УДК 616.31;617.52-089

О.В. ПАВЛЕНКО, В.В. МЕЛЬНИЧУК, 2014
О.В. Павленко, В.В. Мельничук

ОСОБЛИВОСТІ КАЛЬЦІЙ-ФОСФОРНОГО ОБМІНУ У ПАЦІЄНТІВ ПІДЛІТКОВОГО ВІКУ З ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ТА ПАТОЛОГІЄЮ ЗУБО-ЩЕЛЕПНОГО АПАРАТУ

Інституту стоматології НМАПО імені П.Л.Шупика

Вступ. У пацієнтів з дисплазії сполучної тканини (ДСТ) проблеми із зубо – щелепним апаратом починаються ще з раннього дитинства. Успіх діагностики, лікування та подальшої реабілітації стоматологічних захворювань у пацієнтів з ДСТ залежить від розуміння патогенетичного механізму розвитку зубо – щелепної патології у хворих. На теперішній час практично відсутні роботи щодо оцінки діагностичних критеріїв порушень метаболізму, зокрема фосфорно-кальцієвого обміну, у хворих з ДСТ та патологією зубо–щелепного апарату.

Мета. Вивчити стан кальцій-фосфорного обміну у пацієнтів підліткового віку з проявами дисплазії сполучної тканини та патологією зубо-щелепного апарата.

Матеріали та методи. Обстежено 90 пацієнтів віком 14 -18 років, які були розподілені на 2 групи: 60 – з ДСТ та 30 – без ДСТ. Проведено стоматологічне обстеження пацієнтів; досліджено у них стан кальцій – фосфорного обміну в венозній крові; вивчено метаболізм сполучної тканини (СТ) за динамікою екскреції з добовою сечею глікозоаміногліканів та оксипроліну.

Результати та висновки. Доведено, що ДСТ є підґрунтям для формування різної патології зубо–щелепного апарату. У цих пацієнтів виявляється зниження показників загального кальцію, неорганічного фосфору та підвищення рівня лужної фосфатази. Кореляційний аналіз виявив достовірний зворотній зв'язок між показниками оксипроліну та загального кальцію (r=-0,669) і неорганічного фосфору (r=-0,679). Отриманий взаємозв'язок дозволяє припустити, що зміни у метаболізмі СТ у пацієнтів з ДСТ та різною патологією зубо-щелепного апарату сприяє порушенню кальцій-фосфорного обміну та свідчить про доцільність з метою реабілітації цієї категорії хворих застосовувати препарати вітаміну D3 та кальцію.

Ключові слова: пацієнти, особливості, кальцій-фосфорний обмін, дисплазія, сполучна тканина, зубо-щелепний апарат, патологія.

ВСТУП

В останні роки кількість випадків дисплазії сполучної тканини (ДСТ) серед загальної популяції людей значно збільшилась не лише в Україні, але в усьому світі [1,2]. Остаточно причини цього явища не з'ясовані. Хоча в літературі зустрічаються роботи, в яких вказуються припущення, що формування ДСТ у пацієнтів пов'язано з виникненням генетичних дефектів синтезу колагену в

поколіннях та з передачею порушення за Менделівським типом успадкування по аутосомно – домінантному типу, з одного боку, а з іншого з виникненням спорадичних мутацій в генах в наслідок погіршення екологічної ситуації (техногенні аварії та катастрофи), поганого харчування, стресів, порушення обміну мікроелементів та мінеральних речовин та інших факторів [3,4].

При ДСТ у людини поряд із зовнішніми фенотиповими ознаками дисплазії сполучної тканини виявляється дисфункції одного або декількох внутрішніх органів. Хворі з ДСТ частіше страждають на запальні процеси дихальних шляхів, ЛОР органів, нирок, шкіри та шлунково-кишкового тракту. У них порушена репаративна функція шкіри та кісткової системи [5].

У пацієнтів з ДСТ проблеми пов'язані з зубо–щелепним апаратом починаються ще з раннього дитинства. У них спостерігається пізнє та неправильне прорізування молочних та постійних зубів, недорозвиток щелеп, скронево–нижньощелепних суглобів, множинний ускладнений карієс. Ці пацієнти схильні до дистрофічно-запальних захворювань ротової порожнини, що призводять до ранньої втрати зубів [6].

