

**К.Б. Милосердова, О.В. Зайцева, Л.П. Кисельникова, В.Н. Царёв**

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.Н. Евдокимова, Российская Федерация

## Кариес раннего детского возраста: можно ли предупредить?

### Контактная информация:

Кисельникова Лариса Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детской стоматологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Адрес: 127206, Москва, ул. Вучетича, д. 9а, тел.: +7 (495) 611-00-31, e-mail: lpkiselnikova@mail.ru

Статья поступила: 29.09.2014 г., принята к печати: 27.10.2014 г.

*Вероятность развития кариеса во многом определяется нарушением микрофлоры полости рта. Коррекция таких нарушений возможна с применением пробиотиков. В статье проанализированы результаты исследований о применении адаптированных молочных смесей с пробиотиками для профилактики кариеса в раннем детском возрасте. Показано, что применение адаптированных смесей с пробиотиками сопровождается снижением частоты выделения кариесогенных видов стрептококков и актиномицетов с одновременным увеличением частоты обнаружения бактериаль-антагонистов кариесогенной флоры, нормализацией концентрации sIgA в слюне, снижением степени выраженности кариозного процесса. Результаты обследования будут способствовать разработке эффективных подходов к профилактике кариеса зубов у детей.*

**Ключевые слова:** дети, кариес, адаптированные молочные смеси, пробиотики, профилактика, микрофлора.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (5): 76–79)

76

Несмотря на значительное число исследований по этиологии, патогенезу, клинической картине, лечению и профилактике кариеса зубов у детей раннего возраста, проблема остается одной из самых важных в практике детского стоматолога. Это объясняется высокой распространенностью и интенсивностью данного заболевания, а также низкой эффективностью лечебно-профилактических мероприятий [1].

Развитие кариеса связано с действием кариесогенной микрофлоры полости рта, хотя при более широком рассмотрении можно говорить, что кариес является результатом дисбаланса множества факторов риска и защитных механизмов [2].

Формирование микрофлоры полости рта происходит поэтапно. К примеру, известно, что плод внутриутробно имеет практически стерильную слизистую оболочку полости рта [3]. После рождения контакт с окружающей средой запускает процесс заселения микробиоты. Однако колонизация бактериями ротовой полости младенца происходит легче, чем у взрослых, в силу функциональной незрелости иммунологических механизмов секреторного иммунитета. Так, более низкий уровень секреторного иммуноглобулина (sIg) A<sub>1</sub>, который может разрушаться

ферментами ряда патогенов, контаминирующих ротовую полость, увеличивает риск развития инфекционного процесса (в т.ч. кариеса) в детском возрасте [1].

Состояние иммунной системы и резистентность к различным заболеваниям, включая заболевания полости рта, во многом зависят от питания человека [2]. В литературе последних лет имеются убедительные доказательства влияния микробиоценоза слизистых оболочек на мукозальный иммунный ответ и, как следствие, реализацию воспаления [4]. В связи с этим оценка местного иммунитета представляет большой клинический интерес для изучения протективных свойств слизистых оболочек, в т.ч. в полости рта.

Отмечено, что низкие концентрации секреторных иммуноглобулинов служат предрасполагающим к развитию воспалительных реакций инфекционной этиологии фактором. Напротив, значительное повышение их содержания с большой вероятностью может свидетельствовать о наличии активного воспалительного процесса [3]. sIgA — основной иммуноглобулин всех биологических секретов (слюны, секретов слезной и молочной железы, пищеварительного и респираторного тракта), который выполняет защитную функцию на слизистых оболочках.

