

Лукашевич И.К.

Обоснование необходимости дифференцированного подхода в назначении средств профилактики кариеса у женщин во время беременности

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Омск

Lukashevich I.K.

The necessary reasonableness of the differentiated approach in administrating some caries prophylaxis remedies for pregnant women

Резюме

Эффективность предлагаемых на сегодняшний день средств и методов профилактики кариеса у беременных зачастую оказывается недостаточной. Особо следует подчеркнуть трудность прогнозирования течения кариеса во время беременности, выявления предрасположенности или устойчивости зубной эмали к действию кариесогенных факторов полости рта. В связи с этим, именно с молекулярно-генетических позиций должны быть интерпретированы результаты клинических показателей, характеризующих состояние твёрдых тканей зубов беременных. Такой подход позволит разработать комплекс эффективных, сугубо индивидуализированных, профилактических мероприятий среди беременных, а, следовательно, оказывать существенное влияние на антенатальный прогноз этого заболевания.

Ключевые слова. Профилактика кариеса, беременные, ген калликреина-4, состояние органов и тканей полости рта, молекулярно-генетический скрининг

Summary

The effectiveness of caries prophylaxis medications and methods for pregnant women often proves to be insufficient. It should be emphasized the difficulty of predicting the course of tooth decay during pregnancy, and detecting both susceptibility and resistance of dental enamel to be influenced by the cariogenic factors in the oral cavity. Due to it the results of clinical findings to be characteristic of the teeth hard tissues condition in pregnant women must be interpreted in the molecular genetic terms exactly. Such approach makes it possible to develop a whole range of some effective, particularly individualized, preventive measures among pregnant women, and therefore to have the significant impact on antenatal prognosis such disorder.

Key words. Prevention of dental caries, pregnant women, the kallikrein-4 gene, the oral cavity organs and tissues condition, the molecular genetic screening

Введение

Вопросам профилактики кариеса среди беременных посвящено огромное количество работ, так как эта категория имеет один из самых высоких рисков заболеваемости кариесом [5,7,8,11,12,13]. При этом, зачастую, кариеспрофилактические мероприятия среди беременных оказываются малоэффективными, и поражаемость зубов кариесом этой категории населения по сей день остаётся на достаточно высоком уровне. Так, по данным ряда авторов, даже при физиологическом течении беременности распространённость кариеса зубов составляет 91,4%, при этом нередко отмечается прирост новых кариозных полостей в ранее интактных зубах [1,3,4,6].

Большинство исследователей приходят к выводу, что эффективность профилактических воздействий зависит от вида препарата, его дозировки, способа введения в организм, а также массы других условий, определяю-

щих состояние профилактируемого индивидуума [10,2]. Однако на практике достаточно часто приходится констатировать, что кариес может протекать активно и при идеальной гигиене полости рта.

В этой связи в настоящее время остаётся актуальным вопрос о максимально индивидуализированном подходе в назначении средств профилактики кариеса у беременных.

Целью настоящего исследования является повышение эффективности профилактики кариеса среди беременных путём осуществления индивидуального подхода в назначении кариеспрофилактических программ.

Материалы и методы

Набор материала осуществлялся на базе женской консультации БУЗОО «Городская поликлиника №10» г.

Омска. Было осмотрено 186 беременных в возрасте 27-32 года, срок беременности которых составлял 13-34 неделю. Средний возраст обследуемых составил 29,9 лет.

Клиническое обследование пациенток велось по специальной программе, включающей в себя углубленное изучение анамнестических данных, акушерского анамнеза, а также состояния органов и тканей полости рта. Оценку гигиенического состояния полости рта проводили с помощью упрощенного индекса гигиены (ОНИ-S) по методике I. Green, I. Vermillion. Карисогенность мягкого зубного налета (КЗН) определялась по методике Hardwick, Manley в модификации В.Б. Недосеко с соавт. Интенсивность поражения зубов кариесом определялась путем подсчета индекса КПУп. На каждого обследованного заполнялась специально разработанная карта [9]. Сведения из карты переносились в компьютерную базу данных.

В качестве карисепрофилактического средства использовался «Эмаль-герметизирующий ликвид» (производитель: Nishanchemie, Германия). Состав: Жидкость: безводный фтористый силикат магния, безводный фтористый силикат меди, фтористый натрий (в качестве стабилизатора), дистиллированная вода; суспензия: гидроокись кальция высокодисперсная, метилцеллюлоза, дистиллированная вода. Карисепрофилактические мероприятия назначались на сроке 13-28 недель (II триместр).

