

**ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА МОЗ УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ПОЛІЩУК ВІТАЛІЙ СЕРГІЙОВИЧ

УДК: 616.314-002- 0532-053.6- 07-08

ДИСЕРТАЦІЯ

**УДОСКОНАЛЕННЯ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
КОМПЛЕКСНОГО МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ ПРИ ДЕНТАЛЬНІЙ
ІМПЛАНТАЦІЇ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ
ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ
(експериментально-клінічне дослідження)**

221 «Стоматологія»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів та текстів інших авторів

мають посилання на відповідне джерело _____ В.С.Поліщук

Науковий керівник: Шувалов Сергій Михайлович, доктор медичних наук,
професор

Вінниця – 2026

АНОТАЦІЯ

Поліщук Віталій. Удосконалення та патогенетичне обґрунтування комплексного методу лікування при дентальній імплантації у хворих з хронічним захворюванням гепатобіліарної системи (експериментально-клінічне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 221 «Стоматологія» – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, 2026.

У теперішній час зубна імплантація є широко розповсюдженим та ефективним методом лікування пацієнтів з дефектами зубних рядів. Хірургічний етап відновлення дефектів супроводжується цілою низкою ускладнень, що призводять до відторгнення імплантатів зубів. Це пов'язано не тільки з помилками у хірургічній техніці, але ж з недооцінкою загального стану пацієнта, наявності у нього супутньої патології. Однією з не визначених ланок комплексного підходу до імплантації зубів є відсутність даних про стан кісткової тканини щелеп на тлі хронічної патології гепатобіліарної системи, яка є суттєвим фактором у вирішенні явищ остеопенії та остеопорозу, запальних процесів та відторгнення імплантатів.

Метою роботи було поліпшити ефективність комплексного лікування хворих при дентальній імплантації на фоні порушення функції гепатобіліарної системи шляхом використання гепатопротекторів та остеопротекторів в якості медикаментозного супровода, зменшуючи кількість ускладнень.

Для досягнення мети застосовувались експериментальні, клінічні, денситометричні, інструментальні електрофізіологічні, біохімічні, та статистичні методи дослідження.

Наукова новизна дослідження:

- уперше встановлені особливості остеointegraції при зубній імплантації на тлі патології гепатобіліарного системи;

- досліджені порушення регенерації тканин навколо зубного імплантату уперше при патології гепатобіліарного тракту;
- були вивчені уперше біохімічні показники ротової рідини та крові у пацієнтів з патологією гепатобіліарної системи при постановці зубних імплантатів;
- уперше визначені питання механізму впливу патології гепатобіліарної системи на приживлення дентальних імплантатів шляхом аналізу біохімічних показників крові та ротової рідини;
- визначені уперше патогенетичні механізми виникнення ускладнень при дентальній імплантації на фоні патології гепатобіліарного тракту;
- уперше розроблена та застосована математична модель для прогнозу післяопераційних ускладнень у хворих після проведення хірургічного етапу дентальної імплантації на фоні патології гепатобіліарної системи;
- визначена уперше роль денситометрії для аналізу стану кісткової системи перед хірургічним етапом дентальної імплантації у хворих з патологією гепатобіліарного тракту та прогнозу виникненні ускладнень;
- уперше досліджена клінічна ефективність остеогенону при патології гепатобіліарної системи та визначена роль поєданого з урсохолом впливу на приживлення зубних імплантатів;
- запропоновано медикаментозний супровід (гепатопротекторний та остеотропний) в схемі лікування хворих з патологією гепатобіліарної системи для зменшення кількості ускладнень при проведенні хірургічного етапу зубної імплантації.

Практичне значення отриманих результатів. Обґрунтовано новий підхід до медикаментозного супроводу в комплексному лікуванні хірургічного лікування хворих з дефектами зубних рядів при зубній імплантації, що дозволяє статистично достовірно поліпшити остеоінтеграцію імплантатів та зменшити кількість ускладнень. Отримані дані дослідження клінічних особливостей остеоінтеграції зубних імплантів на фоні патології гепатобіліарного тракту хворих будуть підґрунтям для планування надання ефективної лікувально-

профілактичної та реабілітаційної допомоги зазначеному контингенту осіб в сучасних умовах. Розроблений спосіб медикаментозного супроводу при проведенні хірургічного етапу дентальної імплантації враховує важливість впливу порушення функції гепатобіліарної системи та її корекція, що в подальшому позитивно вплине на osteoінтеграцію зубних імплантів та прискорить період одужання. Впроваджений спосіб лікування при дентальній імплантації впливає на гепатобіліарну систему, корегуючи її, що в подальшому позитивно вплине на перебіг післяопераційного періоду, як етапу в комплексного відновлення дефектів зубних рядів, з використанням урсохолу та остеогенону, що дозволить значно підвищити ефективність хірургічного етапу, прискорюючи період одужання та зменшуючи кількість ускладнень.

Для досягнення поставленої мети та визначення пріоритетних цілей з метою отримання наукової новизни та практичних результатів нами було проведено експериментальне та клінічне дослідження. Експериментальне дослідження включало дві серії дослідів. В першій серії – досліджувалися параметри гострої токсичності препарату остеогенону у інтактних щурів шляхом перорального внутрішньошлункового введення різної дози остеогенону при цьому тварин ізолювали та обмежували у вільному доступі до їжі без обмеження доступу до питної води. Ці обмеження діяли чотири години після введення препарату. Надалі тварин залишали у звичайних умовах.

В другій серії дослідів – проводилося дослідження впливу хронічної патології гепатобіліарної системи на приживлення імплантів. Всі щурі – були поділені на 4 групи. Перша група – контрольна (n=7) – включала щурів, без патології гепатобіліарної системи, яким проводилась дентальна імплантація без зовнішнього медикаментозного впливу. Друга група – дослідна (n=7) – включала щурів, яким моделювали хронічний токсичний гепатит та проводилась дентальна імплантація без зовнішнього медикаментозного впливу. Третя група – порівняння (n=7) – включала щурів, яким моделювали хронічний токсичний гепатит та проводилась дентальна імплантація і проводилося лікування гепатопротекторним препаратом урсохол в дозі 80 мг/кг. Четверта

група – основна (n=7) – включала щурів, яким моделювали токсичний гепатит та проводилась дентальна імплантація з медикаментозним гепатопротекторним супроводом урсохолом (урсодезоксихолієва кислота) в дозі 80 мг/кг та остеопротекторним препаратом остеогенон в дозі 180 мг/кг.

Клінічно було обстежено та проліковано 39 хворих з частковою адентією зубів верхньої та нижньої щелепи. Із них 21 хворих з частковою адентією на нижній щелепі бокової групи зубів та 18 хворих з частковою адентією верхньої щелепи бокової групи зубів. Вік хворих складав від 21 до 55 років, 20 пацієнтів були чоловічої статі, а 19 – жіночої. В процесі дослідження всі пацієнти були поділені на 3 групи: контрольна (12 хворий) – включала пацієнтів без супутньої, котрим було проведено операцію по встановленню зубних імплантатів та отримували стандартну схему лікування; порівняння (12 хворих)– включала пацієнтів, які мали патологію гепатобіліарної системи, котрим було проведено операцію по встановленню зубних імплантатів, та отримували стандартну схему лікування; основна (15 хворих) – включала пацієнтів, які мали патологію гепатобіліарної системи, котрим було проведено операцію по встановленню зубних імплантатів, а також проводили призначення медикаментозного супроводу у вигляді стандартної схеми лікування та нами запропонованої – урсохол 250 мг – по 1 капсулі 3 рази на добу (за 2 тижні до проведення операції, та 2 тижні після операції) та остеопротектор – остеогенон по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 1 місяця (за 2 тижні до проведення операції, та 2 тижні після операції). Відомий стандартний медикаментозний супровід складається з стандартного післяопераційного прийому цефадоксу 200 мг перорально 2 рази на добу протягом 5 діб, лоратадіну по 1 таблетці 1 раз на добу протягом 5 діб, німесилу по 1 саше (2 г) 2 рази на добу на протязі 2-х днів, аскорутіну по 1 таблетці 3 рази на добу 14 днів.

