ГИНГИВАЛНО ЗДРАВЕ НА ДЕЦА СЪС СМЕСЕНО И ПОСТОЯННО СЪЗЪБИЕ С ДИАГНОСТИЦИРАН ПИЕЛОНЕФРИТ

Сирма Ангелова

Катедра по детска дентална медицина, Факултет по дентална медицина,
Медицински университет - Варна

GINGIVAL HEALTH IN CHILDREN WITH MIXED AND PERMANENT DENTITION WITH DIAGNOSED PYELONEPHRITIS

Sirma Angelova

Department of Pediatric Dental Medicine, Faculty of Dental Medicine,
Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Въведение: Хоспитализираните по повод констатирана инфекция на пикочните пътища съставляват 4.6 до 10% от общия брой деца на болнично лечение. Интересът към бързите и минимално инвазивни диагностични тестове експоненциално нараства през последното десетилетие, което доведе до задълбочено проучване на слюнката в качеството ѝ на биологичен материал за клинична диагностика. Детерминирането на степента на гингивално възпаление посредством количествена верификация на белите кръвни клетки в слюнката е в положителна корелация с данните, получени при приложение на конвенционалните параметри за отчитане на пародонталния статус. Посредством скринингово изследване се утвърждава показателят кръв в слюнката като сигнификантен фактор за инфламаторен процес, поразяващ венечната тъкан.

Цел: Целта на проучването е изследване, анализиране и оценяване на гингивалното здраве на деца със смесено и постоянно съзъбие с диагностициран пиелонефрит в съпоставка с деца без общи заболявания.

Материал и метод: Участниците в проучването се разделят на две основни групи - деца с пиелонефрит и клинично здрави контроли. Двете групи включват по две подгрупи на базата на типа съзъбие. Приложена е комбинация от методи - клинични, параклинични, статистически.

Заключение: Сред болните от пиелонефрит маркерът кръв в слюнката има отношение към степента на гингивално възпаление. Верифицирана

ABSTRACT

Introduction: The share of hospitalizations of children with diagnosed urinary tract infections amounts to 4.6% to 10% of all hospitalized children. The interest towards fast and minimally invasive diagnostic tests has been exponentially increasing during the last decade. Saliva has been implemented as a biological medium for multi-aspect diagnostic investigations. The determination of the degree of gingival inflammation based on quantitative verification of salivary white blood cells correlates positively to data obtained by application of conventional parameters for evaluation of the periodontal status. The indicator of salivary blood has been investigated as a significant factor for the assessment of the inflammatory process of gingival tissue.

Aim: The aim of the study is related to exploration, analysis and assessment of gingival health of children with mixed and permanent dentition with diagnosed pyelonephritis in comparison to children without common health disorders.

Materials and Methods: The participants in the study are divided into two main groups - children with pyelonephritis and healthy controls. Each of the 2 groups includes two subgroups based on the type of dentition. A combination of methods has been implemented - clinical, paraclinical, and statistical methods.

Conclusion: Among children suffering from pyelonephritis, the indicator of salivary blood is associated with the degree of gingival inflammation. The significance of the PLI and GI indicators in their role as predictors of destructive inflammatory processes of the gingival tissue is verified. The concentration of salivary leucocytes correlates to the intensity and activity of gingival inflammatory disorders.

е значимостта на индикаторите PLI и GI в качеството им на предиктори за деструктивния процес на възпаление на венечните тъкани. Концентрацията на левкоцити в слюнката се асоциира с интензитета и активността на гингивалните възпалителни заболявания.

Ключови думи: пиелонефрит, гингивално здраве, деца, смесено и постоянно съзъбие

Keywords: pyelonephritis, gingival health, children, mixed and permanent dentition

