

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЧЕРЕДНИК ДМИТРО ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 616.314.17-002-031.81:616.379-008.64]-089.843

ДИСЕРТАЦІЯ
КОРЕКЦІЯ КІСТКОВОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ ПРИ ДЕНТАЛЬНІЙ
ІМПЛАНТАЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ
ПАРОДОНТИТОМ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії
галузь знань – 22 «Охорона здоров'я»,
спеціальність – 221 «Стоматологія»

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Дмитро ЧЕРЕДНИК

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник – Гудар'ян Олександр Олександрович, доктор
медичних наук, професор

Дніпро – 2024

АНОТАЦІЯ

Чередник Д.О. Корекція процесів кісткового ремоделювання при дентальній імплантації у хворих генералізованим пародонтитом на тлі цукрового діабету 2 типу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 221 – «Стоматологія». – Дніпровський державний медичний університет. – м. Дніпро, 2024.

Дисертаційна робота присвячена комплексному вивченню проблеми ефективності імплантологічного лікування у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, які страждають на генералізований пародонтит.

Актуальність роботи обумовлена високим ризиком розвитку ускладнень при дентальній імплантації у хворих із загальносоматичною патологією, що супроводжується змінами структурної організації та порушеннями функції кісткової тканини. Особливої уваги в цьому ракурсі заслуговують системні метаболічні остеопатії при цукровому діабеті 2 типу з ураженням кісток щелеп.

Дисбаланс кісткового обміну, який вважається основою метаболічних остеопатій, призводить до гальмування репаративних процесів в зоні імплантації, що в подальшому може уповільнити остеоінтеграцію імплантату та розвиток його неспроможності. Однак натеper відсутня єдина думка дослідників щодо характеру сумісного впливу зазначеної патології та різних варіантів генералізованого пародонтиту на модифікацію кісткового метаболізму та результати дентальної імплантації. Відсутність у доступних публікаціях такої інформації потребує більш детального вивчення зазначених порушень у хворих з різними варіантами генералізованого пародонтиту, ускладненого цукровим діабетом, та їх впливу на остеоінтеграцію імплантатів. Рішення поставленої задачі має принципове значення для розробки нових підходів до персоніфікованого визначення показань і протипоказань до проведення дентальної імплантації у даної категорії хворих. До того ж, потребує рішення питання розробки лікувальних і профілактичних схем

ведення пацієнтів в залежності від істинних характеристик кісткового ремоделювання. При цьому особливу увагу слід приділяти вибору оптимальної фармакотерапії, спрямованої, насамперед, на підвищення ефективності процесів остеоінтеграції дентальних імплантатів у хворих, що страждають на цукровий діабет з супутнім хронічним генералізованим пародонтитом вже на етапі планування оперативних втручань.

Мета дослідження – підвищення ефективності остеоінтеграції імплантатів при дентальній імплантації у пацієнтів з різними формами генералізованого пародонтиту на тлі цукрового діабету 2 типу на підставі удосконалення діагностичних підходів з виявлення різної варіабельності мінеральної щільності кісткової тканини та корекції порушень кісткової тканини.

У роботі використані сучасні клінічні, біохімічні та статистичні методи дослідження. При обстеженні тканин пародонту застосовували загальноприйняті клінічні дослідження. Для виявлення остеопорозу в кісткових структурах пародонта використовували конусно-променеву комп'ютерну томографію. В якості біохімічних маркерів кісткоутворення – індикаторів активності остеобластів досліджували активність ізоферменту кісткової фракції лужної фосфатази (ВАР) та остеокальцину (ОКЦ) в сироватці крові. Оцінку стану активності резорбції кісткової тканини проводили шляхом визначення рівня тетраг-резистентної кислої фосфатази (ТРКФ) і С-кінцевих тілопептидів колагену I типу β -Cross Laps (β -Cl).

Дослідження здійснювалось відповідно загальноприйнятим українським стандартам обстеження пацієнтів та згідно з принципами біоетики, викладеними в Гельсінській декларації WMA «Етичні принципи медичних досліджень із залученням людей» та «Універсальній декларації про біоетику та права людини» (UNESCO).

Дослідження проводилося в 3 етапи. На першому етапі для поглибленого обстеження з урахуванням гендерної належності та віку формувалися групи хворих, які страждають на генералізований пародонтит,

асоційований з цукровим діабетом 2 типу. На другому етапі у 144 хворих, поділених на 4 групи, перед дентальною імплантацією проводилися розширені клініко – рентгенологічні та лабораторні дослідження, а також порівняльний міжгруповий аналіз отриманих результатів. До I-ї основної групи (34 особи) були залучені хворі швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом, ускладненим діабетичною остеопатією, а I групу порівняння склали 34 пацієнти з аналогічною стоматологічною патологією без супутньої метаболічної остеопатії. До II-ї основної групи (40 осіб) увійшли пацієнти з хронічним генералізованим пародонтитом (ХГП), асоційованим з цукровим діабетом 2 типу, а II-ї групи порівняння (36 осіб) – хворі ХГП без коморбідної метаболічної патології.

На третьому етапі для проведення порівняльного аналізу ефективності дентальної імплантації у хворих з різною патологією з позицій доказової медицини були сформовані 3 групи, однорідні за віком і статтю. До I-ї і II-ї групи були залучені пацієнти, які страждали на цукровий діабет 2 типу в поєднанні із системним остеопорозом та швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом, а до III-ї – хворі швидкопрогресуючим пародонтитом, не обтяженим діабетичною остеопатією.

Дентальна імплантація була проведена у 26 пацієнтів I та II групи, а також у 32 хворих III групи, причому у кожній групі відносна кількість імплантатів (у відсотковому вираженні) була порівняною. Так, всього було встановлено 282 внутрішньокісткових дентальних імплантати, з яких 92 (32,6%) – у хворих I групи; 89 (31,5%) – у представників II групи та 101 (35,8%) – у III групі пацієнтів.

З метою оптимізації остеоінтеграції після дентальної імплантації з урахуванням виявлених лабораторними методами порушень процесів кісткового метаболізму хворим призначалася медикаментозна терапія. Зокрема, пацієнти I основної групи отримували лікувальний комплекс, який чинив потенційований вплив на відновлення кісткової тканини та одночасно пригнічував посилену резорбцію кісткових структур – рекомбінантний

морфогенетичний білок rhBMP-2 у концентрації 10 мкг/мл сумісно із остеогеном в добовій дозі 830 мг курсом 1,5 місяці. Вибір остеогенону був обумовлений подвійним впливом препарату на ремоделювання кісткової тканини – активацією остеобластів та пригніченням функції остеокластів. Хворим II та III груп призначали тільки остеогенон в добовій дозі 830 мг курсом 1,5 місяці.

Аналізом результатів проведених лабораторних досліджень продемонстровано, що як у хворих швидкопрогресуючим пародонтитом, асоційованим з діабетичною остеопатією, так і у пацієнтів з швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом без фонової метаболічної патології чітко простежується глибоке розбалансування процесів кісткового ремоделювання з високим рівнем як остеорезорбції, так і остеогенезу, що обумовлює прискорення деструкції кісткової тканини пародонту та її втрату. Одночасно встановлено, що при належному комплексному підборі засобів антирезорбтивної терапії рівень маркерів кісткового метаболізму нормалізується, що виявляє сприятливий вплив на динаміку та частоту osteointegraції дентальних імплантатів.

Наукова новизна. Розширено уявлення про патогенетичні механізми несприятливих наслідків дентальної імплантації у хворих з різними варіантами генералізованого пародонтиту, асоційованого з цукровим діабетом 2 типу. Показано, що однією з основних причин, які негативно впливають на osteointegraцію імплантатів та їх подальше функціонування, є порушення мінеральної щільності кісткової тканини та кісткового метаболізму.

Встановлено діагностичну та прогностичну цінність показників кісткової щільності та кісткового метаболізму, які дозволяють отримати додаткову інформацію про готовність хворих до дентальної імплантації, швидкість та спрямованість процесів osteointegraції імплантатів та їх подальше функціонування, що має важливе значення для визначення показань та протипоказань до проведення цього методу відновного лікування, підбору адекватної коригуючої терапії та моніторингу її ефективності.

Показано важливу роль корекції порушень кісткового метаболізму на перед- та післяопераційному етапах дентальної імплантації, що дозволяє оптимізувати тактику ведення пацієнтів, які страждають на генералізований пародонтит, асоційований з цукровим діабетом другого типу. Доведено, що застосування комбінації, яка містить карбонат кальцію та осейн-гідроксиапатитний комплекс, є патогенетично обґрунтованим методом, котрий підвищує мінеральну щільність кісткової тканини та активує кістковий метаболізм у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Встановлено, що динаміка змін кісткових маркерів мінеральної щільності тканини кістки дозволяє об'єктивно оцінювати результати дентальної імплантації у хворих на цукровий діабет 2 типу із супутньою остеопатологією.

Практична значимість. Розроблено, обґрунтовано та впроваджено в практику алгоритм медикаментозної терапії при дентальній імплантації у пацієнтів з генералізованим пародонтитом, асоційованим з цукровим діабетом 2 типу, що передбачає використання морфогенетичного білка rhBMP-2 та осейн-гідроксиапатитного комплексу остеогенону.

Впроваджені в клінічну практику розроблені схеми медикаментозного лікування та профілактики дозволили підвищити ефективність дентальної імплантації, зменшити кількість постімплантаційних ускладнень, пов'язаних з дезінтеграцією дентальних імплантатів у пацієнтів зі складною комбінованою соматичною патологією.

Ключові слова: патологія пародонту, швидкопрогресуючий генералізований пародонтит, цукровий діабет, маркери кісткового метаболізму, дентальна імплантація, рекомбінантний морфогенетичний білок BMP-2, осейн-гідроксиапатитний комплекс.

ANNOTATION

Cherednyk D.O. Correction of bone remodeling processes during dental implantation in patients with generalized periodontitis against the background of type 2 diabetes. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in specialty 221 - Dentistry. - Dnipro State Medical University. - Dnipro, 2024.

The urgency of the problem

The dissertation delves into a comprehensive exploration of the effectiveness of implantological treatment in patients with type 2 diabetes who are afflicted by generalized periodontitis. The significance of this research arises from the fact that dental implantation in patients with systemic medical conditions, coupled with bone tissue alterations, poses a notable risk for complications. Of specific concern in this context is systemic metabolic osteopathy in type 2 diabetes, which can extend its impact to the jaw bones.

The root of metabolic osteopathies lies in an imbalance of bone metabolism, subsequently diminishing reparative processes in the implantation area. This, in turn, has the potential to decelerate the osseointegration of the implant and lead to implant failure down the line. Nevertheless, consensus is lacking regarding how different forms of generalized periodontitis modify changes in bone metabolism and influence the outcomes of dental implantation. The dearth of such information in existing literature necessitates a more intricate examination of the depth of these disorders among patients with diverse manifestations of generalized periodontitis complicated by diabetes. The solution of the given task is of fundamental importance for the development of new approaches to the personalized determination of indications and contraindications for carrying out dental implantation in this category of patients. The development of therapeutic and preventive strategies for managing patients based on their individual bone remodeling characteristics is a pressing issue. Additionally, particular emphasis should be placed on selecting effective pharmacotherapy, primarily aimed at enhancing osseointegration processes in

patients with diabetes and chronic generalized periodontitis, even at the stage of planning surgical procedures.

The study's objective is to enhance implant osseointegration effectiveness during dental implantation in patients with various forms of generalized periodontitis complicated by diabetic osteopathy through the refinement of diagnostic methods for detecting varying bone mineral density and rectifying bone metabolism disorders.

Modern clinical, biochemical, and statistical research methodologies were employed throughout this work. Clinical investigations adhered to generally accepted protocols for periodontal tissue examination. To identify osteoporosis in periodontal bone structures, cone-beam computed tomography was utilized. Biochemical markers of bone formation, such as alkaline phosphatase (BAP) and osteocalcin (BGLAP), were analyzed in blood samples to assess osteoblast activity. To evaluate bone tissue resorption activity, levels of tartrate-resistant acid phosphatase (TRACP) and C-terminal telopeptide of collagen I type (β -Cross Laps or β -CI) were measured.

The study adhered to established Ukrainian standards for patient examination and was conducted in accordance with bioethical principles outlined in the WMA Declaration of Helsinki, "Ethical Principles of Medical Research Involving Human Subjects," and the "Universal Declaration on Bioethics and Human Rights" established by UNESCO. The research was conducted in three stages. During the first stage, groups of patients suffering from generalized periodontitis alongside type 2 diabetes mellitus were formed based on gender and age for in-depth examinations.

At the second stage, an extensive clinical, radiological, and laboratory study was conducted, and comparative intergroup analyses were carried out among 144 patients, who were divided into four groups. The main group I consisted of 34 individuals with rapidly progressing generalized periodontitis complicated by diabetic osteopathy. The I comparison group included 34 patients with rapidly progressing generalized periodontitis without accompanying diabetic osteopathy. In the main group II, there were 40 patients with chronic generalized periodontitis who

also suffered from type 2 diabetes, while the second comparison group comprised 36 patients with chronic generalized periodontitis but without type 2 diabetes.

In the third stage, for a comparative analysis of dental implantation's effectiveness in patients with different pathologies, three groups, matched in age and gender, were established. Groups I and II consisted of patients with type 2 diabetes combined with systemic osteoporosis and rapidly progressing generalized periodontitis. Group III encompassed patients with rapidly progressing periodontitis unburdened by diabetic osteopathy.

Dental implantation procedures were performed on 26 patients in group I, 26 patients in group II, and 32 patients in group III, with the goal of performing a similar number of surgical operations in each group. In total, 282 intraosseous dental implants were implanted, with 92 (32.6%) in group I, 89 (31.5%) in group II, and 101 (35.8%) in group III. To optimize osseointegration after dental implantation, taking into account the detected disturbances in bone metabolism processes via laboratory methods, patients received the following pharmacotherapy:

Patients in the first group were administered a medical complex designed to have a potentiated effect on the restoration of bone tissue while also suppressing increased resorption of bone structures. This complex included recombinant morphogenetic protein (rhBMP-2 at a concentration of 10 µg/ml) in combination with osteogenon, with a daily dosage of 830 mg for a course of 1.5 months. Osteogenon was chosen due to its dual effect on bone tissue remodeling, involving the activation of osteoblasts and inhibition of osteoclast function.

Patients in the second and third groups received only osteogenon at a daily dosage of 830 mg for a course of 1.5 months.

The analysis of the obtained data from laboratory studies revealed that in patients with diabetic osteopathy suffering from rapidly progressing periodontitis and rapidly progressing generalized periodontitis without underlying pathology, a deeper imbalance in bone remodeling processes is evident. This manifests as elevated levels of both bone resorption and osteogenesis, leading to accelerated destruction of periodontal bone tissue and subsequent loss. However, it was

observed that with the appropriate and comprehensive selection of antiresorptive therapy, the levels of bone metabolism markers return to normal. This positive shift is reflected in the dynamics and frequency of osseointegration of dental implants.

Scientific novelty in this study lies in the expanded understanding of the pathogenetic mechanisms contributing to adverse outcomes of dental implantation in patients with different forms of generalized periodontitis associated with type 2 diabetes and osteopathology. The research highlights that one of the primary factors affecting implant osseointegration and long-term function is the disturbance in bone mineral density and bone metabolism.

The diagnostic and prognostic value of bone density and bone metabolism indicators has been established, providing additional insights into patients' readiness for dental implantation, the speed and direction of osseointegration processes, and the subsequent performance of implants. This is crucial for determining the suitability of dental implantation as a restorative treatment method, selecting appropriate corrective therapy, and monitoring its effectiveness.

The study highlights the significant role of correcting bone metabolism disorders in the pre- or post-operative stages of dental implantation, allowing for the optimization of patient management strategies for those with generalized periodontitis and type 2 diabetes. The research underscores the use of a complex containing calcium carbonate and the ossein-hydroxyapatite complex osteogenon as a pathogenetically justified method for increasing bone tissue mineral density and enhancing bone metabolism in patients with type 2 diabetes.

Furthermore, it was observed that the dynamics of mineral density in bone tissue, as indicated by bone markers, provides an objective means to assess various outcomes of dental implantation in patients with type 2 diabetes and concurrent osteopathology.

In practical terms, this research has led to the development, substantiation, and implementation of a drug therapy approach for dental implantation in patients with type 2 diabetes suffering from generalized periodontitis. This approach involves the use of the morphogenetic protein rhBMP-2 and the ossein-

hydroxyapatite complex osteogenon. The drug treatment and prevention schemes applied in clinical practice have proven effective in increasing the success rate of dental implantation and reducing post-implantation complications, particularly in groups with complex combined somatic pathology.

Keywords: periodontal pathology, rapidly progressive generalized periodontitis, diabetes, bone metabolism markers, dental implantation, recombinant morphogenetic protein BMP-2, ossein-hydroxyapatite complex.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації

- 1) Gudarian, O., & Cherednyk, D. (2023). Стан кісткового метаболізму у хворих на генералізований пародонтит при діабетичній остеопатії. Вісник стоматології, 122(1), 160–166. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2023-47-1.26> (Особистий внесок – проводив набір пацієнтів та лікувальні заходи, брав участь у підготовці статті).
- 2) Гудар'ян О. О., Чередник Д. О. Підвищення ефективності остеointegraції при дентальній імплантації у хворих на діабетичну остеопатію шляхом ремоделювання кісткової тканини та інтенсифікації її щільності. Медичні перспективи. 2023. Т. 28, № 2. С. 136-142. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283365> (Особистий внесок – проводив набір пацієнтів та лікувальні заходи, брав участь у підготовці статті).
- 3) Гудар'ян, О., & Чередник, Д. (2023). Показники кісткового метаболізму у хворих на генералізований пародонтит при діабетичній остеопатії в оцінці прогнозів результатів дентальної імплантації. Інновації в стоматології, (2), 16–23. <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2023.2.4> (Особистий внесок – проводив набір пацієнтів, брав участь у підготовці статті).
- 4) Gudarian, O., & Cherednyk, D. (2023). Динаміка змін остеointegraції дентальних імплантів у хворих швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом на фоні діабетичної остеопатії. Вісник стоматології, 124(3), 52–60. DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2023-49-3.9> (Особистий внесок – проводив набір пацієнтів та лікувальні заходи, брав участь у підготовці статті).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

- 1) Cherednyk D. Study of bone metabolism in generalized periodontitis complicated by diabetic osteopathy/ Gudarian O., Cherednyk D. // The 2nd International scientific and practical conference “Global science: prospects

and innovations” (October 5-7, 2023) Cognum Publishing House, Liverpool, United Kingdom. - 2023. – p. 28-36

- 2) Чередник Д. О. Аналіз динаміка змін щільності кісткової тканини при дентальній імплантації у хворих швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом на фоні діабетичної остеопатії / Гудар’ян О. О., Чередник Д. О // The 8th International scientific and practical conference “Modern problems of science, education and society” (October 9-11, 2023) SPC “Sciconf.com.ua”, Kyiv, Ukraine. – 2023. – С.118 – 123
- 3) Чередник Д. О. Визначення та оцінка впливу показників кісткового метаболізму у хворих на генералізований пародонтит при діабетичній остеопатії для оцінки прогнозів результатів дентальної імплантації/ Гудар’ян О. О., Чередник Д. О. // The 2nd International scientific and practical conference “Modern research in science and education” (October 12-14, 2023) VoScience Publisher, Chicago, USA. - 2023. - p. 55-63
- 4) Cherednyk D. The effectiveness of osseointegration during dental implantation in patients with diabetic osteopathy and the search for ways to improve it /Gudarian O., Cherednyk D. // The 2nd International scientific and practical conference “Current challenges of science and education” (October 16-18, 2023) MDPC Publishing, Berlin, Germany. – 2023. – P. 40-47

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА	12
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	16
ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1 ДЕНТАЛЬНА ІМПЛАНТАЦІЯ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ ФОРМАМИ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ	26
1.1 Теоретичні та практичні аспекти дентальної імплантації	26
1.2. Особливості патогенетичного зв'язку генералізованого пародонтиту при цукровому діабеті другого типу та кісткового метаболізму	32
1.3. Профілактика і лікування захворювань пародонта у хворих цукровий діабет	44
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИКИ ДОСЛІДЖЕННЯ	53
2.1. Клінічна характеристика сформованих для дослідження груп хворих	54
2.2. Клінічні методи дослідження	59
2.3. Лабораторні методи дослідження	66
2.4. Алгоритм проведення хірургічного етапу дентальної імплантації	68
2.5. Методи статистичної обробки отриманих результатів	69
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	71
3.1. Загальна характеристика хворих	71
3.2. Особливості рентгенологічної картини стану тканин при пародонтиті	75

	3.3. Стан показників кісткового метаболізму у хворих з різними варіантами перебігу генералізованого пародонтиту на тлі цукрового діабету 2 типу	79
РОЗДІЛ 4	ДИНАМІКА ОСТЕОІНТЕГРАЦІЇ ПРИ ДЕНТАЛЬНІЙ ІМПЛАНТАЦІЇ У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ, АСОЦІЙОВАНИЙ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ	89
	4.1. Загальна характеристика груп хворих	89
	4.2. Динаміка показників щільності кісткової тканини альвеолярних відростків	94
	4.3. Клінічні приклади	98
	4.4. Показники маркерів кісткового метаболізму	119
РОЗДІЛ 5	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	128
	ВИСНОВКИ	144
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	146
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	147
	ДОДАТКИ	186

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВМР – кістковий морфогенетичний білок

ОHI-S – спрощений індекс Гріна-Вермільона

ФЯМ – формувач ясенної манжети

ТРКФ – тартрат-резистентна кисла фосфатаза

ВАР – кістковий ізофермент лужної фосфатази

РМА – папілярно-маргінально-альвеолярний індекс

СОПР – слизова оболонка порожнини рота

СТР – спрямована тканинна регенерація

ГП – генералізований пародонтит

ФНП – фактор некрозу пухлин

ХГП – хронічний генералізований пародонтит

ШПГП – швидкопрогресуючий генералізований пародонтит

ЦД – цукровий діабет

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми

Наразі дентальна імплантація отримала визнання та широке застосування в стоматологічній практиці. Використання імплантатів у сучасній стоматології відкрило нові можливості успішного відновного лікування хворих з повною адентією та дефектами зубних рядів, у тому числі і з кінцевими [1 – 3, 5].

Натепер з високим ступенем точності доведено, що успіх імплантологічного лікування багато в чому пов'язаний з функціональним станом організму та тканин, оточуючих внутрішньокістковий імплантат, а також залежить від щільності кісткової тканини та характеру перебігу процесів кісткового метаболізму [6, 7, 8].

Для стоматологів-імплантологів важливе значення представляє з'ясування причинно-наслідкового зв'язку результатів дентальної імплантації та певної соматичної патології, якою страждають ці пацієнти, особливо такої, що спричиняє розвиток остеопоротичних процесів та зниження мінеральної щільності кісткової тканини [9 – 14, 17, 24]

Сьогодні актуальною залишається проблема підвищення ефективності імплантологічного лікування пацієнтів з остеопорозом (ОП). При даній патології відбувається порушення мікроархітекtonіки альвеолярної частини щелеп, що проявляється зменшенням обсягу кістки і призводить до пригнічення остеоінтеграції, виникнення з високою частотою (від 10 до 44%) ранніх та пізніх післяопераційних ускладнень, а також ускладнень на етапі ортопедичного лікування [11, 13, 15, 16, 17]. Показово, що у пацієнтів з ОП ефективність імплантації становить лише 66%, тоді як при нормальному типі архітекtonіки щелепних кісток – 95% [5, 7, 18].

Існують переконливі дані, які свідчать про високий ризик розвитку ускладнень дентальної імплантації у хворих на цукровий діабет 2 типу. Більшість дослідників пов'язують їх розвиток з наявними при даній патології

мікроциркуляторними і метаболічними розладами, змінами імунного статусу та оксидантно-антиоксидантної рівноваги [5, 6, 19-22, 25]

Частота розвитку остеопатій у хворих на цукровий діабет залишається досить високою і становить понад 10% серед усіх вторинних діабетичних остеопеній та остеопорозів кісткової тканини. Встановлено, що основою зазначених змін тканини кісток є порушення процесів кісткового ремоделювання з переважанням процесів резорбції [26 – 32]. Проте, незважаючи на досягнення в дослідженні механізмів змін кісткової тканини організму при цукровому діабеті, у дослідників відсутня єдина думка щодо характеру сумісного впливу зазначеної патології та різних варіантів генералізованого пародонтиту на модифікацію кісткового метаболізму та результати дентальної імплантації [19, 20, 33 – 37, 39, 40].

Визнано, що зміни кісткового метаболізму можна розглядати як індикатори виразності не тільки реактивування процесів кісткового ремоделювання, але й активності деструктивних процесів у тканинах пародонту, що лежать в основі ускладнень дентальної імплантації.

Відсутність у доступних публікаціях такої інформації потребує більш детального вивчення зазначених порушень у хворих з різними варіантами генералізованого пародонтиту, ускладненого цукровим діабетом, та їх впливу на osteointegraцію імплантатів безпосередньо після проведення дентальної імплантації. Вирішення зазначеної задачі має принципове значення для розробки нових підходів до персоніфікованого визначення показань та протипоказань до проведення дентальної імплантації у даної категорії хворих, а також лікувальних та профілактичних схем ведення пацієнтів залежно від наявних характеристик кісткового ремоделювання. При цьому особливу увагу слід приділяти вибору оптимальної фармакотерапії, спрямованої, насамперед, на підвищення ефективності процесів osteointegraції дентальних імплантатів у хворих, що страждають на цукровий діабет з супутнім хронічним генералізованим пародонтитом вже на етапі планування оперативних втручань.

Попередньо проведеними клініко-лабораторними дослідженнями підтверджено, що прийом препаратів кальцію та активних метаболітів вітаміну D, бісфосфанатів, нанодисперсної механізованої кальцієвої солі, глюконової кислоти та біофосфатів дозволяє нормалізувати процеси кісткового ремоделювання [6, 41, 43 – 50]. Крім того, у клінічних дослідженнях останніх років показано високу антирезорбтивну та репаративну ефективність осейн-гідроксиапатитного комплексу (остеогенону) [51 – 56]. Препарат має хорошу біологічну сумісність та терапевтичну ефективність при лікуванні остеопоротичних процесів.

У стоматологічній практиці остеогенон досі широко не використовувався. У зв'язку з вищевикладеним, об'єктивне встановлення доцільності його застосування як препарату, що корегує процеси кісткового метаболізму у хворих, які потребують дентальній імплантації, вельми своєчасно.

Останнім часом у медицині для активації процесів остеогенезу все ширше використовуються кісткові фракції морфогенетичних рекомбінантних білків (rhBMP 2), до складу яких входять багатофункціональні росткові фактори, що належать до суперродини β -трансформуючого фактора росту. Впливаючи на циторцептори мембран, вони відіграють істотну роль у регуляції клітинного росту та диференціації, в тому числі й одонтобластів, хондробластів, нервових та епітеліальних клітин [57 – 64]. Встановлено їх ключову роль у відновленні фізіологічної регенерації кісткової тканини [63 – 66].

Представляє інтерес використання рекомбінантного морфогенетичного білка (BMP-2) у комбінації з остеогеноном для оптимізації остеointegraції при дентальній імплантації у хворих на генералізований пародонтит, асоційований з цукровим діабетом 2 типу.

З урахуванням вищевикладеного, визначається актуальність обраних методів досліджень, спрямованих на вдосконалення діагностики, лікувально-профілактичних підходів при дентальній імплантації у хворих на

генералізований пародонтит, асоційований з цукровим діабетом 2 типу, нагальність їх розробки та впровадження в клінічну практику.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами.

Дисертація виконана згідно з планом НДР кафедри хірургічної стоматології, імплантології та пародонтології ДЗ «Дніпровський медичний університет МОЗ України» «Розробка хірургічних методів лікування та реабілітації у хворих на запально-деструктивні захворювання та травматичні ушкодження щелепно-лицевої області» (державна реєстрація 012U109664). Автор є безпосереднім виконавцем запланованої науково-дослідної роботи.

Мета дослідження. Підвищення ефективності остеointegraції імплантатів при дентальній імплантації у пацієнтів з різними формами генералізованого пародонтиту на тлі цукрового діабету 2 типу на підставі удосконалення діагностичних підходів з виявлення різної варіабельності мінеральної щільності кісткової тканини та корекції порушень кісткової тканини.

Завдання дослідження.

1. Встановити клініко-рентгенологічні ознаки остеопенії та остеопорузу у пацієнтів з різними формами генералізованого пародонтиту на тлі цукрового діабету 2 типу.

2. З'ясувати закономірності змін процесів репаративного остеогенезу та остеорезорбції у хворих з різними формами генералізованого пародонтиту, на тлі цукрового діабету 2 типу, шляхом дослідження змін показників рівнів С-кінцевих тілопептидів колагену 1-го типу, активності кісткового ізоферменту лужної фосфатази, рівня кісткової фракції лужної фосфатази та концентрації остеокальцину в сироватці крові.

3. Розробити тактику та методику лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на корекцію кісткового ремоделювання у хворих з різними формами генералізованого пародонтиту на тлі цукрового діабету 2 типу з використанням різних комбінацій осейн-гідроксипатитного комплексу та рекомбінантного морфогенетичного білка (rhBMP-2).

4. Оцінити порівняльну ефективність застосування стандартних протоколів надання медичної допомоги і розроблених лікувально-профілактичних схем та їх вплив на процеси остеоінтеграції дентальних імплантатів у пацієнтів з різними формами генералізованого пародонтиту на тлі цукрового діабету 2 типу.

5. Визначити оптимальний діагностичний підхід і критерії виявлення різної варіабельності мінеральної щільності кісткової тканини та процесів кісткового ремоделювання.

Об'єкт дослідження. Генералізований пародонтит і швидкопрогресуючий генералізований пародонтит, асоційований з цукровим діабетом 2 типу.

Предмет досліджень. Прогноз найближчих та віддалених результатів дентальної імплантації у пацієнтів з різними формами генералізованого пародонтиту на тлі цукрового діабету 2 типу.

Методи досліджень: клінічні, рентгенографічні (ортопантомографія та комп'ютерна томографія), лабораторні: мікробіологічні та біохімічні.

Наукова новизна. Розширено уявлення про патогенетичні зміни у кістковій тканині у пацієнтів з різними формами генералізованого пародонтиту, асоційованого з цукровим діабетом 2 типу, які потребують дентальної імплантації. Показано, що однією з основних причин, які негативно впливають на остеоінтеграцію імплантатів та їх подальше функціонування, є критично низька мінеральна щільність кісткової тканини (300-500 од НУ) та порушення з боку кісткового метаболізму.

Встановлено діагностичну та прогностичну цінність показників кісткової щільності та кісткового метаболізму, які дозволяють отримати додаткову інформацію про готовність хворих до дентальної імплантації, швидкість та спрямованість процесів остеоінтеграції імплантатів та їх подальше функціонування, що має важливе значення для визначення показань та протипоказань до проведення цього методу відновного лікування, підбору адекватної коригуючої терапії та моніторингу її ефективності.

Доповнені наукові дані щодо стану процесів репаративного остеогенезу та остеорезорбції у хворих з різними формами генералізованого пародонтиту, асоційованого з цукровим діабетом 2 типу, шляхом дослідження змін показників рівнів С-кінцевих тілопептидів колагену 1-го типу, активності кісткового ізоферменту лужної фосфатази, рівня кісткової фракції лужної фосфатази та концентрації остеокальцину в сироватці крові

Встановлено, що розвиток остеопорозу в кістковій тканині щелеп у даного контингенту хворих пов'язаний з розвитком процесів остеорезорбції та зниження процесів кісткоутворення, особливо у хворих із швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом.

На основі проведеного аналізу та систематизації результатів клінічних, параклінічних та біохімічних досліджень розроблено діагностичні та прогностичні критерії особливостей перебігу постімплантаційного періоду з урахуванням стану і динаміки змін параметрів мінеральної щільності та рівнів кісткового метаболізму; серед них виділено найбільш значущі предиктори розвитку сприятливих та несприятливих результатів у пацієнтів з генералізованим пародонтитом на тлі цукрового діабету 2 типу.

Вперше обґрунтовано можливість використання прогностичної інформації для розробки лікувально-профілактичних схем медикаментозного супроводу дентальної імплантації.

Доведена доцільність призначення антирезорбтивної терапії та засобів, що стимулюють кісткоутворення, пацієнтам з відхиленнями у спектрі кісткового остеогенезу.

Практична значимість. Доведено важливу роль корекції порушень кісткового метаболізму на перед- та післяопераційному етапах дентальної імплантації, що дозволяє оптимізувати тактику ведення пацієнтів, які страждають на генералізований пародонтит, асоційований з цукровим діабетом другого типу. Продемонстровано, що застосування комбінації, яка містить осейн-гідроксипатитний комплекс, є патогенетично обґрунтованим методом,

що підвищує мінеральну щільність кісткової тканини та активує кістковий метаболізм у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Розроблено, обґрунтовано та впроваджено в практику алгоритм медикаментозної терапії при дентальній імплантації у пацієнтів з генералізованим пародонтитом, асоційованим з цукровим діабетом 2 типу, що передбачає використання морфогенетичного білка rhBMP-2 та осейн-гидроксиапатитного комплексу остеогенону.

Впроваджені в клінічну практику розроблені схеми медикаментозного лікування та профілактики дозволили підвищити ефективність дентальної імплантації, зменшити кількість постімплантаційних ускладнень, пов'язаних з дезінтеграцією дентальних імплантатів у пацієнтів зі складною комбінованою соматичною патологією.

Виявлено, що динаміка змін мінеральної щільності кісткової тканини та кісткових маркерів дозволяє прогнозувати та об'єктивно оцінювати різні результати дентальної імплантації у хворих на цукровий діабет 2 типу із супутньою остеопатологією.

Доведено, що курсове застосування осейн-гидроксиапатитного комплексу (остеогенону) в комплексі з rhBMP-2 за умов остеодефіциту та наявності порушень з боку кісткового метаболізму забезпечує стабільне функціонування імплантатів у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Результати роботи впроваджені в практичну діяльність закладів охорони здоров'я: КП «Полтавський обласний центр стоматології – стоматологічна клінічна поліклініка ПОР»; медичний центр Дніпровського державного медичного університету; ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», медичний центр Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Головна ідея роботи була запропонована науковим керівником, а її практична реалізація належить дисертанту. Автором самостійно виконано інформаційний

та патентний пошук і аналіз вітчизняної та закордонної літератури за даною проблемою. Самостійно та поетапно відібрані та клінічно обстежені всі тематичні хворі, сплановані клініко-інструментальні, клініко-біохімічні дослідження у різні терміни до та після дентальної імплантації з подальшою оцінкою результатів. Самостійно проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів, їх статистична обробка, сформульовані основні положення та висновки роботи.

Апробація результатів дисертації

Результати дисертаційного дослідження доповідались та обговорювались на 2nd International scientific and practical conference «Global science: prospects and innovations» (October 5-7, 2023) Liverpool, United Kingdom; materials of the international conference «Process Management and Scientific Developments» (Birmingham, United Kingdom, 2019); materials of the international conference «8th International scientific and practical conference «Modern problems of science, education and society» (October 9-11, 2023) Київ, Україна; materials of the 2nd International scientific and practical conference «Modern research in science and education» (October 12-14, 2023) Chicago, USA; materials of the 2nd International scientific and practical conference «Current challenges of science and education» (October 16-18, 2023) Berlin, Germany.

Публікації

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 4 наукові праці, зокрема, 4 статті у наукових періодичних фахових виданнях, 4 з яких затверджено ДАК України, 1 – входить до видання, що індексується у міжнародній наукометричній базі Web of Science. Одна робота опублікована у матеріалах вітчизняної науково-практичної конференції, 3 – у збірниках міжнародних конференцій.

Структура та обсяг дисертації

Дисертація викладена на 193 сторінках комп'ютерного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів,

висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що містить 284 бібліографічних джерел, з них 79 – кирилицею та 205 – латиницею, додатків. Роботу ілюстровано 10 таблицями та 38 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ДЕНТАЛЬНА ІМПЛАНТАЦІЯ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ ФОРМАМИ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

(огляд літератури)

1.1. Теоретичні та практичні аспекти дентальної імплантації

Одним із перспективних досягнень сучасної медицини стало широке та безпечне застосування в стоматологічній практиці дентальної імплантації – методу, ґрунтованого на встановленні внутрішньокісткових дентальних імплантатів [1, 2, 5].

Дентальна імплантація з подальшим виготовленням ортопедичних конструкцій дозволяє максимально підвищити якість результатів відновлення функції зубощелепної системи та усунення косметичних дефектів у пацієнтів з частковою або повною відсутністю зубів [240, 242]. Найбільшу поширеність отримали внутрішньокісткові гвинтові імплантати, що обумовлено достатністю їх механічної стійкості в кістці за рахунок оптимального контакту поверхні «імплантат-кістка» [241].

Внутрішньокісткова дентальна імплантація є складним комплексом взаємозв'язаних складових, тому успіхи її застосування ґрунтуються на вивченні закономірностей взаємодії імплантатів з оточуючими тканинами ясен та кісток. Успішність дентальної імплантації, стабільність і виживання імплантатів залежать від ефективності усунення післяопераційних ускладнень, пов'язаних з травматизацією, рановим ушкодженням та розвитком інфекційного асептичного запалення в періімплантних тканинах. Пріоритетна та надзвичайно важлива роль, яка впливає на кінцевий результат дентальної імплантації, належить процесу остеоінтеграції – формування міцного зв'язку між встановленим імплантатом та кістковою тканиною реципієнта [243, 244]. Остеоінтеграція включає ремоделювання кісткової тканини, оточуючої

дентальний імплантат, з нормалізацією або підвищенням кісткової регенерації, а також ослабленням процесів остеорезорбції. Саме ремоделювання кісткового обміну стає основним аспектом виживання імплантату у відповідь на функціональні вимоги до загоєння після операційного втручання [7, 245].

Повноцінність імплантаційно-ясенно-кісткового з'єднання обумовлена функціональним станом організму в цілому, а також визначається характером стану ясенних тканин та перебігом метаболічних процесів при остеоінтеграції імплантатів [247, 248]. Показово, що на результат дентальної імплантації можуть впливати як місцеві фактори, так і наявність системних захворювань, з урахуванням яких розробляються показання та протипоказання до лікування [2, 4]. Визначено ряд відносних протипоказань до дентальної імплантації при цукровому діабеті, який ускладнений системним остеопорозом та генералізованим пародонтитом, проте рандомізованих клініко-лабораторних досліджень, що підтверджують ці положення, не проводилося.

Якість дентальних імплантатів та техніка їх встановлення досягли оптимуму, у зв'язку з чим найбільш серйозною проблемою залишаються відстрочені ускладнення, які скорочують терміни функціонування ортопедичних супраконструкцій і самих імплантатів [5, 249].

Дентальні імплантати поділяють на гвинтові, циліндричні, пластинчасті, трубчасті, комбіновані. Найчастіше в клініці використовують дентальні імплантати, виготовлені з титану та стабілізованого оксиду цирконію [250, 251, 252, 269].

Внутрішньокісткова частина сучасного імплантату має складну контурну структуру (різьба, перфораційні отвори), а також шорстку поверхню з різними варіантами модифікацій її обробки, що передбачає його заглиблення нижче рівня кістки – не менше, ніж на 2 мм. Завдяки цьому досягається компроміс між ефективністю застосування біоактивної поверхні та підтриманням необхідної гігієни тривало функціонуючих імплантатів при можливому оголенні їх внутрішньокісткової частини за рахунок резорбції та

атрофії кісткової тканини у віддалені терміни після оперативного втручання [253, 254].

При використанні імплантатів з біопокриттям можна розраховувати на більш сприятливий результат. В якості біопокриття в основному використовують різні види гідроксиапатиту. Цей матеріал характеризується не лише біосумісністю з кістковою тканиною, але й має позитивний вплив на кісткоутворення. Вважається доцільним виділяти імплантати з гідроксиапатитним покриттям як біоінтегральні, оскільки остеоінтеграція досягається не тільки механічним шляхом, а і біологічним зчепленням кістки з його поверхнею [255].

Обов'язковою умовою приживлення імплантату є фіксація відростків остеобластів до його поверхні. Процес остеоінтеграції найшвидше розвивається у перші 12 тижнів після встановлення дентального імплантату [245, 256].

При плануванні операцій зі встановлення дентальних імплантатів варто враховувати ряд факторів:

- стан ясенних тканин;
- щільність і якість кісткової тканини;
- кількість, розміри і розташування імплантатів в кістковій тканині.

Доведено, що процес остеоінтеграції імплантатів залежить від якості вихідної щільності кісткової тканини [245, 248]. Найбільше визнання для оцінки щільності кісткової тканини отримала класифікація С. Місш [257]:

- D1 тип: характеризується переважанням кортикальної кісткової тканини, що на верхній щелепі трапляється вкрай рідко;
- D2 тип: характеризується оптимальним співвідношенням кортикальної (компактної) та спонгіозної (губчатої) кістки, приблизно 2:1;
- D3 тип: згадані структури представлені в співвідношенні 1:1;
- D4 тип: визначається виражена атрофія компактної кістки за рахунок переважання спонгіозних структур.

Найсприятливішим типом кісткової тканини для остеоінтеграції є тип D2.

На думку деяких дослідників, успіх дентальної імплантації знижується при використанні імплантатів невеликого діаметру і довжини, оскільки їх біомеханічні якості та характеристики низькі. Встановлено, що фізіологічний процес остеоінтеграції залежить від основних механізмів біорегуляції та вираженості процесів остеогенезу, які можуть порушуватись як при остеопенії чи остеопорозі, так і остеосклерозі [259, 256].

Умови для нормальної остеоінтеграції імплантатів є наступними:

1. Первинна механічна фіксація (стабільність) імплантату.
2. Відповідні зміни клітин: мезенхімальні клітини трансформуються в преостеобласти та остеобласти; остеокласти утворюються з моноцитів крові.
3. Адекватне загоєння ранової поверхні при встановленні імплантату та нормалізація мікроциркуляторних процесів.
4. Стимуляція регенерації кісткової тканини: травма і подальший запальний процес запускають загоєння, в тому числі, і виділення факторів росту (кістковий морфогенетичний білок BMP)

Ранні ускладнення після встановлення імплантату проявляються гематомами та крововиливами в область післяопераційної рани та розходженням швів, запальним процесом в зоні проведення операції та навколощелепних тканин, регіонарним лімфаденітом, підвищенням температури тіла, парестезіями. Факторами ризику в цей період можуть бути травматичне препарування кістки, наприклад, її перегрів, недостатня первинна стабільність імплантату [249, 259]. Серед віддалених післяопераційних ускладнень виділяють періімплантний мукозит, періімплантит, відторгнення імплантату або остеопластичного матеріалу, патологічну резорбцію кісткової тканини в області встановленого імплантату, перелом імплантату. Причинами ускладнень автори вважають недостатню передопераційну підготовку хворого перед майбутньою дентальною імплантацією, що включає, насамперед,

раціональну санацію ротової порожнини і усунення інфекційно-запальних явищ в зоні майбутнього хірургічного втручання в кістці щелепи. Підкреслюється, що не усунена неповноцінна гігієна ротової порожнини, бактеріальна контамінація стимулюють виникнення запальних явищ в періімплантній зоні на ранньому етапі дентальної імплантації [260, 261]. Крім того, похибки планування при визначенні області майбутньої імплантації, недовершеність хірургічних технік, похибки при виборі кількості дентальних імплантатів та їх позиціонування у щелепній кістці на ранньому етапі лікування спричиняють порушення первинної стабільності, а в подальшому – неспроможність і відторгнення імплантатів [262, 263].

Протокол обстеження пацієнтів на етапах встановлення і оцінки подальшого функціонування ортопедичних супраструктур на імплантатах включають обов'язкове ортопантомографічне рентгенологічне дослідження; також рекомендується проведення КПКТ [264, 265].

Останнім часом для оцінки кісткового ремоделювання, зокрема, і процесів остеоінтеграції та адаптації до дентальних імплантатів, використовують лабораторні дослідження маркерів кісткового метаболізму – остеогенезу та резорбції кісткової тканини [266, 267].

Найінформативнішим маркером кісткової регенерації натепер є рівень остеокальцину (ОКЦ) і активність ізоферменту кісткової лужної фосфатази (ВАР). Остеокальцин представляє собою неколагеновий кальцій-зв'язуючий білок кісткового матриксу, а ізофермент кісткової лужної фосфатази – ключовий фактор, який регулює остеогенез та слугує індикатором активності остеобластів. Названі маркери беруть участь у процесах мінералізації кісткової тканини [266, 267]. Згідно даним літературних публікацій, найбільш чутливими маркерами, які відображають активність процесів остеорезорбції, є тартрат резистентна кисла фосфатаза (ТРКФ) та С-кінцевий тілопептид розпаду колагену 1-го типу (β -Cl - β -Cross Laps). Їх рівні в сироватці крові максимально об'єктивно відображають активність остеокластів [268].

Дентальна імплантація виконується 2 основними методами – одномоментна та двоетапна імплантація. Найчастіше практикуючими лікарями-стоматологами застосовується двоетапна імплантація. Її суть полягає в тому, що при першому хірургічному втручанні (I етап) проводиться встановлення дентального імплантату в сформоване кісткове ложе та гвинт-заглушка, після чого рана ушивається наглухо. Після приживлення імплантатів (через 3-6 місяців) приступають до II етапу, який передбачає розсічення слизової оболонки над внутрішньокістково вмонтованим дентальним імплантатом та встановлення формувача ясенної манжети. Через 10-14 днів формувач ясенної манжети замінюють на опорний елемент (абатмент) і проводять його ортопедичне протезування [269].

При одномоментній імплантації хірургічне втручання проводиться одноразово: формується кісткове ложе, встановлюється дентальний імплантат, який одразу навантажують тимчасовою конструкцією (у перші 7 днів після хірургічного втручання) [269].

За умови використання в якості ложа для імплантату лунки видаленого кореня зуба дентальна імплантація проводиться як безпосередньо після видалення, так і у віддалені терміни після повного відновлення кісткової тканини [270, 271].

Для профілактики ускладнень можливого зниження мінералізації кісткової тканини і оптимізації остеointegraційних процесів після дентальної імплантації призначається антиостеопоротична терапія. В клінічних дослідженнях показана висока антирезорбтивна і репаративна ефективність гідроксидапатитного комплексу остеогенону [51, 52, 53]. Донедавна в стоматологічній практиці даний препарат не використовувався.

Останнім часом опубліковані результати досліджень, які свідчать, що застосування рекомбінантного морфогенетичного білка (rhBMP2) в мінімально ефективному дозуванні стимулює виражену індуктивну дію та остеогенез [57, 59]. Дотепер досвід комплексного використання даного препарату з унікальною комбінацією властивостей сумісно з антирезорбтивними засобами

в стоматології відсутні. Продемонстровано, що адекватна терапія сприяє підтримці мінеральної щільності кісткової тканини, посилює ефекти антирезорбтивних процесів і лікарських препаратів, які стимулюють остеогенез [49, 272].

1.2. Особливості патогенетичного зв'язку генералізованого пародонтиту при цукровому діабеті другого типу та кісткового метаболізму

Цукровий діабет є поширеним систематичним хронічним захворюванням у пацієнтів стоматологічного профілю. Особливості патогенезу захворювань пародонта на тлі цукрового діабету та їх вплив на тактику лікування активно обговорюються в науковій літературі, хоча характер впливу ендокринної патології на розвиток та перебіг генералізованого пародонтиту та механізми, пов'язані з його дією як фактора ризику, не можуть вважатися остаточно з'ясованими [33, 67, 68, 69].

Патологія пародонта при цукровому діабеті пов'язана з порушенням гемодинаміки і розвитком ангіопатій, змінами клітинного метаболізму, імунологічними і нейрорегуляторними розладами в організмі, а також хронічним ушкодженням тканин кінцевими продуктами посиленого глікозилювання [70, 71, 72].

Розвиток запального процесу в пародонті, його генералізація і хронізація визначаються видовим і кількісним складом мікрофлори порожнини рота, а також станом імунної системи, зміненої діабетичними патогенетичними факторами [20, 33, 68, 69, 73, 74, 75].

