

**Влияние нутрициальных факторов на
эффективность ортодонтического
лечения подростков с
недифференцированной дисплазией
соединительной ткани**

**Сиротченко А.А., Калиниченко Ю.А.
ГУ ЛНР «ЛГМУ имени Святителя
Луки»
2021**

Распространенность зубочелюстных аномалий в подростковой популяции за последние десятилетия не имеет тенденции к снижению и показывает возрастную динамику роста, что может свидетельствовать о наличии устойчивых механизмов образования данной патологии.

Аномалии зубочелюстной системы занимают одно из ведущих мест среди патологий челюстно-лицевой области с распространенностью 30 - 90 %.

Они могут проявляться в качестве изолированной патологии или входить в состав мультифакторных, внешнесредовых и генетических болезней и синдромов. Одним из таких примеров могут служить наследственные нарушения соединительной ткани, которые представляют собой гетерогенную группу заболеваний под общим названием – **недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ).**

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) – это генетически детерминированное состояние, которое характеризуется:

- дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящих к нарушению формообразования органов и систем
- прогредиентным течением, определяющим особенности ассоциированной патологии
- особенностями фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств
- **наличием аномалий развития**

Аномалии развития (признаки дисморфогенеза) – анатомические врожденные изменения, выходящие за пределы нормальных вариаций, но не нарушающие функцию органа. В стоматологии к аномалиям развития относятся зубочелюстные аномалии (ЗЧА), которые у 55-60% подростков требуют ортодонтического лечения несъемной аппаратурой.

Этапы формирования прикуса сложны, а возможные причины нарушения чрезвычайно многообразны. В эмбриональном периоде в ходе роста костей черепа, процессов генетически детерминированного костеобразования, резорбции костной ткани и окостенения происходит поэтапное формирование костей скелета головы, их морфофункциональных взаимоотношений.

В этот период даже незначительное изменение генетической программы может иметь существенное значение для дальнейшего морфогенеза.

Внешние фены

Костно-скелетные

1. Сколиоз
2. Деформация ГК
3. Арковидное небо, неправильный прикус
4. Деформация черепа

Кожные

1. Повышенная растяжимость кожи
2. Тонкая ранимая кожа
3. Атрофические рубцы
4. Грыжи в детстве
5. Мышечная гипотония
6. Послеоперац. грыжи

Суставные

1. Гипермобильность
2. Дисплазия тазобедренных суставов
3. Вывихи/подвывихи
4. Артралгии и артриты
5. Разрывы сухожилий
6. Плоскостопие

Малые аномалии развития

1. Большие торчащие уши
2. Приросшая мочка уха
3. «Мятые уши»
4. Скуловая гипоплазия
5. Энофтальмоз

Внутренние фены

Глазные

1. Эктопии хрусталика
2. Миопия
3. Астигматизм
4. Голубые склеры

Сердечно-сосудистые

1. Пропалс створок клапанов
2. Расширение корня аорты и легочной артерии
3. Аномалии папиллярных мышц
4. Аномально расположенные хорды
5. Другие малые аномалии

Легочные

1. Спонтанный пневмоторакс
2. Апикальные буллы
3. Трахеобронхо-мегалия
4. Трахеобронхиальная дискинезия

