprehensive examination of 332 patients was performed: 100 with chronic generalized periodontitis without systemic disease (controls), 116 with compensated chronic kidney disease (CKD), and 116 with ESRD on maintenance hemodialysis. Lactoferrin, lysozyme, immunoglobulins, cytokines (IL-1β, IL-6, IL-4, TNF-α), pH, urea and albumin were measured in oral fluid; parathyroid hormone, calcium, phosphorus and bone remodeling markers in blood; alveolar bone densitometry and Doppler ultrasonography of periodontal vessels were performed. Three key pathogenetic links were identified: local immunodeficiency (a three-fold decrease in lactoferrin, a 40% decrease in lysozyme and a 30% decrease in s-IgA with a 2.5–3-fold increase in IL-1β and TNF-α), metabolic disorders (alkaline shift of pH to 7.11±0.01, urea accumulation, secondary hyperparathyroidism with alveolar bone resorption of up to 50–70%) and vascular disorders (a 30–40% decrease in linear blood flow velocity in gingival vessels). Correlations were established between lactoferrin level and pocket depth (r=−0.72), hemodialysis duration and bone resorption (r=0.68), and hemoglobin level and pocket depth (r=−0.55). Markers (lactoferrin, pH, urea, PTH) are proposed for risk stratification of severe periodontitis in nephrology patients.*

Keywords: *periodontitis, end-stage renal disease, pathogenesis, local immunity, lactoferrin, uremic osteodystrophy, parathyroid hormone, microcirculation.*

Annotatsiya. *Tadqiqot maqsadi — surunkali buyrak yetishmovchiligi (SBY) bilan og‘rigan bemorlarda parodontitning rivojlanishi va og‘irligini belgilovchi asosiy patogenetik mexanizmlarni mahalliy immunologik, metabolik va tomir buzilishlari tahlili asosida o‘rganish. 332 nafar bemor kompleks tekshiruvdan o‘tkazildi: 100 nafari — somatik patologiyasiz surunkali generalizatsiyalangan parodontit bilan (nazorat), 116 nafari — kompensatsiyalangan surunkali buyrak kasalligi (SBK) bilan, 116 nafari — programmali gemodializdagi terminal SBY bilan. Og‘iz suyuqligida laktoferrin, lizotsim, immunoglobulinlar, sitokinlar (IL-1β, IL-6, IL-4, TNF-α), pH, mochevina va albumin; qonda paratgormon, kalsiy, fosfor, suyak remodellanishi markerlari aniqlandi; alveolyar suyak densitometriyasi va parodont tomirlari dopplerografiyasi o‘tkazildi. Uchta asosiy patogenetik bo‘g‘in aniqlandi: mahalliy immunodefitsit (laktoferrinning 3 barobar, lizotsimning 40% ga, s-IgA ning 30% ga pasayishi, IL-1β va TNF-α ning 2,5–3 barobar oshishi), metabolik buzilishlar (pH ning 7,11±0,01 gacha ishqoriy siljishi, mochevina kumulyatsiyasi, alveolyar suyakning 50–70% gacha rezorbsiyasi bilan kechuvchi ikkilamchi giperparatireoz) va tomir buzilishlari (milk tomirlarida qon oqimi chiziqli tezligining 30–40% ga pasayishi). Laktoferrin darajasi bilan cho‘ntaklar chuqurligi (r=−0,72), gemodializ davomiyligi bilan suyak rezorbsiyasi (r=0,68), gemoglobin darajasi bilan cho‘ntaklar chuqurligi (r=−0,55) o‘rtasida korrelyatsiyalar o‘rnatildi. Nefrologik bemorlarda og‘ir parodontit xavfini stratifikatsiya qilish uchun markerlar (laktoferrin, pH, mochevina, PTG) taklif etildi.*

Kalit so‘zlar: *parodontit, surunkali buyrak yetishmovchiligi, patogenez, mahalliy immunitet, laktoferrin, uremik osteodistrofiya, paratgormon, mikrotsirkulyatsiya.*

