

ХАРАКТЕРИСТИКА МЕСТНОГО ГОМЕОСТАЗА ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ПЕЧЕНИ

Короткова В. В.¹, Штурич И. П.², Коротков С. В.², Шевела Т. Л.¹, Руммо О. О.²

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Иммуносупрессивная терапия при трансплантации печени является фактором риска заболеваний полости рта. Целью исследования явилась оценка состояния гомеостаза полости рта пациентов после трансплантации печени на основании клинического осмотра, а также биохимических и биофизических параметров ротовой жидкости. Материалом для исследования послужили образцы ротовой жидкости пациентов после трансплантации печени. В ротовой жидкости были определены содержание ионов кальция, калия, натрия, хлора, рН, концентрация глюкозы, общего белка, активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы и альфа-амилазы, а также тип микрокристаллизации. Было установлено, что в послеоперационном периоде на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии изменяются химические и физические свойства ротовой жидкости, проявляющиеся изменением ее биохимического состава, а также нарушением процесса микрокристаллизации.

Ключевые слова: ротовая жидкость, трансплантация печени, биохимический анализ, микрокристаллизация.

Введение. Одной из наиболее актуальных проблем современной медицины является неуклонный рост острых и хронических заболеваний печени различной этиологии. Трансплантация печени в настоящее время

является наиболее эффективным методом лечения пациентов с терминальной стадией хронических диффузных заболеваний печени, а также с врожденными нарушениями метаболизма и опухолями печени. Начиная

с 2008 г., в Республике Беларусь успешно реализуется государственная программа по развитию трансплантации органов и тканей. Только за 2021 г. было выполнено 87 операций по трансплантации печени. Согласно данным международного регистра IRODaT Республика Беларусь входит в 20 лидирующих стран по количеству выполняемых трансплантаций печени на 1 млн человек [1]. Протоколы ведения пациентов после трансплантации органов предусматривают проведение иммуносупрессивной терапии. Современные иммуносупрессанты обеспечивают хорошую выживаемость трансплантатов и пациентов после трансплантации печени. Однако длительная иммуносупрессивная терапия сопряжена с развитием ряда побочных эффектов, наиболее частыми из которых являются нефротоксичность базовых иммуносупрессантов, метаболический синдром, повышение риска развития инфекционных и онкологических заболеваний. Кроме того, в научных публикациях отмечено влияние иммуносупрессивной терапии на состояние тканей и органов полости рта. У данной категории пациентов при интраоральном осмотре были выявлены гингивит (60,5 %), рецессия десны (58,0 %), периодонтит (55,3 %), макроглоссия (15,8 %), атрофия нитевидных сосочков языка (13,2 %). Пациенты предъявляли жалобы на ксеростомию (68,4 %), галитоз (23,7 %), кровоточивость десны (18,4 %) и дисгевзию (18,4 %) [2].

Гомеостаз органов и тканей полости рта обеспечивается благодаря ротовой жидкости. Ротовая жидкость представляет собой уникальную биологическую среду, состоящую на 98,5–99,5 % из воды и на 0,5–1,5 % сухого остатка. Органические компоненты ротовой жидкости образованы широким спектром белков, пептидов, нуклеиновых кислот, гормонов и витаминов. Неорганические компоненты в свою очередь представлены макро- и микроэлементами. Преимущества ротовой жидкости как материала с уникальными свойствами и диагностическими возможностями были отмечены еще в 60-х гг. прошлого столетия, где ее использовали в качестве инструмента для скрининга муковисцидоза. В дальнейшем внимание исследователей к ротовой жидкости только возрастало, и уже в 2008 г. был предложен термин «саливаомика», который объединил знания о различных компонентах ротовой жидкости,

включая геном, эпигеном, транскриптом, протеом, метаболом и микробиом [3].

Достоинства ротовой жидкости как диагностической среды обусловлены ее доступностью, неинвазивностью получения, возможностью многократного динамического исследования.

У пациентов, перенесших трансплантацию печени, отмечалась корреляция концентраций мочевой кислоты и щелочной фосфатазы между образцами ротовой жидкости и крови. Средний уровень ионов натрия в ротовой жидкости был значительно ниже, а средний уровень калия значительно выше у реципиентов трансплантата по сравнению со здоровыми субъектами [4].