Результати дослідження в експерименті показують, що порушення функції гепатобіліарної системи негативно впливають на остеоінтеграцію зубних імплантатів. При цьому збільшується кількість ускладнень при зубній імплантації, погіршується кровообіг ділянки щелепи ($p \leq 0,05$). Використання

гепатопротекторного впливу урсохолом та остеотропного остеогеноном достовірно показує на позитивний вплив на приживлення зубних імплантатів, наближаючи показники до норми та зменшує кількість ускладнень.

Аналізуючи показник ефективної дози (ED_{50}) остеогенона, виявлено, що він склав 180 мг/кг при пероральному введенні у тварин з патологією печінки, що доказано за допомогою програми «Calculation of ED50 using probit analysis» на базі Excel і при аналізі графічного методу визначення середньо ефективної дози.

При експериментальному токсичному враженні печінки порушується всмоктування кальцію та фосфору, що значною мірою впливає на мінеральну щільність кісток та інтеграцію зубних імплантатів. При цьому в групі щурів, яким проводили медикаментозну корекцію порушень функції печінки при її токсичному враженні, препаратом урсодезоксихолевої кислоти та остеогеноном показник стабільності дентальних імплантів покращився, за шкалою стабільності. Імплантати залишались не рухомими до 21 доби, а коефіцієнт стабільності був 2,9. До 42 доби рухливість збільшилась і показник стабільності був в межах групи «умовно стабільних», та лише з 49 доби імпланти втрачали стабільність.

Дослідження швидкості кровотоку свідчать, що в контрольній групі тварин швидкість кровотоку після видалення зуба в лунці, що утворилась, була в межах $331,1 \pm 19,9$ (BPU). При патології печінки погіршується мікроциркуляторний кровоток та приживлення мікроімплантів на 49,03% ($p \leq 0,05$).

Дослідження швидкості кровотоку свідчать, що за умови хронічного токсичного враження печінки порушується мікроциркуляція навколо лунки зуба тварин, що призводить до зростання рухливості зубів та їх випадіння, а показник швидкості кровотоку до встановлення імплантів на 40,38% менше в порівнянні з контрольною групою. Також значно зменшується швидкість кровотоку після випадіння імплантів в групі тварин з токсичним гепатитом на 49,03% порівнюючи з контролем. При спробі фармакологічної корекції

порушення функції печінки на фоні токсичного гепатиту препаратом урсохол спостерігається підвищення швидкості кровотоку в лунці зуба як до встановлення імпланта, так і після його випадіння. Показник (ВРУ) зростав в порівнянні з таким показником в групі тварин з токсичним гепатитом на 13,2% до встановлення імпланта та на 26,58% після його випадіння. Достовірне зростання кровотоку відбувається в групі щурів при використанні урсохолу та остеогенону.

Отримані показники достовірно свідчать, що при застосуванні поєданого медикаментозного супроводу препаратами урсохол та остеогенон не визначається статистично вірогідного покращення мікроциркуляції в порівнянні з групою тварин лікованих виключно урсохолом. Однак в цілому комбіноване лікування покращувало швидкість кровотоку в лунці зуба, але не повертало показники (ВРУ) до рівня в контрольній групі.

Показники мінеральної щільності щелепної кістки, показують, що у щурів яким моделювали патологію печінки в цілому були достовірно нижчі, що є підтвердження негативного впливу супутньої патології печінки на мінеральну щільність. Це пояснює негативний вплив токсичних станів на функції гепатобіліарної системи та виникнення остеопенії чи остеопорозу щелепи щура, що в подальшому негативно впливає на можливість osteointegraції дентальних імплантатів та їх функціонування. При цьому показники відновлення мінеральної щільності нижньої щелепи щурів, покращуються при використанні гепатопротекторного препарату урсохол та остеопротекторного препарату остеогенон, що значно покращує умови регенерації та відновлення кісткової тканини і в подальшому osteointegraцію дентальних імплантатів (мікроімплантатів) та їх функціонування. Найкращу динаміку приживлення дентальних імплантатів отримано в групі щурів, які отримували урсохол та остеогенон, що супроводжується нормалізацією показників мінеральної щільності щелепних кісток.

Хронічний токсичний гепатит спричиняє розлади метаболізму кісткової тканини – в слині зменшується активність ЛФ (на 26,8%, $p < 0,05$), зростає

активність КФ (на 37,7%, $p < 0,05$), зменшується індекс мінералізації (на 46,8%, $p < 0,05$), збільшується рівень кальцію та вільного гідроксипроліну (на 27,4–37,5%, $p < 0,05$), зростає активність запального процесу (рівень ІЛ-1 β перевищує контроль на 66,7%, $p < 0,05$), що тісно корелює зі збільшенням рівня загального білірубіну та жовчних кислот в сироватці крові ($|r_2| = 0,65-0,84$).

Використання урсодезоксихолевої кислоти та, особливо, її комбінації з остеогеноном коригує зміни метаболізму в кістковій тканині, що асоціюється з посиленням стабільності імплантів за експериментального враження печінки. Так, поєднане застосування урсодезоксихолевої кислоти та остеогенону за хронічного токсичного гепатиту спричиняє вірогідне зменшення вмісту ІЛ-1 β , кальцію, вільного гідроксипроліну на 22,7–34,5% ($p < 0,05$), а також зростання активності ЛФ та індексу мінералізації в слині на 32,2–71,1% ($p < 0,05$) порівняно з нелікованими тваринами.

Клінічно було обстежено та проліковано 39 хворих з частковою адентією зубів верхньої та нижньої щелепи.

Проводячи аналіз клінічного місцевого показника місцевого прояву болі, набряку та гіперемії в ділянці оперативного втручання з приводу постановки зубного внутрішньокісткового імпланту досліджено, що на третій день вони займають рівень, наблизений до вираженого прояву ознаки, у пацієнтів контрольної групи ($p \leq 0,05$). У пацієнтів групи порівняння гіперемія на третій день відповідала посередньому рівню, що знаходився між значно вираженим та вираженим, що також дублювало показники болю в другій групі дослідження пацієнтів після зубної імплантації ($p \leq 0,05$). У хворих основної групи, до складу якої окрім стандартного лікування входили урсохол та остеогенон рівень прояву гіперемії займав наблизений до серединних показників між незначно вираженого рівня та вираженого прояву ознаки, наближуючись до показника контрольної групи. Пацієнти контрольної групи на сьомий день після перенесеної зубної імплантації мали показники, які займають місце посереднє між вираженими та незначно вираженими, на десятій день - на рівні незначно

виражених проявів, а на чотирнадцятий день – показники наближені до відсутніх ($p \leq 0,05$).

У хворих порівняльної групи, клінічні місцеві прояви болі, гіперемії та набряку мали менш позитивну динаміку у порівнянні з показниками контрольної групи, що свідчить про негативний вплив патології гепатобілярної системи на клінічні прояви місцевих ознак запалення у вигляді болі, набряку та гіперемії. Так у них на сьомий день після перенесеної зубної імплантації зареєстровані показники, які займають місце вираженого прояву ознаки, на десятий день – на посередньому рівні між незначно виражених проявів та виражених ознак, а на чотирнадцятий день – показники рівня незначно вираженого прояву ($p \leq 0,05$).

У хворих основної групи, клінічні місцеві прояви болі, набряку та гіперемії, мали достовірно більш позитивну динаміку у порівнянні з показниками групи порівняння, що свідчить про позитивний вплив запропонованої гепатопротекторної та остеотропної корекції патології гепатобілярної системи на клінічні прояви болі, набряку та гіперемії і перебіг загоєння в ранньому післяопераційному періоді. Так у них на сьомий день після перенесеної зубної імплантації зареєстровані показники, які займають місце посереднє між вираженим проявом ознаки та незначно вираженим, на десятий день – на посередньому рівні між незначно виражених проявів та відсутньою ознакою, а на чотирнадцятий день – показники рівня відсутньої ознаки ($p \leq 0,05$).

