

## КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ

УДК 616.31

### ОЦЕНКА ГИСТОМОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ АЛЬВЕОЛЯРНОЙ КОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ КОМПЛЕКСНОЙ АНТИОСТЕОПОРЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

<sup>1</sup>Белякова А.С., <sup>2</sup>Козлова М.В., <sup>3</sup>Мкртумян А.М., <sup>4</sup>Козлова Л.С.

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, г. Москва, Россия, e-mail: <sup>1</sup>b.stom@mail.ru; <sup>2</sup>profkoz@mail.ru; <sup>3</sup>vagrashot@mail.ru; <sup>4</sup>larisa.kozlova.86@bk.ru

---

Показатели плотности костной ткани являются индикатором репаративных процессов происходящих в зоне хирургического стоматологического вмешательства. Цель нашего исследования заключалась в том, чтобы провести мониторинг состояния микроархитектоники и метаболических процессов альвеолярной кости у пациентов при комплексной антиостеопоретической терапии. В результате проделанной работы мы провели комплексную оценку состояния микроархитектоники и метаболических процессов альвеолярной кости у пациентов 54–65 лет с остеопорозом при наличии возрастного гипогонадизма без комплексной антиостеопоретической терапии и на фоне приема ибандроната по 1 таблетке (150 мг) 1 раз в месяц с препаратами кальция и витамина D (1000 мг / 800 МЕ) ежедневно. Установлено, что антирезорбтивная терапия в течение 3 месяцев способствует нормализации показателей минерального обмена, улучшению качества альвеолярной кости, повышению ее метаболической активности.

---

**Ключевые слова:** остеопороз, гипогонадизм, паратиреоидный гормон, ибандронат, гистоморфометрия.

### ASSESSMENT HISTOMORPHOMETRICAL PARAMETERS OF THE ALVEOLAR BONE IN PATIENTS WITH COMPLEX ANTIOSTEOPOROTIC THERAPY

<sup>1</sup>Beljakova A. S., <sup>2</sup>Kozlova M. V., <sup>3</sup>Mkrtumyan A. M., <sup>4</sup>Kozlova L. S.

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia, e-mail: <sup>1</sup>b.stom@mail.ru; <sup>2</sup>profkoz@mail.ru; <sup>3</sup>vagrashot@mail.ru; <sup>4</sup>larisa.kozlova.86@bk.ru

---

Indicators of bone density is an indicator of reparative processes in the area of dental surgical intervention. The aim of our study was to monitor the state of microarchitectures and metabolic processes of the alveolar bone in patients with complex antiosteoporotic therapy. As a result of this work, we conducted a comprehensive assessment of the state of microarchitectures and metabolic processes of the alveolar bone in patients 54-65 years with osteoporosis in the presence of age-related hypogonadism. It is established that antiresorptive therapy admission within ibandronate 1 tablet (150 mg) 1 times a month with calcium and vitamin D (1000 mg / 800 IU)

**daily contribute to normalization of mineral metabolism, improve the quality of the alveolar bone increased metabolic activity.**

---

**Key words:** osteoporosis, hypogonadism, parathyroid hormone, ibandronate, histomorphometry.

**Введение.** Качественные показатели костной ткани свидетельствуют о состоянии репаративных процессов в зоне хирургического стоматологического вмешательства, являются отражением происходящих в ней метаболических процессов и прогнозом течения послеоперационного периода [4]. Установлено, что при остеопорозе (ОП), долгосрочная приживаемость дентальных имплантатов составляет около 66%, а у пациентов без данной патологии – до 95% [3]. На сегодняшний день золотым стандартом в оценке костной микроархитектоники является гистология с гистоморфометрическим исследованием.

При гипогонадизме (дефиците половых гормонов), являющимся одним из факторов риска развития ОП, резорбция кости преобладает над её синтезом, что в челюстно-лицевой области проявляется наличием концевых дефектов и полным отсутствием зубов с атрофией альвеолярного отростка (части) челюстей, а также снижением репаративных процессов в зоне хирургического вмешательства [4, 6, 11]. Так, каждый третий мужчина с ОП имеет низкий уровень тестостерона [2].

