

УДК 616.61-008.64: 616-091.817/814: 616-06

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Т.М. Рагимова, И.М. Миникеев, М.К. Агзаев, Д.М. Козолий, И.В. Майбородин

Методом световой микроскопии изучали структурную организацию десны пациентов с различной степенью хронической недостаточности функции почек. Было обнаружено, что у больных при азотемической ХПН в слизистой оболочке десны возрастает объемная плотность интерстициальных пространств и лимфатических сосудов. При терминальной недостаточности функции почек общая численность тканевых лейкоцитов уменьшается, но становится больше количество макрофагов и плазматических клеток. При ХПН II и III стадий атрофия эпителия десны встречается более чем в 2 раза чаще относительно здоровых обследованных. По мере прогрессирования ХПН резко увеличивается частота диагностирования гиперкератоза десны, на III стадии до 4 раз чаще, по сравнению с обследованными без патологии почек. Гиперплазия десен чаще встречается только при ХПН II стадии, далее прогрессирование склеротических процессов уменьшает встречаемость гиперразрастания десен.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность; десна; атрофия эпителия десны; гиперкератоз десны; гингивальная гиперплазия.

БӨЙРӨКТҮН ӨНӨКӨТ ООРУСУНУН ООРДУГУНА ЖАРАША ООЗ КӨНДӨЙҮНҮН БЫЛЖЫР КАБЫГЫНЫН МОРФОЛОГИЯЛЫК ӨЗГӨРҮҮЛӨРҮ

Жарык микроскопиясы ыкмасын колдонуу менен ар кандай деңгээлдеги бөйрөктүн өнөкөт оорусу менен ооруган бейтаптардын тиш этинин түзүмдүк курамы изилдөөгө алынды. Бөйрөктүн өнөкөт азотемикалык оорусу менен ооруган бейтаптардын ооз көңдөйүндө интерстициалдык мейкиндиктердин жана лимфа кан тамырларынын жыштыгынын көлөмү өскөндүгү байкалган. Бөйрөктүн терминалдык оорусунда теридеги лейкоциттердин жалпы саны азаят, бирок макрофагдар жана плазмалык клеткалар көбөйгөн. II жана III стадиядагы бөйрөктүн өнөкөт оорусунда тиш этинин клеткаларынын атрофиясы изилдөөгө алынган дени сак адамдарга караганда 2 эсе көп кездешет. Бөйрөктүн өнөкөт оорусунун күчөшү менен тиш этинин гиперкератозун аныктоо кескин жогорулайт, III стадияда бөйрөк оорусу менен оорубаган адамдарга караганда 4 эсе жогорулайт. Тиш этинин гиперплазия оорусу II стадиядагы бөйрөк оорусу менен ооругандарда көбүрөөк кездешет, андан ары склеротикалык процесстердин өрчүшүнө жараша тиш этинин гипер өсүшү азаят.

Түйүндүү сөздөр: бөйрөктүн өнөкөт оорусу; тиш эти; тиш этинин атрофиясы; тиш этинин гиперкератозу; гингивалдык гиперплазия.

MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE ORAL CAVITY MUCOSA DEPENDING ON SEVERITY OF THE CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY

T.M. Ragimova, I.M. Minikeev, M.K. Agzaev, D.M. Kozoly, I.V. Maiborodin

The structural organization of a patient's gingiva at various degree of a chronic renal insufficiency (CRI) was studied by method of a light microscopy. It was revealed that the density of interstitial spaces and lymphatic vessels increases in a gingival mucosa of a patients at azotemic CRI. At a terminal CRI the total number of tissue leukocytes decreases, but content of macrophages and plasmocytes increases. At CRI II and the III stages the atrophy of gingival epithelium of a meets more than twice more often, rather healthy surveyed. In process of CRI progressing the frequency of diagnosing of a gingival hyperkeratosis of a sharply increases, at the III stage is up to 4 times more often, in comparison of the surveyed without renal pathology. The gingival hyperplasia meets only at stage HPN II more often, further progressing of sclerous processes reduces occurrence of hyper growth of gums.

Keywords: chronic renal insufficiency; gingiva; gingival epithelium atrophy; gingival hyperkeratosis; gingival hyperplasia.