ВЪВЕДЕНИЕ

Хоспитализираните по повод констатирана инфекция на пикочните пътища съставляват 4.6 до 10% от общия брой деца на болнично лечение. При 5 до 10% от децата след прекарана фебрилна инфекция на пикочните пътища в кърмаческа възраст се образуват бъбречни цикатрикси. Тези патоморфологични субстрати в бъбречния паренхим водят до артериална хипертония и са предразполагащ фактор за отключване и прогресия на бъбречна недостатъчност (1). При температурни състояния и белези на анемия с неуточнен произход през ранната детска възраст винаги трябва да се мисли за пиелонефрит. Бактериалните инфекции на пикочните пътища са втори по честота след инфекциите на горните дихателни пътища в детска възраст. Инфекциите на пикочните пътища представляват възпалителни процеси, локализирани между уретрата и бъбречния паренхим, със задължително диагностициран симптом бактериурия. Срещат се в различните възрастови периоди, включително и през кърмаческата и ранната детска възраст, често вследствие на рефлукс на урината. Констатира се определена сезонност - зима-пролет, превалираща в ранна училищна възраст (7-12 години), по-често при момчета, спорадично, а в някои случаи с епидемичен ход на разпространение (2). В предучилищна и училищна възраст се наблюдават белези на интоксикация, висока температура, придружена с разтрисане, бледост, болка или тежест в лумбалната област, микционно-дизурични смущения,

вторична енуреза (3). При диагностициран симптоматичен пиелонефрит се налага незабавно парентерално антибиотично лечение по антибиограма. В случаи на липсваща манифестна симптоматика могат да се използват комбинираните препарати от Trimethoprim- Sulfamethoxazole (Biseptol, Trimezol). Най-често прилаганите антибиотици са от групата на аминогликозидите - Amicacin, Gentamycin; цефалоспоринови от втора и трета генерация - Claforan, Rocerphin, Fortum; полусинтетични пеницилини - Piperacillin, особено ефективен при псевдомонасни инфекции. Продължителността на антибиотичното лечение е средно 10-14 дни. Състоянието уросепсис налага необходимостта от приложение на двойна антибиотична терапия (4,5).

В съпоставка с двете най-широко използвани телесни течности в лабораторни условия, а именно кръвта и урината, слюнката се характеризира с някои предимства в диагностичен порядък. Интересът към бързите и минимално инвазивни диагностични тестове експоненциално нараства през последното десетилетие, което доведе до задълбочено проучване на слюнката в качеството ѝ на биологичен материал за клинична диагностика (6,7,8). Събирането на слюнка е лесна и неинвазивна процедура, предхожда се от относително прости инструкции, като слюнката се отличава с по-ниско протеинно съдържание, по-опростен и по-слабо вариращ състав, в сравнение със серума (9,10). Слюнчестата ДНК рутинно се прилага в много клинични лаборатории с цел оценка на гене-

тичната предразположеност на индивида към определени заболявания. Базираните на слюнка тестове успешно се прилагат за идентифициране на HIV инфекция (11), проследяване хода на бъбречни заболявания (12), превенция на кардиометаболитен риск (13), детектиране и количествено определяне на вирусни нуклеинови киселини, съдебномедицински проучвания (14), дентални изследвания (15,16), както и при мониторинг на лекарствена злоупотреба (17). Според някои проучвания слюнката може да се изследва като индикатор за физическата активност на индивида, в тестове за издръжливост (10,17) и психологически стрес (18).

Детерминирането на степента на гингивално възпаление посредством количествена верификация на белите кръвни клетки в слюнката е в положителна корелация с данните, получени при приложение на конвенционалните параметри - инструмент за отчитане на пародонталния статус. Паралелно с регистриране и анализиране въздействието на локални фактори в устната кухина при конкретни клинични условия (19,20,21), оценяването на гингивалния статус се оптимизира чрез отчитането на индивидуални характеристики на системно ниво с рефлексия върху динамиката на параметри в слюнката. Тази алтернатива в диагностичен порядък носи характеристиките на стандартен метод за клинична оценка, избягвайки проблеми от субективно естество. Методиката осигурява надеждни механизми за рутинен контрол и управление на пародонталните заболявания, особено сред лицата с влошен общ соматичен статус (22). Посредством скринингово изследване се утвърждава показателят кръв в слюнката като сигнификантен фактор за инфламаторен процес, поразяващ венечната тъкан (23).