Большинство исследований по диагностике и лечению ОП проводилось с участием женщин, в связи с более высоким риском развития у них данной патологии. Это обусловлено особенностями гормонального статуса (наличие клинически выраженного менопаузального периода), и связанными с этим ускоренными темпами потери костной массы, с меньшими размерами костей, а также большей продолжительностью жизни [2, 8]. Эпидемиологические исследования показывают более низкую частоту переломов шейки бедра и костей предплечья у мужчин по сравнению с женщинами [11]. Вместе с тем распространённость переломов позвонков одинакова у обоих полов, а связанная с этим смертность, в том числе после переломов шейки бедра, выше у мужчин, что определяет медико - социальную значимость проблемы ОП в том числе у лиц мужского пола [2, 9, 10].

Препаратами первой линии при лечении ОП по-прежнему остаются бисфосфонаты (БФ), основным фармакологическим эффектом которых является снижение скорости костного ремоделирования с угнетением фазы резорбции. Самыми эффективными признаны азотсодержащие БФ, благодаря их химическим и структурным особенностям (алендронат, ибандронат) [1]. В связи гипокальциемическим эффектом этой группы лекарственных средств, их прием необходимо сочетать с препаратами кальция и витамина D [2, 5].

В литературе отсутствуют сравнительные данные динамики морфофункциональных изменений костной ткани челюстных костей на фоне фармакоррекции дисбаланса костного ремоделирования бисфосфонатами с препаратами кальция и витамина D.

**Цель исследования** – провести мониторинг состояния микроархитектоники и метаболических процессов альвеолярной кости у пациентов при комплексной антиостеопоретической терапии.

**Материалы и методы исследования.** На обследовании и лечении на кафедре хирургии полости рта МГМСУ имени А.И. Евдокимова с 2011 по 2015 гг. находилось 50 человек 54 – 65 лет, обратившихся для денситометрического исследования (ДИ). Критерии включения: мужчины с односторонними концевыми дефектами зубных рядов на нижней челюсти без атрофии альвеолярной части с диагностированным ОП при наличии возрастного гипогонадизма (при денситометрическом исследовании поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости T-критерий составлял – 2,5 SD и более). Для выявления критериев нормы сформирована I (контрольная) группа из 10 мужчин 54 – 65 лет без метаболических нарушений. В зависимости от приема комплексной антиостеопоретической терапии пациенты с ОП были разделены на группы: II – 20 человек без комплексной антирезорбтивной терапии, III – 20 мужчин, принимающих ибандронат по 1 таблетке (150 мг) 1 раз в месяц с препаратами кальция и витамина D (1000 мг / 800 МЕ) ежедневно при получении информированного согласия.

Фармакоррекция дисбаланса костного ремоделирования пациентам II и III групп проводилась на кафедре эндокринологии и диабетологии лечебного факультета МГМСУ имени А.И. Евдокимова профессором А.М. Мкртумяном.

Клиническое стоматологическое обследование больных с дефектами зубных рядов ткани включало в себя осмотр, пальпацию, рентгенологическое исследование – конусно - лучевую компьютерную томографию (КЛКТ), выполненную на дентальном томографе ProMax 3D («Planmeca», Финляндия).

На этапе планирования ДИ минеральный обмен изучали по показателям крови: общий и ионизированный кальций, кальций регулирующие гормоны (паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитонин (КАТ)), маркеры костного метаболизма ( $\beta$ -CrossLaps, остеокальцин).