Клиническая оценка состояния полости рта по указанным параметрам проводилась в двух контрольных точках: до назначения «Эмаль-герметизирующего ликвида» во II триместре беременности и по истечении двух месяцев после его нанесения в III триместре беременности.

Дополнительно было проведено молекулярно-генетическое обследование группы наблюдения. Представленная выборка пациенток была генотипирована по гену калликреина-4 (KLK4). KLK-4 является основным ферментом стадии созревания зубной эмали и отвечает за замещение белковой матрицы на минералы и формирование правильной организации кристаллов [15]. Темп минерализации эмали при дефекте KLK-4 в целом ниже на 25% [14]. Влияние мутаций гена KLK-4 проявляется в нарушении минерализации кристаллов гидроксипатита и увеличении остаточного количества белка в эмали [16]. Ген KLK4 исследовали в трех мутантных точках: мутация 1 -T2664152G, мутация 2 - G2664153A, мутация 3 - G2142G.

Биометрический анализ осуществлялся с использованием пакета STATISTICA-6 и возможностей Microsoft Excel. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. При этом значения p могли ранжироваться по 3 уровням достигнутых статистически значимых различий: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$.

Результаты и обсуждение

Поскольку решающая роль в возникновении и развитии кариеса отводится микрофлоре, на первом этапе была проведена оценка гигиенического состояния полости рта беременных женщин, составляющих исследовательскую когорту. Клиническое обследование показало, что на момент первичного осмотра гигиена полости рта беременных была хорошей и составляла в среднем $1,57 \pm 0,10$ балла. Зубной налет в группе обследованных расценивался как слабокариесогенный ($1,94 \pm 0,27$ баллов). Распространенность кариеса у беременных в среднем составила $7,95 \pm 0,23$.

По истечении двух месяцев после нанесения «Эмаль-герметизирующего ликвида», уровень гигиены полости рта у обследованных также соответствовал хорошему (ОНИ-S – $1,49 \pm 0,12$ балла) и не имел статистически значимых различий с состоянием гигиены полости рта до нанесения карисепрофилактического средства ($p \geq 0,05$) (табл.1.).

При изучении карисогенности налета на зубах мы вновь не обнаружили статистически значимых отличий до- и после нанесения карисепрофилактического средства. При показателе КЗН в группе беременных при первичном осмотре, равном $1,94 \pm 0,27$ балла, аналогичный показатель после проведенного курса карисепрофилактики соответствовал значению $2,09 \pm 0,16$ ($p \geq 0,05$) (табл.1.).

При изучении состояния твердых тканей зубов после аппликации «Эмаль-герметизирующего ликвида» было установлено, что величина индекса КПУп в группе беременных имела тенденцию на увеличение показателя по сравнению с первичным осмотром, несмотря на проведение карисепрофилактических мероприятий, - Δ КПУп - $9,11 \pm 0,64$ ($p \leq 0,05$) (табл.1.).

При анализе взаимосвязи у беременных индексов КПУп и ОНИ-S, Δ КПУп и ОНИ-S, а также значениями КПУп и КЗН, Δ КПУп и КЗН, положительных корреляционных связей между значениями представленных индексов установлено не было.

Таблица 1. Сравнительная характеристика клинических показателей состояния полости рта у беременных до- и после аппликации «Эмаль-герметизирующего ликвида»

Исследуемые показатели	Исследуемые группы	
	До аппликации «Эмаль-герметизирующего ликвида»	После аппликации «Эмаль-герметизирующего ликвида»
ОНИ-S (баллы)	$1,57 \pm 0,10$	$1,49 \pm 0,12$
КЗН (баллы)	$1,94 \pm 0,27$	$2,09 \pm 0,16$
КПУп (%)	$7,95 \pm 0,23$	$9,11 \pm 0,64$, $p \leq 0,05$

Примечание: В таблице указаны только значимые различия; коэффициент значимости p рассчитан по отношению к исходным значениям соответствующего показателя.

Таблица 2. Распределение полиморфизмов гена KLK-4 среди беременных

Полиморфизм	Аллель	Распространенность аллеля, %	Генотип	Распространенность генотипа, %
Мутация 1 (T2664152G)	T	46,7±3,7	T/T	18,5±3,1
	G	53,3±3,7	T/G	48,2±4,0
			G/G	33,3±3,6
Мутация 2 (G2664153A)	G	37,9±3,4	G/G	12,4±2,4
	A	62,1±3,4, $p_1 < 0,05$	G/A A/A	61,5±4,3 26,1±3,5, $p < 0,01$
Мутация 3 (G2142A)	G	29,4±3,1	G/G	10,3±2,8
	A	70,6±3,1, $p_1 < 0,001$	G/A A/A	29,1±3,3 60,6±3,9, $p < 0,001$

Примечание: В таблице указаны только значимые различия; коэффициент значимости p рассчитан по отношению к генотипам G/G и G/A в мутационных точках 2 и 3; коэффициент значимости p_1 рассчитан по отношению к аллелю G в мутационных точках 2 и 3.

