

Плюхин Д.В.¹, Асташина Н.Б.², Соснин Д.Ю.², Делец А.В.¹

Оценка диагностической значимости количественного определения конечных продуктов перекисного окисления липидов для прогноза осложнений дентальной имплантации

¹ ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Челябинск; ² ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь

Plyukhin D.V., Astashina N.B., Sosnin D.YU., Delets A.V.

Assessment of the diagnostic significance of the quantitative determination of the final products of lipid peroxidation for the prognosis of complications of dental implantation

Резюме

Определена диагностическая значимость и ключевые характеристики лабораторных тестов (количественное определение шиффовых оснований в крови, слюне и костной ткани) для прогноза осложнений дентальной имплантации. В исследование включены 73 пациента с диагностированными осложнениями имплантологического лечения в виде периимпланти-та (основная группа) и 51 пациент с благополучным исходом дентальной имплантации (группа сравнения). Группы сформированы по результатам наблюдения за пациентами в течение 12 месяцев после дентальной имплантации. В плазме крови, слюне, а также гомогенатах костной крошки, полученных на этапе подготовки к дентальной имплантации, определяли содержание конечных продуктов перекисного окисления липидов (шиффовы основания). Для каждого из изучаемых параметров построены ROC-кривые, определены площади под ними (AUC), установлены оптимальные точки отсечения (cut-off value), а также соответствующие им значения чувствительности и специфичности. Оптимальные характеристики имеют диагностические модели, предусматривающие исследование слюны и костной крошки, получаемой при подготовке ложа для имплантата. Сочетание этих методов диагностики позволяет с высокой степенью достоверности прогнозировать развитие осложнений дентальной имплантации на ранних этапах.

Ключевые слова: дентальная имплантация, периимплантит, прогноз, перекисное окисление липидов

Для цитирования: Плюхин Д.В., Асташина Н.Б., Соснин Д.Ю., Делец А.В., Оценка диагностической значимости количественного определения конечных продуктов перекисного окисления липидов для прогноза осложнений дентальной имплантации, Уральский медицинский журнал, №09 (192) 2020, с. 112 - 116, DOI 10.25694/URMJ.2020.09.22

Summary

Diagnostic significance and key characteristics of laboratory tests (quantitative determination of Schiff bases in blood, saliva and bone tissue) for the prognosis of complications of dental implantation were determined. The study included 73 patients with diagnosed complications of implantological treatment, in the form of peri-implantitis (main group) and 51 patients with a successful outcome of dental implantation (comparison group). The groups were formed by monitoring patients for 12 months after dental implantation. In the blood plasma, saliva, and also bone homogenates obtained at the stage of preparation for dental implantation, the content of the end products of lipid peroxidation (Schiff bases) was determined. For each of the studied parameters, ROC-curves were constructed, the areas under them (AUC) were determined, the optimal cut-off values were established, as well as the corresponding sensitivity and specificity values. The optimal characteristics are diagnostic models involving the study of saliva and bone crumb obtained during the preparation of the implant bed. The combination of these diagnostic methods allows predicting the development of complications of dental implantation at an early stage with a high degree of certainty.

Key words: dental implantation, periimplantitis, prognosis, lipid peroxidation

For citation: Plyukhin D.V., Astashina N.B., Sosnin D.YU., Delets A.V. Assessment of the diagnostic significance of the quantitative determination of the final products of lipid peroxidation for the prognosis of complications of dental implantation, Ural Medical Journal, No. 09 (192) 2020, p. 112 - 116, 10.25694/URMJ.2020.09.22

Введение

Высокая эффективность и безопасность современных имплантационных систем неоднократно подтверждена научными исследованиями и богатым клиническим опытом [1]. Вместе с распространением дентальной имплантации (ДИ) как метода лечения отмечается и неуклонный рост количества ранних и поздних осложнений, наиболее распространенным из которых является периимплантит [2]. По этой причине сохраняет свою актуальность разработка новых лечебно-диагностических алгоритмов ведения пациентов с ДИ, направленных на раннее выявление осложнений, их своевременную коррекцию и профилактику.