Несмотря на то, что клинические проявления патологических состояний полости рта у реципиентов трансплантата печени достаточно широко описаны в литературе, в настоящее время существуют лишь единичные публикации, в которых сообщается об изменении свойств ротовой жидкости у таких пациентов. Отсутствуют данные о возможности использования ротовой жидкости для прогнозирования течения и при планировании лечения стоматологической патологии. Не разработан комплексный подход стоматологической реабилитации данной категории пациентов. В этой связи актуальность настоящего исследования не вызывает сомнений и является основанием для формирования цели исследования.

Цель работы — оценка состояния местного гомеостаза полости рта пациентов после трансплантации печени на основании клинического осмотра и объективных параметров ротовой жидкости.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 48 пациентов, которым была проведена ортотопическая трансплантация печени в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии». Всеми пациентами было подписано информированное согласие на публикацию данных, полученных в результате исследования.

В выборке преобладали мужчины — 29 пациентов, что составило 60,4 % от общего количества. Средний возраст пациентов в выборке составил 47,6 лет, при этом минимальный возраст — 19 лет, максимальный — 74 года. Распределение пациентов по этиологии терминальной печеночной недостаточности представлено в таблице 1.

Таблица 1 — Распределение пациентов по этиологии терминальной печеночной недостаточности

Этиология	Количество пациентов, <i>n</i>
Первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит	6
Алиментарно-токсический цирроз печени	4
Болезнь Вильсона – Коновалова	3
Криптогенный цирроз печени	7
Цирроз печени вирусной В-этиологии	11
Цирроз печени вирусной С-этиологии	12
Фульминантная печеночная недостаточность	1
Смешанная этиология	4

Оценка состояния полости рта была осуществлена на основании опроса пациентов, а также данных клинического осмотра с помощью стоматологического зонда и зеркала.

Для исследования комплекса объективных показателей ротовой жидкости до процедуры сбора пациентам был ограничен прием пищи, употребление жевательной резинки, курение, чистка зубов, полоскание полости рта, обильное питье. Ротовую жидкость собирали натошак в количестве не менее 2,0 мл путем сплевывания ее в стеклянные пробирки. Далее образцы ротовой жидкости центрифугировали со скоростью 3000 об/мин и замораживали при температуре -20°C . Перед исследованием размораживали при комнатной температуре и доставляли в клинко-диагностическую лабораторию ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии». В клинко-диагностической лаборатории были определены следующие показатели: pH, концентрация ионов кальция, калия, натрия и хлора. Контрольную группу составили 20 пациентов без наличия соматической патологии, обратившиеся в УЗ «14-я центральная районная поликлиника Партизанского района» г. Минска. Исследование проводилось с помощью анализатора кислотно-основного состояния крови.

Кроме того, для пациентов, перенесших трансплантацию печени, в ротовой жидко-

сти был определен ряд биохимических показателей: концентрация глюкозы, общего белка, активности ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и альфа-амилазы.

Показатель микрокристаллизации определяли по методике, предложенной П. А. Леусом [5]. На предметное стекло наносили каплю ротовой жидкости с помощью пипетки и высушивали при комнатной температуре. Далее препараты рассматривали под световым микроскопом при увеличении $\times 40$, фотографировали кристаллы, устанавливали тип микрокристаллизации ротовой жидкости, оценивали центральную и периферическую зоны фации ротовой жидкости, форму и строение кристаллов.

Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения Statistica 10.0. Описание выборки производили путем вычисления медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го процентилей [LQ; UQ]. Сравнение количественных данных в группах проводилось с применением *U*-критерия Манна – Уитни. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Структура жалоб стоматологического характера пациентов, перенесших операцию трансплантации печени, представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Структура стоматологических жалоб пациентов после трансплантации печени

Жалоба	Количество пациентов	
	<i>n</i>	%
Кровоточивость десен при чистке зубов	14	29,2
Сухость полости рта	7	14,6
Изменение вкуса	1	2,1

Окончание табл. 2

Жалоба	Количество пациентов	
	<i>n</i>	%
Болезненность зубов	3	6,3
Подвижность зубов	6	12,5
Неприятный запах в полости рта	4	8,3
Жалоб нет	13	27,1

Наиболее распространенной жалобой пациентов, перенесших операцию трансплантации печени, явилась кровоточивость десен при чистке зубов, ее отметили 14 пациентов, что составило 29,2 % всей выборки. Не предъявили никаких жалоб стоматологического характера 13 пациентов, что в свою очередь составило 27,1 % всей выборки.

