

Н. В. Шаковец¹, Е. В. Лихорад¹,
Н. А. Жерносек², П. С. Шабуня³

СОСТОЯНИЕ ТВЁРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ДЕТЕЙ С ФЕНИЛКЕТОНУРИЕЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
ИП «Медицинский центр НОРДИН»²,
ГНУ «Институт биоорганической химии
Национальной академии наук Беларуси»³

Обследовано 97 детей с фенилкетонурией и 97 практически здоровых детей в возрасте от 2 до 18 лет, у которых оценены заболеваемость кариесом зубов, физико-химические свойства ротовой жидкости (рН, буферная ёмкость, концентрация общего кальция и неорганического фосфора), а также показатели местного иммунитета полости рта; определен минеральный состав эмали зубов. Статистический анализ данных выполнен в программе Statistica 10.0 с использованием критерия хи-квадрат χ^2 и t-критерия Стьюдента. Установлено, что состояние твёрдых тканей зубов, а также лабораторные показатели ротовой жидкости у детей с фенилкетонурией были статистически значимо хуже, чем у практически здоровых детей. Дети с фенилкетонурией нуждаются в проведении комплекса индивидуализированных профилактических мероприятий, направленных на повышение кариесрезистентности эмали зубов и улучшение состояние тканей периодонта, начиная с дошкольного возраста.

Ключевые слова: кариес зубов, ротовая жидкость, водородный показатель, буферная ёмкость, иммуноглобулины, фенилкетонурия.

N. V. Shakavets, Y. V. Likhord, N. A. Zhernasek, P. S. Shabunya

THE CONDITION OF HARD DENTAL TISSUES AND PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF ORAL FLUID IN CHILDREN WITH PHENYLKETONURIA

The incidence of tooth decay, the physicochemical properties of saliva (pH, buffer capacity, the concentration of calcium and phosphorous), the mineral composition of the enamel as well as the state of the immune system of oral cavity were evaluated in 97 children with phenylketonuria and 97 healthy children aged 2 to 18 years.

The data were analyzed by means of the program Statistica 10.0 utilizing the χ^2 -test and the t-Student test. It was found that caries severity, as well as physicochemical properties of saliva were significantly worse in children with phenylketonuria than in healthy children. It is evident that a complex of individualized preventive measures aimed to increase the caries resistance of the enamel and to improve the condition of periodontal tissues is needed for implementation from early age in children with phenylketonuria.

Key words: dental caries, saliva, pH, buffer capacity, immunoglobulins, phenylketonuria.

Общее состояние организма ребенка и его стоматологический статус тесно взаимосвязаны. Подавляющее большинство заболеваний внутренних органов и систем оказывают влияние на течение физиологических процессов в организме в целом и в тканях полости рта в частности [4, 7]. Выявлено, что среди детей с наличием общей соматической патологии показатели распространенности и интенсивности основных стоматологических заболеваний выше, чем среди здоровых детей [5, 8].

Самую большую группу наследственных ферментопатий составляют болезни с нарушением аминокислотного обмена. Среди таких болезней чаще всего встречается наследственное аутосомно-рецессивное заболевание – фенилкетонурия, описанное впервые в 1934 году Иваром Феллингом. Данная патология связана с нарушением обмена фенилаланина (ФА). В результате дефицита фермента фенилаланин-гидроксилазы нарушается превращение фенилаланина в тирозин, в биологических жидкостях организма происходит повышение уровня ФА (более 1200 мкмоль/л) и накопление аномальных продуктов его метаболизма, которые оказывают токсическое действие на центральную нервную систему и приводят к тяжелым нарушениям нейropsychического развития у детей раннего возраста [2]. Единственным эффективным методом лечения классической ФКУ является диетотерапия, основанная на исключении из рациона питания высокобелковых продуктов. В качестве перекусов дети с данным генетическим заболеванием используют продукты с высоким содержанием углеводов, что является одним из биологических факторов риска развития кариеса зубов [1]. Из рациона питания исключают высокобелковые продукты: мясо, рыбу, молочные продукты, яйцо, бобовые, орехи, шоколад и др. Такие диетические особенности могут неблагоприятно влиять на здоровье органов полости рта, состав и свойства ротовой жидкости [6]. Стоматологические заболевания, которые возникают в результате вынужденного изменения рациона питания, могут иметь негативные последствия на общее состояние здоровья, создавая порочный круг между хроническим заболеванием, спецификой питания, системным здоровьем, а также здоровьем полости рта. В литературе имеются единичные исследования, посвященные изучению особенностей стоматологического статуса детей, страдающих фенилкетонурией.

