

МЕТОДИЧНІ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ОЦІНКИ СТАНУ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ ПРИ ПОШКОДЖЕННЯХ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЬОВОЇ ДІЛЯНКИ (ЧАСТИНА I)

С.М. Григоров

Харківський національний медичний університет МОЗ України

Вступ

Особливості репаративного остеогенезу у пацієнтів з пошкодженнями лицьового черепа (ПЛЧ), зокрема у разі ускладненого перебігу, вивчені недостатньо, а основні напрямки досліджень орієнтовані на удосконалення лікувальної тактики за рахунок імунотропної терапії та хірургічного методу [5, 6]. Разом з тим, дослідження механізмів формування структурно - функціонального стану КТ може бути підґрунтям удосконалення лікування та клінічного моніторингу при комплексному урахуванні інших факторів ризику [1]. Швидкість утворення або руйнування матрикса кісткової тканини може бути оцінена або за зміною активності специфічних ферментів кісткоутворюючих чи кісткоруйнівних клітин (лужної й кислій фосфатази), або шляхом визначення метаболічних компонентів, які надходять у загальний кровообіг [2, 14].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано згідно з планом науково-дослідних робіт (НДР) Харківського національного медичного університету МОЗ України та НДР «Патогенетичні механізми виникнення ускладненого перебігу пошкоджень лицьового черепа: діагностика та профілактика».

Мета дослідження полягала у вивченні маркерних ферментів та гормональних індикативних показників стану репаративного остеогенезу у пацієнтів з ускладненим та неускладненим перебігом ПЛЧ.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено із залученням 81 пацієнта, включаючи $n_1=53$ з УП ПЛЧ ($n_1=28$ - без супутньої ЧМТ та $n_1=25$ - поєднану з ЧМТ); контрольна група складала $n_0=28$ пацієнтів з неускладненим перебігом (НП) ПЛЧ. Пацієнтам усіх груп проведено комплексне лікування, відповідно до клінічних протоколів. Дослідження

виконані на момент первинної госпіталізації пацієнтів з ПЛЧ. Виконання задач дослідження передбачало вивчення клініко - метаболічних взаємозв'язків між ускладненим УП ПЛЧ, наявністю / відсутністю ЧМТ та особливостями репаративного остеогенезу.

Для виявлення особливостей механізмів формування УП ПЛЧ вивчено рівень екскреції оксипроліну - показник обміну колагену визначали в добовій сечі за методом А.А.Крель, Л.Н.Фурцевою [4]. Активність лужної фосфатази (як маркер функції остеобластів), а також активність кислій фосфатази (як маркер діяльності остеобластів) визначали за методом Боденського; частку кісткового ізоферменту лужної фосфатази виділяли за методом Б.Я.Власова та Т.Г.Войнович. Для оцінки показників мінерального обміну визначали рівень загального та іонізованого кальцію та неорганічного фосфору у сироватці крові, а також їх екскрецію із сечею. Фосфор у сироватці крові і добовій сечі визначали за методом Фіске-Субарроу [3], загальний та іонізований кальцій у сироватці крові - за допомогою аналізатора електролітів АЭК-01, екскрецію кальцію із сечею - комплексонометричним методом [15].

Дослідження структурно-функціонального стану кісткової тканини проводили за допомогою ультразвукового денситометра "Sonost - 2000" на п'ятковій кістці. Для оцінки результатів денситометрії за міжнародними стандартами ВООЗ [7-9].

Розрахунок об'єму вибіркової сукупності пацієнтів в порівнюваних клінічних групах (мінімально необхідна кількість об'єктів дослідження) виконано за спеціальною формулою [12] визначення розміру об'єму вибіркової сукупності, що у відповідності з базовими теоретичними принципами медичної статистики [10] гарантує кількісно-якісну репрезентативність висновків. При виконанні дослідження застосовано клініко-статистичні та клініко-інформаційні методи [13], імовірнісний розподіл клінічних ознак з оцінкою достовірності одержаних результатів. При аналізі результатів дослідження використовувалися ліцензовані програмні продукти ("STATISTICA", "EXCEL" з додатковим набором програм [11]).

Отримані результати та їхнє обговорення

Оцінка процесів ремоделювання кісткової тканини за рівнями маркерних ферментів показала, що серед пацієнтів з УП ПЛЧ вміст лужної фосфатази був достовірно ($p<0,05$) вищим ніж в групі контролю (відповідно $(2,16\pm0,23)$ ммоль/г тод та $(0,92\pm0,17)$ ммоль/г тод) і не залежав від наявності ЧМТ. Рівень вмісту кислій фосфатази також

достовірно ($p < 0,05$) вищий у пацієнтів з УП ПЛЧ (група контролю – $(0,45 \pm 0,03)$ ммоль/г год; при УП ПЛЧ – $(1,30 \pm 0,14)$ ммоль/г год).