ЦЕЛ

Изследване, анализиране и оценяване на гингивалното здраве на деца със смесено и постоянно съзъбие с диагностициран пиелонефрит в съпоставка с деца без общи заболявания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Участниците в проучването се разделят на две основни групи. Групата от пациенти с диагностициран пиелонефрит включва две подгрупи на базата на типа съзъбие. Децата със смесено съзъбие, респ. на възраст между 6 и 12 години, страдащи от пиелонефрит, са 48 на брой. Броят на пациентите на възраст между 13 и 18 години, които се характеризират със стабилно постоянно съзъбие, възлиза на 17. Всички тези пациенти с установено заболяване по хода на отделителната система са хоспитализирани в Клиниката по педиатрия към Университетска болница „Света Марина“, гр. Варна. Другата група от клинично здрави участници е представлявана от 23 деца със смесено съзъбие и 4 деца с постоянно съзъбие. Декларация за информирано съгласие относно участието в изследването е подписана от родител или настойник на всяко едно от децата-участници. С оглед изпълнение на детерминираната цел е приложена комбинация от методи, а именно клинични, параклинични, статистически методи.

Посредством гингивалния индекс GI Lőe-Silness потвърждаваме или отхвърляме суспекции за гингивално възпаление. С цифри от 1 до 3 регистрираме степен на гингивално възпаление по вестибуларните, палатиналните (респ. лингвалните), медиалните и дисталните повърхности на следните репрезентативни зъби: 16, 22, 24, 36, 42 и 44. Цифрата 0 съответства на здрава гингива, без белези на едем и кървене. Цифрата 1 отговаря на лека степен на гингивално възпаление - клинично манифестирано с лек едем, без кървене. Цифрата 2 кореспондира с умерено ниво на гингивално възпаление - едематозно променена маргинална гингива и интердентални папили, провокирано кървене (при сондиране). С цифрата 3 отбелязваме тежка форма на гингивално възпаление, характеризираща се с патоморфологичен субстрат, интерстициален оток в зоната на маргиналната гингива и интерденталните папили и спонтанно кървене. Сборът от цифрите разде-

ляме на общия брой изследвани зъбни повърхности, 24, и получаваме осреднена индивидуална стойност на гингивалния индекс за всяко от изследваните лица. Въз основа на плаковия индекс PLI Silness-Löe добиваме представа за нивото на акумулирана плака по зъбните повърхности в качеството на есенциален фактор за отключването и прогресията на плак-индуцирано гингивално заболяване. Чрез остъртгващи движения с пародонтална сонда (която е с атравматичен заоблен връх) с цифрите от 0 до 3 отчитаме количеството плака по вестибуларните, палатиналните (респ. лингвалните), медиалните и дисталните повърхности на следните репрезентативни зъби: 16, 22, 24, 36, 42 и 44. С цифрата 0 отбелязваме липса на плака по съответната зъбна повърхност. Цифрата 1 отговаря на малко количество плака, видима на върха на сондата. Цифрата 2 съответства на умерено количество плака, видима с просто око върху съответния гингивален участък. Еквивалент на обилно количество плака, която запълва нишата образувана между гингивалната граница и повърхността на зъба, е цифрата 3. Сборът от цифрите, илюстриращи нивото на зъбната плака по упоменатите повърхности на рамфърдовите зъби при всеки от участниците в изследването, разделяме на общия брой отчетени зъбни повърхности при същия (общо 24), като получаваме осреднена индивидуална стойност на плаковия индекс. Индексът на G. Delanghe et al. е приложим за изследване степента на плаконатрупване по дорзалната повърхност на езика. Използва се скала с цифрова индикация от 0 до 3. На цифрата нула съответства липсата на плака. С цифрата 1 се индицира депозиране на плака в предната 1/3 от дорзалната повърхност на езика. Цифрата 2 съответства на акумулация на плака от 1/3 до 2/3 от дорзалната повърхност на езика. С цифрата 3 се регистрира депозиране на плака по повече от 2/3 от дорзалната повърхност на езика.

Приложен е колориметричен метод за изследване на параметри в слюнката. Използват се т.нар. сухи тестове за отчитане на следните показатели: левкоци-

ти, кръв. Взема се индивидуална проба от нестимулирана смесена слюнка. Съпоставят се получените резултати при децата с пиелонефрит, с тези сред децата без общи заболявания.