Аннотация. *Цель исследования — изучить основные патогенетические механизмы, определяющие развитие и тяжесть пародонтита у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН), на основе анализа местных иммунологических, метаболических и сосудистых нарушений. Проведено комплексное обследование 332 пациентов: 100 — с хроническим генерализованным пародонтитом без соматической патологии (контроль), 116 — с компенсированной хронической болезнью почек (ХБП), 116 — с терминальной ХПН на программном гемодиализе. В ротовой жидкости определяли лактоферрин,*

лизоцим, иммуноглобулины, цитокины (IL-1β, IL-6, IL-4, TNF-α), pH, мочевину и альбумин; в крови — паратгормон, кальций, фосфор, маркеры костного ремоделирования; проводили денситометрию альвеолярной кости и допплерографию сосудов пародонта. Выявлены три ключевых патогенетических звена: местный иммунодефицит (снижение лактоферрина в 3 раза, лизоцима — на 40%, s-IgA — на 30% при повышении IL-1β и TNF-α в 2,5–3 раза), метаболические нарушения (щелочной сдвиг pH до 7,11±0,01, кумуляция мочевины, вторичный гиперпаратиреоз с резорбцией альвеолярной кости до 50–70%) и сосудистые нарушения (снижение линейной скорости кровотока в десневых сосудах на 30–40%). Установлены корреляции между уровнем лактоферрина и глубиной карманов (r=−0,72), длительностью гемодиализа и резорбцией кости (r=0,68), уровнем гемоглобина и глубиной карманов (r=−0,55). Предложены маркеры (лактоферрин, pH, мочевина, ПТГ) для стратификации риска тяжёлого пародонтита у нефрологических пациентов.

Ключевые слова: *пародонтит, хроническая почечная недостаточность, патогенез, местный иммунитет, лактоферрин, уремическая остеодистрофия, паратгормон, микроциркуляция.*

Актуальность. Несмотря на признание двунаправленной связи между пародонтитом и системными заболеваниями (диабет, сердечно-сосудистая патология, ревматоидный артрит) [1, 2], для ХПН патогенетические механизмы остаются наименее изученными, хотя сама ассоциация между хронической болезнью почек и пародонтитом подтверждена систематическими обзорами и метаанализами [3, 4]. Гипотеза о том, что уремия индуцирует хроническое воспаление в пародонте, а пародонтит, в свою очередь, поддерживает системное воспаление и усугубляет прогрессирование почечной недостаточности [5], требует детальной молекулярной проработки. У пациентов с ХБП отмечается высокая распространённость заболеваний полости рта с преобладанием деструктивных форм пародонтита [6, 7], а наличие пародонтита ассоциировано с повышенной смертностью при ХБП 3–5 стадий [8]. Выявление ключевых звеньев позволит разработать таргетную терапию и улучшить исходы.

Цель исследования. Изучить основные патогенетические механизмы, определяющие развитие и тяжесть пародонтита у пациентов с ХПН, на

основе анализа местных иммунологических, метаболических и сосудистых нарушений.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 332 пациентов в возрасте от 21 до 71 года, распределённых на три группы: 1-я группа (контрольная) — 100 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом без соматической патологии; 2-я группа (ХБП) — 116 пациентов с верифицированной ХБП в стадии компенсации (СКФ > 60 мл/мин/1,73 м^2); 3-я группа (ХПН) — 116 пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих программный гемодиализ. Помимо клинических и стандартных лабораторных методов, исследовали: в ротовой жидкости — уровень лактоферрина, лизоцима, иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM, s-IgA), цитокинов (IL-1β, IL-6, IL-4, TNF-α) методом ИФА; pH и электролитный состав; концентрацию мочевины и альбумина. В крови определяли паратгормон, кальций, фосфор, маркеры костного ремоделирования (остеокальцин, щелочную фосфатазу). Проведена рентгеновская денситометрия альвеолярной кости. Микроциркуляцию оценивали по клиническим признакам (цвет, отёк, кровоточивость) и данным ультразвуковой допплерографии сосудов пародонта. Проведён корреляционный анализ между иммунологическими, метаболическими и клиническими параметрами.