Частотно-резонансне дослідження, яке проведено з використанням приладу Penguin RFA виробництва фірми "Alpha dent implants" (Німечина), показує ступінь інтеграції зубного імплантату та кісткової системи щелепи, а при дослідженні в динаміці також і резервні можливості щелепної кістки до відновлення в критичних травматичних умовах при формуванні імплантаційного ложа. Також можна стверджувати, що здатність організму при патології печінки до відновлення значно погіршується, що в подальшому може сприяти виникненню ускладнень. Дані показники, які вище 70 балів, можна трактувати, як нормальні при проведенні дентальної імплантації у пацієнтів із здоровою

кістковою тканиною. Звертає увагу те, що показник одразу після встановлення зубних імплантатів менший, ніж показник через 6 місяців після встановлення зубного імплантату. Відомо, що саме показники через 6 місяців після встановлення дентальних імплантатів, тобто безпосередньо перед зубним протезуванням на імплантатах мають основне значення, для прогнозування успішності зубної імплантації. Під час оперативного втручання у щелепі під час створення імплантаційного ложа відбувається запуск регенераційних osteoіндуктивних процесів, які заключаються в osteoінтеграції зубного імплантату. І саме при цьому важливу роль відіграє соматико-функціональна сталість організму та можливість його до процесів відновлення. Одна з провідних ролей при цьому належить ролі мінеральної щільності кісткової системи щелеп та структурно-метаболічним процесам, що відбуваються в організмі. Мінеральна щільність щелеп, являється маркером ефективності функціонування всіх органів та систем організму. Саме тому процеси osteoінтеграції зубних імплантатів, залежать від функціональності кісткової тканини, що контролюється дослідженням коефіцієнта стабільності дентальних імплантатів.

В пацієнтів групи порівняння, у яких було виявлено хронічну патологію гепатобіліарної системи нами в процесі обстеження та лікування отримано коефіцієнт стабільності на рівні $42,41 \pm 2,04$ бали, а вже через 6 місяців після встановлення зубних імплантатів – $44,83 \pm 2,41$ бали. Погіршення стабільності імплантатів вірогідно пов'язано з розвитком остеопенії та порушення всмоктування кальцію в дистальних відділах тонкого кишківника, що притаманна більшості захворювань печінки. При цьому у пацієнтів основної групи, у яких було виявлено хронічну патологію гепатобіліарної системи та до стандартного лікування було включено гепатопротекторний (урсохол) та osteoпротекторний (osteогенон) медикаментозний супровід. Нами в процесі обстеження та лікування отримано результати достовірно краще ніж у пацієнтів групи порівняння ($p \leq 0,05$). Одразу після встановлення дентальних імплантатів коефіцієнт стабільності був на рівні $50,6 \pm 2,34$ бали, а вже через 6 місяців після

встановлення зубних імплантатів – $71,6 \pm 2,41$ бали. Покращення показників коефіцієнта стабільності імплантатів пов'язано перш за все з нормалізацією функції гепатобіліарної системи за рахунок урсохолу та остеоіндуктивної дії остеогенону.

У пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки відзначається зниження показників мікроциркуляції (амплітуди пульсової хвилі, перфузійного індексу) у порівнянні з пацієнтами без супутньої патології, що зумовлено системними мікросудинними порушеннями, гіпоксією тканин та змінами у метаболізмі. Застосування фотоплетизмографії дозволило нам виявити ранні ознаки порушення osteointegration імплантів, пов'язані зі зниженим кровопостачанням та недостатньою реперфузією тканин у пацієнтів із гепатопатією. Динамічне спостереження за допомогою фотоплетизмографії показує, що поступове зростання перфузійного індексу (pi) та амплітуди сигналу протягом перших тижнів після імплантації корелює з успішним приживленням імплантів, тоді як стабільно низькі значення є предиктором ускладнень (запалення, часткового відторгнення). Середнє значення посилення тканинної мікроциркуляції по групі після проведення лікувальних процедур підвищилося в 3,06 рази, що показує ефективність лікувальних заходів. Фотоплетизмографічний контроль може бути рекомендований як допоміжний діагностичний інструмент у клінічній практиці для прогнозування результатів імплантації у пацієнтів із соматичною патологією, зокрема хронічними ураженнями печінки.

При дослідженні мінеральної щільності кісткової тканини за даними КТ в ділянці відсутнього зуба у пацієнтів контрольній групі було виявлено на рівні $873,8 \pm 47,1$ HU, за три місяці – $858,1 \pm 49,7$ HU та за шість місяців – $868,6 \pm 44,3$ HU. В групі порівняння, показники мінеральної щільності кісткової тканини вже була значно нижча при першому дослідженні та відповідали рівню – $478,5 \pm 48,9$ HU, за три місяці відповідала рівню – $467,6 \pm 44,1$ HU та за шість місяців – $460,4 \pm 44,4$ HU. Дані показники достовірно свідчать про негативний

вплив патології гепатобіліарної системи на мінеральну щільність щелеп, викликаючи остеопенічний синдром.

При використанні гепато- та остеопротекторного медикаментозного супроводу у пацієнтів основної групи, показники мінеральної щільності кісткової тканини вже були достовірно кращі та мали наближення в динаміці до показників контрольної групи через 3 та 6 місяців. За два тижні до встановлення зубних імплантатів відповідали рівню – $484,7 \pm 49,04$ НУ, за три місяці збільшилися до рівня $614,1 \pm 44,2$ НУ та за шість місяців – до $735,2 \pm 38,5$ НУ. Дані показники достовірно свідчать про негативний вплив патології гепатобіліарної системи на мінеральну щільність щелеп та позитивний вплив використання урсохолу та остеогенону у пацієнтів даної групи.

Варто звернути увагу, що позитивні зміни, на тлі встановлення імплантатів, фіксували у основній групі пацієнтів при додатковому застосуванні в стандартній схемі лікування гепатопротектора – урсохолу та остеопротектора – остеогенону. Клінічний ефект підтверджується кращим ферментативним складом слини. Активність еластази у ранньому післяопераційному періоді – через 14 днів мала вірогідне зниження відносно вихідного терміну на 25,7% ($p_1 < 0,01$), по відношенню до групи порівняння була зниженою на 15,5% ($p_2 > 0,1$). У віддаленому післяопераційному періоді спостереження цей маркер був нижчим за дані вихідного стану на 50,9% ($p_1 < 0,001$), відносно показників групи порівняння на 37,3% ($p_2 < 0,001$) і сягав даних контрольної групи ($p > 0,4$), що свідчить про відсутність запального процесу у порожнині рота. Зміни активності еластази у ротовій рідині пацієнтів основної групи свідчать про ефективність призначення препарату гепатопротекторної дії урсохолу до стандартної медикаментозної схеми лікування осіб з гепатобіліарною патологією. Водночас у основній групі пацієнтів за умов гепатобіліарної патології яким встановили дентальні імплантати на тлі додаткового застосування до стандартного лікування гепато- та остеопротектора, рівень лізоциму був вірогідно збільшений на 37,1% ($p_1 < 0,02$), щодо показників початкового стану. При міжгруповому порівнянні із

показниками групи порівняння де пацієнтам призначали тільки стандартний медикаментозний супровід лікування активність лізоциму підвищилась тільки на 17,3% ($p_2 > 0,1$). У пацієнтів основної групи, активність уреазы на 14 день після операції була вірогідно знижена на 22,4% ($p < 0,05$), а на віддаленому етапі через 30 діб на 31,1% ($p < 0,002$), відносно показників початкового стану і практично сягала значень контрольної групи ($p > 0,3$). Необхідно відзначити що активність уреазы у осіб основної групи у динаміці лікування була вірогідно зниженою за показники групи порівняння через 14 днів на 21,3% ($p < 0,05$), тоді як через 30 днів на 25,0% ($p < 0,001$), що свідчить про ефективність застосованої схеми лікування.