Цель: оценить состояние зубов и лабораторные показатели ротовой жидкости у детей с фенилкетонурией, провести количественный анализ минерального состава эмали зубов и ротовой жидкости у данной категории пациентов.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 97 детей с фенилкетонурией в возрасте от 2 до 18 лет, проживающих в Республике Беларусь и находящихся на диспансерном наблюдении у врача-генетика (группа 1). Средний возраст детей был равен 8,7 (SD = 5,21) лет, из них 47 мальчиков и 50 девочек. Группу 2 составили 97 практически здоровых детей от 2 до 18 лет, из них 44 мальчика и 53 девочки. Средний возраст пациентов в группе составил 8,6 (SD = 4,84) лет. Группы 1 и 2 однородны по полу ($p = 0,66$) и возрасту ($p = 0,81$). В зависимости от периода формирования прикуса все обследованные дети были разделены на 3 возрастные группы: от 2 до 5 лет (временный прикус), от 6 до 11 лет (смешанный прикус) и от 12 до 18 лет (постоянный прикус). Распределение детей по возрастным группам представлено в таблице 1.

Таблица 1. Количество детей в возрастных группах

Возрастные группы	Группа 1	Группа 2
2–5 лет	34	34
6–11 лет	31	34
12–18 лет	32	29
Всего	97	97

Оценку показателей распространенности и интенсивности кариеса зубов у детей проводили по индексам кпуз, КПУЗ+кпуз, КПУЗ, согласно критериям ВОЗ (1997). Уровень интенсивности кариеса оценивали по индексу УИК (Леус П. А., 1990).

Количественное содержание в ротовой жидкости общего кальция и неорганического фосфора определяли методом спектрофотометрии у 46 детей группы 1 и 44 детей группы 2.

Определение минерального состава эмали зубов у детей проводили методом прижизненной биопсии эмали, разработанным Леонтьевым В. К., Дистелем В. А. [3]. Прижизненная биопсия эмали зубов была проведена у 43 детей с фенилкетонурией и 48 практически здоровых детей.

Оценку концентрации водородных ионов ротовой жидкости, а также определение её буферной ёмкости проводили при помощи системы Saliva Check Buffer (GC, Япония).

Концентрацию иммуноглобулинов А и G в ротовой жидкости определяли турбидиметрическим методом. Количественное содержание IgG определено в ротовой жидкости 46 детей группы 1 и 44 детей группы 2, IgA – у 46 детей в каждой из групп.

Для определения концентрации секреторного иммуноглобулина А использовали иммуноферментный метод. Данный анализ проведен у 46 пациентов из группы 1 и 44 – из группы 2.

Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике Белорусского государственного медицинского университета. Перед проведением медицинского вмешательства все родители подписывали информированное согласие.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета прикладных программ Microsoft EXCEL, STATISTICA 10.0. Статистический анализ качественных параметров осуществлялся при помощи критерия хи-квадрат χ^2 ; t-критерий Стьюдента использован для анализа различий в двух подгруппах по количественному параметру для независимых и для зависимых подгрупп.

