

*На правах рукописи*

**ВИСЛОБОКОВА ЕЛЕНА ВАЛЕРЬЕВНА**

**СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ С  
ВРОЖДЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ С ВЕДУЩИМ СИНДРОМОМ  
РАХИТА**

14.01.14 - стоматология (медицинские науки)

14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России)

#### **Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Кисельникова Лариса Петровна**

доктор медицинских наук, профессор **Лежнев Дмитрий Анатольевич**

#### **Официальные оппоненты:**

**Косырева Тамара Федоровна** - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра стоматологии детского возраста и ортодонтии, заведующая кафедрой

**Аржанцев Андрей Павлович** - заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, рентгенологическое отделение, заведующий отделением, ведущий научный сотрудник.

#### **Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России)

Защита диссертации состоится « 17 » марта 2021 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.041.07, созданного на базе ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, по адресу 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4, лекционный зал им. Н.А. Семашко.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д. 10а) и на сайте <http://dissov.msmsu.ru>.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук, доцент

**Дашкова Ольга Павловна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Рахит – это полиэтиологическое обменное заболевание, обусловленное недостаточностью систем, обеспечивающих метаболизм кальция и фосфатов, и высокой потребностью этих веществ в развивающемся организме ребенка [Левиашвили Ж. Г., 2015; Прошлякова Т. Ю., Короткая Т. С., 2018; Ruppe M. D., 2013; Whyte M. P., 2016; Luo E., 2019]. Данный подход характеризует рахит не как болезнь, а как синдром, наблюдающийся при многих патологических состояниях. Клиническая картина рахита неоднородна и зависит от возраста начала заболевания и патогенеза, включает в себя низкий рост и деформации суставов и костей скелета, в особенности нижних конечностей. Рахитические изменения могут быть вызваны недостатком питательных веществ или генетическими дефектами [Ананьин П. В., 2016; Тюльпаков А. Н., 2016; Ravone V., 2014; Carpenter T. O., 2017]. Врожденные заболевания с ведущим синдромом рахита могут быть сходными по фенотипу, но неоднородными по этиологии, патогенезу и тяжести проявлений. На сегодняшний день, согласно данным отечественных и зарубежных авторов, к ним относят группу различных заболеваний, характеризующихся генетически детерминированным нарушением процесса минерализации костного матрикса. В эту группу входят витамин-D – зависимый рахит (ВДЗР I и II типа), гипофосфатемический рахит (ГФР) и гипофосфатазия (ГФ) [Куликова К. С., 2016; Econs M. J, 2010; Foster V. L., 2014; Whyte M. P., 2017].

Наиболее яркие стоматологические проявления отмечаются у пациентов с гипофосфатемическим рахитом (ГФР) и гипофосфатазией (ГФ). Дети, страдающие этими заболеваниями, как правило, рано теряют большое количество зубов. По мере взросления у пациентов прогрессируют нарушения жевательной функции и эстетические проблемы, что существенным образом отражается на качестве их жизни, чем и обусловлена актуальность выбранной темы.

Гипофосфатемический рахит, сцепленный с X-хромосомой, является наиболее частым вариантом (80% всех случаев врожденных нарушений реабсорбции фосфатов), который характеризуется доминантным типом наследования. Его распространенность в популяции составляет 1:20000 – 25000 новорожденных. В настоящее время установлено, что развитие ГФР вызывает дефектный ген *PHEX*, экспрессия которого в основном выражена на остеобластах и одонтобластах. У большинства детей с ГФР, сцепленным с X-хромосомой, выявляются прогрессирующие скелетные деформации и задержка роста [Мусаева А. В., 2012; Кузнецова С. Ю., 2013; Quinlan C., Guegan K., Offiah A. et al., 2012; Linglart A., 2014; Pavone V., 2015; Horn A., 2017]. Генетически обусловленное снижение уровня фосфатов в организме влияет и на процесс минерализации твердых тканей зубов. Множественные рецидивирующие периапикальные абсцессы в области временных и постоянных зубов с внешне интактной коронкой являются характерным симптомом ГФР и основной проблемой, с которой приходится столкнуться врачу-стоматологу при ведении таких пациентов [Анурова А. Е., Косырева Т.Ф., 2017; Andersen M. G., 2011; Lee J. Y., Imel E. A., 2013; Kubota T., 2013].

Гипофосфатазия — это прогрессирующее наследственное метаболическое заболевание, характеризующееся дефицитом минерализации костной и дентальной тканей из-за снижения активности тканеспецифической щелочной фосфатазы. Данный фермент кодируется в гене *ALPL*, который экспрессируется в печени, костях, почках, но также представлен в дентине, цементе зубов и альвеолярных отделах челюстных костей. Распространенность заболевания в популяции составляет 1:100 000 новорожденных [Намазова-Баранова Л. С., 2015; Новиков П. В., Родионова, С. С., 2015; Нароган, М. В., 2018; Whyte M. P., 2015, 2019]. Основным патогномичным признаком гипофосфатазии является преждевременное выпадение временных зубов, что ведет к снижению жевательной функции и нарушает эстетику лица ребенка [Bloch-Zupan A., 2016; Whyte M. P. 2017].

Несмотря на то, что ГФР и ГФ подробно описаны и изучены эндокринологами, их стоматологические проявления и лечение в отечественной литературе практически не освещены. В зарубежной литературе, как правило, встречаются описания единичных клинических случаев с применением различных и не всегда успешных методик лечения [Souza A. S., 2010; Rabbani A., 2012; Salmon B., 2013; Yuanyuan W., 2016; Boukpressi T., 2017; Gjorup H., 2017; Camacho P. M., 2019]. Отсутствие достоверных аналитических и статистических данных ограничивают возможность детских стоматологов вовремя диагностировать и успешно лечить таких пациентов, что в свою очередь влияет на стоматологическое здоровье и качество жизни детей [Skrinar A., 2019]. Обеспечение доступности специализированной медицинской помощи является одной из ключевых задач, так как, несмотря на индивидуальную редкость таких заболеваний, общее число пациентов достаточно велико. Особого внимания заслуживает выявление всего комплекса стоматологической патологии, сопутствующей этим заболеваниям, на ранних стадиях в детском возрасте. Показания и протокол применения различных лучевых методов обследования челюстно-лицевой области у данной группы пациентов в литературе не конкретизированы. Необходимы четкие рекомендации по этому вопросу, так как современные лучевые методы диагностики дают клиницисту большие возможности для ранней диагностики и, соответственно, для менее инвазивного последующего стоматологического лечения пациентов. В данном случае рентгенологический метод нельзя отнести к дополнительным методам обследования, так как полнота, достоверность, точность и возможность передачи на расстояния получаемой цифровой информации играет ключевую роль в постановке диагноза и планировании реабилитации пациентов врачом-стоматологом [Алпатова В. Г. 2011, 2012; Сармент Д., 2014; Аржанцев А. П., 2015; Лежнев Д. А., 2015, 2020]. На данный момент в литературе недостаточно освещены возможности и эффективность использования метода КЛКТ для выявления стоматологической патологии у детей с врожденными

заболеваниями с ведущим синдромом рахита. Актуальность проблемы разработки алгоритма комплексной стоматологической реабилитации детей с врожденными заболеваниями с ведущим синдромом рахита обусловлена серьезным негативным влиянием этой патологии на развитие твердых тканей зубов и альвеолярную кость. Пороки развития этих тканей приводят к множественным осложнениям с различной тяжестью течения и прогнозом. Пациенты страдают от существенного ухудшения жевательной функции и нарушения эстетики лица из-за ранней потери большого количества временных и постоянных зубов и остро нуждаются в систематизированном подходе к диагностике, стоматологическому лечению и диспансерному наблюдению.