Результаты объективного стоматологического осмотра полости рта реципиентов печеночного трансплантата представлены в таблице 3.

Результаты объективного стоматологического осмотра полости рта реципиентов печеночного трансплантата представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Нуждаемость реципиентов печеночного трансплантата в стоматологической помощи

Вид помощи	Стоматологическое мероприятие	Количество пациентов, <i>n</i>	Доля, %
Терапевтическая	Профессиональная гигиена полости рта	48	100,0
	Лечение кариеса зубов и его осложнений	18	37,5
	Лечение некариозных поражений	3	6,3
	Лечение заболеваний периодонта	26	54,2
Ортопедическая	Лечение заболеваний слизистой оболочки полости рта	3	6,3
	Ортопедическое лечение	36	75,0
Хирургическая	Удаление зубов	12	25,0
	Кюретаж, лоскутные операции	4	8,3
Всего	Стоматологическое лечение	48	100,0

Таким образом, 100 % пациентов, включенных в исследование, имели патологию полости рта.

Результаты исследования кислотно-основного состояния ротовой жидкости представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Сравнение показателей кислотно-основного состояния ротовой жидкости

Параметр	Группа исследования (<i>n</i> = 48) Me [Q1–Q3]	Группа контроля (<i>n</i> = 20) Me [Q1–Q3]	<i>U</i> -критерий Манна – Уитни
Ca ²⁺ (мМоль/л)	0,725 [0,508–0,975]	1,18 [0,646–1,803]	0,03
pH (ед.)	6,55 [5,9–7,2]	7,14 [6,72–7,44]	0,04
K ⁺ (мМоль/л)	21,1 [17,5–25,6]	22,38 [18,8–25,3]	0,11
Cl ⁻ (мМоль/л)	46,75 [18,9–76,1]	45,8 [22,95–66,8]	0,25
Na ⁺ (мМоль/л)	6,92 [5,64–9,79]	7,24 [5,75–9,68]	0,33

В результате исследования была отмечена тенденция к изменению водородного показателя ротовой жидкости в кислую сторону пациентов после трансплантации печени по сравнению с группой контроля ($p \leq 0,05$).

достоверно более низкие значения для группы исследования ($p \leq 0,05$), что свидетельствует о нарушении проницаемости гематосаливарного барьера для кальция у пациентов группы исследования.

Нарастание ацидоза ротовой жидкости способствует утрате ее реминерализующих свойств. Концентрация ионов кальция имела

Результаты исследования биохимического состава ротовой жидкости пациентов, перенесших трансплантацию печени, представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Биохимические показатели плазмы крови и ротовой жидкости пациентов после трансплантации печени

Показатель	Плазма крови Ме [Q1–Q3]	Ротовая жидкость Ме [Q1–Q3]
Глюкоза, ммоль/л	5,35 [3,98–13,44]	0,14 [0–0,59]
АЛТ, Е/л	24 [14–165]	42,5 [0,9–169]
АСТ, Е/л	28 [14–56]	96 [9,3–228,2]
ЛДГ, Е/л	–	205,9 [16,1–2362]
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	90 [44–738]	20 [0–88]
Альфа-амилаза, Е/л	62 [23–114]	418,4 [240,3–3183,2]
Общий белок, г/л	74 [57,8–82,4]	1,7 [0,3–5,5]

У реципиентов трансплантата печени была выявлена высокая активность ферментов АСТ, АЛТ, ЛДГ и альфа-амилазы в ротовой жидкости.

Изменение электролитного состава ротовой жидкости является индикатором протекающих в организме дестабилизационных процессов, что отражается в нарушении процесса микрокристаллизации: деструкции кристаллического рисунка, появлении фаций патологического типа [6].