Одним из перспективных направлений развития в диагностике осложнений ДИ является лабораторный мониторинг продуктов свободнорадикального метаболизма в биологическом материале пациентов, и наибольшее внимание сегодня уделяется количественному определению продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), поскольку воспалительные осложнения ДИ уже на самых ранних стадиях сопровождаются развитием окислительного стресса различной степени выраженности. Так, ранее была продемонстрирована высокая значимость лабораторного мониторинга конечных продуктов ПОЛ (основания Шиффа) в плазме крови [3], слюне [4], костной крошке, полученной при подготовке ложа для имплантата [5] как предиктора развития осложнений ДИ. Но, невзирая на доказанную перспективность использования данного лабораторного показателя, его практическое использование затруднено в связи с недостатком конкретных рекомендаций его применения. До настоящего времени не определены чувствительность и специфичность данного подхода, не определены конкретные диапазоны значений показателя, соответствующие норме и патологии, а также модели с оптимальными прогностическими качествами.

Цель исследования: определение диагностической значимости и ключевых характеристик лабораторного теста (количественное определение шиффовых оснований в биологическом материале) для прогноза осложнений дентальной имплантации.

Материалы и методы

Исследование проведено с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной организации здравоохранения. На его проведение получено одобрение этического комитета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В исследование включены 124 пациента, прошедших имплантологическое лечение. В ходе исследования и наблюдения за пациентами в постимплантационном периоде были сформированы две группы. 73 пациента с диагностированными осложнениями имплантологического лечения, в виде периимплантита (МКБ-10: Т84.7) составили основную группу наблюдения. Группу сравнения составил 51 пациент с благополучным исходом ДИ. Группы сопоставимы по возрастному-половому составу, наличию и выраженности наиболее распространенных факторов риска развития осложнений ДИ. На этапе обследования пациентов, предшествующем ДИ, не было выявлено никаких клинических признаков (включая данные стандартных лабораторных и инструментальных методов, данные анамнеза) неблагополучия или патологии костной ткани альвеолярного отростка. У каждого из 124 пациентов на этапе, непосредственно предшествующем дентальной имплантации, дополнительно получали венозную кровь, нестимулированную слюну. При подготовке ложа для имплантата также осуществлялся сбор костной крошки альвеолярного отростка.

Диагностика периимплантита осуществлялась в ходе клинического, рентгенологического и лабораторного исследований при повторном обращении пациентов. Сбор нестимулированной слюны осуществляли по методике, предложенной М.М. Пожарицкой [7].

В плазме крови, слюне, а также гомогенатах костной крошки, полученных на этапе подготовки к ДИ, определяли содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [8,9]. Показатели оптической плотности, отражающие уровень продуктов ПОЛ, регистрировали с использованием спектрофотометра СФ-56 (ОКБ «Спектр», Россия). Результаты выражали в виде индекса окисления (единицы окислительного индекса), для чего рассчитывали соотношения E400/E220, которые отражают относительный уровень конечных продуктов ПОЛ [8,9]. В настоящем исследовании обработаны и представлены данные по уровням изопрона-нол-растворимых конечных продуктов ПОЛ как наиболее информативного прогностического показателя по результатам предыдущих исследований [3,4,5].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics v. 23 (IBM Corporation, США). Данные обработаны методами описательной статистики и представлены в виде медианы (Me) и диапазона между «нижним» (LQ, 25 процентиль) и «верхним» (UQ, 75 процентиль) квартилями. Характер распределения полученных данных оценивали с использованием критерия Шапиро—Уилка. Полученные результаты позволили отвергнуть нулевую гипотезу о нормальном характере их распределения. О достоверности межгрупповых различий судили по U-критерию Манна—Уитни. Проверка статистических гипотез выполнялась при критическом уровне значимости $P = 0.05$.

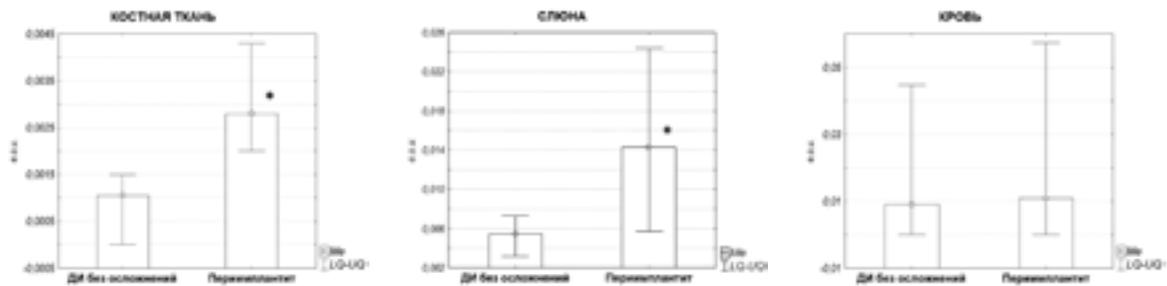


Рисунок 1. Содержание изопропанол-растворимых конечных продуктов перекисного окисления липидов в слюне пациентов с различными исходами дентальной имплантации на этапе подготовки к имплантологическому лечению