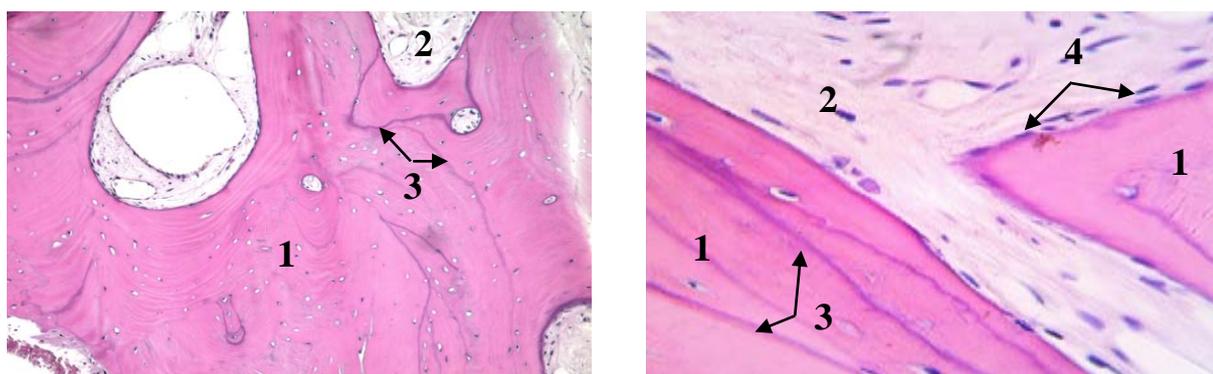
Во время оперативного вмешательства с помощью полой фрезы проведена трепан-биопсия костных образцов 3x3 мм с наличием кортикальной и губчатой структур. Образцы ткани фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина (pH 7,0 – 7,2), после чего подвергали декальцификации с использованием реагента Биодек R («BioOptica», Италия).

Затем по общепринятой методике заливали в парафиновые блоки, изготавливали срезы толщиной 3 - 4 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином. Гистологическое исследование выполнено на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», препараты изучали с помощью микроскопа Leica DM 1000 LED и цифровой камеры Leica EC 3 (Leica Microsystems, Германия).

Гистоморфометрический анализ проводили в полуавтоматической специализированной компьютерной программе T-denta [7] с вычислением объема губчатой кости – TBV (%), ширины костных трабекул – Tb.Th (мкм) и общей резорбируемой поверхности губчатой кости – ES/BS (%).

**Результаты исследования и их обсуждение.** При клиническом обследовании и анализе КЛКТ у всех пациентов в области отсутствующих зубов объема костной ткани было достаточно для проведения ДИ, ширина альвеолярной части > 5 мм, высота – 10 мм и более. Исследование показателей минерального обмена пациентов I (контрольной) группы без ОП перед ДИ в крови отклонений от референтных значений не выявило.

На гистологических препаратах определялись анастомозирующие костные трабекулы с наличием красного костного мозга между ними, в эндооссальном слое – множественные уплощенные неактивные остеогенные клетки. Трабекулы имели ровную медуллярную поверхность, в толще костных структур визуализировались остециты, отчетливо контурировались линии склеивания, что свидетельствует об активных метаболических процессах рисунок 1.

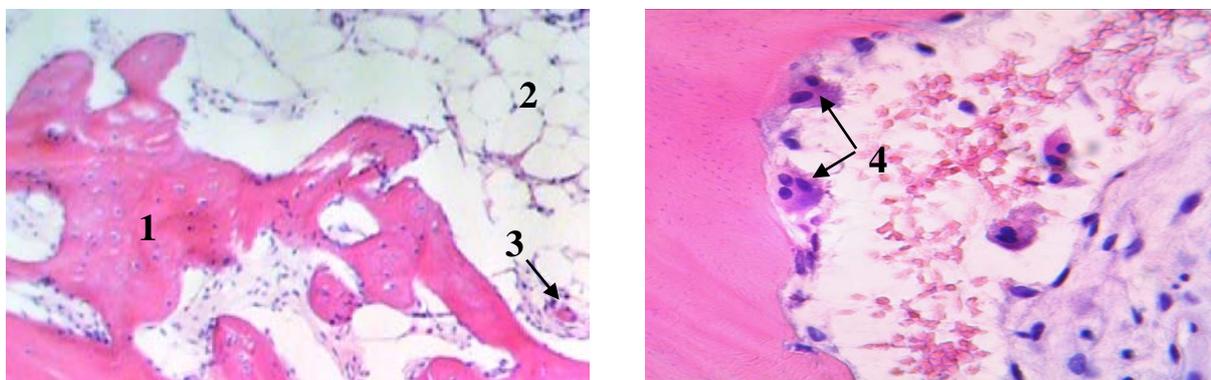


**Рисунок 1.** Гистологические препараты пациентов I (контрольной) группы, а – пациента Г., 60 лет (увеличение 200х), б – пациента С., 56 лет, (увеличение 400х), окраска: гематоксилин – эозин. 1 – костные трабекулы, 2 – красный костный мозг, 3 – линии склеивания, 4 – неактивные уплощенные остеогенные клетки.