Результаты и обсуждение

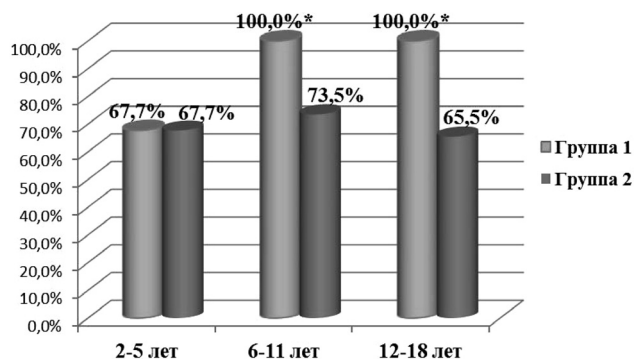
Распространенность кариеса зубов среди детей группы 1 составила 88,7 % (n = 86), в группе 2 данный показатель был равен 69,1 % (n = 67) ($\chi^2 = 11,16$, p < 0,001). У дошкольников с фенилкетонурией и их практически здоровых сверстников распространенность кариеса была одинаковой: 67,7 %, (n = 23). В возрасте 6–11 лет кариесом были поражены все 100 % обследованных детей группы 1 и 73,5 % (n = 25) участников группы 2 ($\chi^2 = 10,0$, p = 0,002). В старшей возрастной группе кариес зубов был диагностирован у 100 % (n = 32) подростков с фенилкетонурией и у 65,5 % (n = 19) практически здоровых детей ($\chi^2 = 13,2$, p < 0,001).

По мере взросления у детей с фенилкетонурией интенсивность кариеса зубов резко возрастала (таблица 2). Так, в возрасте 2–5 лет показатель интенсивности кариеса у детей группы 1 по индексу кпуз был равен 2,76 и значимо не отличался от такового детей группы 2 (p = 0,139). Однако, уже в возрасте 6–11 лет среднее значение индекса КПУЗ+кпуз у детей с ФКУ было значимо выше, чем у их практически здоровых сверстников: 8,39 и 2,56 соответственно (p < 0,0001).

В подростковом возрасте среднее значение индекса интенсивности кариеса зубов у детей группы 1 в четыре раза превышало таковое у детей группы 2 (p < 0,0001).

При оценке уровня интенсивности кариеса зубов в различные возрастные периоды максимальное значение индекса УИК у детей с фенилкетонурией зарегистрировано в период смешанного прикуса – 1,38, а самое низкое – у детей с временными зубами – 0,80 (таблица 3).

В группе 2 среднее значение индекса УИК в различные возрастные периоды отличалось незначительно, варьируя



Примечание: (*) – различия статистически значимы (p < 0,01)

Рисунок 1. Распространенность кариеса зубов у детей в зависимости от возраста

Таблица 2. Интенсивность кариеса зубов у обследованных детей, М (95 % ДИ)

Возрастные группы	Группа 1	Группа 2	p
2–5 лет	2,76 (1,69–3,84)	1,47 (0,39–2,55)	p = 0,139
6–11 лет	8,39 (7,26–9,52)	2,56 (1,48–3,64)	p < 0,0001
12–18 лет	10,59 (9,48–11,71)	2,66 (1,49–3,82)	p < 0,0001

Таблица 3. Уровень интенсивности кариеса зубов у обследованных детей, М (95 % ДИ)

Возрастные группы	Группа 1	Группа 2	p
2–5 лет	0,80 (0,63–0,97)	0,41(0,25–0,58)	p = 0,002
6–11 лет	1,38 (1,20–1,55)	0,41(0,24–0,57)	p < 0,0001
12–18 лет	1,05 (0,88–1,22)	0,26 (0,08–0,44)	p < 0,0001

от 0,26 у подростков 12–18 лет до 0,41 в двух остальных возрастных группах, что было значимо ниже, чем у детей с ФКУ (таблица 3).

Регуляция гомеостаза минеральных компонентов эмали и ротовой жидкости и их равновесное состояние в значительной мере зависит от показателя активности ионов водорода (рН). С ним взаимосвязаны нейтрализующие и минерализующие свойства слюны, активность ферментов ротовой жидкости и патогенной микрофлоры полости рта [10].