**K.B. Miloserdova, O.V. Zaytseva, L.P. Kisel'nikova, V.N. Tsarev**

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Russian Federation

## Early Childhood Caries: Can You Prevent It?

*The probability of the caries development largely depends on the oral microflora imbalance. This imbalance can be corrected with probiotics. The article analyzes the results of studies on the use of adapted milk formulas with probiotics to prevent caries in early childhood. It shows that the use of adapted formulas with probiotics is accompanied by a decrease in the frequency of releasing cariogenic streptococci and actinomycetes with a simultaneous increase in the frequency of detecting bacterial antagonists of the cariogenic flora, normalization of sIgA concentration in saliva, and decrease in the severity of the caries process. The survey results will contribute to the development of effective approaches to prevention of dental caries in children.*

**Key words:** children, caries, adapted milk formulas, probiotics, prevention, microflora.

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (5): 76–79)

Концентрация sIgA у детей раннего возраста существенно ниже, чем у взрослых [1], что является одной из причин их большей восприимчивости к развитию инфекционного воспаления, включая заболевания твердых тканей зубов инфекционной этиологии — кариеса.

Вскармливание материнским молоком — «золотой стандарт» питания ребенка первого года жизни. Исследования последних лет демонстрируют важную роль грудного молока в формировании здоровой микрофлоры, развитии врожденного и приобретенного иммунитета [3]. Грудное молоко содержит ряд факторов, обладающих защитными свойствами. Среди них наиболее изучены бактерии (*Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium catenulatum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium adolescentis*), иммуноглобулины, лактоферрин, лизоцим и некоторые другие [5]. Олигосахариды женского молока обладают выраженным пребиотическим эффектом: они стимулируют рост бифидобактерий в толстой кишке, что ведет к торможению развития патогенной и условно-патогенной микрофлоры.

В отсутствии естественного вскармливания выбор смеси становится одним из ключевых факторов формирования здорового ребенка, включая профилактику кариеса зубов. В настоящее время установлено, что *Lactobacillus rhamnosus* является естественным антагонистом *Streptococcus mutans*, играющего ключевую роль в иницировании кариозного процесса. Детское молочко с содержанием *L. rhamnosus* в сочетании с оптимальным углеводным компонентом, представленным лактозой и мальтодекстрином (с низким декстрозным эквивалентом), может стать одним из возможных путей снижения риска развития кариеса зубов на протяжении первых лет жизни [1, 6].

Микрофлора полости рта в норме представлена различными видами микроорганизмов. Известно, что нарушение баланса между микрофлорой и факторами местного иммунитета приводит к формированию благоприятных условий для развития кариеса. Его возникновение также связывают с микроорганизмами, образующими налет на поверхности зубов, где главную роль играют бактерии *S. mutans*.

В настоящее время общепринят факт, что заболевания твердых тканей зубов тесно связаны с нарушением нормального микробиоценоза полости рта. В клинических исследованиях показано, что чем раньше произошло инфицирование, тем выше риск и интенсивность кариозного процесса [7]. Вместе с тем у детей и взрослых состав микрофлоры зависит от скорости слюноотделения, консистенции и характера пищи, а также гигиены полости рта, состояния тканей и органов полости рта и наличия соматических заболеваний. Начальная колонизация ротовой полости стрептококками (главным образом *S. mutans*, *Streptococcus salivarius*) и далее актиномицетами определяет дальнейшее разнообразие микробного пейзажа [6]. В основном формирование здоровой микрофлоры ротовой полости завершается к 4 годам жизни [8].

Хорошо известно также о важной роли иммунной системы слизистых оболочек и ассоциированной с ними лимфоидной ткани в осуществлении барьерного и иммунорегуляторного гомеостаза макроорганизма. Поверхность слизистых оболочек покрыта слоем эпителиальных клеток и слизью, предотвращающими попадание экзогенных антигенов в организм. Эпителиальные клетки формируют физический барьер за счет движения ресничек, продукции слизи, секреции молекул с антибактериальной и цитолитической активностью. В совокупности эти врожденные механизмы в ассоциации с нормальной микрофлорой обеспечивают первую линию защиты против возбудителей инфекционных заболеваний, чужеродных антигенов и аллергенов.

Ключевое значение в коррекции нарушений микрофлоры, согласно данным последних исследований, имеют пробиотики — препараты, содержащие живые микроорганизмы, которые при естественном способе введения в адекватных количествах оказывают благоприятное действие на физиологические функции и биохимические реакции организма через оптимизацию его иммунологического статуса [4, 7].