Результаты. Выявлены три основных патогенетических звена.

1. Местный иммунодефицит. У пациентов с ХПН уровень лактоферрина снижен в 3,0 раза (8343±2573 против 25290±5260 мг/г, $p<0,001$), лизоцима — на 40% ($p<0,05$), s-IgA — на 30% ($p<0,05$). При этом содержание провоспалительных цитокинов IL-1β и TNF-α в десневой жидкости было повышено в 2,5–3 раза ($p<0,01$), что свидетельствует о дисбалансе эффекторных и регуляторных механизмов. Иммуносупрессия обусловлена уремией, снижением продукции эндогенных антимикробных пептидов и истощением Т-клеточного звена [9, 10]. Корреляция между уровнем лактоферрина — признанного маркера состояния тканей пародонта [11] — и глубиной пародонтальных карманов составила $r=-0,72$ ($p<0,05$).

2. Метаболические нарушения. У пациентов с ХПН зафиксирован стойкий сдвиг pH ротовой жидкости в щелочную сторону (7,11±0,01 против 6,61±0,02 в контроле), что связано с повышением концентрации аммония и мочевины (слюна содержит до 60% от плазменного уровня мочевины) и согласуется с данными об изменении состава слюны при почечной

недостаточности [12]. Это создаёт благоприятные условия для образования зубного камня и колонизации пародонтопатогенов (*Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia*). Соотношение мочевина/альбумин у пациентов с ХПН после диализа составило 18,22±4,39 мкмоль/г, а у пациентов с ХБП — 38,19±13,56 мкмоль/г, что отражает кумуляцию метаболитов. Уремическая остеодистрофия, обусловленная вторичным гиперпаратиреозом (повышение ПТГ в 4–6 раз) в рамках минерально-костных нарушений при ХБП [13], приводит к активации остеокластов и прогрессирующей резорбции альвеолярной кости, что визуализируется на ортопантомограммах в виде горизонтальной и вертикальной потери костной ткани до 50–70% у 100% пациентов с ХПН.

3. Сосудистые нарушения. Артериальная гипертензия (диагностирована у 85% пациентов), которая сама по себе ассоциирована с пародонтитом [14], и анемия (у 90%) вызывают спазм и склероз сосудов микроциркуляторного русла, ишемию тканей пародонта. Клинически это проявляется бледностью десен, длительным заживлением язв, снижением регенераторного потенциала. Допплерография выявила снижение линейной скорости кровотока в десневых сосудах на 30–40% у пациентов с ХПН по сравнению с контрольной группой. Установлена прямая корреляция между длительностью гемодиализа и степенью резорбции кости ($r=0,68$; $p<0,05$) и обратная — между уровнем гемоглобина и глубиной карманов ($r=-0,55$; $p<0,05$).

Обсуждение. Патогенез пародонтита при ХПН является полифакторным. Уремия подавляет местный иммунитет, снижая продукцию лактоферрина и лизоцима, что способствует персистенции микроорганизмов [9, 10]. Метаболический алкалоз способствует минерализации зубного налета в зубной камень, который механически травмирует десну. Остеодистрофия и сосудистые нарушения ускоряют деструкцию костной ткани. Все три звена взаимно усиливают друг друга, формируя порочный круг, в котором пародонтальное воспаление, в свою очередь, становится дополнительным источником системного воспаления у нефрологических пациентов [1, 5]. Важно отметить, что при ХБП в стадии компенсации эти нарушения выражены умеренно, что объясняет менее агрессивное течение пародонтита. Полученные данные согласуются с результатами региональных исследований состояния полости рта у пациентов с хронической болезнью почек [15].

