

Экспресс-диагностика ротовой жидкости у детей с психоневрологическими расстройствами как ресурс персонификации стоматологического лечения

О.В. Гуленко

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Краснодар, Россия

Аннотация

В статье анализируются основные биохимические маркеры ротовой жидкости при стоматологической патологии у детей с психоневрологическими расстройствами.

Ключевые слова: дети, ротовая жидкость, психоневрологические расстройства, стоматологическая патология.

Для цитирования: Гуленко О.В. Экспресс-диагностика ротовой жидкости у детей с психоневрологическими расстройствами как ресурс персонификации стоматологического лечения. Сеченовский вестник. 2018; 3 (33): 25–29.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Гуленко Ольга Владимировна, канд. мед. наук, доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 350062, Россия, г. Краснодар, ул. Яна Полуяна, д. 43, кв. 75

Тел.: +7 (988) 244-76-46

E-mail: olga.gulenko@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 15.07.2018

Статья принята к печати: 03.09.2018

Express diagnostics of oral fluid in children with psychoneurological disorders as a resource of personification of dental treatment

Olga V. Gulenko

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Abstract

The article analyzes the main biochemical markers of oral fluid in dental pathology in children with psychoneurological disorders.

Key words: children, mouth fluid, neuropsychiatric disorders, dental pathology.

For citation: Gulenko O.V. Express diagnostics of oral fluid in children with psychoneurological disorders as a resource of personification of dental treatment. Sechenov Medical Journal. 2018; 3 (33): 25–29.

CONTACT INFORMATION

Olga V. Gulenko, PhD, Associate Professor, Department of operative dentistry and maxillofacial surgery Kuban State Medical University

Address: b. 43, apt. 75, Yana Poluyana str., Krasnodar, 350062, Russia

Tel.: +7 (988) 244-76-46

E-mail: olga.gulenko@mail.ru

Article received: July 15, 2018

Article approved: September 3, 2018

Высокая распространенность основных стоматологических заболеваний у детей с психоневрологическими расстройствами (ПНР) диктует необходи-

мость разработки и внедрения особого паттерна стоматологического лечения [1]. Оказание любых видов стоматологической помощи детям с ПНР

вполне обоснованно считается трудно выполнимой задачей для стоматолога, учитывая все особенности коморбидного фона [2, 3].

Персонализированная терапия широко применяется в разных областях медицины, в том числе в стоматологии у пациентов с отягощенным соматическим анамнезом [4]. Однако популяризация использования стандартов медицинской помощи и особенности лечения в системе обязательного медицинского страхования способствуют предпочтению патогенетического принципа назначения лекарственной терапии и прочих методов лечения, учитывающих особенности патологического процесса в рамках конкретной нозологической формы [4, 5]. При психоневрологической патологии у детей разных возрастов такой подход к лечению нельзя полностью признать эффективным, так как он требует назначения разных фармакологических препаратов и других методов при ограничении возможности учета вариантов их взаимодействия. Также в условиях полипрагмазии утрачиваются принципы персонализированного лечения и реабилитации.

Новая эра оптимизации лечения связана с внедрением в клиническую практику генетических и биохимических исследований, позволяющих проектировать терапию пациента согласно индивидуальному генотипическому, метаболическому и гемодинамическому профилю [6, 7]. Исходя из многогранности ПНР и анатомо-физиологических особенностей детского организма, персонафикация стоматологического лечения таких пациентов должна строиться на комплексном исследовании всех характеристик ребенка – генетических, фенотипических, клинических, метаболических и пр. [8, 9]. Это позволит учитывать возможности дифференцированного применения всех доступных методов лечения [10, 11].

Не меньшей проблемой является объективная оценка эффективности проведенного лечения. В связи с этим актуальны разработки способов и методик неинвазивной, объективной и быстрой диагностики на всех этапах работы с данной категорией детей [3, 12–14]. Для решения задачи наиболее подходящим субстратом для исследования считается ротовая жидкость (РЖ), забор которой неинвазивен и не требует особых территориальных условий (стоматологический кабинет, дом, школа и пр.), за исключением необходимости соблюдения методики [15].

Целью работы было выявление наиболее значимых биохимических параметров РЖ для экспресс-диагностики стоматологической патологии и персонафикации лечебных стандартов для детей с ПНР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинико-лабораторное исследование с участием 278 детей 7–17 лет с ПНР (умственная отсталость

различной степени тяжести как самостоятельный диагноз и в сочетании с эпилепсией, задержка психического развития, детский церебральный паралич, аутизм и синдром Дауна) проводилось в течение 2 лет на разных этапах (стартовые, промежуточные и финальные показатели). Контрольная группа исследования была представлена 270 соматически здоровыми детьми аналогичных возрастных групп со стоматологической патологией. По возрасту обе группы были разделены на 2 подгруппы: 7–12 и 13–17 лет.