Таким образом, значения индексов ОНІ-S и КЗН у пациенток до- и после нанесения «Эмаль-герметизирующего ликвида» не имеют статистически значимых отличий. Вместе с тем, было установлено, что интенсивность кариеса среди обследуемых не зависит от изучаемых клинических показателей.

В этой связи изучение полиморфизма гена KLK-4 является попыткой молекулярно-генетического обоснования того факта, что несмотря на стабильность показателей, характеризующих состояние гигиены полости рта и кариесогенность зубного налёта, а также проводимую профилактику кариеса с помощью «Эмаль-герметизирующего ликвида», интенсивность кариеса у беременных в динамике наблюдения имеет тенденцию к увеличению.

Частоты полиморфизмов гена KLK4 у беременных представлены в таблице 2.

В ходе проведённого исследования было выявлено, что у 74% обследованных беременных в мутационной точке 2 (G2664153A) было зафиксировано статистически значимое ($p < 0,01$) повышение частот генотипов A/A по отношению к генотипам G/G и G/A, а также значимое ($p < 0,05$) преобладание патологического аллеля A по сравнению с популяционным контролем. В мутационной точке 3 (G2142A) аллельного полиморфизма гена KLK4 у беременных также отмечается статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение не только патологических гомозигот A/A, но и значительное преобладание патологического аллеля A по сравнению с популяционным контролем. Результаты статистического анализа представлены в таблице 3.

При оценке частоты выявления аллелей T и G (мутация 1 T2664152G), величина относительного риска (OR, OR) составила 1,194 (CI95%: 0,932-1,529), величина отношения шансов (ОШ) составила 1,387 (0,879-2,188).

При оценке частоты выявления аллелей G и A (мутация 2 G2664153A), величина относительного риска (OR, OR) составила 1,374 (CI95%: 1,062-1,776), величина отношения шансов (ОШ) составила 1,778 (1,122-2,816).

При оценке частоты выявления аллелей G и A (мутация 3 G2142A), величина относительного риска (OR, OR) составила 2,517 (CI95%: 1,902-3,333), величина отношения шансов (ОШ) составила 6,014 (3,65-9,91).

Результаты исследования свидетельствуют об информативности полиморфизма гена KLK4 в мутационных точках G2664153A и G2142A.

Частоты аллеля A гена KLK4 и генотипов A/A среди беременных близки к описанным в литературе [16]. Отсутствие прямой связи между частотой генотипа A/A и заболеваемостью кариесом позволяет предполагать, что реализация патогенного потенциала аллеля A зависит от внешних факторов (микробиора зубного налёта, состав и свойства ротовой жидкости, характер питания и пр.). Нельзя также исключать и возможность влияния других компонентов генома, сцепленных или несцепленных с геномом G2664153A и G2142A. Присутствие аллеля A, по-видимому, следует рассматривать как необходимый, но недостаточный фактор для развития кариеса. В этом контексте можно объяснить отсутствие менделевского наследования этого заболевания.

Таблица 3. Результат оценки различий по распространенности аллелей/генотипов (2I – статистика, p)

	Аллели		Генотипы	
	2I	p	2I	p
Мутация 1 (T2664152G)	1,99	>0,05	4,75	>0,05
Мутация 2 (G2664153A)	6,08	<0,05	9,56	<0,01
Мутация 3 (G2142A)	54,72	<0,001	49,88	<0,001

Выводы

В связи с полученными результатами нами предложена следующая схема учёта аналитических критериев, при назначении программ профилактики кариеса беременным:

1. Включить в спектр обследований при беременности молекулярно-генетическое исследование крови с целью изучения частоты полиморфизмов A/A, G/G и G/A гена KLK-4 в мутационных точках T2664152G, G2664153A, G2142G.
2. При выявлении в крови беременных повышенные частот генотипа A/A по отношению к генотипам G/G и G/A в мутационных точках G2664153A и G2142A, для профилактики кариеса необходимо проводить динамический осмотр полости рта ежемесячно на протяжении всего срока беременности.
3. Для профилактики кариеса зубов у беременных, являющихся носителями патологического аллеля А гена KLK-4 объём профилактических воздействий обязатель-