Введение. Совершенствование методов лечения хронической почечной недостаточности (ХПН) привело к увеличению продолжительности жизни и лучшему состоянию здоровья больных. Поэтому, как ожидается, стоматологи столкнутся с растущим числом пациентов с ХПН, нуждающихся в специализированной помощи. У 95,6 % пациентов, находящихся на диализе, и у 93,9 % – после трансплантации почки был обнаружен, по крайней мере, один патологический процесс в слизистой оболочке полости рта [1]. У 240 пациентов 51 ± 13 лет с терминальной стадией ХПН, наблюдающихся в амбулаторном гемодиализном центре г. Москвы, при обследовании полости рта выявлены высокая степень поражения зубов кариесом, воспаление пародонта, уменьшение скорости слюноотделения, сдвиги электролитного состава и активности ферментов в смешанной слюне [2].

Вместе с этим окончательно не определены основные морфологические различия состояния тканей полости рта между здоровым контингентом и пациентами с ХПН, также не исследована распространенность основных патологических процессов, которые могут быть найдены в десне при ХПН, и не оценена диагностическая ценность этих находок для выявления ХПН во время профилактических обследований. В связи с вышеизложенным была поставлена цель исследования – установить основные морфологические реакции слизистой оболочки полости рта при ХПН различной выраженности.

Материал и методика. Данную работу проводили с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности с учётом действующего законодательства РФ по защите персональных данных. Ткани десны изучали у 171 пациента с ХПН различных стадий. Больные были разделены на 3 группы, в зависимости от стадии ХПН (I, II и III). В качестве контроля была исследована десна 53 пациентов без патологии почек (относительно здоровых), обратившихся для профессиональной ультразвуковой чистки зубов. ХПН была подтверждена клиническими и биохимическими результатами обследования, на этих данных основано и распределение пациентов по стадиям болезни в соответствии с классификацией С.И. Рябова [3]. Диагноз был установлен на основании снижения функций почек не менее чем в течение 1 года.

У всех обследованных с их информированного письменного согласия производили биопсию десны из вершин десневых сосочков на уровне премоляров, объемом 1–1,5 мм³ [4]. Образцы десны фиксировали в 4%-ном растворе параформальдегида, обезживали в серии этанола возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали

в парафин. Срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином по Романовскому и Ван-Гизону, изучали на световом микроскопе «AxioImager M1» (Zeiss, Германия). Для исследования структурной организации десны проводили измерения изображений, полученных при помощи цифровой видеокамеры микроскопа, на экране компьютера с использованием программного обеспечения морфологического модуля Axiovision (Zeiss, Германия). При использовании объектива × 5 конечная площадь тестового прямоугольника была равна 5 600 000 мкм² (стороны 2800 × 2000 мкм). Статистическую обработку результатов проводили с помощью прикладной статистической программы MS Excel (Microsoft, USA), определяли среднее арифметическое и стандартное отклонение. Различия между средними считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение.

При изучении структурной организации десны пациентов при ХПН было обнаружено, что объемная плотность интерстициальных пространств при ХПН II стадии ($8,95 \pm 1,8$ % от площади среза) была больше в 2,1; 2,1 и 3 раза, соответственно, чем у здоровых и на фоне латентной и терминальной ХПН. Площадь лимфатических сосудов на срезе ткани только при ХПН II стадии ($7,32 \pm 1,94$ %) стала выше в 2,7 раза, относительно состояния у пациентов с терминальной ХПН.

При длительно протекающей ХПН нарастают нарушения водного и электролитного гомеостаза [5]. Увеличиваются как объем циркулирующей крови и лимфы, так и депонирование жидкости в тканях. По-видимому, при ХПН I стадии депонирование жидкости еще не такое выраженное или компенсированное, при ХПН II стадии происходит декомпенсация выделительной функции почек со значительным расширением сосудистого русла и межклеточных щелей, а при ХПН III стадии в результате склероза тканей объем компонентов сосудистого русла уменьшается, также сокращается на срезе площадь интерстициальных пространств.

Численная плотность всех лейкоцитов в слизистой оболочке полости рта только при ХПН II стадии была выше на 70,4 %, чем у пациентов с терминальной ХПН ($55,4 \pm 66,8$ клеток на 10^5 мкм² площади среза).