Определялись объективные показатели, характеризующие основные стоматологические заболевания: индексная оценка состояния твердых тканей зубов (кп/КПУ) и тканей пародонта (индекс гигиены – ГИ по Green Vermilion, 1964, индекс РМА, индекс кровоточивости десневой борозды РВІ по Muhleman, 1975), а также ряд биохимических параметров РЖ с последующим выявлением наиболее достоверных клинико-лабораторных корреляционных связей.

Оценку степени нарушений в прооксидантно-антиоксидантной системе РЖ проводили на основании профиля общей антиокислительной активности, характеризующей состояние низкомолекулярного звена антиоксидантной системы (АОС). Среди ферментативных параметров антиокислительной защиты определяли активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ) и рассчитывали интегральный показатель функционирования ферментов антирадикальной защиты (ИПФФАРЗ). Для интегральной оценки состояния системы АОЗ ротовой полости использовали специальный коэффициент окислительной модификации биомолекул (И.И. Павлюченко и соавт., 2003, 2004) и рассчитывали интегральный показатель КАТ/СОД (активность КАТ/активность СОД)6100.

Состояние местного иммунитета оценивали по содержанию интерлейкинов – ИЛ (ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-10) и противовоспалительного индекса – ПВИ [ПВИ=(ИЛ-8+ИЛ-2)/ИЛ-10+ИЛ-4], лактоферрина, цитокинов, активности лизоцима, концентрации иммуноглобулина (Ig) G и секреторного IgA (sIgA), количества восстановленных SH-содержащих соединений. Также исследовались ионный состав (количество общего белка, ионов Ca и P, Ca/P-коэффициент) и вязкость РЖ.

Обработку результатов осуществляли с помощью программного обеспечения Stat plus LE. Оценку значимости отличий между показателями групп исследования проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни и считали различия статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Была выявлена высокая распространенность заболеваний кариесом и пародонта (в обоих случаях

количество основных стоматологических заболеваний приближено к 100%), что значительно превосходит данные контрольной группы исследования (78 и 45% соответственно). Интенсивность кариозного процесса у детей с ПНР констатировалась очень высокой, тогда как у детей без коморбидной патологии она была умеренная. Показатели индекса гигиенического состояния полости рта в основной группе также оставляли желать лучшего: всего 10% детей имели хорошую гигиену полости рта, 19% – удовлетворительную, 71% – неудовлетворительную, плохую и очень плохую. В контрольной группе цифры имели иное распределение: 25,9% имели хорошую гигиену, 44,4% – удовлетворительную, 29,7% – неудовлетворительную.

Анализ поиска взаимосвязей между клиническими индексами (ГИ, КПУ/КПУ+кп) и полученными лабораторными данными выявил наличие ряда достоверных положительных и отрицательных корреляций во всех группах исследования. Между вязкостью РЖ и ГИ корреляция была положительной в обеих возрастных группах с ПНР: $R=0,63$ и $R=0,68$, что говорит об ухудшении гигиенического состояния полости рта при повышении вязкости слюны у детей основной группы независимо от возраста. Данная зависимость с практической точки зрения указывает на ухудшение процессов самоочищения полости рта, удлинение периода экспозиции биопленки и, как следствие, улучшение условий для инвазии кариесогенной микрофлоры в эмаль зубов. Однако у детей контрольной группы этот показатель не менее выражен в обеих возрастных группах ($R=0,67$ и $R=0,65$), что говорит о бигеминальной корреляции и подтверждает факт кариесогенной ситуации в полости рта.

Корреляция индекса КПУ и вязкости РЖ также была положительной для всех групп детей при стартовом обследовании, что позволяет характеризовать повышенную вязкость РЖ как местный фактор риска возникновения кариеса зубов и маркер кариозного процесса.

Корреляция «ГИ–общий белок» была положительная ($R=0,43–0,76$) у детей всех возрастов, однако ее большая выраженность в младших возрастных группах говорит об увеличении «белкового профиля» как защитной реакции РЖ при плохой гигиене полости рта (в норме белки РЖ препятствуют кольматажу и колониальному росту микроорганизмов на поверхности зубной эмали).

Положительная корреляция «КПУ–общий белок» ($R=0,40–0,89$) у детей всех групп указывает на напряженность защитных реакций в полости рта при стоматологической патологии.