РЕЗУЛТАТИ

Минимална стойност на индекса $PLI=0.32$ се констатира сред 2.08% от децата с диагностициран пиелонефрит на възраст от 6 до 12 год. Същият е процентният дял и на максимално отчетената стойност $PLI=2.09$. При доминиращия сегмент от пациентите в тази група, а именно 10.44% от всички страдащи от пиелонефрит на възраст между 6 и 12 години, $PLI=1.77$. Минимална отчетена стойност на индекса $PLI=0.14$ се констатира сред 4.34% от клинично здравите деца във възрастовата група от 6 до 12 години. Процентният дял на регистрираната максимална стойност $PLI=2.14$ възлиза на 4.35%. Сред 8.70% от тези деца, $PLI=1.27$. Същият е процентният дял и на децата с $PLI=1.59$ и $PLI=2.00$. Минимална стойност на индекса $GI=0.00$ е регистрирана сред 12.50%, от децата с пиелонефрит на възраст от 6 до 12 год. Процентният дял на максимално отчетената стойност $GI=2.00$ възлиза на 2.08%. При доминиращия сегмент от пациентите в тази група, а именно 8.35% от всички страдащи от пиелонефрит на възраст между 6 и 12 години, $GI=1.55$. Минимална стойност на индекса $GI=0.00$ е регистрирана сред 13.04% от клинично здравите деца във възрастовата група от 6 до 12 години. Процентният дял на максимално отчетената стойност $GI=1.68$ възлиза на 4.35%. Сред доминираща част от 17.39% от лицата в групата $GI=1.18$. Минимална стойност на индикатора по G. Delanghe et al., 0, е регистрирана сред 10.42% от всички пациенти във възрастовия диапазон от 6 до 12 години, страдащи от пиелонефрит. Максимална стойност на индекса, 3, е налице при 14.58% от всички участници. Междинните стойности 1 и 2 са регистрирани всяко сред 37.50% от децата в групата. Минималната отчетена стойност на индекса на G. Delanghe et al. сред клинично здрави деца във възрастовата

група от 6 до 12 години е 0 и е констатирана сред 21.74% от всички лица в групата. Максималната стойност на индекса, 3, е налице при 13.04% от всички участници в тази група. Доминиращият сегмент от 39.13% от здравите деца е със стойност на индекса 2.

Негативен резултат за кръв в слюнката е отчетен сред 20.84% от пациентите, страдащи от пиелонефрит във възрастовия диапазон от 6 до 12 години. Най-високата регистрирана стойност, 250 RBC/ μ L, е валидна за 16.67% от участниците в групата. Без данни за кръв в слюнката са 34.78% от децата без общи заболявания във възрастовия диапазон между 6 и 12 години. Близък е делът на представителите на тази група, 39.13%, с концентрация на кръв в слюнката 50 RBC/ μ L. Най-малко е съдържанието на кръв в слюнката, а именно 10 RBC/ μ L, при 26.09% от изследваните в групата. Сред 12.50 % от децата с пиелонефрит във възрастовата група от 6 до 12 години не се констатира наличие на левкоцити в слюнката. При 8.33% от изследваните в групата е отчетена най-високата концентрация на левкоцити в слюнката, а именно 75-500 WBC/ μ L. Най-голям е делът, 29.18% , на участниците с количество на бели кръвни клетки в слюнката в диапазона 25-75 WBC/ μ L. Без данни за левкоцити в слюнката са 30.43% от здравите деца на възраст между 6 и 12 години. Същият е процентният дял на изследваните в групата лица с отчетена концентрация на левкоцити в слюнката 25 WBC/ μ L. Сред доминираща част от участниците, 34.78% от всички деца в групата, е установена концентрация на левкоцити в слюнката 75-100 WBC/ μ L.

Минимална стойност на индекса $PLI=1.00$ се констатира сред 5.88% от децата с диагностициран пиелонефрит на възраст от 13 до 18 год. Същият е процентният дял и на максимално отчетената стойност $PLI=2.36$. При доминиращия сегмент от пациентите в тази група, а именно 17.66% от всички страдащи от пиелонефрит на възраст между 13 и 18 години, $PLI=1.36$. Минимална отчетена стойност на индекса $PLI=0.59$ се констатира сред 25.00% от кли-