**Цель исследования** - повышение эффективности диагностики и лечения стоматологических проявлений врожденных заболеваний с ведущим синдромом рахита.

**Задачи исследования:**

1. Изучить особенности стоматологического статуса и распространенность стоматологических проявлений в зависимости от возраста у детей с гипофосфатемическим рахитом и гипофосфатазией.
2. Изучить микроструктуру твердых тканей и оценить морфометрические параметры временных зубов пациентов с гипофосфатемическим рахитом и гипофосфатазией методом рентгеновской компьютерной микротомографии в эксперименте.
3. Изучить морфометрические параметры зубов и провести сравнительный анализ минеральной плотности твердых тканей зубов и альвеолярной кости у детей с врожденными заболеваниями с ведущим синдромом рахита на основе данных конусно-лучевой компьютерной томографии.
4. Разработать алгоритм комплексной стоматологической реабилитации больных с гипофосфатемическим рахитом и гипофосфатазией с учетом возраста и тяжести стоматологических проявлений.

**Научная новизна** исследования состоит в том, что впервые экспериментально выявлены отличия микроструктуры дентина временных зубов у детей с ГФР и ГФ от здоровых сверстников на основании данных рентгеновской компьютерной микротомографии и проведена сравнительная оценка морфометрических данных минеральной плотности твердых тканей, а также пористости дентина временных зубов пациентов. Впервые выявлены объективные количественные критерии уровня минерализации твердых тканей зубов и альвеолярной кости пациентов с ГФР и ГФ на основании данных КЛКТ. В исследовании впервые описаны изменения стоматологических проявлений у детей с ГФ под влиянием общей патогенетической (ферментозаместительной) терапии. На основе полученных результатов разработаны алгоритмы ведения детей с ГФР и ГФ врачом-стоматологом в зависимости от возраста и степени тяжести стоматологических проявлений заболевания.

Научная новизна раскрывается в **положениях, выносимых на защиту.**

У детей с генетически детерминированной патологией – ГФР и ГФ имеется ряд стоматологических проявлений, которые требуют ранней диагностики и специфического подхода к стоматологическому лечению. В данной когорте пациентов выявлена сильная прямая корреляционная связь между возрастом ребенка и тяжестью заболеваний пародонта (коэффициент корреляции 0,71) и сильная обратная корреляционная связь между снижением уровня альвеолярной кости и ее минеральной плотностью (коэффициент корреляции -0,74).

При планировании стоматологической реабилитации пациентов с врожденными заболеваниями с ведущим синдромом рахита необходимо учитывать сниженный уровень минерализации твердых тканей зубов и альвеолярной кости.

Общая патогенетическая (ферментозаместительная) терапия оказывает положительное влияние на динамику стоматологических проявлений заболевания у детей с гипофосфатазией.

**Научно-практическая значимость работы** отражается в том, что применение разработанного алгоритма оказания комплексной стоматологической помощи детям с врожденными заболеваниями с ведущим синдромом рахита в зависимости от возраста и тяжести стоматологических проявлений заболевания позволит более эффективно планировать их стоматологическую реабилитацию. Результаты, полученные в ходе исследования, включены в программу обучения студентов на кафедре детской стоматологии, а также врачей на факультете дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России. Алгоритм обследования и лечения пациентов с врожденными заболеваниями с ведущим синдромом рахита используется в работе отделения детской стоматологии и отделения рентгеновской и лучевой диагностики «Клинического центра челюстно-лицевой, пластической хирургии и стоматологии» МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, отделения клинической генетики НИКИ педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, отделения лучевой диагностики ГБУЗ «ДГКБ святого Владимира» ДЗМ.

**Личное участие автора** осуществлялось на всех этапах проведения научной работы. Автором лично проводилось клиническое обследование 88 детей (119 наблюдений), санация полости рта пациентов и динамическое наблюдение за результатами их комплексной реабилитации. Автор самостоятельно произвела 968 денситометрических измерений эмали и дентина 242 постоянных верхних центральных резцов, 1936 денситометрических измерений эмали и дентина 484 постоянных первых моляров и 484 денситометрических измерений альвеолярной кости и осуществила сравнительный статистический анализ результатов исследования пациентов, полученных методами лучевой диагностики.

**Апробация работы.** Основные положения и результаты работы были доложены на научных конгрессах и конференциях: VI и VIII Российско-Европейском конгрессе по детской стоматологии, Москва, 26-27 сентября,



2017 г.; 19 сентября, 2020 г.; XV и XVI Всероссийском стоматологическом форуме Дентал-Ревю «Стоматологическое Образование. Наука. Практика» в рамках аспирантской и профессорской сессии "Детская стоматология, современные вызовы и ответы", Москва, 12-14 февраля, 2018 г.; 11-13 февраля, 2019 г.; XXXX, XXXXI научной конференции общества молодых ученых МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва, 02 – 04 апреля, 2018 г.; 01 – 03 апреля, 2019 г.; Симпозиуме «Современная детская стоматология глазами молодых специалистов», секция «Детской стоматологии» СТАР, Москва, 23 апреля, 2018 г.; XIV Всероссийской научно-практической конференции «Стоматология детского возраста и профилактика стоматологических заболеваний», Санкт-Петербург, 16 мая, 2018 г.; XVII Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии-2018» в рамках Конгресса стоматологов Юга России, Ростов, 3-5 октября, 2018 г.; XI Международной научно-практической конференции «Стоматология славянских государств», Белгород, 6-10 ноября, 2018 г.; II Владимирском межрегиональном научно-практическом стоматологическом форуме, Владимир, 23-24 марта, 2019 г.; XV Всероссийской научно-практической конференции «Стоматология детского возраста и профилактика стоматологических заболеваний», Санкт-Петербург, 15 мая, 2019 г.; Сибирском стоматологическом форуме в рамках II Российской региональной конференции по детской стоматологии, Красноярск, 19-21 февраля, 2020 г.; I Съезде детских стоматологов Московской области, Москва, 5 марта, 2020 г.; XVI, XVII и XVIII Российском Конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии», Москва, 24-26 октября, 2017 г.; 23 – 25 октября, 2018 г.; 22 – 24 октября, 2019 г.; XVI Ассамблее «Здоровье Москвы», Москва, 1 декабря 2017 г.; XXIV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», Москва, 10-13 апреля, 2017 г.; XXI Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», Москва, 15-17 февраля, 2019 г.; V Московском городском съезде педиатров «Трудный диагноз в педиатрии», Москва, 19-21