Патологічні зміни, що виникають у пародонті, розцінюються як одна з ранніх ознак діабетичної мікроангіопатії, пусковим моментом якої є порушення вуглеводного обміну та обміну глікозамінів, що визначають функціональну і структурну цілісність базальної мембрани судин [76, 77, 78, 79].

Основою патогенезу ангіопатій при цукровому діабеті є диспротеїнемія, ушкодження ендотелію, викликане вільними радикалами, медіаторами запалення і антитілами до змінених білків судинної стінки, що супроводжується адгезією тромбоцитів до ендотелію, атеросклеротичними змінами, утворенням мікротромбів, гіалінозом судин і гіпоксією тканин [78, 79, 80].

Пусковим механізмом цього комплексу патологічних реакцій вважається гіперглікемія. Глікозилювання білків базальної мембрани призводить до зміни їх конфігурації, втрати негативного заряду, порушення проникності судинної стінки, накопичення у позасудинному матриксі глікозилюваного альбуміну, імуноглобулінів і, відповідно, імунних комплексів, які володіють антигенними властивостями. Білки, що містять продукти кінцевого глікозилювання, взаємодіють з рецепторами макрофагів, продукуючи серію цитокінів (IL-1, TNF- α тощо), які, у свою чергу, спричиняють проліферацію клітин і матриксу судинної стінки. Крім того, глікозаміноглікани із зміненою структурою відкладаються у стінку судини, що призводить до патологічних імунних реакцій і викликає антитілоутворення до них [81, 82, 83, 84, 92].

Судинні порушення у хворих на цукровий діабет розвиваються також за рахунок спастичних змін судин і капілярів, а також внаслідок зміни функції самої крові: збільшення діаметра еритроцитів, накопичення глікованого гемоглобіну тощо [85].

На думку Т.І. Лемецької (1988), патологічні зміни в тканинах пародонту при цукровому діабеті носять первинний дистрофічний характер внаслідок специфічної діабетичної ангіопатії та плазморагії стінок судин, що супроводжується склерозом і гіалінозом сполучної тканини незапального характеру та дистрофічними змінами в кістковій тканині – порушенням структури остеонів, різко вираженим остеокластичним розсмоктуванням внаслідок підвищеної ферментативної активності остеобластів, уповільненням остеогенезу. Запалення за таких умов носить вторинний характер,

характеризується важким перебігом і швидко призводить до деструкції тканин пародонту.

Макро- і мікроангіопатії, нейродистрофічні зміни призводять до розвитку парестезії, ксеростомії, трофічних розладів слизової оболонки, приєднання грибкової мікрофлори [86, 87, 88], зниження бар'єрних функцій епітелію [89, 90, 91].

У хворих на цукровий діабет розвивається порушення структуроутворення ясенної рідини, обумовлене суттєвими гемодинамічними і мікроциркуляторними змінами. Поява патологічних (метастабільних) морфотипів текстур ясенної рідини свідчить про формування несприятливих умов для процесів репарації в яснах і високий ризик розвитку клінічних ускладнень та виражених деструктивних процесів в тканинах пародонту в подальшому. Текстурування ясенної рідини корелює з тяжкістю пародонтиту і формує картину стану адаптивних процесів, що відбуваються в пародонті [92, 93].

При цукровому діабеті розвиваються значні зміни властивостей слини: якісно змінюється зростання мікрокристалів, знижується її мінералізуючий потенціал і фагоцитарна активність нейтрофілів ротової рідини, зменшується швидкість слиновиділення та рН, збільшується кількість осаду, змінюються вміст Са і Р (підвищується рівень Са, знижується Р), порушується співвідношення Са/ Р [92, 93, 94, 95, 96].

Відзначено статистично значуще зниження активності лізоциму в змішаній слині у осіб з декомпенсованим перебігом цукрового діабету, α -амілази і пероксидази, збільшення в'язкості, кислотності, кількості загального білка, активності лужної фосфатази [95, 97, 98].

У слині хворих на цукровий діабет зростає вільнорадикальне окислення. Продукти перекисного окислення ліпідів чинять шкідливий вплив на клітини. При тривалості захворювання діабетом більше 5 років спостерігається зниження активності ферментів антиоксидантного захисту – супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази, однак при давності

захворювання менше 5 років, навпроти, відзначається зростання їх активності [99, 100, 101].

Склад, властивості, швидкість секреції слини впливають на накопичення зубного нальоту, його хімічний склад, кальцифікацію [102, 103].

Висока швидкість утворення і мінералізації зубних відкладень у пацієнтів з цукровим діабетом пов'язана як зі зниженням буферних властивостей слини, так і з підвищеним вмістом у ній глюкози, яка є живильним середовищем для різних мікроорганізмів [103, 104].

У хворих на цукровий діабет змінюється рельєф слизової оболонки порожнини рота, порушуються ороговіння і диференціювання епітеліоцитів, виникають зміни на гістологічному та ультраструктурному рівні на різних ділянках СОПР [90, 91, 105], визначається патологічне збільшення активності колагеназ, матриксних металопротеїназ, порушення синтезу та обміну колагену і ліпідів, а також метаболічні порушення у фібробластах пародонтального з'єднання. Це обумовлено лавиноподібним утворенням кінцевих продуктів гліколізу, лактату та пірувату, котрі впливають на клітини-мішені, які виробляють медіатори запалення – цитокіни, інтерлейкіни і ферменти, що в кінцевому рахунку призводить до руйнування сполучної та кісткової тканин, явищ остеопорозу і повільного загоєння ран. Наростає деструкція тканин пародонту [36, 92, 104, 105, 143].

Структурні зміни тканин пародонту при експериментальному цукровому діабеті пов'язані з порушенням структури сполучнотканинних волокон, показником якого є зміна поляризаційних властивостей колагену [105].

Проведені дотепер дослідження також показали, що цукровий діабет 2 типу супроводжується наростанням рівня цитокінів та антитіл до колагену і гіалуронової кислоти в сироватці крові, а також порушенням регенерації слизової оболонки порожнини рота, що проявляється зниженням мітотичної активності клітин [36, 91, 92, 104, 105]. Зменшення трансепітеліальної міграції лімфоцитів свідчить про ослаблення захисних механізмів слизової оболонки за

даної патології. На цьому тлі закономірним є зміна мікробіоценозу порожнини рота. У змішаній слині хворих на цукровий діабет, рівень цукру яких в крові натще був вищим 200 мг/100 мл, виявлявся достовірно більший вміст лактобацил, *str. Mutans* і грибів роду *Candida*, ніж у слині пацієнтів з рівнем глюкози в крові нижчим цих значень [106, 107].

Найтипівішими представниками мікрофлори порожнини рота при карієсі і захворюваннях пародонта є *str. Mutans*, *st. aureus*, *Bacteroides forsythus*, *Peptostreptococcus micros*, *E. coli*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* тощо, які спричиняють розвиток демінералізації емалі зубів і дистрофічно-запальний процес у пародонті [108, 109, 110, 111].

У хворих на цукровий діабет переважаючою в чисельному і видовому відношенні є грам-позитивна факультативно-анаеробна флора; при цьому відзначається зменшення поширеності нормального негемолітичного стрептокока і підвищення, у порівнянні зі здоровими особами, частоти висівання епідермального стафілокока, а також виявлення представників патогенної флори (гемолітичного стрептокока і золотистого стафілокока). При тривалості основного захворювання від 5 до 10 років було встановлено погіршення мікробіоценозу СОПР за рахунок збільшення поширеності патогенної і умовно-патогенної флори, однак при перебігу цукрового діабету понад 10 років параметри мікробіоценозу мали тенденцію до стабілізації [36, 91, 92, 104, 105].

Дослідження [112, 113, 114] показали, що у хворих з ЦД 1 типу при пародонтиті в 52-55% випадках спостережень виявлялися мікроорганізми, не характерні для здорового пародонта (*Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*), тоді як у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу цей показник склав 31-34% [106, 115]. Для мікрофлори пародонтальних кишень у хворих цукровим діабетом характерним є збільшення частоти і кількості пародонтопатогених і агресивних видів мікроорганізмів (*S. intermedius*, *Actinomyces israelii*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella*

intermedia), наявність бактерій-трансбіотів (*Enterobacterium* spp., *Klebsiella* spp., *St. Aureus*), грибів роду *Candida*. Нормальна флора представлена стрептококами.

Важливе значення в розвитку запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота, захворювань зубів і тканин пародонта у даного контингенту хворих має посилення патогенного впливу мікрофлори, що розвивається на фоні зниження імунологічної реактивності організму [116]. Так, при цукровому діабеті активується процес неферментативного глікерування білків – медіаторів запалення, імуноглобулінів та інших компонентів імунної системи, клітин, залучених до імунного захисту порожнини рота, а також ліпідів і тригліцеридів, що, в кінцевому рахунку, призводить до порушення нормального диференціювання і дозрівання специфічних фенотипів моноцитів, ослаблення процесів регенерації та імунного захисту [36, 91, 92, 104, 105].

Порушення імунної відповіді на тлі декомпенсації вуглеводного обміну пов'язані з ушкодженням і ослабленням функції нейтрофілів, моноцитів/макрофагів, поліморфноядерних нейтрофільних лейкоцитів [104, 105]. У хворих хронічним генералізованим пародонтитом, асоційованим з цукровим діабетом, виявлені зміни популяцій лімфоцитів CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, а також імуноглобулінів IgG, IgM, IgA в сироватці крові [117].

Місцевий імунітет порожнини рота у хворих на цукровий діабет характеризується зниженням вмісту в слині захисного S-IgA у середньому в 1,3 рази, а також збільшенням рівнів IgG і IgA в середньому в 1,2 рази. Порушення співвідношення S-IgA/IgG і S-IgA/IgA свідчить про переважання запального компонента над захисним і про зниження здатності епітеліальних клітин в порожнині рота продукувати S компонент, необхідний для утворення захисного секреторного S-IgA. Крім того, відзначаються зміни з боку клітинного імунітету: зменшення вмісту пізніх повноцінних нейтрофілів, які мають високу фагоцитарну здатність, і компенсаторне збільшення числа ранніх подвійних нейтрофілів, що призводить до зниження активності та

інтенсивності фагоцитарного процесу. Часті гіпоглікемічні стани асоційовані з порушенням мобілізації специфічних субпопуляцій лімфоцитів, а гіперглікемія та/або кетоацидоз, навпроти, призводять до зменшення синтезу колагену і жиру. Таким чином, взаємодія патогенної мікрофлори та імунної системи здійснюється за наступним механізмом: збільшення концентрації мікроорганізмів і продуктів їх життєдіяльності (токсинів, ферментів) приводить до різкої активації клітинних і гуморальних медіаторів та модуляторів запалення і посиленої реакції на наявність бляшок [106, 114]. Ліпополісахариди клітинної стінки бактерій-пародонтопатогенів активують моноцити, що мають характерний для хворих на цукровий діабет гіперактивний фенотип, які виробляють значно більші кількості ФНП- α , ИЛ1 β і PGE2 порівняно з моноцитами пацієнтів без цукрового діабету [117, 118, 142]. І навпаки, порушення функції нейтрофілів (хемотаксис, адгезія, фагоцитоз, бактерицидна активність) можуть потенціювати наявну схильність до колонізації і проліферації патогенів пародонту в зубному нальоті.

Важлива роль в патогенезі захворювань пародонту натепер відводиться порушенням цитокінового регулювання та синтезу медіаторів запалення, особливо ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18, простагландину E2, ФНП- α , матриксних металопротеїназ (ММП-8, ММП-9 та ММП-13) та хемокинів [108, 110, 111, 119, 145]. При хронічному пародонтиті, ускладненому діабетичними порушеннями, патогенетично значущими змінами імунного статусу організму є зміна співвідношення прозапальних (ФНП- α , ИЛ1 β , ИЛ-6) та протизапальних (ИЛ-4) цитокінів, що спричиняє підтримання і хронізацію запального процесу в тканинах пародонта у хворих [108, 116, 120, 144]. Саме співвідношення рівня цитокінів формує клінічну картину захворювань запального метаболічного генезу через вплив на імунну, ендокринну системи, а також функції гемопоезу, тому в процесі розвитку запалення тканин пародонту і діабету спостерігається збільшення синтезу прозапальних цитокінів.

Наявність високих концентрацій прозапальних цитокінів, включаючи ИЛ-1 β , ИЛ-6 і TNF, реєструвалась у плазмі крові, слині, ясенній рідині у хворих

на цукровий діабет [108, 116]. Цей фактор, на думку авторів, може використовуватися як для ранньої діагностики захворювань пародонту, так і бути маркером латентного перебігу цукрового діабету у необстежених пацієнтів. Підвищення рівня медіаторів запалення, спровоковане гіперглікемією, також відіграє ключову роль у патогенезі цукрового діабету як 1-го, так і 2-го типів, ініціюючи процеси окисного стресу та апоптозу [85, 89, 104, 105, 113, 114], тобто системне запалення в організмі є фоном для розвитку як захворювань пародонту, так і цукрового діабету.

У хворих на діабет з надлишковою масою тіла в крові визначався підвищений рівень ІЛ-6 і ФНП- α [122, 123, 144, 145], які, будучи білками гострої фази, індукували інсулінорезистентність [121]. Висока концентрація цього інтерлейкіну і С-реактивного білка в плазмі є провісником розвитку цукрового діабету 2 типу у майбутньому. У той же час підвищений рівень ІЛ-6 і ФНП- α реєструвався і у пацієнтів з пародонтитом, корелюючи з їх масою [92, 124, 125].

Наявність цукрового діабету ускладнює перебіг запального процесу в пародонті не тільки на системному, але й на місцевому рівні. Низкою досліджень показано, що у пацієнтів із захворюваннями пародонту, асоційованими з цукровим діабетом 1-го типу, в ясенній рідині визначалася більш висока концентрація простагландину E2 і ІЛ-1 β порівняно з пацієнтами з тим же ступенем тяжкості пародонтальної патології, але без діабету [117, 118]. При обстеженні пацієнтів з 2-м типом цукрового діабету в осіб з рівнем HbA1c більше 8% в рідині ясенної борозни реєструвалися достовірно більш високі значення цього прозапального цитокіну, ніж у осіб зі значеннями HbA1c менше 8% [126, 127].

Таким чином, системне запалення, пов'язане із захворюваннями пародонту, може бути фоном для прогресування цукрового діабету, і навпаки, прозапальні цитокіни і адипокіни, що синтезуються у великих кількостях у хворих на діабет, підтримують запалення в пародонті. У той же час хронічний

пародонтит може посилювати цитокінову відповідь, що вже почалася, і тим самим провокувати розвиток системного запалення [69, 128, 129].

Спільність патогенезу цукрового діабету та захворювань пародонту пояснює їх взаємний вплив. За численними літературними даними, поширеність захворювань пародонту у групі хворих з цукровим діабетом досить висока. Дослідження показали, що ризик розвитку захворювань пародонту у хворих на цукровий діабет в два-три рази вищий порівняно з соматично здоровими особами з урахуванням їх віку, статі та інших супутніх факторів [130, 131].

Більша частина європейських досліджень присвячена вивченню цукрового діабету 2 типу як фактора ризику розвитку патології пародонту. Це, ймовірно, пов'язано з тим, що обидва захворювання, як правило, діагностуються у осіб у віці 40-50 років. При виключенні інших факторів ризику вказується на трикратне збільшення частоти захворювань пародонту у хворих з порушеннями вуглеводного обміну в поєднанні з чотириразовим збільшенням втрати альвеолярної кістки [26, 37, 132].

Досліджень українських авторів, присвячених взаємозв'язку цукрового діабету 2 типу і пародонтиту, натепер набагато менше. Широко поширена і підтверджена численними клінічними спостереженнями думка про те, що у хворих на цукровий діабет захворювання пародонту прогресують значно швидше, характеризуються більш важким і агресивним перебігом з переважанням некротично-геморагічних форм пародонтиту, важко піддаються терапії [26, 35, 36, 37, 133].

Дослідження 1998 року [134] продемонстрували, що наявність цукрового діабету ускладнює перебіг захворювань пародонта за всіма параметрами, включаючи ступінь кровоточивості, глибину пародонтальних кишень, ослаблення фіксації і кількість втрачених зубів.

Доведено зв'язок змін у пародонті з тривалістю ендокринного захворювання, ступенем метаболічного контролю і наявністю діабетичних ускладнень [26, 35, 36, 37, 133, 135, 136, 137].

У хворих на цукровий діабет 2 типу з наявністю нефропатії на стадії протеїнурії відзначалася максимальна виразність запально-деструктивних змін у пародонті, пов'язана з дисбалансом цитокинової регуляції [138], а у пацієнтів з діабетичною ретинопатією втрата пародонтальної фіксації була більш вираженою, ніж у пацієнтів без ускладнень з боку судин сітківки [139, 140, 141, 142].

У хворих з тривалістю цукрового діабету 10 років і більше втрата пародонтальних структур була більш значущою, ніж у пацієнтів з порушеннями вуглеводного обміну менше 10 років [67, 147].

Ступінь вираженості запальних та деструктивних змін в тканинах пародонту залежить також від показників глікемічного контролю. Дослідження показали, що у пацієнтів з ЦД як 1, так і 2 типу з однаковими показниками індексу гігієни порожнини рота і мікробним складом зубного нальоту ступінь вираженості запалення була значно вищою в групах хворих з поганим глікемічним контролем у порівнянні з групою пацієнтів, що контролюють рівень глюкози в крові, та контрольною групою без цукрового діабету [148, 149 150, 151, 152]. Ефективність пародонтологічного лікування досягалася тільки після нормалізації рівня глюкози в крові, але зміни, які виникли, не піддавалися зворотному розвитку.

У пацієнтів з рівнем цукру крові $28,6 \pm 8,1$ ммоль/л при середній тривалості анамнезу цукрового діабету $8,4 \pm 2,2$ роки хронічний пародонтит проявляється необоротними змінами структури колагенових волокон, що робить традиційну терапію неефективною. Таким чином, рівень глікемічного контролю може чинити вплив на ступінь запальної відповіді тканин пародонту в результаті мікробної інвазії [148, 149 150, 151, 152].

На сьогоднішній день не викликає сумніву існування зв'язку між цукровим діабетом і виникненням захворювань пародонту [130, 131, 138].

Однак існує і зворотна залежність. Численні дані свідчать про розвиток інсулінорезистентності на тлі захворювань сполучної тканини, зокрема,

ревматоїдного артриту, іншої супутньої патології та гострих інфекційних процесів [153, 154, 155, 156].

Нещодавно отримані вченими дані свідчать, що вчасно розпочате лікування захворювань пародонту, спрямоване, насамперед, на контроль місцевої запальної відповіді, знижує ризик розвитку і прогресування тяжких соматичних захворювань – цукрового діабету та ішемічної хвороби серця, які дуже часто взаємопов'язані один з одним. Прямі й непрямі дані підтверджують концепцію, що інфекція пародонту негативно впливає на глікемічний контроль у людей з діабетом [157, 158, 159, 160].

Добре васкуляризовані тканини пародонту за умов запалення є потужним джерелом прозапальних цитокінів, зокрема IL1 β , IL-6 та TNF- α , які впливають на рівень глюкози, метаболізм жирів і чутливість до інсуліну [142, 144, 161, 162, 163]. Було висловлено припущення, що вкритий виразками епітелій пародонтальної кишені є вхідними воротами для проникнення бактерій і медіаторів запалення в системний кровотік. Крім того, у крові хворих хронічним генералізованим пародонтитом виявлялися мікроорганізми – представники нормальної мікрофлори пародонтальної кишені [164, 165].

Таким чином, мікробіологічний дисбаланс при захворюваннях пародонту збільшує грам-негативне бактеріальне навантаження, що активізує запальні процеси, викликаючи, в кінцевому рахунку, резистентність до інсуліну [166, 167].

Згідно з дослідженнями С.М. Silva-Boghossian [168], консервативне лікування захворювань пародонта у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу навіть на тлі поганого метаболічного контролю дозволяє значно знизити обсіменіння порожнини рота основними пародонтопатогенами – *P. intermedia*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*, і *T. denticola*, хоча ефективність пародонтологічного лікування у цієї групи пацієнтів достовірно нижча, ніж у соматично здорових осіб.

Пародонтологічне лікування сприяє зниженню мікробного обсіменіння і купіруванню запального процесу та, як наслідок, підвищенню чутливості до

інсуліну та покращенню показників метаболічного контролю внаслідок зниження продукції прозапальних цитокінів [169, 170, 171]. Так, консервативне лікування захворювань пародонту, що передбачало місцеве застосування міноцикліну, сприяло достовірному зниженню концентрації циркулюючого TNF- α , який є антагоністом інсуліну [172-174].

Дослідження [175, 176, 177] показали достовірне зниження рівня С-реактивного білка і Е-селектина в плазмі крові у хворих на цукровий діабет через 4 тижні після проведеного пародонтологічного лікування.

За даними низки дослідників, кюретаж пародонтальних кишень дозволяє знизити рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) на 0,40 - 0,58% і більше (до 0,71%) при додатковому призначенні антибіотиків [178, 179, 180, 181].

Зменшення кількості глікозильованого гемоглобіну при цукровому діабеті досягається набагато швидше, якщо пародонтологічне лікування розпочато на ранніх етапах розвитку запалення в порожнині рота і, що особливо важливо, при прийнятті своєчасних заходів щодо профілактики запальних захворювань пародонту. Зниження рівня глікозильованого гемоглобіну всього на 1% у пацієнтів з цукровим діабетом дозволяє значно зменшити ризик розвитку діабетичних ускладнень [179, 178].

Таким чином, численні епідеміологічні дослідження доводять тісний взаємозв'язок між захворюваннями пародонту та цукровим діабетом. Сучасні уявлення про захворювання пародонту не тільки як про ускладнення, але і як про реальний чинник ризику розвитку системних захворювань, зокрема цукрового діабету, потребують ретельного перегляду підходів до терапії та профілактики стоматологічної патології.

1.3. Профілактика і лікування захворювань пародонта у хворих на цукровий діабет

Лікування захворювань пародонта у пацієнтів з цукровим діабетом представляє особливу складність для лікарів-стоматологів, що

обумовлено частими рецидивами запального процесу в пародонті, швидким прогресуванням захворювання, повільною регенерацією тканин після проведеного лікування і резистентністю до проведеної терапії у хворих зазначеної категорії [182, 183, 184]. Так, частка ускладнень після операційних втручань на тлі цукрового діабету 1 типу складає понад 52%, при цукровому діабеті 2 типу – 42%, тоді як у соматично здорових пацієнтів вона не перевищує 12% [185, 186, 187, 188].

Попередньо зазначалося, що при цукровому діабеті розвиваються метаболічні розлади, судинні порушення та імунологічні реакції, що погіршують перебіг багатьох супутніх захворювань, в тому числі і захворювань пародонту. Найчастіше лікування пародонтиту у пацієнтів з цукровим діабетом малоефективне, так як стоматологами застосовуються в основному стандартні методи, які не враховують специфіку локальних і системних змін як в порожнині рота, так і в організмі в цілому. Ендокринологи ж не дотримуються регулярності направлень пацієнтів на профілактичний огляд до стоматолога і не приділяють належну увагу правилам догляду за ротовою порожниною. В основному застосовуються консервативні місцеві методи терапії, оскільки хірургічне лікування у таких хворих пов'язане з ускладненнями, викликаними основним захворюванням, а отже, комплексне лікування утруднене [189]. Дослідження показали, що традиційна місцева протизапальна терапія сприяла достовірному зниженню рівня прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6 по відношенню до вихідних значень до лікування, а вміст протизапального ІЛ-4 наближався до контрольного [190]. Проте на тлі високого вмісту прозапальних цитокінів цей факт можна розцінювати як недостатній імунокоригуючий вплив традиційної терапії, тобто такої, яка не в повній мірі сприяла підтриманню оптимального співвідношення про- і протизапальних цитокінів. Лише під дією комплексної терапії, що передбачала призначення цукрознижувального препарату гліклазиду, який чинив регулюючий вплив на співвідношення вмісту про- і протизапальних цитокінів,

відмічалось швидше купірування запальних явищ у тканинах пародонта при ЦД порівняно з таким при проведенні місцевого протизапального лікування.

Тенденція тканин пародонту до гнійно-некротичних процесів і продуктивного запалення у хворих на цукровий діабет 1 типу, а також на тлі поганого глікемічного контролю обумовлює доцільність проведення специфічної імунокоригуючої та антибактеріальної терапії, застосування кровоспинних засобів [191, 192, 193, 198].

Для місцевої обробки пародонтальних кишень пропонувалося використовувати поліфеноли [195], а також біологічно активні речовини – біофлавоноїди (фітоадаптогени), які забезпечують синтез захисних білків і відновлюють слизову оболонку порожнини рота, сприяють сорбції та елімінації екотоксинів, підтримують мікробіоценоз, посилюють резистентність організму в цілому і активують систему неспецифічному захисту ротової порожнини [194].

З метою нормалізації вуглеводного обміну рекомендують застосовувати відвари трав (листя чорниці, квіток безсмертника, кореня кульбаби, кори крушини), вітамін В1, аскорбінову та нікотинову кислоти [196, 197].

Згідно сучасним методикам, терапія захворювань пародонту у хворих на цукровий діабет передбачає усунення впливу несприятливих місцевих факторів, інтенсивну локальну протизапальну та антимікробну терапію: рекомендується застосування найефективніших у клінічній пародонтології препаратів – 0,05-0,3% розчину хлоргексидину, 0,02% розчину декаметоксину, 1% розчину діоксидину, 1% водного розчину йодинолу, 0,25% розчину хлорофіліпту тощо, кюретаж пародонтальних кишень та деконтамінація поверхні коренів зубів, а також системне лікування засобами, що нормалізують колагено- та остеогенез: вітамін С, препарати фтору (2% розчин фториду натрію або фторлак), кератопластичні речовини [198]. Слід зазначити, що фтористі препарати не чинять вплив на мікроциркуляцію та не виявляють остеоіндуктивної активності, притаманної кальцій-фосфорним препаратам, зокрема, гідроксиапатиту.

У дослідженнях Е.А. Міхеєвої (2003) доведено ефективність препарату «Ксидифон» у комплексному лікуванні захворювань пародонту у хворих на цукровий діабет 2 типу. Встановлено, що даний препарат гальмує утворення зубного каменю, виявляє виражену протизапальну дію, нормалізує мікроциркуляцію в ураженому пародонті.

Для лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота та тканин пародонта широко застосовуються фітопрепарати, до складу яких входять наступні лікарські речовини: ромашка лікарська, нагідки лікарські, дуб звичайний, чистотіл великий, арніка гірська, евкаліпт кулястий, обліпиха крушиновидна, шавлія лікарська, звіробій звичайний, подорожник великий тощо [199]. У клінічних дослідженнях, проведених Т. Kerdar et al. (2019), вивчалася ефективність застосування ополіскувача для порожнини рота на основі водно-спиртового екстракту *Scrophularia striata*. За рахунок наявності у його складі таких біологічно активних речовин, як фенольні сполуки (галова кислота), а також флавоноїдів (кварцетину) препарат виявляє антибактеріальний, протизапальний, капіляростабілізуючий ефекти. Застосування цього засобу сприяло вираженому клінічному ефекту, а також відновленню параметрів місцевого імунітету і взаємозв'язків його компонентів, нормалізації складу мікрофлори порожнини рота [200]. Проте у пацієнтів з довготривалим пародонтитом на фоні цукрового діабету монотерапія фітопрепаратами не є ефективною і потребує комплексного і загального лікування організму [201, 202]

Ксеростомія є одним з найбільш ранніх і частих проявів цукрового діабету у порожнині рота [204]; при цьому у пацієнтів відзначається підвищена спрага і апетит, спостерігається катаральне запалення і сухість слизової порожнини рота, а також розвивається збільшення в'язкості слини, зниження активності лізоциму, α -амілази і пероксидази, у зв'язку з чим обґрунтованим є проведення лікувально-профілактичних заходів з застосуванням засобів системи «BioXtra», що містить ферменти, схожі за дією з ферментами слини [205]. Використання засобів системи «BioXtra» у складі лікувально-

профілактичної програми у пацієнтів з ксеростомією при цукровому діабеті дозволяє домогтися зниження кількості основних пародонтопатогенних видів бактерій, поліпшити стан гігієни, збільшити швидкість секреції змішаної слини та зменшити її в'язкість, підвищити активність α -амілази і пероксидази, знизити рН [206].

До складу місцевої антимікробної терапії у хворих на цукровий діабет включаються препарати хлоргексидину біглюконату, етонію, діоксидину, мірамістину, декасану, «Лісобакт», «Стоматидин», ксидофону, індометацину, метронідазолу, «Метрагіл-Дента», «Парагель». У зв'язку з тим, що пародонтопатогени є переважно представниками анаеробної мікрофлори, при місцевому лікуванні захворювань пародонта у хворих на цукровий діабет рекомендується використовувати продукуючі кисень антисептики: 1-3% розчин перекису водню, 0,25% розчин перманганату калію. Крім того, перекис водню виявляє стимулюючу дію на місцеву лейкоцитарну активність тканин і володіє вираженим кровоспинним ефектом [207, 208].

В складі комплексної терапії широко використовуються фізіотерапевтичні методи [209]. Високоєфективним при цукровому діабеті є проведення курсу гіпербаричної оксигенації [210] та застосування лазерної фотодинамічної терапії [211, 212, 2013].

У стоматологічній практиці використання лазера сприяє нормалізації мікроциркуляції, стимуляції обмінних процесів, розвитку протизапальної та знеболюючої активності. Внутрішньосудинне лазерне опромінення крові характеризується багатоплановим механізмом дії на організм: стимулює імунітет, підвищує газообмін і стійкість до гіпоксії, покращує утилізацію кисню в тканинах, нормалізує перекисне окислення ліпідів, покращує мікроциркуляцію, реологічні та антикоагуляційні властивості крові. Відбувається активація фібринолітичної системи, ослаблюється адгезивність тромбоцитів, зменшується їх спонтанна агрегація, знижується оптична щільність плазми, подовжується час рекальцифікації. Крім того, низькоінтенсивне лазерне випромінювання надає біостимулюючий ефект,

прискорює загоєння ран, зменшує біль і набряклість і практично не має протипоказань до його застосування [213, 214, 215].

Значна роль у складі комплексного лікування захворювань пародонту, особливо при їх агресивному перебігу, приділяється гігієні порожнини рота та підтримуючій терапії [216]. Так, за даними досліджень [217], пацієнти часто не мають достатньої мотивації до адекватного гігієнічного догляду за порожниною рота і відвідування лікаря, ефект від їх індивідуального навчання зберігається короткочасно: в основному – до 1,5, рідше – до 3 місяців. З урахуванням зазначеного, необхідний систематичний контроль гігієнічного стану порожнини рота, навчання правилам гігієни з повторенням інформації про способи і засоби її підтримання в ротовій порожнині та роз'ясненням важливості ретельного догляду за нею. Крім того, частим супутником захворювань пародонту, в тому числі на тлі цукрового діабету, є гіперестезія зубів. Больові відчуття при чищенні зубів змушують пацієнтів відмовлятися від даної процедури, що призводить до погіршення гігієни порожнини рота і поглиблення тяжкості патологічного процесу в пародонті. У зв'язку з цим обґрунтованим є призначення у хворих на цукровий діабет десенситивних зубних паст і ополіскувачів [218].

Мікроциркуляторні зміни, які відбуваються на тлі цукрового діабету, специфічно і суттєво впливають на розвиток і перебіг стоматологічних захворювань, що обґрунтовує необхідність введення в програму комплексної терапії корекції гемодинамічних порушень як компонента етіологічного лікування. Так, за даними досліджень, у 100% обстежених з цукровим діабетом було виявлено значні порушення мікроциркуляції у тканинах пародонту [219].

Призначення спеціалізованих зубних паст, у складі яких є мексидол у хворих з цукровим діабетом із запальними захворюваннями тканин пародонту сприяло достовірному поліпшенню його клінічного стану та мікроциркуляції. Супутній пероральний прийом таблетованого мексидолу супроводжувався зменшенням окисного стресу, сприяв нормалізації балансу

розподілу макро- і мікроелементів у біологічних середовищах шляхом зменшення перевантаження клітин кальцієм, відновленню дефіциту магнію, цинку, в ряді випадків – міді, виявляв цитопротективну дію, стимулював життєздатність клітин та підвищував їх стійкість до ушкодження, що підтверджувалося достовірним зменшення чутливості еритроцитів до фотогемолізу. Крім того, призначення таблетованого мексидолу супроводжувалося системними метаболічними ефектами і багатофакторною гомеостатичною корекцією, що було важливим фактором патогенетичного лікування запальних процесів у тканинах пародонту на тлі цукрового діабету [220, 221].

При цукровому діабеті патогенетичних змін зазнають гуморальні, клітинні та оксидативні ланки адаптивного імунітету. При цьому у хворих, що страждають на генералізований пародонтит, асоційований з діабетом 2 типу, відмічається максимальне зростання ліпідної та протеїнової пероксидації та антиоксидантних резервів у сироватці крові та ротовій рідині [222, 223]. Для регулювання змін оксидант-антиоксидантної системи запропоновано використання препаратів на основі тіазотної кислоти (тіотриазолін у вигляді мазі), фармакологічний ефект якого зумовлений мембраностабілізуючою, протиішемічною, антиоксидантною та імуномодулюючою дією, а також поліпшенням реологічних властивостей крові за рахунок активації фібринолітичної системи [224]. За даними авторів, після усунення місцевих подразників та антибактеріальної терапії пацієнтам призначали 2% мазь тіотриазоліну, а також в залежності від перебігу пародонтиту антиоксидантні препарати внутрішньо, що продемонструвало достатню клінічну ефективність.

Натепер увагу дослідників привертають все більше природних сполук, ефірних олій і рослинних екстрактів завдяки їх антиоксидантним властивостям. Карвакрол – це фенольний монотерпеноїд, що продукується різними травами, найвідомішою з яких є *Origanum vulgare*. Магнолол – традиційна поліфенольна сполука, виділена з кори стебла магнолії лікарської. За даними літератури, карвакрол і магнолол мають протизапальні,

антиоксидантні, антимікробні, антиостеокластичні та антидіабетичні властивості, тому їх використання може допомогти в розробці нових стратегій лікування пародонтиту, асоційованого з діабетом 2 типу [225].

I.C. Мащенко і співавт. (2019) пропонували використовувати імунотропні препарати – Т-активін і поліоксидоній – в комплексі з традиційною терапією захворювань пародонта у хворих з ускладненою формою цукрового діабету. Т-активін сприяє підвищенню активності Т-ланки імунітету, продукції імунорегуляторного ІЛ-2, синтезу захисного ІgА; поліоксидоній стимулює фагоцитарну здатність нейтрофілів, знижує гіперпродукцію прозапального ІЛ-1 [226].

У дослідженнях A. Cutando et al. (2014) показана ефективність аплікацій на ясна мелатоніну – синтетичного аналогу гормону епіфіза, препарату групи адаптогенів, що володіє імуностимулюючими та антиоксидантними властивостями. Застосування аплікацій 1% мазі мелатоніну курсом 20 днів у складі комплексної терапії захворювань пародонту у хворих на цукровий діабет сприяло достовірно більш вираженому зниженню значень пародонтального індексу і редукції глибини пародонтальних кишень у порівнянні з групою плацебо. Крім того, призначення даного препарату викликало зменшення активності лужної і кислої фосфатаз, вмісту остеопонтину та остеокальцину, які є маркерами деструкції тканин, в ясенній рідині [227]. Проте пізніше (2021) дослідження В. Konečná et al. не підтвердили ефективність його застосування, хоча і було наголошено, що негативний результат обмежений короткою тривалістю дослідження та обраним способом застосування, а також дозою мелатоніну [228].

Місцеве лікування захворювань пародонту у хворих на цукровий діабет проводиться на тлі цукрознижувальної терапії. Серед антидіабетичних засобів особливе місце займає таурин, який збільшує секрецію інсуліну, що стимулює утилізацію глюкози кардіоміоцитами, глікогенез, гліколіз і окиснення глюкози в печінці. Ці ефекти таурину можуть бути обумовлені його приєднанням до інсулінового рецептора. Таурин уповільнює перекисне окислення ліпідів,

значно знижує рівень холестерину в сироватці крові при порушенні дієти [229, 230].

Заслуговує уваги і розробка методики включення у комплексне лікування легкої і середньої тяжкості хронічного генералізованого пародонтиту у хворих на цукровий діабет цукрознижувального препарату на основі гліклазиду (діабетон). Експериментально доведено, що в процесі лікування препаратом відзначалося зменшення больових відчуттів в яснах, поліпшення трофіки тканин пародонту, нормалізація вуглеводного, білкового, мінерального та енергетичного обмінів в організмі. Гліклазид, беручи участь у вуглеводному обміні, покращує метаболічні процеси у тканинах пародонту, що перешкоджає розвитку запально-дистрофічних процесів. Клінічний ефект місцевої протизапальної терапії з його використанням був короточасним, тоді як із застосуванням діабетону тривав в 3-3,5 рази довше [231-233].

Рандомізовані сліпі дослідження D.F. Cruz et al. (2021) показали високу ефективність сумісного застосування метронідазолу та амоксициліну в доповнення до кюретажу пародонтальних кишень у хворих на цукровий діабет 2 типу у порівнянні з групою, у якій застосовували лише SRP. Продемонстровано, що в групі хворих, які отримували антибактеріальні препарати, результати підтримувалися краще протягом 5 років, ніж у тих, хто отримував лише SRP [237].

За даними К. Puri et al. (2013), введення в пародонтальні кишені пластинок з хлоргексидином (Periochip™) як доповнення до SRP продемонструвало багатообіцяючі результати порівняно з одним SRP. Здорова мікрофлора зберігалася протягом тривалішого періоду, також спостерігалася затримка репопуляції пародонтопатичними мікроорганізмами [234]. Пізніші дослідження також підтверджують його ефективність при лікуванні пародонтиту, в тому числі і у хворих, обтяжених цукровим діабетом [235, 236].

Висновок за розділом.

Таким чином, численні літературні дані доводять важливу роль лікування стоматологічної патології, у тому числі захворювань пародонту, в метаболічному контролі у хворих на цукровий діабет, а також обґрунтовують необхідність інтеграції стоматологічних заходів в комплексну програму лікування і профілактики ускладнень за даної ендокринної патології. Проте аналіз даних літератури виявив і ряд складнощів, зокрема, відсутність чітких схем і алгоритмів надання стоматологічної допомоги даній категорії хворих, які ґрунтуються на принципах доказової медицини і враховують вплив проведеної терапії на показники метаболічного контролю. Розробка і обґрунтування нових, більш раціональних методів комплексної терапії захворювань пародонта на тлі цукрового діабету сприятиме підвищенню ефективності лікувально-профілактичних заходів у даного контингенту хворих, які проводяться не тільки лікарями-стоматологами, але і фахівцями інших профілів.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконана за період з 2020 до 2023 року на базі кафедри хірургічної стоматології, імплантології та пародонтології Дніпропетровської медичної академії (завідувачка кафедрою – д. м. н. Н.Г. Ідашкіна). Лабораторні дослідження проведені на базі науково-дослідного інституту медико-біологічних проблем (НДІ МБП) (директор – д. м. н., професор Н. М. Онул)

Дослідження проводилися у 3 етапи (дизайн дослідження).

На першому етапі для поглибленого обстеження з урахуванням гендерної належності та віку відповідно критеріям відбору формувалися групи хворих, які страждають на генералізований пародонтит, асоційований з цукровим діабетом 2 типу. На другому етапі перед дентальною імплантацією проводилися розширені клініко-рентгенологічні та лабораторні дослідження і порівняльний міжгруповий аналіз отриманих результатів. На третьому етапі для оцінки ефективності розробленого лікувально-профілактичного комплексу з використанням остеогенону в комбінації з рекомбінантним морфогенетичним білком (rhBMP-2) виконано комплексне дослідження. Воно включало клінічну, параклінічну і лабораторну оцінку стану оточуючих дентальний імплантат тканин та базувалося на використанні додаткових методів дослідження, які відображали динамічні зміни рівнів щільності кістки альвеолярних відростків, базових маркерів кісткового метаболізму і молекул середньої маси.

Критерії включення: пацієнти віком від 35 до 50 років з верифікованим діагнозом «генералізований пародонтит» та цукровий діабет (компенсований і субкомпенсований за критеріями ВООЗ 1999 року) тривалістю не менше 5 років; розуміння та готовність до виконання всіх вказівок щодо діагностичних і лікувальних призначень; наявність письмової підтвердженої згоди на участь у дослідженні; відсутність на момент дослідження інших загальносоматичних

захворювань, що потребують лікування або впливають на стан кісткового метаболізму. У дослідження включалися пацієнти з дефектами зубних рядів, які потребують дентальної імплантації з метою подальшого протезування.

Критеріями виключення вважалися: захворювання ендокринної системи (гіперкортицизм, тиреотоксикоз, полігландулярні синдроми, гіпопітуїтаризм); захворювання органів травлення, що супроводжуються порушеннями всмоктування кальцію; хворі з нирковою недостатністю, які страждають декомпенсованою формою цукрового діабету; онкологічні захворювання; наявність аутоімунних та алергічних станів, а також інших факторів ризику розвитку вторинного остеопорозу.

Дослідження здійснювалось відповідно загальноприйнятим українським стандартам обстеження пацієнтів та згідно з принципами біоетики, викладеними в Гельсінській декларації WMA «Етичні принципи медичних досліджень із залученням людей» та «Універсальній декларації про біоетику та права людини» (UNESCO).

2.1. Клінічна характеристика сформованих для дослідження груп хворих

До дослідження залучено 166 пацієнти віком від 35 до 50 років (середній вік $42,5 \pm 2,34$ років), в т.ч. 99 (59,6%) жінок і 67 (40,4%) чоловіків.

Дві основні групи (96 пацієнтів) включали хворих на генералізований пародонтит, асоційований із цукровим діабетом 2 типу. До першої групи (56 осіб) залучені хворі швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом, до другої (40 пацієнтів) – хронічним генералізованим пародонтитом; співвідношення за статтю та віком в обох групах було порівняним.

До двох груп порівняння увійшли хворі на генералізований пародонтит без супутнього цукрового діабету II типу того ж віку, статі та в тому ж співвідношенні зазначених показників, що і в основних групах спостереження. Так, першу референтну групу (34 особи) склали пацієнти, які страждали на швидкопрогресуючий генералізований пародонтит без виражених клінічних і

рентгенологічних ознак остеопорозу альвеолярної кістки, другу (36 осіб) – хворі хронічним генералізованим пародонтитом на тлі цукрового діабету, що мали ознаки активного остеопорозу в кісткових структурах пародонту.

Верифікація діагнозу проводилась відповідно критеріям, викладеним у класифікації І.С. Мащенко (2003), Н.Ф. Данилевського і А.В. Борисенко (1999) та міжнародній класифікації МКБ-10. Тип цукрового діабету встановлювався за критеріями ВООЗ (1999) [273, 274, 275].

Контрольну групу склали 19 практично здорових осіб-волонтерів віком від 35 до 50 років (середній вік 41,5 року), т.ч. 6 (31,6%) чоловіків і 13 (68,4%) жінок, у яких була відсутня патологія зубів і пародонту.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих у групах дослідження за статтю та віком

Групи досліджуваних	Жінки (n=99)		Чоловіки (n=67)		Вік (M ± m)
	n	%	n	%	
1 основна група (n=56)	39	69,6	17	30,4	42,9± 3,1
2 основна група (n=40)	25	62,5	15	37,5	43,7±3,2
1 група порівняння (n=34)	19	55,9	15	44,1	42,4±3,0
2 група порівняння (n=36)	18	50	18	50	40,7±3,4
Контрольна група (n=19)	13	68,4	6	36,8	42,9±4,0

Як свідчать результати розподілу, наведені в табл. 2.1, в кожній з досліджуваних груп (крім II групи порівняння) переважали жінки, частка яких становила в середньому 59,6% загальної кількості пацієнтів.

Ступінь тяжкості патології тканин пародонта на час обстеження у хворих генералізованим пародонтитом, ускладненого цукровим діабетом, виявився статистично достовірно ($p < 0,05$) важчим, ніж у пацієнтів без супутньої ендокринної патології (рис. 2.1).

Розподіл хворих на генералізований пародонтит за ступенем тяжкості в групах представлений на рис. 2.1. Продемонстровано, що в цій категорії хворих найчастіше виявлявся 2 ступінь тяжкості захворювання. Статистично значимої відмінності зазначеного показника у хворих основної групи та групи порівняння не встановлено ($p > 0,05$).



Рис. 2.1. Розподіл хворих генералізованим пародонтитом в залежності від ступеня тяжкості захворювання (%)

Тривалість захворювання у хворих I групи найчастіше (76,8% епізодів) варіювала в діапазоні від 2 до 3 років, а у хворих II групи – від 4 до 5 років (45%); у I групі порівняння – від 4 до 5 років (64,7%), у II референтній групі – від 6 до 10 років (47,2%) (рис. 2.2).

Попередньо зазначалося, що натепер механізми і прояви патологічних змін у кістковій тканині альвеолярних відростків при цукровому діабеті з'ясовані недостатньо повно.



Рис. 2.2. Розподіл хворих на групи за тривалістю перебігу генералізованого пародонтиту (%)

Аналізом результатів дослідження, наведених на рис. 2.1 і рис. 2.2, продемонстровано, що швидкість деструктивного процесу в тканинах пародонту зумовлена особливостями перебігу генералізованого пародонтиту, а її зростання пов'язане з потенційним впливом цукрового діабету 2 типу (особливо у випадку його субкомпенсованого перебігу, як показано в подальшому).

Загальна клінічна характеристика хворих на цукровий діабет 2 типу представлена в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Клінічна характеристика хворих на цукровий діабет 2 типу

Групи обстежуваних	Перебіг хвороби		Ступінь компенсації ЦД 2 типу		HbA1c (%) (M ± m)
	легкий	середньої тяжкості	компенсований	субкомпенсований	
I основна група (n=56)	21 (37,5%)	35 (62,5%)	10 (17,9%)	46 (82,1%)	7,9 ± 1,2
II основна група (n=40)	18 (45%)	22 (55%)	11 (27,5%)	29 (72,5%)	8,0 ± 1,2

Як свідчать результати дослідження, наведені в табл. 2.2, клінічні показники цукрового діабету хворих I та II основних груп статистично значимих відмінностей не мали.

Середня тривалість захворювання на цукровий діабет у всіх спостережуваних хворих перевищувала 10 років.

Пацієнти дотримувалися рекомендованої дієти, а в якості засобу монотерапії отримували в основному діабетон (79,4%), рідше – метформін (20,6%).

У більшості обстежуваних I і II основної груп як супутня патологія з однаковою частотою виявлялася артеріальна гіпертензія 1-го (47,05% епізодів)

і 2-го ступеня (52,05% випадків). Вказівок на інші ускладнення в анамнезі не відзначалося.

2.2 Клінічні методи дослідження

У всіх хворих основних груп та груп порівняння, залучених до дослідження, проводилося розширене клінічне рентгенологічне лабораторне обстеження в день встановлення імплантату, а в подальшому – через 1 місяць та в окремі терміни (через 6, 12 місяців і більше) після проведеної дентальної імплантації.

При обстеженні тканин пародонту проводилися загальноприйняті клінічні дослідження, що включали збір скарг, анамнезу, визначення алергологічного статусу, візуальну та інструментальну оцінку стану тканин ясен (виразність кровоточивості, набрякості, гіперемії, наявності відчуття дискомфорту при жуванні). В ділянці кожного зуба виконували вимірювання глибини пародонтальної кишені і визначали рівень рецесії ясен [276, 277].

Стандартні схеми стоматологічного обстеження включали:

- оцінку стану наявних зубів і зубних рядів (стан пародонту, рухливість наявних зубів, вид прикусу, тип жування);
- візуальний та інструментальний (при необхідності) контроль гігієни;
- визначення конфігурації альвеолярних відростків щелеп шляхом пальпації;
- оцінку міжальвеолярної відстані в області відсутніх зубів;
- визначення відстані між зубами і альвеолярним відростком щелепи антагоніста, його достатності для установки протезної конструкції;
- виготовлення діагностичних моделей в оклюдаторі або їх цифрове сканування в положенні центральної оклюзії, дослідження міжальвеолярних співвідношень, розмірів альвеолярних відділів щелеп, міжальвеолярної відстані, типу прикусу.