Досить показовим є те, що питома вага вмісту кісткового ізоферменту лужної фосфатази у пацієнтів з УП ПЛЧ достовірно ($p < 0,05$) менша (у контролі – $(68,3 \pm 3,2)\%$; при УП ПЛЧ – $(49,3 \pm 4,1)\%$). При цьому у абсолютних показниках вміст кісткового ізоферменту лужної фосфатази при УП ПЛЧ достовірно ($p < 0,05$) та суттєво (в три рази!) зростає. Наведене свідчить на користь метаболічних змін, що характеризують більшу інтенсивність процесів резорбції кісткової тканини при УП ПЛЧ.

Рівень вмісту остеокальцину у сироватці крові пацієнтів з УП ПЛЧ є достовірно ($p < 0,05$) меншим ніж пацієнтів групи контролю (відповідно $(54,3 \pm 2,9)$ нг/л та $(42,2 \pm 5,6)$ нг/л), що може свідчити про низький рівень кісткоутворення. З'ясовано, що рівень вмісту остеокальцину залежно від наявності супутньої ЧМТ достовірно ($p < 0,05$) відрізняється; так якщо у пацієнтів з УП ПЛЧ без ЧМТ його рівень складає $(55,9 \pm 6,2)$ нг/л і, практично, не відрізняється від показників групи контролю, то за наявності супутньої ЧМТ рівень вмісту остеокальцину у сироватці крові пацієнтів практично в два рази нижчий і становить $(27,2 \pm 6,5)$ нг/л, що з високим ступенем достовірності ($p < 0,001$) свідчить про низький рівень кісткоутворення. Отже, при УП ПЛЧ без ЧМТ має місце високий рівень резорбції кістки при збереженні активності процесів кісткоутворення, тоді як за наявності супутньої ЧМТ високий рівень резорбції кістки поєднуються з низьким рівнем кісткоутворення. Для стандартизованого відображення процесу ремоделювання кісткової тканини у пацієнтів з УП ПЛЧ нами запропоновані та обчислені два індекси: МІР КТ – метаболічний індекс ремоделювання кісткової тканини та ФІР КТ – ферментативний індекс ремоделювання кісткової тканини.

МІР КТ показує загальний рівень метаболічного забезпечення процесу ремоделювання та є співвідношенням між рівнями вмісту лужної та кислої фосфатаз у сироватці крові пацієнтів, тоді як ФІР КТ враховує активність КЛФ у співвідношенні з КФ. Аналіз цих індексів показує, що ремоделювання КТ у пацієнтів з УП ПЛЧ характеризується зниженням рівня метаболічного забезпечення кісткоутворення (в контролі – $2,04 \pm 0,12$; при ПЛЧ – $1,66 \pm 0,14$) при одночасному підвищенні активності його ферментативного ланцюга (з $0,527 \pm 0,023$ в контрольній групі до $0,621 \pm 0,037$ серед дітей з ПЛЧ), що відбувається за рахунок збільшення абсолютної продукції лужної фосфатази.

Індикативний аналіз гормонального забезпечення ремоделювання кісткової тканини у пацієнтів з УП ПЛЧ показав, що рівень вмісту паратгормону при УП ПЛЧ без супутньої ЧМТ не відрізнявся від аналогічного показника групи контролю (відповідно – $(18,7 \pm 1,8)$ од та $(17,4 \pm 1,4)$ од, тоді як за наявності ЧМТ – виявлено зниження рівня вмісту паратгормону у сироватці крові – $(14,4 \pm 1,2)$ од. Слід зазначити, що це зниження достовірне як відносно пацієнтів групи контролю, так і відносно пацієнтів з УП ПЛЧ без супутньої ЧМТ ($p < 0,05$). Протилежна тенденція виявлена при аналізі вмісту у сироватці крові кальцитоніну; так, якщо у групі контролю його рівень становить $(4,96 \pm 0,13)$ од, то при УП ПЛЧ – достовірно ($p < 0,05$) нижчий та становить $(3,93 \pm 0,14)$ од. Слід зазначити, що наявність супутньої ЧМТ достовірно впливає на рівень кальцитоніну ($p < 0,05$), що дозволяє дійти висновку стосовно порушення нейрорегуляторних механізмів кісткоутворення при ЧМТ, що призводить до порушення гормональних механізмів забезпечення репаративного остеогенезу.