Доступность, неинвазивность метода кристаллографии позволяет использовать его в качестве скринингового теста экспресс-диагностики реминерализующего потенциала ротовой жидкости, а также эффективности реабилитационных мероприятий [7].

Нами был исследован показатель микрокристаллизации ротовой жидкости пациентов после трансплантации печени, а также у соматически здоровых лиц. Полученные результаты свидетельствовали о наличии всех трех типов микрокристаллизации у обследуемых пациентов (рисунок 1).

Распределение типов микрокристаллизации ротовой жидкости представлено в таблице 6.

Таблица 6 — Распределение типов микрокристаллизации ротовой жидкости, %

Группа	I тип	II тип	III тип
Исследования	10	65	25
Контрольная	65	35	5

Для большинства пациентов без соматической патологии (65 %) был установлен I тип микрокристаллизации ротовой жидкости. По всему полю зрения морфологическая структура кристаллов имеет четко выраженную структуру, с характерными элементами в центре и по периферии. В цен-

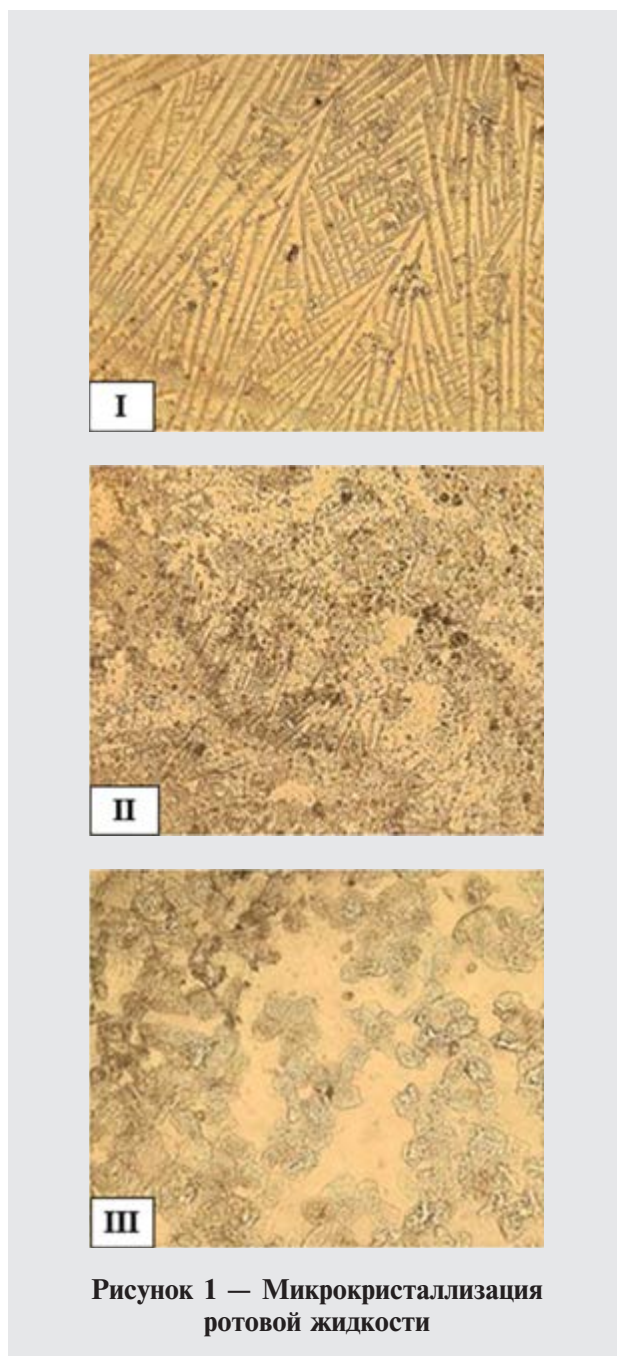
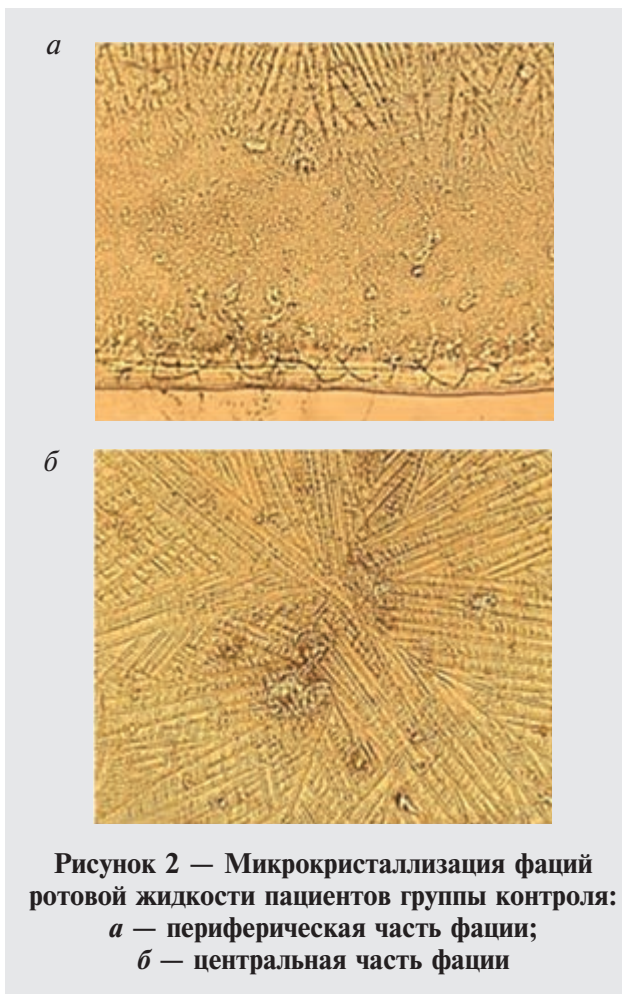