Выявлена прямая зависимость между ГИ и ПВИ РЖ, в 1,6 раза более значимая у детей с ПНР в возрасте от 13 до 17 лет ($R=0,51$), что говорит о снижении местного иммунного ответа с участием дисба-

ланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов на фоне истощения компенсаторных механизмов при большом стаже ПНР.

Отрицательная корреляционная связь «ферментное звено АОС–ГИ» в 1,2 раза более выражена в старшей возрастной группе детей с ПНР ($R=-0,64$), что косвенно указывает на активное участие ферментов 1-й линии в обеспечении неспецифической защиты полости рта у детей с ПНР и символизирует положительный ответ со стороны полости рта на терапевтические вмешательства (снижение ГИ на 33% у детей с ПНР 13–17 лет).

У детей контрольной группы в развитии кариеса основную роль играет превалирование провоспалительных цитокинов над противовоспалительными, нежели дисбаланс в работе ферментов антиоксидантной защиты, что объясняет сочетание минимального уровня окислительного стресса и хронического течения кариеса. Изменения ключевых показателей антибактериальной и антиоксидантной защиты РЖ у детей с ПНР характеризовались: уменьшением активности лизоцима, ростом концентрации IgG и снижением sIgA и восстановленных SH-содержащих соединений, усилением активности антиоксидантных ферментов, что подтверждает взаимосвязь локальных гуморальных систем во всех возрастных группах (R «лизоцим–КОМБ» = $-0,44$ и $-0,56$ соответственно) и является причиной формирования устойчивых нарушений функционирования местных защитных механизмов. Поиск корреляций «КПУ–ИЛ» выявил наличие положительных взаимосвязей в младшей ($R=0,39–0,72$) и старшей ($R=0,58–0,78$) возрастных группах детей с ПНР, что олицетворяет несостоятельность адаптационных механизмов и обосновывает необходимость исследования цитокинового профиля РЖ на всех этапах лечения. Отрицательная корреляция «КПУ–противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10)» выявлена у детей контрольной группы, что говорит об одновременном запуске воспаления и репарации при кариесе зубов.

Нарушение соотношения минеральных компонентов РЖ играет более значимую роль в развитии кариеса у старших детей контрольной группы (R «КПУ–Ca/P» = $0,64$), что можно объяснить «физиологическим дисгормонозом» и интенсивным ростом скелета, следствием чего может являться ухудшение реминерализующих свойств РЖ. У детей с ПНР не выявили достоверных корреляций «Ca/P–клинические стоматологические индексы», что объясняется потерями кальция и фосфора в результате дробления слюны.

Достоверные отрицательные корреляции «КПУ–ИПФФАРЗ» у детей с ПНР в младшей ($R=-0,55$) и старшей возрастной группе ($R=-0,68$) свидетельствуют об активном участии патобиохимических нарушений высокомолекулярного звена АОС в эволюции кариеса зубов у таких детей.

Выраженность метаболических нарушений в РЖ у детей с ПНР обеих возрастных групп объясняет более значительную степень тяжести заболеваний пародонта, чем в контрольной группе, что подтверждается очевидной прямой корреляцией «КОМБ–РВИ» ($R=0,58$ и $R=0,72$), а также достоверной зависимостью «дисбаланс прооксидантно-антиоксидантной системы–РМА» ($R=0,45$ и $R=0,53$). Выявлена отрицательная взаимосвязь выраженности патологии пародонта с функциональной активностью ферментного звена АОЗ («РВИ–КАТ/СОД») у старшей группы детей с ПНР ($R=-0,70$), однако в младшей группе подобной зависимости не установлено ($p=0,20$), что можно объяснить функционированием защитно-компенсаторных механизмов вследствие меньшего стажа ПНР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты изучения параметров РЖ и эпидемиологии основных стоматологических заболеваний у детей с ПНР демонстрируют выраженные нарушения функционирования как системы неспецифической защиты полости рта от прооксидантных факторов, так и иммунологической реактивности, сопровождающейся превалированием провоспалительных цитокинов над противовоспалительными, что существенно усугубляет течение стоматологической патологии воспалительного генеза у детей с ПНР. При этом у пациентов основной группы биохимические нарушения в РЖ наблюдаются на всех уровнях организации прооксидантно-антиоксидантной системы, включая повышение продукции свободных радикалов и реактивных молекул, снижение активности низкомолекулярного звена АОС и нарушения в работе ферментов 1 и 2-й линии АОЗ. У детей контрольной группы нарушения в работе АОС были выражены в значительно меньшей степени с преобладанием изменения иммунологической реактивности (увели-

чение продукции провоспалительных ИЛ и содержания лактоферрина).

