

## ПЕДИАТРИЯ

УДК 616.314

*Д. А. Кузьмина<sup>1</sup>, О. В. Гузеева<sup>2</sup>, М. М. Костик<sup>2</sup>, В. П. Новикова<sup>2</sup>***МАРКЕРЫ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА И МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С КАРИЕСОМ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ**<sup>1</sup> ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования»<sup>2</sup> ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия»  
Росздрава

В последние годы возрос интерес исследователей к системным нарушениям костной ткани при различных заболеваниях у детей [1–4]. Применение современных методов, позволяющих оценивать минеральную плотность кости, а также изменения костного метаболизма открывают новые терапевтические горизонты для врачей разных специальностей. Изучение вопросов физиологии костного метаболизма позволяет правильно оценивать результаты денситометрических исследований и правильно интерпретировать изменения биохимических маркеров костного метаболизма [5, 6]. Изучение связи минерализации скелета и кариеса носит принципиальный характер, так как позволяет провести параллели между изменениями в костной ткани зуба и состоянием минерализации скелета в целом. Нарушения сроков и последовательности прорезывания зубов, аномалии формы, величины, несовершенный дентиногенез встречаются при очень большом спектре метаболических заболеваний скелета, таких как рахит и рахитоподобные состояния, гипофосфатазия, несовершенный остеогенез, различные формы наследственных остеодисплазий (спондилоэпифизарные, метафизарные дисплазии), при синдроме дисплазии соединительной ткани [7]. Показана взаимосвязь кариеса с заболеваниями опорно-двигательного аппарата [8].

В исследованиях, посвященных изменению костной ткани при кариесе, показано, что высокая минеральная плотность кости является фактором, предотвращающим развитие декомпенсированного кариеса [9]. В настоящее время среди исследователей нет единого мнения, является кариес местным процессом или локальным проявлением системного нарушения метаболизма костной ткани [10].

Цель исследования. Изучить особенности минерализации и метаболизма костной ткани у детей с кариесом, страдающих разными соматическими заболеваниями.

**Материал и методы.** В исследование включено 123 ребенка с различными заболеваниями, в том числе 22 мальчика и 101 девочка в возрасте 12–15 лет, страдающих

кариесом разной степени интенсивности. В основную группу вошли пациенты с кариесом и заболеваниями костно-мышечной системы, желудочно-кишечного тракта, заболеваниями уха, горла, носа, мочевыделительной системы, системы кровообращения и эндокринопатиями. С учетом степени тяжести кариеса пациенты были распределены на группы: группу детей с компенсированной формой кариеса — 50 детей и группу детей с декомпенсированной формой кариеса — 73 ребенка. Группу сравнения составили 42 ребенка без кариеса, из них: 34 девочки и 8 мальчиков.

Исследование минерализации осевого скелета осуществлялось методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) поясничного отдела позвоночника ( $L_1-L_4$ ) на остеоденситометре Hologic QDR-4500, оснащенного педиатрической референтной базой. Оценивались следующие показатели минерализации скелета: BMC (bone mineral content) — содержание минерала в сканируемом участке скелета, измеряемое в граммах, BMD (bone mineral density) — минеральная плотность кости, измеряемая в  $г/см^2$  и интегральный показатель BMD-Zscore — минеральная плотность кости, измеряемая в стандартных отклонениях (SD). Применение Z-критерия в педиатрических денситометрических отчетах позволяет стандартизировать результаты минеральной плотности костной ткани вне зависимости от возраста.

Состояние костного обмена оценивалось по уровню основных метаболических маркеров: остеокальцин (маркер остеосинтеза), и продукты деградации коллагена I типа — C-концевые телопептиды (СКТ) или  $\beta$ -CrossLaps — маркер костной резорбции. Остеокальцин в сыворотке определялся иммуноферментным анализом при помощи тест-системы “Nordic Bioscience Diagnostics” A/S N-MID TM. Для определения продуктов деградации коллагена I типа (СКТ) в сыворотке и плазме крови использована тест-система “Elecsys  $\beta$ -CrossLaps/serum”.

*Статистический анализ.* Полученные результаты обрабатывали с использованием методов параметрической статистики. Соответствие статистического распределения эмпирических показателей теоретическому нормальному распределению Гаусса оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для оценки межгрупповых различий показателей, имеющих нормальное распределение, применяли однофакторный дисперсионный анализ и критерий Стьюдента  $t$ .

Критический уровень значимости ( $p$ ) нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05. Для устранения эффекта «множественных сравнений» при сравнении трех групп критический уровень нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,017 с учетом поправки Бонферрони.