Для підвищення об'єктивності визначення клінічного стану тканин пародонту проводили його оцінку з урахуванням клінічних індексів.

Індекс гігієни порожнини рота встановлювали за методикою Green V.C., J.K. Vermilion (1964) (спрощений індекс ОНІ-S, Oral Hygiene Indices Simplified) [278].

Для визначення величини індексу обстежували 6 зубів: 1.6, 1.1, 2.6, 3.1 (вестибулярні поверхні) та 3.6, 4.6 (язичні поверхні).

Для оцінки ступеня вираженості зубного нальоту використовували наступні коди та критерії:

- 0 балів: зубний наліт не виявлено;
- 1 бал: м'який зубний наліт, що покриває не більше 1/3 поверхні коронки зуба, або наявність будь-якої кількості кольорових відкладень (зелених, коричневих тощо);
- 2 бали: м'який зубний наліт, що покриває більше 1/3, але менше 2/3 поверхні зуба;
- 3 бали: м'який зубний наліт, що покриває більш 2/3 поверхні зуба.

Індекс визначали складанням кодів, отриманих при виявленні нальоту. Гігієнічний стан оцінювався як добрий при значенні індексу 0-0,1; середній – при 0,1-1,2; поганий – при 1,3 і більше.

Значення показників зубного нальоту: 0,0-0,6 бали – хороший; 0,7-1,8 балів – задовільний; 1,9-3,0 бали – поганий.

Виявлення над- і під'ясенного зубного каменю проводили за допомогою стоматологічного зонда із застосуванням в подальшому наступних кодів і критеріїв оцінки:

- 0 балів – зубний камінь не виявлений;
- 1 бал: над'ясенний зубний камінь покриває не більше 1/3 поверхні зуба;
- 2 бали: над'ясенний зубний камінь покриває більше 1/3, але менше 2/3 поверхні зуба, або наявні окремі відкладення під'ясенного каменю в пришийковій ділянці зуба;

– 3 бали: над'ясенний зубний камінь покриває більш 2/3 поверхні зуба, або наявні значні відкладення під'ясенного каменю навколо пришийкової ділянки зуба.

Розрахунок індексу проводили за формулою $\Pi = \Sigma_c/n$, де Σ_c – сума оцінок очищення досліджуваних зубів, n – кількість зубів, що беруть участь у тестуванні.

Гігієнічний стан порожнини рота оцінювали за наступними критеріями: 0,0-1,2 – хороший; 1,3-3,0 – задовільний; 3,1-6,0 – поганий. Середній показник 2,5-3,0 позиціонували як погана гігієна порожнини рота.

Для оцінки вираженості кровоточивості в області зубоясенного сосочка застосовували індекс інтенсивності та поширеності запалення в тканинах пародонта за ступенем кровоточивості (Н. Muhlemann, J. Cowell 1975) (SBI) [277, 278]:

– 1 ступінь: одинична точкова кровотеча з'являється не раніше ніж через 30 секунд після зондування;

– 2 ступінь: лінійно-точкова кровотеча по краю вершини, виникає через 30 секунд після зондування;

– 3 ступінь: помірна кровотеча з міжзубного сосочка (у вигляді трикутника), виникає через 30 секунд після зондування;

– 4 ступінь: профузна кровотеча, виникає безпосередньо після зондування.

Ступінь поширеності та інтенсивність запальної реакції в тканинах пародонту кількісно визначали з урахуванням папілярно-маргінально-альвеолярного індексу (РМА) по Е. Schour, J. Massler (1945) в модифікації С. Parma (1960). При цьому враховували наявність запалення в різних зонах ясен: в області міжзубних сосочків (Р), крайових (М) і альвеолярних (А) ясен [277, 278].

Оціночні критерії індексу РМА: 30% і менше – легкий ступінь запалення; 31-60% – запальна реакція середнього ступеня тяжкості; 61% та більше – важкий ступінь запалення.

Для визначення поширеності та вираженості запально-деструктивних змін в тканинах пародонту користувалися пародонтальним індексом (ПІ) за А. Russel (1956), який визначали після застосування проби Шиллера-Писарева, застосовуючи в якості барвника розчин Люголя. Стан тканин пародонту оцінювали за шкалою від 0 до 8 балів [278]:

- 0 балів: відсутні ознаки запалення, рентгенологічна картина без змін;
- 1 бал: легке запалення ясен, яке не повністю оточує зуб, рентгенологічна картина без змін;
- 2 бали: гінгівіт навколо шийки зуба, але зубоясеневі з'єднання не порушено, рентгенологічна картина без змін;
- 4 бали: пародонтальна кишень, на рентгенограмі – резорбція вершин міжальвеолярних перегородок;
- 6 балів: пародонтальна кишень, жувальна функція не порушена, зуб не зміщений, на рентгенограмі визначається резорбція кісткової тканини міжальвеолярної перегородки до $\frac{1}{2}$ довжини кореня;
- 8 балів: деструкція тканин пародонту із втратою жувальної функції, зуб рухомий, може бути зміщений, на рентгенограмі визначається резорбція кісткової тканини міжальвеолярної перегородки більше $\frac{1}{2}$ довжини кореня, кісткова кишень.

Розрахунок індексу проводили за формулою: $PI = \text{сума балів навколо всіх зубів, що досліджуються} / \text{кількість зубів, що досліджуються}$. Величина пародонтального індексу вказує на важкість захворювання пародонту.

Інтерпретація індексу:

- від 0 до 0,2 – норма;
- від 0,3 до 0,9 – початковий ступінь захворювання (гінгівіт);
- від 1,0 до 1,9 – легкий ступінь патології пародонту;
- від 2,0 до 4,9 – середній ступінь патології пародонту;
- від 5,0 до 8,0 – важкий ступінь патології пародонту.

Для визначення глибини пародонтальних кишень, наявності кровоточивості, рухливості зубів, рецесії ясен, наявності зубних відкладень

використовувалася система "FLORIDA PROBE". Комп'ютерна обробка результатів, отриманих з її використанням, візуалізувалася на екрані монітора у вигляді пародонтограмм (рис. 2.3).

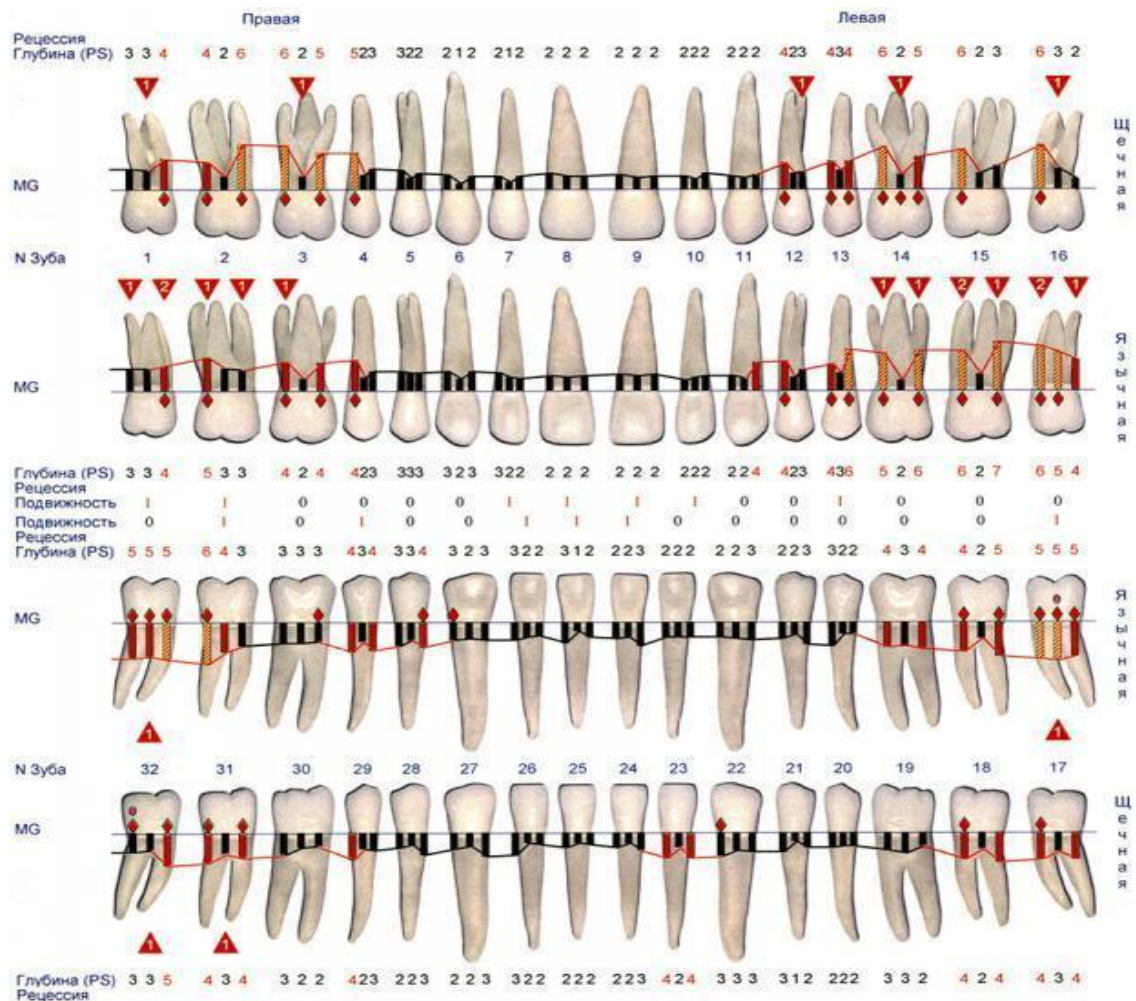


Рис. 2.3. Графічна пародонтальна карта

Найглибша кишеня на тій або іншій поверхні визначала тяжкість деструктивного процесу. Ортопантомографічне дослідження проводили з метою об'єктивного виявлення тяжкості деструктивних змін в альвеолярних кісткових структурах, визначення параметрів кісткової тканини, виявлення осередків остеопорозу та наявності осередків хронічної одонтогенної інфекції.

Ортопантомографія проводилася за стандартною методикою з використанням апарату Planmeca PRO ONE (Фінляндія). Дентальна об'ємна комп'ютерна томографія, яка дозволяє отримувати мультипланарні

реконструкції, вимірювати лінійні параметри частин лицьового черепа і щільності тканин в одиницях Хаунсфілда [279], виконувалась на апараті «Planmeca PRO MAX 3D» (Фінляндія).

Моделювання, обробка і аналіз комп'ютерної тривимірної реконструкції нижньої щелепи проводилися шляхом імпортування у програмне забезпечення Planmeca Romexis Viewer 5.1.0.R. У базовому інтерфейсі на панорамному форматі осью лінією виділялася досліджувана область, після чого проводився автоматичний об'ємний рендеринг у площинному форматі (аксіальна, коронарна, сагітальна проекції, 3D вікно) (рис. 2.4, 2.5, 2.6).

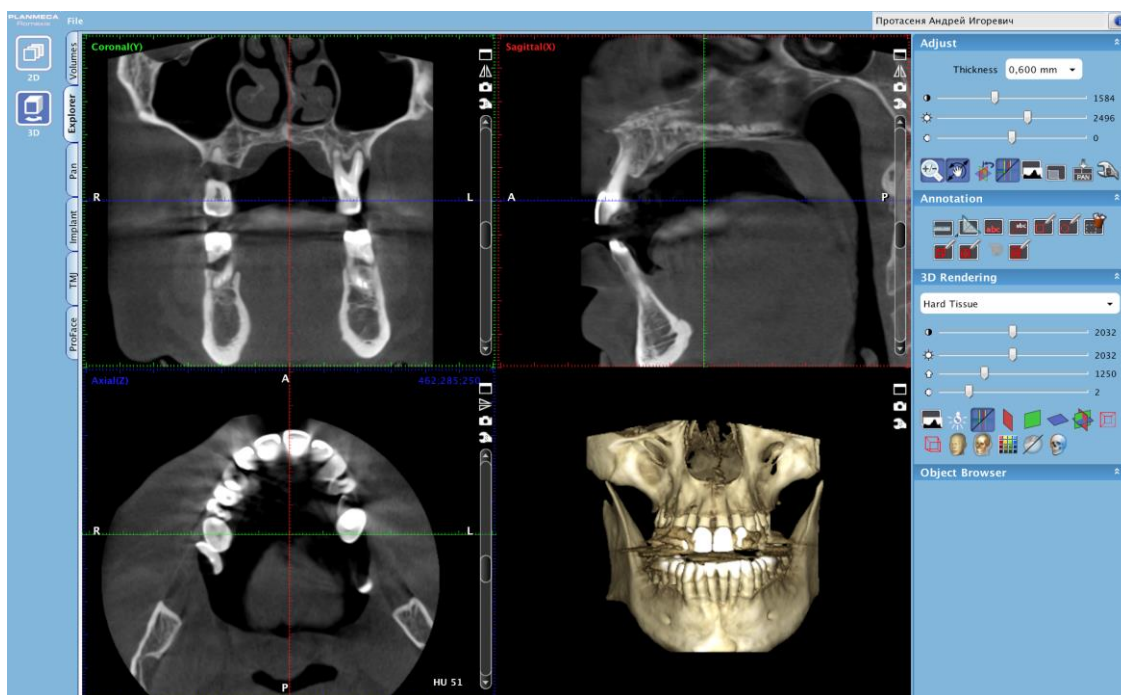


Рис. 2.4. Вікно програми-переглядача Planmeca Romexis. Проекції: а – коронарна, б – аксіальна, в – сагітальна, г – крос-секційне 3D вікно.

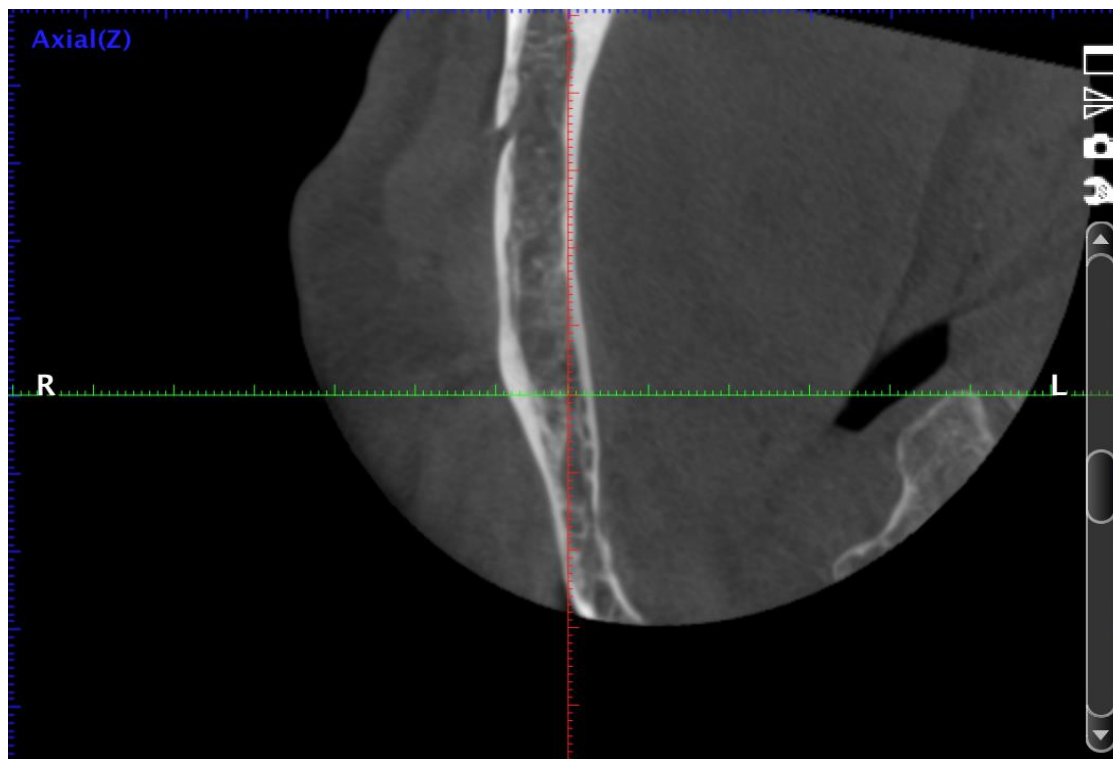


Рис. 2.5. А – аксіальна проекція з напрямними лініями і рамкою вибору товщини зрізу зони

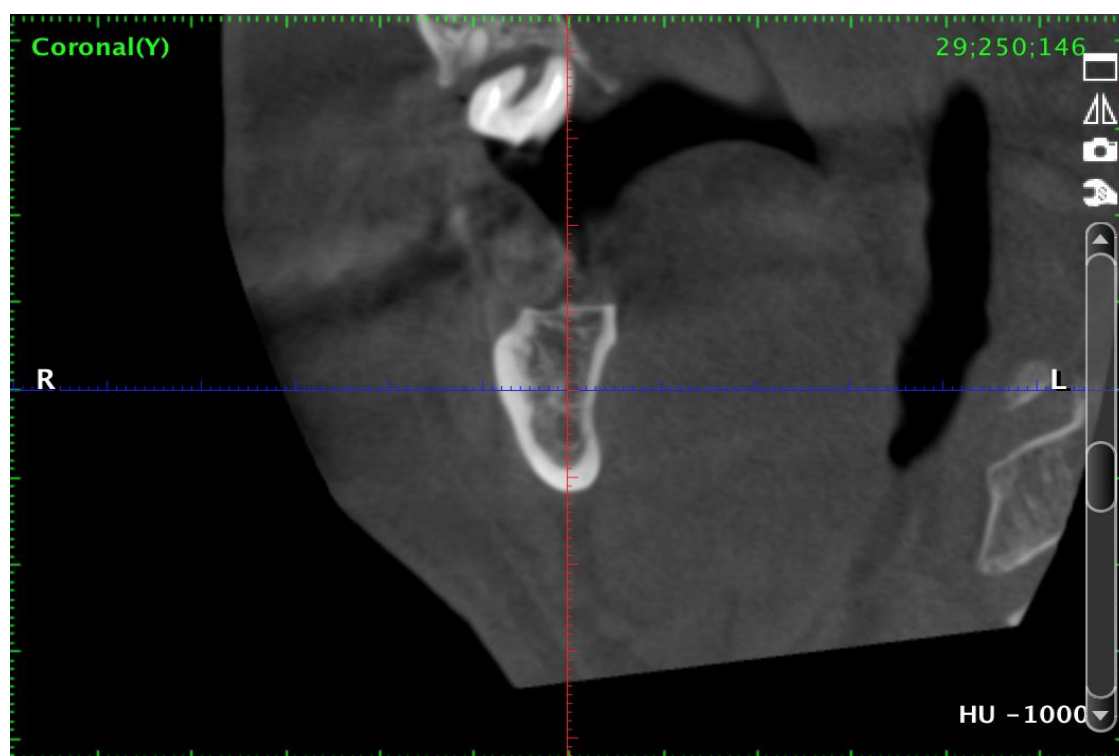


Рис. 2.6. Отримана коронарна 3D крос-секція досліджуваної області

Функція вибору товщини виділеного шару дозволяла сегментувати зону інтересу із загального об'єму, оцінити кількісні характеристики кісткової тканини, а в крос-секційному вікні – деталізувати мікроархітектоніку з оцінкою стану губчатої та кортикальної кістки.

2.3 Лабораторні методи дослідження

Лабораторні дослідження проводились на базі стоматологічного відділення медичного центру Дніпровського державного медичного університету та на базі клініко-діагностичної лабораторії «Лікувально-діагностичний центр ТОВ «Аптеки медичної академії», які атестовані для проведення вимірювань у сфері поширення метрологічного нагляду (свідоцтво про атестацію ПЧ 07-0/1781-2015, чинне від 07.09.2015 до 07.09.2020, м. Дніпро).

Лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, визначення вмісту клінічних маркерів кісткоутворення і кісткової резорбції. В якості біохімічних маркерів кісткоутворення (індикаторів активності остеобластів) досліджували активність ізоферменту кісткової фракції лужної фосфатази ВАР та остеокальцину в сироватці крові [266, 267, 268].

Для оцінки стану процесів резорбції кісткової тканини визначали рівні тартрат-резистентної кислої фосфатази і С-кінцевих тілопептидів колагену I типу (β - СТх) (β -Cl- β -Cross Laps).

Для дослідження N-остеокальцину (N-OK - BGLAP), так званого кісткового глютамінового білка – BGP, був використаний імунохемілюмінесцентний аналіз (ІХЛІА) з використанням імунохімічного електрохемілюмінесцентного автоматичного аналізатора COBAS e 411 (Roche Diagnostics GmbH). Референтні значення для обох тестів 3,1 - 13,7 нг/мл; для проведення одного тесту використовується 25 мкл обробленої гепарином плазми крові. Забір сироватки повинен проводитися з використанням

стандартних пробірок для зразків або за допомогою пробірок з наповнювачами-антикоагулянтами Лі-гепарином чи КЗ ЕДТА.

Визначення маркерів кісткового метаболізму проводили методом твердофазного ізоферментного аналізу з використанням набору реагентів «Metre Bar ELA kit» фірми Quidel Corporation, CrossLaps Elisa або Nordic Bioscience Diagnostic A/S згідно інструкціям.

Моноклональні антитіла до ізоферменту кісткової фракції лужної фосфатази (ВАР), сорбовані у клітинках планшета, захоплюють антитіла зі зразка. Ферментативна активність кісткової лужної фосфатази детектується в субстратній реакції з паранітрофенілфосфатом (pNpp). Реагенти, що входять в склад набору: таблетка субстрату, стандарти ВАР А-Е, контроль (низький/високий), робочий буфер, субстратний розчин, стоп-розчин, концентрат промивного буфера 10-кратний. Зразки крові отримували шляхом стандартної венепункції.

Концентрацію маркера кісткової резорбції С-кінцевих тілопептидів (β - СТх - β -crosslaps) виявляли методом імуноферментного аналізу за допомогою комерційної тест-системи Serrum CrossLaps™. Тест-система Serrum CrossLaps™ ELISA ґрунтується на використанні двох високоспецифічних моноклональних антитіл до амінокислотної послідовності ЕКАНД- β -GGR, де залишок аспарагінової кислоти β -ізомерований. Для отримання специфічного сигналу в системі Serrum CrossLaps™ ELISA два ланцюги повинні бути перехресно пов'язані. Стандарти, контроль і зразки вносили у відповідні комірки, вкриті стрептавидином, після чого використовували суміш біотинільованих антитіл і антитіл, кон'югованих з пероксидазою. Інкубацію плашок проводили при кімнатній температурі, потім клітинки промивали і додавали субстрат для зупинки реакції, вимірювали оптичні щільності в клітинках.

Метод визначення маркера активності резорбції кісткової тканини тартрат-резистентної кислої фосфатази (ТРКФ - TRACP) полягає в

наступному: лунки мікропланшету, що входить в набір, покриті анти-TRACP моноклональними антитілами, стандарти контролю та зразки вносяться в лунки мікропланшету, потім у лунки вносять релізінг-реагент; відбувається дисоціація активної ТРКФ.

2.4. Алгоритм проведення хірургічного етапу дентальної імплантації

До установки дентальних імплантатів приступали після попередньої підготовки хворих до хірургічних втручань, яка включала санацію порожнини рота, проведення професійних гігієнічних і лікувальних заходів, спрямованих на усунення активності запальних явищ у ротовій порожнині. Дентальну імплантацію виконували за умови відсутності інфекційно-запального процесу в тканинах пародонту або значного зниження його ефективності за критеріями основних ясеневих та пародонтальних індексів.

Дентальну імплантацію у всіх групах хворих проводили за єдиним стандартним протоколом, рекомендованим фірмою-виробником дентальних імплантатів INNO Cowellmedi INC після обробки порожнини рота антисептичним розчином (ротіві ванночки 0,02% розчином хлоргексидину біглюконату протягом 15 секунд або ополіскувачем «гексидин»).

Провідникову та інфільтраційну анестезію виконували 4% розчином убістезину (Ubistezin forte 3M ESPE).

В залежності від клінічної ситуації проводився розріз слизової оболонки по вершині альвеолярного гребеня верхньої або нижньої щелепи, відшаровувався слизово-окісний фрагмент, що дозволяло візуалізувати область втручання. За допомогою фізіодиспенсера, кутового понижуючого наконечника і пілотних свердел формували лунки, в які встановлювали дентальний імплантат з гвинтом-заглушкою або формувачем ясен. Фрагмент укладали на місце і фіксували вузловими швами. Негайного навантаження на встановлений дентальний імплантат не здійснювали, формувач ясен встановлювали або одразу, або через 3-6 місяців після операції.

Використовувалася імплантаційна система INNO Cowellmedi INC. Враховувалась простота її хірургічного протоколу, єдина ортопедична платформа незалежно від діаметра імплантату, надійне герметичне з'єднання і значне зменшення навантаження на кісткову тканину в пришийковій області.

На етапі остеointegraції для стимуляції остеогенезу використовувалися остеоіндуктивні препарати – осейн-гідроксиапатитний комплекс (остеогенон) та рекомбінантний морфогенетичний білок BMP-2 (rhBMP-2). При цьому в протокол дентальної імплантації хворих I основної групи додатково включали як остеогенон, так і BMP-2; II основної, а також обох груп порівняння – тільки остеогенон. Перед проведенням дентальної імплантації виконувалася антибіотикопрофілактика: за годину до оперативного втручання призначалося крапельне введення амоксилаву в дозі 875/125мг на 100 мл ізотонічного розчину.

Після оперативного втручання в обов'язковому порядку проводився рентгенологічний контроль розташування імплантатів в альвеолярній кістці.

При встановленні формувачів ясенної манжети (ФЯМ) на раніше вмонтовані дентальні імплантати через 10 днів враховували стан ясенних тканин та оцінювали стан тканин, оточуючих дентальні імплантати.

2.5. Методи статистичної обробки отриманих результатів

Математична обробка даних проводилася на персональному комп'ютері з використанням пакета прикладних програм Microsoft Excel 2010 (ліцензійний номер 02260-018-0000106-48794) і Statistica 6.1 (серійний номер AGAR909E415822FA) [280, 281]. Для оцінки рівня достовірності відмінностей отриманих результатів застосовувався точний двосторонній метод Ст'юдента-Фішера; рівень довіри щонайменше 95 є загальновизнаним для біологічних і медичних досліджень, тому відмінності порівнюваних показників приймалися за достовірні при досягненні рівня значущості $p < 0,05$ [282]. Кількісні дані представлялися як середнє значення показника (M) і середнє квадратичне відхилення (m). Якісні дані наведені у відсотках.

Нормальність розподілу визначали за методом Шапіро-Уїлка. При порівнянні середніх величин при нормальному розподілі розраховувався t-критерій Стьюдента. Для порівняння медіан у разі ненормального розподілу використовували U-критерій Манн-Уїтні. Відмінності в дихотомічних величинах оцінювали за допомогою критерію χ -квадрат Пірсона. Для встановлення та оцінки тісноти зв'язку між двома рядами кількісних показників, що зіставлялися, застосовано коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (ρ Спірмена). Відмінності показників вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ ТА ЛАБОРАТОРНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ ПАЦІЄНТІВ ІЗ РІЗНИМИ ФОРМАМИ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДИНТИТУ

3.1 Загальна характеристика клінічного стану тканин пародонту хворих

Клінічне обстеження включало збір скарг, анамнестичних даних, визначення об'єктивного стану тканин пародонту з урахуванням гігієнічних та пародонтальних індексів. При встановленні інформаційної значущості окремих клінічних ознак, які характеризують хронічний генералізований та швидкопрогресуючий генералізований пародонтит, асоційовані з цукровим діабетом 2 типу, було доведено, що найважливішими спільними симптомами зазначених захворювань є кровоточивість, рухомість зубів і рецесія ясенних тканин. Результати збору анамнезу не завжди носили достовірний характер і в основному мали допоміжне значення, оскільки як при хронічному генералізованому пародонтиті, так і швидкопрогресуючому перебігу цього захворювання клінічні прояви патологічного процесу в пародонті мають низький рівень показників диференційованої діагностичної чутливості.

Крім того, цукровий діабет, ускладнений остеопатологією, нівелює терміни втрати кісткових структур пародонту. Вважається, що при поєднанні патологій згадані терміни мають тенденцію до скорочення як у хворих з хронічним, так і з швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом.

В результаті проведених досліджень було встановлено, що первинна клінічна картина у хворих хронічним генералізованим пародонтитом характеризувалася домінуючими суб'єктивними скаргами на кровоточивість ясен, рухомість зубів і рецесію ясенних тканин (оголення коренів зубів) – такі клінічні ознаки спостерігалися в 100% випадків. Об'єктивно у всіх досліджуваних у тканинах пародонту реєструвалася слабо виражена запальна

реакція: локальна гіперемія ясен без їх набряку і вираженої болісності, відсутність ексудації з пародонтальних кишень.

У осіб зі швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом на перший план виступали скарги на істотне почервоніння слизової оболонки, дифузну кровоточивість і виражене запалення ясен, болісність при прийомі твердої їжі, виділення серозно-гнійного ексудату з пародонтальних кишень, порушення статичності зубів. При об'єктивному аналізі обстежуваних першої групи заслуговували уваги наростання частоти та інтенсивності ознак, характерних для активного запально-деструктивного процесу, поширення вираженої гіперемії і набрякості за межі маргінальної частини ясен (83,8%), наявність виділень з пародонтальних кишень (79,4%). Локалізація інтенсивного запального процесу в межах маргінальної частини ясен зареєстрована у 16,2% епізодів.

Таким чином, проведені дослідження показали, що по сукупності клінічних ознак вихідні прояви швидкопрогресуючого генералізованого пародонтиту у хворих основних груп та груп порівняння відмінностей не мали. Важливо зазначити, що ідентичність клінічної картини захворювань хворих основних та груп порівняння документувалася та використовувалася при подальшому вивченні вихідних показників ясенних та пародонтальних індексів.

Результати індексної оцінки стану гігієни у обстежених нами пацієнтів свідчили про те, що статистично значимих відмінностей показників ОНІ-S у хворих основних та референтних груп виявлено не було. Згідно отриманим даним, превалювали задовільний та поганий рівень гігієни порожнини рота. Середні показники ОНІ-S представлені в табл. 3.1.

При первинному дослідженні індекс РМА у хворих I основної і I групи порівняння склали в середньому $82,6 \pm 2,2$ % і $81,9 \pm 2,2$ %, що вказувало на наявність у ясенній тканині вираженої і поширеної запальної реакції. Напроти, у пацієнтів II основної групи та II групи порівняння цей показник був меншим вдвічі ($40,5 \pm 3,3$ % і $29,0 \pm 3,4$ % відповідно), що підтверджувало наявність у

тканині ясен помірних запальних явищ. При цьому достовірних відмінностей зазначених показників в досліджуваних групах виявлено не було ($p>0,05$).

Таблиця 3.1

**Основні параклінічні показники стану тканин пародонта у пацієнтів
основної та груп порівняння**

Показники пародонтальних і ясенних індексів	Групи обстежуваних			
	I основна група (n=56)	II основна група (n=40)	I група порівняння (n=34)	II група порівняння (n=36)
Індекс гігієни ОНІ-S, бали	3,2 ± 0,2	3,18 ± 0,2	2,98 ± 0,3	2,96 ± 0,3
Індекс кровоточивості SBI, бали	2,74 ± 0,1	2,29 ± 0,2	2,68 ± 0,1	1,13 ± 0,2
Індекс РМА, %	82,6 ± 2,2	40,5 ± 3,3	81,9 ± 2,2	29,0 ± 3,4
Пародонтальний індекс РІ, бали	6,31 ± 0,5	5,87 ± 0,6	6,22 ± 0,5	5,37 ± 0,6
Глибина пародонтальних кишень, мм	6,02 ± 0,5	5,94 ± 0,6	5,84 ± 0,3	5,7 ± 0,6

Індекс кровоточивості (SBI) при первинному обстеженні у пацієнтів I основної і I групи порівняння, які страждали швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом, склав у середньому $2,74 \pm 0,1$ і $2,68 \pm 0,1$ балів відповідно ($p>0,05$), що вказувало на максимальний (3-ій) ступінь виразності кровоточивості. Максимально висока кровоточивість ясенних тканин свідчила про важкий ступінь запалення у хворих, що страждають швидкопрогресуючим пародонтитом, асоційованим цукровим діабетом 2 типу.

У пацієнтів другої основної та референтної групи, що страждали на хронічний генералізований пародонтит на тлі цукрового діабету 2 типу, величина індексів кровоточивості при первинному дослідженні склала $2,29 \pm 0,2$ і $1,13 \pm 0,2$ балів відповідно, що відповідало 2-му ступеню; такі значення індексу SBI характерні для помірно вираженої запальної реакції в ясенній тканині.

Як показали отримані нами результати аналізу пародонтального індексу (PI), при первинному дослідженні його показники були приблизно однаковими у хворих всіх груп і не мали достовірних відмінностей: в I основній групі величина зазначеного показника склала $6,31 \pm 0,5$; у II основній – $5,87 \pm 0,6$; у I групі порівняння – $6,22 \pm 0,5$; у II референтній групі – $5,37 \pm 0,6$. Отримані дані дозволили об'єктивно оцінити ступінь тяжкості і поширеність запально-деструктивного процесу в аналізованих групах, яка виявилася порівняною.

За даними Florida probe, глибина пародонтальних кишень від 5 до 7 мм зустрічалася в 69,3% хворих генералізованим пародонтитом, асоційованим з цукровим діабетом, а від 3 до 5 мм – у 21,7 % випадках. При цьому середня величина глибини пародонтальних кишень у хворих різних груп була порівняною: у I основній групі значення зазначеного показника становило $6,02 \pm 0,2$ мм; у II групі – $5,94 \pm 0,2$ мм; у I групі порівняння – $5,84 \pm 0,3$ мм, в II референтній групі – $5,7 \pm 0,3$ мм. Відсутність достовірної різниці ($p > 0,05$) вказувала на однакову поширеність і ступінь запально-деструктивних змін в тканинах пародонту у всіх групах спостереження.

Висока інформативність і об'єктивність стану тканин пародонту досягається при використанні методу Florida Probe та інтеграції індивідуальних карт досліджуваних хворих цієї системи (рис. 3.1).

Таким чином, за результатами оцінки вихідних клінічних характеристик хворих I основної групи та I групи порівняння, а також II основної та II референтної групи статистично значимих відмінностей не виявлено.

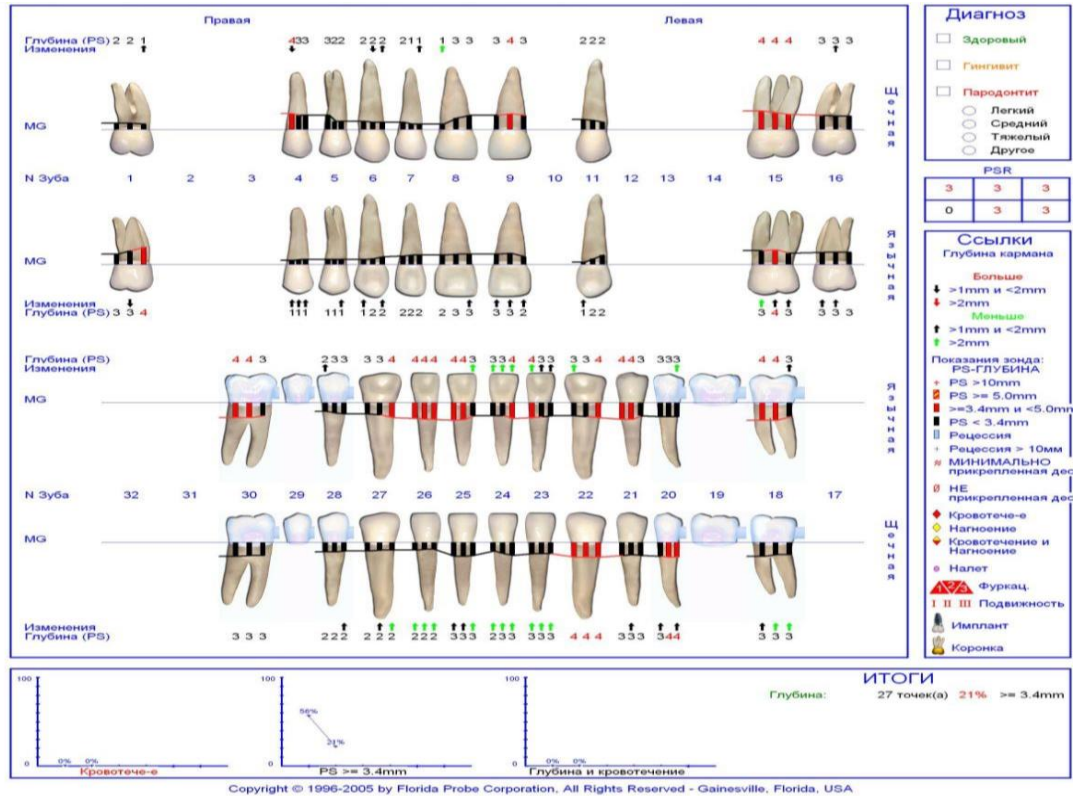


Рис. 3.1. Комп'ютерна карта первинного обстеження пацієнта С., 43 років, історія хвороби №20200219 від 04.07.2020

Основні параклінічні показники стану тканин пародонта у пацієнтів з генералізованим пародонтитом і цукровим діабетом 2 типу, відібраних для подальших рентгенологічних і лабораторних досліджень, у всіх аналізованих групах виявилися порівняними.

3.2. Особливості рентгенологічної картини стану тканин при пародонтиті

Клінічну діагностику тяжкості та розповсюженості деструктивного процесу в тканинах пародонту при хронічному генералізованому пародонтиті і швидкопрогресуючому перебігу зазначеної патології доповнили результати рентгенологічного дослідження, наведені в чинному підрозділі.

На ортопантомограмі у хворих II основної групи, які страждають на хронічний генералізований пародонтит на тлі цукрового діабету 2 типу, виявлено зниження висоти міжальвеолярних перегородок в основному від $\frac{1}{3}$

до $\frac{2}{3}$ початкових значень. Кортикальний шар кістки в області верхівок міжальвеолярних перегородок був розмитий, нерівний і чітко не простежувався; відзначено розширення періодонтальної щілини і кістково-мозкових просторів трабекулярної кістки, нерідко (у 24,2% епізодів) виявлялися осередки остеопорозу, реєструвався переважно горизонтальний тип резорбції кісткової тканини (рис. 3.2)

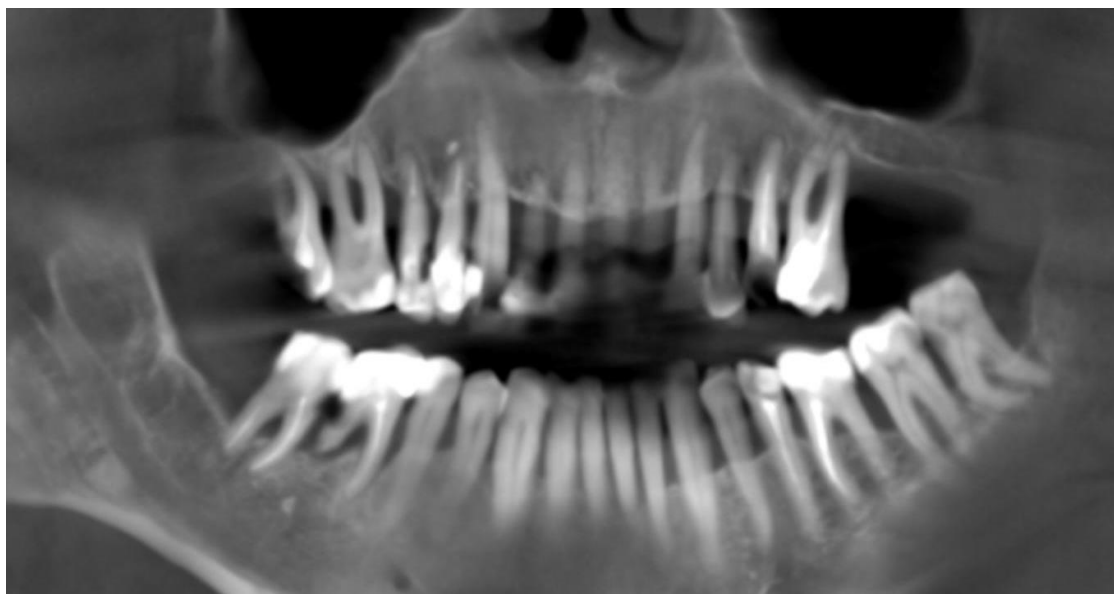


Рис. 3.2. Панорамний зріз з КПКТ, пацієнт П. 45 років. Історія хвороби №202002108. Хронічний генералізований пародонтит на тлі діабетичної остеопенії

На ортопантограмі хворих I основної та I групи порівняння реєструвалася аналогічна втрата кісткових тканин пародонту, що і в попередніх групах пацієнтів (в середньому від $\frac{1}{3}$ до $\frac{2}{3}$ початкових значень), деструктивні зміни кортикального шару в бічних і фронтальних відділах щелеп. Спостерігалось розширення кістково-мозкових просторів і наявність активного остеопорозу в кісткових структурах міжзубних альвеолярних перегородок (у 77,4% випадків). Відзначено переважно змішаний (горизонтальний і вертикальний) тип резорбції (рис. 3.3).

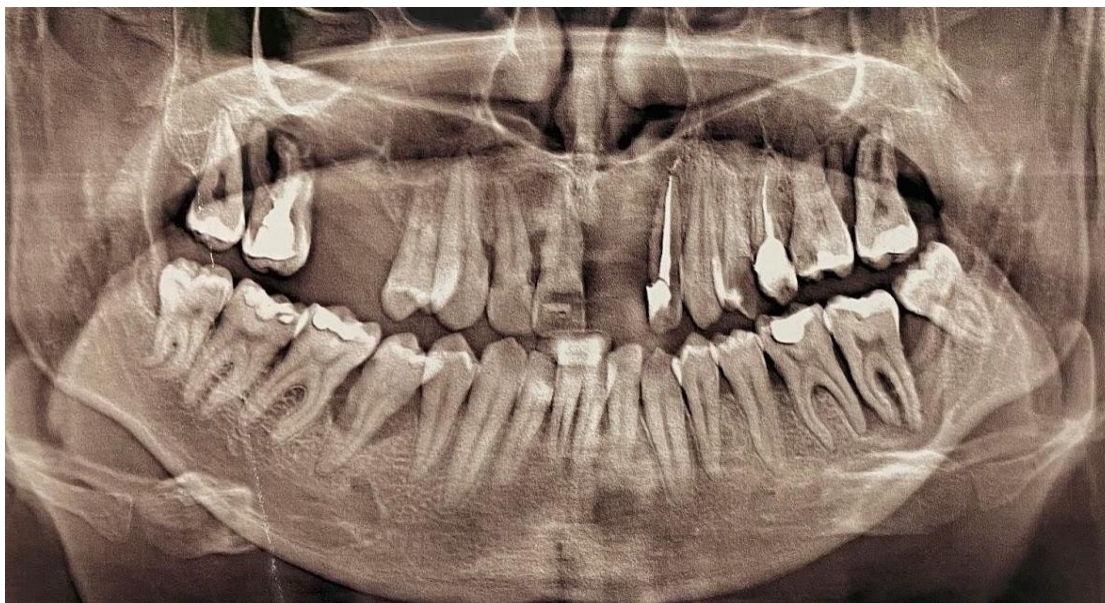


Рис. 3.3. Ортопантомограма пацієнта А. 45 років. Історія хвороби №20200210. Швидкопрогресуючий генералізований пародонтит на тлі діабетичної остеопенії

На дентальній об'ємній комп'ютерній томографії спостерігалось аналогічне дентальній ортопантомограмі зниження крайових відділів альвеолярних відростків щелеп на $\frac{1}{2}$ - $\frac{2}{3}$ довжини коренів зубів, руйнування кортикальної пластинки в бічних відділах верхньої та нижньої щелеп. Проте, як свідчать результати наших досліджень, КПКТ перевершує попередній метод за критеріями діагностичної ефективності, оскільки конусно-променева комп'ютерна діагностика дозволяє визначити не тільки глибину деструктивних змін у кісткових структурах, але й характеризує міцність досліджуваних кісткових тканин. До того ж, дентальна об'ємна комп'ютерна томографія дозволяє отримати пошарову візуалізацію кісткових структур щелепно-лицевої ділянки. Можливість вивчення альвеолярних відростків з оральної і вестибулярної поверхонь зубів в сагітальній проекції для передньої групи зубів, фронтальної проекції для молярів і премолярів або отримання довільного перерізу зони інтересу дентальної об'ємної комп'ютерної томографії допомагає визначити найбільш прийнятні ділянки кісткової тканини для встановлення імплантатів.

Після виконання дентальної об'ємної комп'ютерної томографії у хворих II групи порівняння, які страждають хронічним генералізованим пародонтитом без діабетичної остеопатії, зміни локальної щільності кісткової тканини було встановлено в 16,19% випадків. Напроти, у хворих I та II основної групи з діагностованою діабетичної остеопенією зниження щільності кісткової тканини виявлено у 100% досліджених. З урахуванням запропонованого Хаунсфілдом критерієм (HU), у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі діабетичної остеопатії остеопороз міжзубних кісткових тканин і фракційна резорбція були діагностовані у всіх пацієнтів.

Результати проведеного дентального об'ємного комп'ютерного томографічного дослідження, спрямованого на виявлення зниження щільності кісткової тканини альвеолярної кістки у хворих різних груп спостереження представлені в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Показники індексу Хаунсфілда (HU, од.) у пацієнтів основної групи та групи порівняння

Показники щільності кісткової тканини	Групи обстежуваних				
	I основна група (n=56)	II основна група (n=40)	I група порівняння (n=34)	II група порівняння (n=36)	Контрольна група (n=19)
Індекс Хаунсфілда (в од. HU)	547,3 ± 10,8*	616,2 ± 15,2*	698,4 ± 15,6***	783,2 ± 14,2***	1032,6 ± 17,3

Примітки: * - $p < 0,05$ - достовірність відмінностей з даними контрольної групи
 ** - $p < 0,05$ - достовірність відмінностей з даними основної групи.

Як свідчать результати, представлені в табл. 3.2, максимальне статистично значиме зниження мінеральної щільності кісткових структур альвеолярних відростків виявлено у хворих із швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом, що протікає на тлі діабетичної остеопатії (I

основна група). Дещо менший, проте також статистично значимий ступінь змін щільності кісткової тканини реєструвався у хворих з хронічним генералізованим пародонтитом, що протікає на тлі діабетичної остеопатії (II основна група), що також свідчило про розвиток у аналізованих активного перебігу остеопорозу в кісткових структурах пародонту.

3.3. Стан показників кісткового метаболізму у хворих з різними варіантами перебігу генералізованого пародонтиту на тлі цукрового діабету 2 типу

Для оцінки процесів кісткоутворення і резорбції кісткової тканини у хворих генералізованим пародонтитом, обтяженим діабетичною остеопатією і без такої, досліджували рівні кісткового ізоферменту лужної фосфатази (ВАР) та остеокальцину (ОКЦ), які визначали як індикатор активності остеобластів, що відображають процеси кісткоутворення, а також тартрат-резистентної кислоти фосфатази (ТРКФ) та С-кінцевих тілопептидів колагену I типу (β -CL), що експресуються остеокластами і визначають процес резорбції кісткової тканини.

Порівняльний аналіз змін з боку зазначених маркерів кісткового ремоделювання в основних групах і групах порівняння в зіставленні з даними контрольної групи був спрямований на виявлення особливостей кісткового метаболізму у хворих з різними формами генералізованого пародонтиту на тлі діабетичної остеопатії і без згаданого ускладнення.

Виражені відхилення в концентрації кісткового ізоферменту лужної фосфатази в сироватці крові виявлено у хворих генералізованим пародонтитом з діабетичною остеопатією. Рівні вмісту ВАР були особливо низькими (більше ніж у 2 рази) у хворих швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом з фоновою патологією (I основна група). При цьому зазначено найменше зниження даного показника у хворих з хронічним генералізованим пародонтитом, не ускладненим діабетичною остеопатією (табл. 3.3).