Органы брюшной полости и почек

1. Гастроптоз
2. Гепатоптоз
3. Аномалии желчного пузыря
4. Нефроптоз

Нервная система

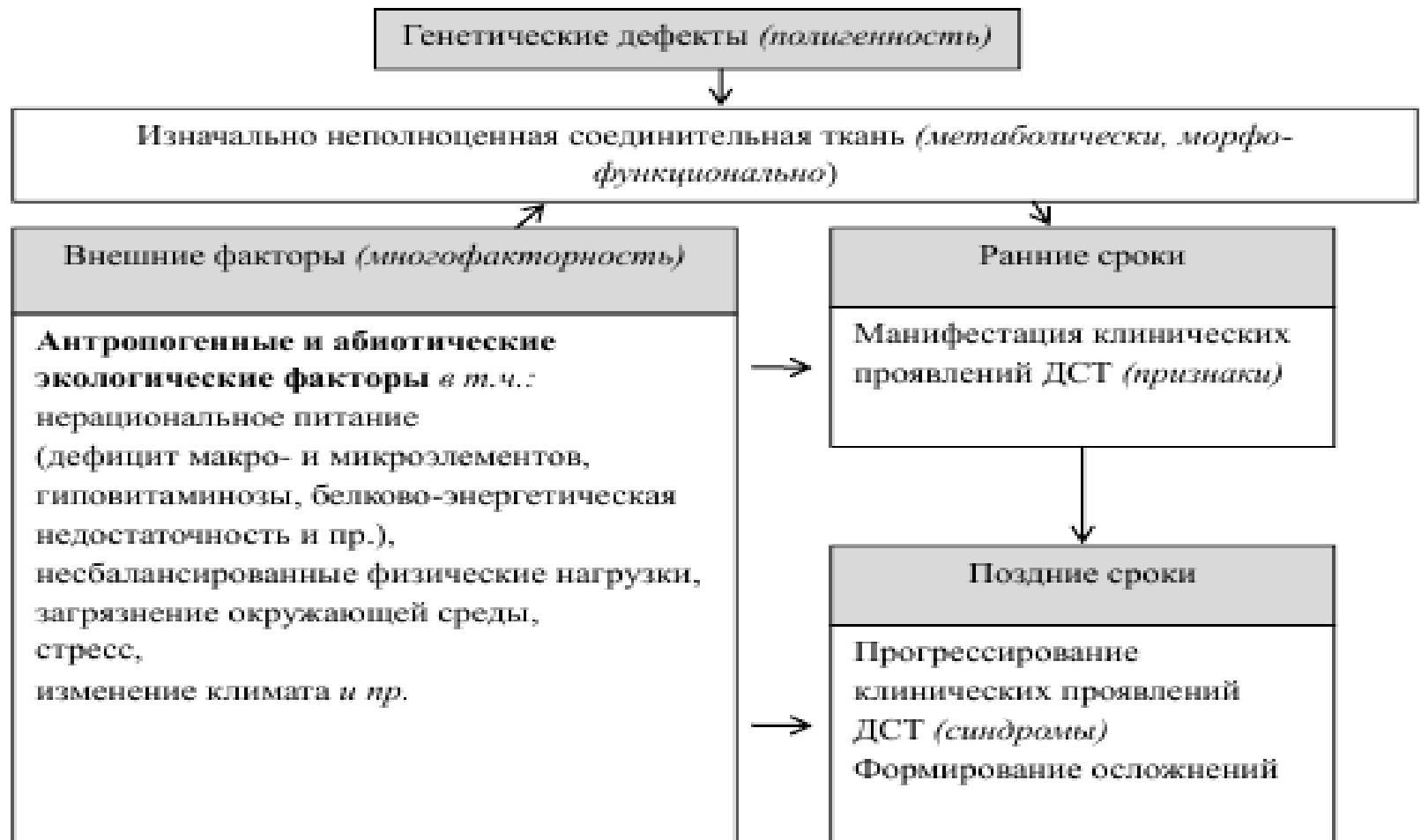
1. Пояснично-крестцовая эктазия
2. Вегетативная дисфункция

Комплекс фенотипических признаков с участием малых аномалий развития зубочелюстной системы включается в диагностику НДСТ. Именно в челюстно-лицевой области проявляются многие малые аномалии развития, которые указывают на наличие дисплазии.

Доказаны ассоциации фенотипических признаков НДСТ с зубочелюстными аномалиями, заболеваниями твердых тканей зуба и тканей пародонта у детей и подростков (57-73%).

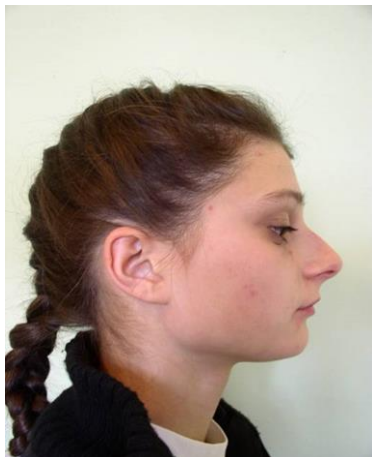
Системный характер нарушений челюстно-лицевой области при НДСТ обуславливает важность профилактических мероприятий, направленных на профилактику развития дисплазии.

Это обосновывает необходимость поиска и определения триггеров, способствующих формированию зубочелюстных аномалий у подростков на фоне признаков НДСТ.



Критическим периодом проявлений НДСТ является подростковый возраст, когда прирост количества признаков несостоятельности соединительной ткани может составлять более 300%!

