

2. Содержание цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-8 в биологических жидкостях полости рта в динамике беременности возрастает, что усиливает защитный потенциал биологической среды ротовой полости.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2–4, 6–10, 12–15 см. REFERENCES)

1. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммуные механизмы в физиологии и патологии беременности. *Иммунология*. 2005; 9 (2): 103–8.
5. Чистякова Г.Н. Оценка цитокинового профиля при физиологической и патологически протекающей беременности. *Цитокины и воспаление*. 2007; 6 (1): 3–8.
11. Сотникова Н.Ю. Продукция цитокинов децидуальными макрофагами при физиологической беременности и синдроме задержки внутриутробного развития плода. *Цитокины и воспаление*. 2006; 5 (1): 16–20.

REFERENCES

1. Sukhikh G.T., Van'ko L.V. Immune mechanisms in the physiology and pathology of pregnancy. *Immunologiya*. 2005; 9 (2): 103–8. (in Russian)
2. Chen S.J., Liu Y.L., Sytwu H.K. Immunologic regulation in pregnancy: from mechanism to therapeutic strategy for immunomodulation. *Clin. Dev. Immunol.* 2012; 3: 258–391.
3. Gomez-Lopez N. Normal and premature rupture of fetal membranes at term delivery differ in regional chemotactic activity and related chemokine/cytokine production. *Reprod. Sci.* 2013; 20 (3): 276–84.
4. Fichorova R.N. Biological and technical variables affecting immunoassay recovery of cytokines from human serum and simulated vaginal fluid: a multicenter study. *Anal. Chem.* 2008; 80 (2): 4741–51.

5. Chistyakova G.N. Evaluation of the cytokine profile in physiological and pathologically occurring pregnancy. *Tsitokiny i vospalenie*. 2007; 6 (1): 3–8. (in Russian)
6. Margni R. During pregnancy, in the context of a Th2-type cytokine profile, serum IL-6 levels might condition the quality of the synthesized antibodies. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2001; 46 (3): 181–7.
7. Tutdibi E. Levels of cytokines in umbilical cord blood in relation to spontaneous term labor. *J. Perinat. Med.* 2012; 40 (5): 527–32.
8. Bieri R.A., Adriaens L., Spörri S., Lang N.P., Persson G.R. Gingival fluid cytokine expression and subgingival bacterial counts during pregnancy and postpartum: a case series. *Clin. Oral Investig.* 2013 (17): 19–28.
9. Buduneli N., Becerik S., Buduneli E., Baylas H., Kimby B. Gingival status, crevicular fluid tissue-type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-2 levels in pregnancy versus post-partum. *Aust. Dent. J.* 2010; 55: 292–7.
10. Tonetti M.S., Imboden M.A., Lang N.P. Neutrophil migration into the gingival sulcus is associated with transepithelial gradients of interleukin-8 and ICAM-1. *J. Periodontol.* 1998; 69: 1139–47.
11. Sotnikova N.Ju. Production of cytokines by decidual macrophages during physiological pregnancy and the syndrome of intrauterine growth retardation. *Tsitokiny i vospalenie*. 2006. 5 (1): 16–20. (in Russian)
12. Chertov O., Michiel D.F., Xu L. Identification of defensin-1, defensin-2, and CAP37/azurocidin as T-cell chemoattractant proteins released from interleukin-8-stimulated neutrophils. *J. Biol. Chem.* 2006; 271: 2935–40.
13. Carrillo-de-Albornoz A., Figuero E., Herrera D., Bascones-Martinez A. Gingival changes during pregnancy: II. Influence of hormonal variations on the subgingival biofilm. *J. Clin. Periodontol.* 2010; 37: 230–40.
14. Faurshou M., Borregaard N. Neutrophil granules and secretory vesicles in inflammation. *Microbes Infect.* 2003; 5: 1317–27.
15. Shu L., Guan S.M., Fu S.M., Guo T., Cao M., Ding Y. Estrogen modulates cytokine expression in human periodontal ligament cells. *J. Dent. Res.* 2008; 87: 142–7.

Поступила 06.07.17

Принята в печать 21.07.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.716.8-002.4-008.9-074

Спевак Е.М.¹, Христофорандо Д.Ю.¹, Давыдов А.Б.²

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С БИСФОСФОНАТНЫМ ОСТЕОНЕКРОЗОМ ЧЕЛЮСТЕЙ

¹Кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, 355017, г. Ставрополь;

²Кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ГОУ «Тверской государственный медицинский университет», 170100, г. Тверь

В статье оценивали метаболизм костной ткани у онкологических пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей. В исследование включили 45 онкобольных с остеонекрозом челюстей на фоне приема бисфосфонатов (основная группа) и 25 онкобольных, получавших бисфосфонаты, но не имевших остеонекроз челюстей (контрольная группа), у которых наблюдалась стабилизация основного заболевания.

