

## MEDICINE AND PHYSIOLOGY

### **МАРКЕРЫ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА АЛЬВЕОЛЯРНОГО ОТРОСТКА ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У БОЛЬНЫХ С ЧАСТИЧНОЙ ВТОРИЧНОЙ АДЕНТИЕЙ И У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ**

*Анна Асмолова,*

*кандидат медицинских наук,*

*Одесский национальный медицинский университет*

*Asmolova A. Markers of bone metabolism alveo-polar process of the maxilla in patients with partial adentia and in patients after dental implantation.*

*Annotation. The markers of bone resorption (ionized calcium, phosphorus, active isoporphorm A 5b tartrate-resistant acid phosphatase) and bone (calcitonin, osteocalcin) in patients with CHD significantly different from the control group. Compared with patients with DI prosperous course in patients with CHD observed significantly reduced levels of calcitonin, osteocalcin, and elevated levels of phosphorus. In pairs calcitonin – active isoform 5b of tartrate-resistant key layer phosphatase, speed of ultrasound, ionized calcium, osteocalcin – total calcium discovered functional relationships.*

*Keywords: dental implant, maxillary postimplantation syndrome, markers of bone metabolism.*

Самая молодая в организме костная ткань альвеолярного отростка – это постоянно обновляющаяся и развивающаяся динамичная структура, активно реагирующая на негативные воздействия различных факторов, выполняет опорную функцию тканей пародонта и одновременно как составная часть костной системы организма является резервным депо минералов. Костный метаболизм альвеолярного отростка реагирует на гормональные изменения в организме человека, уровень кальция в крови и другие экзо- и эндогенные факторы, влияющие на костную систему.

Частичная вторичная адентия, внутрикостная дентальная имплантация (ДИ), ДИ с благополучным отдалённым нормальным течением, верхнечелюстной постимплантационный синдром (ВПС) [1], естественно, в той или иной степени оказывают влияние на метаболизм костной ткани альвеолярного отростка.

Основными методами диагностики патологии скелета являются биохимические методы измерения маркеров костного метаболизма, а также рентгеновская денситометрия и эхоостеометрия, [2-7]. Все эти методы неинвазивны, имеют свои достоинства, но значительно различаются по точности и воспроизводимости измерений, по информативности в клиническом и научном аспектах, по доступности и экономичности [4-7].

**Цель исследования.** Изучить маркеры костного метаболизма альвеолярной

кости верхней челюсти у больных с частичной вторичной адентией, у больных после ДИ с благополучным отдалённым нормальным течением и у больных с ВПС.

**Материал и методы исследования.** Обследовано 43 добровольца без соматической, оторино-ларингологической и стоматологической патологии, давших согласие на радиологические обследования и забор биологического материала, сопоставимых с больными по гендерным и возрастным признакам (1 контрольная группа), 67 пациентов с благополучным состоянием после ДИ (2 контрольная группа), 58 больных с частичной вторичной адентией верхней челюсти (3 контрольная группа), 74 больных с ВПС (основная группа).

В нашем исследовании использовали определение общего кальция крови, ионизированного кальция, фосфора крови, кальцитонина, активной изоформы 5b тарtrat-резистентной кислой фосфатазы в сыворотке крови и остеокальцина в ротовой жидкости. Для определения общего кальция и ионизированного кальция использовался клинический анализатор [i-STAT 1 Analyzer] и модуль анализа крови Philips Medical Systems. Фосфор определяли колориметрическим методом. Остеокальцин (основной неколлагеновый белок костного матрикса, участвующий в связывании кальция и гидроксиапатитов) определяли путём электрохемилюминесцентного иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе Cobase 601 фирмы Хоффманн-Ла Рош (диагностический набор N-Mid osteocalcin). Измерение кальцитонина проводилось на автоматическом анализаторе "Иммулайт 2000" (фирма DPC, США). Для количественного определения активной изоформы 5b тарtrat-резистентной кислой фосфатазы в образцах плазмы или сыворотки методом иммуноферментного анализа использовался набор BoneTRAP® Assay.

За сутки до взятия крови исключались физические нагрузки и прием алкоголя. Забор биожидкостей для определения маркеров производился утром в интервале времени 8.30-9.30 натошак. Между последним приемом пищи и взятием крови соблюдался интервал не менее 12 часов. Некоторые продукты (молоко, морская капуста, кофе, бобы, орехи, БАДы), вызывающие увеличение концентрации кальция и фосфора крови, больные исключали из рациона за 2-3 дня до исследования. Пациент находился в полном покое в течение 30 минут перед взятием крови.