Ступень орального дисбіозу у осіб групи порівняння що були з гепатобіліарною патологією, через 14 днів після проведення операції дентальної імплантації застосування стандартного лікування призвело до не значного зниження СД на 12,0% ($p_1 > 0,2$), тоді як через 30 днів даний індекс був достовірно знижений на 25,5% ($p_1 < 0,02$). При цьому, у пацієнтів основної групи СД через 14 днів після встановлення імплантатів та медикаментозного супроводу мав істотне зниження на 43,7% ($p_1 < 0,001$), а більш значуще зниження через 30 днів у 2,5 рази ($p_1 < 0,001$) у порівнянні із даними початкового стану та досягаючи значень (контрольної групи $p > 0,25$). Одночасно у пацієнтів основної групи під впливом додаткового застосування до базового лікування препаратів урсохол та остеогенон СД був вірогідно нижче за дані групи порівняння через 14 та 30 днів спостереження ($p_2 < 0,001$). Це підтверджує високу ефективність розробленої схеми лікування що призводить до нормалізації мікробіоценозу порожнини рота на тлі встановлення дентальних імплантатів за умов патології гепатобіліарної системи.

Основною функцією ротової рідини є забезпечення підтримки динамічного урівноважування процесів демінералізації та ремінералізації. У ротовій рідині пацієнтів, на тлі проведення дентальної імплантації – було визначено концентрації кальцію, активності кислоти та лужної фосфатази, які

мають величезне значення у фосфорно-кальцієвому обміні, забезпечуючи мінералізацію зубів та кісток.

У результаті проведених досліджень встановлено, що у початковому стані показники активності лужної фосфатази (маркера остеобластів) у ротовій рідині пацієнтів з патологією гепатобіліарної системи були вірогідно статистично значуще зниженими у обох групах: порівняння на 27,4% ($p < 0,01$), а основній на 23,7% ($p < 0,01$), порівняно із даними пацієнтів без соматичної патології, що свідчить про низьку мінералізацію кісткової тканини зубів. При застосуванні гепатопротектора урсохолу та остеопротектора остеогенону (протягом 30 днів) на тлі стандартної схеми лікування за протоколом через 14 днів спостереження констатували збільшення активності лужної фосфатази на 13,6% ($p_1 > 0,3$), а через 30 днів вірогідне підвищення на 23,2% ($p_1 < 0,05$) щодо даних початкового стану. При цьому, на віддаленому терміні спостереження після встановлення дентальних імплантатів та медичного супроводу (через 30 днів) активність ЛФ основної групи сягала показників контрольної групи. Показники активності кислої фосфатази у обстежуваних осіб групи порівняння та основної групи на початковому терміні дослідження були вірогідно збільшені на 50,7% ($p < 0,001$), та 42,9% ($p < 0,001$), порівняно з даними контрольної групи (без соматичної патології), що достовірно свідчать про наявність запальних процесів за умов гепатобіліарної патології.

При патології гепатобіліарної системи у пацієнтів суттєво порушуються процеси мінералізації кісткової тканини. Індекс мінералізації (ІМ) був більш ніж у 2 рази ($p < 0,001$) нижчим у пацієнтів обох груп до лікування відносно значень контрольної групи (без соматичної патології). При цьому проведення стандартної медикаментозної терапії у пацієнтів групи порівняння не привело до істотних змін. На усіх етапах спостереження ІМ не відрізнявся статистичною значущістю. При цьому, поєднаний вплив гепатопротекторного препарату урсохолу та остеопротектора остеогенону сприяв вірогідному збільшенню ІМ – через 14 днів на 34,0% ($p_1 < 0,002$), а через 30 днів на 57,3%

($p_1 < 0,001$) і практично сягав показників контрольної групи (без гепатобілярної патології), що підтверджує ефективність розробленої нами схеми лікування.

Концентрація кальцію у групі пацієнтів порівняння та основній була нижчою на 21,8% ($p < 0,05$) – 25,4% ($p < 0,05$) відповідно, по відношенню до контрольної групи, що свідчить про недостатній рівень мінералізації в ротовій порожнині осіб що мали хронічну гепатобілярну патологію.

У пацієнтів фіксували підвищення запальних процесів – збільшення активності еластази на 121%–140%, зниження активності мікробного захисту – активності лізоциму на 43,4%–49,8% та збільшення ступеня дисбіозу у 2,9 рази, посилення бактеріальної контамінації – збільшення активності уреаз на 84%–100%, збільшення маркера остеокластів – активності кислотної фосфатази на 50,7% – 42,9%, зменшення маркера активності остеобластів – активності лужної фосфатази на 23,7% – 27,4%, зменшення індекса мінералізації (ЛФ/КФ) у 2 рази.

З метою оцінки важкості фіброзних змін печінки ми визначили індекс APRI (AST to Platelet Ratio Index), відомий як неінвазивний, простий та доступний метод оцінки фіброзу. Переважна більшість пацієнтів основної групи і групи порівняння мали прогнозовану помірну важкість фіброзу печінки, що відповідає гістологічному індексу METAVIR 1-2 бали. Лише 28,6% хворих основної групи та 16,7% хворих групи порівняння мали прогнозований виразний фіброз печінки - METAVIR 3-4 бали.

Пацієнти основної групи демонстрували достовірне зменшення балів інтенсивності свербіжності шкіри та диспептичних проявів (здуття живота, послаблення випорожнень, відчуття переповнення шлунку) уже через два тижні прийому. Тенденція до зниження виразності клінічних симптомів, які асоціюються з холестазом, спостерігалась і в наступні 2 тижні. В той же час пацієнти групи порівняння не мали достовірних змін бальної оцінки свербіжності шкіри та симптомів порушення травлення.

При цьому застосування урсодезоксихолевої кислоти та осейн-гідроксиапатитового комплексу сприяло суттєвому зниженню активності холестатичних ферментів в сироватці крові уже на 14 день призначення.

Активність ГГТ та ЛФ на 28 день спостереження, після призначення запропонованого медикаментозного супроводу, знизилась практично вдвічі, порівняно з початковим рівнем. В той же час у пацієнтів групи порівняння підвищені рівні ензимних маркерів холестази зберігались протягом всього періоду спостереження. Пацієнти з патологією гепатобіліарної системи мали підвищення рівнів загального білірубину та жовчних кислот сироватки крові ($p < 0,05$). Прийом урсодезоксихолевої кислоти та осеїн-гідроксиапатитової сполуки сприяв покращенню синтетичної функції печінки, на що вказує достовірне зростання рівня загального білка та тенденція до зростання рівня альбуміну сироватки крові. Вміст останнього через 14 днів після оперативного втручання достовірно не відрізнявся від такого у осіб контрольної групи. Вміст загального білка та альбуміну у пацієнтів групи порівняння практично не змінився протягом 28 днів спостереження.

На основі отриманих даних денситометричного дослідження мінеральної щільності щелеп, біохімічних показників (лужна фосфатаза, білірубін) та коефіцієнта стабільності імплантату нами була розроблена математична модель для прогнозування приживлення дентальних імплантатів, яка може з успіхом використовуватись в клінічній практиці. Особливо експертна база даних для визначення ступеня приживлення зубних імплантатів важлива у пацієнтів із хронічною патологією печінки. Застосування математичної моделі забезпечує своєчасну діагностику холестатичного синдрому, остеопенії чи остеопорозу при хронічних захворюваннях печінки при плануванні зубної імплантації та застосуванні гепато- та остеопротекторного медикаментозного супроводу, що призводить до зниження відсотку ускладнень.

Проведене біохімічне дослідження крові, мінеральної щільності та ротової рідини дозволяє відзначити наступне. Загальноприйнята стандартна схема лікування яка призначалася пацієнтам після операції дентальної імплантації на тлі порушення гепатобіліарної системи не дає стійкого антимікробного, протизапального та мінералізуючого ефекту, що приводить до

рецидивів і скорочення періодів ремісії, та свідчить про необхідність призначення коректних диференційованих схем лікування.