Аналіз кореляційних взаємозв'язків між показниками ферментативного та гормонального забезпечення ремоделювання КТ та показниками структурно-функціонального стану кісткової тканини пацієнтів з ПЛЧ свідчить про те, що рівень ПІТ характеризується зворотнім середньої сили взаємозв'язком з ШОУ ($r_{xy} = -0,423$) та ШПУ ($r_{xy} = -0,338$), тоді як показник індекс міцності кісткової тканини має середньої сили зворотній взаємозв'язок з рівнем кальцитоніну ($r_{xy} = -0,411$). Факторами, які у найбільшій мірі визначають стан кісткового ремоделювання є рівень вмісту кальцитоніну та ПІТ, оскільки саме між цими показниками та денситометричними показниками існують системні кореляційні взаємозв'язки. Зважаючи на середньої сили кореляційний взаємозв'язок КЛФ з рівнем ЛФ ($r_{xy} = +0,454$) та її зворотній середньої сили кореляційний взаємозв'язок з показником ШПУ ($r_{xy} = -0,326$), можна констатувати, що формування трабекулярної компоненти міцності кістки (ШПУ) визначається трьома факторами: КЛФ, КТ та ПІТ.

Для визначення стану мінерального обміну у комплекс клініко-лабораторного дослідження було включено вивчення рівнів кальцію та фосфору, які становлять головну мінеральну компоненту маси кісткової тканини, а їхній рівень у сироватці крові та сечі може відображати особливості мінералізації кісткової тканини при ПЛЧ. З'ясовано, що рівень кальцію сироватки крові пацієнтів з ПЛЧ достовірно ($p < 0,05$) нижчий, ніж в групі контролю (відповідно $(2,48 \pm 0,03)$ ммоль/л та $(2,64 \pm 0,01)$ ммоль/л) та не залежить від наявної супут-

ньої ЧМТ ($p > 0,05$). Рівень вмісту іонізованого кальцію у сироватці крові також достовірно менший серед пацієнтів з ПЛЧ (відповідно $(1,03 \pm 0,01)$ ммоль/л та $(1,13 \pm 0,01)$ ммоль/л), що може бути свідченням зменшення метаболічної активності кісткоутворення.

Аналогічною закономірністю характеризується рівень вмісту фосфору у сироватці крові, однак додатково має місце достовірне ($p < 0,05$) його зменшення у пацієнтів з супутньою ЧМТ при порівнянні не тільки з контролем але і з пацієнтами з УП ПЛЧ, які на мають супутньої ЧМТ. Отже, не є діагностично значимими зменшення рівнів кальцію та іонізованого кальцію і фосфору у сироватці крові пацієнтів з УП ПЛЧ, тоді як диференційно - діагностичне значення має показник – рівня вмісту фосфору, який був достовірно нижчим у при УП ПЛЧ, поєднаним з ЧМТ. Клініко-лабораторний аналіз рівнів екскреції мінеральних та органічних складових ремоделювання кісткової тканини показав, що при УП ПЛЧ зростають рівні екскреції ($p < 0,05$): фосфору, уронових кислот та оксипроліну, тоді як екскреція кальцію не порушена ($p > 0,05$), а магнію – зменшена ($p < 0,05$).

У пацієнтів з УП ПЛЧ з супутньою ЧМТ виявлено дещо інші закономірності екскреції, а саме: середні рівні екскреції фосфору та уронових кислот, достовірне ($p < 0,05$) зменшення екскреції кальцію і магнію при відносному (у порівнянні з пацієнтами без ЧМТ) зменшенні рівня екскреції оксипроліну (однак його рівень залишається достовірно вищим рівня групи контролю).

Екскреція органічних компонентів кісткового метаболізму характеризується достовірним зростанням при УП ПЛЧ та відносним їх зменшенням при УП ПЛЧ у поєднанні з ЧМТ. Так, екскреція уронових кислот при УП ПЛЧ становить $(6,41 \pm 0,38)$ мг/добу, тоді як у разі поєднання ПЛЧ та ЧМТ – $(4,67 \pm 0,47)$ мг/добу, а оксипроліну – відповідно $(69,3 \pm 5,2)$ мг/добу та $(58,1 \pm 4,3)$ мг/добу.

Аналіз кореляційних взаємозв'язків у системі мінеральної та органічної компонент кісткового ремоделювання показав, що системоутворюючим фактором є рівень вмісту магнію, який характеризується наявністю сильного зворотнього взаємозв'язку з кальцієм плазми ($r_{xy} = -0,725$) та екскреторними рівнями кальцію ($r_{xy} = -0,741$) і фосфору ($r_{xy} = -0,716$).