Відповідно отриманим нами результатам лабораторних досліджень, концентрація кісткового ізоферменту лужної фосфатази (ВАР) була знижена практично в 2,5 рази у хворих I основної групи і в 1,8 рази – у пацієнтів I референтної групи у порівнянні з аналогічним показником здорових добровольців (контрольна група), що відображає низький рівень активності остеогенезу в зазначених групах спостережень.

Таблиця 3.3

Показники маркерів кісткового метаболізму у хворих різних груп спостереження (M ± m)

Показники маркерів кісткового ремоделювання	Групи обстежуваних				
	Контрольна група (n=19)	I основна група (n=56)	I група порівняння (n=34)	II основна група (n=40)	II група порівняння (n=36)
ТРКФ (Од/л)	3,7±0,3	8,7±0,3*	5,9±0,2**	6,8±0,2**	4,7±0,2*
β-CL(нг/мл)	1,16±0,6	5,87±0,2*	3,3±0,2**	4,8±0,2**	2,1±0,2**
ВАР (Од/л)	36,9±0,9	14,7±1,2*	20,4±0,3**	19,7±0,4**	29,4±0,9**
ОКЦ (мг/мл)	19,5±0,4	10,2±0,3*	13,4±0,6**	12,8±0,3**	16,6±0,6**

*Примітки: * p < 0,05 - достовірність відмінностей з даними контрольної групи
 ** p < 0,05 - достовірність відмінностей з даними груп з діабетичною остеопатією - I основна група.*

Рівень ТРКФ у хворих хронічним генералізованим пародонтитом без соматичної патології (цукрового діабету) знаходився у межах фізіологічної норми та перевищував аналогічний показник контрольної групи лише в 1,27 рази, що вказувало на неістотне ослаблення остеосинтезу у хворих хронічним генералізованим пародонтитом, перебіг якого не був ускладнений системним остеопорозом.

Відзначено низький вміст остеокальцину в сироватці крові у хворих швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом на тлі діабетичної

остеопатії (в середньому $10,2 \pm 0,3$ мг/мл), а також при хронічному перебігу генералізованого пародонтиту у хворих з цукровим діабетом та аналогічною кістковою патологією (в середньому $12,8 \pm 0,3$ мг/мл). Менш значиме зниження концентрації ОКЦ в сироватці крові виявлено у хворих швидкопрогресуючим пародонтитом, не ускладненим діабетичною остеопатією (в середньому $13,4 \pm 0,6$ мг/мл). Показово, що концентрація ОКЦ в сироватці крові, у хворих хронічним генералізованим пародонтитом без супутньої патології істотно не знижувалася ($16,6 \pm 0,6$ мг/мл проти $19,5 \pm 0,4$ мг/мл у осіб контрольної групи).

Вищезазначені порушення вмісту остеокальцину свідчать про виражене пригнічення функціональної спроможності остеобластичного ряду переважно у хворих із патологією пародонта, ускладненого діабетичною остеопатією, а також у пацієнтів, що страждають на швидкопрогресуючий пародонтит навіть при відсутності у них цукрового діабету 2 типу.

Результатами дослідження рівнів найбільш чутливих маркерів резорбції кісткової тканини β -CL (β -Crosslaps) встановлено, що його концентрація в сироватці крові у пацієнтів I основної, I групи порівняння та II основної групи перевищувала значення, що були отримані у контрольній групі ($p < 0,05$). Очікувано максимальні зміни концентрації спеціалізованого маркера в крові відмічались у хворих швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом з перебігом на фоні цукрового діабету та системного остеопорозу (в середньому $5,87 \pm 0,2$ мг/мл проти $3,3 \pm 0,2$ мг/мл у хворих зі швидкопрогресуючим пародонтитом ($p < 0,05$)), а мінімальна – у хворих, що страждають хронічним генералізованим пародонтитом, не асоційованим із цукровим діабетом ($2,1 \pm 0,2$ мг/мл). При хронічному генералізованому пародонтиті, не пов'язаному із соматичною патологією (цукровим діабетом 2 типу) та відсутністю активного остеопорозу кісткової тканини пародонту, порушення досліджуваного маркера резорбції були менш значимі, ніж у попередніх груп пацієнтів (I та II основні групи) з активними осередками остеопатії ($2,1 \pm 0,2$ мг/мл проти $5,87 \pm 0,2$ мг/мл та $4,8 \pm 0,2$ мг/мл відповідно). Показово, що у хворих I основної групи

рівень ТРКФ був підвищений більшою мірою, ніж у представників II основної групи – максимум цього маркера у хворих зазначених груп досягав $8,7 \pm 0,3$ Од/л і $6,8 \pm 0,2$ Од/л відповідно, $p < 0,05$. Цей факт наряду зі зменшенням показників ВАР та остеокальцину і підвищення β -СІ може слугувати одним із пояснень наростання змін процесів часткового ремоделювання у хворих на генералізований пародонтит, що ускладнений діабетичною остеопатією.

З метою більш глибокого розуміння співвідношень активності остеобластів/остеокластів розраховували коефіцієнт співвідношення ТРКФ та ВАР. Виявлено зниження згаданого коефіцієнту у хворих I основної і референтної групи порівняно з таким у здорових осіб (0,591 і 0,289 проти 0,1). У той же час у хворих другої основної і референтної групи аналізований показник був знижений в меншій мірі (0,345 і 0,159 відповідно) (рис. 3.4).

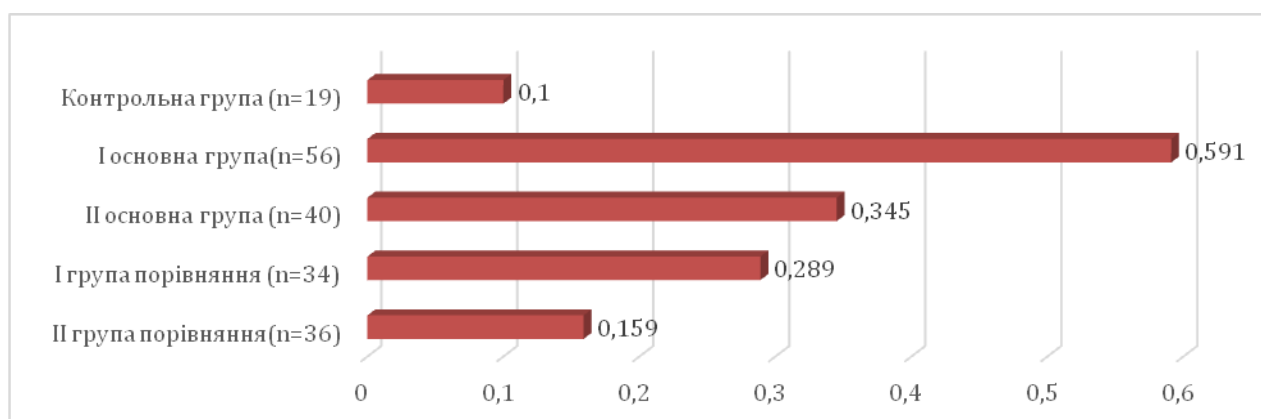


Рис. 3.4 Коефіцієнт співвідношення ТРКФ і ВАР у хворих різних груп спостереження

Наведені на рис. 3.4 результати свідчать, що у хворих, які страждають як швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом, так і хронічним генералізованим пародонтитом на тлі діабетичної остеопатії спостерігаються більш виражені зміни стану кісткового метаболізму з посиленням активності остеокластів і резорбції кісткової тканини, ніж у хворих з аналогічним діагнозом, але без супутньої загальної патології або при її наявності та за відсутності порушень в кістковій тканині організму.

Таким чином, у хворих із швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом і у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом, що асоційований з діабетичною остеопатією, простежувалася ідентична спрямованість змін інтенсивності кісткового ремоделювання. При цьому у хворих із швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом розбалансування процесів синтезу і резорбції кісткової тканини було більш вираженим, ніж у хворих хронічним генералізованим пародонтитом.

З урахуванням отриманих даних лабораторних досліджень доведено, що для хворих із швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом і з хронічним генералізованим пародонтитом, які ускладнені діабетичною остеопатією, характерним є розбалансованість процесів кісткового метаболізму з домінуванням остеорезорбції над ослабленим остеосинтезом в кісткових тканинах, що зумовлює прискорену деструкцію і втрату кісткових структур пародонту. Напроти, хворим, які не страждають на цукровий діабет 2 типу, притаманне збереження відносної рівноваги між цими процесами при помірно зниженому рівні кісткоутворення і слабо вираженій остеорезорбції.

Для оцінки інформативності результатів об'ємної дентальної комп'ютерної томографії був застосований кореляційний аналіз взаємозв'язків виявлених порушень щільності кісткової тканини альвеолярних відростків щелеп із змінами вмісту кісткових маркерів, що характеризують кістковий метаболізм, і низкою інших параметрів, зокрема, результатами клінічних і біохімічних досліджень.

При проведенні зазначеного аналізу виявлена достовірна кореляція між клінічними характеристиками генералізованого пародонтиту (пародонтальними і ясеневими індексами) і рівнями показників, що характеризують кісткову щільність тканин ($r=0,58$; $p<0,01$).

Встановлений прямий (від помірної до значної сили) кореляційний зв'язок (ранговий метод кореляції за Спірменом) між щільністю кісткової тканини і маркерами кісткового метаболізму (рис. 3.5).

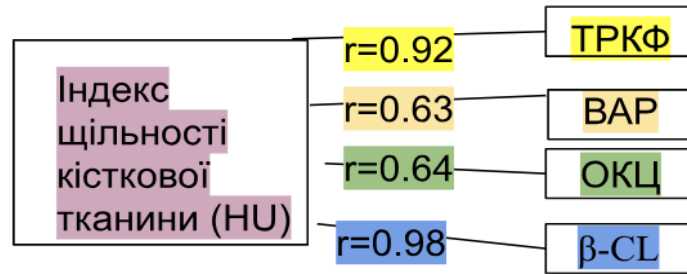


Рис. 3.5. Характеристика виявлених зв'язків між показниками щільності кісткової тканини та кісткового метаболізму

При швидкопрогресуючому перебігу пародонтиту на тлі діабетичної остеопатії виявлено прямий, значної сили кореляційний зв'язок між рівнями TRKФ і ОКЦ ($r=0,46$, $p<0,05$), ВАР і β -CL ($r=0,82$, $p<0,001$), зворотний між TRKФ і ВАР ($r=-0,52$, $p=0,001$); TRKФ і β -CL ($r=-0,84$, $p<0,01$); ОКЦ і ВАР ($r=-0,69$, $p<0,05$); ОКЦ і β -CL ($r=-0,64$; $p<0,001$) (рис. 3.6).

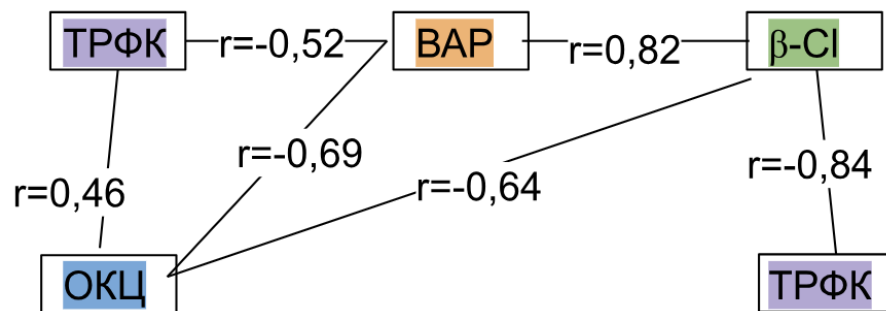


Рис. 3.6. Характеристика виявлених кореляційних зв'язків між показниками кісткового метаболізму у хворих швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом, ускладненим діабетичною остеопатією

При вивченні кореляційного зв'язку активності маркерів кісткового метаболізму між собою у хворих II групи порівняння встановлені прямі зв'язки значної і середньої сили рівнів TRKФ з ОКЦ ($r=0,82$; $p<0,05$), ВАР з β -CL ($r=0,85$; $p<0,05$), зворотній зв'язок TRKФ і ВАР ($r=-0,77$; $p<0,05$), ОКЦ з ВАР ($r=-0,64$; $p<0,05$), TRKФ і β -CL ($r=-0,80$; $p<0,05$), β -CL з ОКЦ ($r=-0,85$; $p<0,001$) (рис.3.7).

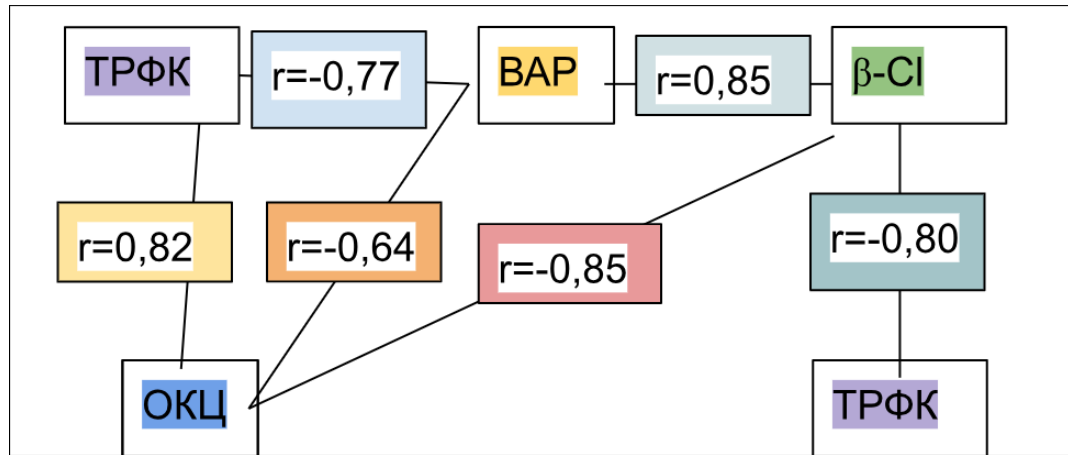


Рис. 3.7. Характеристика виявлених кореляційних зв'язків між показниками кісткового метаболізму у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом

Показово, що у хворих хронічним генералізованим пародонтитом, не ускладненим діабетичною остеопатією, спостерігалися мінімальні зміни кісткового метаболізму: визначалося лише граничне зниження рівнів ТРКФ і ОКЦ у більшості досліджуваних (89,2%) на фоні достовірно помірного підвищення концентрації найбільш чутливих маркерів кісткової резорбції β-СІ і ВАР в сироватці крові. При цьому виявлявся достовірний кореляційний зв'язок між названими показниками ($r = -0,25$; $p < 0,05$).

Розподіл усіх досліджуваних показників кісткоутворення і резорбції як у пацієнтів основної, так і референтної групи носив непараметричний характер і мав 2 значення – екстремально-помірне і високозначуще, що може бути підтвердженням існування двох видів перебігу деструктивного процесу в кістковій тканині хворих генералізованим пародонтитом, призводить до істотної і швидкої втрати кісткової щільності, а також відкриває нові можливості в інтерпретації клінічних, рентгенологічних та лабораторних результатів цих показників у окремих осіб, що страждають остеопатією.

Висновок за розділом

Проведений аналіз клініко-рентгенологічного стану тканин пародонту у хворих з діабетичною остеопатією показав, що незалежно від домінування клінічних симптомів як хронічного, так і швидкопрогресуючого генералізованого пародонтиту особливостями прояву запально-деструктивного процесу є наростання ознак активного остеопорозу в альвеолярній кістці.

Як свідчать результати нашого дослідження, найбільш інформативним методом виявлення остеопорозу в кісткових структурах пародонта є конусно-променева комп'ютерна діагностика. При її використанні в альвеолярній кістці у хворих з діабетичною остеопатією вдалося виявити зниження мінеральної щільності кісткової тканини альвеолярних відростках у 100% досліджуваних, що свідчило про наявність остеопорозу в міжзубних кісткових тканинах (за даними індексу Хаунсфілда). При цілеспрямованому дослідженні встановлено зміни мінеральної щільності кістки різної вираженості у хворих хронічним і швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом, ускладненим діабетичною остеопатією: продемонстровано, що більш суттєві статистично значимі зміни виявлялися у хворих швидкопрогресуючим пародонтитом, менш виражені – у хворих з хронічним перебігом генералізованого пародонтиту.

Отримані нами результати сучасних методів діагностики дозволили припустити, що розвиток остеопорозу, а отже, і зниження мінеральної щільності кісткової тканини є наслідком як підвищеної кісткової резорбції, так і неефективного кісткоутворення. З метою підтвердження зазначеного було проведено вивчення маркерів кісткового метаболізму, спрямоване на встановлення взаємозв'язку між рядом параметрів, що характеризують стан остеорезорбції та остеосинтезу.

Для оцінки процесів кісткоутворення використовували скринінг з визначенням вмісту кісткового ізоферменту лужної фосфатази і остеокальцину, а для характеристики стану кісткової резорбції – рівня тартрат-резистентної кислоти фосфатази і С-кінцевого тілопептиду колагену 1 типу в сироватці крові.

Аналіз отриманих даних лабораторних досліджень показав, що при діабетичній остеопатії у хворих на швидкопрогресуючий пародонтит та хронічний генералізований пародонтит чітко простежувалося більш глибоке розбалансування процесів кісткового ремоделювання з домінуванням остеорезорбції над ослабленим остеогенезом, що зумовлювало прискорення деструкції кісткової тканини пародонта і її втрату. Разом з тим продемонстровано, що у хворих з аналогічним ураженням пародонтальних тканин за умови відсутності кісткової патології, обумовленої цукровим діабетом 2 типу, реєструвалося слабо виражене зниження рівнів маркерів кісткоутворення і підвищення вмісту маркерів кісткової резорбції.

Показана висока діагностична та прогностична інформативність обраних маркерів кісткового ремоделювання і КПКТ для верифікації активності остеопорузу в кісткових тканинах пародонту, що дозволяє розглядати їх у якості перспективних тестів, придатних для персоналізованого прогнозування ефективності дентальної імплантації.

Важливим аспектом роботи є результати проведення кореляційного аналізу залежності зміни щільності кісткової тканини пародонту від стану маркерів кісткового ремоделювання.

1. Особливістю прояву швидкопрогресуючого і хронічного генералізованого пародонтиту при діабетичній остеопатії є наростання незалежних від клінічної картини захворювання ознак остеопорузу в кістковій структурі пародонту і зниження щільності кісткової тканини в альвеолярних відростках.

2. Перебіг запально-деструктивного процесу в пародонтальних тканинах у хворих хронічним швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом при діабетичній остеопатії супроводжується вираженими змінами кісткового ремоделювання, що проявляється більш істотним зниженням рівня маркерів кісткового формування і значнішим підвищенням вмісту маркерів кісткової резорбції у порівнянні з пацієнтами з цукровим діабетом 2 типу без згаданої остеопатології.

3. Для діагностики активності остеопорозу та стану щільності альвеолярних відростків рекомендується проведення конусно-променевої комп'ютерної томографії та визначення в сироватці крові рівня маркерів остеорезорбції (тарtrat-резистентної кислоти фосфатази і С-кінцевих тілопептидів колагену 1 типу), а також вмісту маркерів остеосинтезу (остеокальцину і кісткового ізоферменту лужної кісткової фосфатази).

Наведені в розділі результати оприлюднені в наступних джерелах:

1. Gudarian, O., & Cherednyk, D. (2023). Стан кісткового метаболізму у хворих на генералізований пародонтит при діабетичній остеопатії. Вісник стоматології, 122(1), 160–166. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2023-47-1.26>.

2. Гудар'ян, О., & Чередник, Д. (2023). Показники кісткового метаболізму у хворих на генералізований пародонтит при діабетичній остеопатії в оцінці прогнозів результатів дентальної імплантації. Інновації в стоматології, (2), 16–23. <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2023.2.4>

РОЗДІЛ 4

ДИНАМІКА ПРОЦЕСІВ ОСТЕОІНТЕГРАЦІЇ ПРИ ДЕНТАЛЬНІЙ ІМПЛАНТАЦІЇ У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

4.1. Загальна характеристика груп хворих

У відповідності із задачами дослідження, вивчалася порівняльна ефективність внутрішньокісткової дентальної імплантації у 84 пацієнтів з різною мінеральною щільністю кісткової тканини альвеолярних відростків, патогенетично пов'язаною зі змінами кісткового метаболізму хворих на хронічний генералізований пародонтит, асоційований із цукровим діабетом 2 типу.

Оперативні втручання по встановленню дентальних імплантатів проведено в 3-х однорідних за статтю і віком групах хворих: I основна і II, III групи. До I і II груп залучені 52 пацієнти (по 26 осіб, що були розподілені методом запечатаного конверту) з швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом, асоційованим з цукровим діабетом 2 типу та ускладненим системним остеопорозом, яким було призначено різні лікувальні комплекси. Ендокринну патологію було діагностовано фахівцями відповідного профілю, у яких ці пацієнти перебували на диспансерному обліку. III група сформована пацієнтами з аналогічною патологією тканин пародонту, але без фонової діабетичної остеопатії (32 особи).

У I та II групі хворих з діагнозом швидкопрогресуючий генералізований пародонтит, асоційований з діабетичною остеопатією, зниження мінеральної щільності кісткової тканини і розбалансування кісткового метаболізму було найбільш вираженим, причому максимальна втрата мінеральної щільності кісткової тканини відбувалася на фоні виражених однонаправлених змін в системі регулювання як остеогенезу, так і остеорезорбції.

У хворих на хронічний швидкопрогресуючий генералізований пародонтит без супутнього ендокринного захворювання (III група) показники кісткового обміну і мінеральної щільності кісткової тканини альвеолярних відростків характеризувалися домінацією процесів резорбції над процесами остеосинтезу, проте були достовірно менш вираженими, ніж у представників I та II групи. Приймаючи до уваги доказовість патогенетичної ролі порушень кісткового метаболізму у втраті кісткової щільності, що має важливе значення у первинній стабілізації та майбутній osteointegraції дентальних імплантатів, пацієнтам проводилася диференційована антирезорбтивна та остеотропна терапія в залежності від групової приналежності осіб, що брали участь у дослідженні.

Терапію починали за 2-3 тижні до оперативного втручання і тільки у хворих зі стійкою компенсацією вуглеводного обміну. В процесі терапії розвитку побічних ефектів при використанні обраних медикаментозних засобів не спостерігалось.

З метою оптимізації osteointegraції після дентальної імплантації з урахуванням виявлених лабораторними методами порушень процесів кісткового метаболізму у хворих кожної з 3-х груп застосовували різні алгоритми фармакотерапії. Так, пацієнтам I основної групи рекомендували лікувальний комплекс, який чинив потенційований вплив на відновлення кісткової тканини та одночасно пригнічував посилену резорбцію кісткових структур – рекомбінантний морфогенетичний білок rhBMP-2 у концентрації 10 мкг/мл сумісно із остеогеноном в добовій дозі 830 мг курсом 1,5 місяці. Вибір остеогенону був обумовлений подвійним впливом препарату на ремоделювання кісткової тканини – активацією остеобластів та пригніченням функції остеокластів. Хворим II та III груп призначали тільки остеогенон в добовій дозі 830 мг курсом 1,5 місяці.

У підготовчому періоді до внутрішньокісткової дентальної імплантації у кожній групі пацієнтів проводилося комплексне лікування генералізованого

пародонтиту по єдиній схемі – до повного усунення запального процесу в тканинах пародонту з локальним застосуванням фотодинамічної терапії системою Helbo photodynamic System. Методику застосовували після проведення професійних гігієнічних заходів з використанням п'єзоскалера «Piezon & Airflow prophylaxis master» компанії «EMS» (Швейцарія) – закритого кюретажу по видаленню грануляцій із пародонтальних кишень. Усі пацієнти, які розпочали лікування, повністю завершили його курс. Терапія проводилася протягом одного місяця, у хворих II групи – протягом 2 місяців. В ході оперативних втручань було встановлено 282 дентальних імплантати, з яких 92 (32,6%) – у хворих I групи; 89 (31,5%) – у представників II групи та 101 (35,8%) – у III групі пацієнтів, тобто у кожній групі відносна кількість імплантатів (у відсотковому вираженні) була порівняною (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

**Кількість встановлених дентальних імплантатів у хворих
різних груп спостереження**

Показник	Групи досліджуваних					
	I група		II група		III група	
Кількість встановлених дентальних імплантатів	Абсолютна кількість	%	Абсолютна кількість	%	Абсолютна кількість	%
		92	32,6	89	31,6	101

Динаміку остеоінтеграції імплантатів вивчали з урахуванням даних клінічних досліджень та результатів комп'ютерної томографічної діагностики. Контрольні дослідження стоматологічного статусу, темпів запального процесу, а також стану кісткового метаболізму і щільності кісткової тканини альвеолярних відростків проводилися через 1, 3, 6 і 12 місяців після встановлення дентальних імплантатів.

Перебіг раннього післяопераційного періоду у пацієнтів всіх досліджуваних груп характеризувався відсутністю суттєвих відмінностей. Так, у представників усіх груп спостереження спостерігалися явища реактивного запального процесу різної інтенсивності, в основному виражені помірно. Клінічна картина стану періімплантної зони у більшості хворих (86,6%) на 2-4 добу характеризувалася післяопераційними болями, слабким набряком, гіперемією ясенних тканин та незначною ексудацією в області хірургічного втручання. На другий день після встановлення імплантатів інтенсивна болісність, дифузна гіперемія слизової оболонки, поширення реактивного запалення за межі періімплантної зони, субфебрильна температура, збільшення лімфатичних вузлів спостерігалися у 19,2% хворих I групи, 15,4% пацієнтів II групи та у 6,25% представників III групи.

Повна регресія клінічних явищ запального процесу періімплантної зони в 64 (76,2%) випадках розвивалася через 7-8 днів. У решти 20 (23,8%) спостережуваних купірування запального процесу наставало пізніше, на 14-15 добу після імплантації. При цьому залишкові запальні явища через тиждень після оперативного втручання частіше зберігалися у хворих I і II групи (11,5% та 7,7% відповідно), а також досить рідко (3,1%) – у пацієнтів III групи. Випадків виникнення в імплантаційній зоні мукозитів у ранньому періоді після дентальної імплантації не спостерігалося.

Варто зазначити, що розвиток больових синдромів, підвищення температури тіла, збільшення лімфатичних вузлів не залежали від кількості встановлених імплантатів в жодній з досліджуваних груп. З одного боку, це свідчило на користь того, що передопераційна підготовка хворих усіх груп спостереження була достатньою, з іншого – що операційна травма при проведенні втручання була мінімальною.

Таким чином, аналізом основних клінічних ознак локального запалення після дентальної імплантації у пацієнтів досліджуваних груп було встановлено, що болісність, набряк слизової оболонки, локальна температура, збільшення підщелепних лімфатичних вузлів та інші клінічні прояви, що

спостерігалися, у представників I та II групі характеризувалися менш сприятливим перебігом у порівнянні із III групою.

За 6-місячний період спостереження після дентальної імплантації в досліджуваних групах у 12 хворих відбулася дезінтеграція 26 імплантатів. У решти 72 пацієнтів патологічних змін в області 256 імплантатів не спостерігалося, а клініко-рентгенологічними даними підтверджувалось завершення остеоінтеграційного процесу в періімплантній зоні (рис. 4.1).

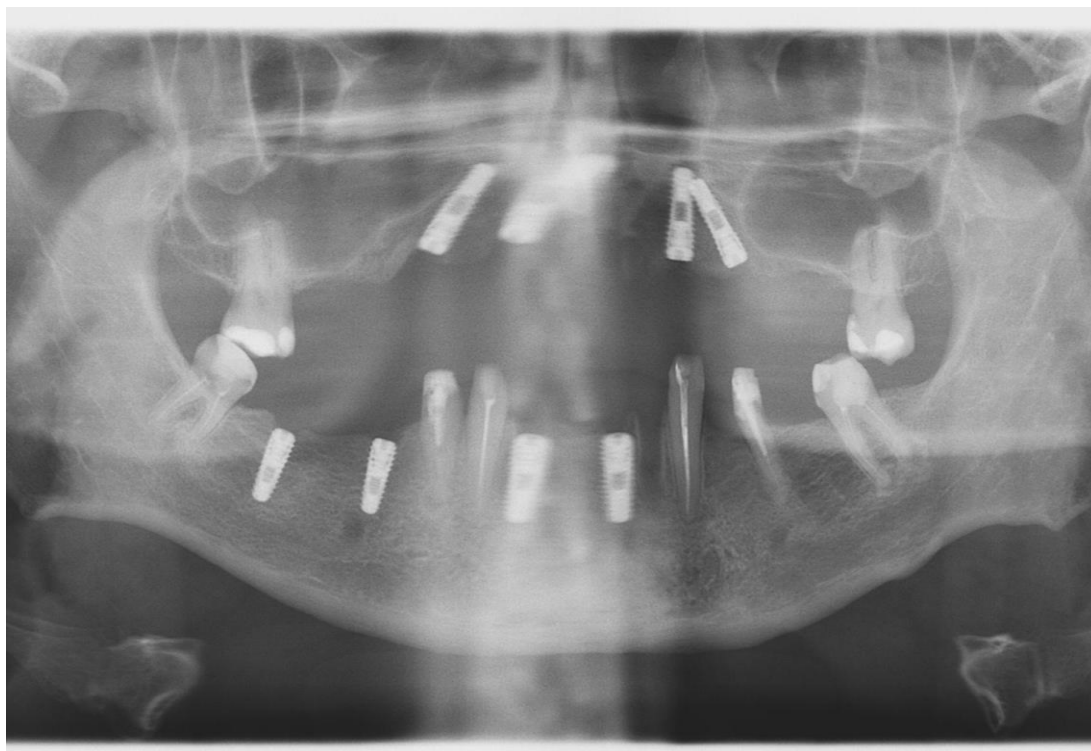


Рис. 4.1. Ортопантомограма пацієнта К. 47 років через 4 місяці після імплантації. Історія хвороби №20200211

Нестабільність імплантатів найчастіше всього виявлялася на етапі встановлення формувачів ясенних тканин і лише у представників II групи (в 6 із 12 випадків – по 2 імплантати, в 4-х – по 3 та у 2-х – по 1 імплантату). Характерно, що у вказаній групі динамічні зміни аналізованого показника у віддалені терміни (до 12 місяців) були відсутні. У 2 пацієнтів через 6 місяців реєструвалися неприємні відчуття у вигляді гіперемії та незначного набряку тканин в області імплантатів. Наявність пародонтальних кишень від 3,2 мм до 4,6 мм та втрата кісткової тканини по горизонталі біля шийок імплантатів

підтверджували розвиток перімплантиту у хворих, що підлягали аналізу (рис. 4.2).

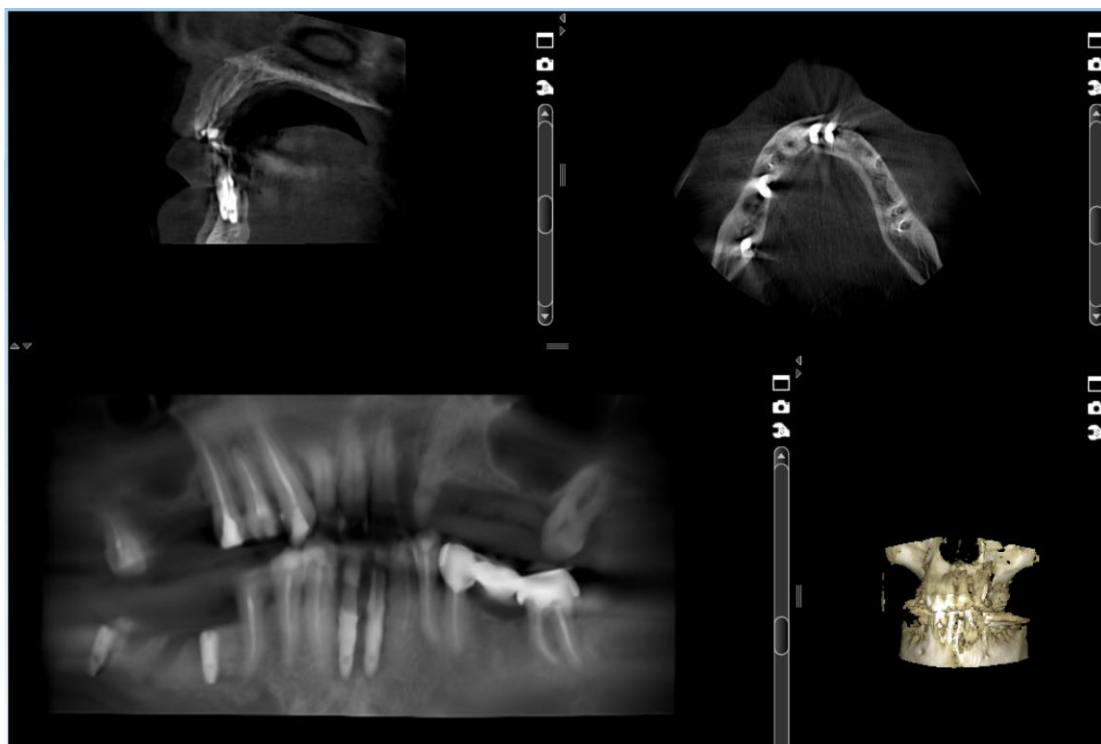


Рис. 4.2. Панорамний зріз КПКТ пацієнта К., 48 років, через 6 місяців після дентальної імплантації з ознаками дезінтеграції імплантату. Історія хвороби №20200211.

В подальшому для встановлення взаємозв'язку між ефективністю остеоінтеграції дентальних імплантатів або виникненням дезінтеграції та станом щільності кісткової тканини альвеолярних відростків у кожній групі пацієнтів за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії та результатами визначення вмісту основних маркерів остеогенезу і остеорезорбції було досліджено швидкість інтеграційних процесів в динаміці лікування.

4.2. Динаміка показників щільності кісткової тканини альвеолярних відростків

Результатами досліджень мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) альвеолярних відростків перед дентальною імплантацією

встановлено її зниження у хворих всіх досліджуваних груп, причому більш інтенсивна втрата МЦКТ відзначена у пацієнтів I і II групи ($539,8 \pm 12,3$ од НУ та $558,7 \pm 13,2$ од НУ відповідно), менш виражена – у представників III групи ($703,7 \pm 15,2$ од НУ). За еталонні значення прийняті середні показники індексу Хаунсфілда у контрольній групі ($1032,6 \pm 18,1$ од НУ) (табл. 4.2.).

Таблиця 4.2

Динаміка показників щільності кісткової тканини альвеолярних відростків у хворих I-III групи ($M \pm m$)

Характер змін індексу Хаунсфілда (в од. НУ)	Групи спостереження	I група (n=26)	II група (n=26)	III група (n=32)
до імплантації		539,8±12,3	558,7±13,2	703,7±15,2
через 6-7 днів після імплантації		423,6±16,3*	429,7±17,7*	635,7±14,3*
через 1 місяць		692,4±18,1**	505,1±16,3	803,5±18,2**
через 3 місяці		873,1±14,7**	601,4±20,4**	884,7±12,1**
через 6 місяців		975±12,1**	663,5±12,6**	993,4±12,2**
через 12 місяців		941,6±13,3**	664,7±13,6**	986,7±14,3**

Примітки: * $p < 0,05$ - статистично значима відмінність з показниками до імплантації
 ** $p < 0,05$ - статистично значима відмінність з показниками безпосередньо після дентальної імплантації

Проведені дослідження показали, що після встановлення дентальних імплантатів у відповідь на оперативне втручання в альвеолярній кістці виникали зміни, що призводили до суттєвого зниження щільності кісткової тканини, які також були більш вираженими у хворих I та II груп, ніж у пацієнтів III групи (табл. 4.2.).

Як свідчать результати, наведені у табл. 4.2, у пацієнтів з діабетичною остеопатією на 6-7 день після проведення дентальної імплантації кісткова щільність знижувалася і в середньому склала $423,6 \pm 16,3$ од НУ у хворих I

основної групи та $429,7 \pm 17,7$ од НУ – у пацієнтів II групи (при величині згаданого показника в групі контролю $1032,6 \pm 13,3$ од НУ). У представників III групи (без соматичної патології) аналізовані показники у цей період дослідження характеризувалися лише помірною тенденцією ($p > 0,05$) до зниження ($635,7 \pm 14,3$ од НУ проти $703,2 \pm 15,2$ од НУ до імплантації).

Аналіз середніх значень показників мінеральної щільності кісткової тканини показав, що через 1 місяць після проведення дентальної імплантації найбільша інтенсивність темпів регенерації кісткової тканини відзначалася в I групі. В цей період виражене ремоделювання щільності кістки мало місце у 88,5% випадків (в середньому, $692,4 \pm 18,1$ од НУ); у решти (11,5%) темп відновлення кісткової щільності був повільнішим: у 2 пацієнтів (7,7% епізодів) показник МЩКТ не досягав нижніх меж фізіологічної норми, а у одного (3,8% випадків) приріст кісткової маси не реєструвався взагалі.

Більш повільний темп відновлення щільності кісткової тканини альвеолярних відростків спостерігався у II групи порівняння. Так, через 1 місяць після дентальної імплантації показники щільності кісткової тканини відновилися у менш ніж половини групи – у 12 з 26 (46,2%) пацієнтів, а у решти 14 (53,8%) щільність кісткової тканини була у межах значень МЩКТ до імплантації і складала в середньому $505,1 \pm 16,3$ од НУ.

Максимально виражений терапевтичний ефект спостерігався у хворих III групи. Через 1 місяць після проведеного імплантологічного лікування щільність кісткової тканини альвеолярних відростків відновлювалася у 84,5% пацієнтів цієї групи (в середньому $803,5 \pm 18,2$ од НУ). При цьому в 9,3% випадків зареєстровано частково-повну репарацію, а у 6,3% показник МЩКТ відповідав вихідному рівню.

Аналізом показників подальшої регенерації кісткової тканини продемонстровано, що через 3 місяці після проведення імплантологічного лікування у пацієнтів I групи спостерігали їх відновлення практично до значень фізіологічної норми у 96,4% пацієнтів (в середньому $873,5 \pm 14,7$ од НУ), у одного пацієнта – на рівні 74,4% від нормальної щільності кісткової

тканин, що відповідало 774,5 од НУ. У пацієнтів III групи динаміка була порівняна – у 93,8% її представників показник МЩКТ склав у середньому $884,7 \pm 12,1$ од НУ.

Зазначено, що у пацієнтів II групи через 3 місяці після проведення імплантологічного лікування спостерігалася слабо виражена регенерація кісткової тканини. Так, лише у 41,6% її пацієнтів показник відновлення кісткової тканини в зазначений період спостереження переважав його вихідний рівень ($558,7 \pm 13,2$ од НУ). У решті 58,4% випадків кісткова щільність відновлювалася достовірно повільніше, досягаючи в середньому значення $601,4 \pm 20,4$ од НУ ($p < 0,05$ у порівнянні з I та III групами).

У представників I та III групи через 6 місяців повне відновлення кісткової тканини зареєстровано не менше, ніж у 90% пацієнтів, а через 12 місяців – у 96,2% пацієнтів I основної групи та 84,5% II групи порівняння. Середні показники кісткової щільності у цих групах через 1 рік після імплантації склали $941,6 \pm 13,3$ од НУ та $986,7 \pm 14,3$ од НУ відповідно і знаходилися у межах фізіологічної норми [283].

У цей же період спостереження у хворих II групи відновлення кісткової тканини уповільнилося у 8 із 10 пацієнтів (80% випадків): показник МЩКТ у них склав в середньому $663,5 \pm 12,6$ од НУ.

Отже, згідно отриманим нами результатам, проведення дентальної імплантації на фоні комбінованого використання морфогенетичного білка (rhBMP-2) сумісно з остеогеном у хворих діабетичною остеопатією та швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом знижувало терміни та пришвидшувало процес osteointegraції навколо дентальних імплантатів, попереджувало подальшу втрату кісткової тканини та сприяло відновленню її щільності більш ніж у 90% випадків. При цьому через 3 місяці після проведеного втручання у цих пацієнтів реєструвалося завершення osteointegraційного процесу, що проявлялося відновленням кісткової щільності в зоні імплантації на рівні, що в 1,5 рази перевищував вихідні величини.

Застосування протягом 1,5 місяців фармакокорекції кісткового ремоделювання остеогеном в поєднанні з морфогенетичним білком (rhBMP-2) після встановлення дентальних імплантатів у хворих із швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом сприяло посиленню остеорегенерації, швидкому та інтенсивному відновленню кісткової щільності та швидшому завершенню остеоінтеграції не менше, ніж у 95% випадків. Напроти, призначення після дентальної імплантації пацієнтам зі швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом при діабетичній остеопатії лише остеогенону виявилось малоефективним. При використанні такого алгоритму корекції кісткового ремоделювання спостерігалися нижчі темпи репарації кісткової щільності, що спричиняло уповільнення остеоінтеграції дентальних імплантатів та їх втрату.

Проведене нами дослідження показало, що дезінтеграція дентальних імплантатів мала місце тільки у хворих із вихідною низькою щільністю кісткової тканини, яка не піддавалася відновленню під впливом антирезорбтивних та остеотропних засобів. Встановлено, що до факторів ризику ранньої дезінтеграції внутрішньокісткових дентальних імплантатів варто віднести стабільне зниження щільності кісткової тканини альвеолярних відростків в діапазоні 300-500 од НУ та недостатню регенеративну здатність кісткових структур.

4.3. Клінічні приклади

Клінічний приклад №1 (I основна група)

Пацієнт А. 45 років, історія хвороби № 20210104 від 17.09.2021 р. Соматичний діагноз: цукровий діабет 2 типу, компенсована форма, ускладнений діабетичною остеопатією. Стоматологічний діагноз: хронічний швидкопрогресуючий генералізований пародонтит II-III ступеню тяжкості. Звернувся в клініку з приводу професійної підготовки до проведення внутрішньокісткової дентальної імплантації з метою подальшого оперативного втручання і ортопедичного відновлення зубного ряду.

При об'єктивному обстеженні виявлена вторинна адентія верхньої щелепи: 1.5, 1.6, 2.2 зуби були відсутні (рис. 4.3).

	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	
	Pt	O	O			C	C	O	Pt		C	Pt		П	O
18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
	Pl	Pl	Pl										Pl	Pl	
Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp

O - зуб відсутній; *C* - зуб уражений каріозним процесом; *Pt* - періодонтит; *Pl* - пломба; *P* - пульпіт; *Lp* - локалізований пародонтит; *Gp* - генералізований пародонтит; *Cd* - коронка; *R* - корінь.

Даний клінічний випадок демонструє, що при системному остеопорозі у хворих із цукровим діабетом погіршується і дентальна патологія. Для відновлення жувальної функції пацієнт потребував комплексного стоматологічного лікування, що також включало видалення зубів і дентальну імплантацію.



Рис. 4.3. Фотографія ротової порожнини пацієнта А., 45 років, у перший візит до початку лікування. Історія хвороби №20200210

При первинному клінічному обстеженні ротової порожнини виявлена болісність, дифузна гіперемія, ціаноз, набряк ясен, оголення коренів зубів, наявність пародонтальних кишень та рухомість зубів різного ступеня. Гігієна ротової порожнини незадовільна. Спостерігалось виділення серозно-гнійного ексудату із міжзубних проміжків. В області збережених зубів – над- і під'ясенні зубні відкладення. Індекс ОНІ-S в середньому склав $2,9 \pm 0,1$ бали, а значення індексу кровоточивості і ПМА – 2,8 та 84,5% відповідно.

Патологічна рухомість зубів реєструвалася в межах I-III ступеня. Середня глибина пародонтальних кишень 3,57 мм, індекс ПІ – 4,85 бали.

Для об'єктивного вирішення діагностичних задач та планування лікування пацієнт був направлений на лабораторне дослідження. Застосування комп'ютерної томографічної діагностики виявило генералізоване ураження тканин пародонту верхньої і нижньої щелеп (рис 4.4).



Рис. 4.4. Ортопантомограма пацієнта А., 45 років, до початку лікування.
Історія хвороби №20200210

Показник мінеральної щільності кісткової тканини альвеолярної кістки знижений до 418,6 од НУ, що вказувало на наявність активного остеопоротичного процесу.

Методами лабораторних досліджень у хворого встановлено підвищений рівень маркерів остеорезорбції у сироватці крові: β -СІ – 4,12 мг/мл та ВАР – 42,6 Од/л. Вихідні параметри концентрації маркерів регенерації кісткової тканини склали для ОКЦ – 9,6 мг/мл, ТРКФ – 1,64 Од/л.

Після клініко-лабораторного обстеження було проведено професійні гігієнічні та лікувальні маніпуляції, направлені на усунення активних запальних явищ в тканинах пародонту.

Надалі була підписана інформаційна згода на проведення усіх необхідних, в тому числі і хірургічних, втручань для встановлення дентальних імплантатів. Погоджена кількість імплантатів та показання до їх встановлення, алгоритми застосування і дози лікарських препаратів для активації відновлення кісткової тканини альвеолярних кісткових структур (рекомбінантного морфогенетичного білка rh-BMP-2, остеогенону і бівалосу).

Оперативне втручання. Загальносоматичний стан пацієнта задовільний. Протипоказань до внутрішньокісткової дентальної імплантації не виявлено. За годину до оперативного втручання призначено крапельне введення кліндаміцину, а в подальшому – амоксиклаву парентерально у дозі 875/125 мг короткотривалим курсом (3 дні).

Вигляд ротової порожнини після передопераційної підготовки та проведеного лікування представлений на рис. 4.5.



Рис. 4.5. Вигляд ротової порожнини пацієнта А., 45 років, до оперативного втручання після передопераційної підготовки та проведеного лікування

Дентальна імплантація виконувалася по загальноприйнятому протоколу: під місцевою анестезією (Ultracain DS) проведено видалення 1.2, 1.1 та 2.2 зубів, виконаний лінійний та внутрішньоборідковий розріз по альвеолярному гребеню в області 1.2, 1.1, 1.5, 1.6, 1.7 та 2.1, 2.2 зубів.

Відшарований слизово-окісний клапоть. З використанням стандартних фрез, остеокompактерів та фізіодиспенсера сформовані 4 лунки та встановленні дентальні імплантати (рис. 4.6, 4.7); додатково в дистальному відділі верхньої щелепи справа проведений синус-ліфтинг.