В результаті проведеного дослідження був проведений порівняльний аналіз ефективності дентальної імплантації у пацієнтів з патологією гепатобіліарної системи без використання остео- та гепатотропних препаратів та з застосуванням розробленої нами схеми комплексного медикаментозного супроводу у пацієнтів з патологією печінки. В цілому ускладнення при зубній імплантації у пацієнтів без патології соматичного стану знаходяться в межах 16,7%. Із них було зареєстровано у 8,3% розходження країв рани та у 8% було діагностовано нагноєння післяопераційної рани. У пацієнтів групи порівняння ускладнення було зареєстровані у 33,3% пацієнтів. Із них у 8,3% зустрічалися розходження країв рани, також у 8,3% – нагноєння післяопераційної рани, 8,3% – переімплантит і також 8,3% – дезінтеграція зубних імплантатів.

Патологія гепатобіліарної системи негативно впливає на інтеграцію дентальних імплантатів та виникнення ускладнень. Кількість пацієнтів у яких реєструвалися ускладнення збільшувалося з 16,7% до 33,3%, та кількість ускладнень, в залежності від встановлених імплантатів збільшується у спостережених другої групи з 5,9% до 19,2%.

У оперованих основної групи кількість пацієнтів у яких реєструвалися ускладнення зменшився з 33,3% до 20% та наближався до показників контрольної групи, при цьому зменшувалась кількість ускладнень 19,2% до 9,4% в залежності від кількості встановлених зубних імплантатів. Отримані показники ускладнень основної групи показують достовірно позитивний вплив медикаментозного супроводу з використанням гепато- та остеопротекторних препаратів на приживлення та остеоінтеграцію дентальних імплантатів у хворих на тлі патології гепатобіліарної системи.

Ключові слова: експеримент, щурі, клінічна картина, стоматологія, зубна імплантація, адентія, лікування, ускладнення, ротова порожнина, ротова рідина, біохімічні дослідження, діагностика, гепатобіліарна патологія.

SUMMARY

Polishchuk Vitalii. Improvement and pathogenetic substantiation of a comprehensive treatment method in dental implantation in patients with chronic diseases of the hepatobiliary system (experimental and clinical study). – Qualifying scientific work submitted as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 “Health Care”, specialty 221 “Dentistry”. – Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, 2026.

At present, dental implantation is a widely used and effective method for the treatment of patients with dentition defects. The surgical stage of defect restoration is accompanied by a number of complications that may lead to dental implant failure. This is associated not only with errors in surgical technique but also with underestimation of the patient’s general condition and the presence of comorbidities. One of the insufficiently studied components of a comprehensive approach to dental implantation is the lack of data on the condition of jaw bone tissue in the presence of chronic pathology of the hepatobiliary system, which is a significant factor in the development of osteopenia and osteoporosis, inflammatory processes, and implant rejection.

The aim of the study was to improve the effectiveness of comprehensive treatment of patients undergoing dental implantation against the background of impaired hepatobiliary system function by using hepatoprotective and osteoprotective agents as pharmacological support, thereby reducing the incidence of complications.

To achieve this aim, experimental, clinical, densitometric, instrumental electrophysiological, biochemical, and statistical research methods were applied.

Scientific Novelty of the Study

- For the first time, the features of osseointegration during dental implantation in the presence of hepatobiliary system pathology have been established.
- For the first time, disorders of tissue regeneration around dental implants in patients with hepatobiliary tract pathology have been investigated.

- For the first time, biochemical parameters of oral fluid and blood in patients with hepatobiliary system pathology undergoing dental implant placement have been studied.

- For the first time, the mechanisms of the influence of hepatobiliary system pathology on dental implant osseointegration have been determined through the analysis of biochemical parameters of blood and oral fluid.

- For the first time, pathogenetic mechanisms underlying the development of complications during dental implantation in patients with hepatobiliary tract pathology have been identified.

- For the first time, a mathematical model for predicting postoperative complications in patients after the surgical stage of dental implantation in the presence of hepatobiliary system pathology has been developed and applied.

- For the first time, the role of densitometry in assessing the condition of the skeletal system prior to the surgical stage of dental implantation in patients with hepatobiliary tract pathology and in predicting the development of complications has been determined.

- For the first time, the clinical effectiveness of Osteogenon in patients with hepatobiliary system pathology has been investigated, and the role of its combined use with Ursochol in enhancing dental implant osseointegration has been established.

- A pharmacological support regimen (hepatoprotective and osteotropic therapy) has been proposed in the treatment protocol for patients with hepatobiliary system pathology to reduce the incidence of complications during the surgical stage of dental implantation.

Practical Significance of the Obtained Results. A new approach to pharmacological support in the comprehensive surgical treatment of patients with dentition defects undergoing dental implantation has been substantiated. This approach makes it possible to achieve a statistically significant improvement in implant osseointegration and to reduce the incidence of complications.

The obtained data on the clinical features of dental implant osseointegration in patients with hepatobiliary tract pathology constitute a basis for planning effective therapeutic, preventive, and rehabilitative care for this category of patients under modern clinical conditions.

The developed method of pharmacological support during the surgical stage of dental implantation takes into account the importance of hepatobiliary system dysfunction and its correction, which subsequently has a positive effect on dental implant osseointegration and accelerates the recovery period.

The implemented treatment approach in dental implantation exerts a corrective effect on the hepatobiliary system, which positively influences the postoperative course as a stage of comprehensive rehabilitation of dentition defects. The use of Ursochol in combination with Osteogenon significantly increases the effectiveness of the surgical stage, shortens the recovery period, and reduces the number of complications.

Materials and Methods

To achieve the stated aim and to determine priority objectives in order to obtain scientific novelty and practical results, experimental and clinical studies were conducted.

The experimental study consisted of two series of experiments. In the first series, parameters of acute toxicity of Osteogenon were investigated in intact rats by oral intragastric administration of various doses of the drug. During the experiment, the animals were isolated and deprived of free access to food, while access to drinking water was not restricted. These conditions were maintained for four hours after drug administration. Subsequently, the animals were kept under standard housing conditions.

In the second series of experiments, the effect of chronic hepatobiliary system pathology on implant osseointegration was investigated. All rats were divided into four groups.

The first group was the control group (n=7) and included rats without hepatobiliary system pathology that underwent dental implantation without any additional pharmacological intervention.

The second group was the experimental group (n=7) and included rats in which chronic toxic hepatitis was modeled and dental implantation was performed without additional pharmacological intervention.

The third group was the comparison group (n=7) and included rats with experimentally induced chronic toxic hepatitis that underwent dental implantation and received hepatoprotective therapy with Ursochol at a dose of 80 mg/kg.

The fourth group was the main group (n=7) and included rats with experimentally induced toxic hepatitis that underwent dental implantation with combined pharmacological support consisting of the hepatoprotective agent Ursochol (ursodeoxycholic acid) at a dose of 80 mg/kg and the osteoprotective agent Osteogenon at a dose of 180 mg/kg.

Clinical Study

A total of 39 patients with partial edentulism of the maxilla and mandible were clinically examined and treated. Among them, 21 patients had partial edentulism of the posterior region of the mandible, and 18 patients had partial edentulism of the posterior region of the maxilla. The patients' age ranged from 21 to 55 years; 20 patients were male and 19 were female.

During the study, all patients were divided into three groups.

The control group (12 patients) included individuals without comorbidities who underwent dental implant placement and received a standard treatment regimen.

The comparison group (12 patients) included patients with hepatobiliary system pathology who underwent dental implant placement and received a standard treatment regimen.

The main group (15 patients) included patients with hepatobiliary system pathology who underwent dental implant placement and received both the standard treatment regimen and the proposed pharmacological support, consisting of Ursochol 250 mg administered as one capsule three times daily (for two weeks before surgery

and two weeks after surgery) and the osteoprotective agent Osteogenon administered as one tablet twice daily for one month (for two weeks before surgery and two weeks after surgery).