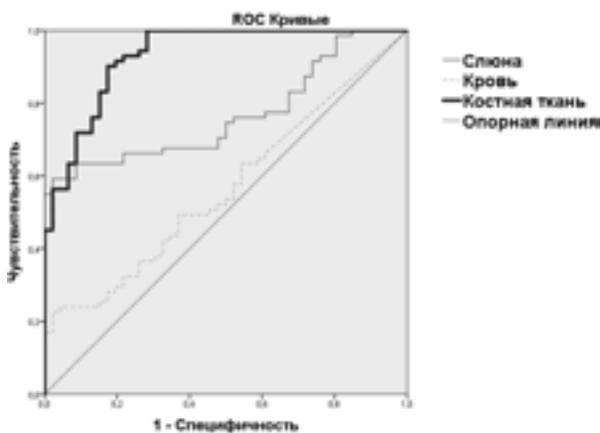


Рисунок 2. Сравнение ROC-кривых диагностической способности логистической регрессионной модели прогноза воспалительных осложнений дентальной имплантации.

Для реализации основной цели исследования использован ROC-анализ. Для каждого из изучаемых параметров были построены ROC-кривые, определены площади под ними (AUC), установлены оптимальные точки отсечения (cut-off value), а также соответствующие им значения чувствительности и специфичности.

Результаты и обсуждение

Полученные данные (рисунок 1) демонстрируют исходно более высокий уровень конечных продуктов ПОЛ в слюне и костной ткани альвеолярного отростка у пациентов основной группы (с развившимися впоследствии осложнениями).

В целом, анализируемые данные полностью согласуются с результатами исследований, проводимых ранее [3,4,5], и указывают на окислительный стресс как фактор риска развития воспалительных осложнений ДИ. При этом, на этапе обследования, предшествующем ДИ, не выявлено статистически значимых изменений уровня конечных продуктов ПОЛ в крови пациентов основной группы.

Для решения основной задачи исследования использован аппарат ROC (Receiver Operating Characteristic) – анализа (рисунок 2).

Из анализа графического представления ROC-кривых (рисунок 2, таблица 1), построенных для каждого из изучаемых параметров (уровни конечных продуктов ПОЛ в крови, слюне, костной ткани альвеолярного отростка), можно сделать однозначные выводы о диагностической значимости предлагаемых подходов прогноза осложнений ДИ.

Прежде всего, сопоставляя полученные данные под площадями под ROC-кривыми (AUC), следует сделать заключение о качестве изучаемых диагностических моделей. Значение $AUC_{\text{кровь}} = 0,566$ указывает на неудовлетворительное качество диагностической модели (количественная детекция шиффовых оснований в крови) и низкую пригодность для прогноза осложнений ДИ. Диагностические модели определения конечных продуктов ПОЛ в слюне и костной ткани являются гораздо более качественными, и могут быть оценены как модели с хорошим ($AUC_{\text{слюна}} = 0,767$) и отличным качеством ($AUC_{\text{костная ткань}} = 0,932$) [6]. Сопоставляя эти результаты, следует сделать выводы о том, что наиболее эффективным с точки зрения прогноза осложнений ДИ будет использование слюны и костной крошки, полученной при подготовке ложа для имплантации как объектов для количественной детекции продуктов ПОЛ.

Для определения точки отсечения определяли максимальную сумму чувствительности и специфичности модели ($Cutt_off = \max (Se + Sp)$). Минимальная точка отсечения была установлена в случае с количественным определением конечных продуктов в костной ткани. Данная диагностическая модель демонстрирует также высокие показатели чувствительности и специфичности.