ноября, 2019 г.; Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов, Москва, 8-10 ноября, 2018 г.; 7-11 ноября, 2020 г.; XI Международном конгрессе «Невский радиологический форум», С. Петербург, 12-13 апреля, 2019 г.; **в том числе на международных конгрессах и конференциях:** 26 Конгрессе Международной ассоциации детской стоматологии (IAPD) Сантьяго, Чили, 04-07 октября, 2017 г.; Международной научной конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2018», Москва, 9-13 апреля, 2018 г.; 9 Конгрессе стоматологов, Нови Сад, Сербия, 19-20 мая 2018; 14 Конгрессе Европейской академии детских стоматологов (EAPD) Лугано, Швейцария, 20-23 июня 2018 г.; 27 Конгрессе Международной ассоциации детских стоматологов (IAPD), Канкун, Мексика, 3-9 июля, 2019;

Результаты диссертационной работы доложены, обсуждены и одобрены на совместном заседании кафедры детской стоматологии, кафедры лучевой диагностики и кафедры детской челюстно-лицевой хирургии стоматологического факультета ФГБОУ ВО МГМСУ имени А. И. Евдокимова» МЗ РФ (протокол № 5 от 12.10.2020 г.). Результаты исследований, представленные в работе, изложены в 12 публикациях, из них 6 работ в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для опубликования статей, содержащих результаты диссертационных исследований и 5 работ в рецензируемых научных изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Scopus).

**Объем и структура диссертационной работы.** Диссертация изложена на 185 страницах текста и состоит из введения, 6 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложений. Работа проиллюстрирована 49 рисунками, содержит 26 таблиц. Библиографический указатель содержит 242 источника, из которых 90 отечественных и 152 зарубежных авторов.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

В ходе работы в период 2015-2020 гг. было обследовано 88 детей (119 наблюдений) в возрасте от 1 до 18 лет (средний возраст  $8,3 \pm 6,4$ ) с диагнозами:

Е83.3 Нарушения обмена фосфора. Гипофосфатемический рахит (62 детей / 81 наблюдений) и Е83.3 Нарушения обмена фосфора. Гипофосфатазия (26 детей/38 наблюдений). Критериями включения в исследование были: возраст до 18 лет, наличие информированного согласия родителей или опекунов ребенка на участие в исследовании, пациенты с диагнозом ГФР или ГФ, подтвержденным генетически и лабораторно. Критериями исключения являлись пациенты, отказывающиеся от выполнения диагностических процедур, и пациенты, у которых в процессе проведения исследования выявлялись противопоказания к каким-либо видам обследования, при отсутствии таковых на этапе предварительного отбора. Исследование проводилось в отделениях детской стоматологии, а также рентгеновской и лучевой диагностики Клинического центра челюстно-лицевой, пластической хирургии и стоматологии клиники МГМСУ им. А. И. Евдокимова и включало два этапа: клинический и экспериментальный (табл. 1).

**Таблица 1- Распределение объектов исследования на этапах в зависимости от задач исследования**

<b>1 Этап. Клиническое исследование</b>						
<b>Клиническое стоматологическое обследование</b>						
Изучение состояния гигиены полости рта пациентов проводилось с помощью индекса гигиены Федорова Ю. А. - Володкиной В. В. и гигиенического упрощенного индекса Грин-Вермиллиона. Распространенность и интенсивность заболеваний зубов оценивалась с применением индексов кпу/КПУ, рufa/PUFA, CAST. Состояние тканей пародонта оценивалось с помощью индекса кровоточивости десневой борозды Мюллемана-Коуэла.						
Код группы	Характеристика группы	Количество групп	Количество детей		Количество обследований	
			абс	%	абс	%
2_06 (ГФР)	Дети с диагнозом ГФР в возрасте от 1 до 6 лет	1	30	34,1	41	34,5
2_12 (ГФР)	Дети с диагнозом ГФР в возрасте от 6 до 12 лет	1	17	19,3	22	18,5
2_18 (ГФР)	Дети с диагнозом ГФР в возрасте от 12 до 18 лет	1	15	17,0	18	15,1
3_06 (ГФ)	Дети с диагнозом ГФ в возрасте от 1 до 6 лет	1	15	17,0	24	20,2
3_12 (ГФ)	Дети с диагнозом ГФ в возрасте от 6 до 12 лет	1	8	9,1	11	9,2
3_18 (ГФ)	Дети с диагнозом ГФ в возрасте от 12 до 18 лет	1	3	3,4	3	2,5
Общее количество		6	88		119	

<b>Рентгенологическое обследование</b>				
Изучение морфометрических параметров зубов и минеральной плотности дентина и альвеолярной кости по данным, полученным методом конусно-лучевой компьютерной томографии				
<b>Код группы</b>	<b>Количество томограмм</b>	<b>Количество постоянных центральных верхних резцов/денситометрических измерений</b>	<b>Количество постоянных первых моляров/денситометрических измерений</b>	<b>Количество измерений альвеолярной кости денситометрических / уровня</b>
1_12 (гр.ср.)	24	48/192	96/384	96
2_12 (ГФР)	10	20/80	40/160	40
3_12 (ГФ)	-	-	-	-
1_18 (гр.ср.)	67	134/536	268/1072	268/1072
2_18 (ГФР)	17	34/136	68/272	68/272
3_18 (ГФ)	3	6/24	12/48	12/48
<b>Общее количество</b>	<b>121</b>	<b>242/968</b>	<b>484/1936</b>	<b>484/1392</b>

<b>2 Этап. Экспериментальное исследование</b>				
Изучение морфометрических параметров и минеральной плотности эмали и дентина временных зубов методом микрокомпьютерной томографии в эксперименте				
<b>Образцы</b>	<b>Количество образцов</b>		<b>Количество денситометрических измерений</b>	
	<b>абс</b>	<b>%</b>	<b>абс</b>	<b>%</b>
ГФР	4	40,0	32	40,0
ГФ	4	40,0	32	40,0
Группа сравнения	2	20,0	16	20,0
<b>Общее количество</b>	<b>10</b>		<b>80</b>	

Группы сравнения клинического этапа включали результаты КЛКТ соматически здоровых детей, обследованных по поводу зубочелюстных аномалий. Группа сравнения экспериментального этапа включала результаты компьютерной микротомографии удаленных по показаниям временных зубов соматически здоровых детей.

КЛКТ выполнялась с помощью рентгеновской системы KaVo OP 3D Vision (Imaging Sciences International LLC, USA). Минеральная плотность дентина и альвеолярной костной ткани оценивались в единицах Хаунсфилда (HU) по аксиальным кросс-секциям. Оценка уровня альвеолярной кости производилась по результатам КЛКТ пациентов в старших возрастных группах: (2\_18\_ГФР) и (3\_18\_ГФ), а также в группе сравнения (1\_18). Для

исследования временных зубов пациентов с ГФР и ГФ, а также из группы сравнения в эксперименте был использован микротомограф SkyScan 1172 (Bruker, Бельгия). Статистический анализ полученных данных произведен с помощью компьютерной программы Microsoft Excel (2007). Обработку результатов клинического исследования выполняли с расчетом средних величин. При анализе денситометрических измерений по данным КЛКТ использовались параметрические методы. Достоверность различий показателей вычисляли с применением параметрического критерия Стьюдента. Статистически значимыми были приняты различия по величине уровня значимости ( $p$ ), не превышающие 0,05. Корреляционный анализ при изучении силы связи возраста пациентов и тяжестью заболеваний пародонта выполняли с расчетом коэффициента корреляции Пирсона.