Наиболее важным свойством пробиотических бактерий является обеспечение колонизационной резистентности, т.е. защиты от проникновения во внутреннюю среду организма как бактерий, так и токсинов и токсических продуктов различного происхождения. В комплексе механизмов колонизационной резистентности важную роль играет антагонистическая активность пробиотической культуры, ее способность колонизировать слизистую оболочку, а также способность формировать адекватный мукозальный иммунитет [9, 10]. Пробиотики, заселяя желудочно-кишечный тракт, стимулируют иммунные реакции (увеличивают макрофагальную активность, число Т-киллеров, продукцию интерферонов, концентрацию IgA) [11, 12].

Пробиотическими штаммами с подтвержденной в настоящее время эффективностью (прежде всего у детей раннего возраста) являются *B. lactis* BB-12, *L. rhamnosus* GG и *Streptococcus thermophilus*. Доказано, что прием *B. lactis* BB-12 достоверно увеличивает уровень продукции IgA у детей раннего возраста [13]. Следует отметить важность видоспецифичности штаммов, каждый из которых необходимо применять в строго определенном возрасте.

Эффективность использования продуктов с пробиотиками с целью профилактики кариеса раннего детского возраста изучалась в ряде исследований [6, 14]. В России подобные исследования не проводились. Нами было проанализировано влияние адаптированной молочной смеси, содержащей пробиотики, на концентрацию sIgA слюны, гигиенический индекс и состав биопленки зубов у детей раннего возраста. Исследование выполнено в специализированном Доме ребенка № 14 ЮЗАО г. Москвы. Под наблюдением находились 53 ребенка в возрасте от 1 до 4 лет; 27 детям (основная группа) в рацион питания было введено детское молочко, содержащее пробиотики, другие 26 человек составили группу сравнения. Наблюдение за детьми проводили на протяжении 3 мес. В основной группе дети в возрасте до 1,5 лет получали детское молочко NAN 3, дети старше 1,5 лет — NAN 4 (согласно инструкции производителя). Высокоадаптированные молочные смеси для детей этих возрастных периодов содержат пробиотический комплекс, лактобактерии Denta Pro, белок Optipro, витамины и микроэлементы, а также особые жирные кислоты, необходимые для развития мозга, зрения и укрепления иммунитета. Дети получали детское молочко в дополнение к обычной диете, 1 раз в день, во время полдника (в 16:00), по инструкции (7 мерных ложек порошка на 210 мл воды). Группа сравнения в это же время получала молочные продукты, не содержащие пробиотики.

И в основной группе, и в группе сравнения 1 раз/мес проводили контролируемые уроки гигиены полости рта. Перед началом исследования с медицинским персоналом и воспитателями детского дома были проведены собрания, на которых освещались задачи исследования, основные принципы профилактики стоматологических заболеваний среди детей младшего возраста, правила ухода за зубами.

Изучение исходных показателей стоматологического статуса обследованных детей показало высокую поражаемость кариесом временных зубов на фоне неудовлетворительного состояния гигиены полости рта. Так, распро-

странность кариеса временных зубов у детей основной группы составила 80%, у детей группы сравнения — 79%. Интенсивность кариеса временных зубов по индексу кпу (суммарное число кариозных, пломбированных и удаленных зубов) в группе сравнения составила 2,6, в основной группе — 2,4. У детей чаще отмечалось поражение кариесом временных верхних передних резцов и первых верхних и нижних моляров. Следует отметить, что через 3 мес в обеих группах наблюдения значения вышеупомянутых показателей не изменились.

Для оценки гигиенического состояния полости рта чаще всего используют индекс гигиены (ИГ) Фёдорова–Володкиной [2], для чего окрашивают губную поверхность шести нижних фронтальных зубов (321123) раствором Шиллера–Писарева.

Оценку интенсивности окрашивания зубного налета оценивают в баллах:

- 1 балл — отсутствие окрашивания;
- 2 балла — окрашивание 1/4 поверхности коронки зуба;
- 3 балла — окрашивание 1/2 поверхности коронки зуба;
- 4 балла — окрашивание 2/3 поверхности коронки зуба;
- 5 баллов — окрашивание всей поверхности коронки зуба.