нично здравите деца във възрастова група от 13 до 18 години. Същият е процентният дял и на регистрираната максимална стойност $PLI=2.14$. Минимална стойност на индекса $GI=0.77$ е регистрирана сред 5.88% от децата с пиелонефрит на възраст от 13 до 18 год. Процентният дял на максимално отчетената стойност $GI=1.91$ възлиза на 5.88%. При доминиращия сегмент от пациентите в тази група, а именно 11.80% от всички страдащи от пиелонефрит на възраст между 13 и 18 години, $GI=1.46$. Минимална отчетена стойност на индекса $GI=0.32$ се констатира сред 25.00% от клинично здравите деца във възрастовата група от 13 до 18 години. Същият е процентният дял и на регистрираната максимална стойност $GI=1.63$. Минимална стойност на индекса на G. Delanghe, 0, не е отчетена сред пациентите на възраст между 13 и 18 години с диагностициран пиелонефрит. Минимална за групата се явява стойност на този индекс 1, отчетена сред 29.41% от децата. Максимална стойност на индекса, 3, е налице при 41.18% от всички участници. Междинна стойност 2 е регистрирани сред 29.41% от децата в групата. Относно индекса на G. Delanghe et al. при клинично здрави деца във възрастовата група от 13 до 18 години се констатира, че е еднакъв процентният дял, а именно 25%, на лицата в групата със стойност на индикатора съответно 0, 1, 2, и 3.

По отношение на индикатора кръв в слюнката повече от половината от децата с пиелонефрит във възрастовия диапазон от 13 до 18 години, а именно 52.94% от тях, се характеризират с най-високата концентрация, 250 RBC/ μ L. Липса на кръв в слюнката е верифицирана сред 5.88% от пациентите в групата. Сред половината от здравите деца на възраст от 13 до 18 години е констатирана липса на кръв в слюнката. При останалите 50% от представителите на групата е регистрирано съдържание на кръв в слюнката 50 RBC/ μ L. Не се констатира наличие на левкоцити в слюнката при 5.88% от болните от пиелонефрит на възраст между 13 и 18 години. Най-висока е концентрацията на левкоцити в слюнката, а именно 75-

500 WBC/ μ L, сред 23.53% от изследваните в групата. Сред най-голяма част от тези деца, 35.29% от тях, количеството на левкоцитите в слюнката е в диапазона 25-75 WBC/ μ L. При половината от здравите деца във възрастовия диапазон от 13 до 18 години е отчетена концентрация на бели кръвни клетки в слюнката 25 RBC/ μ L. Сред останалите 50% от изследваните деца в групата е установено съдържание на левкоцити в слюнката 75-100 RBC/ μ L.

ОБСЪЖДАНЕ

Слюнката в качеството на биологична среда може да допринесе за скрининга на някои заболявания, оценка на риска, преценка на наложителността от интервенции, прогноза за отключването на рецидиви, прогнозируемост на изходното състояние на организма (18,24,25). Слюнката се насища с бели кръвни клетки предимно чрез обмен с кревикуларната течност. Броят на левкоцитите в слюнката варира при различните индивиди, както и при всеки организъм в рамките на деня. Klinkhammer е стандартизирал методиката на колекциониране и изброяване на левкоцитите в слюнката. Raeste и сътрудници потвърждават ролята на левкоцитите като маркер за възпалителен процес в устната кухина. В контекста на проучвания осъществени и от други автори, Johan K.M. Aps и съавтори, гингивитът се асоциира с повишена стойност на левкоцити в слюнката (26). Други изследователи също проучват и потвърждават връзката на концентрацията на левкоцити в слюнката с интензитета на зъбния кариес и гингивалните възпалителни заболявания (26,27). Сред пациенти в детска възраст, страдащи от хронична бъбречна недостатъчност, се констатира занижена клинична манифестация на активни кариозни лезии в условия на умерени и тежки форми на гингивално възпаление. Патологичните находки, ангажиращи компонентите на пародонталния апарат, се асоциират със завишените стойности на урея не само на системно ниво, но и локално в слюнчен субстрат, което е предиспониращ фактор за

интензивно абнормно натрупване на плака и зъбен камък, респ. влошаване на гингивалното здраве (28,29,30,31).

