

ИЗМЕНЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ДЕТЕЙ С ДИФФУЗНЫМ НЕТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ В ПРОЦЕССЕ КОМПЛЕКСНОГО ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

К.А. Колесник^{1,2}, А.С. Писаренко³

¹ГУ «Институт стоматологии АМН Украины»

²ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского»
Кафедра детской стоматологии

³3-я детская больница г. Симферополя, эндокринологическое отделение

Резюме. У 88-и детей с диффузным нетоксическим зобом были изучены показатели тиреоидного статуса, уровни кальцийрегулирующих гормонов, биохимических маркеров костного метаболизма в исходном состоянии и через восемь месяцев с начала ортодонтического лечения. Использование комплекса адаптогенных, остеотропных препаратов на этапах ортодонтического лечения способствовало достоверной положительной динамике кальций-регулирующих гормонов и биохимических маркеров остеогенеза, нормализации баланса ремоделирующих циклов.

Ключевые слова: диффузный нетоксический зоб, ортодонтия, костный метаболизм, биохимия.

ЗМІНИ БІОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ В ДІТЕЙ З ДИФУЗНИМ НЕТОКСИЧНИМ ЗОБОМ У ПРОЦЕСІ КОМПЛЕКСНОГО ОРТОДОНТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ

К.О. Колесник, А.С. Писаренко

Резюме

У 88-и дітей з дифузним нетоксичним зобом були вивчені показники тиреоїдного статусу, рівні кальційрегулюючих гормонів, біохімічних маркерів кісткового метаболізму в початковому стані й через вісім місяців від початку ортодонтичного лікування. Використання комплексу адаптогенних, остеотропних препаратів на етапах ортодонтичного лікування сприяло достовірній позитивній динаміці кальцій-регулюючих гормонів і біохімічних маркерів остеогенезу, нормалізації балансу ремоделюючих циклів.

Ключові слова: дифузний нетоксичний зоб, ортодонція, кістковий метаболізм, біохімія.

CHANGES IN BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE METABOLISM IN CHILDREN WITH DIFFUSE NONTOXIC GOITER IN INTEGRATED ORTHODONTIC TREATMENT

K. Kolesnik, A. Pisarenko

Summary

In 88 children with diffuse nontoxic goiter were studied indicators of thyroid status, levels of calcium regulating hormones, biochemical markers of bone metabolism at baseline and after 8 months from the start of orthodontic treatment. Using complex adaptogenic, osteotropic drugs on the stages of orthodontic treatment contributed to significant positive dynamics of calcium-regulating hormones, biochemical markers of osteogenesis and to normalization of the balance of remodeling cycles.

Key words: non-toxic diffuse goiter, orthodontics, bone metabolism, biochemistry.

При ортодонтическом лечении зубочелюстных аномалий у детей и подростков с эндокринными заболеваниями высок риск развития осложнений, таких как очаговая деминерализация эмали, фенестрация и дигесценция альвеолярной кости [1-5]. Наиболее частым заболеванием подросткового возраста в структуре эндокринопатий является диффузный нетоксический зоб (ДНЗ). Нарушение функции щитовидной железы существенно влияет на структурно-метаболическое состояние костной ткани [6-8], что может негативно отразиться на биологических процессах, лежащих в основе ортодонтического перемещения зубов. Установлено, что тиреоидные гормоны изменяют кинетику и биомеханику ортодонтического перемещения зубов [9-11].

Цель исследования – изучить влияние комплексного лечения зубочелюстных аномалий у детей с диффузным нетоксическим зобом (ДНЗ) на уровень биохимических маркеров резорбции и формирования костной ткани.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для реализации цели исследования на ортодонтическое лечение были взяты 88 детей с ДНЗ (51 девочка и 37 мальчиков в возрасте 12–16-ти лет). Для верификации диагноза дети были направлены к эндокринологу. В ходе обследования у специалиста у них оценивали структуру и функцию щитовидной железы на основании анализа клинических, физических, инструментальных и лабораторных методов. С эндокринологом было согласовано дальнейшее назначение лечебно-профилактических средств, которые применяли на этапах ортодонтического лечения.

Ранжирование на группы осуществляли на основании степени тяжести основного заболевания, проводимого лечения основного заболевания и используемого лечебно-профилактического комплекса: I группа – дети с ДНЗ I степени (назначение диетического питания); II группа – дети с ДНЗ II и III степени (назначение йодида калия в течение полугода). Для оценки эффективности разработанных

комплексов, применяемых на этапах ортодонтического лечения, дети обеих групп были разделены на две подгруппы: основную (использование адаптогенно-остеотропных препаратов) и подгруппу сравнения (использование базовой терапии).