### **Результаты собственных исследований**

В исследовании выявлены следующие особенности клинических проявлений врожденных заболеваний с ведущим синдромом рахита в полости рта: у пациентов с ГФР свищи в области внешне интактных зубов отмечались в 50,0 % случаев у детей с временным прикусом, в 62,0 % случаев у детей со сменным прикусом и в 44,4 % случаев у детей с постоянным прикусом. У пациентов с ГФ преждевременное выпадение временных зубов в группе детей с временным прикусом выявлено в 71,4 % случаев. Рецессия десны в группе детей до 6 лет встречалась в области 16,8% временных зубов. На протяжении всего времени исследования мы не наблюдали ни одного случая нарушения зубоальвеолярного прикрепления, патологической подвижности или выпадения зубов в постоянном прикусе.

С учетом специфичности стоматологических проявлений ГФР и ГФ и с целью поиска наиболее информативного варианта клинического обследования полости рта пациентов состояние зубов оценивалось нами с помощью индексов кпу/КПУ, CAST и rufa/PUFA. Результаты определения индекса CAST в группах отображены на рисунках 1 и 2.

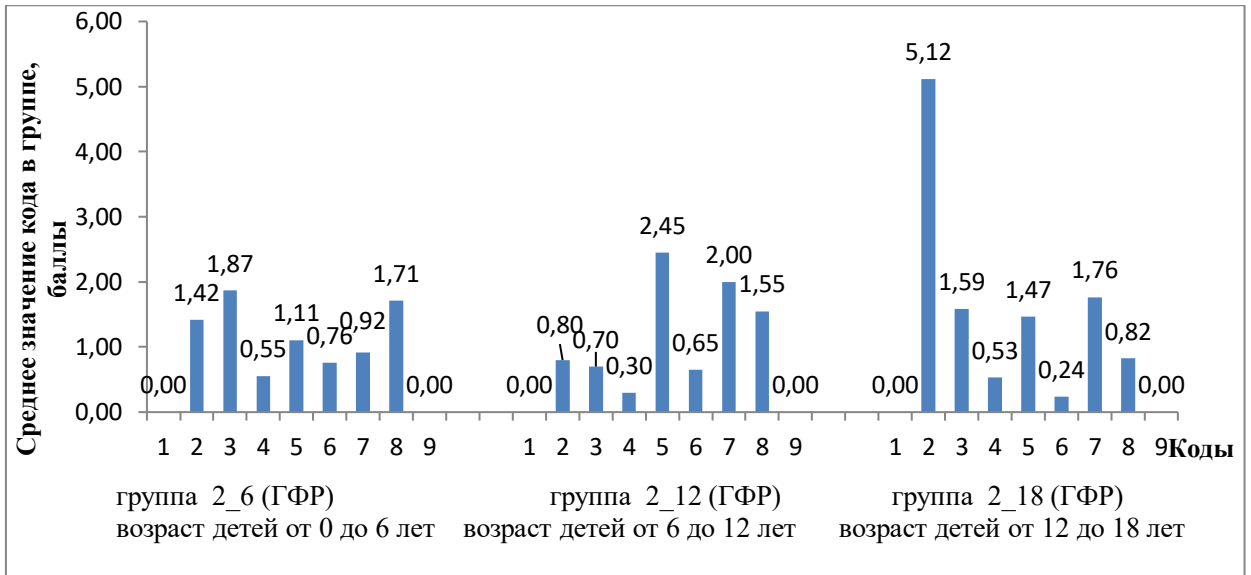


Рисунок 1 - Диаграмма. Структура индекса CAST в трех возрастных группах детей с ГФР

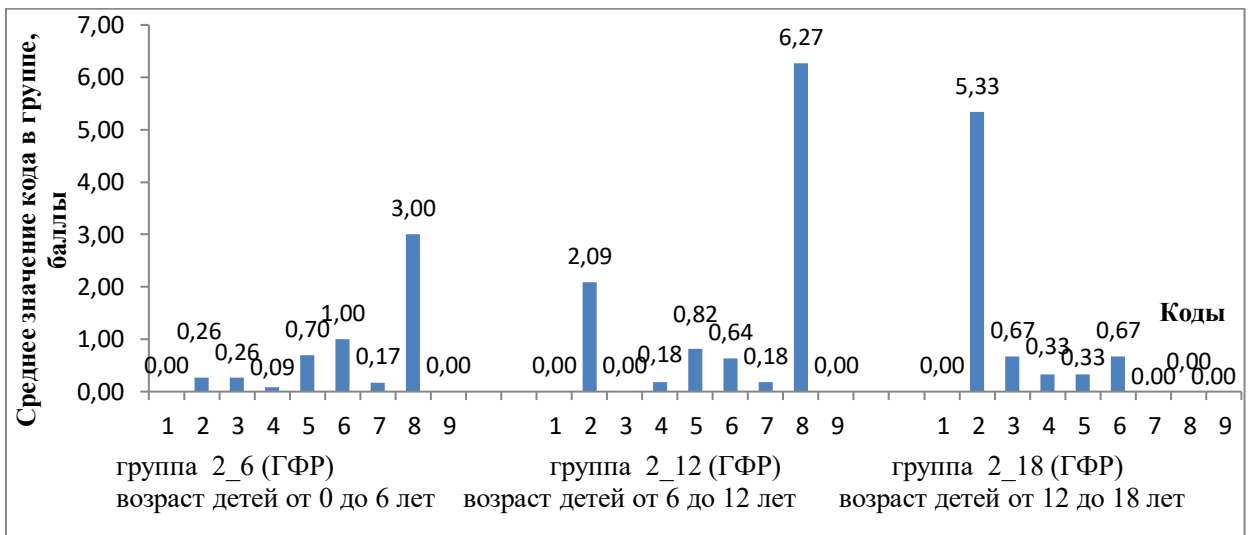


Рисунок 2 - Диаграмма. Структура индекса CAST в трех возрастных группах детей с ГФ

Полученные данные позволяют сделать вывод, что именно индекс CAST наиболее полно отражает стоматологический статус пациентов с ГФР и ГФ, так как структура индекса позволяет оценить весь спектр кариозных поражений от начального кариеса до его осложнений. Частота встречаемости деструктивной формы системной гипоплазии эмали постоянных зубов у пациентов с ГФР составила 14,3% (4/28), а у пациентов с ГФ 40,0% (4/10). Частота встречаемости различных зубочелюстных аномалий составила 23,7 % среди обследованных детей с временным прикусом, 76,2% среди обследованных детей со сменным прикусом и 88,9 % среди детей с постоянным прикусом. Во всех группах, за исключением группы детей до 6

лет с ГФ, выявлен неудовлетворительный уровень гигиены полости рта. По результатам оценки состояния тканей пародонта у пациентов с врожденными заболеваниями с ведущим синдромом рахита выявлена сильная прямая корреляционная связь между возрастом ребенка и тяжестью заболеваний пародонта (коэффициент корреляции 0,71) в исследуемых группах (рис.3).