Для вычисления индекса делят сумму значений индекса всех окрашенных зубов на число обследованных зубов (шесть).

Результаты оценивают следующим образом:

- хороший ИГ — 1,1–1,5 балла;
- удовлетворительный ИГ — 1,6–2 балла;
- неудовлетворительный ИГ — 2,1–2,5 балла;
- плохой ИГ — 2,6–3,4 балла;
- очень плохой ИГ — 3,5–5 баллов.

Исходные значения ИГ, определенного по методу Фёдорова–Володкиной, у всех детей были признаны неудовлетворительными: в группе сравнения среднее значение индекса составило 2,4, в основной группе — 2,5. Через 3 мес среднее значение ИГ в группе сравнения снизилось до 1,3 (на 46% от исходного), в основной группе — до 1,1 (на 56% от исходного). Выявленная положительная динамика значений изучаемого параметра в обеих группах детей может быть объяснена высокой мотивацией к проведению гигиенических мероприятий персонала, ухаживающего за детьми, и проведением регулярных контролируемых уроков гигиены.

В результате проведенного обследования установлено, что содержание sIgA в слюне (определенное методом радиальной иммунодиффузии по Манчини [15]) изначально было снижено (лабораторная норма от  $70 \times 10^{-3}$  до  $250 \times 10^{-3}$  г/л) у 61% детей основной группы и у 47% из группы сравнения. Средние значения показателя по группам составили  $73 \pm 28 \times 10^{-3}$  и  $82 \pm 31 \times 10^{-3}$  г/л, соответственно, и достоверно не различались ( $p \geq 0,05$ ).

Через 3 мес от начала приема изучаемой молочной смеси низкая концентрация sIgA в слюне была зафиксирована у 27% детей в основной группе и у 84% в группе сравнения; средние значения показателя составили  $84 \pm 21 \times 10^{-3}$  и  $52 \pm 27 \times 10^{-3}$  г/л, соответственно, и достоверно не различались ( $p \geq 0,05$ ). Однако низкий уровень sIgA в слюне, как правило, свидетельствует о снижении функции местных иммунных реакций, в то время как повышение этого показателя выше допустимых значений с большой вероятностью говорит о наличии инфекционного процесса. Очевидно, что направление количественных изменений концентрации иммуноглобулинов в слюне при наблюдении этого показателя в динамике зависит от исходных значений и более объективно отражает местный иммунитет, чем средний показатель по группе. В связи

с этим все обследуемые нами пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от их исходных значений: дети с низким содержанием sIgA в слюне и с концентрацией, соответствующей возрастным показателям. При анализе подгруппы детей с исходно низкой концентрацией sIgA в слюне нормализация значений параметра была зафиксирована у 62% в основной группе и ни у одного ребенка в группе сравнения. Более того, у 4 из 12 детей группы сравнения с исходно нормальной концентрацией sIgA в слюне произошло снижение значений показателя ниже  $70 \times 10^{-3}$  г/л (в основной группе — только у 1 наблюдаемого), а у 3 — увеличение выше уровня  $250 \times 10^{-3}$  г/л — верхнего порога лабораторной нормы. Последнее может свидетельствовать о присоединении инфекционного процесса. В основной группе увеличение концентрации sIgA в слюне выше верхнего порога нормы не было обнаружено ни у одного ребенка.

Изучение основной пародонтопатогенной, кариесогенной и резидентной флоры проводилось с помощью бактериологических и молекулярно-биологических исследований с применением мультиплексной полимеразной цепной реакции. Исходно у детей группы сравнения выделен широкий спектр микроорганизмов, в целом характерный для возрастной группы от 1 до 4 лет, соответственно возрасту прорезывания молочных зубов. У половины включенных в исследование детей этой группы выделен основной кариесогенный вид — *S. mutans* (степень обсемененности слюны —  $10^6$  КОЕ), у 15% — актиномицеты, у 5% — лактобациллярная флора; бифидобактерии обнаружены не были. Основные антагонисты кариесогенной флоры (*Veillonella spp.*, *S. salivarius*, *Corynebacterium spp.*) выделялись значительно реже: у 5–15% детей.