Рисунок 1 — Микрокристаллизация ротовой жидкости



тральной зоне фации кристаллические структуры были распределены равномерно, упорядоченно, отмечалась ориентация кристаллов под острым углом друг другу. Многочисленные дочерние ответвления первого, второго и третьего порядков отходили от центральной оси кристаллов. Периферическая структура фации ротовой жидкости имела отличную от центральной зоны структуру. Здесь отсутствовали мечевидные элементы, а кристаллическая решетка имела мелкоячеистое строение. На границе фации были отмечены характерные аркадные трещины (рисунок 2).

Таким образом, у пациентов без соматической патологии морфологическая структура фаций ротовой жидкости продемонстрировала высокую организованность, что является отражением оптимальных физико-химических свойств ротовой жидкости.

Для большинства пациентов после трансплантации печени (65 %) основным явился II тип микрокристаллизации ротовой жидкости. Было отмечено уменьшение количества структурных элементов в центральной зоне фаций; отсутствовал характерный мечевидный рисунок, ответвления второго и третьего порядков; увеличилась доля темных включений. Кристаллический рисунок периферической зоны приобрел беспорядочный характер (рисунок 3).

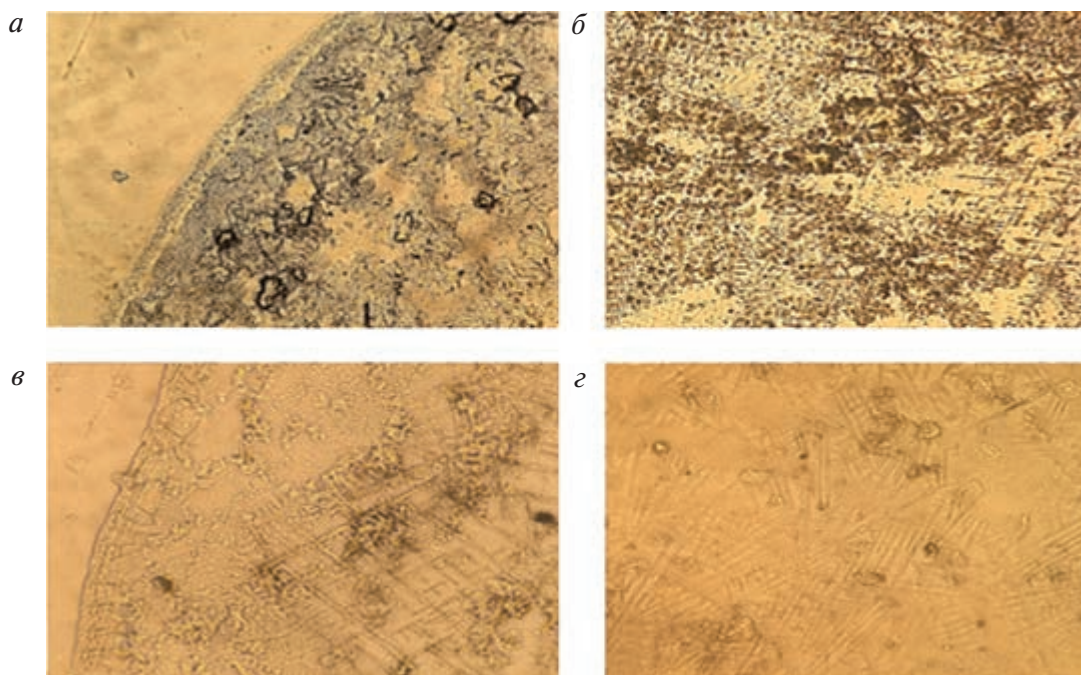


Рисунок 3 — Микрокристаллизация фаций ротовой жидкости пациентов группы исследования:
а, в — периферическая часть фации; *б, г* — центральная часть фации

Для фаций ротовой жидкости пациентов после трансплантации печени характерны деструктуризация кристаллов и угнетение очагов кристаллизации, что является отражением нарушения минерализующих свойств ротовой жидкости, а также изменением ее электролитного состава.

Заключение. Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что в

постоперационном периоде на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии возникают изменения химических и физических свойств ротовой жидкости, проявляющиеся изменением ее электролитного, биохимического состава, а также нарушением процесса микрокристаллизации.

Список цитированных источников

1. IRODaT [Electronic resource]: International Registry in Organ Donation and Transplantation. — Mode of access: <http://irodat.org>. — Date of access: 20.03.2023.