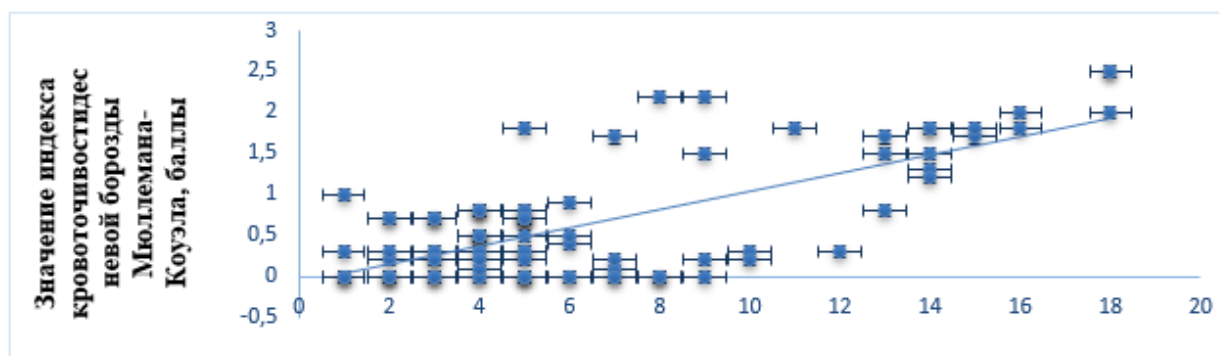


Рисунок 3 - Корреляционная связь возраста и степени тяжести заболеваний пародонта у пациентов с врожденными заболеваниями с ведущим синдромом рахита

Динамическое наблюдение 14 детей с ГФ (средний возраст 5,2 года), регулярно получающих общую патогенетическую (ферментозаместительную) терапию препаратом асфотаза-альфа (Strensiq трижды в неделю в дозе 2мг/кг – 0,7 мл подкожно) в течение года и более выявило ее положительное влияние на стабилизацию тканей пародонтального комплекса.

### **Рентгеносемиотика стоматологических проявлений врожденных заболеваний с ведущим синдромом рахита**

Периапикальные абсцессы у пациентов с ГФР порой не имели клинических проявлений и были выявлены только по результатам рентгенологического обследования (табл. 2).

Таблица 2 - Средние значения частоты встречаемости наиболее характерных стоматологических проявлений ГФР в возрастных группах по данным клинического и рентгенологического исследования

Признаки Группы	Клинические	Рентгенологические	
	Наличие свища в области клинически интактного зуба, %	Периапикальный абсцесс в области апекса зуба с внешне интактной коронкой, %	Расширенная полость зуба с высоко стоящими рогами пульпы, %
2_6 (ГФР)	50,0	55,3	68,4
2_12 (ГФР)	62,0	66,7	81,0
2_18 (ГФР)	44,4*	83,3*	88,9

\*различия в группах статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Полученные в исследовании данные свидетельствуют о значительно более высоком уровне нуждаемости подростков с ГФР в эндодонтическом лечении постоянных зубов – 20,7 %, чем в группе сравнения – 1,4 %, различия в группах статистически значимы ( $p < 0,05$ ). При сравнении данных измерения уровня альвеолярной кости у подростков с врожденными заболеваниями с ведущим синдромом рахита по данным КЛКТ также выявлена статистически значимая разница с группой сравнения ( $p < 0,05$ ). При проведении денситометрических измерений кальцинированных тканей не было выявлено статистически значимых различий в минеральной плотности эмали в исследуемых группах. Измерение минеральной плотности дентина и альвеолярной кости, напротив, выявило статистически значимую разницу в группах детей с ГФР, ГФ и группе сравнения ( $p < 0,05$ ) (рис. 4).

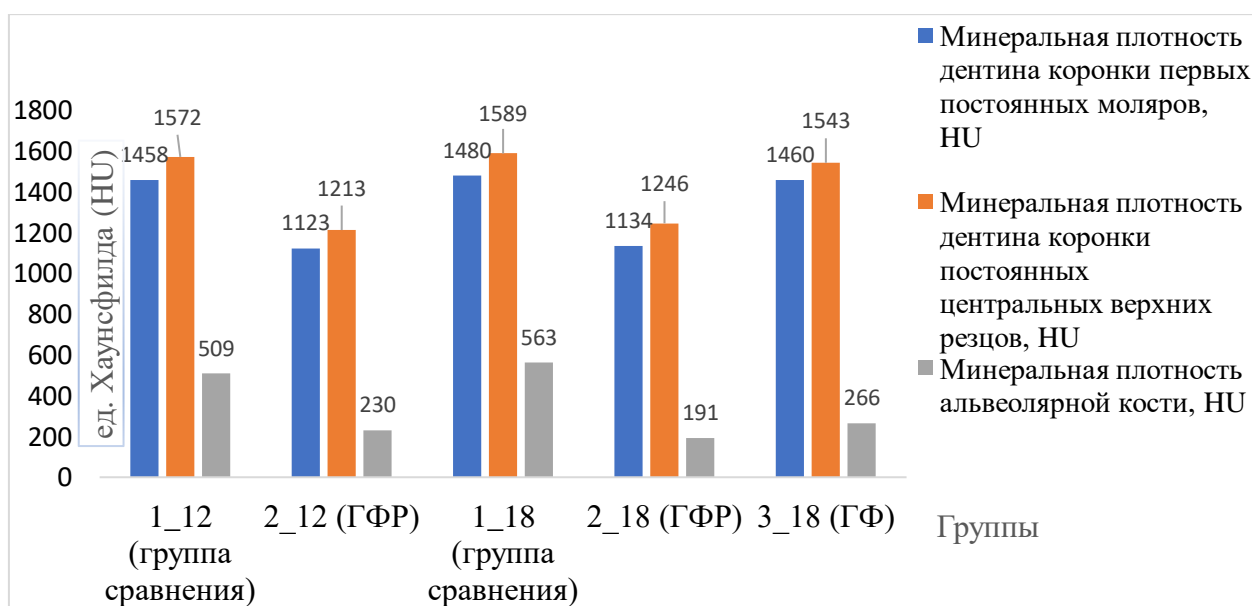


Рисунок 4 - Диаграмма. Средние значения денситометрических измерений дентина и альвеолярной кости в группах. Различия в группах статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Анализ данных позволил обнаружить сильную обратную корреляционную связь между минеральной плотностью альвеолярной кости и уровнем снижения альвеолярной кости. Коэффициент корреляции  $r = -0,74$  (рис. 5).