Диагностическая модель, предусматривающая количественное определение конечных продуктов ПОЛ в крови, по результатам проведенного исследования не может быть признана пригодной для использования в практической деятельности. Этому в существенной степени препятствует высокая частота ложноположительных

Таблица 1 – Сопоставление характеристик исследованных диагностических моделей

| Характеристика | Диагностическая модель | Количественное определение конечных продуктов перекисного окисления липидов в: | | |
|---|------------------------|--|---------------|---------------|
| | | плазме крови | слюне | костной ткани |
| AUC | | 0,566 | 0,767 | 0,932 |
| Стандартная ошибка | | 0,053 | 0,043 | 0,023 |
| Асимптотическая значимость | | 0,230 | 0,000 | 0,000 |
| Асимптотический 95% доверительный интервал | нижняя граница | 0,462 | 0,682 | 0,887 |
| | верхняя граница | 0,670 | 0,851 | 0,977 |
| Точка отсечения (cut-off value) | | 0,080 | 0,010 | 0,0017 |
| Чувствительность | | 0,324 (32,4%) | 0,592 (59,2%) | 0,901 (90,1%) |
| Специфичность | | 0,978 (97,8%) | 0,978 (97,8%) | 0,826 (82,6%) |
| Истинноположительные (TP) | | 16 | 43 | 64 |
| Истинноотрицательные (TN) | | 50 | 50 | 38 |
| Ложноотрицательные (FN) | | 57 | 30 | 7 |
| Ложноположительные (FP) | | 1 | 1 | 8 |
| Распространение (априорная вероятность) | | 0,589 | 0,589 | 0,607 |
| Частота ложноотрицательных результатов | | 0,781 | 0,411 | 0,099 |
| Частота ложноположительных результатов | | 0,020 | 0,020 | 0,174 |
| Положительная предсказательная ценность (positive predictive value) | | 0,941 | 0,977 | 0,889 |
| Отрицательная предсказательная ценность (negative predictive value) | | 0,467 | 0,625 | 0,844 |
| Общая точность (accuracy) | | 0,532 | 0,750 | 0,872 |
| Отношение правдоподобия положительного результата (likelihood ratio of a positive test) | | 0,302 | 0,570 | 0,727 |
| Отношение правдоподобия отрицательного результата теста (likelihood ratio of a negative test) | | 0,691 | 0,417 | 0,120 |

результатов, и, как следствие, низкие показатели чувствительности и общей точности.

Количественные характеристики диагностической модели, предполагающей количественную детекцию продуктов ПОЛ в слюне, в большей степени отвечают потребностям практики. Этот метод, несмотря на очевидный недостаток в виде относительно невысокой отрицательной предсказательной ценности (частота ложноотрицательных результатов составила 41,1%), может быть использован для прогноза развития воспалительных осложнений ДИ. Метод имеет высокие показатели специфичности и общей точности. Учитывая доступность биоматериала, относительную простоту пробоподготовки, малую инвазивность метода, данный прогностический подход оптимален для лабораторного мониторинга у пациентов с ранее установленным высоким риском развития периимплантита при контроле профилактических мероприятий.

Наконец, оптимальные для практического применения характеристики установлены для метода, предполагающего использование костной крошки, полученной при подготовке имплантационного ложа. Одновременно высокие показатели чувствительности и специфичности

за счет невысокой частоты как ложноотрицательных, так и ложноположительных результатов, обуславливают высокую общую точность предлагаемого диагностического подхода. Недостатком этого метода являются ограничения в использовании биоматериала, костной крошки. Существуют объективные, хотя и вполне преодолимые сложности в получении достаточного количества материала и его пробоподготовке.

Очевидно, что использование прогностического алгоритма, сочетающего в себе исследование на первоначальном этапе костной крошки, а в дальнейшем, в ходе наблюдения пациента, слюны в качестве биоматериала для исследования, позволит в существенной степени ограничить частоту осложнений ДИ. Предлагаемый алгоритм перспективен с точки зрения разработки новых комплексных методов ранней диагностики, мероприятий по первичной профилактике, прогнозу течения периимплантита, а также для оптимизации медикаментозной терапии, тактики хирургических вмешательств и последующего ортопедического лечения.

Выводы

1. Определена диагностическая значимость и

ключевые характеристики лабораторного теста (количественное определение шиффовых оснований в биологическом материале) для прогноза осложнений дентальной имплантации.

2. Установлены значения «точек отсечения» для каждой из изученных диагностических моделей, а также соответствующие им уровни чувствительности и специфичности.

3. Оптимальные характеристики имеют диагностические модели, предусматривающие исследование слюны и костной крошки, получаемой при подготовке ложа для имплантата. Сочетание этих методов диагностики позволяет с высокой степенью достоверности прогнозировать развитие осложнений дентальной имплантации на ранних этапах.