The standard pharmacological regimen consisted of postoperative administration of Cefadox 200 mg orally twice daily for 5 days, Loratadine one tablet once daily for 5 days, Nimesil one sachet (2 g) twice daily for 2 days, and Ascorutin one tablet three times daily for 14 days.

Results of the Experimental Study

The experimental results demonstrate that impaired function of the hepatobiliary system has a negative effect on dental implant osseointegration. At the same time, the incidence of complications during dental implantation increases, and blood circulation in the jaw area deteriorates ($p < 0.05$). The use of hepatoprotective therapy with Ursochol and osteotropic therapy with Osteogenon shows a statistically significant positive effect on dental implant osseointegration, bringing the parameters closer to normal values and reducing the number of complications.

Analysis of the effective dose (ED_{50}) of Osteogenon revealed that it amounted to 180 mg/kg when administered orally to animals with liver pathology. This was confirmed using the “Calculation of ED_{50} using probit analysis” program based on Microsoft Excel, as well as by graphical analysis for determining the median effective dose.

Experimental toxic liver injury leads to impaired absorption of calcium and phosphorus, which significantly affects bone mineral density and dental implant integration. In the group of rats that received pharmacological correction of liver dysfunction caused by toxic injury using ursodeoxycholic acid and Osteogenon, dental implant stability improved according to the implant stability scale. The implants remained immobile up to day 21, with a stability coefficient of 2.9. By day 42, mobility increased and the stability index fell within the “conditionally stable” range, and only from day 49 did the implants lose stability.

Studies of blood flow velocity indicate that in the control group of animals, blood flow velocity in the extraction socket after tooth removal was 331.1 ± 19.9 BPU.

In the presence of liver pathology, microcirculatory blood flow and microimplant osseointegration deteriorated by 49.03% ($p \leq 0.05$).

Blood flow velocity studies also indicate that chronic toxic liver injury disrupts microcirculation around the tooth socket in animals, leading to increased tooth mobility and tooth loss, with blood flow velocity before implant placement being 40.38% lower compared with the control group. In addition, blood flow velocity after implant loss in animals with toxic hepatitis decreased significantly by 49.03% compared with controls. Pharmacological correction of liver dysfunction in toxic hepatitis using Ursochol resulted in increased blood flow velocity in the tooth socket both before implant placement and after implant loss. The BPU value increased by 13.2% before implant placement and by 26.58% after implant loss compared with the group of animals with toxic hepatitis. A statistically significant increase in blood flow was observed in the group of rats treated with the combined use of Ursochol and Osteogenon.

The obtained data convincingly demonstrate that the use of combined pharmacological support with Ursochol and Osteogenon does not result in a statistically significant improvement in microcirculation compared with the group of animals treated exclusively with Ursochol. However, overall, combined therapy improved blood flow velocity in the tooth socket, although BPU values did not return to the level observed in the control group.

The indicators of jaw bone mineral density show that rats with experimentally induced liver pathology had significantly lower values overall, confirming the negative effect of concomitant liver disease on bone mineral density. This finding explains the adverse impact of toxic conditions on hepatobiliary system function and the development of jaw osteopenia or osteoporosis, which subsequently negatively affects the potential for dental implant osseointegration and their functional performance. At the same time, indicators of mandibular bone mineral density recovery improved with the use of the hepatoprotective agent Ursochol and the osteoprotective agent Osteogenon, which significantly enhances conditions for bone tissue regeneration and recovery and, consequently, dental implant (microimplant)

osseointegration and function. The most favorable dynamics of dental implant osseointegration were observed in the group of rats receiving Ursochol in combination with Osteogenon, which was accompanied by normalization of jaw bone mineral density parameters.

Chronic toxic hepatitis causes disturbances in bone tissue metabolism: salivary alkaline phosphatase (ALP) activity decreases by 26.8% ($p < 0.05$), acid phosphatase (ACP) activity increases by 37.7% ($p < 0.05$), the mineralization index decreases by 46.8% ($p < 0.05$), and levels of calcium and free hydroxyproline increase by 27.4–37.5% ($p < 0.05$). In addition, inflammatory activity increases, with IL-1 β levels exceeding control values by 66.7% ($p < 0.05$), which closely correlates with elevated total bilirubin and bile acid levels in blood serum ($|r^2| = 0.65–0.84$).

The use of ursodeoxycholic acid, and particularly its combination with Osteogenon, corrects alterations in bone tissue metabolism, which is associated with increased implant stability under conditions of experimental liver injury. Specifically, combined administration of ursodeoxycholic acid and Osteogenon in chronic toxic hepatitis leads to a significant reduction in IL-1 β , calcium, and free hydroxyproline levels by 22.7–34.5% ($p < 0.05$), as well as an increase in salivary ALP activity and mineralization index by 32.2–71.1% ($p < 0.05$) compared with untreated animals.

A total of 39 patients with partial edentulism of the maxilla and mandible were clinically examined and treated.

Analysis of local clinical indicators—pain, swelling, and hyperemia in the surgical area following placement of intraosseous dental implants—showed that on the third postoperative day, patients in the control group exhibited values close to a pronounced level of clinical manifestations ($p < 0.05$). In patients of the comparison group, hyperemia on the third day corresponded to a moderate level, located between pronounced and markedly pronounced manifestations, which was consistent with pain indicators observed in this group after dental implantation ($p < 0.05$). In patients of the main group, who in addition to standard treatment received Ursochol and Osteogenon, the level of hyperemia was close to intermediate values between mildly

pronounced and pronounced manifestations, approaching the indicators observed in the control group.

In patients of the control group, on the seventh day after dental implantation, clinical indicators were intermediate between pronounced and mildly pronounced manifestations; on the tenth day, they corresponded to mildly pronounced manifestations; and by the fourteenth day, the indicators approached the absence of clinical signs ($p<0.05$).

In patients of the comparison group, local clinical manifestations of pain, hyperemia, and swelling demonstrated less favorable dynamics compared with the control group, indicating a negative impact of hepatobiliary system pathology on local inflammatory manifestations. Specifically, on the seventh postoperative day, pronounced clinical manifestations were recorded; on the tenth day, indicators were intermediate between mildly pronounced and pronounced manifestations; and on the fourteenth day, the indicators corresponded to a mildly pronounced level ($p<0.05$).

In patients of the main group, local clinical manifestations of pain, swelling, and hyperemia showed a statistically significantly more favorable dynamic compared with the comparison group. This indicates a positive effect of the proposed hepatoprotective and osteotropic correction of hepatobiliary system pathology on local inflammatory manifestations and the course of wound healing in the early postoperative period. In these patients, on the seventh day after dental implantation, indicators were intermediate between pronounced and mildly pronounced manifestations; on the tenth day, they were intermediate between mildly pronounced manifestations and the absence of clinical signs; and by the fourteenth day, indicators corresponded to the absence of clinical signs ($p<0.05$).

Frequency resonance analysis performed using the Penguin RFA device manufactured by Alpha Dent Implants (Germany) allows assessment of the degree of integration between the dental implant and the jawbone and, when evaluated dynamically, also reflects the reserve capacity of the jawbone for recovery under critical traumatic conditions during implant bed preparation. It can also be stated that in the presence of liver pathology, the regenerative capacity of the organism is

significantly reduced, which may subsequently contribute to the development of complications. Values exceeding 70 units can be interpreted as normal during dental implantation in patients with healthy bone tissue.

It is noteworthy that the stability index measured immediately after implant placement is lower than the value recorded six months after implantation. It is well known that measurements obtained six months after dental implant placement—immediately before prosthetic rehabilitation—are of primary importance for predicting the success of dental implantation. During surgical intervention and preparation of the implant bed, regenerative osteoinductive processes are initiated in the jawbone, culminating in dental implant osseointegration. In this process, somatic and functional homeostasis of the organism and its regenerative capacity play a crucial role. One of the leading factors influencing osseointegration is the mineral density of the jawbone and the structural and metabolic processes occurring in the organism. Jawbone mineral density serves as a marker of the functional status of organs and systems; therefore, dental implant osseointegration depends on the functional integrity of bone tissue, which is assessed by measuring the dental implant stability quotient.