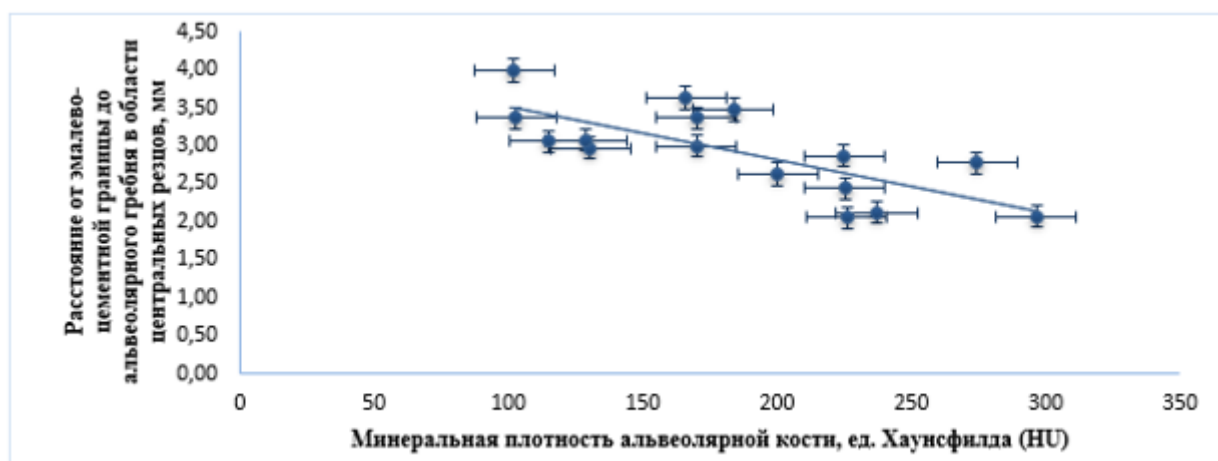
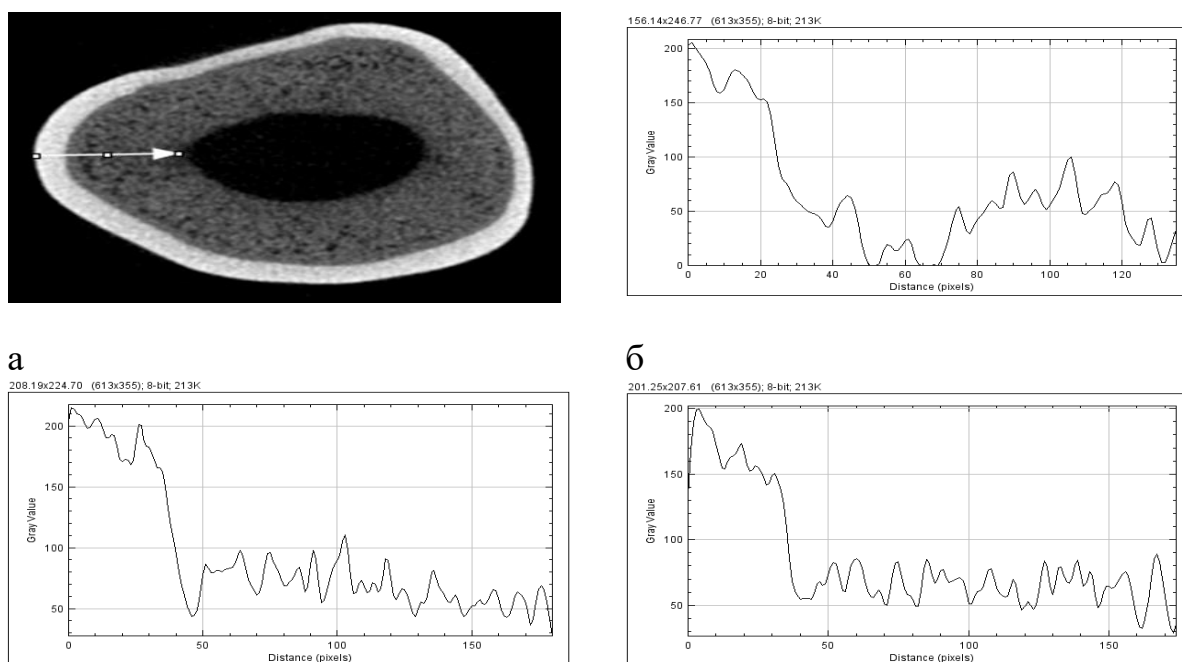


Рисунок 5 - Корреляция связи между минеральной плотностью альвеолярной кости и снижением ее уровня у подростков с врожденными заболеваниями с ведущим синдромом рахита (по данным конусно-лучевой компьютерной томографии)

По результатам сканирования временных зубов пациентов с ГФР и ГФ в эксперименте были выявлены существенные различия внутреннего строения дентина в образцах зубов. Средняя минеральная плотность дентина временных зубов пациента с ГФР -  $0,109 \pm 0,011$ , что на 12,8 % ниже, чем минеральная плотность дентина временного зуба соматически здорового сверстника. Пористость околопульпарного дентина составила в среднем 36,3; 11,1 и 6,8 % в образцах зубов детей с ГФР, ГФ и группы сравнения соответственно ( $p < 0,05$ ).

Для построения профиля графика, отображающего изменение по шкале оттенков серого вдоль линии, проходящей по эмали и дентину на срезе по направлению от поверхности зуба к его полости, была использована программа ImageJ 1.52n. Высокие пики левой части графиков соответствуют минеральной плотности эмали, которая находится примерно на одном уровне у всех трех образцов. Более низкие значения правой части графика соответствуют минеральной плотности дентина. Увеличение амплитуды значений в области дентина зуба пациента с ГФР соответствует повышенной пористости околопульпарного дентина, что подтверждает приведенные ранее количественные значения минеральной плотности и пористости дентина (рис. б).



В

Г

*Рисунок 6 – МикроКТ: а – поперечный срез образца ГФР. Профиль минеральной плотности по шкале оттенков серого вдоль линии, проходящей через эмаль и дентин на срезе (направление денситометрического измерения для построения гистограммы указано стрелкой). Гистограммы: б – образца ГФР; в – образца ГФ; г – образца группы сравнения (данные программы ImageJ 1.52n)*

Данные экспериментального исследования свидетельствуют о порочном интерглобулярном строении дентина у детей с ГФР. Установленный факт, возможно, способствует возникновению множественных периапикальных абсцессов в зубах с внешне интактной коронкой у пациентов с ГФР.

На основании полученных в работе данных разработан индекс тяжести стоматологических проявлений рахита в баллах, который был положен в основу алгоритма стоматологической реабилитации детей с врожденными заболеваниями с ведущим синдромом рахита («Протокол определения индекса тяжести стоматологических проявлений гипофосфатемического рахита» и «Протокол определения индекса тяжести стоматологических проявлений гипофосфатазии» задепонированы в Национальном Реестре интеллектуальной собственности).

**1 Этап.** Стоматологическое обследование (рис. 7).

**2 Этап.** Лечение выявленной стоматологической патологии в соответствии с поставленными диагнозами и приказом МЗ РФ от 30.12.2003 г. № 620 «Об утверждении протоколов ведения детей, страдающих стоматологическими заболеваниями».