4. Количественное определение конечных продуктов перекисного окисления липидов в крови не может быть использовано в прогнозе осложнений дентальной имплантации. ■

Плюхин Дмитрий Владимирович (Plyuhin D. V.) к.м.н., доцент кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России. 454092, г. Челябинск, **Асташина Наталья Борисовна** (Astashina N. B.) д.м.н., профессор, заведующая кафедрой ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, **Соснин Дмитрий Юрьевич** (Sosnin D. Yu.) – д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России. **Делец Александр Владимирович** (Delets A.V.) к.м.н., доцент кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России. Автор, ответственный за переписку — Плюхин Дмитрий Владимирович. 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д.64, тел.: (922)6368538, e-mail: d.plyuhin@yandex.ru

Литература:

- López-Piriz R., Cabal B., Goyos-Ball L., Fernández A., Bartolomé J.F., Moya J.S. et al. Current state-of-the-art and future perspectives of the three main modern implant-dentistry concerns: Aesthetic requirements, mechanical properties, and peri-implantitis prevention. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2019; 107(7): 1466-75. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36661>
- Тунева Н.А., Богачева Н. В., Тунева Ю.О. Проблемы дентальной имплантации. *Вятский медицинский вестник*. 2019; 62(2): 86-93. [Tuneva N.A., Bogacheva N. V., Tuneva Ju.O. Dental implantation problems. *Vjatskij medicinskij vestnik*. 2019; 62(2): 86-93. (In Russ.)]
- Плюхин Д.В., Цейликман В.Э., Цейликман О.Б., Синицкий А.И. Особенности свободнорадикального окисления липидов и белков плазмы крови при дентальной имплантации и периимплантите. *Казанский медицинский журнал*. 2015; 96(5): 756-59. [Plyukhin DV, Tseylikman VE, Tseylikman OB, Sinitckii AI. Features of free radical oxidation of lipids and plasma proteins in dental implantation and periimplantitis. *Kazan Medical Journal*. 2015;96(5):756-759. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17750/KMJ2015-756>
- Асташина Н.Б., Плюхин Д.В., Соснин Д.Ю., Мудрова О.А. Уровень перекисного окисления липидов слюны как предиктор осложнений дентальной имплантации. *Стоматология*. 2019; 98(3): 31-34. [Astashina N.B., Pljuhin D.V., Sosnin D.Ju., Mudrova O.A. Salivary level of lipid peroxidation products as a predictor of dental implantation complications. *Stomatologija*. 2019; 98(3): 31-34. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/stomat20199803131>
- Плюхин Д.В. Содержание продуктов свободнорадикального окисления в костной ткани и исход дентальной имплантации. *Медицинская наука и образование Урала*. 2016; 17(1) (85): 105-107. [Plyuhin D.V. The content of free radical oxidation products in bone tissue and the outcome of dental implantation. *Medicinskaja nauka i obrazovanie Urala*. 2016; 17(1) (85): 105-107. (In Russ.)]
- Григорьев С.Г., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач. *Журнал инфектологии*. 2016; 8(4): 36-45. [S.G. Grigoryev, Yu.V. Lobzin, N.V. Skripchenko The role and place of logistic regression and ROC analysis in solving medical diagnostic task. *Zhurnal infektologii*. 2016; 8(4): 36-45. (In Russ.)]
- Гилева О.С., Смирнова Е.Н., Поздняков А.А., Либик Т.В. Особенности диагностики и лечения ксеростомического синдрома при заболеваниях пародонта и слизистой оболочки полости рта у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Российский медицинский журнал*. 2016; 24(20):1340-45. [Gileva OS, Smirnova EN, Pozdnyakov AA, Libik TV. Features of diagnosis and treatment of xerostomycosis syndrome for periodontal and oral mucosa diseases in patients with type II diabetes mellitus. *Rossiiskii Medicinskii Journal*. 2016;24(20):1340-45. (In Russ.)].
- Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Вопросы медицинской химии*. 1989;35(1):127-31. [Volchegorskii IA, Nalimov AG, Iarovinskii BG, Ljshits RI. Comparison of various approaches to the determination of the products of lipid peroxidation in heptane-isopropanol extracts of blood. *Vopr Med Khim*. 1989;35(1):127-31. (In Russ.)].
- Львовская Е.И., Волчегорский И.А., Шемяков С.Е. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов. *Вопросы медицинской химии*. 1991;37(4):92-93. [Lvovskaya EI, Volchegorskii IA, Shemyakov SE. Spectrophotometric determination of the final products of lipid peroxidation. *Vopr Med Khim*. 1991;37(4):92-93. (In Russ.)].