- **Нутрициальные факторы, прежде всего, дефицит витаминов, макро-и микроэлементов, являются одной из основных причин, способствующих формированию/развитию НДСТ и ее проявлений - зубочелюстных аномалий.**
- **Витамины группы В (В₁, В₂, В₃, В₆) нормализуют белковый обмен, витамин С и витамин Е поддерживают нормальный синтез коллагена, обладают антиоксидантной активностью.**
- **Макроэлементы (кальций, фосфор, магний) и микроэлементы (медь, цинк, селен, марганец, фтор, ванадий, кремний, бор) являются ко-факторами ферментов, активирующих синтез коллагена и минерализацию костной ткани. Микроэлементы также участвуют в водно-солевом и кислотно-щелочном обменах. Ионы калия, магния и цинка способствуют росту кости и поддерживают минеральную плотность костной ткани.**



- С годами, особенно при неблагоприятных условиях (экологическая обстановка, питание, частые интеркуррентные заболевания, стрессы), количество диспластических признаков и степень их выраженности прогрессивно нарастают, т.к. исходные изменения гомеостаза усугубляются указанными факторами внешней среды. В первую очередь это касается гомеостаза отдельных макро- и микроэлементов, принимающих непосредственное участие в синтезе коллагена, коллагеновых и эластиновых волокон, а также в модуляции активности ферментов, определяющих скорость синтеза и качество соединительнотканых структур.
- Это обуславливает необходимость разработки алгоритма медицинского сопровождения на этапе подготовки и активного периода ортодонтического лечения подростков с зубочелюстными аномалиями на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани с обоснованием прогноза его эффективности с позиций действия нутрициальных факторов.

Цель исследования

- **Повышение эффективности ортодонтического лечения подростков с ЗЧА на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани с учетом интегральной оценки стоматологического и нутрициологического статуса.**

Мы анализировали содержание эссенциальных макро – и микроэлементов в волосах подростков с ЗЧА на фоне НДСТ. Волосы были выбраны в качестве исследуемого биосубстрата вследствие способности к аккумулярованию микроэлементов на протяжении времени их роста.

Содержание микроэлементов в волосах является отражением их уровня в организме на протяжении длительного периода (последние 2–3 месяца) времени. Биосубстраты других видов (кровь, моча) активно участвуют в обмене веществ, а их состав зависит от особенностей питания, колебания содержания минералов в этих биосубстратах отражают состояние организма в весьма ограниченный промежуток времени.

Содержание микроэлементов определяли в пробах волос с использованием методов атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной аргоновой плазмой и масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой) (лаборатория АНО «Центр биотической медицины», Москва) - 24 элемента:

эссенциальные и условно эссенциальные - Ca, Co, Cr, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Na, P, Se, Si, Zn

токсичные и условно токсичные - Al, As, Be, Cd, Hg, Li, Ni, Pb, Sn, Ti, V

- Биохимическую оценку состояния костного метаболизма проводили с помощью определения основных биохимических параметров: ионизированного кальция, общего кальция и фосфора крови, кальция и фосфора в суточной моче. Содержание ионизированного кальция в плазме крови определяли с помощью ион-селективных электродов на аппарате «Microlit, Conalab».
- Содержание кальция, фосфора в плазме крови и их суточную экскрецию с мочой определяли спектрофотометрическим способом на автоматическом биохимическом анализаторе «Sinchron -CX5-Delta, Westmann».

Количественная оценка признаков НДСТ проводилась с помощью анкеты-опросника, составленной на основании национальных рекомендаций, согласованных международных критериев диагностики наследственных нарушений соединительной ткани и данных оценочной таблицы Т.И. Кадуриной, Л.Н. Абакумовой. Данные анкет верифицировались экспертным анализом. В анкету включено информированное согласие на обработку и анализ представленных данных.

Проводился анализ ежедневного рациона в течение 7 дней с оценкой потребления основных МЭ.

Статистический анализ проведен с помощью программного обеспечения Statistica 6.0. 95 %, доверительный интервал рассчитывался для доли признака. Для оценки различий между признаками использовали критерий χ^2 . Уровень статистической значимости различий $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 63 подростка 12-15 лет с ЗЧА на фоне фенотипических проявлений НДСТ (не менее 2-х признаков), которые составили основную группу – группу исследования (ГИ). Контрольную группу составили 20 условно здоровых подростка с ЗЧА (ГК).