В результате исследования было выявлено, что средние значения водородного показателя ротовой жидкости у детей с фенилкетонурией во всех возрастных группах оказались ниже, чем у детей группы 2 (таблица 4).

Таблица 4. Значение водородного показателя ротовой жидкости у обследованных детей, М (95 % ДИ)

Возрастные группы	Группа 1		Группа 2		p
	n	М (95 % ДИ)	n	М (95 % ДИ)	
2–5 лет	34	6,85 (6,72–6,97)	34	7,05 (6,93–7,18)	p = 0,03
6–11 лет	31	6,75 (6,62–6,89)	34	7,14 (7,02–7,27)	p < 0,0001
12–18 лет	32	6,87 (6,74–7,00)	29	7,09 (6,95–7,22)	p = 0,02
Все дети	97	6,82 (6,76–6,89)	97	7,09 (7,01–7,18)	p < 0,0001

Так, у детей с ФКУ в возрасте 2-5 лет рН ротовой жидкости было ниже, чем у практически здоровых сверстников на 0,2, в возрасте 6–11 лет – на 0,39 и в возрасте 12–18 лет – на 0,22.

При оценке буферной ёмкости ротовой жидкости установлено, что у детей группы 1 среднее значение данного показателя составило 6,32, что соответствовало низкому уровню. Среднее значение буферной ёмкости у практически здоровых детей было значимо выше и соответствовало 8,47 (таблица 5).

Наиболее высокое значение буферной ёмкости в группе 1 выявлено у детей в возрасте 2–5 лет. Оно значимо не отличалось от показателя в группе 2. В возрастных

Таблица 5. Буферная ёмкость ротовой жидкости у детей в различные возрастные периоды, М (95 % ДИ)

Возрастные группы	Группа 1		Группа 2		p
	n	М (95 % ДИ)	n	М (95 % ДИ)	
2–5 лет	34	7,15 (6,13–8,16)	34	8,24 (7,22–9,25)	p = 0,14
6–11 лет	31	5,23 (4,16–6,29)	34	8,47 (7,46–9,48)	p < 0,0001
12–18 лет	32	6,50 (5,46–7,54)	29	8,76 (7,66–9,86)	p = 0,005
Все дети	97	6,32 (5,66–6,97)	97	8,47 (7,92–9,03)	p < 0,0001

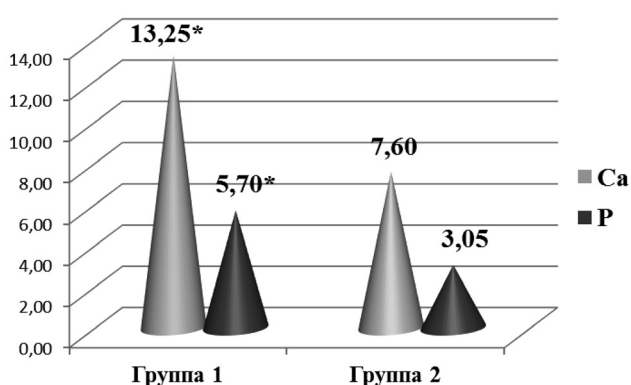
группах 6–11 и 12–18 лет среднее значение исследуемого показателя у детей с фенилкетонурией составило 5,23 и 6,50 соответственно, и было значимо ниже, чем у их практически здоровых сверстников (таблица 5).

Перенасыщенность слюны минералами увеличивается с ростом водородного показателя, и, наоборот, с подкислением слюны снижается уровень содержания в ней ионов кальция и гидрофосфатов, что приводит к повышению растворимости эмали [10].

При анализе данных, полученных в ходе исследования прижизненной растворимости поверхностного слоя эмали постоянных зубов, установлено, что у детей с фенилкетонурией выход кальция и фосфора происходил вдвое активнее, чем у практически здоровых детей. Содержание кальция в поверхностных слоях эмали зубов пациентов группы 1 составило 13,25 (95 %ДИ 12–36–14,15) мкг/биопсия, у их практически здоровых сверстников – 7,60 (95 % ДИ 6,76–8,45) мкг/биопсия. Концентрация фосфора в биоптате составила 5,70 (95 %ДИ 5,13–6,28) мкг/биопсия и 3,05 (95 %ДИ 2,50–3,59) мкг/биопсия соответственно. Различия статистически значимы ($p < 0,0001$) (рисунок 2).