Успіх діагностики, лікування та подальшої реабілітації стоматологічних захворювань у пацієнтів з ДСТ, в першу чергу, залежить від розуміння патогенетичного механізму розвитку зубо–щелепної патології у цих хворих. На теперішній час практично відсутні роботи щодо оцінки діагностичних критеріїв порушень метаболізму, зокрема фосфорно-кальцієвого обміну, у хворих з ДСТ та патологією зубо-щелепного апарату. Тому метою роботи було вивчення стану кальцій фосфорного обміну у пацієнтів підліткового віку з проявами дисплазії сполучної тканини та патологією зубо-щелепного апарата.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення мети та задач дослідження обстежено 90 пацієнтів у віці 14 - 18 років (40 дівчаток та 50 хлопчиків). Пацієнти були розподілені методом рандомізації на 2 групи: 1 група – 60 пацієнтів з ДСТ та 30 пацієнтів без диспластичних змін. Стоматологічне обстеження та лікування пацієнтів проведено на базі районної стоматологічної поліклініки Києво-Святошинського району Київської області. Для діагностики ДСТ (на етапі клінічного обстеження) застосовували клінічні критерії за Нью-Йоркською асоціацією кардіологів (1992) та розроблену і запатентовану таблицю фенотипових ознак ДСТ (Т.В. Починок та співав., 2006). При наявності 6 та більше фенотипових ознак ДСТ виставлявся пацієнту діагноз ДСТ. Обстеження пацієнтів на предмет ДСТ проводилося на базі дитячої клінічної лікарні №4 м. Києва (база кафедри педіатрії №1 НМУ імені О.О.Богомольця, завідувач кафедри проф. Тяжка О.В.).

Матеріалом для лабораторного дослідження пацієнтів була венозна кров та добова сеча. Біохімічні дослідження виконані в створеній ДУ ІПАГ НАМН України та Інститутом біохімії НАН України лабораторії обміну речовин під керівництвом кандидата біологічних наук Л.І.Апуховської.

Вивчення вмісту кальцію в сироватці венозної крові проводилося ком-

плексометричним методом, загальний кальцій у сироватці крові вивчали за допомогою біотест наборів (“Лахема”, Брно, Чехія). Принцип методу полягає в тому, що розчин глікосаль-бис (2-оксианіла) утворює з кальцієм у лужному середовищі комплекс червоного кольору, інтенсивність якого визначається фотометрично при =540 нм та відповідає певній кількості кальцію в сироватці, яке виражали в мМоль/л. При визначенні неорганічного фосфору в сироватці крові до 0,2 мл сироватки додавали 0,8 мл 12 %-вої трихлороцтової кислоти (ТХО) для осадження білку, потім центрифугували при 1000 об./хвилину – 10 хвилин. У надосадковій рідині визначали неорганічний фосфор за методом B.S.Dyce (1973). Метод полягає в тому, що під час реакції амоній-молібденового реактиву з іонами фосфорної кислоти утворюється фосфорно-молібденова кислота, яка в присутності аскорбінової кислоти відновлюється в молібденову синь, що приводить до фарбування розчину в синій колір, інтенсивність якого пропорційна вмісту фосфору. Оптичну щільність вимірювали на ФЕК при довжині хвилі 660 нм у кюветі товщиною шару рідини 1 см. Кількість фосфору в пробах обчислювали за калібровочним графіком в мМоль на 1 л сироватки. Активність ферменту лужної фосфатази визначали в сироватці крові за методом K.S. Motsok et all (1950) з використанням біотест наборів фірми “Лахема” (Брно, Чехія), де в якості субстрату використовується – 4-нітрофенілфосфат, який розщеплюється в буферному розчині при температурі 37° С протягом 15 хвилин на 4-нітрофенол та ортофосфат. Мірою активності ферменту є кількість звільненого 4-нітрофенолу, яку визначають фотометрично при =405 нм. Активність ферменту визначали в міжнародних одиницях Од./л, що означають число мікромолей 4-нітрофенола звільненого 1 л сироватки крові за 1 хвилину в даних умовах.