Детям всех групп перед началом активного аппаратного лечения и на его этапах проводили профессиональную гигиену полости рта.

У детей с ДНЗ I группы основной подгруппы назначали препараты по схеме: Витрум Перформенс (по 1 таб. один раз в день в течение десяти дней перед фиксацией брекетов и в течение 20-ти дней после фиксации); через месяц после фиксации брекетов – Терафлекс (в течение трех недель одна капсула три раза в день, первая неделя – одна капсула два раза в день), Остеобиос (по 10–20 капель три раза в сутки за 30 минут до еды или через час после, за 10–14 дней до приема Са-содержащего препарата), Кальцикор (по 1 таб. три раза в день после еды. Курс – 20 дней, который повторяли через два месяца); через полгода с начала активного аппаратного лечения назначали Витрум Перформенс в течение месяца.

У детей II группы основной подгруппы схема комплексного лечения включала: до фиксации брекетов – йодид калия (150-200 мкг в сутки в течение шести месяцев), Эхинацею композитум С (в течение десяти дней и после фиксации – по одной ампуле через два дня в течение десяти дней); Терафлекс (в течение трех недель одна капсула три раза в день, первая неделя – одна капсула два раза в день), через шесть месяцев – Остеобиос (по 10–20 капель три раза в сутки за 30 минут до еды или через час после, за 10–14 дней до приема Са-содержащего препарата), Кальцикор (по 1 таб. три раза в день после еды. Курс – 20 дней с повторением через два месяца). Дети обеих групп основных подгрупп применяли ротовые ванночки с зубным эликсиром «Лизодент».

В ходе исследования были изучены показатели тиреоидного статуса, уровни кальцийрегулирующих гормонов, биохимических маркеров костного метаболизма.

Уровень тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Для интегральной оценки функционального состояния гипофизарно-

тиреоидной системы у детей с ДНЗ выполняли расчет величин тиреоидных индексов (тиреоидный индекс (ТИ = Т3+Т4/ТТГ); индекс биологической конверсии (компенсации) Т4/Т3; индексы ТТГ/Т3 и ТТГ/Т4.

Уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови определяли с использованием набора реактивов I-PTH ELISA (DSL, США); кальцитонина – Calcitonin ELISA (BIOMERICA, США). Определение уровня кальцитриола в сыворотке крови проводили количественным методом иммуноферментного анализа с помощью набора 1,25 Vitamin D ELISA (Immundiagnostik, Германия).

Активность остеокальцина в сыворотке крови изучали с помощью набора N-MID Osteocalcin (Nordic Bioscience Diagnostics A/S, Канада) методом иммуноферментного анализа (ИФА-метод).

Содержание дезоксипиридинолина (ДПД) определяли в утренней моче набором Metra DPD EIA kit (Quidel Corporation, США) ИФА – методом по отношению к содержанию креатинина.

Результативность комплексного лечения зубочелюстных аномалий у детей с ДНЗ оценивали через восемь месяцев.

В результате предварительного анализа цифровых данных была выявлена возможность использования параметрических критериев для оценки достоверности различий между наблюдаемым признаком в рядах наблюдений. Также перед использованием t-критерия Стьюдента выполнялся тест Левене на однородность дисперсий выборок. В редких случаях, когда значение наблюдаемой статистики теста Левене было равно < 0,05, выполнялось тестирование с использованием непараметрического аналога t-критерия Стьюдента – U критерия Манна-Уитни. Результаты биохимических исследований приведены в виде средних значений, а также верхней и нижней границы доверительного интервала.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты анализа показателей, характеризующих тиреоидный статус у детей с ДНЗ I группы, в исходном состоянии и через восемь месяцев с начала лечения у ортодонта и эндокринолога, показали, что в сравниваемых подгруппах наблюдалась нормализация функциональной

Таблица 1

Динамика показателей тиреоидного статуса детей с ДНЗ I степени в процессе ортодонтического лечения