Данные исследования были подвергнуты обработке на ПК с использованием стандартного пакета программ «STATISTICA» v. 6.0.

**Результаты исследования и их обсуждение.** У пациентов с кариесом отмечен высокий уровень соматической патологии. Заболевания костно-мышечной системы встречались у 74,2%, заболевания желудочно-кишечного тракта — у 58,5%, заболевания уха, горла, носа — среди 38,8%, заболевания мочевыделительной системы — у 20,5%, заболевания системы кровообращения — у 17,7%, эндокринопатии — у 11,5% детей с кариесом.

При изучении показателей минерализации осевого скелета в группе детей с компенсированной, декомпенсированной формами кариеса и группой сравнения получены достоверные различия в минеральной плотности кости. У детей с декомпенсирован-

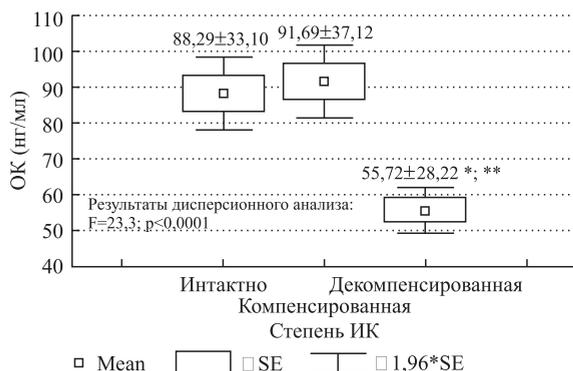
ной формой кариеса зарегистрированы наименьшие показатели BMD и BMD-Zscore по сравнению с компенсированной формой ( $p = 0,008$  и  $p = 0,0001$  соответственно) и интактными ( $p = 0,0000$  и  $p = 0,0001$  соответственно). При проведении корреляционного анализа выявлена отрицательная корреляция между BMD и степенью интенсивности кариеса ( $r = -0,86$ ,  $p < 0,001$ ). Данные представлены в табл. 1.

Таблица 1. Средние значения BMC в L2-L4 и BMD у детей с разной степенью интенсивности кариеса

Денситометрический параметр	Группа			Результаты дисперсионного анализа	
	Интактные (контрольная группа) n = 42	Компенсированная форма n = 50	Декомпенсированная форма n = 73	F	p
Возраст	13,5±1,9	12,9±1,1	13,1±1,7	0,04	0,23
BMC (г)	28,46±7,85	27,82±9,87	27,60±12,83	0,08	0,91
BMD (г/см <sup>2</sup> )	0,92±0,11	0,88±0,17	0,80±0,16*:**	9,58	0,0001
BMD-Zscore (SD)	0,65±1,08	0,23±1,25	-0,79±1,0*:**	8,97	0,0001

Примечание. Данные представлены средним значением и средним квадратическим отклонением ( $M \pm s$ ); параметрический дисперсионный анализ — по методу Фишера (F); парное сравнение групп — критерий Стьюдента; различия значимы ( $p < 0,017$ ) при сравнении с показателями у обследованных: \* — контрольной группы; \*\* — с компенсированной формой кариеса.

Изучение показателей костного метаболизма у пациентов с кариесом разной степени интенсивности также выявило ряд достоверных различий. Анализ средних уровней остеокальцина сыворотки крови у детей выявил статистически значимые связи между данным показателем и клиническим течением кариеса ( $p = 0,0000$ ). Наименьшие значения уровня остеокальцина наблюдаются у детей с декомпенсированной формой кариеса по сравнению с компенсированной формой и интактными ( $55,72 \pm 28,22$  нг/мл,  $91,69 \pm 37,12$  нг/мл и  $88,29 \pm 33,10$  нг/мл,  $p = 0,0000$ ). Данные представлены на рис. 1. В противоположность изменениям уровней остеокальцина показатель костной резорбции —  $\beta$ -CrossLaps был наиболее высоким у пациентов с декомпенсированной и компенсированной формами



Примечание. Данные представлены в виде  $M \pm s$ ; параметрический дисперсионный анализ — по методу Фишера (F); парное сравнение групп — критерий Стьюдента; различия значимы ( $p < 0,001$ ) при сравнении с показателями у обследованных: \* — контрольной группы; \*\* — с компенсированной формой.

Рис. 1. Средние показатели уровня остеокальцина при кариесе разной степени интенсивности.

**Примечание.**  
 Данные представлены в виде  $M \pm s$ ; параметрический дисперсионный анализ — по методу Фишера (F); парное сравнение групп — критерий Стьюдента;  
 различия значимы ( $p < 0,017$ ) при сравнении с показателями у обследованных: \* — контрольной группы; \*\* — с компенсированной формой.