Напредъкът в диагностицирането въз основа на слюнчени субстрати зависи и от възможностите за клинична утилизация на макромолекули и нискомолекулни компоненти. Вариации в някои слюнчени параметри, установени при специфични патологични условия, са били съпоставени с динамичните колебания в стойностите на тези индикатори в кръвта и други телесни течности (32,33,34,35). Екстензивните мащаби на развитие на различни научни направления - геномика, транслационна медицина, протеомика, метагеномика, както и изучаване спецификите на метаболизма, паралелно с развитието на информационните технологии и инструментите за статистически анализ, има за резултат установяването на специфични биомаркери с оглед разпознаването на определени заболявания (32,33,34,36). Инфекциозните заболявания на отделителната система, вкл. пиелонефритът, носят характеристиките на възпалителен процес, чието овладяване изисква адекватна терапевтична намеса. Антибиотиците от групата на пеницилините и цефалоспорините са първо средство на избор, в съчетание с антипиретици и НСПВС. Проучване сочи, че амоксицилинът, прилаган в периода на ранното детство, може да предизвика нарушение в минерализацията на емайла на постоянните зъби (37). Констатираните морфологични изменения варират в широк диапазон - от минимална загуба на емайла във вид на изолирани, единични резки, точки, бразди и ямки, до генерализирани участъци от деминерализирана грапава, порьозна, шуплеста или напукана емайлова повърхност. Хистологичният анализ представя амелобласти без адекватна организация, с повишено количество вакуоли в цитоплазмата и леко удължени, с намалена кондензация ядра. Дозозависимият ефект на амоксицилина върху амелобластите се отразява негативно върху пълноценната им функция, особено в етапа на минерализация и последваща матурация, причинявайки коли-

чествени и/или качествени хипоминарализационни дефекти (38). Други автори идентифицират инфекциозните заболявания в детска възраст и излагането на децата на разнородни токсини от околната среда в качеството на етиологични фактори за появата на демаркационни зони на нарушен опакитет по емайловата повърхност, често асоциирани с данни за емайлова хипоплазия. Дифузните участъци с нарушена прозрачност и гладкост корелират с употребата на антибиотици от пеницилиновата група (амоксцилин) в условия на значителна продължителност и честота на прием (39). Рискът от медикаментозно асоциирани смущения в архитектониката и морфологичните характеристики на твърдите зъбни тъкани в условия на възпалително заболяване, вкл. инфекции на пикочните пътища, корелира с предразположеност към абнормно плакообразуване и плако-натрупване, респ. към отключване и авансиране на гингивално заболяване. При изготвянето и приложението на клиничните протоколи, с оглед реализиране на контрол и ефективно лечение на възпалителния процес, ангажиращ гингивалната тъкан (40,41), не бива да се negliжира степента на кооперативност от страна на пациентите в различните възрастови периоди на детството, както и склонността за колаборативно отношение на родителите, играещи възлова роля в контекста на мениджмънт на гингивалните заболявания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сред болните от пиелонефрит маркерът кръв в слюнката има отношение към степента на гингивално възпаление. Концентрацията на левкоцити в слюнката се асоциира с интензитета на гингивалните възпалителни заболявания. Верифицирана е значимостта на индикаторите PLI и GI в качеството им на предиктори на инфламаторния процес, засягащ венечната тъкан сред деца с диагностициран пиелонефрит.

ЛИТЕРАТУРА

1. Devarajan, P. Acute kidney injury in children: clinical features, aetiology, evaluation and diagnosis. // <http://www.uptodate.com>
2. Близнакова, Д. Педиатрия за стоматолози. Варна, 2010. с. 227-272. ISBN 978-954-92506-5-7.
3. Иванов, Иван. Вътрешни болести. Обяснителни записки или един практически подход към тяхната диагностика и лечение. София-Москва, Pensoft, 2005, с. 221-296. ISBN 954-4
4. Palazzi, D. L., J. R. Campell. Acute cystitis in children older than two years and adolescents. // <http://www.uptodate.com>
5. Херолд, Герд. Вътрешни болести. Ч. II. София, МИ „Шаров“, 2011. с. 182-233.
6. Malamud, D. Salivary diagnostics: the future is now. // J Am Dent Assoc, 137, 2006, 284-286.
7. Nunes, L. A. S., S. Mussavira, O. Sukumaran. Clinical and diagnostic utility of saliva as a non-invasive diagnostic fluid: a systematic review. // Biochem Med (Zagreb), 25, 2015, 2, 177-192.
8. Sun, F., E. J. Reichenberger. Saliva as a source of genomic DNA for genetic studies: review of current methods and applications. // Oral Health Dent Manag, 13, 2014, 217-22.
9. Jingyi, L., D. Yixiang. Saliva: A potential media for disease diagnostics and monitoring. // Oral Oncol, 48, 2012, 569-577. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.01.021
10. Nunes, L. A. S., R. Brenzikofer, D. V. Macedo. Reference intervals for saliva analytes collected by a standardized method in a physically active population. // Clin Biochem, 44, 2011, 1440-1444. Doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.09.012 642-238-X
11. Marley, G., D. Kang, E. C. Wilson et al. Introducing rapid oral-fluid HIV testing among high risk populations in Shandong, China: feasibility and challenges. // BMC Public Health, 14, 2014, 422. Doi: 10.1186/1471-2458-14-422.
12. Cardoso, E. M. L., A. L. Arregger, O. R. et al. Assessment of salivary urea as a less invasive alternative to serum determinations. //