Гистоморфометрические показатели:  $TVB\ 64,28 \pm 3,84$ ,  $Tb.Th317,03 \pm 10,44$ ,  $ES/BS\ 14,66 \pm 0,9$ .

Во II группе у мужчин принимающих комплексную антиостеопоретическую терапию анализ показателей костного обмена выявил при нормальных значениях общего и ионизированного кальция гиперсекрецию ПТГ на 30,8% выше контрольного уровня ( $p < 0,05$ ), снижение концентрации КАТ и остеокальцина на 34,2% ( $p < 0,01$ ) и 40% ( $p < 0,0001$ ) соответственно, превышение в 1,5 раза маркера костной резорбции  $\beta$ -Crosslaps ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о высокой скорости костного метаболизма с преобладанием фазы резорбции.

При гистологическом исследовании препаратов данной группы пациентов отмечались истонченные, изъеденные костные балки с большим количеством остеокластов (ОК) в резорбтивных лакунах, феномен свободных трабекул, единичные неактивные уплощенные остеогенные клеточные элементы в эндооссальном слое. В межбалочном пространстве выявлялось замещение красного костного мозга жировой тканью. В трабекулах контурировались редкие линии склеивания, далеко расположенные друг от друга рисунок 2.



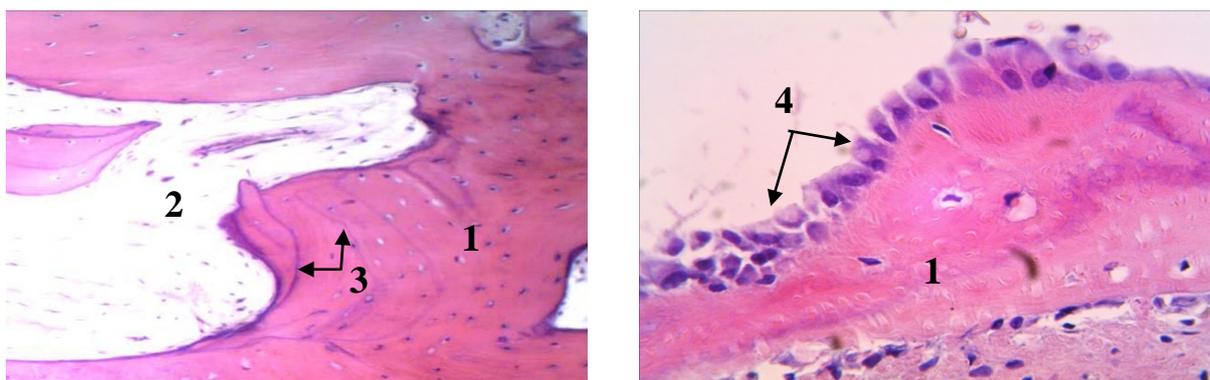
**Рисунок 2.** Гистологические препараты пациентов II группы, а–пациента Я., 58 лет (увеличение 200х), б – пациента М., 61 год, (увеличение 400х), окраска: гематоксилин – эозин. 1 – костные трабекулы, 2 – жировая ткань, 3 – феномен свободных трабекул, 4 – остеокласты в лакунах резорбции

Гистоморфометрическое исследование показало, что  $TVB$  у пациентов с ОП при комплексной антиостеопоретической коррекции в 2 раза меньше по сравнению с группой

контроля ( $p < 0,05$ ), Tb.Th снижена на 45,6% ( $p < 0,01$ ), ES/BS увеличена в 2,6 раз ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует о преобладании фазы резорбции над синтезом кости.