Рис. 2. Средние показатели уровня  $\beta$ -CrossLaps сыворотки крови при кариесе разной степени интенсивности.

кариеса ( $1,77 \pm 1,04$  нг/мл и  $1,28 \pm 0,75$  нг/мл соответственно) по сравнению с интактными пациентами ( $0,94 \pm 0,41$  нг/мл;  $p = 0,0000$ ,  $p = 0,01$  соответственно). Данные представлены на рис. 2. Таким образом, пациенты с декомпенсированной формой кариеса имеют более низкие показатели минеральной плотности кости в сочетании с более низкими темпами остеосинтеза и повышенными показателями костной резорбции.

В зависимости от уровня остеокальцина, дети, имеющие кариес разной степени интенсивности, были разделены на 3 группы: 1) с нормальными (референсными) показателями, 2) с пониженным уровнем остеокальцина (ниже референсных значений) и 3) с повышенным уровнем остеокальцина (выше референсных значений). Распределение пациентов по группам в зависимости от интенсивности кариеса и уровня остеокальцина представлено на диаг. 1.

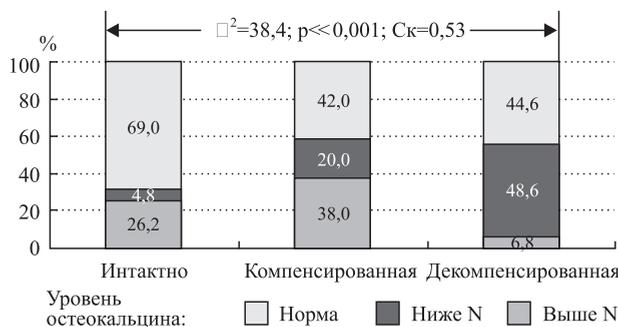


Диаграмма 1. Распределение пациентов с разной степенью интенсивности кариеса по группам в зависимости от концентрации остеокальцина.

Как видно из диаг. 1, по мере прогрессирования степени кариеса уменьшалась доля детей с нормальными уровнями остеокальцина и увеличивалась доля детей, имеющих показатели остеокальцина ниже референсных значений.

Аналогично, дети, имеющие кариес разной степени интенсивности, также были разделены на 3 группы в зависимости от концентрации  $\beta$ -CrossLaps: 1) с нормальными

ми (референсными) уровнями  $\beta$ -CrossLaps; 2) с пониженными показателями (ниже референсных значений)  $\beta$ -CrossLaps и 3) с повышенными показателями (выше референсных значений)  $\beta$ -CrossLaps. Распределение пациентов по группам в зависимости от концентрации  $\beta$ -CrossLaps представлено на диагр. 2. Анализ уровней концентрации  $\beta$ -CrossLaps выявил статистически значимую положительную корреляционную взаимосвязь между клиническим течением кариеса и уровнем  $\beta$ -CrossLaps ( $r = 0,35$ ,  $p = 0,0000$ ). По мере прогрессирования степени интенсивности кариеса увеличивается доля детей с повышенным уровнем  $\beta$ -CrossLaps. При проведении сравнительного анализа взаимосвязи показателей минеральной плотности кости с концентрацией  $\beta$ -CrossLaps в группах пациентов с разной степенью интенсивности кариеса были выявлены статистически значимые связи между BMD и клиническим течением кариеса ( $F=8,34$ ,  $p = 0,004$ ) (рис. 3–5). Также более высокие показатели резорбции у детей с декомпенсированной формой кариеса сопряжены с более низкими показателями BMD ( $r = -0,24$ ,  $p = 0,03$ ).

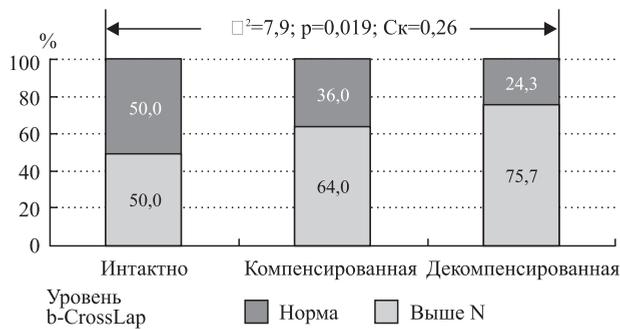


Диаграмма 2. Распределение пациентов по группам в зависимости от концентрации  $\beta$ -CrossLaps.