- Scand J Clin Lab Invest, 69, 2009, 330–334. Doi: 10.1080/00365510802588076.
13. Soukup, M., I. Biesiada, A. Henderson et al. Salivary uric acid as a noninvasive biomarker of metabolic syndrome. // Diabetol Metab Syndr, 4, 2012, 14. Doi: 10.1186/1758-5996-4-14.
14. Kaufman, E., I. B. Lamster. The diagnostic applications of saliva- a review. // Crit Rev Oral Biol Med, 13, 2002, 197–212. Doi: 10.1177/154411130201300209.
15. De LaPeña, D.L.V.A., P. D. Dios, R. T. Sierra. Relationship between lactate dehydrogenase activity in saliva and oral health status. // Arch Oral Biol, 52, 2007, 911–915. Doi: 10.1016/j.archoralbio.2007.04.008;
16. Kibayashi, M., M. Tanaka, N. Nishida et al. Longitudinal study of the association between smoking as a periodontitis risk and salivary biomarkers related to periodontitis. // J Periodontol, 78, 2007, 859–67. Doi: 10.1902/jop.2007.060292.
17. Papacosta, E., G. P. Nassis. Saliva as a tool for monitoring steroid, peptide and immune markers in sport and exercise science. // J Sci Med Sport, 14, 2011, 5, 424–34. Doi: 10.1016/j.jsams.2011.03.004.
18. Nunes, L. A., D. V. Macedo. Saliva as a diagnostic fluid in sports medicine: potential and limitations. // J Bras Patol Med Lab, 49, 2013, 247–255. Doi: 10.1590/S1676-24442013000400003.
19. Борисова-Папанчева Цв., Панов Вл., Георгиева Сл. ВИДОВЕ МАТРИЧНИ СИСТЕМИ, ИЗПОЛЗВАНИ В ДЕНТАЛНАТА МЕДИЦИНА. Варненски медицински форум. 2017. 6/1: 54-64.
20. Борисова-Папанчева Цв., Занева Д., Георгиева Сл. Възстановяване на зъби след проведено ендодонтско лечение –предимства и недостатъци на различните техники. Онлайн списание на Български зъболекарски съюз 1/2017: 50-61.
21. Borisova-Papanchewa Ts., Svetlozarova Sl. Conservative management of periapical lesions of endodontic origin - a review of the different techniques. Scripta Scientifica Medicinae Dentalis. 2018. 4/2: 7-14.
22. Patil, P. B., B. R. Patil. Saliva: A diagnostic biomarker of periodontal diseases. // J Indian Society of Periodontology, 15, 2011, 4, 310-317.
23. Moosani, A. Evaluation of Oral Neutrophil Levels as a Quantitative Measure of Periodontal Inflammatory Load in Patients with Special Needs. A thesis submitted in conformity with the requirements for the Degree of Masters of Science, Graduate Department of Pediatric Dentistry, Faculty of Dentistry, University of Toronto, 2012.
24. Owen-Smith, B., J. Quiney, J. Read. Salivary urate in gout, exercise, and diurnal variation. // Lancet, 351, 1998, 1932. Doi: 10.1016/S0140-6736(05)78616-5.
25. Rehak, N. N., S. A. Cecco, G. Csako. Biochemical composition and electrolyte balance of “unstimulated” whole human saliva. // Clin Chem Lab Med, 38, 2000, 335–43.
26. Aps, J. K.M., K. Van den Maagdenberg, J. R. Delanghe et al. Flow cytometry as a new method to quantify the cellular content of human saliva and its relation to gingivitis. // Clinica Chimica Acta, 321, 2002, 35–41.
27. Bimstein, E., P. A. Small, I. Magnusson. Leucocyte Esterase and Protein Levels in Saliva, as Indicators of Gingival and Periodontal Diseases in Children. // Pediatric Dentistry, 26, 2004, 310-315.
28. Esmaeeli A., M. Esmaeeli, M. Ebrahimi, A. Nasehi, Association between oral findings and laboratory tests in children and adolescents undergoing dialysis: A cross-sectional study. J Clin Exp Dent. 2018 May; 10(5): e462–e468. doi: 10.4317/jced.54470
29. Anuradha BR, Katta S, Kode VS, Praveena C, Sathe N, Sandeep N, et al. Oral and salivary changes in patients with chronic kidney disease: A clinical and biochemical study. J Indian Soc Periodontol 2015; 19:297-303.
30. Ithar kareem salim et al. Oral findings, salivary creatinine and urea levels in CKD patients on hemodialysis and on conservative treatment. J. Pharm. Sci. & Res. Vol. 10(12), 2018, 3299-3304; ISSN: 0975-1459;
31. Morozova, N.S., Mamedov, A.A., Morozova, O.L., Maslikova, E.A., Elovskaya, A.A., Changes in the dentoalveolar system in