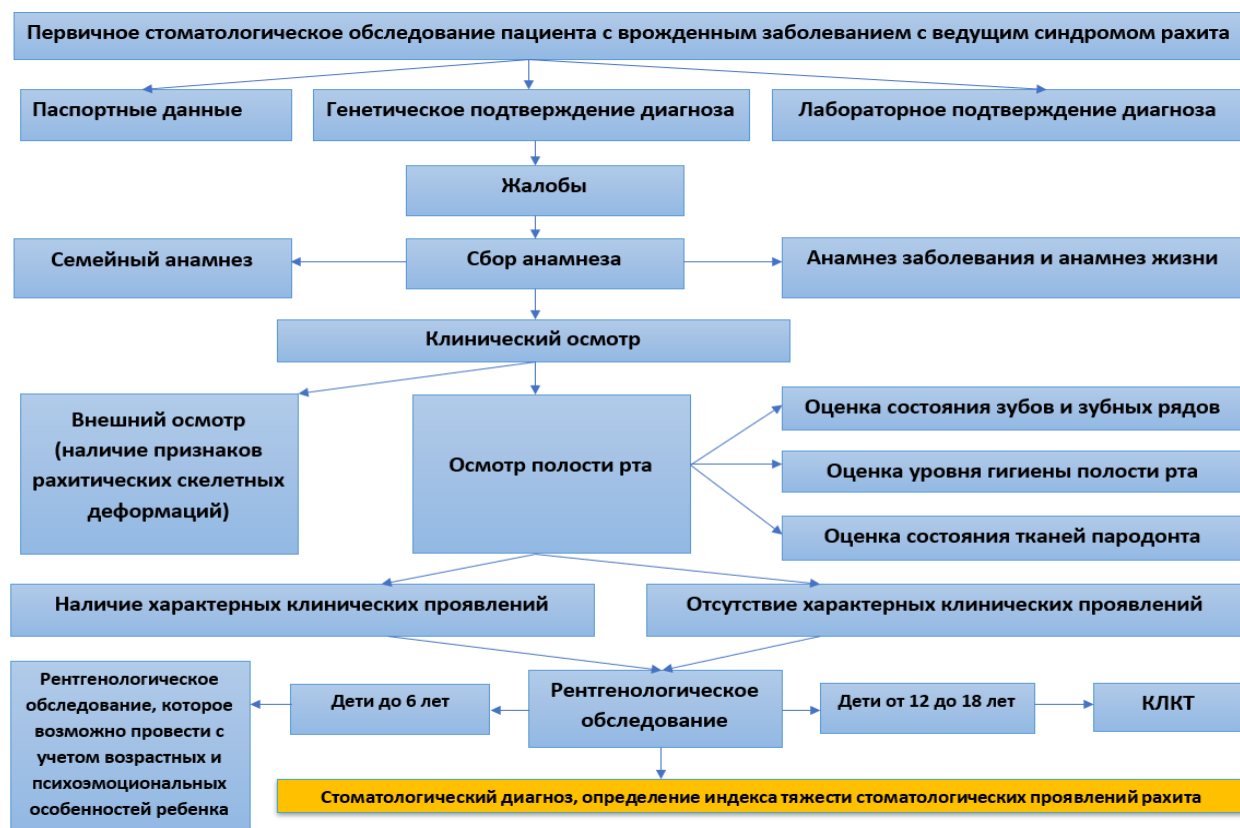


Рисунок 7 - Схема комплексного обследования детей с врожденными заболеваниями с ведущим синдромом рахита

**3 Этап.** Диспансерное наблюдение. План диспансерного наблюдения включает повторные стоматологические осмотры и рентгенологическое обследование (предпочтительно КЛКТ) и составляется с учетом индекса тяжести стоматологических проявлений (при легкой степени тяжести стоматологических проявлений стоматологический осмотр проводится не менее 4-х раз в год, а рентгенологическое обследование не менее 1 раза в год; при средней степени тяжести стоматологический осмотр проводится не менее 6-х раз в год, а рентгенологическое обследование не менее 1 раза в год; при тяжелой степени стоматологический осмотр проводится 8 раз в год, а рентгенологическое обследование не менее 2 раз в год).

## ВЫВОДЫ

1. Наиболее информативным для клинической оценки состояния зубов у детей с врожденными заболеваниями с ведущим синдромом рахита является агрегированный индекс CAST, который помимо выявления всего спектра кариозных поражений (33,2 и 27,3 % в структуре индекса в постоянном прикусе у пациентов с гипофосфатемическим рахитом и гипофосфатазией соответственно) включает в себя данные о клинических проявлениях воспалительных процессов в периапикальных тканях (15,3% в структуре индекса в постоянном прикусе у пациентов с гипофосфатемическим рахитом) и преждевременно утраченных зубах (7,1% в структуре индекса в постоянном прикусе у пациентов с гипофосфатемическим рахитом и 51,7% во временном прикусе у пациентов с гипофосфатазией). Характерными стоматологическими проявлениями врожденных заболеваний с ведущим синдромом рахита являются пороки развития твердых тканей зубов: частота встречаемости различных форм гипоплазии эмали постоянных зубов у пациентов с гипофосфатемическим рахитом составила 14,3%, а у пациентов с гипофосфатазией - 40,0%.

2. У подростков с гипофосфатемическим рахитом выявлен значительно более высокий уровень нуждаемости в эндодонтическом лечении постоянных зубов (20,7%), чем в группе сравнения (1,4%). По данным клинического обследования установлена сильная прямая корреляционная связь между возрастом ребенка и тяжестью заболеваний пародонта в исследуемых группах (коэффициент корреляции 0,71). Общая патогенетическая (ферментозаместительная) терапия оказывает положительное влияние на состояние тканей пародонтального комплекса у пациентов с гипофосфатазией. Частота встречаемости зубочелюстных аномалий у пациентов с гипофосфатемическим рахитом и гипофосфатазией увеличивается с возрастом и составляет 23,7, 76,2, 88,9 % во временном, сменном и постоянном прикусе соответственно.

3. По данным конусно-лучевой компьютерной томографии периапикальные абсцессы у пациентов с гипофосфатемическим рахитом в области верхушек корней зубов с клинически интактной коронкой выявлены в группе детей от 6 до 12 лет в 66,7 %, а в группе детей от 12 до 18 лет в 83,3 % случаев, что существенно превышает частоту встречаемости выявленных клинических проявлений: 62,0% и 44,4% соответственно. Выявлено снижение минеральной плотности дентина постоянных первых моляров и верхних центральных резцов в группе детей с гипофосфатемическим рахитом на 23,0 и 22,8 % соответственно. У детей с гипофосфатемическим рахитом и гипофосфатазией отмечается снижение минеральной плотности альвеолярной кости на 66,1 и 52,8% соответственно ( $p < 0,05$ ).

4. По данным компьютерной микротомографии внутренняя структура дентина временных зубов пациентов с гипофосфатемическим рахитом имеет существенные отличия от структуры здорового дентина и включает в себя патологический слой интерглобулярного дентина. В образцах временных зубов пациентов с гипофосфатемическим рахитом, гипофосфатазией и из группы сравнения пористость околопульпарного дентина составила в среднем 36,3; 11,1 и 6,8 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Минеральная плотность дентина временных зубов у детей с гипофосфатемическим рахитом в среднем на 12,8% ниже, чем в зубах здоровых сверстников.