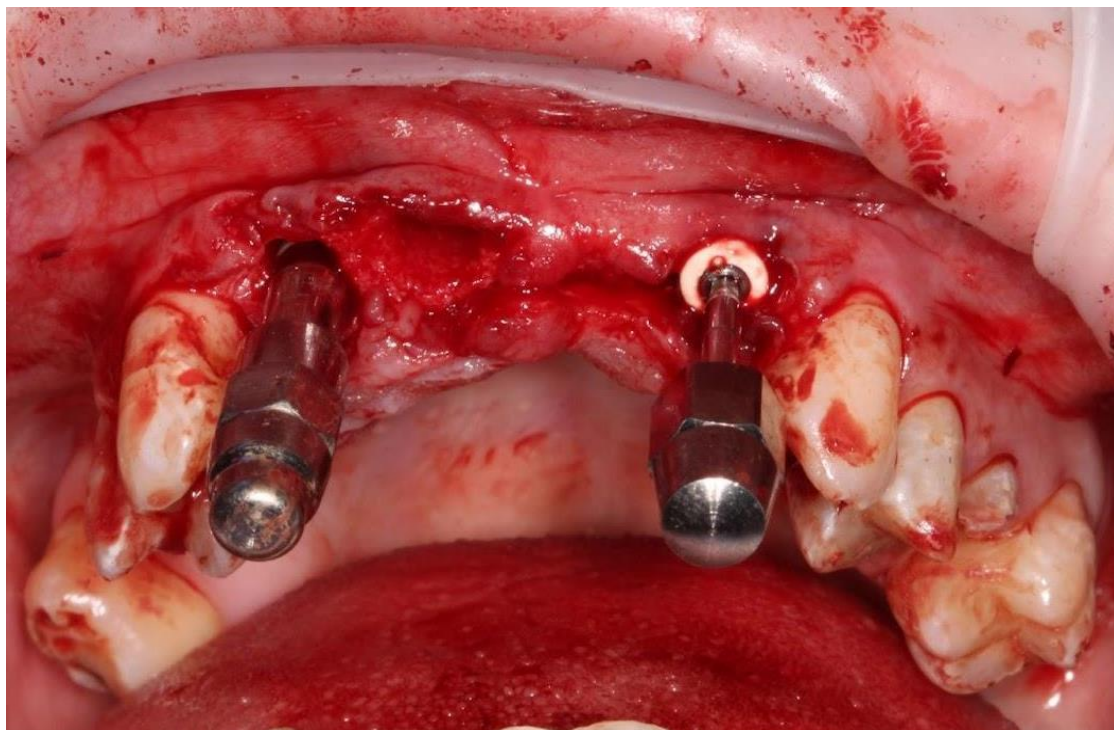


Рис. 4.6. Зовнішній вигляд операційного поля пацієнта А., 45 років, після встановлення імплантатів в області зубів 1.2 та 2.2

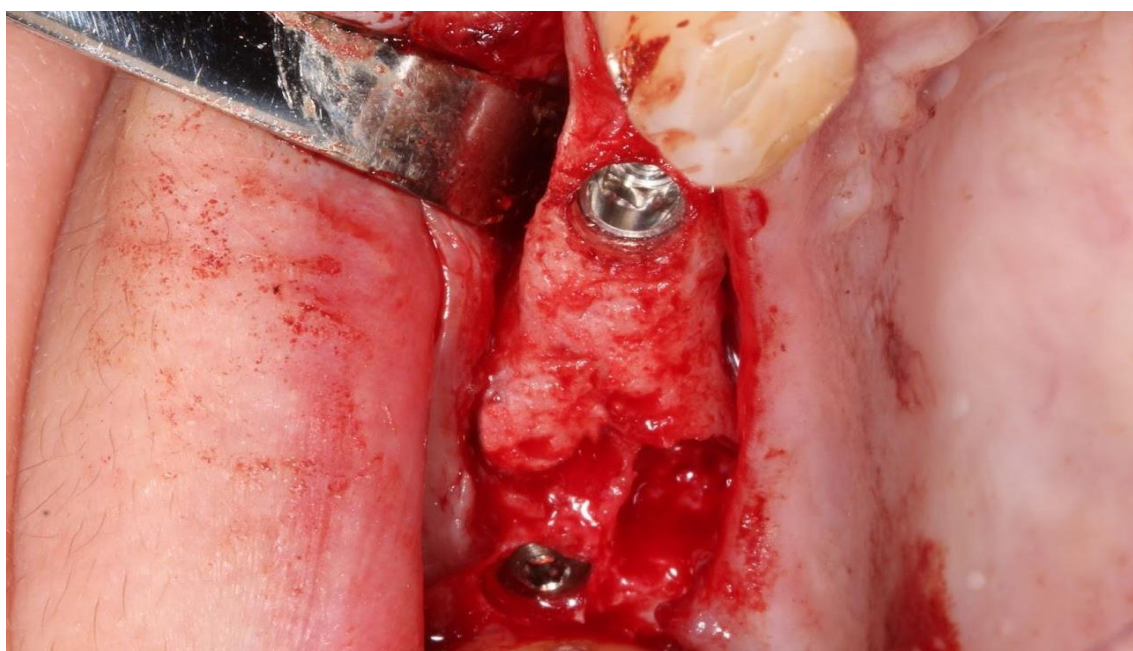


Рис. 4.7. Зовнішній вигляд операційного поля пацієнт А., 45 років, після встановлення імплантатів в області зубів 1.5 та 1.7

Встановлено заглушки, клапті адаптовані з послідуочим ушиванням (рис. 4.8). Протягом 2 годин після хірургічного втручання на операційну зону накладали холод. Рекомендували німесил в перші дві доби.

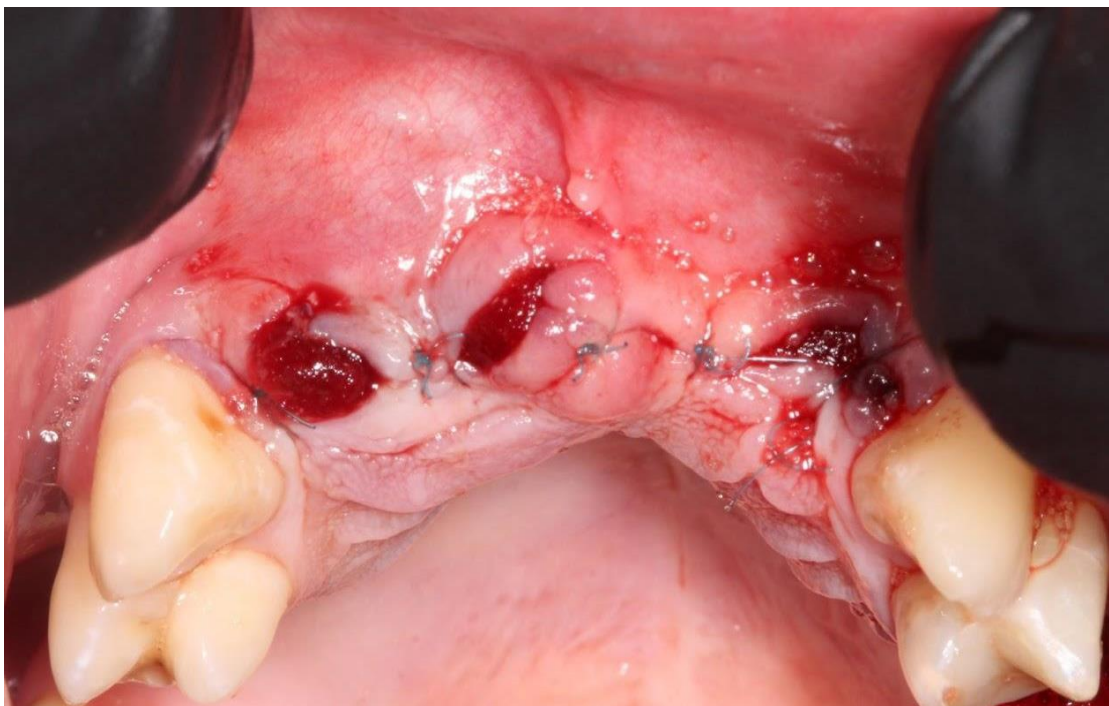


Рис. 4.8. Зовнішній вигляд операційного поля пацієнт А., 45 років, після ушивання в області зубів 1.2-2.2

Після оперативного втручання в обов'язковому порядку проводився рентгенологічний контроль розташування імплантатів в альвеолярній кістці (рис. 4.9).

Контрольний огляд проводився протягом тижня після операції, а при необхідності продовжувався до купірування запального процесу в післяопераційній зоні.

Першої доби пацієнт скаржився на болісність ранової поверхні. Температура тіла 36,6°C. Виражені гіперемія і набряк оперованих тканин, фіброзний наліт покривав ранову поверхню в незначній кількості. Кровоточивість рани – помірна. Зазначені явища не розповсюджувалися на найближчі ділянки слизової альвеолярного відростку. Пальпувалися незначно збільшені регіонарні лімфатичні вузли,.

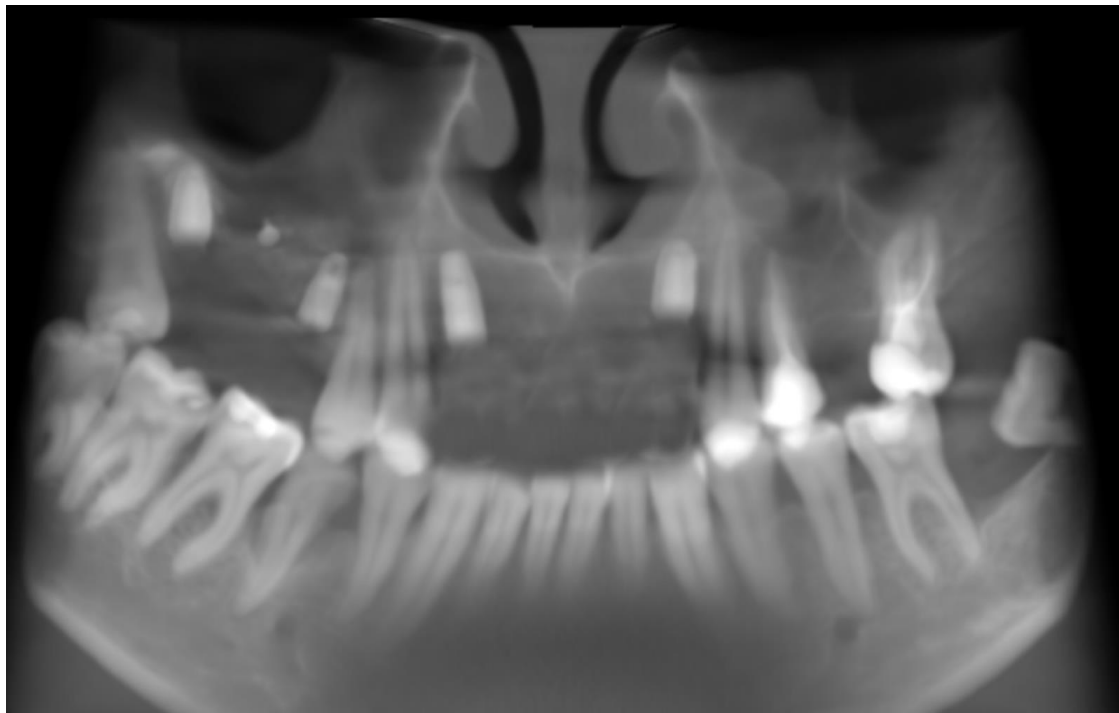


Рис. 4.9. Панорамний зріз з КПКТ пацієнт А., 45 років, після оперативного втручання (Planmeca Romexis Viewer 4.5.1. R)

На 3 добу пацієнт скаржився на помірний біль в ділянці виконаної операції. При огляді: конфігурація обличчя не змінена, післяопераційний набряк, кровоточивість, біль – відсутні.

На 7 день скарги з боку пацієнта відсутні. Клінічні ознаки запально-інфекційного процесу в ділянці оперативного втручання з приводу встановлення імплантатів не зареєстровані. Через 10 днів після операції спостерігалось повне відновлення слизової оболонки в області розрізів, рана в стадії епітелізації вторинним натягом.

Виконано зняття швів. Клінічна картина на момент їх зняття представлена на рисунку 4.10.

Через 1 місяць пацієнт прибув у клініку для проведення динамічного контролю змін клінічного стану в ділянці встановлених дентальних імплантатів. Проведено клінічний огляд, виконано весь об'єм рентгенологічних та лабораторних обстежень. В цей період спостережень скарг на загальний стан та неприємних відчуттів в порожнині рота пацієнта

встановлено не було. При огляді ротової порожнини відмічено нормальний колір і щільність слизової оболонки рота. Індекс гігієни (ОHI-S) був задовільним ($0,96 \pm 0,03$ бали), індекс кровоточивості, пародонтальний індекс ПМА відповідали значенням фізіологічної норми. При пальпації в зоні імплантатів болісності не відмічалось, рентгенологічно також не було встановлено їх нестабільності.



Рис. 4.10. Вигляд ранової поверхні пацієнта А., 45 років, після зняття швів в області зубів 1.2-2.2 та 1.5 - 1.7.

На рис. 4.11 представлена ортопантомограма пацієнта через місяць після встановлення дентальних імплантатів.

Щільність кісткової тканини за 1 місяць збільшилася з 418,6 од НУ до 733,2 од НУ. Комп'ютерна томографія підтверджувала, що імплантати інтегруються в альвеолярну кістку достатньо добре.



Рис. 4.11. Панорамний знімок пацієнта А., 45 років, через 1 місяць після оперативного втручання (Planmeca Romexis Viewer 4.5.1. R)

Через 6 місяців після встановлення дентальних імплантатів пацієнту встановлено 4 формувачі ясен під місцевою інфільтраційною анестезією. Клінічна картина після встановлення формувачів ясен на раніше встановлені дентальні імплантати представлені на рис. 4.12.

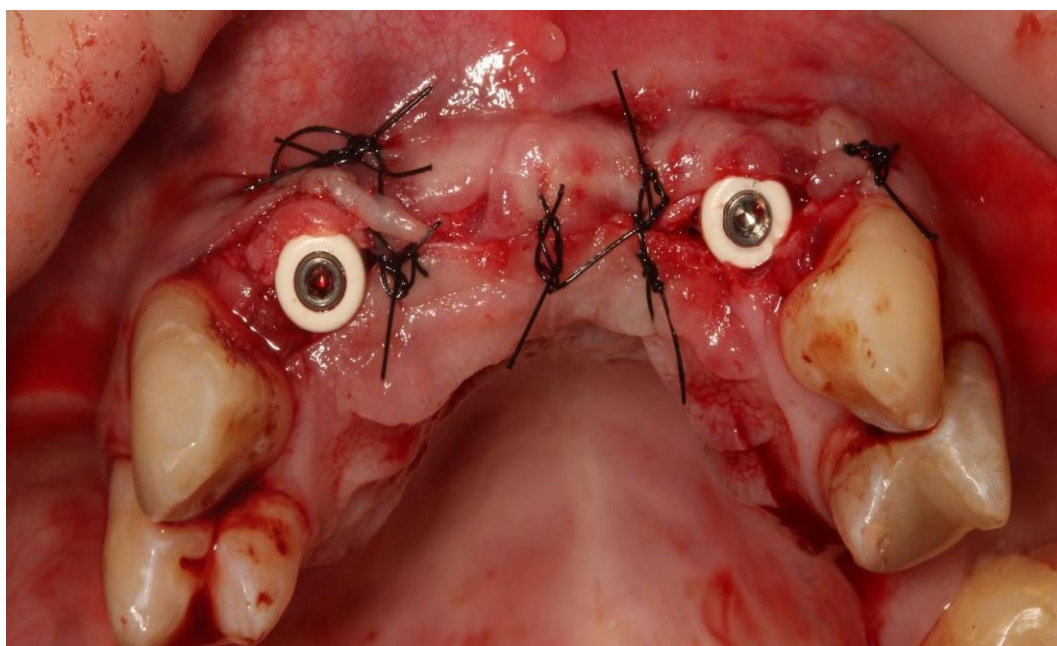


Рис. 4.12. Вигляд операційного поля пацієнт А., 45 років, після встановлення формувачів ясен в області 1.2 та 2.2

Повне відновлення ясенних тканин після встановлення формувачів ясен відмічено через 14 днів (рис. 4.13 та 4.14).

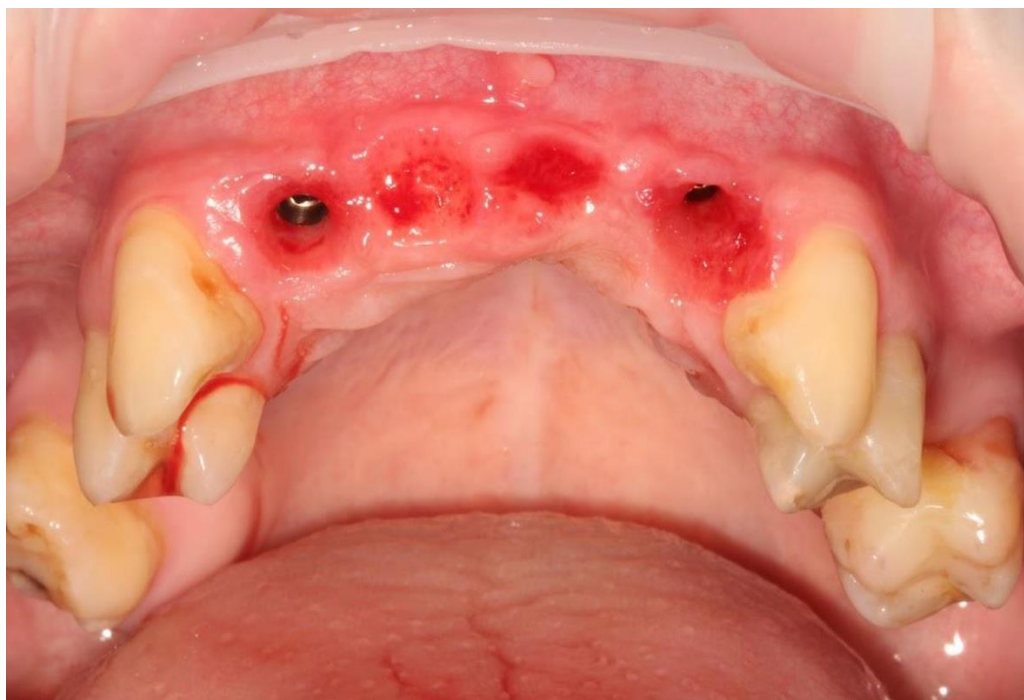


Рис. 4.13. Вигляд ранової поверхні пацієнта А., 45 років, через 14 днів після встановлення формувачів ясен в ділянці 1.2 та 2.2.

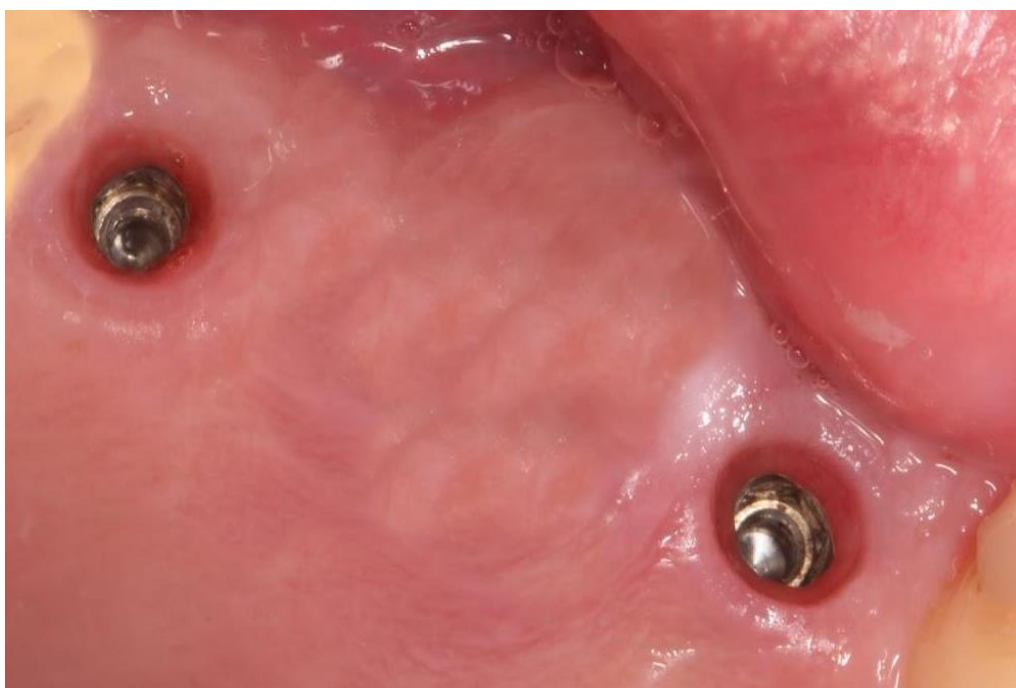


Рис. 4.14. Вигляд ранової поверхні пацієнта А., 45 років, через 14 днів після встановлення формувачів ясен в ділянці 1.5 та 1.7

Надалі з'явилася можливість виготовлення та послідуочого встановлення ортопедичної конструкції на дентальних імплантатах. Кінцевий вигляд порожнини рота представлений на рис. 4.15.



Рис. 4.15. Кінцевий вигляд ротової порожнини пацієнта А., 45 років, після встановлення коронок з діоксиду циркону на імплантати в ділянці 1.2 - 2.2

Протягом наступних 6-12 місяців клінічна і рентгенологічна картина не змінювалась і залишалася такою, якою була через 3 місяці після дентальної імплантації; жодних скарг пацієнт не пред'являв. При обстеженні: ясна навколо супраструктур щільні, безболісні, блідо-рожевого кольору. При пальпації – стабільність імплантатів не порушена. На ортопантограмі втрата кісткової тканини в ділянці встановлених імплантатів не спостерігалася (рис. 4.16). Остеоінтегровані імплантати визначаються чітко. Явища остеопорозу відсутні, альвеолярні перегородки мають чітку структуру. Показник мінеральної щільності кісткової тканини альвеолярної кістки на рівні 982,9 од НУ (через 6 місяців) та 1217,3 од НУ (через 12 місяців).



Рис. 4.16. Ортопантомограма пацієнта А., 45 років, через 12 місяців після імплантації

Клінічний приклад №2 (II група)

Хворий К., 43 роки, історія хвороби №20200219 від 04.07.2020 р. Соматичний діагноз: цукровий діабет 2 типу, компенсована форма, ускладнений системним остеопорозом. Стоматологічний діагноз: хронічний швидкопрогресуючий генералізований пародонтит II-III ступеня тяжкості.

Хворий звернувся в клініку з приводу ортопедичного протезування зубного ряду верхньої та нижньої щелепи. При первинному обстеженні ротової порожнини встановлена відсутність 17, 16, 22, 24, 2.5, 2.6, 3.2, 3.6, 4.6 зубів, виявлена рухомість 3.1, 4.1, 4.2 зубів 3 ступеня, у решти зубів вона була менш виражена. Крім того, мала місце рухомість ортопедичної мостоподібної конструкції у 4 квадранті нижньої щелепи, болісність при пальпації та перкусії. Після рентгенологічного дослідження виявлено картину хронічного періодонтиту в області зуба 4.7. Пацієнту було запропоновано комплексне пародонтологічне лікування, раціональне протезування верхньої щелепи, видалення неспроможних зубів нижньої щелепи (3.1, 4.1, 4.2, 4.7) та

встановлення 4 дентальних імплантатів в області 3.1, 4.2, 4.6, 4.7 з послідуочим відповідним протезуванням.

	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	
	O	O	Pt	Pt	Pl	Pl	Pl	Pl	O	Pl	O	O	O	C	O
18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
O	Pt, Cd	O, Cd	Cd						O			Cd	O, Cd	Cd	O
	Gp		Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp	Gp		Gp	

O - зуб відсутній; *C* - зуб уражений каріозним процесом; *Pt* - пародонтит; *Pl* - пломба; *P* - пульпіт; *Lp* - локалізований пародонтит; *Gp* - генералізований пародонтит; *Cd* - коронка; *R* - корінь.

При зовнішньому огляді конфігурація обличчя не змінена, регіонарні лімфатичні вузли не пальпуються, відкривання рота в повному обсязі. До початку клініко-лабораторного обстеження з хворим підписано інформаційну згоду на проведення всіх досліджень та запланованих консервативних і хірургічних втручань. Погоджено кількість імплантатів та показання до їх встановлення, схеми призначення і дози лікарських антирезорбтивних препаратів (остеогенон 830 мг). Хворий К., як і пацієнт І групи, пред'являв скарги на виражену кровоточивість ясен, больові відчуття при чищенні зубів, гіперемію і набряк ясенних тканин.

Об'єктивно: виявлена болісність тканин ясен при пальпації, дифузна гіперемія, ціаноз, набряк ясен, оголення коренів зубів, наявність пародонтальних кишень, рухомість зубів II-III ступеня та об'ємні відкладення зубного каменю сіро-бурого кольору (рис. 4.17).



Рис. 4.17. Фото ротової порожнини пацієнта К., 43 роки, до початку лікування під час першого прийому

Проведене порівняння рівнів пародонтальних індексів досліджуваного пацієнта і пацієнтів I основної групи – статистично значимих відмінностей не встановлено. Індекс ОНІ-S – $2,9 \pm 0,1$ бали; кровоточивості – 2,76; глибина пародонтальних кишень – 3,62 мм; ПІ – 7,7 бали; ПМА – 88,6%.

Виявлені зміни названих індексів та ясенних проб вказували на наявність у пацієнта виражених і дифузних запально-деструктивних змін в тканинах пародонту, що підтверджувалося даними, отриманими на ортопантограмі та КПКТ (рис. 4.18).

На представленій ортопантограмі чітко визначається генералізоване деструктивне ураження альвеолярних відростків.

Індекс Хаунсфілда за даними КПКТ реєструвався на низькому рівні (в середньому 514 од НУ), що об'єктивно відображало порушення мінеральної щільності кісткової тканини та вказувало на високу активність остеопоротичного процесу (рис. 4.19).



Рис. 4.18. Ортопантомограма пацієнта К., 43 роки, до оперативного втручання (Planmeca Romexis Viewer 4.5.1. R)

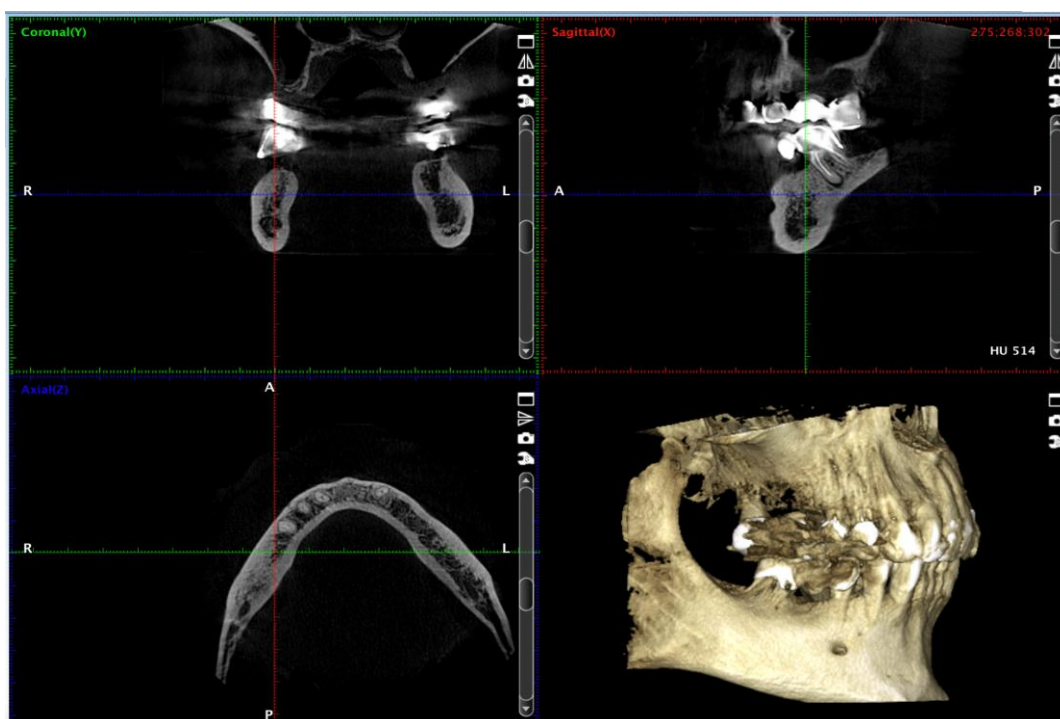


Рис. 4.19. Зріз з КПКТ пацієнта К., 43 роки, до оперативного втручання (Planmeca Romexis Viewer 4.5.1. R)

Результатами лабораторного дослідження, проведеного до хірургічного втручання, у пацієнта встановлено активацію маркерів остеорезорбції –

підвищення в крові рівнів β -СІ (3,91 мг/мл) і ВАР (43,3 Од/л). Вихідні рівні маркерів регенерації кістки реєструвалися на дуже низькому рівні: ОКЦ – 8,9 мг/мл та ТРКФ – 1,52 Од/л.

Після детального клініко-рентгенологічного і лабораторного обстеження пацієнту провели комплексні профілактичні, гігієнічні та лікувальні заходи по загальноприйнятому плану, направлені на усунення активних запальних явищ в тканинах пародонту.

Після покращення місцевого пародонтального статусу протипоказань до проведення дентальної імплантації не було.

Під місцевою провідниковою анестезією за загальноприйнятими протоколами пацієнту були видалені зуби нижньої щелепи (31, 41, 42, 46) з одномоментним встановленням 2 внутрішньокісткових дентальних імплантатів в області 3.1, 4.2, 4.6 та 4.7 зубів (рис. 4.20) та виконано ушивання (рис. 4.21).

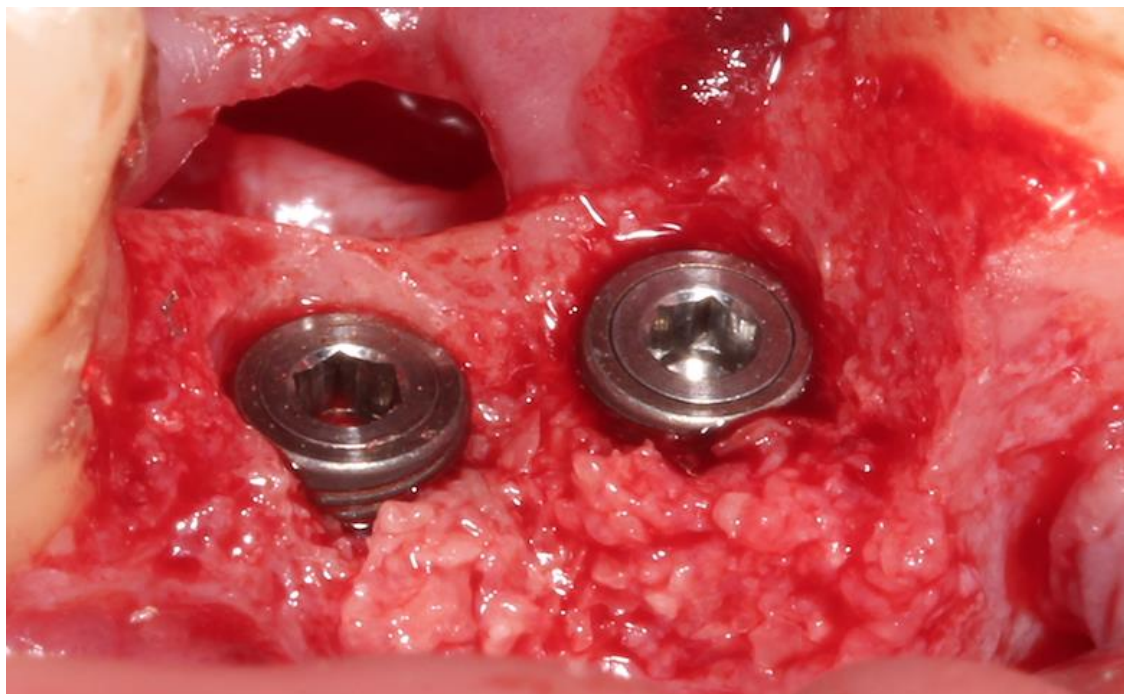


Рис. 4.20. Вигляд оперативної ділянки пацієнта К., 43 роки, після видалення зубів та встановлення дентальних імплантатів в області 3.1 та 4.2

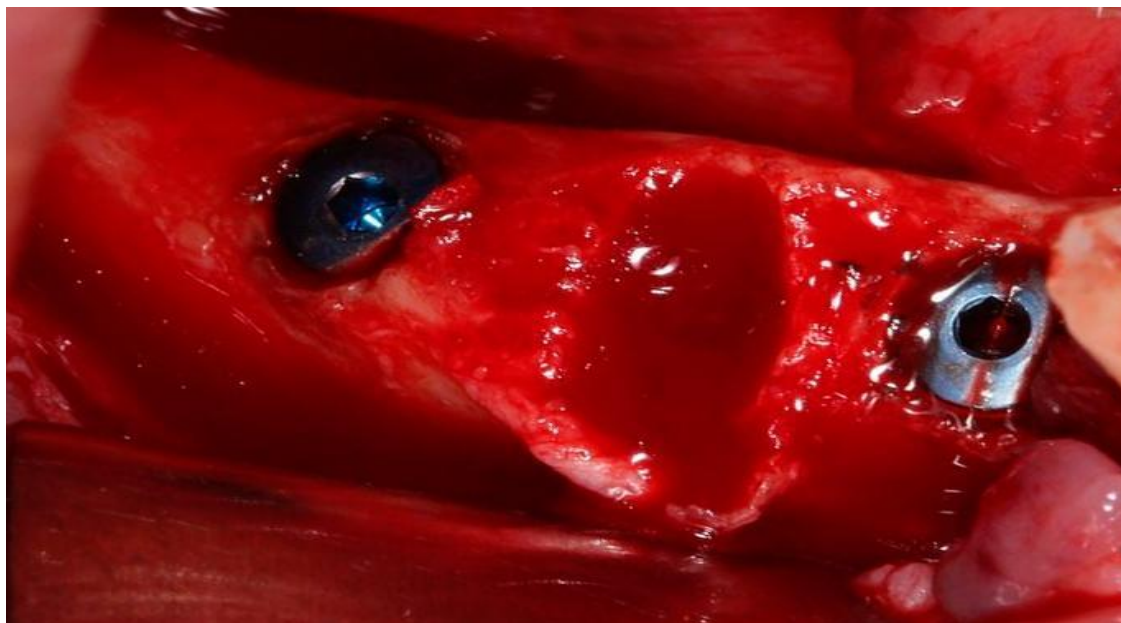


Рис. 4.20. Вигляд операційної ділянки пацієнта К., 43 роки, після видалення зубів та встановлення дентальних імплантатів в області 4.6 та 4.7

Проведено рентгенологічний контроль розташування імплантатів в альвеолярній кістці (рис. 4.22).

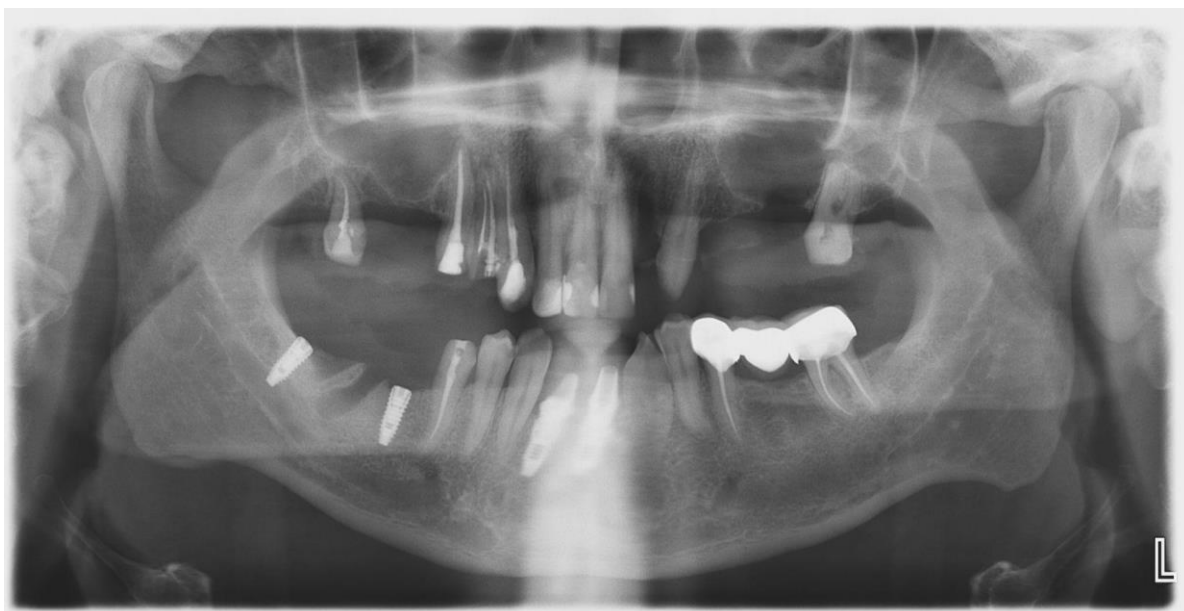


Рис. 4.22. Ортопантомограма пацієнта К., 43 роки, після оперативного втручання (Planmeca Romexis Viewer 4.5.1. R)

Після виконання всіх хірургічних маніпуляцій було проведено ушивання операційної рани, а також встановлено тимчасові протетичні компоненти та тимчасові коронки з РММА на місце 31-42 зубів.

Контрольний огляд після дентальної імплантації проводився на 1-3-7-10 добу. Через день після імплантації пацієнт пред'являв скарги на постійний біль, наявність набряку, який змінював конфігурацію обличчя. При об'єктивному обстеженні виявлена дифузна гіперемія, набряк оперованих тканин. Рана злегка кровоточить при пальпації і болісна, температура тіла 36,9°C. Загальний стан пацієнта задовільний. Регіонарні лімфатичні вузли при пальпації щільні, злегка набряклі. Хворому призначений німесил 2 рази на добу протягом 3-4 днів.

На 3 добу спостерігалось значне покращення загального стану. Гіперемія, набряк та болісність оперованих тканин істотно зменшилися. Поширення запального інфільтрату на суміжні ділянки не виявлено.

Післяопераційні ускладнення у пацієнта повністю усувалися вже на 10 добу. Залишкові запальні явища (гіперемія, легка болісність) відмічалися лише в ділянці накладання швів. Виконано зняття швів, скарги зі сторони пацієнта відсутні.

Після зняття швів проведено забір крові вранці натще для лабораторного дослідження. Тоді ж виконано КПКТ для визначення щільності кісткової тканини. Результатами лабораторного дослідження встановлено прогресивне пригнічення процесів остеогенезу (зниження ОКЦ до 7,1 мг/мл та ВАР до 10,4 Од/л), а також активацію остеорезорбції (підвищення в крові рівнів β -СІ до 7,2 нг/мл. і ТРКФ до 9,3 Од/л).

Контрольне обстеження хворого проведено через 1 місяць після виконаної операції по встановленню дентальних імплантатів. Скарги зі сторони пацієнта повністю відсутні, однак при пальпації ясен відмічались неприємні відчуття, слизова оболонка в цих ділянках змінена не була, набряк тканин не спостерігався. На КПКТ та ортопантограмі рентгенологічних змін кісткової тканини навколо імплантатів не виявлено (рис. 4.23).

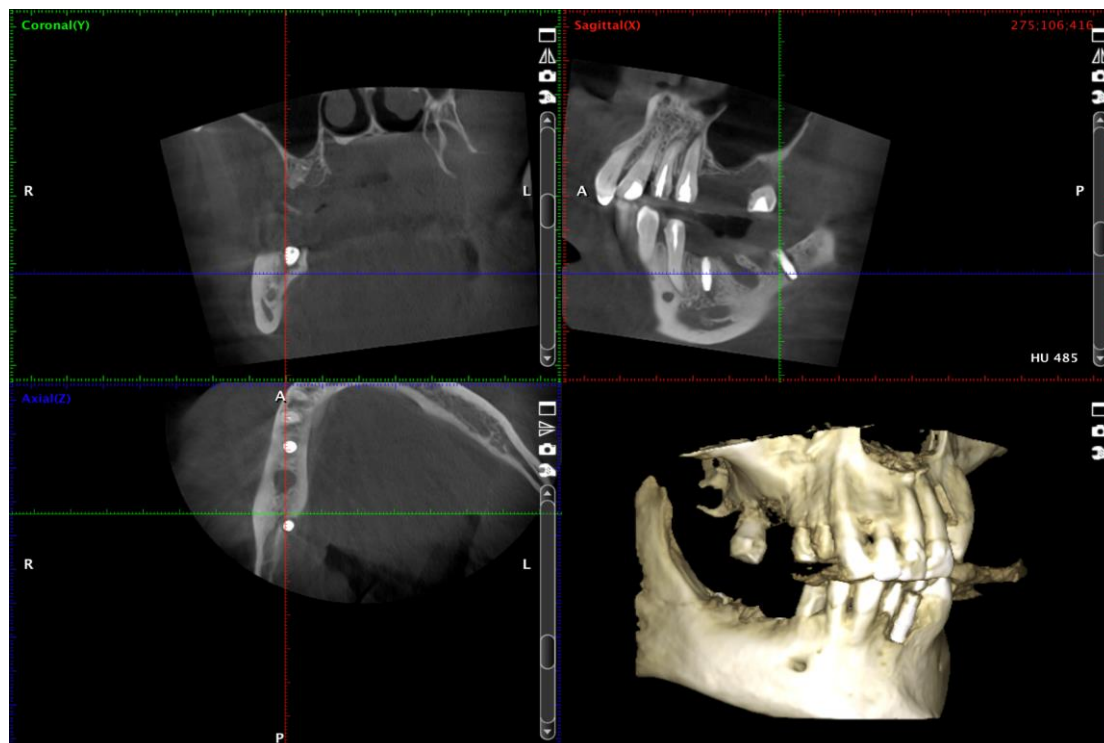


Рис. 4.23. Зріз з КПКТ пацієнта К., 43 роки, через 1 місяць після оперативного втручання (Planmeca Romexis Viewer 4.5.1. R)

Патологічних ознак не було виявлено і після аналізу пародонтальних індексів: індекс гігієни у порівнянні з попереднім знизився до $0,82 \pm 0,03$ балів, кровоточивості – до 1,1 бала, ПМА – до 0, ПІ – до $1,4 \pm 0,2$ балів.

За результатами діагностики КПКТ, щільність кісткової тканини не відновилася навіть до вихідних рівнів – індекс Хаунсфілда реєструвався на більш низьких значеннях (485,4 од НУ), ніж до виконання хірургічного втручання по встановленню дентальних імплантатів. Маркери остеорезорбції та остеогенезу залишалися приблизно на тому ж рівні, що і до лікувальних процедур (β -СІ – 5,3 нг/мл, ТРКФ – 8,2 Од/л, ВАР – 16,7 Од/л, ОКЦ – 8,9 мг/мл).

Через 6 місяців пацієнт прибув у клініку для продовження лікування. Скарги зі сторони пацієнта – відсутні. При обстеженні: гіперемії та ознак запального процесу в ділянці встановлених імплантатів не виявлялося. При пальпації встановлено нестабільність або дезінтеграцію імплантатів в області 3.1 і 4.2. При цьому на ортопантомограмі спостерігалася незначна втрата

кісткової тканини по вертикалі. Неповноцінність остеоінтеграції 3 імплантатів підтверджувалася після зняття тимчасової конструкції – спостерігалася рухомість і відторгнення імплантатів, встановлених на позиції 3.1 і 4.2, а також дезінтеграція дентального імплантату з кісткової тканини в області зуба 4.7 при встановленні формувача ясеневі манжети (рис. 4.24).

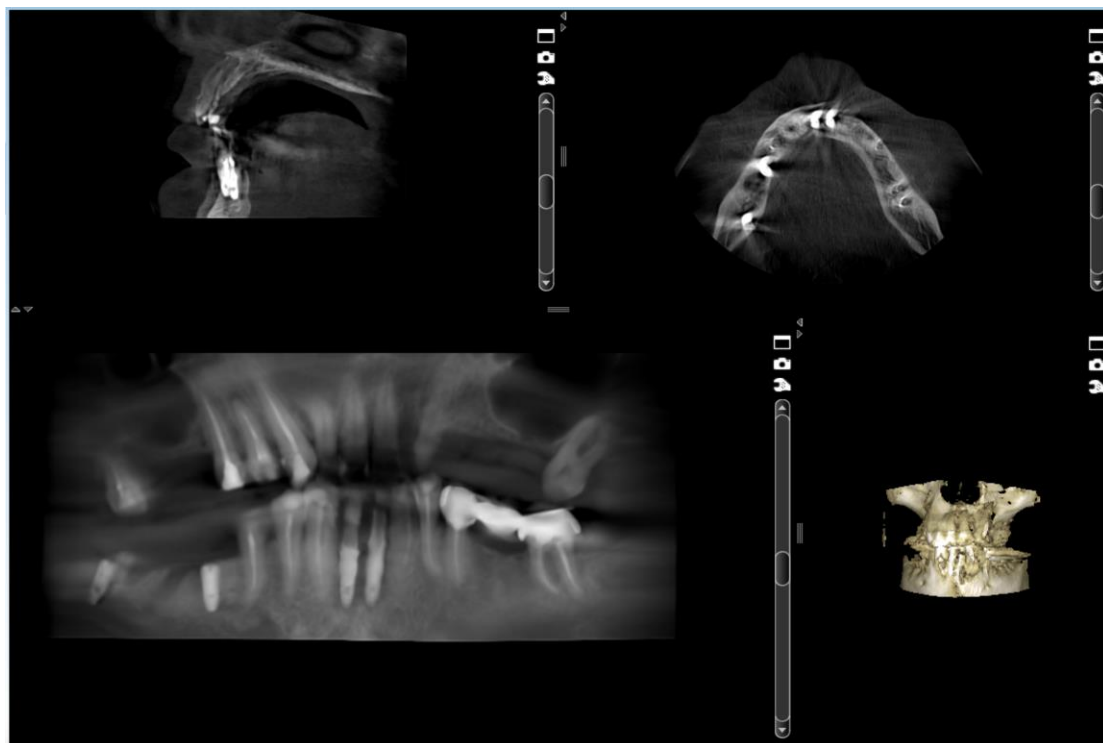


Рис. 4.24. Панорамний зріз з КПКТ пацієнта К., 43 роки, через 4 місяці після дентальної імплантації перед видаленням дезінтегрованих імплантатів

З використанням КПКТ діагностики встановлено, що неефективність остеоінтеграції імплантатів пов'язана з прогресуючою втратою кісткової щільності в альвеолярній кістці, що виявилось критичним у ділянках дезінтегрованих імплантатів (рис. 4.25). На фоні різкого розбалансування процесів остеогенезу та остеорезорбції виявлено падіння індексу Хаунсфілда в ділянках дезінтегрованих імплантатів нижче 400,0 од НУ (382,3 од НУ) на тлі росту рівнів маркерів кісткової резорбції (β -СІ – 2,9 нг/мл, ТРКФ – 4,72 Од/л) та зменшення вмісту маркерів кісткоутворення (ОКЦ – 13,9 мг/мл, ВАР – 28,6 Од/л).

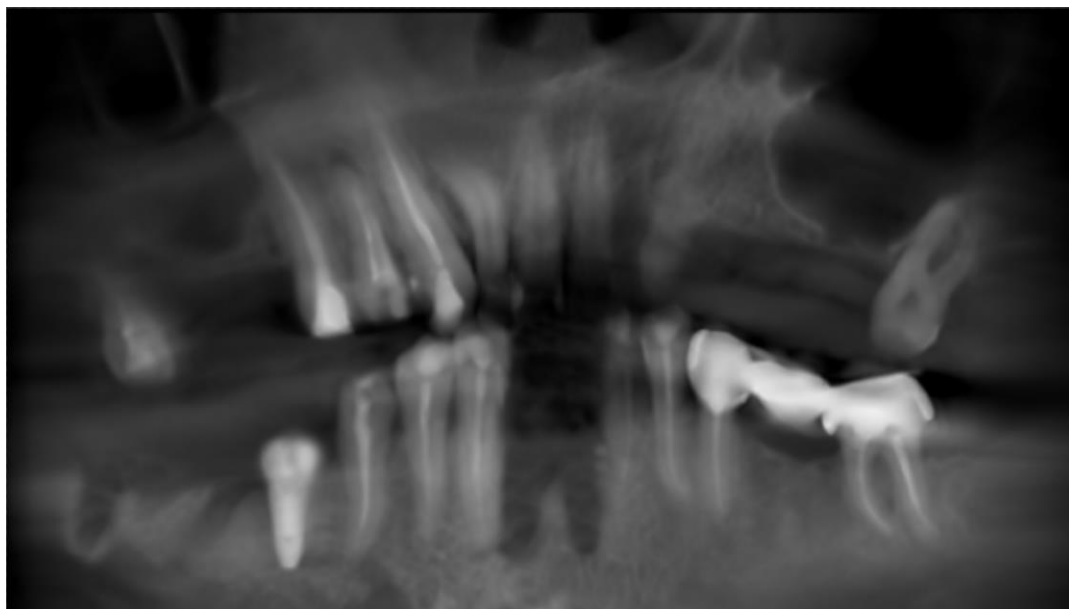


Рис. 4.25. Панорамний зріз з КПКТ пацієнта К., 43 роки, після видалення дезінтегрованих імплантатів

4.4. Показники маркерів кісткового метаболізму

Аналізом результатів дослідження у хворих різних груп маркерів кісткового метаболізму у ті ж часові інтервали, що і показників змін щільності альвеолярної кістки показано, що для дезінтеграції імплантатів у кістковій тканині необхідними умовами є зміна балансу між остеорезорбцією та остеогенезом, зниження мінеральної щільності кістки та темпів остеінтеграції, причому ці процеси можуть акумулюватися при наявності супутнього остеопорозу, що спостерігається при діабетичній остеопатії.