- children with chronic kidney disease.
Pediatriza - Zhurnal im G.N. Speranskogo
32. Fábíán, T. K., P. Fejérdy, P. Csermely. Salivary genomics, transcriptomics and proteomics: the emerging concept of the oral ecosystem and their use in the early diagnosis of cancer and other diseases. // *Curr Genomics*, 9, 2008, 11–21. Doi: 10.2174/138920208783884900.
33. Lee, J. K., P. D. Williams, S. Cheona. Data mining in genomics. // *Clin Lab Med*, 28, 2008, 145–66. Doi: 10.1016/j.cll.2007.10.010.
34. Nagler, R. M., I. Klein, N. Zarzhevsky et al. Characterization of the differentiated antioxidant profile of human saliva. // *Free Radic Biol Med*, 32, 2002, 268–77. Doi: 10.1016/S0891-5849(01)00806-1.
35. Rai, B., S. Kharb, R. Jain et al. Salivary vitamins E and C in oral cancer. // *Redox Rep*, 12, 2007, 163–4. Doi: 10.1179/135100007X200245;
36. Ravi Banavar, S. R., G. S. Vidya. Diagnostic efficacy of saliva for dengue- A reality in near future? A piloting initiative. // *J Clin Diagn Res*, 8, 2014, 229–232.
37. Mihalaş, E., L. Matricala, A. Chelmuş et al. The Role of Chronic Exposure to Amoxicillin/Clavulanic Acid on the Developmental Enamel Defects in Mice. // *Toxicol Pathol*, 44, 2016, 1, 61-70. Doi: 10.1177/0192623315610822.
38. Russell, M. W., G. Hajishengallis, N. K. Childers et al. Secretory immunity in defence against cariogenic mutans streptococci. // *Caries Res*, 33, 1999, 4-15.
39. Arrow, P. Risk factors in the occurrence of enamel defects of the first permanent molars among schoolchildren in Western Australia. // *Community Dent Oral Epidemiol*, 37, 2009, 5, 405-15. Doi: 10.1111/j.1600-0528.2009.00480.x.
40. Sinyaeva, M.L., Kozlova, N.S., Mamedov, Ad.A., Berezin, A.N., Vasilchenko, S.Yu., Volkova, A.I., Loschenov, V.B., Method of autofluorescence diagnostics for detecting premorbid conditions of inflammatory periodontium tissue diseases. Progress in Biomedical Optics and Imaging - Proceedings of SPIE.
41. Sinyaeva, M.L., Mamedov, Ad.A., Lervkin, V.V., Kharnas, S.S., Volkova, A.I., Loschenov, V.B., Berezin, A.N., Kiselev, G.L., Optimization of parodontium tissue irradiation method for fluorescent diagnostic (FD) and photodynamic therapy (PDT). Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering;

Адрес за кореспонденция:

Сирма Ангелова
Факултет по дентална медицина
Медицински университет-Варна
бул. Цар Освободител 84
9000 Варна
e-mail: dsirma_angelova@abv.bg