С точки зрения диагностической значимости в клинической практике у детей с ПНР большее значение имеет определение показателя ИПФФАРЗ, КОМБ, ИЛ (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10), вязкости и содержания общего белка в РЖ. Особенно выражены указанные взаимосвязи у детей в возрасте от 13 до 17 лет, тогда как у детей контрольной группы помимо вязкости и содержания общего белка в РЖ информативными являются показатели соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также соотношения кальция и фосфора, причем более существенно эти взаимосвязи также выражены в возрасте 13–17 лет. Определение в РЖ КОМБ и соотношения активности Ка и СОД, активности лизоцима и содержания sIgA также позволит индивидуализировать план лечения и оценить его эффективность на всех временных этапах.

С учетом выявленного метаболического профиля полости рта для стабилизации достигнутого результата и профилактики развития деструктивных форм у детей старше 13 лет с ПНР необходимо рекуррентное антиоксидантное лечение, периодически контролируемое определением величины КОМБ, необходимое при его значениях выше 0,9 окислительных единиц активности.

Таким образом, экспресс-диагностика РЖ у детей с ПНР, базирующаяся на исследовании диагностически значимых показателей, может представлять значимый ресурс интегративной стоматологии для персонификации лечения детей с коморбидной патологией.

Работа выполнена при поддержке программы РФФИ (проект №16-44-230636 p_a).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гуленко О.В., Волобуев В.В., Верпатвелян А.Ф. и др. Сравнительный анализ заболеваемости кариесом зубов у детей с психоневрологическими расстройствами и врожденным несращением губы и неба, проживающих в Краснодаре. Кубанский научный мед. вестник. 2017; 2 (163): 56–60. / *Gulenko O.V., Volobuev V.V., Verapatvelyan A.F. et al.* Comparative analysis of the incidence of tooth decay in children with psychoneurological disorders and congenital nonunion of the lip and palate living in Krasnodar. *Kubanskiy nauchnyy med. vestnik.* 2017; 2 (163): 56–60. [in Russian]
2. Терехова Т.Н., Ковальчук Н.В., Шилова М.А. Организация стоматологического приема детей различного возраста. Минск, 2012. / *Terekhova T.N., Kovalchuk N.V., Shilova M.A.* Organization of dental reception of children of various ages. Minsk, 2012. [in Russian]
3. Косюга С.Ю., Осинкина Я.М., Альбицкая Ж.В. Особенности стоматологического здоровья и оказания стоматологической помощи детям с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы. Мед. альманах. 2016; 2 (42). / *Kosyuga S.Yu., Osinkina Ya.M., Albitskaya Zh.V.* Features of dental health and dental care for children with consequences of perinatal damage to the central nervous system. *Med. al'manakh.* 2016; 2 (42). [in Russian]
4. Горкунова А.Р., Быков И.М., Басов А.А., Лапина Н.В. Изменение иммунологической реактивности и функционирование тиоловой системы антиоксидантной защиты на локальном и системном уровне при хроническом пародонтите и коморбидной патологии. Аллергология и иммунология. 2014; 15 (3): 186–90. / *Gorkunova A.R., Bykov I.M., Basov A.A., Lapina N.V.*