У пациентов III группы через 3 месяца комплексной антирезорбтивной терапии ибандронатом по 1 таблетке (150 мг) 1 раз в месяц с препаратами кальция и витамина D (1000 мг / 800 МЕ) ежедневно показатели костного метаболизма в крови были в пределах референтных значений.

На биопсийных препаратах у данной группы мужчин прослеживались взаимосвязанные между собой трабекулы, по периферии которых визуализировалось большое количество активированных остеобластов вновь сформированный остеоид при наличии резорбтивных лакун с единичными ОК. Редкие элементы жировой ткани в перитрабекулярном пространстве, многочисленные линии склеивания в костных балках свидетельствуют об активации процессов костного ремоделирования через 3 месяца антиостеопоретической терапии рисунок 3.



**Рисунок 3.** Гистологические препараты пациентов III группы, а – пациента Д., 64 года (увеличение 200х), б – пациента К., 57 лет, (увеличение 400х), окраска: гематоксилин – эозин. 1 – костные трабекулы, 2 – красный костный мозг, 3 – линии склеивания, 4 – активные остеобласты.

Гистоморфометрический анализ образцов костной ткани пациентов III группы достоверного уменьшения TBV и Tb.Th не выявил, однако ES/BS была в 1,4 раз выше контрольных значений ( $p < 0,05$ ), что указывает при активации синтеза костина превалирование фазы резорбции через 3 месяца комплексной фармакотерапии ОП. В связи с чем, дальнейший интерес представляет определение сроков полной нормализации гистоморфометрических параметров альвеолярной кости на фоне приема терапии

бисфосфонатами с препаратами кальция и витамина D. Сравнительные данные этого метода исследования в изучаемых группах пациентов представлены в (табл. 1).

Таблица 1.

Сравнительные данные показателей гистоморфометрии пациентов исследуемых групп

Показатели	I группа (контрольная)	II группа (10 дней от начала фармакотерапии)	III группа (6 месяцев от начала фармакотерапии)
TBV(%)	64,28 ± 3,84	32,11 ± 2,39*	53,8 ± 3,11
Tb.Th (мкм)	317,03 ± 10,44	172,22 ± 9,81**	252,31 ± 11,52
ES/BS(%)	14,66 ± 0,9	38,15 ± 0,7**	21,23 ± 0,8*

Примечание:

Сравнение проводилось с I(контрольной) группой

1 \* –p<0,05

2 \*\* –p<0,01

**Заключение.** Прием ибандроната по 1 таблетке (150 мг) 1 раз в месяц в комбинации с препаратами кальция и витамина D (1000 мг / 800 МЕ) ежедневно в течение 3 месяцев способствует нормализации показателей минерального обмена, улучшению качества альвеолярной кости, повышению ее метаболической активности, однако по данным гистоморфометрического анализа суммарные значения резорбтивной поверхности на данном сроке фармакотерапии остаются высокими, что необходимо учитывать перед дентальной имплантацией.

#### Список литературы.

1. Белая Ж.Е. Ибандронат (Бонвива) – новые возможности в лечении остеопороза: повышение приверженности к терапии – оптимизация исходов лечения / Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская, Г.А. Мельниченко // Остеопороз и остеопатии. – 2006. – № 3. – С. 23 – 31.
2. Беневоленская Л.И., Лесняк О.М. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. – М: ГЭОТАР, 2005. – 171 с.
3. Гунько М.В. Особенности диагностики и комплексной терапии при использовании метода дентальной имплантации у больных с системным остеопорозом: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2009. – 28 с.