Метаболізм сполучної тканини у пацієнтів вивчали за динамікою екскреції з добовою сечею глікозоаміногліканів (I. Bitter, H.A. Muir, 1968) [7] та оксипроліну (В.П. Перфілов та співавт., 1974) [8].

Матеріал, отриманий при клінічних спостереженнях та лабораторних дослідженнях, оброблено за допомогою методів варіаційного аналізу. При обробці даних біохімічних досліджень обчислювали t-критерій Ст’юдента – Фішера, критерій кореляції (r) в модифікації Г.Ф.Лакіна (1980) [9]. Різниці між порівнювальними величинами вважалися вірогідними при $P<0,05$. Математична та статистична обробка була проведена за спеціальною комп’ютерною програмою «Multifac» 2/2 з використанням багатофакторного кореляційного та регресійного аналізу на комп’ютері IBM PC 486.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Діагноз ДСТ виставлявся пацієнту при наявності 6 та більше фенотипових ознак дисплазії СТ (табл.).

Таблиця

Фенотипові ознаки НДСТ у стоматологічних пацієнтів

Фенотипові ознаки НДСТ	Пацієнти з ДСТ, n=60 (абс. / %)	Пацієнти без ДСТ, n=30 (абс. / %)
Астенічна будова тіла*	60 (100%)	3 (10%)
Арахнодактілія	60 (100%)	0 (0%)
Деформації хребта	48 (80%)	6 (20%)
Сандалевидна щілина	40 (67%)	0 (0%)
Синдактілія	40 (67%)	0 (0%)
Гіпермобільність суглобів (5 – 8 балів) **	60 (100%)	0 (0%)
Гіпереластоз шкіри	60 (100%)	0 (0%)
Утворення келоїдних рубців	48 (80%)	2 (6,7%)
Пігментні плями (веснянки, родимки)	48 (80%)	6 (20%)
Деформація вушних раковин	36 (60%)	3 (10%)
Епікант	30 (50%)	0 (0%)
Звисаючий маленький язичок	48 (80%)	0 (0%)
Готичне піднебіння	54 (90%)	3 (10%)
Вегетативно – судинна дисфункція	60 (100%)	12 (40%)

Примітка: * - астенічна будова тіла (високий зріст>90 центілей, співвідн. рук/зріст>1,06); ** - гіпермобільність суглобів (5 – 8 балів) за критеріями Carter & Wilkinson (1964) у модифікації Beighton (1983).

З представлених у таблиці 1 даних видно, що астенічна будова тіла, арахнодактілія, деформація хребта, сандалевидна щілина, гіпермобільність суглобів, гіпереластоз шкіри, колоїдні рубці на шкірі, звисаючий маленький

язичок, готичне піднебіння, які є головними ознаками ДСТ за даними Т.Милковська-Димитрової та Карташевої (1986), у пацієнтів 1 групи зустрічалися від 80 до 100 % випадків, що дало підставу для встановлення діагнозу ДСТ. Тоді як у пацієнтів без ДСТ, вищеперераховані ознаки ДСТ спостерігалися від 10 до 20 %.

Патологія зубо-щелепного апарату обстежених хворих представлено в таблиці 2.

Таблиця 2

Патологія зубо-щелепного апарату у обстежених пацієнтів

Стоматологічний статус хворих	Пацієнти з ДСТ, n=60 (абс. / %)	Пацієнти без ДСТ, n=30 (абс. / %)
Порушення прикусу	54(90%)	3 (10%)
Порушення функцій СНЩС і жувальних м'язів	48 (80%)	4 (13.3%)
Зубо-щелепні	42 (70%)	6 (20%)
Карієс різного ступеня важкості	42 (70%)	6 (20%)
Ускладнені форми карієсу	24 (40%)	3 (10%)
Парафункції жувальних м'язів	36 (60%)	0 (0%)
Несиметричність оклюзійних співвідношень правої та лівої сторін щелеп	30 (50%)	2 (6,7%)
Проблеми, пов'язані з характером положення зачатків 3-х молярів	24 (40%)	2 (6,7%)