Метаболизм костной ткани оценивали по уровню остеокальцина (ОК), костно-специфической щелочной фосфатазы (КСЩФ), аминоктерминального пропептида проколлагена типа I (P1NP), тартрат-резистентной кислой фосфатазы (ТРКФ), кальция (Ca), фосфора (P) в сыворотке крови до начала лечения и через 6 мес. Сравнивали средние уровни показателей маркеров пациентов основной и контрольной групп с помощью критерия Манна-Уитни для $p < 0,05$. Исходные показатели уровня СТХ ($0,23 \pm 0,02$ нг/мл) и ОК ($11,58 \pm 0,54$ нг/мл) в основной группе были достоверно ($p < 0,05$) ниже показателей контрольной группы ($0,43 \pm 0,01$ нг/мл и $17,94 \pm 0,83$ нг/мл соответственно), причем уровень остеокальцина в основной группе ($11,58 \pm 0,54$ нг/мл) в среднем ниже нормы в 2,59 раза. Зафиксированы достоверно более высокие ($p < 0,05$) уровни КСЩФ ($133,24 \pm 14,03$ Ед/л) и ТРКФ ($3,54 \pm 0,38$ Ед/л) у пациентов с остеонекрозом по сравнению с контрольной группой ($73,32 \pm 3,41$ и $3,12 \pm 0,12$ Ед/л соответственно). Достоверно выявленных различий по уровню содержания P1NP, Ca и P не обнаружено ($p > 0,05$). В основной группе спустя 6 мес лечения наблюдали тенденцию роста СТХ, ТРКФ, ОК, КСЩФ, P1NP, Ca, однако только для маркеров резорбции СТХ и ТРКФ эти различия были достоверны. Показатели у пациентов контрольной группы стабильны и не отличались в динамике. Установ-

Для корреспонденции: Спевак Елена Михайловна, заочный аспирант каф. хирургического стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Ставропольского государственного медицинского университета Минздрава России, E-mail: cymbal.elena@mail.ru

лено, что развитие бисфосфонатного остеонекроза челюстей напрямую связано с метаболизмом костной ткани и протекает с преобладанием процессов резорбции и угнетением процессов костеобразования.

Ключевые слова: бисфосфонаты; остеонекроз челюстей; маркеры костного метаболизма.

Для цитирования: Спевак Е.М., Христофорандо Д.Ю., Давыдов А.Б. Оценка состояния костного метаболизма у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей. Российский стоматологический журнал. 2017; 21 (4): 197-199. <http://dx.doi.org/10.18821/1728-2802-2017-21-4-197-199>

Spevak E.M.¹, Khristoforando D.Yu.¹, Davydov A.B.²

ASSESSMENT OF BONE METABOLISM IN PATIENTS WITH BISPHOSPHONATE OSTEONECROSIS OF THE JAWS

¹Department of surgical dentistry and maxillofacial surgery, Stavropol state medical University, Stavropol, Russia;

²Department of surgical dentistry and maxillofacial surgery, Tver state medical University, 170100, Tver, Russia

The aim of the study was to evaluate bone metabolism in cancer patients with bisphosphonate osteonecrosis of the jaws. The study included 45 people of the main group (patients with cancer with osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates) and 25 in the control group (cancer patients treated with bisphosphonates, but did not have osteonecrosis of the jaw), which had a stabilization of the underlying disease.

Bone metabolism was evaluated by the level of osteocalcin (OC), bone-specific alkaline phosphatase (bALP), aminoterminal of propeptide of procollagen type I (PINP), tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP5b), calcium (Ca), phosphorus (P) in blood serum before treatment and after 6 months. Compared to the average levels of marker patients of the main and control groups using the Mann-Whitney test for $p < 0,05$. A baseline level of CTX ($0,23 \pm 0,02$ ng/ml) and OC ($11,58 \pm 0,54$ ng/ml) in the treatment group was significantly ($p < 0,05$) lower than control group ($0,43 \pm 0,01$ ng/ml and $17,94 \pm 0,83$ ng/ml), and the level of osteocalcin in the main group ($11,58 \pm 0,54$ ng/ml) was on average below normal 2,59 times. Recorded significantly higher ($p < 0,05$) levels bALP ($133,24 \pm 14,03$ U/l) and TRAP5b ($3,54 \pm 0,38$ U/l) in patients with osteonecrosis compared with a control group ($73,32 \pm 3,41$ U/l and $3,12 \pm 0,12$ U/l). Reliably detected differences in the levels of PINP, Ca and P were not detected ($p > 0,05$). In the main group after 6 months of treatment was observed a tendency of growth of CTX, TRAP5b, OK, bALP, PINP, Ca, but only for the markers of resorption and CTX, TRAP5b these differences were significant. Indicators of patients in the control group were stable and did not differ in the dynamics. The development of bisphosphonate osteonecrosis of the jaws is directly related to bone metabolism and occurs with predominance of the processes of bone resorption and inhibition of bone formation processes.