4. Козлова М.В., Панин А.М., Мкртумян А.М. Современные методы диагностики и лечения остеопенического синдрома альвеолярной части (отростка) челюстей при ее атрофии у больных с различными эндокринопатиями. Учебное пособие для врачей. – М., 2008. – 36 с.
5. Руденко Э.В., Буглова А.Е., Руденко Е.В., Самоховец О.Ю. Медикаментозное лечение остеопороза у взрослых: уч. - метод. пособие. - Минск: БелМАПО, 2011. – 36 с.
6. Сметник В.П. Андрогены и костная ткань / В.П. Сметник, А.Г. Бурдули // Проблемы репродукции. – 2011. – № 5. – С. 110 – 115.
7. Козлова М.В. Метод гистоморфометрической оценки челюстных костей / М.В. Козлова, А.М. Панин, О.В. Зайратьянц // Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2011610399 от 11.01.2011 г.
8. Brown J.P. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada / J.P Brown., Josse R.G. // CMAJ. – 2002. – Vol. 167, № 10 – P. 1 – 34.
9. Jackson S.A. Vertebral Fracture Definition from Population –Based Data: Preliminary Results from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study (CaMos) / S.A. Jackson, A. Tenenhouse, L. Robertson // Osteoporos. Int. – 2000.– № 11. – P. 680 – 687.
10. O'Neill T.W. The Prevalence of Vertebral Deformity in European Men and Women: The European Vertebral Osteoporosis Study / T.W. O'Neill, D. Felsenberg, J. Varlow [et al.]. // J. Bone Miner. Res. –1996.–Vol. 11. – № 7. – P. 1010 – 1016.
11. Rochira V. Osteoporosis and male age related hypogonadism: role of sex steroids on bone (patho)physiology / V. Rochira, A. Balestrieri, B. Madeo [et al.]. // Eur. J. Endocrinol. — 2006. –Vol. 154. – № 2. – P. 175 – 185.

#### References.

1. Belaja Zh.E., Rozhinskaja L.Ja., Mel'nichenko G.A. *Osteoporoz i osteopatii*. 2012, no. 3, pp. 23 – 31.
2. Benevolenskaja L.I., Lesnjak O.M. *Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie* [Osteoporosis. Diagnosis, prevention and treatment]. M: GJeOTAR, 2005. 171 p.
3. Gun'ko M.V. Osobennosti diagnostiki i kompleksnoj terapii pri ispol'zovanii metoda dental'noj implantacii u bol'nyh s sistemnym osteoporozom: *Avtoref. dis.kand. med.nauk*. M., 2009. 28 p.
4. Kozlova M.V., Panin A.M., Mkrumjan A.M. *Sovremennye metody diagnostiki i lechenija osteopenicheskogo sindroma al'veoljarnoj chasti (otrostka) cheljustej pri ee atrofii u bol'nyh s razlichnymi jendokrinopatijami. Uchebnoe posobie dlja vrachej* [Modern methods of diagnostics

and treatment of osteopenic syndrome alveolar part (bone) of the jaw when its atrophy in patients with various endocrinopathies. A training manual for physicians]. M., 2008. 36 p.

5. Rudenko Je.V., Buglova A.E., Rudenko E.V., Samohovec O.Ju. *Medikamentoznoe lechenie osteoporoza u vzroslyh: uch.- metod.posobie* [Drug treatment of osteoporosis in adults: educational - method. the manual]. Minsk: BelMAPO, 2011. 36 p.
6. Smetnik V.P., Burduli A.G. *Problemy reprodukcii*. 2011, no. 5, pp. 110 – 115.
7. Kozlova M.V., Panin, A.M., Zajrat'janc O.V. *Metod gistomorfometricheskoy ocenki cheljjustnyh kostej* [Method histomorphometrical evaluation of the maxillary bone]. Svidetel'stvo o gos. registracii programmy dlja JeVM № 2011610399, 11.01.2011.
8. Brown J.P., Josse R.G. *CMAJ*. 2002, Vol. 167, no. 10, pp. 1 – 34.
9. Jackson S.A., Tenenhouse A., Robertson L. *Osteoporos. Int*. 2000, no. 11, pp. 680 – 687.
10. O'Neill T.W., Felsenberg D., Varlow J., Cooper C., Kanis J.A., Silman A.J. *J Bone Miner. Res*. 1996, Vol. 11, no. 7, pp. 1010 – 1016.
11. Rochira V., Balestrieri A., Madeo B., Zirilli L., Granata A.R., Carani C. *Eur J Endocrinol*. 2006, Vol. 154, no. 2, pp. 175 – 185.