Як видно з представлених у таблиці 2 даних у хворих з ДСТ характеризувався: порушеннями прикусу у 54 (90%) хворих, функцій СНЩС та жувальних м'язів у 48 (80%) хворих. У обстежених пацієнтів з ДСТ виявлялися карієс різного ступеня важкості у 42 (70%) хворих, ускладнені форми карієсу - у 24 (40%), парафункції жувальних м'язів - у 36 (60%) хворих, несиметричність оклюзійних співвідношень правої та лівої сторін щелеп - у 30 (50%) хворих, проблеми, пов'язані з характером положення зачатків третіх молярів - у 24 (40%) хворих. У пацієнтів без ДСТ, вищеперераховані симптоми стоматологічного статусу, спостерігалися від 6,7% до 20% хворих.

Отримані результати клінічного спостереження за групами пацієнтів з ДСТ та без диспластичних змін показали, що пацієнти з ДСТ мають певні особливості патології зубо-щелепного апарату, в основі якого, можливо, лежить порушення метаболізму сполучної тканини. Крім того, у дітей з ДСТ, порівнюючи з дітьми без диспластичних змін, спостерігалося збільшення кількості карієсу зубів різного ступеня важкості та його ускладнених форм, порушення положення 3-х молярів, що можливо пов'язано з порушеннями кальцій-фосфорного обміну.

Вивчення кальцій-фосфорного обміну у пацієнтів з ДСТ показало, що вміст загального кальцію та неорганічного фосфору у них був істотно зниженим у порівнянні з групою хворих без ДСТ (p<0,05) (табл. 3). У цих же пацієнтів відмічалося підвищення активності лужної фосфатази у порівнянні з цими показниками у пацієнтів без ДСТ відповідної вікової групи (p < 0,05).

Таблиця 3

Рівень загального кальцію, неорганічного фосфору та активність лужної фосфатази у сироватці крові пацієнтів з ДСТ, (M±m)

Пацієнти	Загальний кальцій, ммоль/л	Неорганічний фосфор, ммоль/л	Лужна фосфатаза, Од/л
1. З ознаками ДСТ, n-60	2,10±0,02	1,04±0,03	279,4 ±1,1
2. Без ДСТ, n-30	2,59±0,02	1,60 ±0,01	131,1±1,2
P1-2	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Маркерами порушеного метаболізму СТ є підвищення виділення з сечею оксипроліну та глікозоаміногліканів, які визначають у добовій порції сечі.

Аналіз результатів біохімічного обстеження виявив підвищену екскрецію оксипроліну та глікозоаміногліканів у пацієнтів з ДСТ (128,79±1,2 мкмоль/л та 103,02±1,2 мкмоль/л відповідно) порівняно з пацієнтами без ДСТ (65,3±1,1 мкмоль/л та 55,4 ±1,2 мкмоль/л відповідно; p <0,05).

Проведений кореляційний аналіз дозволив встановити наявність вірогідного зворотного зв'язку між рівнем екскреції оксипроліну у добовій порції сечі пацієнтів з НДСТ з одного боку та рівнем загального кальцію та неорганічного фосфору у венозній крові, з іншого (рис.).

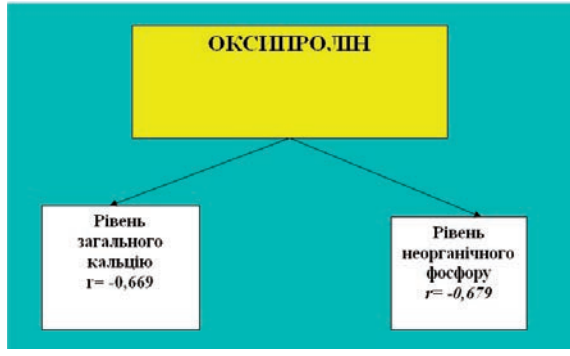

Рис. 1. Кореляційна залежність між рівнем екскреції оксипроліну та показниками кальцій – фосфорного обміну

Це дозволяє, в певній мірі, говорити про причинний взаємозв'язок між порушеннями кальцій – фосфорного обміну та рівнем екскреції оксипроліну у пацієнтів з ДСТ. Тобто, можна припустити, що порушений метаболізм СТ сприяє зниженню концентрації загального кальцію та неорганічного фосфору в сироватці венозної крові з порушеннями пластичної функції формування тканинних структур; проникності клітинних мембран; процесів синаптичної передачі; молекулярного механізму м'язового скорочення та інших,- і свідчить про доцільність з профілактичною та лікувальною метою цієї категорії пацієнтів застосовувати препарати, які, з одного боку, покращують кальцій - фосфорний метаболізм, а, з другого, покращують метаболізм сполучної тканини.