Сравниваемые группы исследования были сопоставимы по полу ($p = 0,813$) и возрасту ($12,6 \pm 0,4$ и $12,5 \pm 0,3$ года), соответственно ($p = 0,967$).

В результате скрининг-диагностики $52,0 \pm 3,46\%$ подростков с ЗЧА имели легкую степень НДСТ, у $26,1 \pm 2,26\%$ пациентов наблюдалась умеренная степень НДСТ и у $21,9 \pm 2,87\%$ – выраженная степень НДСТ.

Фенотипические черепно-лицевые признаки отмечались у $85,9 \pm 3,7\%$ обследуемых с умеренной степенью НДСТ и у $94,5 \pm 2,9\%$ пациентов с выраженной степенью НДСТ.



Стоматологический статус подростков группы исследования с фенотипическими признаками НДСТ:

1 – нарушения функции ВНЧС; 2– гингивит; 3 – кариозные поражения зубов; 4 – повышенная кровоточивость; 5 – мелкое преддверие рта; 6 – искривление носовой перегородки

В группе респондентов с ЗЧА, не имеющих признаков НДСТ, гингивиты и кариес встречались в 3 -3,5 раза реже.

Структура и распространенность ЗЧА у подростков с НДСТ, нуждаемость в ортодонтическом лечении

Группа/возраст	РП/12 лет	НП/ 12 лет	РП/15 лет	НП/15лет
Показатель				
Аномалии отдельных зубов	22,7	20,54	14,75	15,62
Скученность	59,6	65,45	73,68	76,57
Дистальная окклюзия	30,7	28,54	18,31	12,52
Мезиальная окклюзия	8,5	11,63	3,06	3,12
Глубокая резцовая окклюзия	16,6	14,21	19,52	16,02
Чрезмерное перекрытие	10,0	11,53	15,86	18,34

Распределение итоговых значений эстетического индекса DAI

(%, к количеству обследованных)

Возраст	≤ 25 баллов	26-30 баллов	31-35 баллов	≥ 36 баллов
12	38,36 ±5,55	14,27 ±3,89	36,74 ±4,92	10,63 ±3,42
15	50,49 ±4,11	17,18 ±3,19	22,76 ±2,72	9,57 ±2,49

При значении DAI менее 25 баллов ортодонтическое лечение не было обязательным; 26-30 баллов -рекомендовано; 31-35 баллов - необходимо; выше 36 баллов - обязательно нужно.

Установлено, что большинство подростков с ЗЧА и НДСТ (ГИ) и половина подростков из ГК не достигают ежедневной нормы потребления кальция, получая ежедневно в лучшем случае 500–600 мг/сут при норме 1200 мг/сут, притом у трети пациентов из ГИ (34,5%) уровень потребления кальция составляет не более 400 мг/сут.

Определена прямая корреляция между обеспеченностью кальцием и потреблением молочных продуктов в ГИ ($\tau = 0,53$, $p = 0,048$), что может указывать на негативные пищевые привычки в семье.

Возможно, хроническое недостаточное потребление кальция именно в критический период накопления костной массы является ведущей причиной развития остеопенических состояний у пациентов периода пубертата.

- Анализ качества питания показал, что все подростки, независимо от группы исследования или контроля, питались нерационально, и достоверных различий в характере дефицита по основным продуктам между группами не было установлено.
- У подростков из группы исследования в среднем дефицит по употреблению мяса составил $60,2 \pm 10,2$ % от возрастной нормы, рыбы - $20,8 \pm 5,6$ % от возрастной нормы, молока и молочных продуктов - $40,6 \pm 8,7$ % от нормы, свежих овощей и фруктов - $45,7 \pm 4,5$ % от нормы. У подростков контрольной группы статистически значимых различий не отмечалось.
- Пищевой рацион у подростков обеих групп был перегружен за счет "легких" углеводов (в 3,4 раза - в КГ и в 5,6 раза в ГИ выше ежесуточной нормы). Такая перегрузка длится в течение длительного времени, потому что рацион был практически идентичен в обеих группах.