Спустя 3 мес у детей основной группы были отмечены существенные изменения в составе микрофлоры по сравнению с группой сравнения. При этом основной кариесогенный вид — *S. mutans* — определялся только у 14% пациентов, т.е. имело место достоверное снижение частоты его идентификации по сравнению с исходными данными (58%) и группой сравнения (52%). Примерно в 3 раза увеличилась частота обнаружения микробов-антагонистов: *Veillonella spp.* (до 34%) и *S. salivarius* (до 53%). Кроме того, отмечено появление фузобактерий (у 11%), которые ранее не обнаруживались. Данная динамика микробиотоза полости рта была расценена нами как положительный результат (табл.).

На фоне приема детского молочка NAN 3 и 4 увеличилась частота выделения лакто- и бифидобактериальной флоры, что свидетельствует об успешной колонизации биопленки зубов штаммами молочнокислых бактерий. Так, частота выделения лактобактерий составила 29% (против 11% в группе сравнения), а бифидобактерий — 21% (при отсутствии в определяемом количестве в группе сравнения). Количественная обсемененность данными видами составила  $10^6$  КОЕ.

У детей группы сравнения (не получавших детское молочко, обогащенное пробиотиком) основной кариесогенный вид — *S. mutans* — через 3 мес наблюдений выделяли приблизительно в 50% случаев. Степень обсемененности данным видом была значительной —  $10^6$  КОЕ. На долю второй по значимости группы представителей кариесогенной группы — актиномицетов — пришлось 15% находок. Лактобациллярная флора обнаружена только у 5% обследованных группы сравнения, а бифидобактерии — ни в одном случае (см. табл.). Антагонисты кариесогенной флоры (*Veillonella spp.*, *S. salivarius*, *Corynebacterium spp.*) у детей группы сравнения выделялись значительно реже (в 5–15% случаев), чем у детей основной группы.

Таблица. Частота обнаружения микробной флоры в ротовой полости у детей в сравниваемых группах

Микрофлора	При обращении, %		P	Через 3 мес, %		P
	Основная группа (n = 27)	Группа сравнения (n = 26)		Основная группа (n = 27)	Группа сравнения (n = 26)	
<i>Streptococcus sanguis</i>	100,0	100,0	> 0,05	100,0	100,0	> 0,05
<i>S. mutans</i>	53,3	50,0	> 0,05	14,2	52,0	< 0,05
<i>S. salivarius</i>	20,0	15,0	> 0,05	100,0	52,6	< 0,05
<i>Enterococcus spp.</i>	6,7	5,0	> 0,05	50,0	10,5	< 0,05
<i>Veillonella spp.</i>	20,0	10,0	< 0,05	35,7	34,2	> 0,05
<i>Actinomyces spp.</i>	6,7	5,0	> 0,05	7,1	16,3	< 0,05
<i>Corinebacterium spp.</i>	6,7	5,0	> 0,05	14,2	10,5	> 0,05
<i>Lactobacillus spp.</i>	5,0	5,0	> 0,05	28,6	10,5	< 0,05
<i>Bifidobacterium spp.</i>	0,0	0,0	> 0,05	21,4	0,0	< 0,05
<i>Fusobacterium spp.</i>	6,7	0,0	< 0,05	21,4	10,5	> 0,05
<i>Candida spp.</i>	53,3	35,5	> 0,05	42,9	47,4	> 0,05
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans*</i>	21,4	5,0	< 0,05	7,1	5,2	> 0,05
<i>Porphyromonas gingivalis*</i>	6,7	5,0	> 0,05	7,1	5,2	> 0,05
<i>Prevotella intermedia*</i>	20,0	10,0	< 0,05	21,4	10,5	< 0,05
<i>Tannerella forsythia*</i>	13,3	15,0	> 0,05	14,2	15,2	> 0,05
<i>Treponema denticola*</i>	6,7	10,0	> 0,05	7,1	6,7	> 0,05