Key words: bisphosphonates; osteonecrosis of the jaw; markers of bone metabolism.

For citation: Spevak E.M., Khristoforando D.Yu., Davydov A.B. Assessment of bone metabolism in patients with bisphosphonate osteonecrosis of the jaws. Rossiyskii stomatologicheskii zhurnal. 2017; 21 (4): 197-199. <http://dx.doi.org/10.18821/1728-2802-2017-21-4-197-199>

For correspondence: Spevak Elena Mikhaylovna, postgraduate student, department. surgical dentistry and maxillofacial surgery, Stavropol state medical University of Minzdrav of Russia, E-mail: cymbal.elena@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 06.03.17

Accepted 24.04.17

Бисфосфонатный остеонекроз челюстей – осложнение паллиативной терапии онкологических пациентов с метастазами в кости скелета, при котором происходит омертвление и оголение участка кости челюсти, сохраняющееся более 8 нед, с последующим прогрессированием процесса при условии отсутствия лучевой терапии на область головы в анамнезе [1]. Частота встречаемости данного осложнения достигает 8–27% [2, 3]. Бисфосфонаты – мощные ингибиторы костной резорбции, аналоги пирофосфата [4] достаточно часто применяются в паллиативной терапии больных с метастатическим поражением скелета.

Цель и задачи работы – оценить метаболизм костной ткани у онкологических пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей на основе изучения выполненных маркеров костного метаболизма (МКМ).

Материал и методы

В исследование включили 45 онкобольных с остеонекрозом челюстей на фоне приема бисфосфонатов (основная группа) и 25 онкобольных, получавших бисфосфонаты, но не имевших остеонекроз челюстей) (контрольная группа), у которых наблюдалась стабилизация основного заболевания.

Метаболизм костной ткани пациентов оценивали по уровню МКМ в сыворотке крови: остеокальцина (ОК), костно-специфической щелочной фосфатазы (КСЩФ), аминотерминального пропептида проколлагена типа I (PINP), тартрат-резистентной кислой фосфатазы (ТРКФ), С-концевого телопептида (СТХ), кальция (Ca), фосфора (P) – до начала лечения и через 6 мес. Сравнивали средние уровни показателей МКМ пациентов основной и контрольной групп с помощью критерия Манна–Уитни для $p < 0,05$. Полученное значение $U_{эмп}$ сравнивали с табличным для 5% ошибки. При $U_{эмп} < U_{кр}$ полученные различия считали достоверными.

Результаты

Установлено, что исходные показатели уровня СТХ и ОК в основной группе достоверно ($p < 0,05$) ниже показателей контрольной группы, причем средний уровень остеокальцина в основной группе ($11,58 \pm 0,54$ нг/мл) в среднем ниже нормы в 2,59 раза. Зафиксированы достоверно более высокие ($p < 0,05$) средние уровни КСЩФ и ТРКФ у пациентов с остеонекрозом по сравнению с контрольной группой. Достоверно выявленных различий по уровню содержания PINP, Ca^{2+} и неорганического P в сыво-

Таблица 1. Средние значения ($M \pm m$) показателей маркеров костного метаболизма до лечения в основной и контрольной группах

МКМ	Основная группа ($n = 45$)	Контрольная группа ($n = 25$)	Норма	$U_{\text{кр}}^{\text{эмп}}$ ($U_{\text{кр}} = 427$)
СТХ	0,23±0,02	0,43±0,01	< 0,854 нг/мл	165*
ТРКФ	3,54±0,38	3,12±0,12	< 6,5 Ед/л	333*
ОК	11,58±0,54	17,94±0,83	14–46 нг/мл	119*
КСЦФ	133,24±14,03	73,32±3,41	40–150 Ед/л	417*
<i>PINP</i>	35,72±3,62	38,85±3,78	10,2–86,0 нг/мл	477
Ca ²⁺	2,24±0,02	2,35±0,03	2,0–2,6 ммоль/л	490
<i>P</i>	1,13±0,04	1,1±0,04	0,81–1,62 ммоль/л	517,5