Процент макрофагов на фоне терминальной ХПН ($12,1 \pm 1,6$ % от общего числа клеток) был выше в 2,9; 2,9 раза и на 67,4 %, соответственно, по сравнению с состоянием у больных без патологии почек, а также с ХПН I и II стадиями.

Как уже было отмечено выше, ХПН сопровождается иммуносупрессией и нарушениями защитной функции эпителия, что приводит к попаданию

в ткани микроорганизмов и развитию воспаления [4]. Воспаление обуславливает миграцию лейкоцитов к антигенам (бактерии и собственные нежизнеспособные клетки и ткани) и изменение сосудистой проницаемости. По-видимому, именно вследствие этого в тканях слизистой оболочки ротовой полости пациентов с ХПН увеличивается количество как всех лейкоцитов, так и эритроцитов.

По мере возрастания тяжести ХПН прогрессируют иммуносупрессия [6] и процессы склеротической трансформации тканей, в том числе и оболочек сосудов, что приводит к затруднению миграции лейкоцитов из сосудов в ткани, и наоборот, к статистически достоверному падению численной плотности иммунокомпетентных клеток в тканях у больных с терминальной ХПН.

Относительное содержание плазматических клеток при ХПН II стадии ($4,54 \pm 0,873$ %) было выше в 2,9 и 3 раза, соответственно, чем у относительно здоровых и на фоне латентной ХПН. У пациентов с ХПН III стадии величина значения данного показателя ($4,67 \pm 0,979$ %) превосходила соответствующие в 3 и 3,1 раза у больных без патологии почек и при латентной ХПН. Численная плотность плазматических клеток только при ХПН II стадии была выше 3,9 раза, чем у пациентов с латентной ХПН.

В условиях подавленного иммунитета [6] в тканях становится меньше короткоживущих иммунокомпетентных клеток, но их функции, по крайней мере, частично могут компенсироваться макрофагами и плазматическими [3], содержание которых в десне резко возрастает при терминальной ХПН.

Процент клеточных элементов с явлениями деструкции при ХПН III стадии ($4,88 \pm 0,832$ %) был больше в 3,1 раза, по сравнению с относительно здоровыми пациентами и на фоне латентной ХПН. Такими клетками являются поврежденные, нежизнеспособные, разрушающиеся элементы. Наиболее вероятно, что клетками с признаками деструкции являются эпителиоциты и тканевые лейкоциты, в первую очередь, нейтрофилы.

Лейкоциты повреждаются в результате массивного фагоцитоза и воздействия бактериальных антигенов, а также тканевого детрита, формирующегося как при воздействии выделяемой слизистой оболочкой полости рта мочевины [7], так и в процессе склеротической трансформации.

Эпителиоциты выстилки ротовой полости могут приобретать такой вид также в результате как экскреции мочевины для компенсации ХПН [7], так и в результате концентрации бактерий [5].

У пациентов без патологии почек атрофия эпителия десны была обнаружена в 39,6 % случаев,

при ХПН I стадии – в 42,5 %, при II и III стадиях – в 82,1 и 88,1 % наблюдений, соответственно. Скорее всего, атрофия эпителия десны при ХПН связана с его повреждением при компенсаторной экскреции мочевины [7], проникновением микроорганизмов в ткани десны [5] и развитием в условиях иммуносупрессии [6] хронической воспалительной реакции, приводящей к склерозу как самой слизистой оболочки, так и проходящих в ней сосудов, что, в свою очередь, нарушает питание и оксигенацию тех же эпителиоцитов.

У относительно здоровых пациентов без патологии почек гиперкератоз десны был обнаружен в 22,6 % случаев, на фоне ХПН I; II и III стадии – в 28,8; 67,9 и 81 % наблюдений, соответственно. При ХПН идет компенсаторное выделение мочевины эпителием кожи и органов желудочно-кишечного тракта [7], в том числе и десны. Повышается концентрация мочевины в слюне [7]. Все это оказывает отрицательное влияние на сами эпителиоциты – часть из них постоянно погибает и слущивается. Для замены некротизированных клеточных элементов пролиферативно активные клетки базального слоя резко усиливают свою митотическую активность.