Напроти, фізіологічний рівень зазначених процесів забезпечує сприятливий перебіг остеінтеграції та високі темпи відновлення кісткової тканини в ділянці встановлених імплантатів, про що свідчать результати визначення вмісту маркерів кісткового ремоделювання.

Продемонстровано, що у пацієнтів I основної групи після встановлення дентальних імплантатів спостерігалось різке збільшення в сироватці крові β -СІ та ТРКФ (табл. 4.3).

Показники маркерів кісткового метаболізму I групи (M ± m)

Показники маркерів кісткового ремоделювання Строки дослідження	ТРКФ (Од/л)	β-СІ (нГ/мл)	ВАР (Од/л)	ОКЦ (мГ/мл)
Здорові волонтери (контрольна група) (n=19)	3,7±0,3	1,16±0,31	36,9±0,9	19,5±0,4
до імплантації	8,8±0,3	5,89±0,41*	14,7±0,9*	9,9±0,3*
через 6-7 днів після імплантації	9,1±0,2	6,68±0,3**	10,4±0,8**	6,2±0,2*
через 1 місяць	5,1±0,4**	3,6±0,32**	28,3±0,9**	12,6±0,3*
через 3 місяці	4,0±0,2**	1,68±0,39**	34,6±1,4**	18,7±0,6
через 6 місяців	3,4±0,6**	1,27±0,32**	33,8±1,4**	18,8±0,8
через 12 місяців	3,2±0,3**	1,21±0,43**	32,4±1,2**	17,9±0,9*

Примітки: * $p < 0,05$ - статистично значима відмінність з показниками групи контролю
 ** $p < 0,05$ - статистично значима відмінність з показниками до денทัลної імплантації.

Одночасно зареєстровано низькі концентрації остеокальцину. Виявлено також незначне зменшення рівня ВАР в сироватці крові у порівнянні із вихідними показниками, що свідчить про несприятливий вплив хірургічного втручання з установки денціальних імплантатів у хворих з цукровим діабетом 2 типу із системним остеопорозом на кістковий метаболізм: протягом перших 7-8 днів після операції активується кісткова резорбція та, навпроти, пригнічуються процеси відновлення кісткової тканини.

Виявлена в ранній період після денทัลної імплантації направленість змін маркерів остеорезорбції і остеогенезу узгоджувалась зі зниженням кісткової щільності альвеолярної кістки в зазначеному періоді спостережень.

На фоні комплексного медикаментозного лікування через 1 місяць після дентальної імплантації спостерігалася позитивна динаміка рівнів маркерів кісткового метаболізму. Так, концентрація β -СІ та ТРКФ істотно знизилася у 54,1% хворих, а у 37,5% випадків їх вміст в крові зменшився в порівнянні із вихідними показниками і реєструвався на рівні значень нижньої межі фізіологічної норми. В ці ж терміни спостережень у 8,4% епізодів інтенсивність та направленість кісткового ремоделювання фіксувалася на рівні, порівняному з вихідним.

Протягом 1-3 місяців після фармакокорекції в I групі процеси резорбції продовжували гальмуватися, а процеси остеогенезу активувалися. Середні показники β -СІ та ТРКФ визначалися в межах значень фізіологічної норми та склали $1,68 \pm 0,04$ нг/мл та $4,0 \pm 0,02$ нг/мл відповідно ($p < 0.05$). Вміст ОКЦ ($18,7 \pm 0,4$ мг/мл) зріс майже вдвічі практично до рівня фізіологічної норми в порівнянні з відповідним показником після оперативного втручання. Зафіксовано також подальше підвищення концентрації ВАР (з $10,4 \pm 0,8$ Од/л до $34,6 \pm 1,4$ Од/л).

Протягом наступних 6-12 місяців після операції по встановленню дентальних імплантатів у хворих I групи реєструвалася стабілізація показників кісткового ремоделювання. Відновлення маркерів остеогенезу та остеорезорбції в сироватці крові до значень фізіологічної норми спостерігалася в 91,7% випадків через 6 місяців після імплантації та у 87,5% – через 12 місяців.

Показово, що позитивна динаміка змін маркерів ремоделювання кісткової тканини в сироватці крові корелювала з нормалізацією оптичної щільності кісткової тканини альвеолярних відростків за даними КПКТ.

Така динаміка змін маркерів остеорезорбції та остеогенезу і оптичної щільності кісткової тканини у хворих I групи характеризують активний перебіг процесів osteointegraції та завершення процесу через 6 місяців після встановлення імплантатів. Цей факт доводить можливість відновлення повноцінної osteointegraції дентальних імплантатів шляхом адекватної

фармакокорекції процесів кісткового ремоделювання у хворих із системним остеопорозом, індукованим цукровим діабетом 2 типу.

У пацієнтів II групи в ранньому періоді після дентальної імплантації порушення метаболізму кісткової тканини обумовлювалися діабетичною остеопатією та за характеристиками не відрізнялися від таких у представників I групи (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

**Показники маркерів ремоделювання кісткової тканини
у хворих II групи (M ± m)**

Показники маркерів кісткового ремоделювання Строки дослідження	ТРКФ (Од/л)	β-СІ (нг/мл)	ВАР (Од/л)	ОКЦ (мг/мл)
Здорові волонтери (контрольна група, n=19)	3,7±0,3	1,16±0,31	36,9±0,9	19,5±0,4
до імплантації	8,8±0,3	5,77±0,43*	13,9±0,8*	9,7±0,3*
через 6-7 днів після імплантації	9,2±0,3*	6,79±0,32*•	10,2±0,8*•	6,4±0,2*•
через 1 місяць	8,0±0,3*•□	5,21±0,31*•□	16,9±0,4*•□	10,3±0,4*•□
через 3 місяці	6,2±0,3*•□	3,61±0,23*•□	20,2±0,4*•□	29,5±1,2*•□
через 6 місяців	4,8±0,2*•□	2,69±0,61*•□	29,5±1,2*•□	14,2±0,2*•□
через 12 місяців	4,3±0,3*•□	2,09±0,43*•	20,8±1,2*•□	13,0±0,2*•□

Примітки: * $p < 0.05$ - статистично значима відмінність з показниками групи контролю
• $p < 0.05$ - статистична значима відмінність з показниками до дентальної імплантації

□ $p < 0.05$ - статистично значима відмінність з показниками I групи (див. табл. 4.3)

В категорії хворих, що отримували медикаментозну корекцію порушень кісткового обміну виключно остеогеноном, позитивні зміни вмісту маркерів кісткового ремоделювання були менш виражені, особливо в ранньому періоді після дентальної імплантації. Практичним підтвердженнями цього положення була повільніша нормалізація рівнів β-СІ, ТРКФ, ВАР і ОКЦ в сироватці

крові. Так, протягом 1-го і 3-го місяців після дентальної імплантації в 73% випадків зазначені показники не відновлювалися навіть до вихідних значень, залишаючись практично незмінними ($p < 0,05$). В подальшому відзначалося незначне зниження рівня β -СІ, проте зміни вмісту ТРКФ в сироватці крові не продемонстрували значної позитивної динаміки.

Персоніфікована оцінка параметрів кісткового метаболізму і щільності кісткової тканини вказувала на більш низькі темпи остеоінтеграції дентальних імплантатів і в пізніші періоди спостережень.

Вплив лікувального комплексу II групи на процес кісткового ремоделювання, якість альвеолярної кістки і через 3 місяці після дентальної імплантації виявився недостатньо ефективним. Досліджувані показники хоча і відновлювалися до вихідного рівня у всіх пацієнтів, проте залишалися нижчими значень пацієнтів I основної групи та здорових волонтерів ($p < 0,005$).

Відновлення кісткового метаболізму у хворих II групи під впливом остеогенону на всіх етапах остеоінтеграції відзначалося лише у 4% випадків, а у решти лише відповідало вихідним даним, причому збільшення вмісту ОКЦ та ВАР у хворих із позитивною динамікою досягало статистичних відмінностей з вихідними величинами лише через 6 місяців, що підтверджувало у них завершення остеоінтеграційних процесів в кістковій тканині навколо дентальних імплантатів. Така динаміка змін кісткового метаболізму під впливом традиційної фармакокорекції характеризує повільніший порівняно з пацієнтами I групи перебіг процесів остеоінтеграції після встановлення імплантатів.

Стабілізація кісткового обміну і тенденція до нормалізації щільності кісткової тканини під впливом препаратів кальцію досягалася через 6 місяців у 46,2% випадків, а через 12 місяців – у 57,7%. У решти пацієнтів групи порівняння в цей період спостереження статистично значимих відхилень показників кісткового ремоделювання до та після фармакокорекції не спостерігалось.

У пацієнтів III групи із швидкопрогресуючим пародонтитом, не ускладненим діабетичним системним остеопорозом, під впливом остеогенону відзначалася подібна до I групи динаміка змін вмісту маркерів остеорезорбції і остеогенезу в сироватці крові після дентальної імплантації (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

**Показники вмісту маркерів кісткового метаболізму
у хворих III групи (M ± m)**

Показники маркерів кісткового ремоделювання Строки дослідження	ТРКФ (Од/л)	β-СІ (нг/мл)	ВАР (Од/л)	ОКЦ (мг/мл)
Здорові волонтери (контрольна група, n=19)	3,7±0,3	1,16±0,31	36,9±0,9	19,5±0,4
до імплантації	5,9±0,2*□#	4,69±0,32□#	19,7±0,4*□#	14,2±0,3*□#
через 6-7 днів після імплантації	6,6±0,3*•□#	5,59±0,29*•□#	12,7±0,7*•□#	10,4±0,2*•□#
через 1 місяць	4,4±0,4#	1,89±0,33*•□#	30,3±0,9*•#	13,6±0,3*#
через 3 місяці	4,0±0,3*#	1,23±0,42*#	37,6±1,2*#	17,1±0,4*•□#
через 6 місяців	3,9±0,4*#	1,33±0,34*#	34,8±1,4*•#	18,9±0,3*#
через 12 місяців	4,1±0,3*□	1,21±0,45 •#	34,4±1,3*•#	18,2±0,3*•#

Примітки: * $p < 0.05$ - статистично значима відмінність з показниками групи контролю
• $p < 0.05$ - статистична значима відмінність з показниками до дентальної імплантації

□ $p < 0.05$ - статистично значима відмінність з показниками I групи (див. табл. 4.3)

$p < 0.05$ - статистично значима відмінність з показниками II групи (див. табл. 4.4)

Аналізом вихідних рівнів маркерів кісткового метаболізму встановлено, що у хворих із швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом характерним є розбалансування кісткового ремоделювання: переважання процесів остеорезорбції на фоні пригнічення остеогенезу.

У пацієнтів III групи після встановлення дентальних імплантатів відмічено різке збільшення в сироватці крові вмісту β -СІ та ТРКФ з одночасно низькими концентраціями остеокальцину (табл. 4.5).

Через місяць після операції під впливом обраної фармакокорекції порушень кісткового метаболізму у пацієнтів аналізованої групи відмічено наростання вмісту ОКЦ і ВАР. При цьому рівень ВАР змінювався більш суттєво, досягаючи значень фізіологічної норми у 85,2% випадків. Рівень продуктів деградації колагену та особливо ТРКФ у сироватці крові достовірно ($p < 0,05$) і більш суттєво знижувався та наближався до значень групи контролю в 76,4% випадків. До 3-го місяця рівні показників маркерів ремоделювання кісткової тканини в сироватці крові в порівнянні із значеннями контрольної групи не мали відмінностей у 91,2% хворих та залишалися на досягнутому рівні через півроку і більше.

Вищевикладене дозволяє припустити, що у хворих на швидкопрогресуючий генералізований пародонтит після дентальної імплантації завершення остеоінтеграції під впливом остеогенону настає не раніше 3 місяців після оперативного втручання.

Висновки за розділом

Узагальнюючи отримані результати, можна зробити наступні висновки:

1. Факторами ризику, що уповільнюють темпи остеоінтеграції дентальних імплантатів хворих цукровим діабетом із системним остеопорозом, є початкова низька щільність кісткової тканини (< 500 од НУ) і порушення в системі кісткового регулювання наряду з інтенсифікацією остеорезорбції та зниженням активності остеогенезу.

2. Максимальна втрата альвеолярної кістки навколо дентального імплантату виникає в ранньому періоді при інтенсивній адаптивній перебудові кісткового ремоделювання з достовірно значимим посиленням остеорезорбції та ослабленням остеогенезу.

3. Цілеспрямована комплексна фармакокорекція процесів резорбції і відновлення кісткової тканини у хворих з діабетичною остеопатологією (остеопороз) сприяє оптимізації остеоінтеграції дентальних імплантів, скорочує необхідні для її завершення терміни за рахунок відновлення змісту в крові маркерів кісткового метаболізму (β -СІ, ВАР, ОКЦ, ТРКФ) та зростання оптичної щільності кісткової тканини.

4. Динамічна оцінка процесів кісткового ремоделювання і щільності кісткової тканини альвеолярної кістки дозволяє проводити моніторинг ефективності виконуваної дентальної імплантації з урахуванням строків завершення остеоінтеграції імплантів.

Представлені в розділі дані оприлюднені в наступних джерелах:

1. Гудар'ян О. О., Чередник Д. О. Підвищення ефективності остеоінтеграції при дентальній імплантації у хворих на діабетичну остеопатію шляхом ремоделювання кісткової тканини та інтенсифікації її щільності. Медичні перспективи. 2023. Т. 28, № 2. С. 136-142. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283365>
2. Gudarian, O., & Cherednyk, D. (2023). Динаміка змін остеоінтеграції дентальних імплантів у хворих швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом на фоні діабетичної остеопатії. Вісник стоматології, 124(3), 52–60. DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2023-49-3.9>
3. Cherednyk D. Study of bone metabolism in generalized periodontitis complicated by diabetic osteopathy/ Gudarian O., Cherednyk D. // The 2nd International scientific and practical conference “Global science: prospects and innovations” (October 5-7, 2023) Cognum Publishing House, Liverpool, United Kingdom. - 2023. – p. 28-36
4. Чередник Д. О. Аналіз динаміка змін щільності кісткової тканини при дентальній імплантації у хворих швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом на фоні діабетичної остеопатії / Гудар'ян О. О., Чередник Д. О // The 8th International scientific and practical conference “Modern

problems of science, education and society” (October 9-11, 2023) SPC “Sciconf.com.ua”, Kyiv, Ukraine.. – 2023. – С.118 – 123

5. Чередник Д. О. Визначення та оцінка впливу показників кісткового метаболізму у хворих на генералізований пародонтит при діабетичній остеопатії для оцінки прогнозів результатів дентальної імплантації/ Гудар’ян О. О., Чередник Д. О // The 2nd International scientific and practical conference “Modern research in science and education” (October 12-14, 2023) VoScience Publisher, Chicago, USA. - 2023. - p. 55-63
6. Cherednyk D. The effectiveness of osseointegration during dental implantation in patients with diabetic osteopathy and the search for ways to improve it /Gudarian O., Cherednyk D. // The 2nd International scientific and practical conference “Current challenges of science and education” (October 16-18, 2023) MDPC Publishing, Berlin, Germany. – 2023. – P. 40-47

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Загальноновизнано, що дентальна імплантація є одним із найбільш пріоритетних, перспективних та поширених методів відновлювального лікування хворих стоматологічного профілю з дефектами зубного ряду [1, 2, 5].

Проте, незважаючи на успіхи, досягнуті в галузі імплантологічного лікування, дотепер все ще відмічається достатньо високий відсоток відторгнення дентальних імплантатів, частота якого, за даними різних джерел, коливається від 3 до 10% [2, 284].

Вважається, що високого ризику розвитку ускладнень при дентальній імплантації зазнають хворі із загальносоматичною патологією, яка супроводжується патологічними змінами кісткової тканини. Особливої уваги в цьому ракурсі заслуговують системні метаболічні остеопатії при цукровому діабеті 2 типу з ураженням кісток щелеп [6, 7, 8].

Детальний аналіз сучасних літературних публікацій, присвячених особливостям дентальної імплантації за умов порушень метаболізму кісткової тканини, свідчить про певні складнощі, обумовлені наявністю або відсутністю системної остеопатології у хворих на цукровий діабет 2 типу, при вирішенні питань планування та проведення хірургічних втручань по встановленню дентальних імплантатів у пацієнтів такої категорії.

Безумовний інтерес викликає виявлення у хворих із діабетичною остеопатологією факторів, які впливають на остеоінтеграцію дентальних імплантатів і їх нестабільність. Особливої уваги в цьому відношенні заслуговують комплексні дослідження кісткового метаболізму та характеру його ремоделювання.

Дисбаланс кісткового обміну, який вважається основою метаболічних остеопатій, призводить до гальмування репаративних процесів в зоні

імплантації, що в подальшому може уповільнити остеоінтеграцію імплантату та розвиток його неспроможності. Однак раніше не проводився аналіз стану кісткового метаболізму з урахуванням строків післяопераційного періоду і змін лабораторних показників. Отримані відомості, безумовно, будуть корисними для розробки та подальшого вдосконалення доказово-діагностичних критеріїв, які дозволять обґрунтувати показання та протипоказання до дентальної імплантації у хворих з діабетичною остеопатією, а також маркерів-предикторів для оцінки та прогнозу особливостей перебігу інтеграції імплантату в кісткових структурах.

З урахуванням вищевикладеного припустимо, що пригнічення кісткової резорбції, активація мінералізації та кісткоутворення можуть оптимізувати остеоінтеграцію імплантатів. Для реалізації зазначеного має бути використаний комплексний підхід, направлений, насамперед, на нормалізацію кісткового метаболізму і підвищення щільності кісткової тканини.

В доступних літературних публікаціях зустрічаються обмежені відомості щодо позитивного ефекту застосування препаратів кальцію для профілактики та лікування системної і локальної остеопатології, асоційованої із цукровим діабетом 2 типу, а також генералізованим пародонтитом [26, 27, 32, 33, 72]. Результатами клінічних досліджень показана висока антирезорбтивна і репаративна ефективність осеїн-гідроксиапатитного комплексу (остеогенону) [51, 52, 53]. В стоматологічній практиці зазначений препарат не використовувався. Крім того, останнім часом з'явилися публікації, що застосування рекомбінантного морфогенетичного білка (rhBMP2) в мінімально ефективному дозуванні чинить виражену індуктивну дію та остеогенез [57, 59]. Дотепер досвід комплексного використання даного препарату з унікальною комбінацією властивостей сумісно з антирезорбтивними засобами в стоматології відсутні.

Вищезазначене та зростання поширення діабетичної остеопатії визначають високу актуальність чинного дослідження, присвяченого аналізу результатів дентальної імплантації у хворих на цукровий діабет 2 типу із

вторинним остеопорозом та різним ступенем порушень кісткового метаболізму і мінералізації альвеолярної кісткової тканини.

З огляду на це, нами проведено комплексні та динамічні клініко-лабораторні дослідження, метою яких було підвищення ефективності остеointegraції імплантатів при дентальній імплантації у пацієнтів з діабетичною остеопатією за рахунок удосконалення діагностичних підходів по виявленню варіабельності мінеральної щільності кісткової тканини та корекції порушень кісткового метаболізму.

Для досягнення мети та вирішення поставлених задач було проведено комплексне клініко-лабораторне дослідження 166 потребуючих дентальної імплантації хворих віком від 35 до 50 років (середній вік $42,5 \pm 2,34$ років), в т.ч. 99 (59,6%) жінок і 67 (40,4%) чоловіків. Діагноз «генералізований пародонтит 1-2 ступеню тяжкості» був встановлений у всіх хворих, причому з швидкопрогресуючим перебігом – у 90 випадках, хронічним – в 76 епізодах. Верифікація діагнозу проводилась відповідно критеріям, викладеним у класифікації І.С. Мащенко (2003), Н.Ф. Данилевського і А.В. Борисенко (1999) та міжнародній класифікації МКБ-10. Тип цукрового діабету встановлювався за критеріями ВООЗ (1999). За консультативної участі лікаря-ендокринолога в дослідження були включені пацієнти тільки з компенсованою та субкомпенсованою формою цукрового діабету 2 типу.

При надходженні пацієнтів до клініки проводили загальний аналіз крові і сечі, біохімічний аналіз крові на глікозильований гемоглобін і тестування на ВІЛ-інфекцію та гепатит. Дослідження стану тканин пародонту виконували за загальноприйнятим клінічним алгоритмом: збір скарг, анамнезу, визначення алергологічного статусу, візуальна та інструментальна оцінка стану тканин ясен, виразність їх кровоточивості, набряклості, гіперемії, відчуття дискомфорту при жуванні. В ділянці кожного зуба проводилося вимірювання глибини пародонтальної кишені та визначення рівня рецесії ясен традиційним способом і з використанням системи “FLORIDA PROBE”.

Стоматологічний статус пацієнтів встановлювали з урахуванням загальноприйнятих індексів та проб: індексу гігієни порожнини рота за J.C. Green, R. Vermillion (1964); індексу кровоточивості ясен РВІ за методикою Muhlemann H.R. у модифікації Saxer (1975); ступеню запального процесу у навкол зубних тканинах (РМА) за I. Schour і M. Massler, 1948 (в модифікації Parma, 1960); проби Шиллера-Писарева (1962); пародонтального індексу (ПІ) за A. Russel (1956).

Для одночасного визначення глибини пародонтальних кишень, виявлення кровоточивості ясен, рухомості зубів, наявності зубних відкладень використовувалась система «Florida Probe». Стан кісткової, альвеолярної та періапикальної тканин вивчали з урахуванням даних ортопантомографії та конусно-променевої комп'ютерної томографії (КПКТ).

Після клінічного обстеження були сформовані групи для проведення подальших спеціальних лабораторних досліджень з урахуванням критеріїв доказової медицини. Так, обробку та клініко-лабораторну оцінку отриманих результатів дослідження виконано в 2-х основних та 2-х референтних групах, однорідних за віком та з порівняними клініко-рентгенологічними показниками. В основні групи відібрані 96 пацієнтів з генералізованим пародонтитом, що страждали на цукровий діабет 2 типу. В першу основну групу (56 осіб) були включені хворі на швидкопрогресуючий генералізований пародонтит, ускладнений системним та локалізованим дифузним остеопорозом, діагностованим із застосуванням КПКТ.

Другу основну групу склали 40 пацієнтів зі встановленим діагнозом «хронічний генералізований пародонтит, асоційований з цукровим діабетом 2 типу» та ознаками діабетичної остеопатії. При цьому у пацієнтів зазначеної категорії реєстрували лише наявність слабо виражених ознак остеопенії в кісткових структурах пародонта та відсутність її в інших кісткових структурах організму.

Дві групи порівняння (70 осіб) склали хворі з генералізованим пародонтитом 1-2 ступеня тяжкості, не обтяженим супутньою патологією, в

т.ч. й цукровим діабетом 2 типу (I група порівняння – 34 пацієнти з діагнозом «швидкопрогресуючий генералізований пародонтит», II референтна група – 36 пацієнтів з клінічно підтвердженим хронічним генералізованим пародонтитом).

Аналіз клініко-рентгенологічного стану тканин пародонту у хворих з діабетичною остеопатією показав, що, незалежно від домінування клінічних симптомів швидкопрогресуючого генералізованого пародонтиту, особливостями перебігу запально-деструктивного процесу в цій категорії було наростання ознак активного остеопорозу в альвеолярній кістці.

Як свідчать результати наших досліджень, найбільш інформативним методом виявлення остеопорозу в кісткових структурах пародонта є конусно-променева комп'ютерна томографія. Застосування зазначеного методу діагностики у хворих з діабетичною остеопатією дозволило встановити зниження мінеральної щільності кісткової тканини альвеолярних відростків у 100% досліджуваних, що свідчило про наявність остеопорозу в міжзубних кісткових тканинах за даними індексу Хаунсфільда, показник якого у хворих I групи відповідав значенню $547 \pm 10,8$ од НУ. При цьому серед пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом, асоційованим з цукровим діабетом (II основна група) тільки 5 (12,5%) представників не мали рентгенологічних ознак остеопорозу. У решти, згідно даних оцінки індексу Хаунсфільда, також встановлено достовірне зниження щільності альвеолярних кісткових структур, проте меншого ступеню вираженості, ніж у пацієнтів I групи ($616,2 \pm 15,2$ од НУ проти $547 \pm 10,8$ од НУ), тоді у хворих генералізованим пародонтитом, не асоційованим з діабетичною остеопатією (II група порівняння) індекс Хаунсфільда в середньому склав $783,2 \pm 14,2$ од НУ, що вказувало на відсутність активного остеопорозу в кісткових структурах пародонту хворих з хронічним перебігом генералізованого пародонтиту.

В якості матеріалу для спеціальних лабораторних досліджень використовували сироватку крові. Забір крові проводився вранці строго натще

з кубітальної вени. Протягом всього дослідження обладнання, методики і виробники реагентів, що використовувалися, не змінювалися.

В якості біохімічних маркерів кісткоутворення (індикаторів активності остеобластів) досліджували активність ізоферменту кісткової фракції лужної фосфатази (ВАР) та остеокальцину (ОКЦ) в сироватці крові.

Моноклональні антитіла до ізоферменту кісткової фракції лужної фосфатази (ВАР), сорбовані у клітинках планшета, захоплюють антитіла зі зразка. Ферментативна активність кісткової лужної фосфатази детектується в субстратній реакції з паранітрофенілфосфатом (pNpp). Реагенти, що входять в склад набору: таблетка субстрату, стандарти ВАР А-Е, контроль (низький/високий), робочий буфер, субстратний розчин, стоп-розчин, концентрат промивного буфера 10-кратний. Зразки крові отримували шляхом стандартної венепункції.

Для дослідження N-остеокальцину (N-ОК - BGLAP), так званого кісткового глутамінового білка – BGP, був використаний імунохемілюмінесцентний аналіз (ІХЛА) з використанням імунохімічного електрохемілюмінесцентного автоматичного аналізатора COBAS e 411 (Roche Diagnostics GmbH).

Для оцінки стану процесів резорбції кісткової тканини визначали рівні тартрат-резистентної кислої фосфатази і С-кінцевих тілопептидів колагену I типу (β - CTx) (β -Cl- β -Cross Laps).

Визначення маркерів кісткового метаболізму проводили методом твердофазного ізоферментного аналізу з використанням набору реагентів «Metre Bar EIA kit» фірми Quidel Corporation, CrossLaps Elisa або Nordic Bioscience Diagnostic A/S згідно інструкціям.

Оцінку швидкості остеоінтеграції встановлених дентальних імплантатів проводили за результатами комп'ютерної томографії.

Статистична обробка даних виконана на персональному комп'ютері з використанням пакету програм "STATISTICA" 99 (Version: 6.1 "Statsoft Inc.,

USA, № AGAR 909e415822FA). Для оцінки рівня достовірності відмінностей отриманих результатів застосовувався точний двосторонній метод Стьюдента-Фішера; рівень довіри щонайменше 95 є загальновизнаним для біологічних і медичних досліджень, тому відмінності порівнюваних показників приймалися за достовірні при досягненні рівня значущості $p < 0,05$. Кількісні дані представлялися як середнє значення показника (M) і середнє квадратичне відхилення (m). Якісні дані наведені у відсотках.

Нормальність розподілу визначали за методом Шапіро-Уїлка. При порівнянні середніх величин при нормальному розподілі розраховувався t-критерій Стьюдента. Для порівняння медіан у разі ненормального розподілу використовували U-критерій Манн-Уїтні. Відмінності в дихотомічних величинах оцінювали за допомогою критерію χ -квадрат Пірсона. Для встановлення та оцінки тісноти зв'язку між двома рядами кількісних показників, що зіставлялися, застосовано коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (ρ Спірмена). Відмінності показників вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Проведені клінічні та лабораторні дослідження показали, що по сукупності клінічних ознак вихідні прояви швидкопрогресуючого генералізованого пародонтиту у хворих основних груп та груп порівняння відмінностей не мали.

Індекс кровоточивості (SBI) при первинному обстеженні у пацієнтів, які страждають швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом (I основна група і I група порівняння) склав в середньому $2,74 \pm 0,1$ і $2,68 \pm 0,1$ балів відповідно, що вказувало на кровоточивість максимального (3-го) ступеню виразності. Показово, що достовірних відмінностей між показниками досліджуваних I груп не виявлено.

У пацієнтів, які страждають на хронічний генералізований пародонтит на тлі цукрового діабету 2 типу (II основна група і II група порівняння) значення індексів кровоточивості при первинному дослідженні складала $2,29 \pm$

0,2 і $1,13 \pm 0,2$ балів відповідно, що є характерним для помірно вираженої запальної реакції в ясенній тканині.

Як показали отримані нами результати аналізу пародонтального індексу (PI), при первинному дослідженні його показники були приблизно однаковими у хворих всіх груп і не мали достовірних відмінностей: в I основній групі величина зазначеного показника склала $6,31 \pm 0,5$; у II основній – $5,87 \pm 0,6$; у I групі порівняння – $6,22 \pm 0,5$; у II референтній групі – $5,37 \pm 0,6$. Отримані дані дозволили об'єктивно оцінити ступінь тяжкості і поширеність запально-деструктивного процесу в аналізованих групах, яка виявилася порівняною.

За даними Florida probe, глибина пародонтальних кишень від 5 до 7 мм зустрічалася в 69,3% хворих генералізованим пародонтитом, асоційованим з цукровим діабетом, а від 3 до 5 мм – у 21,7 % випадках. При цьому середня величина глибини пародонтальних кишень у хворих різних груп була порівняною: у I основній групі значення зазначеного показника становило $6,02 \pm 0,2$ мм; у II групі – $5,94 \pm 0,2$ мм; у I групі порівняння – $5,84 \pm 0,3$ мм, в II референтній групі – $5,7 \pm 0,3$ мм. Відсутність достовірної різниці ($p > 0,05$) вказувала на однакову поширеність і ступінь запально-деструктивних змін в тканинах пародонту у всіх групах спостереження.

При первинному дослідженні індекс РМА у хворих I основної і I групи порівняння склали в середньому $82,6 \pm 2,2$ % і $81,9 \pm 2,2$ %, що вказувало на наявність у ясенній тканині вираженої і поширеної запальної реакції. Напроти, у пацієнтів II основної групи та II групи порівняння цей показник був меншим вдвічі ($40,5 \pm 3,3$ % і $29,0 \pm 3,4$ % відповідно), що підтверджувало наявність у тканині ясен помірних запальних явищ. При цьому достовірних відмінностей зазначених показників в досліджуваних групах виявлено не було ($p > 0,05$).

З урахуванням отриманих даних лабораторних досліджень доведено, що для хворих із швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом і з хронічним генералізованим пародонтитом, які ускладнені діабетичною остеопатією, характерним є розбалансованість процесів кісткового

метаболізму з домінуванням остеорезорбції над ослабленим остеосинтезом в кісткових тканинах, що зумовлює прискорену деструкцію і втрату кісткових структур пародонту. Напроти, хворим, які не страждають на цукровий діабет 2 типу, притаманне збереження відносної рівноваги між цими процесами при помірно зниженому рівні кісткоутворення і слабо вираженій остеорезорбції.

Відповідно отриманим нами результатам лабораторних досліджень, концентрація кісткового ізоферменту лужної фосфатази (ВАР) була знижена практично в 2,5 рази (до $14,7 \pm 1,2$ Од/л) у хворих I основної групи і в 1,8 рази – у пацієнтів I референтної групи у порівнянні з аналогічним показником здорових добровольців (контрольна група, $36,9 \pm 0,9$ Од/л), що відображає низький рівень активності остеогенезу в зазначених групах спостережень.

Рівень ТРКФ у хворих хронічним генералізованим пародонтитом без соматичної патології (цукрового діабету) знаходився у межах фізіологічної норми ($4,7 \pm 0,2$ Од/л) та перевищував аналогічний показник контрольної групи лише в 1,27 рази, що вказувало на неістотне ослаблення остеосинтезу у хворих хронічним генералізованим пародонтитом, перебіг якого не був ускладнений системним остеопорозом.

Відзначено зниження вмісту остеокальцину в сироватці крові у хворих швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом на тлі діабетичної остеопатії в 1,91 рази, а також при хронічному перебігу генералізованого пародонтиту у хворих з цукровим діабетом та аналогічною кістковою патологією в 1,45 рази. Показово, що концентрація ОКЦ в сироватці крові у хворих хронічним генералізованим пародонтитом без супутньої патології зберігалася на рівні близькому, до контрольних значень ($16,6 \pm 0,6$ мг/мл). Вищезазначені порушення вмісту остеокальцину свідчать про виражене пригнічення функціональної спроможності остеобластичного ряду переважно у хворих із патологією пародонта, ускладненого діабетичною остеопатією, а також у пацієнтів, що страждають на швидкопрогресуючий пародонтит навіть при відсутності у них цукрового діабету 2 типу.

Результатами дослідження рівнів найбільш чутливих маркерів резорбції кісткової тканини β -CL (β -Crosslaps) встановлено, що його концентрація в сироватці крові у пацієнтів I основної, I групи порівняння та II основної групи перевищувала значення, що були отримані у контрольній групі ($p < 0,05$). Очікувано максимальні зміни концентрації спеціалізованого маркеру в крові відмічались у хворих швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом з перебігом на фоні цукрового діабету та системного остеопорозу (в середньому $5,87 \pm 0,2$ мг/мл проти $3,3 \pm 0,2$ мг/мл у хворих зі швидкопрогресуючим пародонтитом ($p < 0,05$)), а мінімальна – у хворих, що страждають хронічним генералізованим пародонтитом, не асоційованим із цукровим діабетом ($2,1 \pm 0,2$ мг/мл). При хронічному генералізованому пародонтиті, не пов'язаному із соматичною патологією (цукровим діабетом 2 типу) та відсутністю активного остеопорозу кісткової тканини пародонту, зміни досліджуваного маркера резорбції були менш значимі, ніж у попередніх груп пацієнтів (I та II основні групи) з активними осередками остеопатії ($2,1 \pm 0,2$ мг/мл проти $5,87 \pm 0,2$ мг/мл та $4,8 \pm 0,2$ мг/мл відповідно). Показово, що у хворих I основної групи рівень ТРКФ був підвищений більшою мірою, ніж у представників II основної групи – максимум цього маркера у хворих зазначених груп досягав $8,7 \pm 0,3$ Од/л і $6,8 \pm 0,2$ Од/л відповідно, $p < 0,05$. Цей факт наряду зі зменшенням показників ВАР та остеокальцину і підвищення β -СІ може слугувати одним із пояснень наростання змін процесів часткового ремоделювання у хворих на генералізований пародонтит, що ускладнений діабетичною остеопатією.

Показана висока діагностична та прогностична інформативність обраних маркерів кісткового ремоделювання і КПКТ для верифікації активності остеопорозу в кісткових тканинах пародонту, що дозволяє розглядати їх у якості перспективних тестів, придатних для персоналізованого прогнозування ефективності дентальної імплантації.

Аналіз отриманих даних лабораторних досліджень показав, що при діабетичній остеопатії у хворих на швидкопрогресуючий пародонтит та

хронічний генералізований пародонтит чітко простежувалося більш глибоке розбалансування процесів кісткового ремоделювання з домінуванням остеорезорбції над ослабленим остеогенезом, що зумовлювало прискорення деструкції кісткової тканини пародонта і її втрату. Разом з тим продемонстровано, що у хворих з аналогічним ураженням пародонтальних тканин за умови відсутності кісткової патології, обумовленої цукровим діабетом 2 типу, реєструвалося слабо виражене зниження рівнів маркерів кісткоутворення і підвищення вмісту маркерів кісткової резорбції.

Для проведення порівняльного аналізу ефективності дентальної імплантації у хворих з різною патологією з позицій доказової медицини були сформовані 3 групи, однорідні за віком і статтю. До I-ї і II-ї групи були залучені пацієнти, які страждали на цукровий діабет 2 типу в поєднанні із системним остеопорозом та швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом, а до III-ї – хворі швидкопрогресуючим пародонтитом, не обтяженим діабетичною остеопатією.

Дентальна імплантація була проведена у 26 пацієнтів I та II групи, а також у 32 хворих III групи, причому у кожній групі відносна кількість імплантатів (у відсотковому вираженні) була порівняною. Так, всього було встановлено 282 внутрішньокісткових дентальних імплантати, з яких 92 (32,6%) – у хворих I групи; 89 (31,5%) – у представників II групи та 101 (35,8%) – у III групі пацієнтів.

У підготовчому періоді до внутрішньокісткової дентальної імплантації у кожній групі пацієнтів проводилося комплексне лікування генералізованого пародонтиту по єдиній схемі – до повного усунення запального процесу в тканинах пародонту з локальним застосуванням фотодинамічної терапії системою Helbo photodynamic System. Методику застосовували після проведення професійних гігієнічних заходів з використанням п'єзоскалера «Piezon & Airflow prophylaxis master» компанії «EMS» (Швейцарія) – закритого кюретажу по видаленню грануляцій із пародонтальних кишень. Усі пацієнти, які розпочали лікування, повністю завершили його курс.

З метою оптимізації остеointegraції та комплексного впливу на процеси кісткового метаболізму у хворих кожної з 3-х груп застосовували різні схеми фармакотерапії. Пацієнтам I основної групи рекомендували лікувальний комплекс, який чинив потенційований вплив на відновлення кісткової тканини та одночасно пригнічував посилену резорбцію кісткових структур – рекомбінантний морфогенетичний білок rhBMP-2 у концентрації 10 мкг/мл сумісно із остеогеноном в добовій дозі 830 мг курсом 1,5 місяці. Хворим II та III груп призначали тільки остеогенон в добовій дозі 830 мг курсом 1,5 місяці.

Дентальну імплантацію у всіх групах хворих проводили за єдиним стандартним протоколом, рекомендованим фірмою-виробником дентальних імплантатів. Використовувалася імплантаційна система INNO Cowellmedi INC. Враховувалась простота її хірургічного протоколу, єдина ортопедична платформа незалежно від діаметра імплантату, надійне герметичне з'єднання і значне зменшення навантаження на кісткову тканину в пришийковій області.

Негайного навантаження на встановлений дентальний імплантат не здійснювали, формувач ясен встановлювали або одразу, або через 3-6 місяців після операції.

Динаміку остеointegraції імплантатів вивчали з урахуванням даних клінічних досліджень та результатів комп'ютерної томографічної діагностики. Контрольні дослідження стоматологічного статусу, темпів усунення запального процесу, а також стану кісткового метаболізму і щільності кісткової тканини альвеолярних відростків проводилися в динаміці через 7-8 днів, 1, 3, 6 і 12 місяців після встановлення дентальних імплантатів.

Проведені дослідження показали, що після встановлення дентальних імплантатів у відповідь на оперативне втручання в альвеолярній кістці виникали зміни, що призводили до суттєвого зниження щільності кісткової тканини, які також були більш вираженими у хворих I та II груп, ніж у пацієнтів III групи. Через тиждень мінеральна щільність кісткової тканини альвеолярних кісток знизилася в порівнянні з вихідними цифрами на 21,5% у

хворих I групи та на 23,1% в II групі спостереження. Зниження цього показника у пацієнтів III групи було менш істотним – на 10,7%.

У пацієнтів I і II групи після встановлення дентальних імплантатів спостерігалось різке збільшення в сироватці крові β -СІ та ТРКФ. Одночасно зареєстровано низькі концентрації остеокальцину. Виявлено також незначне зменшення рівня ВАР в сироватці крові у порівнянні із вихідними показниками, що свідчить про несприятливий вплив хірургічного втручання з установки дентальних імплантатів у хворих з цукровим діабетом 2 типу із системним остеопорозом на кістковий метаболізм.

На фоні комплексного медикаментозного лікування через 1 місяць після дентальної імплантації спостерігалась позитивна динаміка рівнів маркерів кісткового метаболізму. Так, концентрація β -СІ та ТРКФ істотно знизилась у 54,1% хворих, а у 37,5% випадків їх вміст в крові зменшився в порівнянні із вихідними показниками і реєструвався на рівні значень нижньої межі фізіологічної норми. В ці ж терміни спостережень у 8,4% епізодів інтенсивність та направленість кісткового ремоделювання фіксувалася на рівні, порівняному з вихідним.

Через місяць після операції і фармакокорекції порушень процесів кісткового метаболізму у пацієнтів I групи відмічено зростання змісту ВАР і ОКЦ ($28,3 \pm 0,9$ та $12,6 \pm 0,3$ відповідно, $p < 0,05$). Відновлення кісткового метаболізму у пацієнтів I групи відбувалося тільки через 3 місяці після встановлення дентальних імплантатів, а через 6-12 місяців вміст маркерів остеорезорбції та остеогенезу практично наближався до значень пацієнтів контрольної групи. Така динаміка змін маркерів остеорезорбції та остеогенезу і оптичної щільності кісткової тканини у хворих I групи характеризують активний перебіг процесів osteointegraції та завершення процесу через 6 місяців після встановлення імплантатів. Цей факт доводить можливість відновлення повноцінної osteointegraції дентальних імплантатів шляхом адекватної фармакокорекції процесів кісткового ремоделювання у хворих із системним остеопорозом, індукованим цукровим діабетом 2 типу.

В групі пацієнтів із системним діабетичним остеопорозом та швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом повне відновлення кісткової щільності мало місце у 88,5% піддослідних, а в подальшому, через 12 місяців, залишалося на тому ж рівні. Подібна динаміка аналізованих показників в термін від 6 до 12 місяців була відмічена також у пацієнтів III групи, де відновлення рівнів кісткової щільності до меж фізіологічної норми з подальшою їх стабілізацією відзначалося у 91,2% випадків.

Через 1 місяць після дентальної імплантації та фармакокорекції процесів ремоделювання у хворих I та III групи спостерігалось відновлення мінеральної щільності кісткової тканини до вихідних значень, а у хворих II групи аналізований показник характеризувався лише слабо вираженою позитивною динамікою. Зазначене дозволяє стверджувати, що вибрана схема фармакологічної корекції кісткового ремоделювання в I і III групах забезпечує фізіологічний перебіг остеоінтеграції, а у пацієнтів II групи викликає лише незначний терапевтичний ефект.

У 80,8% пацієнтів I-ої та у 82,4% представників III-ої групи спостереження відновлення кісткової щільності та активності процесів ремоделювання відбувалося за стандартною схемою імплантологічного лікування через 3 місяці після встановлення дентальних імплантатів, що свідчило про завершення остеоінтеграційного процесу навколо них в зазначений термін.

Більш повільний темп відновлення щільності кісткової тканини альвеолярних відростків спостерігався у хворих II групи. Через 3 місяці після дентальної імплантації показники щільності кісткової тканини відновилися у менш ніж половини спостережуваних (46,8% випадків), а у решти 13 (50%) репарація кісткової тканини реєструвалася на рівні вихідної кісткової щільності і складала $601,4 \pm 20,4$ од НУ. Показово, що у вказаній групі динамічні зміни аналізованого показника у віддалені терміни були відсутні. У хворих II групи із низькою щільністю кістки, яка не змінювалася в динаміці спостережень, відбулася дезінтеграція 26 із 89 встановлених дентальних

імплантатів (29,6%), що фіксувалося на етапі встановлення формувачів ясенних тканин. У 2 пацієнтів II групи через 6 місяців виникли гіперемія та незначний набряк тканин в області встановлених дентальних імплантатів. Наявність пародонтальних кишень 3,2 мм - 4,6 мм та втрата кісткової тканини по горизонталі біля шийок імплантатів підтверджували розвиток периімплантиту у цих хворих.

В групі хворих швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом, не ускладненим системним діабетичним остеопорозом (III група), які отримували остеогенон, ефективність дентальної імплантації була порівняною з такою у пацієнтів другої групи та складала понад 96%.

Отже, проведення дентальної імплантації на фоні використання морфогенетичного білка (rhBMP-2) в комбінації з остеогеноном у хворих діабетичною остеопатією та швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом скорочує терміни та пришвидшує процес остеоінтеграції навколо дентальних імплантатів, попереджує подальшу втрату кісткової тканини та сприяє відновленню щільності кісткової тканини більш ніж у 95% випадків. При цьому завершення остеоінтеграційного процесу у цих пацієнтів реєструвалося через 3 місяці після втручання і підтверджувалося відновленням щільності кісткової тканини в зоні імплантації на рівні, що в 1,5 рази перевищував вихідні величини.

Таким чином, застосування протягом 1,5 місяців фармакокорекції кісткового ремоделювання остеогеноном в поєднанні з морфогенетичним білком (rhBMP-2) після встановлення дентальних імплантатів у хворих на швидкопрогресуючий генералізований пародонтит, перебіг якого обтяжений діабетичною остеопатією, сприяє посиленню регенерації кісткової тканини, швидкому та вираженому відновленню кісткової щільності та прискорює завершення остеоінтеграції не менше, ніж у 95% випадків. Натомість призначення таким пацієнтам монотерапії остеогеноном виявилось малоефективним. При використанні такого методу корекції кісткового

ремодельовання спостерігалися нижчі темпи репарації кісткової щільності, що спричиняло уповільнення остеоінтеграції дентальних імплантатів та їх втрату.

Проведене дослідження показало, що дезінтеграція дентальних імплантатів мала місце тільки у хворих із вихідною низькою щільністю кісткової тканини, яка не піддавалася відновленню під дією антирезорбтивних та остеотропних засобів. Встановлено, що до факторів ризику ранньої дезінтеграції внутрішньокісткових дентальних імплантатів варто віднести стабільне зниження щільності кісткової тканини альвеолярних відростків в діапазоні 300-500 од НУ та недостатню регенеративну здатність кісткових структур.

ВИСНОВКИ

Особливістю клінічної та рентгенологічної картини генералізованого пародонтиту на тлі цукрового діабету 2 типу, обтяженого системною остеопатією, є наростання вираженості проявів захворювання та темпів його розвитку на фоні інтенсифікації локальної остеорезорбції та зниження активності остеосинтезу.

1. Фактором ризику, що уповільнює темпи остеоінтеграції дентальних імплантатів у хворих на генералізований пародонтит на тлі цукрового діабету із системним остеопорозом, є початкова низька щільність кісткової тканини (≤ 500 од НУ).

2. Перебіг запально-деструктивного процесу в пародонтальних тканинах у хворих хронічним швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом з діабетичною остеопатією супроводжується вираженими змінами кісткового ремоделювання, що проявляється більш ніж 2-кратним зниженням вмісту маркерів кісткоутворення і значним підвищенням рівня маркерів кісткової резорбції (ТРКФ – у 2,5 рази, β -CL – у 5 разів) у порівнянні з пацієнтами з генералізованим пародонтитом на тлі цукрового діабету 2 типу без системного ураження кісткової тканини. Максимальна втрата альвеолярної кістки навколо дентального імплантату, що може призвести до його дезінтеграції, виникає в ранньому періоді після хірургічного втручання зі встановлення дентальних імплантатів, що потребує фармакокорекції в передопераційному та ранньому післяопераційному періоді.

3. Використання адекватної комплексної фармакотерапії, що чинить виражений антирезорбтивний вплив та одночасно стимулює кісткоутворення з використанням комбінації осейн-гідроксиапатитного комплексу та рекомбінантного морфогенетичного білка (rhBMP-2) в передопераційному та ранньому післяопераційному періоді підвищує ефективність дентальної імплантації за умов діабетичної остеопатії та швидкопрогресуючого генералізованого пародонтиту на 24%.

4. Включення у протоколи дентальної імплантації рекомбінантного морфогенетичного білка (rhBMP-2) в концентрації 10 мкг/мл в комплексі з остеогеноном в добовій дозі 830 мг протягом 1,5 місяців у хворих із діабетичною остеопатологією сприяє завершенню остеоінтеграції дентальних імплантатів у термін до 3 місяців. При цьому призначення монотерапії остеогеноном у хворих із швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом, що не обтяжений діабетичною остеопатією, виявляє аналогічний вплив на процес остеоінтеграції.

5. Для верифікації змін мінеральної щільності кісткової тканини пародонту (оцінки прогнозу дентальної імплантації) предиктивну цінність представляє діагностика направленості і інтенсивності кісткового ремоделювання за рівнями в сироватці крові активності ізофермента кісткової фракції лужної фосфатази (BAP), остеокальцину та концентрації С-кінцевих тілопептидів (β -Crosslaps), а також тартрат-резистентної кислоти фосфатази (ТРКФ).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

В комплексі діагностичних заходів перед дентальною імплантацією у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу рекомендовано враховувати наявність чи відсутність діабетичної остеопатії. В програму клінічного обстеження хворих цукровим діабетом в якості обов'язкового компонента необхідно включати дослідження маркерів кісткового ремоделювання (остеорезорбції та остеогенезу) та щільності кісткової тканини альвеолярних відростків методом КПКТ.