- Changes in immunological reactivity and the functioning of the thiol antioxidant defense system at the local and systemic level in chronic periodontitis and comorbid pathology. *Allergologiya i immunologiya*. 2014; 15 (3): 186–90. [in Russian]
5. Крысюк О.Б., Обрезан А.Г., Пономаренко Г.Н. Проблемы персонифицированной медицины в клинике внутренних болезней. *Вестн. С.-Петерб. ун-та*. 2006; 11 (1): 16–22. / Krysyuk O.B., Obrezan A.G., Ponomarenko G.N. Problems of personalized medicine in the clinic of internal diseases. *Vestn. S.-Petersburg. University*. 2006; 11 (1): 16–22. [in Russian]
 6. Гуленко О.В., Хагурова С.Б., Попов К.А. Особенности функционирования прооксидантно-антиоксидантной системы и иммунной защиты при лечении кариеса зубов у детей с психоневрологическими расстройствами. *Кубанский научный мед. вестник*. 2018; 25 (2): 63–71. / Gulenko O.V., Khagurova S.B., Popov K.A. Features of the functioning of the prooxidant-antioxidant system and immune defense in the treatment of dental caries in children with psychoneurological disorders. *Kubanskiy nauchnyy med. vestnik*. 2018. 25 (2): 63–71. [in Russian]
 7. Павлюченко И.И., Быков М.И., Федосов С.Р. и др. Комплексная оценка состояния системы про-/антиоксиданты в различных биологических средах у хирургических больных с гнойно-септическими осложнениями. *Успехи современного естествознания*. 2006. 6: 82–3. / Pavlyuchenko I.I., Bykov M.I., Fedosov S.R. et al. Complex assessment of the state of the pro-/antioxidant system in various biological environments in surgical patients with purulent-septic complications. *Uspexhi sovremennogo yestestvoznaniya*. 2006. 6: 82–3. [in Russian]
 8. Кочурова Е.В., Николенко В.Н., Деменчук П.А. и др. Стоматологическая реабилитация в комплексном лечении пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области. *Кубанский научный мед. вестник*. 2015; 2 (151): 88–93. / Kochurova E.V., Nikolenko V.N., Demenchuk P.A. et al. Dental rehabilitation in complex treatment of patients with neoplasms of the maxillofacial region. *Kubanskiy nauchnyy med. vestnik*. 2015; 2 (151): 88–93. [in Russian]
 9. Кочурова Е.В. Значение онкомаркеров слюнной жидкости при плоскоклеточном раке органов полости рта. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. / Kochurova E.V. Significance of oncomarkers for salivary fluid in squamous cell carcinoma of the oral cavity organs. *Dis. ... kand. med. nauk. M.*, 2009. [in Russian]
 10. Кочурова Е.В., Козлов С.В., Николенко В.Н. и др. Способ качественной дифференциальной экспресс-диагностики новообразований слизистой оболочки губы по содержанию биомаркеров в ротовой жидкости пациента. Патент на изобретение RUS 2535076 29.08.2013. / Kochurova E.V., Kozlov S.V., Nikolenko V.N. et al. The method of qualitative differential express diagnostics of neoplasms of the mucous membrane of the lip according to the content of biomarkers in the oral fluid of the patient. Patent na izobretenie RUS 2535076 29.08.2013. [in Russian]
 11. Кочурова Е.В., Николенко В.Н. Способ качественного определения адаптационной способности к съёмным пластиночным конструкциям ортопедических протезов по содержанию биомаркеров в ротовой жидкости пациента с новообразованиями челюстно-лицевой области. Патент на изобретение RUS 2563982 22.09.2014. / Kochurova E.V., Nikolenko V.N. The method of qualitative determination of the adaptive ability for removable plastic structures of orthopedic prostheses for the content of biomarkers in the oral fluid of a patient with neoplasms of the maxillofacial region. Patent na izobretenie RUS 2563982 22.09.2014. [in Russian]
 12. Ижнина Е.В., Кочурова Е.В., Лапина Н.В. и др. Стоматологическая ложка-трансформер для получения анатомических оттисков нижних челюстей у пациентов с контрактурой височно-нижнечелюстных суставов. Патент на полезную модель RUS 172892 14.04.2017. / Izhnina E.V., Kochurova E.V., Lapina N.V. et al. Dental spoon-transformer for obtaining anatomical impressions of the lower jaws in patients with temporomandibular joint contracture. Patent na poleznuyu model' RUS 172892 14.04.2017. [in Russian]
 13. Николенко В.Н., Козлов С.В., Кочурова Е.В. Диагностическая значимость исследования ротовой жидкости в онкологии. *Опухоли головы и шеи*. 2013; 1: 39–42. / Nikolenko V.N., Kozlov S.V., Kochurova E.V. Diagnostic abilities of the oral fluid in oncology. *Opuholi golovy i shei*. 2013; 1: 39–42. [in Russian]
 14. Кочурова Е.В., Николенко В.Н. Способ качественного определения адаптационной способности к бюгельным конструкциям ортопедических протезов по содержанию биомаркеров в ротовой жидкости пациента с новообразованиями челюстно-лицевой области. Патент на изобретение RUS 2564128 22.09.2014. / Kochurova E.V., Nikolenko V.N. The method of qualitative determination of adaptive ability to clasp structures of orthopedic prostheses on the content of biomarkers in oral fluid of a patient with neoplasms of the maxillofacial region. Patent na izobretenie RUS 2564128 22.09.2014. [in Russian]
 15. Кочурова Е.В., Козлов С.В., Медведев Ю.А. и др. Стоматологический статус пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области. *Рос. стоматологический журн*. 2014; 18 (6): 20–3. / Kochurova E.V., Kozlov S.V., Medvedev Yu.A. et al. Dental status of the patients with maxillofacial tumours. *Ros. stomatologicheskij zhurn*. [in Russian].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Гуленко Ольга Владимировна, канд. мед. наук, доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России»

Olga V. Gulenko, PhD, Associate Professor, Department of operative dentistry and maxillofacial surgery Kuban State Medical University