- Относительно потребления эссенциальных макро – и микроэлементов установлено, что в группе исследования среднесуточное потребление кальция составляло только $550 \pm 40,8$ мг, в то время как потребности в данном возрасте - 1000-1200 мг, то есть было в 2,0 -2,1 раза меньше суточной нормы. У подростков контрольной группы данные показатели также были меньше нормативных в 1,3 раза.
- Соотношение кальция и фосфора в рационе подростков из группы исследования, как и в контрольной группе было 1:1,1-1:1,0, то есть было близко к физиологичному и не могло негативно сказываться на процессе усвоения кальция, но демонстрирует снижение потребления фосфора параллельно с потреблением кальция.
- Соотношение магния и кальция в суточном рационе подростков группы исследования было 1:1,3 – 1:1,5, что негативно влияло на процесс усвоения кальция в организме. В то же время данный показатель у подростков контрольной группы приближался к нормативным 1:4.

МЭ	Норма, мг/сутки	Суточное потребление ГИ
магний	80	40
цинк	5,0	2,5
медь	0,5	0,2
селен	0,015	0,05
калий	400	250

Показатели содержания отдельных микроэлементов (мкг/г) в волосах подростков в сравнении с популяционной нормой

Variable	Median	Lower Quartile	Upper Quartile	Quartile Range	Population rate
O gr_Ca	449,830	373,660	531,760	160,100	300 – 700
K gr_Ca	568,560	194,540	656,120	161,580	300 – 700
O gr_P	93,230	81,140	130,210	49,070	100 - 130
K gr_P	118,150	80,560	130,160	49,600	100 - 130
O gr_Mg	16,870	11,730	31,110	19,380	25 – 50
K gr_Mg	22,650	12,140	37,860	25,720	25 – 50

По данным исследования подростки обеих групп демонстрировали снижение содержания эссенциальных МЭ, но в ГИ данные сдвиги были выражены значительно сильнее.

Содержание макро – и микроэлементов в волосах

МЭ мг/кг	ГИ	Г К	p
Ca	315,34 (210,10;380,22)	428,05 (258,43;580,66)	0,001*
Zn !	192,19 (56,40;176,63) ↑	164,20 (122,60;186,18)	0,001*
K	195(87,09; 351,45)	272,81(230,12;669,08)	0,001*
Cu !	13,18 (2,54;11,20) ↑	9,56 (5,61;12,30)	0,001*
Se	0,78 (0,28;1,01)	1,05 (0,56;1,86)	0,05*
Fe	11,03 (5,45; 16,40)	18,91 (12,72;28,80)	0,05*
Mn	0,28 (0,10; 0,88) ↓	0,56 (0,19; 1,02)	0,05*
Cr	0,51 (0,22; 0,69)	0,71 (0,47;1,04)	0,05*
Bo	10,28 (6,44; 13,20) ↓	16,61 (9,18;23,44)	0,05*
P	89,22 (44,88; 123,46)	149,50 (133,42; 163,20)	0,001*
Na	228,72 (163,11; 298,8)	260,14 (180,24; 561,50)	0,001*

Анализ полученных данных по МЭ составу волос показал, что у пациентов ГИ имел место дисбаланс в микроэлементном статусе, который характеризовался достоверными изменениями исследуемых микроэлементов ($p < 0,05$). При этом отмечено значимое снижение содержания бора и марганца, сочетающееся с повышением уровня меди и цинка. В ГК определялась лишь тенденция к повышению меди и цинка в сочетании со снижением уровня марганца, содержание бора оставалось в норме.

Выраженный дефицит бора и марганца в ГИ можно объяснить не только низким потреблением микроэлементов с продуктами питания, но и их зависимостью от уровня кальция и магния в организме. Известно, что у подростков в период активного роста и формирования пиковой костной массы темпы потребления указанных макроэлементов в организме возрастают. Это может явиться одной из причин патологического снижения усвоения других биологически активных веществ, в частности отдельных микроэлементов (бора, марганца) и, соответственно, их дефицита в организме. Кроме того, существует точка зрения о том, что при дефиците магния марганец способен его замещать в активных центрах отдельных ферментов, участвующих в синтезе коллагена и остеогенезе, и выполнять те же функции. Из сказанного следует, что дефицит магния приводит к снижению содержания марганца в организме.