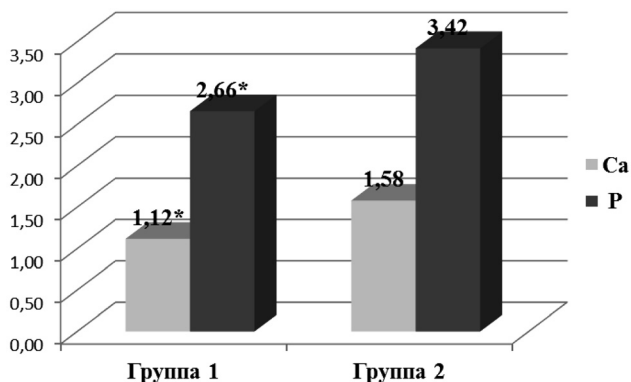
Между количеством кальция в биоптате эмали зубов и уровнем интенсивности кариеса зубов у всех обследованных детей выявлена сильная статистически значимая корреляционная связь ($r = 0,91$, $p = 0,00$). Обратная сильная корреляция установлена между концентрацией кальция в биоптате эмали и количеством общего кальция в ротовой жидкости пациентов ($r = -0,80$, $p = 0,00$).

Также в ходе исследования выявлено значимое снижение содержания общего кальция и неорганического фосфо-



Примечание: (*) – различия статистически значимы ($p < 0,0001$)

Рисунок 2. Содержание кальция и фосфора в биоптате эмали зубов у детей, мкг/биопсия



Примечание: (*) – различия статистически значимы ($p < 0,0001$)

Рисунок 3. Содержание общего кальция и неорганического фосфора в ротовой жидкости детей, ммоль/л

ра в ротовой жидкости детей с фенилкетонурией по сравнению с практически здоровыми пациентами (рисунок 3).

Так, концентрация общего кальция в ротовой жидкости детей группы 1 была в 1,4 раза ниже, чем у детей группы 2 и составила 1,12 (95 %ДИ 1,08–1,15) ммоль/л и 1,58 (95 % ДИ 1,55–1,61) ммоль/л соответственно. Содержание неорганического фосфора в ротовой жидкости детей обеих групп отличалось в 1,3 раза и составило 2,66 (95 %ДИ 2,41–2,91) ммоль/л в группе детей с фенилкетонурией и 3,42 (95 %ДИ 3,17–3,68) ммоль/л у их практически здоровых сверстников. Различия значимы ($p < 0,0001$). Сильная обратная корреляционная связь выявлена между концентрацией общего кальция в ротовой жидкости обследованных пациентов и уровнем интенсивности кариеса зубов ($r = -0,81$, $p = 0,00$).

Специфическим фактором антибактериальной и анти-вирусной защиты являются иммуноглобулины – белки сыворотки крови или секретов, которые выполняют функцию антител и относятся к глобулиновой фракции [9]. Они выполняют важную функцию регулирования состава микрофлоры полости рта, препятствуя росту кариесогенных и периодонтопатогенных микроорганизмов.

При исследовании содержания IgA в ротовой жидкости установлено, что у детей с фенилкетонурией оно составило 0,36 (SD \pm 0,01) мкг/мл, а его секреторного компонента (S-IgA) – 31,49 (SD \pm 13,00) мкг/мл (таблица 6).

Таблица 6. Содержание иммуноглобулинов в ротовой жидкости детей, мкг/мл

Исследуемый показатель	Группа 1		Группа 2		p
	n	M (\pm SD)	n	M (\pm SD)	
IgA	46	0,36 (0,01)	46	0,42 (0,01)	$p < 0,0001$
S-IgA	46	31,49 (13,00)	44	56,11 (16,15)	$p < 0,0001$
IgG	46	0,03 (0,03)	44	0,03 (0,02)	$p = 0,52$

В группе практически здоровых пациентов данные показатели были значимо выше: содержание IgA составило 0,42 (SD \pm 0,01) мкг/мл, ($p < 0,0001$), концентрация S-IgA – 56,11 (SD \pm 16,15) мкг/мл, ($p < 0,0001$).