Хворим швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом в поєднанні з діабетичною остеопатією для підвищення темпів остеоінтеграції дентальних імплантатів доцільно разом з традиційними лікувально-профілактичними заходами використовувати адекватну фармакотерапію, що виявляє виражену антирезорбтивну активність і одночасно стимулює кісткову регенерацію.

Дослідження кісткового метаболізму сумісно з визначенням щільності кісткової тканини є оптимальним діагностичним комплексом для визначення показань до дентальної імплантації у хворих цукровим діабетом 2 типу, а також використання в якості предикторів для прогнозу та оцінки процесу остеоінтеграції дентальних імплантатів.

При наявності у хворих цукрового діабету 2 типу для корекції кісткового та мінерального метаболізму пропонується включати в протокол дентальної імплантації рекомбінантний морфогенетичний білок (rhBMP-2) в концентрації 10 мкг/мл в комплексі з остеогеноном в добовій дозі 830 мг протягом 1,5 місяців, що сприяє позитивній динаміці процесів остеорезорбції та остогенезу, покращення клінічних показників, підвищенню мінеральної щільності кісткової тканини та прискоренню остеоінтеграції імплантатів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Мащенко, И. С., Гударьян, А. А., Ширинкин, С. В., & Чередник, Д. А. (2019). Факторы развития и современные методы профилактики и лечения ранних и отсроченных воспалительных осложнений дентальной имплантации (обзор). Евразийское Научное Объединение, (10-3), 234-250.
2. Олимов, А., Мукимов, О., & Исанова, Д. (2020). Проблемы имплантации зубов. in Library, 20(2), 17–26. извлечено от <https://inlibrary.uz/index.php/archive/article/view/14324>
3. Ярмухамедов, Б., Амануллаев, Р., Газиева, Э., Тургунов, А., & Меликузиев, Т. (2020). ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С СОМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ. Stomatologiya, 1(3(80), 29–32. <https://doi.org/10.34920/2091-5845-2020-62>
4. Ярмухамедов, Б., Амануллаев, Р., Газиева, Э., Рахматов, А., & Махмудов, М. (2020). МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ВОЗМОЖНОГО РИСКА ПРОВЕДЕНИЯ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА НА ФОНЕСОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ. Stomatologiya, 1(2(79), 48–51. извлечено от <https://inlibrary.uz/index.php/stomatologiya/article/view/1158>
5. Alghamdi HS, Jansen JA. The development and future of dental implants. Dent Mater J. 2020 Mar 31;39(2):167-172. doi: 10.4012/dmj.2019-140. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31969548.
6. Гудар'ян О. О. Стан кісткового метаболізму у хворих з різними варіантами течії генералізованого пародонтиту / Гудар'ян О. О., Кучеренко Т. О. // Вісник проблем біології і медицини. - 2020. - Вип. 3. - С. 314-318. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2020_3_73.
7. Guglielmotti MB, Olmedo DG, Cabrini RL. Research on implants and osseointegration. Periodontol 2000. 2019 Feb;79(1):178-189. doi: 10.1111/prd.12254. PMID: 30892769.

8. de Elío Oliveros J, Del Canto Díaz A, Del Canto Díaz M, Orea CJ, Del Canto Pingarrón M, Calvo JS. Alveolar Bone Density and Width Affect Primary Implant Stability. *J Oral Implantol*. 2020 Aug 1;46(4):389-395. doi: 10.1563/aid-joi-D-19-00028. PMID: 32221558.
9. de Medeiros FCFL, Kudo GAH, Leme BG, Saraiva PP, Verri FR, Honório HM, Pellizzer EP, Santiago Junior JF. Dental implants in patients with osteoporosis: a systematic review with meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018 Apr;47(4):480-491. doi: 10.1016/j.ijom.2017.05.021. Epub 2017 Jun 23. PMID: 28651805.
10. Aghaloo T, Pi-Anfruns J, Moshaverinia A, Sim D, Grogan T, Hadaya D. The Effects of Systemic Diseases and Medications on Implant Osseointegration: A Systematic Review. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2019 Suppl;34:s35-s49. doi: 10.11607/jomi.19suppl.g3. PMID: 31116832.
11. Schimmel M, Srinivasan M, McKenna G, Müller F. Effect of advanced age and/or systemic medical conditions on dental implant survival: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res*. 2018 Oct;29 Suppl 16:311-330. doi: 10.1111/clr.13288. PMID: 30328186.
12. Lemos CAA, de Oliveira AS, Faé DS, Oliveira HF, Del Rei Daltro Rosa CD, Bento VAA, Verri FR, Pellizzer EP. Do dental implants placed in patients with osteoporosis have higher risks of failure and marginal bone loss compared to those in healthy patients? A systematic review with meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2023 Jun;27(6):2483-2493. doi: 10.1007/s00784-023-05005-2. Epub 2023 Apr 12. PMID: 37043030.
13. Tabrizi R, Mousavi F, Ghasemi S, Ozkan BT. Does osteoporosis increase marginal bone loss around dental implants in the posterior of the maxilla? *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2021 Jul;50(7):964-968. doi: 10.1016/j.ijom.2020.12.001. Epub 2020 Dec 26. PMID: 33376042.
14. Neves J, de Araújo Nobre M, Oliveira P, Martins Dos Santos J, Malo P. Risk Factors for Implant Failure and Peri-Implant Pathology in Systemic Compromised

- Patients. *J Prosthodont.* 2018 Jun;27(5):409-415. doi: 10.1111/jopr.12508. Epub 2016 Jun 27. PMID: 27348845.
15. Kasugai S. [Dental implant treatment to osteoporosis patients]. *Clin Calcium.* 2006 Feb;16(2):348- 53. Japanese. PMID: 16465040.
16. Chen X, Moriyama Y, Takemura Y, Rokuta M, Ayukawa Y. Influence of osteoporosis and mechanical loading on bone around osseointegrated dental implants: A rodent study. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2021 Nov;123:104771. doi: 10.1016/j.jmbbm.2021.104771. Epub 2021 Aug 10. PMID: 34438251.
17. Merheb J, Temmerman A, Rasmusson L, Kübler A, Thor A, Quirynen M. Influence of Skeletal and Local Bone Density on Dental Implant Stability in Patients with Osteoporosis. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2016 Apr;18(2):253-60. doi: 10.1111/cid.12290. Epub 2016 Feb 10. PMID: 26864614.
18. Pandey C, Rokaya D, Bhattarai BP. Contemporary Concepts in Osseointegration of Dental Implants: A Review. *Biomed Res Int.* 2022 Jun 14;2022:6170452. doi: 10.1155/2022/6170452. PMID: 35747499; PMCID: PMC9213185.
19. Jin, F., Song, J., Luo, Y., Wang, B., Ding, M., Hu, J., & Chen, Z. (2022). Association between skull bone mineral density and periodontitis: Using the National Health and Nutrition Examination Survey (2011-2014). *PloS one*, 17(12), e0271475. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271475>.
20. Германчук С.М. Морфобіохімічні зміни у тканинах пародонта при експериментальному цукровому діабеті// Український журнал медицини, біології та спорту. - 2018. - Том 3, № 4 (13). - с. 13- 19
21. Wagner J, Spille JH, Wiltfang J, Naujokat H. Systematic review on diabetes mellitus and dental implants: an update. *Int J Implant Dent.* 2022 Jan 3;8(1):1. doi: 10.1186/s40729-021-00399-8. PMID: 34978649; PMCID: PMC8724342.
22. Jiang X, Zhu Y, Liu Z, Tian Z, Zhu S. Association between diabetes and dental implant complications: a systematic review and meta-analysis. *Acta Odontol Scand.* 2021 Jan;79(1):9-18. doi: 10.1080/00016357.2020.1761031. Epub 2020 May 13. PMID: 32401121.

23. Singh K, Rao J, Afsheen T, Tiwari B. Survival rate of dental implant placement by conventional or flapless surgery in controlled type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review. *Indian J Dent Res.* 2019 Jul-Aug;30(4):600-611. doi: 10.4103/ijdr.IJDR_606_17. PMID: 31745060.
24. Diz P, Scully C, Sanz M. Dental implants in the medically compromised patient. *J Dent.* 2013 Mar;41(3):195-206. doi: 10.1016/j.jdent.2012.12.008. Epub 2013 Jan 11. PMID: 23313715.
25. Li W, Tong J, Li N, Liu P, Li Y, Wang S. A study on the relationships of inflammation, antioxidant ability and healing with blood glucose in elderly patients with type 2 diabetes mellitus after dental implantation. *Panminerva Med.* 2020 Dec;62(4):283-284. doi: 10.23736/S0031-0808.19.03668-1. Epub 2019 Jul 8. PMID: 31290301.
26. Wu YY, Xiao E, Graves DT. Diabetes mellitus related bone metabolism and periodontal disease. *Int J Oral Sci.* 2015 Jun 26;7(2):63-72. doi: 10.1038/ijos.2015.2. PMID: 25857702; PMCID: PMC4817554.
27. Kurra S, Fink DA, Siris ES. Osteoporosis-associated fracture and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014 Mar;43(1):233-43. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.004. Epub 2013 Dec 10. PMID: 24582100.
28. Eller-Vainicher C, Cairolì E, Grassi G, Grassi F, Catalano A, Merlotti D, Falchetti A, Gaudio A, Chiodini I, Gennari L. Pathophysiology and Management of Type 2 Diabetes Mellitus Bone Fragility. *J Diabetes Res.* 2020 May 22;2020:7608964. doi: 10.1155/2020/7608964. PMID: 32566682; PMCID: PMC7262667.
29. Ferrari S. Diabetes and Bone. *Calcif Tissue Int.* 2017 Feb;100(2):107-108. doi: 10.1007/s00223-017-0234-y. Epub 2017 Feb 8. PMID: 28180918.
30. Ala M, Jafari RM, Dehpour AR. Diabetes Mellitus and Osteoporosis Correlation: Challenges and Hopes. *Curr Diabetes Rev.* 2020;16(9):984-1001. doi: 10.2174/1573399816666200324152517. PMID: 32208120.
31. Paschou SA, Vryonidou A. Diabetes mellitus and osteoporosis. *Minerva Endocrinol.* 2019 Dec;44(4):333-335. doi: 10.23736/S0391-1977.19.03040-2. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31240900.

32. Schacter GI, Leslie WD. Diabetes and Osteoporosis: Part I, Epidemiology and Pathophysiology. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021 Jun;50(2):275-285. doi: 10.1016/j.ecl.2021.03.005. Epub 2021 Apr 28. PMID: 34023043.
33. Preshaw PM, Bissett SM. Periodontitis and diabetes. *Br Dent J.* 2019 Oct;227(7):577-584. doi: 10.1038/s41415-019-0794-5. PMID: 31605062.
34. Nibali L, Gkraniias N, Mainas G, Di Pino A. Periodontitis and implant complications in diabetes. *Periodontol 2000.* 2022 Oct;90(1):88-105. doi: 10.1111/prd.12451. Epub 2022 Aug 1. PMID: 35913467; PMCID: PMC9805043.
35. Genco RJ, Borgnakke WS. Diabetes as a potential risk for periodontitis: association studies. *Periodontol 2000.* 2020 Jun;83(1):40-45. doi: 10.1111/prd.12270. PMID: 32385881.
36. Polak D, Shapira L. An update on the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol.* 2018 Feb;45(2):150-166. doi: 10.1111/jcpe.12803. Epub 2017 Dec 26. PMID: 29280184.
37. Zhao P, Xu A, Leung WK. Obesity, Bone Loss, and Periodontitis: The Interlink. *Biomolecules.* 2022 Jun 22;12(7):865. doi: 10.3390/biom12070865. PMID: 35883424; PMCID: PMC9313439.
38. Wang X, Wang H, Zhang T, Cai L, Kong C, He J. Current Knowledge Regarding the Interaction Between Oral Bone Metabolic Disorders and Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Aug 7;11:536. doi: 10.3389/fendo.2020.00536. PMID: 32903738; PMCID: PMC7438828.
39. Zhu L, Zhou C, Chen S, Huang D, Jiang Y, Lan Y, Zou S, Li Y. Osteoporosis and Alveolar Bone Health in Periodontitis Niche: A Predisposing Factors-Centered Review. *Cells.* 2022 Oct 26;11(21):3380. doi: 10.3390/cells11213380. PMID: 36359775; PMCID: PMC9657655.
40. Hegde R, Awan KH. Effects of periodontal disease on systemic health. *Dis Mon.* 2019 Jun;65(6):185-192. doi: 10.1016/j.disamonth.2018.09.011. Epub 2018 Oct 29. PMID: 30384973.
41. Гудар'ян О.О. Лікування агресивного (швидкопрогресуючого) генералізованого пародонтиту з використанням системної ензимотерапії в

комбінації із остеоіндуктивними засобами/ Мащенко І.С., Кучеренко

Т.О./ Медичні перспективи. - 2020. - Т. 25, No 3. - С. 144-152

doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214852>

42. Fischer V, Haffner-Luntzer M, Amling M, Ignatius A. Calcium and vitamin D in bone fracture healing and post-traumatic bone turnover. *Eur Cell Mater.* 2018 Jun 22;35:365-385. doi: 10.22203/eCM.v035a25. PMID: 29931664.
43. Yu B, Wang CY. Osteoporosis and periodontal diseases - An update on their association and mechanistic links. *Periodontol 2000.* 2022 Jun;89(1):99-113. doi: 10.1111/prd.12422. Epub 2022 Mar 4. PMID: 35244945; PMCID: PMC9067601.
44. Rolvien T, Krause M, Jeschke A, Yorgan T, Püschel K, Schinke T, Busse B, Demay MB, Amling M. Vitamin D regulates osteocyte survival and perilacunar remodeling in human and murine bone. *Bone.* 2017 Oct;103:78-87. doi: 10.1016/j.bone.2017.06.022. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28666969.
45. Mohsin S, Baniyas MM, AlDarmaki RS, Tekes K, Kalász H, Adeghate EA. An update on therapies for the treatment of diabetes-induced osteoporosis. *Expert Opin Biol Ther.* 2019 Sep;19(9):937-948. doi: 10.1080/14712598.2019.1618266. Epub 2019 May 27. PMID: 31079501.
46. Martiniakova M, Babikova M, Omelka R. Pharmacological agents and natural compounds: available treatments for osteoporosis. *J Physiol Pharmacol.* 2020 Jun;71(3). doi: 10.26402/jpp.2020.3.01. Epub 2020 Sep 26. PMID: 32991310.
47. Reid IR, Billington EO. Drug therapy for osteoporosis in older adults. *Lancet.* 2022 Mar 12;399(10329):1080-1092. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02646-5. Erratum in: *Lancet.* 2022 Sep 3;400(10354):732. PMID: 35279261.
48. Fuggle N, Al-Daghri N, Bock O, Branco J, Bruyère O, Casado E, Cavalier E, Cortet B, de Wit M, Giusti A, Halbout P, Harvey NC, Hilgsmann M, Kaufman JM, Kurth A, Maggi S, Matijevic R, Minisola S, Palacios S, Radermecker RP, Thomasius F, Tuzun S, Veronese N, Kanis JA, Reginster JY, Rizzoli R, Cooper C. Novel formulations of oral bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Aging Clin Exp Res.* 2022 Nov;34(11):2625-2634. doi: 10.1007/s40520-022-02272-z.

- Epub 2022 Nov 4. Erratum in: *Aging Clin Exp Res.* 2023 Jun;35(6):1375-1376. PMID: 36331798; PMCID: PMC9675642.
49. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, Siris ES. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022 Oct;33(10):2049-2102. doi: 10.1007/s00198-021-05900-y. Epub 2022 Apr 28. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2022 Jul 28;: PMID: 35478046; PMCID: PMC9546973.
50. Oryan A, Sahviah S. Effects of bisphosphonates on osteoporosis: Focus on zoledronate. *Life Sci.* 2021 Jan 1;264:118681. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118681. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33129881.
51. Castelo-Branco C, Dávila Guardia J. Use of ossein-hydroxyapatite complex in the prevention of bone loss: a review. *Climacteric.* 2015 Feb;18(1):29-37. doi: 10.3109/13697137.2014.929107. Epub 2014 Aug 17. PMID: 24893923.
52. Castelo-Branco C, Cancelo Hidalgo MJ, Palacios S, Ciria-Recasens M, Fernández-Pareja A, Carbonell-Abella C, Manasanch J, Haya-Palazuelos J. Efficacy and safety of ossein-hydroxyapatite complex versus calcium carbonate to prevent bone loss. *Climacteric.* 2020 Jun;23(3):252-258. doi: 10.1080/13697137.2019.1685488. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31747785.
53. Yakovleva O, Hoina-Kardasevich O, Shcherbeniuk N. EFFICACY OF OSSEIN-HYDROXYAPATITE COMPLEX AS A PHARMACOLOGICAL CORRECTOR OF BONE LOSS (REVIEW). *Georgian Med News.* 2023 Jan;(334):36-40. PMID: 36864790.
54. Malachowski K, Materkowski M. Osteoporotic Fractures During and after Pandemic Time - Always Required Treatment. Approach of the Physician, Comments of the Professor. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2020 Aug 31;22(4):281-285. doi: 10.5604/01.3001.0014.4151. PMID: 32986007.
55. Ciria-Recasens M, Blanch-Rubió J, Coll-Batet M, Del Pilar Lisbona-Pérez M, Díez-Perez A, Carbonell-Abelló J, Manasanch J, Pérez-Edo L. Comparison of the effects of ossein-hydroxyapatite complex and calcium carbonate on bone metabolism in women with senile osteoporosis: a randomized, open-label, parallel-

- group, controlled, prospective study. *Clin Drug Investig.* 2011 Dec 1;31(12):817-24. doi: 10.1007/BF03256920. PMID: 22035462.
- 56.Rajzer I, Menaszek E, Castano O. Electrospun polymer scaffolds modified with drugs for tissue engineering. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2017 Aug 1;77:493-499. doi: 10.1016/j.msec.2017.03.306. Epub 2017 Apr 1. PMID: 28532057.
- 57.Lian H, Wang H, Han Q, Wang C. Quantification of rhBMP2 in bioactive bone materials. *Regen Biomater.* 2020 Feb;7(1):71-75. doi: 10.1093/rb/rbz038. Epub 2019 Dec 16. PMID: 32153993; PMCID: PMC7053258.
- 58.Montagna G, Cristofaro F, Fassina L, Bruni G, Cucca L, Kochen A, Divieti Pajevic P, Bragdon B, Visai L, Gerstenfeld L. An in vivo Comparison Study Between Strontium Nanoparticles and rhBMP2. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020 Jun 16;8:499. doi: 10.3389/fbioe.2020.00499. PMID: 32612980; PMCID: PMC7308719.
- 59.Kauffmann P, Raschke D, Tröltzsch M, Santander P, Brockmeyer P, Schliephake H. The use of rhBMP2 for augmentation of established horizontal/vertical defects may require additional use of rhVEGF to achieve significant bone regeneration: An in vivo experimental study. *Clin Oral Implants Res.* 2021 Oct;32(10):1228-1240. doi: 10.1111/clr.13820. Epub 2021 Aug 10. PMID: 34352150.
- 60.Du GY, He SW, Sun CX, Mi LD. Bone Morphogenic Protein-2 (rhBMP2)-Loaded Silk Fibroin Scaffolds to Enhance the Osteoinductivity in Bone Tissue Engineering. *Nanoscale Res Lett.* 2017 Oct 25;12(1):573. doi: 10.1186/s11671-017-2316-1. PMID: 29067541; PMCID: PMC5655396.
- 61.Avila-Ortiz G, Chambrone L, Vignoletti F. Effect of alveolar ridge preservation interventions following tooth extraction: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2019 Jun;46 Suppl 21:195-223. doi: 10.1111/jcpe.13057. Erratum in: *J Clin Periodontol.* 2020 Jan;47(1):129. PMID: 30623987.
- 62.Luo G, Huang Y, Gu F. The osteogenesis effect of rhBMP2-loaded calcium phosphate cements in repairing dental extraction sockets. *Am J Transl Res.* 2022 Oct 15;14(10):7172-7177. PMID: 36398233; PMCID: PMC9641463.

63. Halloran D, Durbano HW, Nohe A. Bone Morphogenetic Protein-2 in Development and Bone Homeostasis. *J Dev Biol.* 2020 Sep 13;8(3):19. doi: 10.3390/jdb8030019. PMID: 32933207; PMCID: PMC7557435.
64. Golubovsky JL, Ejikeme T, Winkelman R, Steinmetz MP. Osteobiologics. *Oper Neurosurg (Hagerstown).* 2021 Jun 15;21(Suppl 1):S2-S9. doi: 10.1093/ons/opaa383. PMID: 34128067.
65. Johnson TB, Siderits B, Nye S, Jeong YH, Han SH, Rhyu IC, Han JS, Deguchi T, Beck FM, Kim DG. Effect of guided bone regeneration on bone quality surrounding dental implants. *J Biomech.* 2018 Oct 26;80:166-170. doi: 10.1016/j.jbiomech.2018.08.011. Epub 2018 Aug 22. PMID: 30170838; PMCID: PMC6233303.
66. Tateiwa D, Nakagawa S, Tsukazaki H, Okada R, Kodama J, Kushioka J, Bal Z, Ukon Y, Hirai H, Kaito T. A novel BMP-2-loaded hydroxyapatite/beta-tricalcium phosphate microsphere/hydrogel composite for bone regeneration. *Sci Rep.* 2021 Aug 19;11(1):16924. doi: 10.1038/s41598-021-96484-4. PMID: 34413442; PMCID: PMC8376985.
67. Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Bascones-Ilundain J. Diabetes y periodontitis: una relación bidireccional [Diabetes and periodontitis: A bidirectional relationship]. *Med Clin (Barc).* 2015 Jul 6;145(1):31-5. Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2014.07.019. Epub 2014 Sep 3. PMID: 25192582.
68. Wu CZ, Yuan YH, Liu HH, Li SS, Zhang BW, Chen W, An ZJ, Chen SY, Wu YZ, Han B, Li CJ, Li LJ. Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *BMC Oral Health.* 2020 Jul 11;20(1):204. doi: 10.1186/s12903-020-01180-w. PMID: 32652980; PMCID: PMC7353775.
69. Bendek MJ, Canedo-Marroquín G, Realini O, Retamal IN, Hernández M, Hoare A, Busso D, Monteiro LJ, Illanes SE, Chaparro A. Periodontitis and Gestational Diabetes Mellitus: A Potential Inflammatory Vicious Cycle. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 31;22(21):11831. doi: 10.3390/ijms222111831. PMID: 34769262; PMCID: PMC8584134.

70. Zhang X, Wang M, Wang X, Qu H, Zhang R, Gu J, Wu Y, Ni T, Tang W, Li Q. Relationship between periodontitis and microangiopathy in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Periodontal Res.* 2021 Dec;56(6):1019-1027. doi: 10.1111/jre.12916. Epub 2021 Jul 13. PMID: 34254680.
71. Nguyen ATM, Akhter R, Garde S, Scott C, Twigg SM, Colagiuri S, Ajwani S, Eberhard J. The association of periodontal disease with the complications of diabetes mellitus. A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Jul;165:108244. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108244. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32526263.
72. Гударьян А.А. Выбор остеопластических материалов для костной регенерации при лечении генерализованного пародонтита у больных сахарным диабетом 2 типа / А.А. Гударьян, С.И. Шандыба // *Медичні перспективи.* - 2014. - Т. XIX, № 4. - С. 135-140.
73. Joshipura KJ, Muñoz-Torres FJ, Dye BA, Leroux BG, Ramírez-Vick M, Pérez CM. Longitudinal association between periodontitis and development of diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Jul;141:284-293. doi: 10.1016/j.diabres.2018.04.028. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29679620; PMCID: PMC6016543.
74. Demmer RT, Jacobs DR Jr, Singh R, Zuk A, Rosenbaum M, Papapanou PN, Desvarieux M. Periodontal Bacteria and Prediabetes Prevalence in ORIGINS: The Oral Infections, Glucose Intolerance, and Insulin Resistance Study. *J Dent Res.* 2015 Sep;94(9 Suppl):201S-11S. doi: 10.1177/0022034515590369. Epub 2015 Jun 16. PMID: 26082387; PMCID: PMC4547206.
75. Castrillon CA, Hincapie JP, Yepes FL, Roldan N, Moreno SM, Contreras A, Botero JE. Occurrence of red complex microorganisms and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in patients with diabetes. *J Investig Clin Dent.* 2015 Feb;6(1):25-31. doi: 10.1111/jicd.12051. Epub 2013 Jul 16. PMID: 23857867.
76. Knapp M, Tu X, Wu R. Vascular endothelial dysfunction, a major mediator in diabetic cardiomyopathy. *Acta Pharmacol Sin.* 2019 Jan;40(1):1-8. doi: 10.1038/s41401-018-0042-6. Epub 2018 Jun 4. PMID: 29867137; PMCID: PMC6318313.

77. Göbl CS, Bozkurt L, Yarragudi R, Prikoszovich T, Tura A, Pacini G, Koppensteiner R, Kautzky-Willer A. Biomarkers of endothelial dysfunction in relation to impaired carbohydrate metabolism following pregnancy with gestational diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2014 Oct 4;13:138. doi: 10.1186/s12933-014-0138-3. PMID: 25281032; PMCID: PMC4197268.
78. Alwin Robert A, Al Dawish MA. Microvascular complications among patients with diabetes: An emerging health problem in Saudi Arabia. *Diab Vasc Dis Res*. 2019 May;16(3):227-235. doi: 10.1177/1479164118820714. Epub 2019 Jan 1. PMID: 30599757.
79. Chen Y, He Y, Zhou H. The potential role of lncRNAs in diabetes and diabetic microvascular complications. *Endocr J*. 2020 Jul 28;67(7):659-668. doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0574. Epub 2020 May 12. PMID: 32404556.
80. Wei J, Tian J, Tang C, Fang X, Miao R, Wu H, Wang X, Tong X. The Influence of Different Types of Diabetes on Vascular Complications. *J Diabetes Res*. 2022 Feb 22;2022:3448618. doi: 10.1155/2022/3448618. PMID: 35242879; PMCID: PMC8888068.
81. Yang S, Li Y, Liu C, Wu Y, Wan Z, Shen D. Pathogenesis and treatment of wound healing in patients with diabetes after tooth extraction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Sep 23;13:949535. doi: 10.3389/fendo.2022.949535. PMID: 36213270; PMCID: PMC9538860.
82. Hiebert LM, Han J, Mandal AK. Glycosaminoglycans, hyperglycemia, and disease. *Antioxid Redox Signal*. 2014 Sep 1;21(7):1032-43. doi: 10.1089/ars.2013.5695. Epub 2014 Feb 4. PMID: 24224492.
83. Ceriello A, Giugliano D, Dello Russo P, Passariello N, Saccomanno F, Sgambato S. Glycosaminoglycans in human diabetes. *Diabete Metab*. 1983 Mar;9(1):32-4. PMID: 6406279.
84. Donath MY, Dinarello CA, Mandrup-Poulsen T. Targeting innate immune mediators in type 1 and type 2 diabetes. *Nat Rev Immunol*. 2019 Dec;19(12):734-746. doi: 10.1038/s41577-019-0213-9. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31501536.

85. Szablewski L, Sulima A. The structural and functional changes of blood cells and molecular components in diabetes mellitus. *Biol Chem.* 2017 Apr 1;398(4):411-423. doi: 10.1515/hsz-2016-0196. PMID: 27768581.
86. Emingil G, Darcan S, Keskinoglu A, Kütükçüler N, Atilla G. Localized aggressive periodontitis in a patient with type 1 diabetes mellitus: a case report. *J Periodontol.* 2001 Sep;72(9):1265-70. doi: 10.1902/jop.2000.72.9.1265. PMID: 11577961.
87. Mauri-Obradors E, Estrugo-Devesa A, Jané-Salas E, Viñas M, López-López J. Oral manifestations of Diabetes Mellitus. A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017 Sep 1;22(5):e586-e594. doi: 10.4317/medoral.21655. PMID: 28809366; PMCID: PMC5694181.
88. Rohani B. Oral manifestations in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2019 Sep 15;10(9):485-489. doi: 10.4239/wjd.v10.i9.485. PMID: 31558983; PMCID: PMC6748880.
89. Li Y, Du Z, Xie X, Zhang Y, Liu H, Zhou Z, Zhao J, Lee RS, Xiao Y, Ivanovski S, Yan F. Epigenetic changes caused by diabetes and their potential role in the development of periodontitis. *J Diabetes Investig.* 2021 Aug;12(8):1326-1335. doi: 10.1111/jdi.13477. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33300305; PMCID: PMC8354491.
90. Sahu M, Suryawanshi H, Nayak S, Kumar P. Cytomorphometric analysis of gingival epithelium and buccal mucosa cells in type 2 diabetes mellitus patients. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2017 May-Aug;21(2):224-228. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_152_16. PMID: 28932031; PMCID: PMC5596672.
91. Silva JA, Lorencini M, Reis JR, Carvalho HF, Cagnon VH, Stach-Machado DR. The influence of type I diabetes mellitus in periodontal disease induced changes of the gingival epithelium and connective tissue. *Tissue Cell.* 2008 Aug;40(4):283-92. doi: 10.1016/j.tice.2008.02.002. Epub 2008 Apr 24. PMID: 18439638.
92. Luong A, Tawfik AN, Islamoglu H, Gobriel HS, Ali N, Ansari P, Shah R, Hung T, Patel T, Henson B, Thankam F, Lewis J, Mintline M, Boehm T, Tumur Z, Seleem D. Periodontitis and diabetes mellitus co-morbidity: A molecular dialogue. *J Oral Biosci.* 2021 Dec;63(4):360-369. doi: 10.1016/j.job.2021.10.006. Epub 2021 Oct 30. PMID: 34728373.

93. Hirtz C, O'Flynn R, Voisin PM, Deville de Périère D, Lehmann S, Guedes S, Amado F, Ferreira R, Trindade F, Vitorino R. The potential impact of salivary peptides in periodontitis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2021 Nov;58(7):479-492. doi: 10.1080/10408363.2021.1907298. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33849374.
94. Sakanaka A, Kuboniwa M, Katakami N, Furuno M, Nishizawa H, Omori K, Taya N, Ishikawa A, Mayumi S, Tanaka Isomura E, Shimomura I, Fukusaki E, Amano A. Saliva and Plasma Reflect Metabolism Altered by Diabetes and Periodontitis. *Front Mol Biosci*. 2021 Sep 13;8:742002. doi: 10.3389/fmolb.2021.742002. PMID: 34589520; PMCID: PMC8473679.
95. Yang Y, Liu S, Wang Y, Wang Z, Ding W, Sun X, He K, Feng Q, Zhang X. Changes of saliva microbiota in the onset and after the treatment of diabetes in patients with periodontitis. *Aging (Albany NY)*. 2020 Jul 7;12(13):13090-13114. doi: 10.18632/aging.103399. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32634783; PMCID: PMC7377876.
96. Rahiotis C, Petraki V, Mitrou P. Changes in saliva characteristics and carious status related to metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Dent*. 2021 May;108:103629. doi: 10.1016/j.jdent.2021.103629. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33684464.
97. Pérez-Ros P, Navarro-Flores E, Julián-Rochina I, Martínez-Arnau FM, Cauli O. Changes in Salivary Amylase and Glucose in Diabetes: A Scoping Review. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Mar 6;11(3):453. doi: 10.3390/diagnostics11030453. PMID: 33800850; PMCID: PMC8001770.
98. Matczuk J, Żendzian-Piotrowska M, Maciejczyk M, Kurek K. Salivary lipids: A review. *Adv Clin Exp Med*. 2017 Sep;26(6):1021-1029. doi: 10.17219/acem/63030. PMID: 29068606.
99. Cheprasova AA, Popov SS, Pashkov AN, Verevkin AN, Shul'gin KK. Parameters of Oxidative Stress and Activity of Antioxidant Enzymes in the Saliva of Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Bull Exp Biol Med*. 2022 Mar;172(5):552-557. doi: 10.1007/s10517-022-05431-4. Epub 2022 Mar 29. PMID: 35348957.

100. Mussavira S, Dharmalingam M, Omana Sukumaran B. Salivary glucose and antioxidant defense markers in type II diabetes mellitus. *Turk J Med Sci.* 2015;45(1):141-7. doi: 10.3906/sag-1306-116. PMID: 25790543.
101. Ahmadi-Motamayel F, Fathi S, Goodarzi MT, Borzouei S, Poorolajal J, Barakian Y. Comparison of Salivary Antioxidants and Oxidative Stress Status in Gestational Diabetes Mellitus and Healthy Pregnant Women. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2021;21(8):1485-1490. doi: 10.2174/1568026620666201022151059. PMID: 33092517.
102. Dornelas Figueira LM, Ricomini Filho AP, da Silva WJ, Del BeL Cury AA, Ruiz KGS. Glucose effect on *Candida albicans* biofilm during tissue invasion. *Arch Oral Biol.* 2020 Sep;117:104728. doi: 10.1016/j.archoralbio.2020.104728. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32585445.
103. Wade WG. Resilience of the oral microbiome. *Periodontol 2000.* 2021 Jun;86(1):113-122. doi: 10.1111/prd.12365. Epub 2021 Mar 10. PMID: 33690989.
104. Almubarak A, Tanagala KKK, Papapanou PN, Lalla E, Momen-Heravi F. Disruption of Monocyte and Macrophage Homeostasis in Periodontitis. *Front Immunol.* 2020 Feb 26;11:330. doi: 10.3389/fimmu.2020.00330. PMID: 32210958; PMCID: PMC7067288.
105. Buranasin P, Mizutani K, Iwasaki K, Pawaputanon Na Mahasarakham C, Kido D, Takeda K, Izumi Y. High glucose-induced oxidative stress impairs proliferation and migration of human gingival fibroblasts. *PLoS One.* 2018 Aug 9;13(8):e0201855. doi: 10.1371/journal.pone.0201855. PMID: 30092096; PMCID: PMC6084939.
106. Sharma N, Bhatia S, Sodhi AS, Batra N. Oral microbiome and health. *AIMS Microbiol.* 2018 Jan 12;4(1):42-66. doi: 10.3934/microbiol.2018.1.42. PMID: 31294203; PMCID: PMC6605021.
107. Gulia S, Bhatt V, Shetty M, Prasad KD, Gupta P. Effect of Type II Diabetes Mellitus, *Candida Albicans* and *Streptococcus Mutans* on the Biofilm Formation on Prosthetic Materials. *J Contemp Dent Pract.* 2018 Dec 1;19(12):1538-1545. PMID: 30713186.

108. Hienz SA, Paliwal S, Ivanovski S. Mechanisms of Bone Resorption in Periodontitis. *J Immunol Res.* 2015;2015:615486. doi: 10.1155/2015/615486. Epub 2015 May 3. PMID: 26065002; PMCID: PMC4433701.
109. Sakko M, Tjäderhane L, Rautema-Richardson R. Microbiology of Root Canal Infections. *Prim Dent J.* 2016 May 1;5(2):84-89. doi: 10.1308/205016816819304231. PMID: 28826437.
110. Гударьян А.А. Клинические, микробиологические, иммунологические и метаболические особенности возникновения гнойного процесса в пародонте у больных хроническим генерализованным пародонтитом / А.А. Гударьян, Н.Б. Кузник, И.И. Дроник // *Медичні перспективи.* - 2016. - Т. 21, № 4. - С. 98 – 105.
111. Гударьян А.А. Роль нарушений функции цитокиновой и иммунной систем в патогенезе периимплантита / А.А. Гударьян, И.А. Самойленко // *Вісник стоматології.* - 2012. - Т. 18. - № 4. - С. 63-67
112. Reddy M, Gopalkrishna P. Type 1 diabetes and periodontal disease: a literature review. *Can J Dent Hyg.* 2022 Feb 1;56(1):22-30. PMID: 35401764; PMCID: PMC8937570.
113. Dicembrini I, Serni L, Monami M, Caliri M, Barbato L, Cairo F, Mannucci E. Type 1 diabetes and periodontitis: prevalence and periodontal destruction-a systematic review. *Acta Diabetol.* 2020 Dec;57(12):1405-1412. doi: 10.1007/s00592-020-01531-7. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32318875.
114. Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A (2009) The relationship between diabetes mellitus and destructive periodontal disease: a meta-analysis. *Oral Health Prev Dent* 7(2):107–127
115. Sabancı A, Eltas A, Celik B, Otlu B. The influence of diabetes mellitus on the peri-implant microflora: A cross-sectional study. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2022 Jul-Aug;12(4):405-409. doi: 10.1016/j.jobcr.2022.05.007. Epub 2022 May 17. PMID: 35646552; PMCID: PMC9136106.
116. Мащенко І.С., Гудар'ян О.О., Кучеренко Т.О. Клінічні, імунологічні та метаболічні особливості загостреного і швидко прогресуючого варіантів

генералізованого пародонтита / Сучасна стоматологія. - 2020. - №4. -
С.26-32. doi: 10.33295/1992-576X-2020-4-26

117. Ferreira IL, Costa S, Moraes BJ, Costa A, Fokt O, Marinho D, Alves V, Baptista IP, Rego AC. Mitochondrial and Redox Changes in Periodontitis and Type 2 Diabetes Human Blood Mononuclear Cells. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Jan 18;12(2):226. doi: 10.3390/antiox12020226. PMID: 36829785; PMCID: PMC9952049.
118. Salvi GE, Collins JG, Yalda B, Arnold RR, Lang NP, Offenbacher S. Monocytic TNF alpha secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. 1997 Jan;24(1):8-16. doi: 10.1111/j.1600-051x.1997.tb01178.x. PMID: 9049792.
119. Мащенко И.С. Болезни пародонта: учебное пособие / И.С. Мащенко // Днепропетровск, Коло. - 2003. -272 с.
120. Мащенко И.С. Исследование процессов апоптоза и клеточной пролиферации в слизистой оболочке десны на этапах хирургического лечения у больных генерализованным пародонтитом / И.С. Мащенко, А.А. Гударьян, Н.Г Идашкина // *Sciences of Europe*. - 2019. -№ 38-2 (38). - С. 37-42.
121. Rehman K, Akash MSH, Liaqat A, Kamal S, Qadir MI, Rasul A. Role of Interleukin-6 in Development of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2017;27(3):229-236. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2017019712. PMID: 29199608.
122. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc*. 2001 Aug;60(3):349-56. doi: 10.1079/pns20011110. PMID: 11681809.
123. Qu D, Liu J, Lau CW, Huang Y. IL-6 in diabetes and cardiovascular complications. *Br J Pharmacol*. 2014 Aug;171(15):3595-603. doi: 10.1111/bph.12713. PMID: 24697653; PMCID: PMC4128059.
124. Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, Herrera D, Jepsen S, Lione L, Madianos P, Mathur M, Montanya E, Shapira L, Tonetti M, Vegh D. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal

- diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2018 Feb;45(2):138-149. doi: 10.1111/jcpe.12808. Epub 2017 Dec 26. PMID: 29280174.
125. Santamaria-Jr M, Bagne L, Zaniboni E, Santamaria MP, Jardini MAN, Felonato M, Dos Santos GMT, Mendonça FAS, Esquisatto MAM. Diabetes mellitus and periodontitis: Inflammatory response in orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res*. 2020 Feb;23(1):27-34. doi: 10.1111/ocr.12340. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31461798.
126. Engebretson SP, Hey-Hadavi J, Ehrhardt FJ, Hsu D, Celenti RS, Grbic JT, Lamster IB. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1beta and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Periodontol*. 2004 Sep;75(9):1203-8. doi: 10.1902/jop.2004.75.9.1203. PMID: 15515334.
127. Yamamoto M, Sugano M, Itabe H. The etiological consideration of oxidized low-density lipoprotein in periodontitis. *J Oral Biosci*. 2023 Mar;65(1):19-23. doi: 10.1016/j.job.2022.09.006. Epub 2022 Oct 5. PMID: 36206991.
128. Zhang B, Yang Y, Yi J, Zhao Z, Ye R. Hyperglycemia modulates M1/M2 macrophage polarization via reactive oxygen species overproduction in ligature-induced periodontitis. *J Periodontal Res*. 2021 Oct;56(5):991-1005. doi: 10.1111/jre.12912. Epub 2021 Jun 30. PMID: 34190354.
129. Li B, Xin Z, Gao S, Li Y, Guo S, Fu Y, Xu R, Wang D, Cheng J, Liu L, Zhang P, Jiang H. SIRT6-regulated macrophage efferocytosis epigenetically controls inflammation resolution of diabetic periodontitis. *Theranostics*. 2023 Jan 1;13(1):231-249. doi: 10.7150/thno.78878. PMID: 36593966; PMCID: PMC9800730.
130. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, Norderyd OM, Genco RJ. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol*. 1994 Mar;65(3):260-7. doi: 10.1902/jop.1994.65.3.260. PMID: 8164120.

131. Soskolne WA. Epidemiological and clinical aspects of periodontal diseases in diabetics. *Ann Periodontol.* 1998 Jul;3(1):3-12. doi: 10.1902/annals.1998.3.1.3. PMID: 9722685.
132. Montalvany-Antonucci CC, Zicker MC, Macari S, Pereira TSF, Diniz IMA, Andrade I Jr, Ferreira AVM, Silva TA. High-refined carbohydrate diet promotes detrimental effects on alveolar bone and femur microarchitecture. *Arch Oral Biol.* 2018 Feb;86:101-107. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.11.013. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29216525.
133. Tabassum A. Alveolar Bone Loss in Diabetic Patients: A Case-Control Study. *Eur J Dent.* 2022 Dec 15. doi: 10.1055/s-0042-1758071. Epub ahead of print. PMID: 36522180.
134. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M. Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes. *Ann Periodontol.* 1998 Jul;3(1):30-9. doi: 10.1902/annals.1998.3.1.30. PMID: 9722688.
135. Katz PP, Wirthlin MR Jr, Szpunar SM, Selby JV, Sepe SJ, Showstack JA. Epidemiology and prevention of periodontal disease in individuals with diabetes. *Diabetes Care.* 1991 May;14(5):375-85. doi: 10.2337/diacare.14.5.375. PMID: 2060449.
136. Taylor GW, Manz MC, Borgnakke WS. Diabetes, periodontal diseases, dental caries, and tooth loss: a review of the literature. *Compend Contin Educ Dent.* 2004 Mar;25(3):179-84, 186-8, 190; quiz 192. PMID: 15641324.
137. Taylor GW, Borgnakke WS. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Dis.* 2008 Apr;14(3):191-203. doi: 10.1111/j.1601-0825.2008.01442.x. PMID: 18336370.
138. Soskolne WA, Klinger A. The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. *Ann Periodontol.* 2001 Dec;6(1):91-8. doi: 10.1902/annals.2001.6.1.91. PMID: 11887477.
139. Sadzeviciene R, Paipaliene P, Zekonis G, Zilinskas J. The influence of microvascular complications caused by diabetes mellitus on the inflammatory

- pathology of periodontal tissues. *Stomatologija*. 2005;7(4):121-4. PMID: 16501314.
140. Grant-Theule DA. Periodontal disease, diabetes, and immune response: a review of current concepts. *J West Soc Periodontol Periodontal Abstr*. 1996;44(3):69-77. PMID: 9477864.
141. Henrich H. Die Beziehung zwischen diabetischer Retinopathie und dem Zustand von marginalem Parodont und Restgebiss [Relationship between diabetic retinopathy and the condition of the marginal periodontium and residual dentition]. *Dtsch Zahnarztl Z*. 1980 Mar;35(3):421-5. German. PMID: 6931797.
142. Мащенко І.С., Гудар'ян О.О. Характер клінічних, мікробіологічних та імунологічних порушень у хворих на генералізований пародонтит при цукровому діабеті 2 типу / І.С. Мащенко, О.О. Гудар'ян // Новини стоматології. - 2007. - № 2. - С. 22-28.
143. Мащенко І.С. Механізми формування різної активності остеопороза у кісткових структурах пародонту хворих генералізованим пародонтитом / І.С. Мащенко, О.О. Гудар'ян // Вісник стоматології. - 2005. - № 2. - С. 42-44.
144. Мащенко И.С. Содержание ИЛ 1-β у больных генерализованным пародонтитом, страдающих сахарным диабетом 2 типа / И.С. Мащенко, А.А. Гударьян // Современная стоматология. - 2005. - № 1(29). - С. 61-63.
145. Гударьян А.А. Причинно-следственные связи метаболических нарушений больных сахарным диабетом 2 типа с воспалительно-деструктивными заболеваниями пародонта: матеріали II (IX) з'їзду Асоціації стоматологів України .- К.: Асоц. стоматологів України, 2004.- С. 211
146. Гударьян А.А. Клинико-патогенетическое обоснование различных схем комплексного лечения генерализованного пародонтита у больных СД второго типа: матеріали наук.-практ. конф. [„Актуальні питання профілактики захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота”], (Київ квітня 2007) / М-во охорони здоров'я, Асоціація лікарів-пародонтологів України, Інститут стоматології НМАПО ім. П.Л. Шупика.- К.: Інститут

стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика, 2007.- С28-29

147. Anner R, Grossmann Y, Anner Y, Levin L. Smoking, diabetes mellitus, periodontitis, and supportive periodontal treatment as factors associated with dental implant survival: a long-term retrospective evaluation of patients followed for up to 10 years. *Implant Dent.* 2010 Feb;19(1):57-64. doi: 10.1097/ID.0b013e3181bb8f6c. PMID: 20147817.
148. Rapone B, Ferrara E, Corsalini M, Qorri E, Converti I, Lorusso F, Delvecchio M, Gnoni A, Scacco S, Scarano A. Inflammatory Status and Glycemic Control Level of Patients with Type 2 Diabetes and Periodontitis: A Randomized Clinical Trial. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Mar 15;18(6):3018. doi: 10.3390/ijerph18063018. PMID: 33804123; PMCID: PMC7998112.
149. Graves DT, Ding Z, Yang Y. The impact of diabetes on periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 2020 Feb;82(1):214-224. doi: 10.1111/prd.12318. PMID: 31850631.
150. Ervasti T, Knuutila M, Pohjamo L, Haukipuro K. Relation between control of diabetes and gingival bleeding. *J Periodontol.* 1985 Mar;56(3):154-7. doi: 10.1902/jop.1985.56.3.154. PMID: 3872936.
151. Cutler CW, Shinedling EA, Nunn M, Jotwani R, Kim BO, Nares S, Iacopino AM. Association between periodontitis and hyperlipidemia: cause or effect? *J Periodontol.* 1999 Dec;70(12):1429-34. doi: 10.1902/jop.1999.70.12.1429. PMID: 10632517.
152. Monje A, Catena A, Borgnakke WS. Association between diabetes mellitus/hyperglycaemia and peri-implant diseases: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2017 Jun;44(6):636-648. doi: 10.1111/jcpe.12724. Epub 2017 May 5. PMID: 28346753.
153. Svenson KL, Lundqvist G, Wide L, Hällgren R. Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: effects of corticosteroids and antirheumatic treatment. *Metabolism.* 1987 Oct;36(10):944-8. doi: 10.1016/0026-0495(87)90129-6. PMID: 3309546.

154. Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity*. 2022 Jan 11;55(1):31-55. doi: 10.1016/j.immuni.2021.12.013. PMID: 35021057; PMCID: PMC8773457.
155. Verma AK, Bhatt D, Goyal Y, Dev K, Beg MMA, Alsahli MA, Rahmani AH. Association of Rheumatoid Arthritis with Diabetic Comorbidity: Correlating Accelerated Insulin Resistance to Inflammatory Responses in Patients. *J Multidiscip Healthc*. 2021 Apr 12;14:809-820. doi: 10.2147/JMDH.S285469. PMID: 33880030; PMCID: PMC8052128.
156. Nicolau J, Lequerré T, Bacquet H, Vittecoq O. Rheumatoid arthritis, insulin resistance, and diabetes. *Joint Bone Spine*. 2017 Jul;84(4):411-416. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.001. Epub 2016 Oct 21. PMID: 27777170.
157. Simpson TC, Clarkson JE, Worthington HV, MacDonald L, Weldon JC, Needleman I, Ihezor-Ejiofor Z, Wild SH, Qureshi A, Walker A, Patel VA, Boyers D, Twigg J. Treatment of periodontitis for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Apr 14;4(4):CD004714. doi: 10.1002/14651858.CD004714.pub4. PMID: 35420698; PMCID: PMC9009294.
158. Genco RJ, Graziani F, Hasturk H. Effects of periodontal disease on glycemic control, complications, and incidence of diabetes mellitus. *Periodontol 2000*. 2020 Jun;83(1):59-65. doi: 10.1111/prd.12271. PMID: 32385875.
159. Santonocito S, Polizzi A, Marchetti E, Dalessandri D, Migliorati M, Lupi SM, Cicciù M, Isola G. Impact of Periodontitis on Glycemic Control and Metabolic Status in Diabetes Patients: Current Knowledge on Early Disease Markers and Therapeutic Perspectives. *Mediators Inflamm*. 2022 Aug 13;2022:4955277. doi: 10.1155/2022/4955277. PMID: 35996409; PMCID: PMC9392618.
160. Borgnakke WS, Genco RJ, Eke PI, Taylor GW. Oral Health and Diabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, Eberhardt MS, Meigs JB, Gregg EW, Knowler WC, Barrett-Connor E, Becker DJ, Brancati FL, Boyko EJ, Herman WH, Howard BV, Narayan KMV, Rewers M, Fradkin JE, editors. *Diabetes in America*. 3rd ed. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018 Aug. CHAPTER 31. PMID: 33651538.

161. Feingold KR, Grunfeld C. Role of cytokines in inducing hyperlipidemia. *Diabetes*. 1992 Oct;41 Suppl 2:97-101. doi: 10.2337/diab.41.2.s97. PMID: 1526345.
162. Tsukasaki M. RANKL and osteoimmunology in periodontitis. *J Bone Miner Metab*. 2021 Jan;39(1):82-90. doi: 10.1007/s00774-020-01165-3. Epub 2020 Oct 17. PMID: 33070252.
163. Naruishi K, Nagata T. Biological effects of interleukin-6 on Gingival Fibroblasts: Cytokine regulation in periodontitis. *J Cell Physiol*. 2018 Sep;233(9):6393-6400. doi: 10.1002/jcp.26521. Epub 2018 Mar 25. PMID: 29574949.
164. Curtis, M. A., Diaz, P. I., & Van Dyke, T. E. (2020). The role of the microbiota in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 83(1), 14–25. <https://doi.org/10.1111/prd.12296>.
165. Fernández E, Reyes C, Benavides C, Irrarrázaval T, Padilla P. Relevancia de profilaxis antibiótica ante procedimientos dentales generadores de bacteriemias transitorias [Antimicrobial prophylaxis for transient bacteremia during dental procedures]. *Rev Med Chil*. 2018 Jul;146(7):899-906. Spanish. doi: 10.4067/s0034-98872018000700899. PMID: 30534890.
166. Bains VK, Mahendra J, Mahendra L, Mittal M, Valli G. Markers, Pathways, and Current Evidence for Periodontitis-associated Insulin Resistance: A Narrative Review. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2022 Oct 31;12(5):475-487. doi: 10.4103/jispcd.JISPCD_92_22. PMID: 36532318; PMCID: PMC9753919.
167. Qin H, Li G, Xu X, Zhang C, Zhong W, Xu S, Yin Y, Song J. The role of oral microbiome in periodontitis under diabetes mellitus. *J Oral Microbiol*. 2022 Jun 3;14(1):2078031. doi: 10.1080/20002297.2022.2078031. PMID: 35694215; PMCID: PMC9176325.
168. Silva-Boghossian CM, Orrico SR, Gonçalves D, Correa FO, Colombo AP. Microbiological changes after periodontal therapy in diabetic patients with inadequate metabolic control. *Braz Oral Res*. 2014;28:S1806-83242014000100222.

doi: 10.1590/1807-3107bor-2014.vol28.0007. Epub 2014 May 16. PMID: 24918369.

169. Dağ A, Firat ET, Arikan S, Kadiroğlu AK, Kaplan A. The effect of periodontal therapy on serum TNF-alpha and HbA1c levels in type 2 diabetic patients. *Aust Dent J.* 2009 Mar;54(1):17-22. doi: 10.1111/j.1834-7819.2008.01083.x. PMID: 19228128.
170. Teshome A, Yitayeh A. The effect of periodontal therapy on glyceimic control and fasting plasma glucose level in type 2 diabetic patients: systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health.* 2016 Jul 30;17(1):31. doi: 10.1186/s12903-016-0249-1. PMID: 27473177; PMCID: PMC4967318.
171. Navarro-Sanchez AB, Faria-Almeida R, Bascones-Martinez A. Effect of non-surgical periodontal therapy on clinical and immunological response and glycaemic control in type 2 diabetic patients with moderate periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2007 Oct;34(10):835-43. doi: 10.1111/j.1600-051X.2007.01127.x. PMID: 17850602.
172. Nishimura F, Iwamoto Y, Mineshiba J, Shimizu A, Soga Y, Murayama Y. Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor-alpha in a 2-way relationship. *J Periodontol.* 2003 Jan;74(1):97-102. doi: 10.1902/jop.2003.74.1.97. PMID: 12593603.
173. Liu J, Zhang B, Zhu G, Liu C, Wang S, Zhao Z. Discovering genetic linkage between periodontitis and type 1 diabetes: A bioinformatics study. *Front Genet.* 2023 Mar 27;14:1147819. doi: 10.3389/fgene.2023.1147819. PMID: 37051594; PMCID: PMC10083320.
174. Kumar G, Ponnaiyan D, Parthasarathy H, Tadepalli A, Veeramani S. Evaluation of Endocan and Tumor Necrosis Factor- α as Inflammatory Biomarkers in Type 2 Diabetes and Periodontal Disease. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2020 Jul;24(7):431-435. doi: 10.1089/gtmb.2020.0037. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32513032.
175. Papapanou PN, Sedaghatfar MH, Demmer RT, Wolf DL, Yang J, Roth GA, Celenti R, Belusko PB, Lalla E, Pavlidis P. Periodontal therapy alters gene

- expression of peripheral blood monocytes. *J Clin Periodontol.* 2007 Sep;34(9):736-47. doi: 10.1111/j.1600-051X.2007.01113.x. PMID: 17716309; PMCID: PMC2670555.
176. Lalla E. Periodontal infections and diabetes mellitus: when will the puzzle be complete? *J Clin Periodontol.* 2007 Nov;34(11):913-6. doi: 10.1111/j.1600-051X.2007.01140.x. PMID: 17935499.
177. Arregoces FE, Uriza CL, Porras JV, Camargo MB, Morales AR. Relation between ultra-sensitive C-reactive protein, diabetes and periodontal disease in patients with and without myocardial infarction. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014 Jun;58(4):362-8. doi: 10.1590/0004-2730000002899. PMID: 24936730.
178. Naseralavi F, Nikkhah M, Etemadi N, Salari A. Effect of non-surgical periodontal treatment on HbA1c levels in non-diabetic patients with chronic periodontitis in an Iranian population. *J Adv Periodontol Implant Dent.* 2019 Dec 18;11(2):77-84. doi: 10.15171/japid.2019.013. PMID: 35919481; PMCID: PMC9327496.
179. Altamash M, Klinge B, Engström PE. Periodontal treatment and HbA1c levels in subjects with diabetes mellitus. *J Oral Rehabil.* 2016 Jan;43(1):31-8. doi: 10.1111/joor.12339. Epub 2015 Aug 30. PMID: 26332936.
180. Marconcini S, Giammarinaro E, Cosola S, Oldoini G, Genovesi A, Covani U. Effects of Non-Surgical Periodontal Treatment on Reactive Oxygen Metabolites and Glycemic Control in Diabetic Patients with Chronic Periodontitis. *Antioxidants (Basel).* 2021 Jun 30;10(7):1056. doi: 10.3390/antiox10071056. PMID: 34208802; PMCID: PMC8300765.
181. Mizuno H, Ekuni D, Maruyama T, Kataoka K, Yoneda T, Fukuhara D, Sugiura Y, Tomofuji T, Wada J, Morita M. The effects of non-surgical periodontal treatment on glycemic control, oxidative stress balance and quality of life in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *PLoS One.* 2017 Nov 16;12(11):e0188171. doi: 10.1371/journal.pone.0188171. PMID: 29145468; PMCID: PMC5689834.

182. Самойленко, А. В., & Матвєєнко, Л. М. (2021). Результати клінічної апробації комплексного лікування генералізованого пародонтиту із застосуванням препаратів стронцію у хворих на цукровий діабет 2 типу. Український стоматологічний альманах= Ukrainian Dental Almanac, (3), 37-43.
183. Шкрєбнюк, Р. Ю., Дирик, В. Т., Виноградова, О. М., Шевчук, М. М., Боднарук, Н. І., & Лесько, Л. Г. (2022). Динаміка параклінічних індексів у результаті комплексного лікування генералізованого пародонтиту у хворих на цукровий діабет I типу з кардіоміопатією. Український журнал медицини, біології та спорту, 3(37), 225-230.
184. Фізор, Н. С., Борисюк, І. Ю., & Козавчинська, Д. М. (2022). Актуальність вивчення проблеми лікування стоматологічних захворювань на тлі цукрового діабету.
185. Zhaboiedov, D. H., & Kyrychnikov, O. V. (2023). Вплив цукрового діабету 2-го типу на віддалені результати хірургічного лікування катаракти. Archive of Ukrainian Ophthalmology, 11(1), 29-34.
186. Kyrychnikov, O. V. (2022). Особливості раннього післяопераційного періоду хірургічного лікування катаракти у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Archive of Ukrainian Ophthalmology, 10(3), 25-31.
187. Канішина, Т. М. (2022). Інтраопераційна профілактика післяопераційних ускладнень після видалення однокореневих зубів на верхній щелепі у пацієнтів на тлі цукрового діабету в компенсованому стані (клініко-експериментальне дослідження).
188. Jenssen, T., & Hartmann, A. (2019). Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. Nature reviews. Endocrinology, 15(3), 172–188. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0137-7>
189. Романова, Ю. Г., Барніч, І. І., & Барнич, И. И. (2018). Сучасний погляд на методи профілактики та лікування хронічного генералізованого пародонтиту.
190. ДРЕВНІЦЬКА, Р. О. (2021). КЛІНІЧНО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ

ТКАНИН ПАРОДОНТА ПРИ РІЗНІЙ РЕАКТИВНОСТІ ОРГАНІЗМУ

(Doctoral dissertation, Тернопіль).

191. Самойленко, А. В., Возний, О. В., Самойленко, І. І., Возна, І. В., Орищенко, В. Ю., Горб-Гаврильченко, І. В., & Макарова, І. А. (2019). Алгоритми лікування запальних захворювань пародонту.
192. Kotelban, A., Moroz, P., Hrynkevych, L., Romaniuk, D., & Muryniuk, T. (2019). MICROBIOLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL ASSESSMENT OF A COMPLEX OF THERAPEUTIC-PREVENTIVE MEASURES FOR CHRONIC CATARRHAL GINGIVITIS IN CHILDREN WITH DIABETES MELLITUS. *Georgian medical news*, (294), 72–76.
193. Balitska, O. Y., Bondarenko, Y. I., & Habor, N. H. (2021). Особливості змін факторів гуморальної ланки адаптивного імунітету та цитокінового статусу в ротовій рідині хворих на хронічний пародонтит із цукровим діабетом 2 типу. *Клінічна Стоматологія*, (4), 73–79. <https://doi.org/10.11603/2311-9624.2020.4.11722>
194. Kindrat, G., Kindrat, I., & Rozhko, M. (2022). Застосування біологічно активних речовин у стоматологічній практиці: досвід і перспективи (огляд літератури). *Терапевтика*, 2(4), 41-49. <https://doi.org/10.31793/2709-7404.2021.2-4.41>
195. Bunte, K., Hensel, A., & Beikler, T. (2019). Polyphenols in the prevention and treatment of periodontal disease: A systematic review of in vivo, ex vivo and in vitro studies. *Fitoterapia*, 132, 30–39. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2018.11.012>
196. Волошин, О. І., Глубоченко, О. В., Паньків, І. В., Глубоченко, В. Г., & Малкович, Н. М. (2019). Особенности фитотерапии сахарного диабета через призму коморбидности и профилактики осложнений (обзор литературы). *Міжнародний ендокринологічний журнал*, 15(3), 258-267.
197. Szczuko, M., Nawryłkiewicz, V., Kikut, J., & Drozd, A. (2020). The implications of vitamin content in the plasma in reference to the parameters of carbohydrate metabolism and hormone and lipid profiles in PCOS. *The Journal of*

steroid biochemistry and molecular biology, 198, 105570.

<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105570>

198. Yarov, Y. Y. (2021). Сучасні принципи і засоби медикаментозного лікування при генералізованому пародонтиті: (огляд літератури). Клінічна Стоматологія, (4), 64–72. <https://doi.org/10.11603/2311-9624.2020.4.11720>
199. Богату, С., Рожковський, Я., Приступа, Б., & Шнайдер, С. (2022). МІСЦЕ ФІТОТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА. Вісник стоматології, 120(3), 9–19. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2022-45-3.3>
200. Kerdar T, Rabienejad N, Alikhani Y, Moradkhani S, Dastan D. Clinical, in vitro and phytochemical, studies of Scrophularia striata mouthwash on chronic periodontitis disease. J Ethnopharmacol. 2019 Jul 15;239:111872. doi: 10.1016/j.jep.2019.111872. Epub 2019 Apr 13. PMID: 30991136.
201. Салюк, О. Д., Герасимчук, П. Г., Зайцев, Л. О., Самойленко, І. І., Харченко, А. І., Якутович, О. Ю., & Міончинський, Д. О. ФІТОПРЕПАРАТИ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТУ. Зміст Contents, 38.
202. Гударьян, А. А. (2008). Обоснование дифференцированных методов профилактики и лечения генерализованного пародонтита при сахарном диабете 2 типа (Doctoral dissertation, автореф. дис. на соискание науч. степени докт. мед. наук: спец. 14.01. 22 „Стоматология”/АА Гударьян).
203. Das, R., Deshmukh, J., Asif, K., Sindhura, H., Devarathanamma, M. V., & Jyothi, L. (2019). Comparative evaluation of analgesic and anti-inflammatory efficacy of ibuprofen and traumeel after periodontal flap surgery: A randomized triple-blind clinical trial. Journal of Indian Society of Periodontology, 23(6), 549–553. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_85_19
204. БАЛЩЬКА, О. Ю. (2021). ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ОКСИДАЦІЙНИХ ТА ІМУНО-ЦИТОКІНОВИХ ПОРУШЕНЬ В РОЗВИТКУ ПАРОДОНТИТУ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ (Doctoral dissertation, Тернопіль).

205. Vinke, J., Kaper, H. J., Vissink, A., & Sharma, P. K. (2020). Dry mouth: saliva substitutes which adsorb and modify existing salivary condition films improve oral lubrication. *Clinical oral investigations*, 24(11), 4019–4030. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03272-x>
206. Montaldo, L., Montaldo, P., Papa, A., Caramico, N., & Toro, G. (2010). Effects of saliva substitutes on oral status in patients with Type 2 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 27(11), 1280–1283. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03063.x>
207. Черемісіна, В. Ф., Черемисина, В. Ф., Березнякова, А. І., & Березнякова, А. І. (2019). Кисневозалежні механізми в патогенезі запальних захворювань пародонту.
208. Худякова, М. Б., Соколова, І. І., & Бірюкова, М. М. (2018). Місцева та загальна фармакотерапія запальних захворювань пародонту: навчально-методичний посібник.
209. Батіг, В. М. (2020). Особливості лікування періодонтиту та захворювань пародонта залежно від типу вегетативної нервової системи пацієнтів.
210. Latusek, K., Slotwinska, A., Michniak, A., & Orzechowska-Wylegala, B. (2023). Effects of hyperbaric oxygen therapy on periodontal disease: a literature review. *Undersea & hyperbaric medicine : journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc*, 50(1), 17–27. <https://doi.org/10.22462/01.01.2023.17>
211. Дроник, І. І. (2020). Фотодинамічна терапія в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту (Doctoral dissertation, БДМУ).
212. Salvi, G. E., Stähli, A., Schmidt, J. C., Ramseier, C. A., Sculean, A., & Walter, C. (2020). Adjunctive laser or antimicrobial photodynamic therapy to non-surgical mechanical instrumentation in patients with untreated periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*, 47 Suppl 22, 176–198. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13236>
213. Бургонський, В. Г., & Миколайчук, С. І. (2018). Сучасні можливості застосування лазерних технологій у лікуванні генералізованих захворювань пародонта: виклики, перспективи, переваги. *Огляд. Actual Dentistry*, (5), 20-20.

214. Theodoro, L. H., Marcantonio, R. A. C., Wainwright, M., & Garcia, V. G. (2021). LASER in periodontal treatment: is it an effective treatment or science fiction?. *Brazilian oral research*, 35(Supp 2), e099. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2021.vol35.0099>
215. Костенко, С. Б., Данко, Е. М., Костенко, Є. Я., & Пантьо, В. В. (2022). Використання низькоінтенсивного випромінювання при лікуванні захворювань тканин пародонту (огляд літератури).
216. Skybchuk, O. V. (2022). Етіологічні й патогенетичні аспекти взаємозв'язку генералізованого пародонтиту та ішемічної хвороби серця (огляд літератури та власні дані). *Практикуючий лікар*, (1), 65-69.
217. Hitz Lindenmüller, I., & Lambrecht, J. T. (2011). Oral care. *Current problems in dermatology*, 40, 107–115. <https://doi.org/10.1159/000321060>
218. Мельничук, Г. М., Кушніренко, М. О., Кашівська, Р. С., Мельничук, А. С., & Літинська, О. В. (2019). СУЧАСНІ ЗАСОБИ ДОГЛЯДУ ЗА РОТОВОЮ ПОРОЖНИНОЮ, ЖУВАЛЬНІ ГУМКИ. ПРАВИЛА ЇХНЬОГО ВИКОРИСТАННЯ. *Art of Medicine*, 3(№ 1 (9)), 80 - 88. вилучено із <https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/204>
219. Riznyk, Y. V., & Riznyk, S. S. Дисфункція ендотелію судин пародонта при генералізованому пародонтиті на тлі цукрового діабету 2 типу. *Клінічна Стоматологія*, (4), 57-63.
220. Pupin, T. I., Nemesh, O. M., Honta, Z. M., Shylyvskiyi, I. V., Moroz, K. A., & Bumbar, O. I. (2020). Современные аспекты лечения генерализованного пародонтита у больных с соматической патологией. *Запорізький медичний журнал*, 22(1).
221. Дворник, В. М., Єрис, Л. Б., Тесленко, О. І., Кузь, Г. М., Литовченко, І. Ю., Кузь, В. С., ... & Кузь, В. С. (2021). Метод лікування й підтримувальної терапії пацієнтів із протезним стоматитом на фоні цукрового діабету.
222. Баліцька, О. Ю., Бондаренко, Ю. І., & Габор, Г. Г. (2018). Роль клітинної ланки адаптивного імунітету в розвитку хронічного генералізованого

- пародонтиту у хворих із поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу. Клінічна стоматологія, (3), 5-11.
223. Trivedi, S., Lal, N., Mahdi, A. A., Mittal, M., Singh, B., & Pandey, S. (2014). Evaluation of antioxidant enzymes activity and malondialdehyde levels in patients with chronic periodontitis and diabetes mellitus. *Journal of periodontology*, 85(5), 713–720. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.130066>
224. Скрипнікова, Т. П., Розколупа, Н. В., Островська, Г. Ю., Литовченко, І. Ю., Розколупа, О. О., Скрипникова, Т. П., ... & Розколупа, А. А. (2020). Застосування тіотриазоліну в комплексному лікуванні хворих на пародонтит.
225. Cicalău, G. I. P., Babes, P. A., Calniceanu, H., Popa, A., Ciavoi, G., Iova, G. M., Ganea, M., & Scrobotă, I. (2021). Anti-Inflammatory and Antioxidant Properties of Carvacrol and Magnolol, in Periodontal Disease and Diabetes Mellitus. *Molecules* (Basel, Switzerland), 26(22), 6899. <https://doi.org/10.3390/molecules26226899>
226. Мащенко, И. С., Самойленко, И. А., & Чередник, Д. А. (2019). Дентальная имплантация у больных генерализованным пародонтитом (Реабилитационные мероприятия, тактика и особенности предоперационной подготовки).
227. Cutando, A., López-Valverde, A., de Diego, R. G., de Vicente, J., Reiter, R., Fernández, M. H., & Ferrera, M. J. (2014). Effect of topical application of melatonin to the gingiva on salivary osteoprotegerin, RANKL and melatonin levels in patients with diabetes and periodontal disease. *Odontology*, 102(2), 290–296. <https://doi.org/10.1007/s10266-013-0122-5>
228. Konečná, B., Chobodová, P., Janko, J., Baňasová, L., Bábíčková, J., Celec, P., & Tóthová, Ľ. (2021). The Effect of Melatonin on Periodontitis. *International journal of molecular sciences*, 22(5), 2390. <https://doi.org/10.3390/ijms22052390>
229. Chaudhry, S., Tandon, B., Gupta, A., & Gupta, S. (2018). Taurine: A potential mediator for periodontal therapy. *Indian journal of dental research : official publication of Indian Society for Dental Research*, 29(6), 808–811. https://doi.org/10.4103/ijdr.IJDR_123_17

230. Турсунбоева, И. (2021). Профилактика и лечение заболеваний пародонта у детей в период ортодонтического лечения. Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии 4, 1(02), 147-149.
231. Araújo, A. A., Morais, H. B., Medeiros, C. A. C. X., Brito, G. A. C., Guedes, P. M. M., Hiyari, S., Pirih, F. Q., & Araújo Júnior, R. F. (2019). Gliclazide reduced oxidative stress, inflammation, and bone loss in an experimental periodontal disease model. *Journal of applied oral science : revista FOB*, 27, e20180211. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2018-0211>
232. Barna, O. N., & Pogrebnyak, E. A. (2018). Ефективний та безпечний контроль глікемії при використанні гліклазиду MR та глімепіриду в лікуванні цукрового діабету 2 типу. *Ліки України*, (2 (218)), 23-29.
233. Banu Raza, F., Vijayaragavalu, S., Kandasamy, R., Krishnaswami, V., & Kumar V, A. (2023). Microbiome and the inflammatory pathway in peri-implant health and disease with an updated review on treatment strategies. *Journal of oral biology and craniofacial research*, 13(2), 84–91. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2022.11.005>.
234. Puri, K., Dodwad, V., Bhat, K., & Puri, N. (2013). Effect of controlled-release Periochip™ on clinical and microbiological parameters in patients of chronic periodontitis. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 17(5), 605–611. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.119299>
235. Сулим, Ю. В., & Петришин, О. А. (2021). Застосування медикаментозних засобів тривалої дії для лікування пародонтита. *Actual Dentistry*, (1), 48-48.
236. Ремезюк, І. Г., & Авдєєв, О. В. Вибір лікувальних засобів для місцевого застосування у комплексному лікуванні захворювань пародонта:(огляд літератури). *Клінічна Стоматологія*, (3), 31-35.
237. Cruz, D. F. D., Duarte, P. M., Figueiredo, L. C., da Silva, H. D. P., Retamal-Valdes, B., Feres, M., & Miranda, T. S. (2021). Metronidazole and amoxicillin for patients with periodontitis and diabetes mellitus: 5-year secondary analysis of a

randomized controlled trial. Journal of periodontology, 92(4), 479–487.

<https://doi.org/10.1002/JPER.20-0196>

238. Данилевський Н. Ф. Захворювання пародонта / Н. Ф. Данилевський, А. В. Борисенко // Т. 3. 2-е вид. Київ: Медицина. - 2018. - 624 с.
239. Белоклицкая Г.Ф. Современный взгляд на классификации болезней пародонта / Г.Ф. Белоклицкая // Современная стоматология. – 2007. – № 3. – С. 59–64.
240. Орнат, Г. С. (2021). Показання та протипоказання до дентальної імплантації, сучасний підхід. За редакцією: Редактор: Сабадишин Ростислав Олексійович-професор, доктор медичних наук, Заслужений, 256.
241. Hsieh, M. C., Huang, C. H., & Hsu, M. L. (2021). Influences of screw design features on initial stability in immediate implant placement and restoration. Clinical biomechanics (Bristol, Avon), 89, 105453. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2021.105453>
242. Gallucci, G. O., Hamilton, A., Zhou, W., Buser, D., & Chen, S. (2018). Implant placement and loading protocols in partially edentulous patients: A systematic review. Clinical oral implants research, 29 Suppl 16, 106–134. <https://doi.org/10.1111/clr.13276>
243. Гончарук-Хомин, М. Ю., Русин, В. В., & Мельничук, С. Д. (2019). Збалансованість імунологічних реакцій на стороннє тіло у дентальній імплантації: зміна парадигми остеоінтеграції до стану динамічного еквілібріуму. Імплантологія Пародонтологія Остеологія. № 3. С. 18-22.
244. Pandey, C., Rokaya, D., & Bhattarai, B. P. (2022). Contemporary Concepts in Osseointegration of Dental Implants: A Review. BioMed research international, 2022, 6170452. <https://doi.org/10.1155/2022/6170452>
245. Даценко, М. А. (2023). Сучасні погляди на процеси остеоінтеграції дентальних імплантатів у хворих на системний остеопороз. Клінічна Стоматологія, (4), 21–27. <https://doi.org/10.11603/2311-9624.2022.4.13587>

246. Погорелов, М. В., Олешко, О. М., Зайцева, Н. В., Дейнека, В. М., & Дригваль, Б. О. (2018). Функціоналізація поверхні титан-цирконієвих сплавів з метою стимуляції процесів остеоінтеграції дентальних імплантів. Визначення остеоінтеграції дентальних імплантів на тваринній моделі. Сумський державний університет.
247. Overmann, A. L., Aparicio, C., Richards, J. T., Mutreja, I., Fischer, N. G., Wade, S. M., Potter, B. K., Davis, T. A., Bechtold, J. E., Forsberg, J. A., & Dey, D. (2020). Orthopaedic osseointegration: Implantology and future directions. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*, 38(7), 1445–1454. <https://doi.org/10.1002/jor.24576>
248. Insua, A., Monje, A., Wang, H. L., & Miron, R. J. (2017). Basis of bone metabolism around dental implants during osseointegration and peri-implant bone loss. *Journal of biomedical materials research. Part A*, 105(7), 2075–2089. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36060>
249. Dobrovolska, O. V. (2019). Сучасний погляд на ускладнення в дентальній імплантації. *Клінічна Стоматологія*, (3), 32–39. <https://doi.org/10.11603/2311-9624.2019.3.10572>
250. Hanawa T. (2020). Zirconia versus titanium in dentistry: A review. *Dental materials journal*, 39(1), 24–36. <https://doi.org/10.4012/dmj.2019-172>
251. Cionca, N., Hashim, D., & Mombelli, A. (2017). Zirconia dental implants: where are we now, and where are we heading?. *Periodontology 2000*, 73(1), 241–258. <https://doi.org/10.1111/prd.12180>
252. Данильчик, Ю., Голубєв, І., & Беспалова, О. (2023). Матеріали для стоматологічних імплантів: порівняння та перспективи. In *Сучасні технології біомедичної інженерії* (pp. 28-31). Odessa Polytechnic National University.
253. De Bruyn, H., Christiaens, V., Doornewaard, R., Jacobsson, M., Cosyn, J., Jacquet, W., & Vervaeke, S. (2017). Implant surface roughness and patient factors on long-term peri-implant bone loss. *Periodontology 2000*, 73(1), 218–227. <https://doi.org/10.1111/prd.12177>

254. Мазур, І., Венцурик, Ю., Мазур, П., & Буря, Д. (2023). ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПЕРІ-ІМПЛАНТИТУ. Українські медичні вісті, (2), 83–87. <https://doi.org/10.32782/umv-2023.2.16>
255. Мищенко, О. Н., Солодовник, А. В., Дейнека, В. М., & Олешко, А. Н. (2020). Клеточный ответ (остеобласты и фибробласты) в зависимости от типа поверхности дентальных имплантатов. Морфологія, 14(1), 42-49.
256. Мищенко, О. М., Солодовник, О. В., Олешко, О. М. (2020). Остеоінтеграція дентальних імплантатів з різними типами поверхні. Буковинський медичний вісник, (1), 79-89. - DOI: 10.24061/2413-0737. XXIV.1.93.2020.11.
257. Scortecchi, G. M., Misch, C. E., & Odin, G. (2019). Principles of basal implantology (pp. 3-34). Springer International Publishing.
258. Heimes, D., Becker, P., Pabst, A., Smeets, R., Kraus, A., Hartmann, A., Sagheb, K., & Kämmerer, P. W. (2023). How does dental implant macrogeometry affect primary implant stability? A narrative review. International journal of implant dentistry, 9(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s40729-023-00485-z>
259. Попович, І. Ю., Петрушанко, Т. О., Попович, І. Ю., & Петрушанко, Т. А. (2018). Місцевий медикаментозний супровід порожнини рота пацієнтів після дентальної імплантації, 4 (93), 46–48.
260. Ohnishi, Y., Fujii, T., Ishikawa, J., Ishibashi, M., Higashiyama, M., & Hiraoka, S. I. (2021). Effects of Prophylaxis with Oral Supportive Care for Peri-implantitis in Patients Undergoing Malignancy Chemotherapy. *Oral health & preventive dentistry*, 19(1), 547–554. <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.b2183011>
261. Camps-Font, O., Martín-Fatás, P., Clé-Ovejero, A., Figueiredo, R., Gay-Escoda, C., & Valmaseda-Castellón, E. (2018). Postoperative infections after dental implant placement: Variables associated with increased risk of failure. *Journal of periodontology*, 89(10), 1165–1173. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0024>
262. Гончарук-Хомин, М., Мочалов, Ю., Тукало, І., Сапович, Б., & Лях, А. (2023). МЕТОДИ СТАТИЧНОЇ ТА ДИНАМІЧНОЇ НАВІГАЦІЇ ДЛЯ ПРОТЕТИЧНО- ОРІЄНТОВАНОГО ВСТАНОВЛЕННЯ ДЕНТАЛЬНИХ

- ІМПЛАНТАТИВ: ПОРІВНЯННЯ ПОКАЗНИКІВ ТОЧНОСТІ ТА ОСОБЛИВОСТІ РЕАЛІЗАЦІЇ ПІДХОДІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ). Інновації в стоматології, (1), 76–83. <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2023.1.13>
263. Сидор, О. (2022). СТРАТЕГІЯ ПЛАНУВАННЯ ХІРУРГІЧНОГО ЕТАПУ ДЕНТАЛЬНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ. Вісник стоматології, 118(1), 50–55. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2022-43-1.9>
264. Kajan, Z. D., Abbasi, S., Khosravifard, N., Sigaroudi, A. K., & Motevasseli, S. (2022). Efficacy of cone-beam computed tomography with modified gray-scale range versus digital periapical radiography for the assessment of bone-implant interface gaps. *Oral radiology*, 38(1), 80–88. <https://doi.org/10.1007/s11282-021-00529-3>
265. Frederiksen N. L. (1995). Diagnostic imaging in dental implantology. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 80(5), 540–554. [https://doi.org/10.1016/s1079-2104\(05\)80153-2](https://doi.org/10.1016/s1079-2104(05)80153-2)
266. Ігнат'єв, О. М., Ермоленко, Т. О., Турчин, М. І., Панюта, О. І., & Прутіян, Т. Л. (2020). Маркери метаболізму кісткової тканини. Вісник морської медицини, (2 (87)), 127-148.
267. Prots, G. (2021). Біохімічні маркери кісткового ремоделювання в прогнозуванні результатів дентальної імплантації. *Терапевтика*, 2(1), 22-26. <https://doi.org/10.31793/2709-7404.2021.2-1.22>
268. Vasikaran, S. D., Miura, M., Pikner, R., Bhattoa, H. P., Cavalier, E., & IOF-IFCC Joint Committee on Bone Metabolism (C-BM) (2023). Practical Considerations for the Clinical Application of Bone Turnover Markers in Osteoporosis. *Calcified tissue international*, 112(2), 148–157. <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00930-4>
269. Злепко, С. М., Тимчик, С. В., Паламарчук, М. І., Коваль, Л. Г., & Душкевич, А. Л. (2020). 3D-біопрінтинг і розвиток класифікацій дентальної імплантації. Наукові праці ВНТУ.–2020.–№ 3. <http://ir.lib.vntu.edu.ua/handle/123456789/31630>

270. Esposito, M., Grusovin, M. G., Martinis, E., Coulthard, P., & Worthington, H. V. (2007). Interventions for replacing missing teeth: 1- versus 2-stage implant placement. *The Cochrane database of systematic reviews*, (3), CD006698. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006698>
271. Гударьян, А. А., Ідашкіна, Н. Г., & Ширинкін, С. В. (2019). Можливість застосування безпосередньої імплантації з аугментацією кістки й негайного навантаження в реабілітації пацієнтів, які страждають на генералізований пародонтит. *Actual Dentistry*, (2), 86-86.
272. Stavropoulos, A., Bertl, K., Pietschmann, P., Pandis, N., Schiødt, M., & Klinge, B. (2018). The effect of antiresorptive drugs on implant therapy: Systematic review and meta-analysis. *Clinical oral implants research*, 29 Suppl 18, 54–92. <https://doi.org/10.1111/clr.13282>
273. Белоклицкая, Г. Ф. (2007). Современный взгляд на классификации болезней пародонта. *Современная стоматология*, 3(39), 59-64.
274. Mazur, I. P., & Mazur, P. V. (2021). До питання класифікації та пов'язаної з нею термінології хвороб пародонта: історіографічний аналіз. *Oral and General Health*, 2(3), 66-70.
275. Данилевський Н. Ф., Борисенко А.В. (2018). Захворювання пародонта. Т. 3. 2-е вид. Київ: Медицина. - 2018. - 624 с
276. Ковач, И. В., & Гутарова, Н. В. (2020). РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА НА ФОНЕ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ. *Вестник стоматологии*, 35(1 (110)), 41-45.
277. Різник, Ю. Б., & Різник, С. С. (2019). Індексна оцінка стану тканин пародонта у хворих на цукровий діабет II типу. *Actual Dentistry*, (5), 42-42.
278. Куцевляк В.Ф., Лахтін Ю.В. (2015) Індексна оцінка пародонтального статусу: навч. посіб. Вид. 2-ге, перероб. і допов. Суми. 104 с.

279. Солонько, М. Ю. (2013). Аналіз показників кількісної та якісної оцінки кісткової тканини альвеолярного відростка, отриманих за допомогою різних методів рентгендіагностики. *Современная стоматология*, (3), 116-121.
280. Мунтян, О. А., Мунтян, М. Л., & Яровенко, А. Г. (2021). Пакети прикладних програм математико-статистичного аналізу медичних даних. *EDITOR COORDINATOR*, 543.
281. Філімонова, Н. Б., Філь, І. О., & Михайлова, Т. С. (2004). Статистичний аналіз даних відповідно до засад науково обґрунтованої медицини. Первинний аналіз кількісних даних, подання результатів експерименту. *Медицина залізничного транспорту України*, (4), 85-93.
282. Mitra S. (2019). Multiple Data Analyses and Statistical Approaches for Analyzing Data from Metagenomic Studies and Clinical Trials. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 1910, 605–634. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9074-0_20
283. Al-Ekrish A. A. (2018). Radiology of Implant Dentistry. *Radiologic clinics of North America*, 56(1), 141–156. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2017.08.010>
284. Greenstein, G., & Cavallaro, J. (2014). Failed dental implants: diagnosis, removal and survival of reimplantations. *Journal of the American Dental Association* (1939), 145(8), 835–842. <https://doi.org/10.14219/jada.2014.28>

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації

- 1) Gudarian, O., & Cherednyk, D. (2023). Стан кісткового метаболізму у хворих на генералізований пародонтит при діабетичній остеопатії. Вісник стоматології, 122(1), 160–166. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2023-47-1.26> *(Особистий внесок – проводив набір пацієнтів та лікувальні заходи, брав участь у підготовці статті).*
- 2) Гудар'ян О. О., Чередник Д. О. Підвищення ефективності остеointegraції при дентальній імплантації у хворих на діабетичну остеопатію шляхом ремоделювання кісткової тканини та інтенсифікації її щільності. Медичні перспективи. 2023. Т. 28, № 2. С. 136-142. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283365> *(Особистий внесок – проводив набір пацієнтів та лікувальні заходи, брав участь у підготовці статті).*
- 3) Гудар'ян, О., & Чередник, Д. (2023). Показники кісткового метаболізму у хворих на генералізований пародонтит при діабетичній остеопатії в оцінці прогнозів результатів дентальної імплантації. Інновації в стоматології, (2), 16–23. <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2023.2.4> *(Особистий внесок – проводив набір пацієнтів, брав участь у підготовці статті).*
- 4) Gudarian, O., & Cherednyk, D. (2023). Динаміка змін остеointegraції дентальних імплантів у хворих швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом на фоні діабетичної остеопатії. Вісник стоматології, 124(3), 52–60. DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2023-49-3.9> *(Особистий внесок – проводив набір пацієнтів та лікувальні заходи, брав участь у підготовці статті).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

- 5) Cherednyk D. Study of bone metabolism in generalized periodontitis complicated by diabetic osteopathy/ Gudarian O., Cherednyk D. // The 2nd International scientific and practical conference “Global science: prospects and innovations” (October 5-7, 2023) Cognum Publishing House, Liverpool, United Kingdom. - 2023. – p. 28-36
- 6) Чередник Д. О. Аналіз динаміка змін щільності кісткової тканини при дентальній імплантації у хворих швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом на фоні діабетичної остеопатії / Гудар’ян О. О., Чередник Д. О // The 8th International scientific and practical conference “Modern problems of science, education and society” (October 9-11, 2023) SPC “Sciconf.com.ua”, Kyiv, Ukraine. – 2023. – С.118 – 123
- 7) Чередник Д. О. Визначення та оцінка впливу показників кісткового метаболізму у хворих на генералізований пародонтит при діабетичній остеопатії для оцінки прогнозів результатів дентальної імплантації/ Гудар’ян О. О., Чередник Д. О. // The 2nd International scientific and practical conference “Modern research in science and education” (October 12-14, 2023) VoScience Publisher, Chicago, USA. - 2023. - p. 55-63
- 8) Cherednyk D. The effectiveness of osseointegration during dental implantation in patients with diabetic osteopathy and the search for ways to improve it /Gudarian O., Cherednyk D. // The 2nd International scientific and practical conference “Current challenges of science and education” (October 16-18, 2023) MDPC Publishing, Berlin, Germany. – 2023. – P. 40-47

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Проректор закладу вищої освіти з навчальної роботи
Полтавського державного медичного університету

Академік Української академії наук,
доктор медичних наук, професор

Давид АВЕТИКОВ

« 12 » 12 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Спосіб медикаментозної терапії при дентальній імплантації у хворих на цукровий діабет 2 типу, що страждають на генералізований пародонтит.

2. Установа-розробник: кафедра хірургічної стоматології, імплантології та пародонтології "Дніпровський державний медичний університет", асистент кафедри Чередник Д.О.

3. Джерело інформації: Гудар'ян О. О., Чередник Д. О. Підвищення ефективності остеоінтеграції при дентальній імплантації у хворих на діабетичну остеопатію шляхом ремоделювання кісткової тканини та інтенсифікації її щільності. Медичні перспективи. 2023. Т. 28, № 2. С. 136-142. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283365>

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Полтавського державного медичного університету. Затверджено на кафедральному засіданні кафедри (протокол № 5, від 09.11.2023 р.)

5. Термін впровадження: з 01.08.2023 року по теперішній час.

6. Форма впровадження: в навчальний процес – матеріали лекцій та практичних занять в процесі вивчення особливостей комплексного лікування генералізованого пародонтиту, що сприяє підвищенню якості теоретичної і практичної підготовки лікарів-стоматологів, поширенню знань щодо вибору запропонованого авторами методу лікування.

7. Зауваження і пропозиції: Зауважень немає. Матеріали проведеного дослідження рекомендовано для використання в лекціях та на практичних заняттях за відповідною тематикою.

Відповідальний за впровадження,
завідувачка кафедри, доцент

Катерина ЛОКЕС

ЗАТВЕРДЖУЮ

КП "Полтавський обласний центр стоматології -
стоматологічна клінічна поліклініка ПОР"

професор  Петро СКРИПНІКОВ

« 19 » 12 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб медикаментозної терапії при дентальній імплантації у хворих на цукровий діабет 2 типу, що страждають на генералізований пародонтит.
2. **Установа-розробник:** Кафедра хірургічної стоматології, імплантології та пародонтології "Дніпровський державний медичний університет", асистент кафедри Чередник Д.О.
3. **Джерело інформації:** Гудар'ян О. О., Чередник Д. О. Підвищення ефективності остеointegraції при дентальній імплантації у хворих на діабетичну остеопатію шляхом ремоделювання кісткової тканини та інтенсифікації її щільності. Медичні перспективи. 2023. Т. 28, № 2. С. 136-142. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283365>
4. **Впроваджено:** у лікувальну практику:
5. **Термін впровадження:** з 01.08.2023р. по теперішній час
6. **Результати застосування методу:** результати наукової пропозиції впроваджені в лікувальний процес.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
доцент



Катерина ЛОКЕС

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з навчальної роботи
Дніпровського державного медичного
університету



Академік Української академії
наук, доктор медичних наук, професор

Гудар'ян Олександр Олександрович

« 9 » грудня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Спосіб медикаментозної терапії при дентальній імплантації у хворих на цукровий діабет 2 типу, що страждають на генералізований пародонтит.

2. Установа-розробник: кафедра хірургічної стоматології, імплантології та пародонтології "Дніпровський державний медичний університет", асистент кафедри Чередник Д.О.

3. Джерело інформації: Гудар'ян О. О., Чередник Д. О. Підвищення ефективності остеointegraції при дентальній імплантації у хворих на діабетичну остеопатію шляхом ремоделювання кісткової тканини та інтенсифікації її щільності. Медичні перспективи. 2023. Т. 28, № 2. С. 136-142. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283365>

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Кафедра хірургічної стоматології, імплантології та пародонтології Дніпровського державного медичного університету

5. Термін впровадження: з 01.08.2023 року по теперішній час.

6. Форма впровадження: в навчальний процес – матеріали лекцій та практичних занять в процесі вивчення особливостей комплексного лікування генералізованого пародонтиту, що сприяє підвищенню якості теоретичної і практичної підготовки лікарів-стоматологів, поширенню знань щодо вибору запропонованого авторами методу лікування.

7. Зауваження і пропозиції: Зауважень немає. Матеріали проведеного дослідження рекомендовано для використання в лекціях та на практичних заняттях за відповідною тематикою.

Відповідальний за впровадження:

В.О. завідуючого кафедрою

Кучеренко Т.О.

ЗАТВЕРДЖУЮДиректор медичного центру ДДМУ
Доцент, к.мед.н Ширінкін С.В.« 20 » серпень 2023р.**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб медикаментозної терапії при дентальній імплантації у хворих на цукровий діабет 2 типу, що страждають на генералізований пародонтит.
2. **Установа-розробник:** Кафедра хірургічної стоматології, імплантології та пародонтології "Дніпровський державний медичний університет", асистент кафедри Чередник Д.О.
3. **Джерело інформації:** Гудар'ян О. О., Чередник Д. О. Підвищення ефективності остеointegraції при дентальній імплантації у хворих на діабетичну остеопатію шляхом ремоделювання кісткової тканини та інтенсифікації її щільності. Медичні перспективи. 2023. Т. 28, № 2. С. 136-142. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283365>
4. **Впроваджено:** у лікувальну практику:
5. **Термін впровадження:** з 01.08.2023р. по теперішній час
6. **Результати застосування методу:** результати наукової пропозиції впроваджені в лікувальний процес.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
ОКНП «Чернівецька обласна
клінічна лікарня»

« _____ Дмитро ДОМБРОВСЬКИЙ
_____ 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Спосіб медикаментозної терапії при дентальній імплантації у хворих на цукровий діабет 2 типу, що страждають на генералізований пародонтит.

2. Установа-розробник: Дніпровський державний медичний університет.

3. Автор впровадження: Чередник Дмитро Олександрович, асистент кафедри хірургічної стоматології, імплантології та пародонтології Дніпровського державного медичного університету.

4. Джерело інформації: Гудар'ян О.О., Чередник Д. О. Підвищення ефективності остеоінтеграції при дентальній імплантації у хворих на діабетичну остеопатію шляхом ремоделювання кісткової тканини та інтенсифікації її щільності. Медичні перспективи. 2023;28(2):136-42.

5. Де впроваджено: у лікувальний процес підрозділу хірургічної стоматології ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня».

6. Термін впровадження: з 01.08.2023 року по теперішній час

7. Результати застосування методу: результати наукової пропозиції впроваджені в лікувальний процес.

8. Ефективність впровадження в порівнянні з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.4): Спосіб медикаментозної терапії при дентальній імплантації у хворих на цукровий діабет 2 типу, що страждають на генералізований пародонтит, має значний позитивний клінічний ефект.

9. Зауваження, пропозиції: рекомендовано для впровадження в практику охорони здоров'я.

В.о. начальника підрозділу
хірургічної стоматології
ОКНП «Чернівецька
обласна клінічна лікарня»

Микола ТОКАР

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного
медичного університету
доцент  **Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ**
« 09 »  2023 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб медикаментозної терапії при дентальній імплантації у хворих на цукровий діабет 2 типу, що страждають на генералізований пародонтит.

2. **Установа-розробник:** кафедра хірургічної стоматології, імплантології та пародонтології Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро

3. **Автори впровадження:** Чередник Дмитро Олександрович, асистент кафедри хірургічної стоматології, імплантології та пародонтології Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро

4. **Джерело інформації:** Гудар'ян О.О., Чередник Д. О. Підвищення ефективності остеоінтеграції при дентальній імплантації у хворих на діабетичну остеопатію шляхом ремоделяції кісткової тканини та інтенсифікації її щільності. Медичні перспективи. 2023;28(2):136-42. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283365>

5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці.

6. **Форма впровадження:** впроваджено у навчальний процес кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці.

7. **Термін впровадження:** з 01.08.2023 року по теперішній час.

8. **Суть впровадження:** запропонований спосіб особливостей комплексного лікування генералізованого пародонтиту сприяє підвищенню якості теоретичної та практичної підготовки лікарів-стоматологів та поширенню знань щодо вибору запропонованого авторами методу лікування.

9. **Обговорено і затверджено:** на засіданні кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету, протокол № 14 від « 03 » 11 2023 року.

10. **Зауваження і пропозиції:** Зауважень немає. Матеріали проведеного дослідження рекомендовано для використання в лекційних матеріалах та на практичних заняттях за відповідною тематикою.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри хірургічної стоматології
та щелепно-лицевої хірургії
Буковинського державного
медичного університету
д.мед.н., професор



Наталія КУЗНЯК

ЗАТВЕРДЖУЮ

Медичний директор
Стоматологічного медичного центру
НМУ імені О.О. Богомольця,
к.мед.н.
Шпак Д.Ю.
« 10 » серпня 2023р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб медикаментозної терапії при дентальній імплантації у хворих на цукровий діабет 2 типу, що страждають на генералізований пародонтит.
2. **Установа-розробник:** Кафедра хірургічної стоматології, імплантології та пародонтології "Дніпровський державний медичний університет", асистент кафедри Чередник Д.О.
3. **Джерело інформації:** Гудар'ян О. О., Чередник Д. О. Підвищення ефективності остеointegraції при дентальній імплантації у хворих на діабетичну остеопатію шляхом ремоделювання кісткової тканини та інтенсифікації її щільності. Медичні перспективи. 2023. Т. 28, № 2. С. 136-142. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283365>
4. **Впроваджено:** у лікувальну практику;
5. **Термін впровадження:** з 01.08.2023р. по теперішній час
6. **Результати застосування методу:** результати наукової пропозиції впроваджені в лікувальний процес.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення хірургічної стоматології
Стоматологічного медичного центру
НМУ імені О.О. Богомольця,
проф., д.мед.н.

Чопчик В.Д.