Доведено, що більш глибокі зміни в кальцій-фосфорному обміні спостерігалося у тих пацієнтів, у яких виявлялося більше фенотипових ознак ДСТ та у них відмічався більш високий рівень розпаду колагену (за даними виділення оксипроліну та ГАГ у добовій сечі).

ВИСНОВКИ

1. ДСТ є підґрунтям для формування патології зубо-щелепного апарату у підлітків.

2. У пацієнтів з ДСТ з патологією зубо-щелепного апарату вміст загального кальцію та неорганічного фосфору в сироватці периферичної венозної крові істотно знижений у порівнянні з групою пацієнтів без ДСТ.

3. Кореляційний аналіз між показниками розпаду колагену – оксипроліну та показниками рівня загального кальцію і неорганічного фосфору дозволяє припустити, що зміни у метаболізмі сполучної тканини у пацієнтів з ДСТ та патологією зубо-щелепного апарату сприяють порушенню кальцій-фосфорного обміну і свідчить про доцільність, з метою реабілітації цієї категорії хворих, застосовувати препарати вітаміну D3 та кальцію.

Література

1. Омельченко Л.І. Затримка росту та остеопенічний синдром при ревматичних захворюваннях у дітей – патогенез та перспективи корекції/ Л.І.Омельченко, В.Б.Ніколаєнко, Н.А.Ларіонова // ПАГ. - 2006. - №5. - С.33-37.

2. Омельченко Л.И. Влияние фитопрепаратов на отдельные показатели иммунитета у детей с дисплазиями соединительной ткани / Л.И. Омельченко, Е.А.Ошлянская // Современная педиатрия.- 2009. - -№5 (27). - С. 43-48.

3. Богмат Л.Ф. Дисплазия соединительной ткани – основа формирования воспалительных и дегенеративных процессов у детей и подростков / Л.Ф. Богмат, Э.Л. Ахназарянц, В.А.Кашина // Травма. – 2005. – Т. 6, № 4. - С. 381-384.

4. Кутузова Л.А. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани у больных ЮРА / Л.А. Кутузова // Таврический медико – биологический вестник. – 2009. - Т. 12, № 4 (48). - С. 67-71.

5. Кадурина Т.И. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей / Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. – СПб.: Элби-СПб, 2009.- 704 с.

6. Евтушенко С.К. дисплазии соединительной ткани в неврологии и педиатрии / Евтушенко С.К., Лисовский Е.В., Евтушенко О.С. – Донецк:ИД «Заславский», 2009.- 361 с.

7. Bitter J. Modified uronic acid carbasol reaction / J. Bitter, H.A. Muir // Anial Biochem. - 1968. - Vol. 4. - №.4. - P. 240-244.

8. Перфилов В.П. Применение бензоилсульфонилхлорида (хлорамина Б) в качестве окислителя при определении оксипролина / В.П.Перфилов, Т.Н. Перфилова, Л.С.Левенец // Рационализаторское предложение и изобретение в медицине. – 1974. - С. 168.

9. Ланкин Г.Ф. Биометрия. - М.: Высшая школа, 1990. - 290 с.

О.В. Павленко, В.В. Мельничук

Особенности кальций-фосфорного обмена у пациентов подросткового возраста с дисплазией соединительной ткани и патологией зубо-челюстного аппарата

Института стоматологии НМАПО имени П.Л. Шупика

Введение. У пациентов с дисплазии соединительной ткани (ДСТ) проблемы с зубо-челюстных аппаратом начинаются еще с раннего детства. Успех диагностики, лечения и последующей реабилитации стоматологических заболеваний у пациентов с НДСТ зависит от понимания патогенетического механизма развития зубо-челюстной патологии у больных. В настоящее время практически отсутствуют работы по оценке диагностических критериев нарушений метаболизма, в частности фосфорно-кальциевого обмена у больных с ДСТ и патологией зубо - челюстного аппарата.