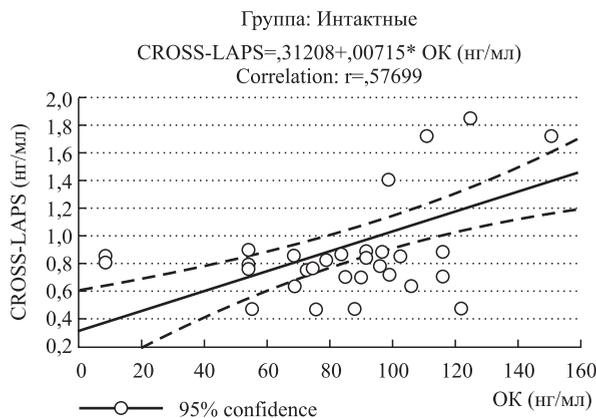


Рис. 3. Корреляция остеокальцина и  $\beta$ -CrossLaps в группе детей без кариеса.

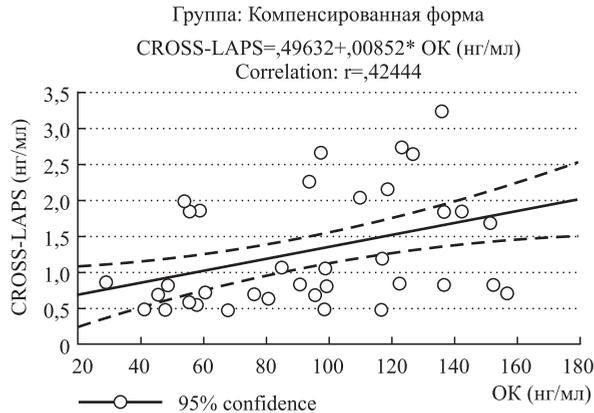


Рис. 4. Корреляция остеокальцина и  $\beta$ -CrossLaps в группе детей с компенсированным кариесом.

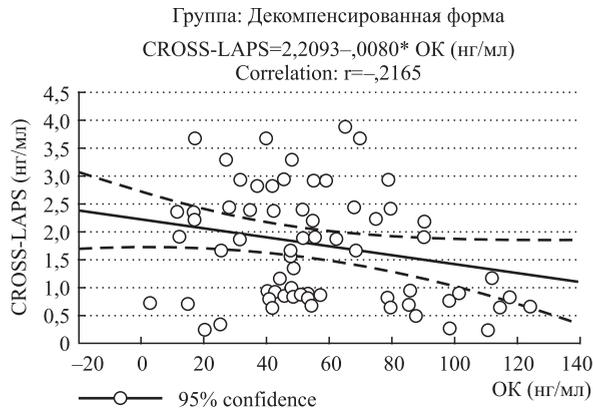


Рис. 5. Корреляция остеокальцина и  $\beta$ -CrossLaps в группе детей с декомпенсированным кариесом.

При проведении анализа корреляции маркеров синтеза и костной резорбции выявлены разнонаправленные корреляции в группах детей с декомпенсированным кариесом, компенсированным кариесом и пациентами группы сравнения. У детей с декомпенсированной формой высокие показатели маркера костной резорбции чаще ассоциированы с низкими показателями остеокальцина по сравнению с аналогичными показателями при высоком и нормальном уровне маркера костной резорбции ( $p = 0,008$ ), в то время как у детей с компенсированной формой высокая активность костной резорбции ( $\beta$ -CrossLaps) чаще встречается у пациентов с высокими показателями остеокальцина по сравнению с пациентами с низким уровнем остеокальцина ( $p = 0,001$ ).

Обращает на себя внимание, что у детей с декомпенсированной формой кариеса между показателями ОК и  $\beta$ -CrossLaps имеется достоверная значимая обратная корреляционная взаимосвязь ( $r = -0,22$ ,  $p = 0,043$ ), а в группе детей с компенсированной формой и интактных имеется достоверная значимая прямая корреляционная взаимосвязь

( $r = 0,42$ ,  $p = 0,002$  и  $r = 0,58$ ,  $p = 0,0000$ ). Таким образом, на основании представленных данных можно говорить о том, что у пациентов с декомпенсированным кариесом преобладают процессы костной резорбции в сочетании с нарушенными процессами остеосинтеза. У пациентов с компенсированным кариесом ускоренная костная резорбция кости компенсируется повышением концентрации остеокальцина крови, что может способствовать более медленному прогрессированию кариеса.