Таблица 2. Средние значения ($M \pm m$) показателей маркеров костного метаболизма до и после лечения в основной группе

МКМ	До лечения ($n_1 = 45$)	После лечения ($n_2 = 45$)	Норма	$U_{\text{кр}}^{\text{эмп}}$ ($U_{\text{кр}} = 808$)
СТХ	0,23±0,02	0,31±0,02	< 0,854 нг/мл	550*
ТРКФ	3,54±0,38	4,15±0,32	< 6,5 Ед/л	648*
ОК	11,58±0,54	11,84±0,47	14–46 нг/мл	994,5
КСЦФ	133,24±14,03	138,04±11,33	40–150 Ед/л	840
<i>PINP</i>	35,72±3,62	37,89±3,41	10,2–86,0 нг/мл	838
Ca	2,24±0,02	2,26±0,03	2,0–2,6 ммоль/л	1004,5
<i>P</i>	1,13±0,04	1,08±0,03	0,81–1,62 ммоль/л	972

Примечание. * – достоверность различий сравниваемого признака у исследуемых групп $p < 0,05$.

ротке крови больных двух обследованных групп выявлено не было ($p > 0,05$). Результаты представлены в табл. 1.

Возможно, повышение уровня костно-специфической щелочной фосфатазы свидетельствует о перенапряжении механизмов, обеспечивающих синтез новой кости, а снижение уровня остеокальцина – об истощении их резервов, поскольку оба маркера являются показателями активности остеобластов.

Спустя 6 мес в основной группе лечения наблюдали тенденцию роста СТХ, ТРКФ, ОК, КСЦФ, *PINP*, Ca, однако только для маркеров резорбции СТХ и ТРКФ эти различия были достоверны (табл. 2).

Показатели МКМ у пациентов контрольной группы были стабильны и не отличались в динамике (табл. 3), что свидетельствует о равновесии у них в

Таблица 3. Средние значения ($M \pm m$) показателей маркеров костного метаболизма до и после лечения в контрольной группе

МКМ	До лечения ($n_1 = 25$)	После лечения ($n_2 = 25$)	Норма	$U_{\text{кр}}^{\text{эмп}}$ ($U_{\text{кр}} = 227$)
СТХ	0,43±0,01	0,45±0,01	< 0,854 нг/мл	264
ТРКФ	3,12±0,12	3,14±0,11	< 6,5 Ед/л	306
ОК	17,94±0,83	18,12±0,86	14–46 нг/мл	295
КСЦФ	73,32±3,41	75,48±2,93	40–150 Ед/л	306
<i>PINP</i>	38,85±3,78	38,44±3,53	10,2–86,0 нг/мл	283
Ca	2,35±0,03	2,34±0,01	2,0–2,6 ммоль/л	307
<i>P</i>	1,1±0,04	1,06±0,05	0,81–1,62 ммоль/л	312,5

Примечание. * – достоверность различий сравниваемого признака у исследуемых групп $p < 0,05$.

организме процессов резорбции и синтеза кости за 6 мес наблюдения.

Вывод. Развитие бисфосфонатного остеонекроза челюстей напрямую связано с общим состоянием костной ткани и протекает на фоне ее измененного метаболизма с преобладанием процессов резорбции и угнетения процессов костеобразования.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Ruggiero S.L., Dodson T.B., Fantasia J., Goodday R., Aghaloo T., Mehrotra B. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2014; 72 (10): 1938–56. doi: 10.1016/j.joms.2014.04.031.
- Khan A.A., Morrison A., Hanley D.A., Felsenberg D., McCauley L.K., O’Ryan F. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J. Bone Miner. Res.* 2015; 30 (1): 3–23. doi: 10.1002/jbmr.2405.
- Tennis P., Rothman K.J., Bohn R.L., Tan H., Zavras A., Laskarides C. et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw among users of bisphosphonates with selected cancers or osteoporosis. *Pharmacoeconom. Drug. Saf.* 2012; 21: 810–7. doi: 10.1002/pds.3292.
- Bantis A., Zissimopoulos A., Sountoulides P., Bantis A., Zissimopoulos A., Sountoulides P. et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. Risk factors and prevention strategies. *Tumori.* 2011; 97: 479–83. doi: 10.1700/950.10401.

Поступила 06.03.17

Принята в печать 24.04.17