2. Frequency of pathologic changes in the oral cavity in patients subjected to long-term pharmacologic immunosuppressive therapy after kidney, liver, and hematopoietic cell transplantation / M. Osiak [et al.] // *Transplant. Proc.* — 2018. — Vol. 50, № 7. — P. 2176–2178.
3. The emerging landscape of salivary diagnostics / Y. Zhang [et al.] // *OHDM.* — 2014. — № 13. — P. 200–210.
4. Saliva in the diagnosis of diseases / Ch. Zhang [et al.] // *Int. J. Oral Sci.* — 2016. — Vol. 8, № 3. — P. 133–137.
5. Леус, П. А. Профилактическая коммунальная стоматология / П. А. Леус. — М. : Мед. книга, 2008. — 444 с.
6. Бузоверя, М. Э. Количественная оценка микроструктурной неоднородности фаций биожидкостей / М. Э. Бузоверя, Ю. П. Щербак, И. В. Шишпор // *Журнал технической физики.* — 2014. — Т. 84, № 10. — С. 133–138.
7. Иорданишвили, А. К. Ротовая жидкость взрослого человека: возрастные особенности физико-химических свойств и микрокристаллизации / А. К. Иорданишвили // *Успехи геронтологии.* — 2019. — Т. 32, № 3. — С. 477–482.

Characteristics of local oral homeostasis in liver transplant patients

Karatkova V. V.¹, Shturich I. P.², Korotkov S. V.², Shevela T. L.¹, Rummo O. O.²

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

²Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus

Immunosuppressive therapy is the prevention of graft rejection in the postoperative period and, unfortunately, is a risk factor for oral diseases. The aim of the study was to assess the state of homeostasis of the oral cavity of patients after liver transplantation. The material for the study was samples of the oral fluid of patients after liver transplantation. The content of calcium, potassium, sodium, chlorine ions, pH, concentration of glucose, total protein, activity of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase, alkaline phosphatase and alpha-amylase, type of microcrystallization were determined. It was found that in the postoperative period changes in the chemical and physical properties of the oral fluid occur.

Keywords: oral fluid, liver transplantation, biochemical analysis, microcrystallization.

Поступила 20.06.2023