5. Разработанный индекс тяжести стоматологических проявлений при гипофосфатемическом рахите и гипофосфатазии положен в основу алгоритма стоматологической реабилитации детей с врожденными заболеваниями с ведущим синдромом рахита.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Стоматологическая реабилитация пациентов с врожденными заболеваниями с ведущим синдромом рахита должна базироваться на междисциплинарном подходе и включать взаимодействие врача-стоматолога детского, хирурга - стоматолога и врача-ортодонта.

Агрегированный индекс клинической оценки состояния зубов CAST рекомендуется для стоматологического обследования детей с гипофосфатемическим рахитом и гипофосфатазией, как наиболее полно отражающий стоматологические проявления этих заболеваний.

В связи с особенностями течения воспалительных процессов в периапикальных тканях у пациентов с гипофосфатемическим рахитом (частая бессимптомность течения и отсутствие клинических проявлений в полости рта) возрастает диагностическая ценность конусно-лучевой компьютерной томографии, как методики выбора рентгенологического обследования данных пациентов, позволяющей выявить очаги деструкции в челюстных костях на ранних стадиях развития.

Рекомендуется использовать возможности конусно-лучевой компьютерной томографии для измерения уровня альвеолярной кости с целью диагностики прогрессирующих заболеваний пародонта у детей с гипофосфатемическим рахитом и гипофосфатазией, а также проводить денситометрические измерения дентина и альвеолярной кости и учитывать снижение минеральной плотности этих тканей у пациентов с гипофосфатемическим рахитом и гипофосфатазией при планировании стоматологического лечения.

Разработанный на основе индекса тяжести стоматологических проявлений рахита алгоритм комплексного стоматологического обследования детей с гипофосфатемическим рахитом и гипофосфатазией рекомендуется к применению с целью получения всей необходимой информации для диагностики и планирования реабилитации пациентов:

- при значении индекса менее 15 баллов (легкая степень тяжести стоматологических проявлений) стоматологический осмотр проводится не менее 4-х раз в год, а рентгенологическое обследование не менее 1 раза в год;
- при значении индекса от 15 до 30 баллов (средняя степень тяжести стоматологических проявлений) стоматологический осмотр проводится не менее 6-х раз в год, а рентгенологическое обследование не менее 1 раза в год;

- при значении индекса более 30 баллов (тяжелая степень стоматологических проявлений) стоматологический осмотр проводится 8 раз в год, а рентгенологическое обследование не менее 2 раз в год.

#### Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Вислобокова, Е. В. Комплексное стоматологическое обследование и лечение пациента с гипофосфатемическим рахитом / Е. В. Вислобокова, Л. П. Кисельникова В. Ю. Воинова // Эндодонтия today. – 2018. – № 2. – С. 45-49.
2. Вислобокова, Е. В. Применение современных лучевых методов исследования для обоснования тактики лечения зубов у детей с гипофосфатемическим рахитом / Е. В. Вислобокова // Сборник тезисов конгресса Российского общества рентгенологов и радиологов. – 2018. – С. 31.
3. Вислобокова, Е. В. Стоматологические проявления гипофосфатазии у детей / Е. В. Вислобокова // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 291.
4. Вислобокова Е. В., Кисельникова Л. П., Лежнев Д. А. Использование метода конусно -лучевой компьютерной томографии для оценки минеральной плотности дентина и альвеолярной кости у подростков с гипофосфатемическим рахитом / Е. В. Вислобокова, Л.П. Кисельникова, Д. А. Лежнев // **Стоматология**.– 2019.–С. 80.
5. Вислобокова, Е. В. Использование конусно-лучевой компьютерной томографии для оценки минеральной плотности тканей дентина и альвеолярной кости у детей с гипофосфатемическим рахитом / Е. В. Вислобокова // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. – 2019. – Т. 64, № 4. – С. 340.
6. Вислобокова Е. В., Кисельникова Л. П., Лежнев Д. А. Свидетельство «Национального Реестра интеллектуальной собственности» № 314-578-308 о депонировании файла от 06.10.2020 «Протокол определения индекса тяжести стоматологических проявлений гипофосфатазии».
7. Вислобокова Е. В., Кисельникова Л. П., Лежнев Д. А. Свидетельство «Национального Реестра интеллектуальной собственности» № 197-354-811 о депонировании файла от 06.10.2020 «Протокол определения индекса тяжести стоматологических проявлений гипофосфатемического рахита».
8. Вислобокова Е. В., Кисельникова Л. П., Лежнев Д. А. Свидетельство «Национального Реестра интеллектуальной собственности» № 165-530-567 о

депонировании файла от 06.10.2020 «Протокол анализа данных конусно-лучевой компьютерной томографии пациентов с врожденными заболеваниями с ведущим синдромом рахита».

9. Кисельникова, Л. П. Стоматологические проблемы у детей с гипофосфатазией / Л. П. Кисельникова, Н. Ю., Калиниченко И. Ю., Кульгускин, Е. В. Вислобокова // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2016. – №3. – С. 57-59.

10. Кисельникова, Л. П. Стоматологические аспекты гипофосфатемического рахита. Клинические случаи / Л. П. Кисельникова, Д. А. Лежнев, Е. В. Вислобокова // **Клиническая стоматология**. – 2017. – № 2. – С.10-15.

11. Кисельникова, Л. П. Клиническое стоматологическое обследование и лечение пациентов с гипофосфатазией / Л. П. Кисельникова, Е. В. Вислобокова, В. Ю. Воинова // **Российская стоматология**. – 2018. – № 4. – С. 61-62.

12. Лежнев Д. А., Вислобокова Е. В., Кисельникова Л. П. Сравнительный анализ морфоструктурных характеристик временных зубов пациента с гипофосфатемическим рахитом на основе данных микротомографии / Д. А. Лежнев, Е. В. Вислобокова, Л. П. Кисельникова // **Радиология-Практика**. – 2020. – №1 (79). – С. 52-64.

13. Vislobokova, E. Dental findings and management of patients with hypophosphatemic rickets / E. Vislobokova, L. Kiselnikova, D. Lezhnev // International journal of paediatric dentistry. 26th Congress of the International Assotiation of Paediatric Dentistry, Chile. – 2017. – P. 34.

14. Vislobokova, E. L. «Evaluation of dentine mineral density and alveolar bone mineral density in XLHR- patients» / E. Vislobokova, L. Kiselnikova, D. Lezhnev // International journal of paediatric dentistry. 27th Congress of the International Assotiation of Paediatric Dentistry, Mexica. – 2019. – P. 34.

15. Vislobokova, E. Dental findings in patients with hypophosphatasia/ E. Vislobokova, L. Kiselnikova, V. Voinova // European archives of paediatric dentistry: official journal of the European academy of paediatric dentistry. –2019. – №20(2). – P. 152.

16. Kiselnikova, L. Dental manifestations of hypophosphatasia in children and the effects of enzyme replacement therapy on dental status: a series of clinical cases/ L. Kiselnikova, E. Vislobokova, V. Voinova // Clinical Case Reports. – 2020. – №8. – P. 911-918.



---

Подписано в печать: 16.12.2020  
Формат А5  
Бумага офсетная. Печать цифровая.  
Тираж 100 Экз.  
Заказ №21690  
Типография ООО "Цифровичок"  
117149, г. Москва, ул. Азовская, д. 13