Концентрация IgG в ротовой жидкости детей исследуемых групп значимо не отличалась. При проведении корреляционного анализа была выявлена сильная обратная корреляционная связь между значениями концентрации секреторного иммуноглобулина А в ротовой жидкости всех обследованных пациентов и уровнем интенсивности кариеса зубов ($r = -0,90$, $p = 0,00$).

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что у детей с фенилкетонурией распространенность и интенсивность кариеса зубов, а также уровень интенсивности кариеса выше, чем у практически здоровых пациентов. Основные лабораторные показатели ротовой жидкости снижены по сравнению с практически здоровыми детьми: водородный показатель и буферная емкость, содержание общего кальция и неорганического фосфора, а также концентрация иммуноглобулина А и его секреторного компонента. Выход кальция и фосфора из эмали зубов у детей с ФКУ происходит вдвое активнее. Наиболее выраженные различия начинают проявляться в период смешанного прикуса, что позволяет сделать заключение о необходимости диспансеризации детей с данной патологией с раннего возраста и проведения комплекса профилактических мероприятий, направленных на повышение минерализующего потенциала ротовой жидкости и кариесрезистентности эмали зубов.

□ Оригинальные научные публикации

Литература

1. Бушуева, Т. В. Современные принципы организации лечебного питания у детей разного возраста с фенилкетонурией / Т. В. Бушуева, Т. Э. Бровик // *Вопр. соврем. педиатрии.* – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 124–129.

2. Горячко, А. Н. Современные подходы к лечению фенилкетонурии и лейциноза (болезни кленового сиропа): учеб.-метод. пособие / А. Н. Горячко; Белорус. гос. мед. ун-т, 1-я каф. дет. болезней. – Минск: БГМУ, 2011. – 26 с

3. Леонтьев, В. К. Метод изучения растворимости эмали зубов при жизни : метод. письмо / В. К. Леонтьев, В. А. Дистель. – Омск: [б. и.], 1975. – 8 с.

4. Русакова, Е. Ю. Стоматологический статус у детей при различных соматических заболеваниях / Е. Ю. Русакова, С. И. Бессонова, А. А. Бевз // *Рос. стоматолог. журн.* – 2008. – № 5. – С. 47–49.

5. Gupta, M. Oral conditions in renal disorders and treatment considerations – A review for pediatric dentist / M. Gupta, M. Gupta, Abhishek // *The Saudi Dent. J.* – 2015. – Vol. 27, № 3. – P. 113–119.

6. Kozlowski, B. Position of the American Dietetic Association: nutrition services for children with special health needs / B. Kozlowski, J. Powell // *J. of the Am. Diet. Assoc.* – 1995. – Vol. 95, № 7. – P. 809–812.

7. Nakhjavani, Y. B. The dental and oral status of children with chronic renal failure / Y. B. Nakhjavani, A. Bayramy // *J. of the Indian Soc. of Pedod. and Prev. Dent.* – 2007. – Vol. 25, № 1. – P. 7–9.

8. Oral health status in haemodialysis patients / L. A. Swapna [et al.] // *J. of Clin. and Diagn. Res.* – 2013. – Vol. 7, № 9. – P. 2047–2050.

9. Relationship between salivary immunoglobulin a, lactoferrin and lysozyme flow rates and lifestyle factors in Japanese children: a cross-sectional study / M. Ide [et al.] // *Acta Odontol. Scand.* – 2016. – Vol. 74, № 7. – P. 576–583.

10. Saliva pH affects the sweetness sense / K. I. Aoyama [et al.] // *Nutrition.* – 2017. – Vol. 35. – P. 51–55.