Время прохождения ультразвуковой волны через исследуемый участок костной ткани (суррогатный маркер костного метаболизма на основе оценки состояния плотности костной ткани) определяли с помощью аппарата "Эхоостеометр-01-Ц" (РФ ТУ 4-ЭД1.ГВ2.893.103ТУ-88), который обеспечивал измерение временных интервалов в диапазоне 1-300 мкс на частоте  $0,12 \pm 0,036$  МГц. Измерения проводились одним и тем же оператором, имеющим соответствующие мануальные навыки, так как при длительном мониторинге обязательным условием является правильная фиксация головок и одинаковая сила прижатия их к коже в области верхней челюсти. Многократность исследования одного и того же участка

кости (не менее 3 раз) также способствовала повышению точности измерений и снижению методических ошибок.

Обработку данных проводили на основе статистического пакета “Microsoft® Excel 2016”. Выполняли расчет значений среднего арифметического (M), среднеквадратической (стандартной) ошибки среднего арифметического (m), коэффициента парной корреляции. Достоверность различий между полученными показателями оценивали с помощью t-критерия Стьюдента ( $p < 0,05$ ) [8].

Исследования выполнялись согласно правил и принципов биоэтики. Больные предварительно были ознакомлены с сутью и пользой диагностических процедур и подписали форму «Информированного согласия».

**Результаты и их обсуждение.** Маркеры костного метаболизма изучены в контрольной группе практически здоровых добровольцев, в группе больных с частичной вторичной адентией (отсутствии 6-10 зубов верхней челюсти), группе пациентов спустя 14-28 месяцев после имплантации 5-9 имплантов на верхней челюсти с благополучным состоянием, группе больных спустя 13-19 месяцев после имплантации 5-8 имплантов на верхней челюсти с клинической симптоматикой ВПС (табл. 1).

Таблица 1

**Показатели минерального обмена у больных с частичной вторичной адентией и у больных после дентальной имплантации**

Показатель	Группы			
	контроль (n= 9)	больные		
		адентия (n= 11)	ДИ (n= 10)	ДИ+ВПС (n= 12)
Сыворотка крови				
Са <sub>крови</sub> , ммоль/л	2,29±0,03 2,21–2,41	2,21±0,03 2,18–2,36	2,31±0,03 2,23–2,42	2,23±0,03 2,15–2,40
Р <sub>крови</sub> , ммоль/л	1,29±0,01 1,21–1,44	1,38±0,01* 1,37–1,49	1,28±0,01 1,19–1,35	1,41±0,02* 1,33–1,44
Са <sup>2+</sup> , ммоль/л	1,15±0,02 1,17–1,23	0,96±0,02* 0,89–0,99	1,12±0,02 1,08–1,19	1,01±0,02* 0,93–1,13
Кальцитонин, нг/л	24,7±0,9 21,6–27,2	5,4±1,7* 2,3–8,5	18,9±0,9* 15,8–21,2	13,5±0,9* 10,9–15,4
ТРКФ5b, Ед/л	3,95±0,26 3,43–4,52	9,57±0,31* 8,76–9,91	4,83±0,24 4,59–5,87	6,58±0,28* 6,02–7,81
Ротовая жидкость				
Остеокальцин, нг/л	29,1±0,5 27,8–29,7	23,9±0,6* 21,2–24,3	30,4±0,4 28,3–31,	25,8±0,6* 23,7–27,3

Примечание. \* $p < 0,01$  – достоверность изменений в сравнении с показателями контрольной группы; < – достоверность изменений в сравнении с показателями группы ДИ

У больных с частичной вторичной адентией отмечено понижение общего кальция на 3,5 %, у пациентов с благополучным течением ДИ – повышение на 0,8 %, у больных с ВПС – понижение на 2,6 %. Изменения в сравнении с показателями контрольной группы недостоверны. По мнению [9] неудачные исходы имплантации тесно сопряжены с нарушениями кальциевого обмена и наблюдаются у лиц с уровнем общего кальция в сыворотке крови 2,0 ммоль/л и ниже.

У больных с частичной вторичной адентией обнаружено понижение кальция ионизированного на 16,5 %, у пациентов с благополучным течением ДИ – понижение на 2,6 %, у больных с ВПС – понижение на 12,2 %. В сравнении с показателями контрольной группы изменения у больных достоверны ( $p < 0,05$ ).

У пациентов с благополучным течением ДИ зарегистрировано понижение фосфора на 0,8 %, больных с частичной вторичной адентией – повышение на 3,5 %, у больных с ВПС – повышение на 9,3 %. Изменения у больных в сравнении с показателями контрольной группы достоверны ( $p < 0,01$ ).

У больных с частичной вторичной адентией отмечено понижение кальцитонина на 78,2%, у пациентов с благополучным течением ДИ – понижение на 23,5%, у больных с ВПС – понижение на 45,4 %. Изменения в сравнении с показателями контрольной группы достоверны ( $p < 0,05$ ).