Продолжительное повышение уровня пролиферации на фоне воздействия повреждающих факторов приводит к нарушениям дифференцировки, созревания, ороговения и слущивания эпителиоцитов десны. Развиваются различные паракератозы, гиперкератозы и даже дискератозы и лейкоплакии [4].

Возможна и еще одна причина развития гиперкератоза при ХПН – это длительное раздражение эпителия мочевиной, содержание которой в слюне возрастает [7]. На фоне этого выработка слюны падает и ухудшается необходимое увлажнение эпителия полости рта, в том числе и десны [2]. В результате для компенсации раздражающего влияния мочевины, для защиты слизистой оболочки утолщаются наружные слои многослойного плоского эпителия за счет ороговевающего и рогового слоев и нарушается слущивание.

У относительно здоровых пациентов без патологии почек гингивальная гиперплазия была обнаружена в 5,7 % случаев, на фоне ХПН I; II и III стадий – в 5,5; 14,3 и 4,8 % наблюдений, соответственно. Видимо, при ХПН I стадии изменения условий функционирования тканей десны еще не сильно выражены, по сравнению с людьми без патологии почек. На фоне ХПН II стадии экскреция мочевины [7] и повышение ее концентрации в слюне [7] уже более значительны и длятся больший промежуток времени. На раздражение и повреждение вследствие влияния мочевины соединительно-тканная

основа десны отвечает гиперпластическими разрастаниями. При терминальной ХПН в тканях слизистой оболочки преобладают склеротические процессы, из-за которых все ее структуры замещаются плотной волокнистой соединительной тканью, соответственно уменьшается объем десны.

Выводы

У больных при азотемической ХПН в слизистой оболочке десны возрастает объемная плотность интерстициальных пространств и лимфатических сосудов. При терминальной недостаточности функции почек общая численность тканевых лейкоцитов уменьшается, но становится больше количество макрофагов и плазматических клеток.

При ХПН II и III стадий атрофия эпителия десны встречается более чем в 2 раза чаще относительно здоровых обследованных.

По мере прогрессирования ХПН резко увеличивается частота диагностирования гиперкератоза десны, на III стадии до 4 раз чаще, по сравнению обследованными без патологии почек.

Гиперплазия десен чаще встречается только при ХПН II стадии, далее прогрессирование склеротических процессов уменьшает встречаемость гиперразрастания десен.

Литература

1. Clinical oral findings in dialysis and kidney-transplant patients / A.J. Dirschnabel, S. Ade Martins, S.A. Dantas et al. // *Quintessence Int.* 2011. № 42 (2). P. 127–133.
2. Базилян Э.А. Основы формирования принципов стоматологической помощи пациентам, получающим гемодиализ / Э.А. Базилян, Д.Ю. Орехов, Т.П. Вавилова и др. // *Медицина критических состояний.* 2008. № 44 (4). С. 11–16.
3. Майбородин И.В. Особенности реакций лимфатических узлов на повреждение тканей региона лимфосбора у старых крыс / И.В. Майбородин, М.К. Агзаев, Т.М. Рагимова, В.И. Майбородина // *Успехи геронтологии.* 2016. № 29 (4). С. 548–554.
4. Миникеев И.М. Изменения слизистой оболочки полости рта и регионарных лимфатических узлов при хронической почечной недостаточности в эксперименте / И.М. Миникеев, И.В. Майбородин, С.А. Ким // *Вестник КPCY.* 2018. Т. 18. № 6. С. 188–191.
5. Fluid dynamics of gingiva and gingival health in children with end stage renal failure / E.E. Sakalioğlu, M. Lütfoğlu, O. Ozkaya et al. // *Arch. Oral Biol.* 2007. № 52 (12). P. 1194–1199.
6. Nairn J. Changes in leukocyte subsets: clinical implications for children with chronic renal failure / J. Nairn, G. Hodge, P. Henning // *Pediatr. Nephrol.* 2005. № 20 (2). P. 190–196.
7. Ulcerative uremic stomatitis associated with untreated chronic renal failure: report of a case and review of the literature / D.Z. Antoniadis, A.K. Markopoulos, D. Andreadis et al. // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2006. № 101 (5). P. 608–613.