Висновки

1. Ферментативне та гормональне забезпечення ремоделювання КТ: з'ясовано, що при УП ПЛЧ має місце середньої сили кореляційний взаємозв'язок КЛФ з рівнем ЛФ та її зворотній середньої сили взаємозв'язок з показником ШПУ, що пояснює залежність між

сформованістю трабекулярної компоненти міцності кістки (ШПУ) і визначається трьома факторами: КЛФ, КТ та ПТГ.

2. Клініко-лабораторний аналіз рівнів екскреції мінеральних та органічних складових ремоделювання кісткової тканини показав, що при УП без ЧМТ зростає ($p < 0,05$): екскреція фосфору, уронових кислот та оксипроліну, тоді як екскреція кальцію не порушена ($p > 0,05$), а магнію – зменшена ($p < 0,05$). З'ясовано, що рівень кальцію сироватки крові у пацієнтів з ускладненим перебігом достовірно ($p < 0,05$) нижчий, ніж в групі контролю та не залежить від наявності ЧМТ ($p > 0,05$).

3. Рівень вмісту іонізованого кальцію у сироватці крові достовірно менший серед пацієнтів з УП ПЛЧ, що може бути свідченням меншої метаболічної активності процесів репаративного остеогенезу, насамперед за рахунок пошкодження центральних механізмів, як наслідок струсу головного мозку.

4. Перспективи подальших досліджень пов'язані з узагальненою оцінкою механізмів репаративного остеогенезу та визначенням їх особливостей у пацієнтів з УП ПЛЧ у поєднанні з ЧМТ.

Література

1. Григоров С.Н. Повреждения лицевого черепа: анализ конституционально-биологических факторов, структуры травм и факторов осложнённого течения / С.Н. Григоров // Вісник проблем біології і медицини. – 2010. – № 3. – С. 55-62.
2. Калиновский Д.К. Профилактика и лечение осложненных травматических повреждений челюстно-лицевой области / Д.К. Калиновский, И.Н. Матрос-Таранец, М.В. Дзюба // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2004. – № 2 – С. 253-255
3. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. Справочник в 2-х т. Т.1 / В.С. Камышников. – Минск: Интерсервис, 2003. – 495 с., Т.2. – Минск: Интерсервис, 2003. – 463 с.
4. Крель А.А. Методы определения оксипролина в биологических жидкостях и их применение в клинической практике / А.А. Крель, Л.Н. Фурцева // Вopr. мед. хим. – 1968. – Т. 14, вып.6. – С. 635
5. Матрос-Таранец И.Н. Новые методы хирургического лечения переломов нижней челюсти / И.Н. Матрос-Таранец, Д.К. Калиновский, Е.А. Мартыненко // Вопросы экспериментальной и клинической стоматологии: сб. научных трудов. – Харьков, 2005. – Вып. 9. – С. 110-112.
6. Нагірний Я.П. Шляхи оптимізації репаративного остеогенезу у хворих з травматичними переломами нижньої щелепи: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Я.П. Нагірний. – Харків, 2008. – 36 с.

7. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение: монография / Под ред. проф. Н.А. Коржа, проф. В.В. Поворознюка. - Харьков: Золотые страницы, 2002. - 648 с.

8. Пат. 55932 У, Україна, МПК (2006) А61В 8/00. Спосіб оцінки кісткової маси за її соматометричним градієнтом / Григоров С.М., Фролова Т.В., Барчан Г.С., Шкляр А.С. (UA). - № u2010 08695; заявл. 12.07.2010; опубл. 27.12.2010, Бюл. № 24.

9. Поворознюк В.В. Костная система и заболевания парадонта / В.В. Поворознюк, И.П. Мазур. - Київ: Експрес, 2003. - 445 с.

10. Применение современных статистических методов в клинических исследованиях / А.В. Чубенко, П.Н. Бабиц, С.Н. Лапач, Т.К. Ефимцева // Український медичний часопис. - 2003. - № 4. - С. 139-143.

11. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных (применение пакета прикладных программ STATISTICA) / О.Ю. Реброва. - М.: Сфера, 2003. - 312 с.

12. Соціальна медицина і організація охорони здоров'я: підручник / За ред. Н.Ш. Кольцової, О.З. Децик. - Івано-Франківськ, 1999. - 347 с.

13. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я: підручник / Заг. ред. В.М. Москаленко, Ю.В. Вороненко. - Тернопіль, 2002. - С. 50-75.