По остеокальцину у больных с частичной вторичной адентией установлено понижение маркера на 17,9%, у пациентов с благополучным течением ДИ – повышение на 4,5 %, у больных с ВПС – понижение на 11,4 %. Изменения у больных с частичной вторичной адентией и у больных с ВПС в сравнении с показателями контрольной группы достоверны ( $p < 0,01$ ).

У больных с частичной вторичной адентией определено повышение активной изоформы 5b тартрат-резистентной кислой фосфатазы на 142,7 %, у пациентов с благополучным течением ДИ – повышение на 22,3 %, у больных с ВПС – повышение на 66,6 %. Все изменения в сравнении с показателями контрольной группы достоверны ( $p < 0,05$ ).

Биохимические маркеры костной резорбции, показатели минеральной насыщенности крови, уровень остеотропных гормонов, а также данные денситометрии у одной больной не всегда однонаправлены и не во всех наблюдениях соединяются в однородную клиническую картину. Этот лишь свидетельствует о дискретности этого патологического процесса и расхождении во времени биохимических и морфологических проявлений одного и того же заболевания, что несколько не умаляет значимости этих маркеров, но только указывает на необходимость комплексного обследования и системных выводов.

Эхоостеометрия показала, что скорость распространения ультразвуковой волны в альвеолярном отростке верхней челюсти уменьшается в ряду практически здоровые добровольцы → пациенты с благополучным состоянием после ДИ → больные с ДИ+ВПС → больные с адентией (табл. 2).

Таблица 2

**Скорость распространения УЗ-волны (м/с) в костной ткани  
альвео-лярного отростка верхней челюсти**

Группы	n	M±m	M±m
		сторона	
		ДИ	контрлатеральная
Контрольная	43	3248±41	3221±38
Адентия	58	2985±55*	2955±51*
ДИ	67	3196±62	3203±57
ДИ+ВПС	74	3047±51*<	3019±53*<

Примечание. \*p <0,01 – достоверность изменений в сравнении с показате-лями контрольной группы; < – достоверность изменений в сравнении с по-казателями группы ДИ

Различия по скорости распространения ультразвуковой волны меж-ду испытуемыми контрольной группы и больными с частичной вторичной адентией верхней челюсти, больными с ВПС достоверны (P<0,01).

Скорости распространения ультразвуковой волны в альвеолярном отростке (2955–3248 м/с) у обследованных всех контрольных и основных групп по порядку совпадают с соответствующим показателем для костных тканей [10]. Измерение этого показателя при эхоостеометрии позволяет оценить нарушение равновесия процессов резорбции и остеогенеза в кост-ной ткани альвеолярного отростка. Известно [11], что чем больше объем-ная доля костных трабекул и полноценнее структура кости (выше модуль упру-гости Юнга, рентгеновская плотность), тем больше скорость распро-странения в ней ультразвуковой колебаний.

На основе количественных данных (табл. 1 и 2) проведён расчёт ко-эффициента парной корреляции (табл. 3).

Таблица 3

**Корреляционная матрица маркеров костного метаболизма**

№ п/п	Показатели	№ п/п						
		1	2	3	4	5	6	7
1	Са <sub>крови</sub>	x	0,951	-0,929	0,862	-0,892	<b>0,996</b>	0,940
2	Са <sup>2+</sup>	0,951	x	-0,893	0,968	-0,959	0,950	<b>0,999</b>
3	Ркрови	-0,929	-0,893	x	-0,760	0,739	0,892	-0,895
4	Кальцитонин	0,862	0,968	-0,760	x	<b>-0,990</b>	0,878	0,969
5	ТРКФ5б	-0,892	-0,959	0,739	<b>-0,990</b>	x	-0,917	-0,953
6	Остеокальцин	<b>0,996</b>	0,950	0,892	0,878	-0,917	x	0,937
7	Скорость УЛЗ	0,940	<b>0,999</b>	-0,895	0,969	-0,953	0,937	x

Известно [12], что значения коэффициента парной корреляции более 0,99 свидетельствует о существовании функциональной связи между случайными величинами, но не указывает на природу связи. Именно такие связи определяются в парах кальцитонин – активной изоформы 5b тартрат-резистентной кислот фосфатазы, скорость ультразвуковой волны – ионизированный кальций, остеокальцин – общий кальций ( $P < 0,01$ ). Такая функциональная связь – это практически «синхронное поведение» или «взаимозависимость» двух или нескольких параметров в анализируемой системе: изменение одного из них приводит к предсказуемому изменению остальных.