In patients of the comparison group diagnosed with chronic hepatobiliary system pathology, the implant stability coefficient obtained during examination and treatment was 42.41 ± 2.04 units, increasing to 44.83 ± 2.41 units six months after implant placement. The reduced implant stability is likely associated with the development of osteopenia and impaired calcium absorption in the distal small intestine, which is characteristic of most liver diseases.

In contrast, patients of the main group with chronic hepatobiliary system pathology who received, in addition to standard therapy, hepatoprotective (Ursochol) and osteoprotective (Osteogenon) pharmacological support demonstrated significantly better results than those in the comparison group ($p < 0.05$). Immediately after dental implant placement, the implant stability coefficient was 50.6 ± 2.34 units, increasing to 71.6 ± 2.41 units six months after implantation. Improvement in implant

stability indices is primarily associated with normalization of hepatobiliary system function due to Ursochol therapy and the osteoinductive effect of Osteogenon.

In patients with chronic liver diseases, reduced microcirculatory parameters—specifically pulse wave amplitude and perfusion index—were observed compared with patients without comorbidities. These changes are attributed to systemic microvascular disorders, tissue hypoxia, and metabolic alterations. The use of photoplethysmography enabled the detection of early signs of impaired implant osseointegration associated with reduced blood supply and insufficient tissue reperfusion in patients with hepatopathy.

Dynamic photoplethysmographic monitoring demonstrated that a gradual increase in the perfusion index (PI) and signal amplitude during the first weeks after implantation correlates with successful implant osseointegration, whereas persistently low values serve as predictors of complications, including inflammation and partial implant rejection. The mean increase in tissue microcirculation across the group following therapeutic interventions was 3.06-fold, indicating the effectiveness of the applied treatment measures. Photoplethysmographic monitoring may therefore be recommended as an auxiliary diagnostic tool in clinical practice for predicting implant outcomes in patients with systemic pathology, particularly chronic liver diseases.

According to CT data, the bone mineral density (BMD) in the area of the missing tooth in patients of the control group was 873.8 ± 47.1 HU at baseline, 858.1 ± 49.7 HU after three months, and 868.6 ± 44.3 HU after six months. In the comparison group, BMD values were significantly lower already at the initial examination, amounting to 478.5 ± 48.9 HU, decreasing to 467.6 ± 44.1 HU after three months and to 460.4 ± 44.4 HU after six months. These findings reliably indicate a negative impact of hepatobiliary system pathology on jawbone mineral density, resulting in the development of an osteopenic syndrome.

With the use of combined hepatoprotective and osteoprotective pharmacological support in patients of the main group, bone mineral density values were significantly better and demonstrated a dynamic tendency toward the control

group values at three and six months. Two weeks before dental implant placement, BMD corresponded to 484.7 ± 49.04 HU; after three months it increased to 614.1 ± 44.2 HU, and after six months to 735.2 ± 38.5 HU. These results confirm both the negative effect of hepatobiliary pathology on jawbone mineral density and the positive effect of Ursochol and Osteogenon therapy in this patient group.

It should be emphasized that positive changes following implant placement were observed in the main group of patients with the additional inclusion of the hepatoprotective agent Ursochol and the osteoprotective agent Osteogenon in the standard treatment regimen. The clinical effect was confirmed by a more favorable enzymatic composition of saliva. Elastase activity in the early postoperative period (14 days) showed a significant decrease of 25.7% compared with baseline values ($p_1 < 0.01$) and was 15.5% lower compared with the comparison group ($p_2 > 0.1$). In the late postoperative period, this marker decreased by 50.9% relative to baseline ($p_1 < 0.001$) and by 37.3% compared with the comparison group ($p_2 < 0.001$), reaching values comparable to those of the control group ($p > 0.4$), indicating the absence of inflammatory processes in the oral cavity.

Changes in salivary elastase activity in patients of the main group confirm the effectiveness of adding the hepatoprotective agent Ursochol to the standard pharmacological treatment regimen in individuals with hepatobiliary pathology. At the same time, in patients of the main group with hepatobiliary pathology who underwent dental implantation with additional hepatoprotective and osteoprotective therapy, salivary lysozyme levels increased significantly by 37.1% compared with baseline values ($p_1 < 0.02$). In contrast, in the comparison group receiving only standard pharmacological support, lysozyme activity increased by only 17.3% ($p_2 > 0.1$).

In patients of the main group, urease activity on postoperative day 14 decreased significantly by 22.4% ($p < 0.05$), and in the late postoperative period (30 days) by 31.1% ($p < 0.002$) compared with baseline values, approaching those of the control group ($p > 0.3$). It should be noted that urease activity in the main group was significantly lower than in the comparison group during treatment follow-up: by

21.3% after 14 days ($p < 0.05$) and by 25.0% after 30 days ($p < 0.001$), indicating the effectiveness of the applied treatment regimen.

The degree of oral dysbiosis (OD) in patients of the comparison group with hepatobiliary pathology, who received standard postoperative care, demonstrated a slight decrease of 12.0% ($p_1 > 0.2$) at 14 days following dental implant placement, and a significant reduction of 25.5% ($p_1 < 0.02$) at 30 days. In contrast, patients of the main group receiving additional pharmacological support with hepatoprotective (Ursochol) and osteoprotective (Osteogenon) agents exhibited a marked decrease in OD of 43.7% at 14 days ($p_1 < 0.001$), and an even greater reduction at 30 days, 2.5 times lower than baseline ($p_1 < 0.001$), approaching control group values ($p > 0.25$). Moreover, the main group demonstrated significantly lower OD levels than the comparison group at both 14 and 30 days ($p_2 < 0.001$), confirming the high efficacy of the proposed treatment regimen in normalizing oral microbiocenosis in patients with hepatobiliary pathology undergoing dental implantation.

The primary function of saliva is to maintain the dynamic balance between demineralization and remineralization processes. In patients undergoing dental implantation, salivary concentrations of calcium, as well as activities of acid and alkaline phosphatases, were assessed, as these parameters play a critical role in phosphate-calcium metabolism, ensuring mineralization of teeth and bones.

At baseline, alkaline phosphatase (ALP, a marker of osteoblast activity) levels in saliva were significantly lower in patients with hepatobiliary pathology in both the comparison (-27.4% , $p < 0.01$) and main groups (-23.7% , $p < 0.01$) relative to patients without somatic pathology, indicating impaired bone tissue mineralization. Administration of Ursochol and Osteogenon for 30 days, in addition to the standard treatment protocol, led to an increase in ALP activity by 13.6% at 14 days ($p_1 > 0.3$) and a significant rise of 23.2% at 30 days ($p_1 < 0.05$) relative to baseline. By 30 days post-implantation, ALP activity in the main group reached levels comparable to the control group.

Acid phosphatase (ACP) activity, a marker of osteoclasts, was significantly elevated at baseline in both comparison (50.7% , $p < 0.001$) and main (42.9% , $p < 0.001$)

groups compared with the control group, reflecting ongoing inflammatory processes associated with hepatobiliary pathology.

Mineralization Index (MI) was more than two times lower in both groups before treatment compared to the control ($p < 0.001$), indicating impaired bone mineralization. Standard therapy in the comparison group did not result in significant changes, whereas combined Ursochol and Osteogenon treatment led to a significant increase in MI: +34.0% at 14 days ($p_1 < 0.002$) and +57.3% at 30 days ($p_1 < 0.001$), approaching control group values, confirming the effectiveness of the proposed regimen.

Salivary calcium levels were reduced in the comparison and main groups by 21.8% ($p < 0.05$) and 25.4% ($p < 0.05$), respectively, compared to the control group, reflecting insufficient mineralization in patients with chronic hepatobiliary pathology.