Примечание. \* — в т.ч. по данным полимеразной цепной реакции. Статистическая обработка данных произведена с использованием параметрических критериев. Статистически значимыми приняты различия по величине уровня значимости (p), не превышающего 0,05.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты наблюдения показали, что применение детского молочка NAN 3 и 4, содержащего живые штаммы лакто- и бифидобактерий, оказывает благоприятное влияние на микробиоценоз полости рта у детей раннего возраста. Отмечено снижение частоты выделения кариесогенных видов стрептококков и актиномицетов с одновременным увеличением частоты выделения бактерий-антагонистов кариесогенной флоры, прежде всего *Veillonella spp.* и *S. salivarius*. Установлено также, что адап-

тированная молочная смесь с пробиотиками индуцирует синтез sIgA, играющего ключевую роль в защите слизистых оболочек верхних дыхательных путей, а также тканей и органов полости рта. При исходно низком содержании sIgA в слюне применение адаптированной молочной смеси с пробиотиками способствует повышению концентрации иммуноглобулина до нормального уровня. Результаты наблюдения позволят разработать новые подходы к профилактике и лечению кариеса и заболеваний пародонта в детском возрасте.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Статья подготовлена при поддержке компании Nestle.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кисельникова Л.П., Вагеманс Н.В. Современные возможности профилактики кариеса зубов у детей раннего возраста. *Педиатрия*. 2010; 89 (5): 130–136.
2. Леонтьев В.К., Кисельникова Л.П. Детская терапевтическая стоматология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010, 890 с.
3. Lundell A.G., Anderson K., Josefsson E. Soluble CD14 and CD83 from human neonatal antigen-presenting cells are inducible by commensal bacteria and suppress human neonatal Th2 differentiation. *Infect. & Immunity*. 2007; 75: 4097–4104.
4. Saavedra Use of Probiotics in Pediatrics: Rationale, Mechanisms of Action, and Practical application. Saavedra. *Nutr. Clin. Pract.* 2007; 22: 351–365.
5. Guemonde M., Laitinen K., Salminen S. Breast milk: a source of bifidobacteria for infant gut development and maturation? *Neonatology*. 2007; 92: 64–66.
6. Yli-Knuutila, Snall J., Kari K. Colonization of *Lactobacillus rhamnosus* GG in the oral cavity. *Oral Microbiol. Immunol.* 2006; 21: 129–131.
7. Guideline on perinatal oral health care. NGC: 007120. *Am. Acad. Pediatr. Dentistry. Pediatr Dent.* 2008–2009; 30 (Suppl. 7): 163–169.
8. Hinds K., Gregory J. National Diet and Nutrition Survey: children aged 1.5–4.5 years. Vol. 2. Report of the dental survey. London: Her Majesty's Stationery Office. 1995.
9. Бондаренко В.М. Молекулярно-клеточные механизмы терапевтического действия пробиотических препаратов. *Фарматека*. 2010; 2: 26–32.
10. Leeber S., Vanderleydes G., De Keersmaecker S.C. Genes and molecules of lactobacillus supporting probiotic action. *Microbiol. Mol. Biol Rev.* 2008; 72: 728–764.
11. Нетребенко О.К. Обзор новых статей и материалов по механизмам действия и роли пробиотиков у детей (2007–2008). *Педиатрия и детская хирургия*. 2009; 3 (57): 68–72.
12. Guidelines for Evaluation of Probiotics in Food. Report of a Joint FAO/WHO working group on guidelines for the evaluation of probiotics in food. London — Ontario. 2002. 11 p.
13. Парфенов А.И., Бондаренко В.М. Что нам дал вековой опыт познания симбиотной кишечной микрофлоры. *Архив патологии*. 2012; 2: 21–25.
14. Терехова Т.Н., Шаковец Н.В., Ковальчук Н.В. Применение пробиотического напитка с целью профилактики кариеса зубов у дошкольников. *Клиническая стоматология*. 2013; 3: 4–8.
15. Mancini J., Garbonara O.O., Heremans J.F. Immunochemical diagnosis of antigens by single radial immunodiffusion. *J. Immunochemistry*. 1965; 2 (3): 235–239.