Практическая значимость. Предложены диагностические маркеры (лактоферрин, pH, мочевина, уровень ПТГ) для стратификации риска тяжёлого пародонтита у нефрологических пациентов. Это позволяет своевременно назначать патогенетическую терапию (антиоксиданты, иммуномодуляторы, коррекцию минерального обмена).

Заключение. Патогенез пародонтита при ХПН включает три ключевых звена: местный иммунодефицит, метаболический алкалоз и уремическую остеодистрофию на фоне сосудистых нарушений. Терапевтическая стратегия должна быть направлена на коррекцию всех компонентов: иммуномодуляцию, восстановление pH, антиоксидантную защиту, нормализацию фосфорно-кальциевого обмена. Полученные результаты служат основой для разработки персонализированных подходов в стоматологической практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hajishengallis G., Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities // Nature Reviews Immunology. — 2021. — Vol. 21, № 7. — P. 426–440.

2. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation // Nature Reviews Immunology. — 2015. — Vol. 15, № 1. — P. 30–44.

3. Deschamps-Lenhardt S., Martin-Cabezas R., Hannedouche T., Huck O. Association between periodontitis and chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis // Oral Diseases. — 2019. — Vol. 25, № 2. — P. 385–402.

4. Kapellas K., Singh A., Bertotti M. et al. Periodontal and chronic kidney disease association: a systematic review and meta-analysis // Nephrology (Carlton). — 2019. — Vol. 24, № 2. — P. 202–212.

5. Ismail G., Dumitriu H. T., Dumitriu A. S., Ismail F. B. Periodontal disease: a covert source of inflammation in chronic kidney disease patients // International Journal of Nephrology. — 2013. — Vol. 2013. — Art. 515796.

6. Ruospo M., Palmer S. C., Craig J. C. et al. Prevalence and severity of oral disease in adults with chronic kidney disease: a systematic review of observational studies // Nephrology Dialysis Transplantation. — 2014. — Vol. 29, № 2. — P. 364–375.

7. Kitamura M., Mochizuki Y., Miyata Y. et al. Pathological characteristics of periodontal disease in patients with chronic kidney disease and kidney

transplantation // International Journal of Molecular Sciences. — 2019. — Vol. 20, № 14. — Art. 3413.

8. Sharma P., Dietrich T., Ferro C. J. et al. Association between periodontitis and mortality in stages 3–5 chronic kidney disease: NHANES III and linked mortality study // Journal of Clinical Periodontology. — 2016. — Vol. 43, № 2. — P. 104–113.

9. Cohen G., Hörl W. H. Immune dysfunction in uremia — an update // Toxins. — 2012. — Vol. 4, № 11. — P. 962–990.

10. Betjes M. G. H. Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease // Nature Reviews Nephrology. — 2013. — Vol. 9, № 5. — P. 255–265.

11. Glimvall P., Wickström C., Jansson H. Elevated levels of salivary lactoferrin, a marker for chronic periodontitis? // Journal of Periodontal Research. — 2012. — Vol. 47, № 5. — P. 655–660.

12. Tomás I., Marinho J. S., Limeres J. et al. Changes in salivary composition in patients with renal failure // Archives of Oral Biology. — 2008. — Vol. 53, № 6. — P. 528–532.

13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) // Kidney International Supplements. — 2017. — Vol. 7, № 1. — P. 1–59.

14. Muñoz Aguilera E., Suvan J., Buti J. et al. Periodontitis is associated with hypertension: a systematic review and meta-analysis // Cardiovascular Research. — 2020. — Vol. 116, № 1. — P. 28–39.

15. Акбаров А. Н., Салимов О. Р., Шоахмедова К. Н. Клинико-функциональное изменение в полости рта у больных хронической болезнью почек, оптимизация ортопедической стоматологической помощи // Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. — 2023. — Т. 4, № 1 (02). — С. 159–161.