но должен включать в себя следующие мероприятия: обучение гигиене полости рта с индивидуальным подбором средств гигиены, контролируемая гигиена полости рта, проведение профессиональной гигиены полости рта (снятие назубных отложений), санация имеющихся кариозных полостей, назначение местных средств профилактики кариеса, воздействующих на зубную эмаль (аппликации фторсодержащих гелей, лаков, ополаскивателей, проведение процедуры глубокого фторирования и др.).■

Лукашевич И.К., клинический ординатор кафедры детской стоматологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Омск 644113, ул. Фрезерная, д.21, 8-913-979-25-88, I.lukashevitch@yandex.ru

Литература:

1. Бахмудов М.Б. Гигиеническое состояние полости рта и поражённость кариесом зубов у беременных с первоначально здоровой полостью / М. Б. Бахмудов, З. Б. Алиева, Б. Р. Бахмудов // *Стоматология*. – 2010. – Т. 89, № 3. – С. 16-19.
2. Жаркова О.А. Профилактика стоматологических заболеваний в период беременности / Жаркова О.А. // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 94-101. <http://elibrary.ru/download/25655190.pdf>
3. Исследование влияния беременности на состояние твёрдых тканей зубов у женщин / В.С. Булгаков [и др.] // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. – 2007. – № 1. – С. 57-63.
4. Кисельникова Л.П. Стоматологический статус и профилактика стоматологических заболеваний у беременных / Л.П. Кисельникова, Н.С. Попова // *Институт стоматологии*. – 2011. – № 1 (50). – С. 86-87.
5. Косенко И.Б. Пути совершенствования профилактики стоматологических заболеваний и организации стоматологической помощи беременным в системе обязательного медицинского страхования : дис. ... канд. мед. наук : 14.02.03 / И.Б. Косенко. – Москва, 2011 – 172 с. Научная библиотека диссертаций и авторефератов disserCat <http://www.dissercat.com/content/puti-sovershenstvovaniya-proflaktiki-stomatologicheskikh-zabolevanii-i-organizatsii-stomato#ixzz438S8dW4r>.
6. Максьюков С.Ю. Особенности течения кариеса у беременных женщин и кормящих матерей Ростовской области / С.Ю. Максьюков, В.А. Проходная, Н.В. Новосядля // *Российский стоматологический журнал*. – 2014. – Т. 18, № 1. – С. 46-49.
7. Орехова Л.Ю. Сравнительная оценка эффективности применения лечебно-профилактической программы у беременных женщин в зависимости от зон проживания / Л.Ю. Орехова, А.А. Узденова, З.Х. Узденова // *Пародонтология*. – 2014. – Т. 19, № 1. – С. 27-30.
8. Савичук Н.О. Инновационные подходы к профилактике кариеса зубов у детей и беременных женщин / Н.О. Савичук // *Современная стоматология*. – 2013. – № 5 (69). – С. 50.
9. Сунцов В. Г. Карта комплексного обследования стоматологического больного / В. Г. Сунцов, О. К. Лепихин, М. Л. Шефтер // *Тезисы докладов XI областной конференции стоматологов*. – Омск, 1979. – С. 37-38.
10. Толмачева С.М. Стоматологические заболевания в период беременности и их профилактика / С.М. Толмачева, Л.М. Лукиных. – Москва : Медицинская книга, 2005. – 152 с.
11. Bates S.B., Riedy C.A. Changing knowledge and beliefs through an oral health pregnancy message / *J. Public Health Dent*. – 2012 Spring; 72(2):104-11. doi: 10.1111/j.1752-7325.2011.00289.x. Epub 2011 Oct 20.
12. Boggess K.A., Urlaub D.M., Massey K.E., Moos M.K., Matheson M.B., Lorenz C. Oral hygiene practices and dental service utilization among pregnant women / *J. Am. Dent Assoc*. – 2010 May; 141(5):553-61.
13. Cardenas L.M., Ross D.D. Effects of an oral health education program for pregnant women / *J. Tenn Dent Assoc*. – 2010 Spring; 90(2):23-6; quiz 26-7.
14. Enamel proteins and proteases in Mmp20 and Klk4 null and double-null mice / Y. Yamakoshi [et al.] // *Eur J Oral Sci*. – 2011. – Vol. 1, № 119. – P. 206-216.
15. Functions of KLK4 and MMP-20 in dental enamel formation / Y. Lu [et al.] // *Biol Chem*. – 2008. – Vol. 389, № 6. – P. 695-700.
16. Human enamel phenotype associated with amelogenesis imperfecta and a kallikrein-4 (g.2142G>A) proteinase mutation / J. T. Wright [et al.] // *Eur J Oral Sci*. – 2006. – Vol. 1, № 114. – P. 13-17.