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	Исходные значения	Через 8 мес. после фиксации брекетов	Исходные значения	Через 8 мес. после фиксации брекетов
ТТГ, мкМЕ/мл	1,12±0,125	1,49±0,14 P ₁ < 0,05	1,19±0,11	1,46±0,15 P > 0,8 P ₁ < 0,05
Т3, нмоль/л	1,84 ±0,09	1,86±0,07 P ₁ > 0,8	1,86±0,09	1,85±0,08 P > 0,8 P ₁ > 0,8
Т4, нмоль/л	108,56±5,14	93,08±5,06 P ₁ < 0,05	93,80±4,72	88,2±4,39 P > 0,5 P ₁ > 0,4
ТИ	98,57±12,65	63,72±13,45 P ₁ < 0,05	87,18±15,2	64,36±11,5 P > 0,8 P ₁ < 0,05
Т4/Т3	59,0±4,03	50,04±2,85 P ₁ > 0,05	50,4±2,65	47,68±2,08 P > 0,5 P ₁ > 0,3
ТТГ/Т3	0,61±0,06	0,8±0,065 0,05 < P ₁ < 0,1	0,64±0,06	0,79±0,09 P > 0,8 P ₁ > 0,1
ТТГ/Т4	0,010±0,0015	0,016±0,001 P ₁ < 0,05	0,013±0,0015	0,017±0,001 P > 0,8 P ₁ > 0,1

Примечание: P – достоверность отличий между группами, P₁ – достоверность отличий по отношению к исходному уровню.

активности щитовидной железы (табл. 1). Статистически значимые различия между показателями, отражающими функциональную активность гипофизарно-тиреоидной системы, не зарегистрированы.

Регуляция значений тиреоидного индекса у детей с ДНЗ I группы происходила главным образом за счет достоверного повышения содержания тиреотропного гормона гипофиза ($P_1 < 0,05$). Нормализация коэффициентов ТТГ/Т4 и ТТГ/Т3 была более выражена у детей основной подгруппы ($P_1 < 0,05$), чем у детей подгруппы сравнения ($P_1 > 0,1$). В обеих группах наблюдалось снижение уровня Т4 ($P_1 < 0,05$).

У детей с ДНЗ II группы через восемь месяцев с начала комплексного ортодонтического лечения зубочелюстных аномалий определялось снижение степени выраженности дисфункции гипофизарно-тиреоидной системы (табл. 2) Это проявлялось регуляцией показателей тиреоидных индексов, в большей степени ТИ ($P_1 < 0,05$ в обеих подгруппах). У всех детей отсутствовали признаки нарушения биологической конверсии Т4 в Т3, которые наблюдались в исходном состоянии в 10,5 % случаев в основной

подгруппе и в 9,5 % случаев – в подгруппе сравнения. Положительная динамика показателей, характеризующих гормональный статус, заключалась в значимом повышении уровня ТТГ ($P_1 < 0,05$ в обеих подгруппах) и снижении повышенной концентрации Т4 ($P_1 > 0,1$ – в сравниваемых подгруппах). Статистически значимые различия между показателями функциональной активности щитовидной железы в сравниваемых подгруппах не отмечались.

Таким образом, назначение калия йодида, йодобогатенной диеты, ограничение стромогенных факторов даже в виде монотерапии способствовали нормализации функциональной активности гипофизарно-тиреоидной системы у детей с ДНЗ.

Через восемь месяцев с начала комплексного лечения зубочелюстных аномалий и выполнения рекомендаций эндокринолога у детей с ДНЗ I степени во всех подгруппах наблюдения выявлялось снижение уровня ПТГ, который в исходном состоянии находился в верхних границах нормы (табл. 3). Это свидетельствовало об активизации процессов костного формирования у данной категории детей с ДНЗ. У детей с ДНЗ II–III степени отмечалось

Таблица 2

Динамика показателей тиреоидного статуса детей с ДНЗ II–III степени в процессе ортодонтического лечения

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	Исходные значения	Через 8 мес. после фиксации брекетов	Исходные значения	Через 8 мес. после фиксации брекетов
ТТГ, мкМЕ/мл	1,1±0,08	1,43±0,12 $P_1 < 0,05$	1,06±0,09	1,38±0,13 $P > 0,5 P_1 < 0,05$
Т3, нмоль/л	1,85±0,07	1,91±0,09 $P_1 > 0,7$	1,87±0,05	1,90±0,07 $P > 0,8 P_1 > 0,7$
Т4, нмоль/л	99,26±4,4	94,16±5,5 $P_1 > 0,1$	104,6±3,6	94,2±3,9 $P > 0,8 P_1 > 0,1$
ТИ	91,92±8,9	68,6±6,9 $P_1 < 0,05$	94,4±12,8	69,64±14,5 $P > 0,2 P_1 < 0,05$
Т4/Т3	53,6±2,45	48,77±2,2 $P_1 > 0,1$	55,93±2,3	49,58±2,78 $P > 0,7 P_1 > 0,1$
ТТГ/Т3	0,59±0,04	0,75±0,07 $P_1 > 0,1$	0,60±0,05	0,73±0,07 $P > 0,5 P_1 > 0,1$
ТТГ/Т4	0,011±0,001	0,015±0,0015 $P_1 > 0,1$	0,011±0,001	0,014±0,0015 $P > 0,4 P_1 > 0,1$

Примечание: P – достоверность отличий между группами, P_1 – достоверность отличий по отношению к исходному уровню.