Цель. Изучить состояние кальций - фосфорного обмена у пациентов подросткового возраста с ДСТ и патологией зубо-челюстного аппарата.

Материалы и методы. Обследовано 90 пациентов в возрасте 14-18 лет, которые были разделены на 2 группы: 60 - с ДСТ и 30 - без ДСТ . Проведено стоматологическое обследование пациентов; исследованы у них состояние кальций-фосфорного обмена в венозной крови; изучен метаболизм соединительной ткани (СТ) по динамике экскреции с суточной мочой гликозоаминогликанов и оксипролина.

Результаты и выводы. Доказано, что ДСТ является основой для формирования различной патологии зубо-челюстного аппарата. У этих пациентов выявляется снижение показателей общего кальция, неорганического фосфора и повышение уровня щелочной фосфатазы. Корреляционный анализ выявил достоверную обратную связь между показателями оксипролина и общего кальция (r = -0,669) и неорганического фосфора (r = -0,679). Выявленная взаимосвязь позволяет предположить, что изменения в метаболизме СТ у пациентов с ДСТ и различной патологией зубо-челюстного аппарата способствует нарушению кальций-фосфорного обмена и свидетельствует о целесообразности с целью реабилитации этой категории больных использовать препараты витамина D3 и кальция.

Ключевые слова: пациенты, особенности, кальций-фосфорный обмен, дисплазия, соединительная ткань, зубо-челюстной аппарат, патология.

O.V.Pavlenko, V.V.Melnychuk

Peculiarity of calcium-phosphorus metabolism in adolescent patients with connective tissue dysplasia and different dental diseases

Dental Institute of the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Introduction. Patients with connective tissue dysplasia (DCT) suffer different problems of teeth and jaw since their early childhood. The success of the diagnostic, treatment and further rehabilitation of dental disease in patients with DCT depends on the understanding of the pathogenic mechanism of a tooth - jaw pathology in patients. At present, there are no reports on the assessment of the diagnostic criteria for metabolic disorders, including phosphorus-calcium metabolism in patients with DCT and disorders of the teeth-jaw system.

Aim. To study the state of the calcium-phosphorus metabolism in adolescents with manifestations of connective tissue dysplasia and disorders of the teeth-jaw apparatus.

Materials and methods. The study involved 90 patients aged 14 -18 years who were divided into 2 groups: 60 DCT patients and 30 individuals without DCT. The patients were examined by dentist; there was investigated the state of calcium - phosphorus metabolism in venous blood and metabolism of connective tissue (CT) based on glycosaminoglycans and hydroxyproline daily urine excretion dynamics.

Results. DCT was proved to be the basis for the formation of various pathologies of the teeth-jaw system. The patients were found to have decreased total calcium, inorganic phosphorus and increased alkaline phosphatase. A correlation analysis revealed a reliable inverse relationship between the oxyproline and total calcium (r = -0.669) and inorganic phosphorus (r = -0.679).

Conclusion. The resulting correlation suggests that changes in the metabolism of CT in patients with different pathologies and DCT teeth-jaw apparatus contribute to imbalanced calcium-phosphorus metabolism and indicates the appropriateness to rehabilitate these patients using vitamin D3 and calcium.

Key words: patients, adolescence, dysplasia of connective tissue pathology, teeth-jaw apparatus, calcium-phosphorus metabolism.

Відомості про авторів:

Павленко Олексій Володимирович - д.мед. н., професор, директор Інститута стоматології НМАПО імені П.Л.Шупика. Адреса: Київ, вул. Пімоненка, 10-а, тел.: (044) 482-08-52.

Мельничук Віктор Володимирович - аспірант кафедри стоматології Інститута стоматології НМАПО імені П.Л.Шупика. Адреса: Київ, вул. Пімоненка, 10-а.