Продукты	Содержание Zn в 100 г продуктов (мг)
Устрицы	100–400
Пшеница, пшеничные отруби	2,8–7,27
Черника	10
Кунжутные семечки	7,8
Тыквенные семечки	7,44
Говядина	7,06
Арахис	6,68
Грибы	4–10
Овсяные хлопья, овес	4,5–7,6
Семечки подсолнечника	5,6
Чечевица	5
Лук	1,4–8,5
Твердые сорта сыра	4,9
Зеленый горошек	3–5
Какао	3–5
Крабы	2–3
Мясо	2–5
Яичный желток	3,9
Кукуруза	2,5
Грецкие орехи	2,7
Лесные орехи	1,9
Рис	2

Наиболее статистически значимым у подростков с НДСТ и ЗЧА оказался не дефицит кальция, как ожидалось, а дефицит цинка ($p < 0,001$). Цинк (Zn) – один из уникальных эссенциальных элементов, необходим для функционирования многих металлоферментов, регулирующих ремоделирование коллагена в соединительной и костной тканях.

Оптимальным вариантом восполнения дефицита данного МЭ считают скорректированный рацион питания, что является достаточно проблематичным.

Из перечня продуктов, которые могут быть использованы для обогащения рациона Zn, практически невозможно составить ежедневный правильный рацион современного подростка.

- Системное поступление цинка в организм стимулирует выработку лейкоцитов и поддерживает активность нейтрофилов, Т-лимфоцитов и натуральных киллеров. Кроме того, цинк необходим для выработки тимозина — пептида, регулирующего дифференцировку Т-лимфоцитов.
- Цинк оказывает противовоспалительное действие (снижает хемотаксис нейтрофилов, продукцию фактора некроза опухолей и ИЛ-6) и также является кофактором одной из изоформ супероксиддисмутазы.
- Кроме цинка есть еще целая система МЭ, оказывающих влияние как на иммунную систему, так и на другие механизмы, имеющие отношение к патогенезу НДСТ.

МИКРОЭЛЕМЕНТНАЯ СИСТЕМА РЕГУЛЯЦИИ ОСНОВНЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ	
Нормализация трофических процессов	Co, P, S
Восстановление оксигенации тканей	Co, Ge
Антиоксидантная защита	Co, Mn, Se, Zn, Cu
Восстановление структуры соединительнотканых волокон	Cu, Mg, Si
Противовоспалительное действие	Ag, Ge, Cu, S, Zn
Нормализация обмена веществ	Cr, P, Va, K
Иммуномодулирующее действие	Ge, Ag, Cu



- Вторым по значимости оказался дефицит меди и кальция, третьим – магния.
- Медь является составной частью электронпереносящих белков, осуществляющих реакции окисления субстратов молекулярным кислородом, и входит в состав церулоплазмина – мультифункционального белка, играющего роль реактанта острой фазы, обладающего активностью феррооксидазы, аминоксидазы и частично супероксиддисмутазы.
- Медь участвует в обмене липидов, входит в состав аминоксидазы соединительной ткани (лизилоксидазы), осуществляющей формирование поперечных сшивок коллагеновых и эластиновых волокон, а также активно участвует в иммунных процессах - при наличии воспаления активизирует антиоксидантные ферменты, которые защищают организм от образующегося избытка свободных радикалов.

Общеизвестна роль кальция и магния как основных элементов, участвующих в формировании одного из видов соединительной ткани – костной ткани. Доказано, что магний значительно улучшает качество костной ткани, т.к. его содержание в скелете составляет 59% от общего содержания в организме, и непосредственно влияет на минерализацию органического костного матрикса, коллагенообразование, функциональное состояние костных клеток, обмен витамина Д, а также на рост кристаллов гидроксиапатита.

Отмечено достоверное снижение экскреции кальция в утренней порции мочи у 67,3% пациентов группы исследования ($1,2 \pm 0,02$ ммоль/л, при норме 2,5–6,2 ммоль/л), что является отражением выраженного дефицита минерала в организме и позволяет полагать, что потребность в кальции при НДСТ гораздо выше, чем при ее отсутствии.

Таким образом, для устранения соединительнотканых дефектов и предотвращения прогрессирования явлений дисплазии на фоне проведения длительного ортодонтического лечения необходима своевременная коррекция дисэлементозов у подростков с ЗЧА.

Восстановление нарушенного элементного гомеостаза должно достигаться не только рациональным питанием, но и применением препаратов содержащих прежде всего цинк, магний, кальций и медь.

Восполнение дефицита магния даст возможность снижения активности металлопротеиназ и, соответственно, к уменьшению деградаци и ускорению синтеза новых молекул коллагена.

Участие цинка и меди в синтезе коллагена, формировании костной ткани и в других жизненно важных функциях возможно лишь при адекватном поступлении кальция в организм.

БЛАГОДАРИМ ЗА ВНИМАНИЕ!