Таблица 3

Динамика биохимических маркеров костного метаболизма у детей с ДНЗ I степени в процессе ортодонтического лечения

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	Исходные значения	Через 8 мес. после фиксации брекетов	Исходные значения	Через 8 мес. после фиксации брекетов
ПТГ, пг/мл	44,59±1,07	43,77±0,96 $P_1 > 0,4$	45,2±1,25	43,86±1,15 $P > 0,8 P_1 > 0,8$
Кальцитонин, пг/мл	7,68±0,76	15,52±1,45 $P_1 < 0,001$	7,58±1,1	7,18±0,95 $P < 0,001 P_1 > 0,8$
Кальцитриол, пг/мл	46,7±1,47	55,48±1,75 $P_1 < 0,001$	47,45±1,8	47,7±1,83 $P < 0,01 P_1 > 0,8$
Остеокальцин, нг/мл	92,18±2,6	100,4±2,06 $P_1 < 0,05$	90,82±2,45	88,76±2,37 $P < 0,01 P_1 > 0,5$
Дезоксипиридин, нмольДПД/ммольСг	4,46±0,17	4,13±0,22 $P_1 > 0,2$	4,57±0,25	4,56±0,21 $P < 0,1 P_1 > 0,8$

Примечание: P – достоверность отличий между группами, P_1 – достоверность отличий по отношению к исходному уровню.

Динамика биохимических маркеров костного метаболизма у детей с ДНЗ II–III степени в процессе ортодонтического лечения

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	Исходные значения	Через 8 мес. после фиксации брекетов	Исходные значения	Через 8 мес. после фиксации брекетов
ПТГ, пг/мл	41,17±0,95	43,97±0,9 P ₁ > 0,1	42,14±0,97	43,48±1,04 P > 0,7 P ₁ > 0,4
Кальцитонин, пг/мл	7,85±1,07	12,05±0,86 P ₁ < 0,05	7,9±0,95	8,24±0,88 P < 0,05 P ₁ > 0,8
Кальцитриол, пг/мл	53,63±1,9	58,8±1,69 P ₁ < 0,05	51,6±1,9	52,35±1,95 P < 0,05 P ₁ > 0,8
Остеокальцин, нг/мл	91,93±2,05	98,37±1,92 P ₁ < 0,05	88,63±1,93	89,51±2,15 P < 0,05 P ₁ > 0,8
Дезоксипиридинин, нмольДПД/ммольСг	4,4±0,21	3,34±0,18 P ₁ < 0,01	4,8±0,13	4,67±0,13 P < 0,01 P ₁ > 0,4

Примечание: P – достоверность отличий между группами, P₁ – достоверность отличий по отношению к исходному уровню.

незначительное повышение уровня ПТГ в основной подгруппе до 43,97±1,81 пг/мл (P₁ > 0,1), в подгруппе сравнения до 43,86±1,15 пг/мл (P₁ > 0,8) (табл. 4).

Наиболее выраженное влияние разработанные комплексы оказали на уровень кальцитонина в сыворотке крови. Содержание кальцитонина возросло у детей с ДНЗ I группы основной подгруппы в два раза (P₁ < 0,001), у детей с ДНЗ II группы основной подгруппы – в 1,5 раза (P₁ < 0,05). У детей с ДНЗ в подгруппах сравнения статистически значимые изменения данного показателя не зарегистрированы. Это доказывает, что у данной категории обследованных сохранялась функциональная недостаточность С-клеток щитовидной железы в этот период наблюдения.

Разработанные комплексы оказали позитивное влияние на уровень кальцитриола у детей с ДНЗ I–II групп основных подгрупп, способствуя достоверному повышению его уровня в сыворотке крови. У детей I группы основной подгруппы содержание кальцитриола увеличилось до 55,48±3,5 пг/мл (P₁ < 0,001), у детей II группы основной подгруппы – до 58,8±3,38 пг/мл (P₁ < 0,05). Согласно данным литературы [Смирнов А.Н. Элементы эндокринной регуляции: научное издание / Под ред. акад. РАМН В.А. Ткачука. – М.: ЭОТАР – Медицина, 2009. – 352 с.], это свидетельствует об уменьшении костной резорбции у этих детей.