При сопоставлении показателей минеральной плотности кости с уровнями маркера костной резорбции у пациентов с кариесом разной степени интенсивности, а также без кариеса отмечено, что показатели BMD при высоком уровне  $\beta$ -CrossLaps в группах детей с декомпенсированной и компенсированной формой кариеса ниже, чем аналогичные показатели у детей интактной группы ( $p = 0,0000$  и  $p = 0,02$ ). Такие же изменения отмечаются при декомпенсированной форме кариеса при нормальных показателях  $\beta$ -CrossLaps. При декомпенсированной форме BMD= $0,85\pm 0,18$  нг/мл, а у интактных —  $0,93\pm 0,11$  нг/мл ( $p = 0,03$ ). Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. Средние значения BMD поясничного отдела позвоночника у детей с разной степенью интенсивности кариеса с различным уровнем  $\beta$ -CrossLaps крови

Степень интенсивности кариеса	Показатель			P
	$\beta$ -CrossLaps	BMD (нг/мл)		
		N	M $\pm$ s	
Интактно	Норма	21	0,93 $\pm$ 0,11	0,69
	Высокий	21	0,92 $\pm$ 0,12	
	Всего	42	0,92 $\pm$ 0,11	
Компенсированная форма	Норма	18	0,93 $\pm$ 0,14	0,10
	Высокий	32	0,82 $\pm$ 0,22	
	Всего	50	0,88 $\pm$ 0,17	
Декомпенсированная форма	Норма	18	0,85 $\pm$ 0,18	0,17
	Высокий	56	0,79 $\pm$ 0,15	
	Всего	74	0,80 $\pm$ 0,16	

Кариозный процесс, развивающийся на фоне целого ряда соматических заболеваний, является частным проявлением изменений, происходящих в костной ткани. Основные механизмы развития низкой минерализации при описанных в нашем исследовании соматических заболеваниях связаны в первую очередь с нарушением кальций-фосфорного обмена, а также сопутствующего им дефицита витамина D. При компенсированном кариесе изменения в костной минерализации и метаболизме проявляются в основном в виде активации процессов костной резорбции, сопровождающихся умеренным снижением костной минеральной плотности без адекватного ускорения процессов остеосинтеза. Прогрессирование кариозного процесса (декомпенсированная форма кариеса) проявляется в продолжающемся ускорении темпов костной резорбции в сочетании со снижением темпов остеосинтеза, и как результат, прогрессирующее снижение костной минеральной плотности, тогда как у здоровых лиц показатели остеосинтеза находятся в динамическом равновесии с показателями резорбции.

Таким образом, у детей с кариесом, независимо от степени его интенсивности, наблюдается снижение ВМД и изменения биохимических показателей минерального и костного обмена, что свидетельствует о системном характере поражения костной ткани у этих пациентов. Степень выраженности патологических изменений коррелирует с тяжестью кариозного процесса.

Выбор патогенетической терапии у пациентов с кариесом должен основываться на данных состояния костного метаболизма и минерализации, а также учитывать влияние основного заболевания на состояние костной ткани и развитие кариозного процесса.

## Литература

1. Костик М. М. Клинико-генетические факторы, влияющие на состояние костной ткани у детей с различными ревматическими заболеваниями: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2005. 18 с.
2. Рожинская Л. Я. Системный остеопороз: Практ. рук-во. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Издатель Мокеев, 2000. 196 с.
3. Тыртова Л. В. Клинико-патогенетические варианты остеопении у детей с сахарным диабетом I типа: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2007. 48 с.
4. Viswanathan A. Chronic pediatric inflammatory diseases: Effects on bone / A. Viswanathan, F. A. Sylvester // Rev. Endocr. Metab. Disord. 2008. Vol. 9. P. 107–122.
5. Щеплягина Л. А. Показатели остеокальцина в сыворотке крови у здоровых детей раннего и дошкольного возраста / Л. А. Щеплягина, О. Н. Марченкова, Е. Н. Арсеньева // Вопр. совр. педиатрии. 2004. Т. 3, приложение 1. С. 475.
6. Щеплягина Л. А. Кальций и кость: профилактика и коррекция нарушений минерализации костной ткани / Л. А. Щеплягина, Т. Ю. Моисеева // Consilium medicum; Прилож. «Педиатрия». 2003. № 1. С. 29–32.
7. Atar M., Körperich E. J. Systemic disorders and their influence on the development of dental hard tissues: a literature review // J. Dent. 2010 Apr; 38(4): 296–306.
8. Бычкова В. Б. Профилактика заболеваний зубов и раннее ортодонтическое лечение детей с патологией опорно-двигательной системы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2007. 16 с.
9. Fabiani L., Mosca G., Giannini D. et al. Dental caries and bone mineral density: a cross sectional study // Eur. J. Paediatr. Dent. 2006 Jun; 7(2): 67–72.

Статья поступила в редакцию 15 апреля 2011 г.