14. Тимофеев А.А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии / А.А. Тимофеев. - Киев: Червона Рута-Тур, 2002. - 1024 с.

15. Тодоров Й. Комплексонометрическое определение кальция в сыворотке крови / Й. Тодоров // Клинические лабораторные исследования в педиатрии. - София: Медицина и физкультура, 1968. - С. 775.

Резюме

Григоров С.М. Методичні та клінічні аспекти оцінки стану репаративного остеогенезу при пошкодженнях щелепно-лицьової ділянки (частина I).

У пацієнтів з пошкодженнями лицьового черепа вивчено зміни ферментативної, мінеральної та гормональної компонентів репаративного остеогенезу та доведено, що при ускладненому перебігу має місце середньої сили кореляційний взаємозв'язок кісткового ізоферменту лужної фосфатази з рівнем лужної фосфатази та зворотній середньої сили взаємозв'язок з денситометричним показником швидкості поширення ультразвуку через кістку, чим пояснена залежність між сформованістю трабекулярної компоненти міцності кістки. У разі наявності поєднаної черепно-мозкової травми виявлено зростання ($p<0,05$): екскреції фосфору, уронічних кислот та оксипроліну, тоді як екскреція кальцію не порушена ($p>0,05$), а магнію – зменшена ($p<0,05$). З'ясовано, що рівень кальцію сироватки крові у пацієнтів з ускладненим перебігом достовірно ($p<0,05$) нижчий, ніж в групі контролю та не залежить від наявності черепно-мозкової травми ($p>0,05$). Зменшення рівня вмісту іонізованого кальцію у сироватці крові може бути свідченням меншої метаболічної активності процесів репаративного остеогенезу, насамперед за рахунок пошкодження центральних механізмів.

Ключові слова: пошкодження лицьового черепа, ускладнений перебіг, діагностика, репаративний остеогенез.

Резюме

Григоров С.Н. Методические и клинические аспекты оценки состояния репаративного остеогенеза при повреждениях челюстно-лицевой области (часть I).

У пациентов с повреждениями лицевого черепа изучены изменения ферментативной, минеральной и гормональной компонентов репаративного остеогенеза и доказано, что при осложнённом течении имеет место средней силы корреляционная взаимосвязь между содержанием костного изофермента щелочной фосфатазы и уровнем щелочной фосфатазы, а также обратная средней силы взаимосвязь с денситометрическим показателем скорости распространения ультразвука через костную ткань; этим объясняется зависимость между сформованностью трабекулярной компоненты. В группе пациентов с сочетанной черепно-мозговой травмой выявлено увеличение ($p<0,05$): экскреции фосфора, уронических кислот и оксипролина, тогда как экскреция кальция не нарушена ($p>0,05$), а магния – уменьшена ($p<0,05$). Выявлено, что уровень кальция сыворотки крови у пациентов с осложнённым течением достоверно ($p<0,05$) ниже, чем в группе контроля и не зависит от наличия сочетанной черепно-мозговой травмы ($p>0,05$). Уменьшение содержания ионизированного кальция в сыворотке крови может быть свидетельством меньшей метаболической активности процессов репаративного остеогенеза, в первую очередь за счёт нарушения центральных механизмов регуляции.

Ключевые слова: повреждения лицевого черепа, осложнённое течение, диагностика, репаративный остеогенез.

Summary

Grygorov S.M. Methodological and clinical aspects of assessment of reparative osteogenesis in injuries of facial cranium (part I).

The changes of enzymatic, mineral and hormonal components of reparative osteogenesis were studied in patients with injuries of facial cranium and it was proved that by complicated course there is medium-power correlation of osseous isoenzyme of alkaline phosphatase with the level of alkaline phosphatase and opposite medium-power correlation with densitometric index of spreading speed of ultrasound through bone, which explains dependence between matured trabecular bone strength components. In case of craniocerebral injury there was revealed the increase ($p<0,05$) of: excretion of phosphorus, uronic acids and oxyproline, while the excretion of calcium was not disturbed ($p>0,05$), and excretion of magnesium was decreased ($p<0,05$). It was found out that the level of calcium of blood serum in patients with complicated course is significantly ($p<0,05$) lower than in the control group and does not depend on the presence of craniocerebral injury ($p>0,05$). The decrease of the level of ionized calcium content in blood serum can be the confirmation of lower metabolic activity of reparative osteogenesis processes, first of all at the expense of damage of central mechanisms.

Key words: injuries of facial cranium, complicated course, diagnostics, reparative osteogenesis.

Рецензент: д.мед.н., доц. І.І. Зельоний