Через восемь месяцев с начала ортодонтического лечения у детей с ДНЗ I степени основной подгруппы отмечалось достоверное увеличение содержания остеокальцина (P₁ < 0,001, P < 0,01), у детей с ДНЗ II степени основной подгруппы также наблюдалось существенное

улучшение данного маркера остеогенеза (P₁ < 0,05, P < 0,05). У детей подгрупп сравнения такая тенденция не прослеживалась (P₁ > 0,5 и P₁ > 0,8 соответственно), что указывало на замедление у них процессов костеобразования вследствие угнетения функции остеобластов на этом этапе ортодонтического лечения.

Более выраженное влияние на маркер костной резорбции – дезоксипиридинолин оказало использование лечебно-профилактического комплекса у детей с ДНЗ II группы основной подгруппы (P₁ < 0,01), у детей подгруппы сравнения достоверные изменения данного показателя не отмечали (P₁ > 0,4, P < 0,01). У детей с ДНЗ I степени в основной подгруппе выявлялось снижение уровня дезоксипиридинолина (P₁ > 0,2), между значениями этого показателя в группах сравнения определялась статистически значимая разница (P < 0,1).

ВЫВОДЫ

Таким образом, у детей с ДНЗ, которые использовали адаптогенные, остеотропные комплексы, на этапах ортодонтического лечения наблюдались достоверная положительная динамика кальций-регулирующих гормонов и биохимических маркеров остеогенеза, нормализация баланса ремоделирующих циклов. Это проявлялось статистически значимым повышением уровней кальцитонина, кальцитриола, остеокальцина в сыворотке крови и снижением экскреции с мочой продукта деградации коллагена – дезоксипиридинолина, что свидетельствовало об усилении активности остеобластов и общего уровня костного обмена.

ЛИТЕРАТУРА

1. The effects of orthodontic therapy on periodontal health. A systematic review of controlled evidence / A.M. Bollen, J. Cunha-Cruz, D.W. Bakko et al. // Journal of the American Dental Association. – 2008. – Vol. 139, № 4. – P. 413–422.
2. Orthodontic tooth movement in the prednisolone-treated rat / C.K. Ong, L.J. Walsh, D. Harbrow et al. // Angle Orthod. – 2000. – Vol. 70, № 2. – P. 118–125.
3. Patel A. Medical disorders and orthodontics / A. Patel, D.J. Burden, J. Sandler // J. Orthod. – 2009. – 36 Suppl.: 1–21. doi: 10.1179/14653120723346. Review.
4. Zhang YL. Mechanical stimulus alters conformation of type 1 parathyroid hormone receptor in bone cells / Y.L. Zhang, J.A. Frangos, M. Chachisvilis // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2009. – Vol 296, № 6. – P. 1391–1399.
5. Villarino M.E. Bone response to orthodontic forces in diabetic Wistar rats / M.E. Villarino, M. Lewicki, A.M. Ubios // Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop. – 2011. – 139 (4 Suppl.). – P. 76–82.
6. Поворознюк В.В. Особенности минеральной плотности костной ткани при моделировании разных вариантов вторичного остеопороза у самцов репродуктивного

возраста / В.В. Поворознюк, И.В. Гопкалова // Проблеми ендокринної патології. – 2010. – № 3. – С. 75–82.

7. Thyroid hormone excess rather than thyrotropin deficiency induces osteoporosis in hyperthyroidism / Bassett J.H. et al. // Mol. Endocrinol. – 2007. – Vol. 21. – P. 1095–1107.

8. A lack of thyroid hormones rather than excess thyrotropin causes abnormal skeletal development in hypothyroidism / Bassett J.H.D. et al. // Molecular Endocrinology. – 2008. – Vol. 22. – P. 501–512.

9. Shirazi M. The effect of thyroid hormone on orthodontic tooth movement in rats / M. Shirazi, A.R. Dehpour, F. Jafari // J. Clin. Pediatr. Dent. – 1999. – Vol. 23. – P. 259–264.

10. Verna C. The rate and the type of orthodontic tooth movement is influenced by bone turnover in a rat model / C. Verna, M. Dalstra, B. Melsen // Eur. J. Orthod. – 2000. – Vol. 22. – P. 343–352.

11. Verna C. Tissue reaction to orthodontic tooth movement in different bone turnover conditions / C. Verna, B. Melsen // Orthod. Craniofac. Res. – 2003. – Vol. 6. – P. 155–163.