**Выводы.** Биохимические маркеры костной резорбции, показатели минеральной насыщенности крови, уровень остеотропных гормонов, а также данные денситометрии у одного больного не всегда однонаправлены и не во всех наблюдениях соединяются в гомогенную клиническую картину. Этот лишь свидетельствует о дискретности этого патологического процесса и расхождении во времени биохимических и морфологических проявлений одного и того же заболевания, что несколько не умаляет значимости этих маркеров, но только указывает на необходимость комплексного обследования и системных анализов. Функциональные связи обнаружены в парах кальцитонин – ТРКФ5b, скорость УЗ – ионизированный кальций, остеокальцин – общий кальций. Суррогатный маркер костного метаболизма время хождения ультразвуковых колебаний через исследуемый участок костной ткани, маркеры костной резорбции (кальций ионизированный, фосфор, активная изоформа 5b тартрат-резистентной кислот фосфатазы) и остеосинтеза (кальцитонин, остеокальцин) у больных ВПС достоверно отличались от показателей контрольной группы.

По сравнению с пациентами с ДИ благополучного течения у больных с ВПС наблюдалось достоверно пониженное содержание кальцитонина, остеокальцина и повышенное содержание фосфора.

### References:

1. Asmolova A. A. Dental implants can generate maxillary postimplantation syndrome Sindromul post-implantar maxilar: consecință a im-plantăției dentare Arta Medica. 2015;1(54):28–30.
2. Mazur I. P. Kliniko–patogenetychni osoblyvosti perebigu zahvorju-van' parodonta pry porushenni systemnogo kistkovogo metabolizmu ta i'h kore-kcija [Clinical and pathogenetic features of the course of periodontal disease in violation of systemic bone metabolism and their correction] Dissertation of doctor of medical sciences. Kyi'v; 2006:330.
3. Novyc'kyj V. B. Obg'runtuvannja vyboru kompleksu gigijenichnyh ta osteotropnyh zasobiv pry vnutrishn'o kistkovij dental'nij implantacii' [Justification of the choice of complex hygienic and osteotropic funds while internally the bone dental implants]: Abstract of a candidate's thesis of medical sciences. Kyi'v; 2007:20.

4. Pasechnyk O. V. Obgruntuvannja spoluchenogo zastosuvannja ozonoterapii' i mukozal'nogo gelju dlja likuvannja i profilaktyky uskladnen' den-tal'noi' implantacii': (klin. - eksperym. doslidzh.): [The rationale for the combined use of ozone therapy and mucosal gel for the treatment and prevention of complications of dental implants: (clinical experimental research) Abstract of a candidate's thesis of medical sciences. Instytut stomatologii' NAMN Ukrai'ny, Odes'kyj nacional'nyj medychnyj universytet. Odesa; 2016:20.

5. Den'ga O. V., Kolesnik K. A. Structural-functional state of bone tissue in children with dentoalveolar anomalies and associated diffuse non-toxic goiter. *Sovremennaja stomatologija*. 2014;1:74-78.

6. Domenjuk D.A., Davydov B.N. The use of amplitude-visual and ultrasound studies to improve diagnosis of anomalies of the dentition (part 1). *Institut stomatologii*. 2015;2:58-60.

7. Ermol'ev S. N., Sedova M. S. Ultrasound densitometry in the assessment of the functional condition of bone tissue of the mandible. *Stoma-tolog-praktik*. 2011; 2:52-55.

8. Lapach S. N., Chubenko A. V., Babich P. N. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovanijah s ispol'zovaniem Excel. Jeksperimental'-nye issledovanija. Klinicheskie ispytaniya. Analiz farmacevticheskogo rynku [Sta-tistical methods in biomedical studies using Excel. Pilot study. Clinical trials. Analysis of the pharmaceutical market]. Kiev, MORION; 2000:319.

9. Believskaja R. R. Effektivnost profilakticheskogo ispolzovaniia osteogenona v dentalnoi implantatsii [The effectiveness of prophylactic use of osteogenon in dental implantation:] Abstract of a candidate's thesis of medical sciences. Ekaterinburg; 2010:25.

10. Berezovskii V.A., Kolotilov N.N. Biofizicheskie kharakteristiki tkanei cheloveka [Biophysical characteristics of human tissues]. Kiev, Naukova dumka; 1990:224.

11. Skiba A. V., Denga E. M., Skiba V. Ia. Biophysical changes in the tissues of the oral cavity in patients with diabetes when applying the gel "Silipin". *Innovacii' v stomatologii'*. 2013;2:9-14.

12. Kolotilov N. N. Functional correlation Cuvier: correlation diagnos-tics. *Luchevaia diagnostika, luchevaia terapiia*. 2014;3-4:78-83.