Patients demonstrated increased inflammatory activity: elastase activity increased by 121–140%, antimicrobial defense (lysozyme activity) decreased by 43.4–49.8%, OD increased 2.9-fold, urease activity increased by 84–100%, ACP increased by 42.9–50.7%, ALP decreased by 23.7–27.4%, and the MI (ALP/ACP ratio) decreased twofold.

The severity of hepatic fibrosis was assessed using the AST to Platelet Ratio Index (APRI), a non-invasive and accessible method. Most patients in both the main and comparison groups had moderate fibrosis (METAVIR 1–2). Only 28.6% of the main group and 16.7% of the comparison group had advanced fibrosis (METAVIR 3–4).

Patients in the main group demonstrated a significant reduction in pruritus and dyspeptic symptoms (bloating, loose stools, fullness) within two weeks of therapy, with a sustained trend over the subsequent two weeks. The comparison group showed no significant changes in these clinical parameters.

Administration of Ursochol and the osein-hydroxyapatite complex significantly reduced cholestatic enzyme activity in serum by day 14. GGT and ALP activity by day 28 decreased approximately twofold compared with baseline, whereas elevated enzyme levels persisted in the comparison group throughout the observation period.

Hepatobiliary patients had increased total bilirubin and serum bile acids ($p < 0.05$). Therapy with Ursochol and osein-hydroxyapatite improved synthetic liver function, as evidenced by increased total protein and a trend toward increased serum albumin, which reached control group values by day 14. Protein and albumin levels in the comparison group remained virtually unchanged over 28 days.

Based on densitometry, salivary and serum biochemical markers, and implant stability coefficients, a mathematical model for predicting dental implant osseointegration was developed, enabling early identification of cholestasis, osteopenia, or osteoporosis in patients with chronic liver disease and supporting individualized pharmacological intervention to reduce complications.

Biochemical assessment confirmed that the standard treatment protocol alone did not provide sufficient antimicrobial, anti-inflammatory, or mineralizing effects, resulting in recurrence and shortened remission periods, highlighting the need for targeted, differentiated therapy.

Comparative analysis showed that in patients without somatic pathology, implant complications occurred in 16.7% of cases (8.3% wound dehiscence, 8% postoperative infection). In the comparison group, complications increased to 33.3% (8.3% wound dehiscence, 8.3% infection, 8.3% peri-implantitis, 8.3% implant failure). In the main group, complications decreased from 33.3% to 20%, approaching control values, with implant-specific complications decreasing from 19.2% to 9.4%. These findings confirm the positive effect of hepatoprotective and osteoprotective pharmacological support on dental implant osseointegration in patients with hepatobiliary pathology.

Keywords: experiment, rats, clinical picture, dentistry, dental implantation, adentia, treatment, complications, oral cavity, oral fluid, biochemical studies, diagnostics, hepatobiliary pathology.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. **Поліщук, В.С.,** Поліщук, С.С. (2022). Особливості перебігу післяопераційного періоду хворих після дентальної імплантації на фоні патології гепатобіліарної системи. *Вісник стоматології*, 120(3), 51-56. **(Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus)**
<https://doi.org/10.35220/2078-8916-2022-45-3.9>
2. **Поліщук, В.С.** (2023). Дослідження стабільності дентальних імплантатів при патології гепатобіліарної системи. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 27(4), 586-590. **(Фахове видання України)**
[https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27\(4\)-09](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27(4)-09)
3. **Поліщук, В.С.** (2024). Місце дентальної імплантації в реабілітації пацієнтів із втратою зубів при патології печінки. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 28(4), 742-748. **(Фахове видання України)**
[https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(4\)-27](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(4)-27)
4. **Поліщук, В.С.** (2024). Динаміка місцевих клінічних показників після дентальної імплантації на тлі корекції патології гепатобіліарної системи. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 28(3), 445-450. **(Фахове видання України)**
[https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(3\)-13](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(3)-13)
5. Поліщук, С.С., Даліщук, А.І., Адамів, С.І., **Поліщук, В.С.** (2024). Сучасні погляди на вплив печінки на перебіг одонтогенних запальних процесів обличчя. *Вісник стоматології*, 129(4), 184-191. **(Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus)**

<https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-54-4.32>

6. **Поліщук, В.С.** (2025). Біохімічні механізми порушень процесів мінералізації та їхня корекція в щурів із мікроімплантами верхньої щелепи на тлі токсичного гепатиту. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 29(1), 54-59. **(Фахове видання України)**
[https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29\(1\)-08](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29(1)-08)
7. **Поліщук, В.С., Шувалов, С.М.** (2025). Біохімічні показники ротової рідини в пацієнтів із дентальною імплантацією на тлі патології гепатобіліарної системи та медикаментозного супроводу. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 29(2), 280-286. **(Фахове видання України)**
[https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29\(2\)-18](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29(2)-18)
8. **Поліщук, В.С., Пентюк, Н.О., Шувалов, С.М.** (2025). Особливості проведення дентальної імплантації на фоні патології гепатобіліарної систем. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 29(4), 655-660. **(Фахове видання України)**
[https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29\(4\)-16](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29(4)-16)

Наукові праці, в яких опубліковані

додаткові наукові результати дисертації:

9. **Vitaliy Polishchuk, Sergii Pavlov, Sergii Polishchuk, Sergii Shuvalov, Andriy Dalishchuk, Natalia Sachaniuk-Kavets'ka, Kuralay Mukhsina, Abilkaiyr Nazerke** (2024). Medical fuzzy-expert system for prediction of engraftment degree of dental implants in patients with chronic liver disease. *Informatyka, Automatyka, Pomiaru W Gospodarce I Ochronie Środowiska*, 14(1), 90-94. **(Фахове видання Польщі. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus)**

<https://doi.org/10.35784/iapgos.5585>

10. Павлов, В.С., Заболотна, Н.І., **Поліщук, В.С.**, Даліщук, А.І., Скорюкова, Я.Г., Лунінь, Я. (2025). Біометрична ідентифікація фотоплетизмографічних сигналів в клініці щелепно-лицевої хірургії з використанням технологій глибокого навчання. *Наукові праці Вінницького національного технічного університету*, 1, 1-12. (Фахове видання України) <https://doi.org/10.31649/2307-5376-2025-1-109-120>

***Наукові праці, які засвідчують апробацію
матеріалів дисертації:***

11. **Поліщук В.С.**, Шувалов С.М., Поліщук О.О., Даліщук А.І. (2021). Клінічні прояви місцевих ознак запалення в ділянці зубної імплантації при патології гепатобіліарної системи. *Науково-практична конференція з міжнародною участю та навчальним тренінгом з оволодінням практичними навичками «Сучасні методи діагностики, профілактики та лікування основних стоматологічних захворювань»*. Одеса, 17-18 вересня 2021 року, С. 95-96. (Тези)
12. Ямковий О.О., **Поліщук В.С.**, Даліщук А.І., Поліщук О.О. (2023). Вплив мінеральної щільності щелеп на клінічні прояви місцевих ознак запалення при зубній імплантації. *Матеріали ХХ Наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2023»*. Вінниця, 21-22 квітня 2023 року, С. 542-543. (Тези)
13. **Поліщук В.С.**, Поліщук О.О., Даліщук А.І. (2023). Мінеральна щільність щелеп на фоні захворювань печінки при плануванні зубної імплантації. *Матеріали VIII з'їзду Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів, присвяченого 30-річчю з дня створення НАМН України*. Київ, 12 травня 2023 року, С. 90-91. (Тези)
14. **Поліщук В.С.**, Поліщук О.О., Даліщук А.І., Коваль Н.Г. (2024). Вплив фіксації ортопедичної конструкції на дентальних імплантатах на

виникнення переїмплантиту. *Всеукраїнська науково-практична конференція лікарів-інтернів «Актуальні питання клінічної медицини»*. Полтава, 23 травня 2024 року, С. 151-152. **(Тези)**

15. **Поліщук В.С.**, Шувалов С.М., Поліщук С.С., Даліщук А.І. (2025). Деякі аспекти залежності методу фіксації ортопедичної конструкції на дентальних імплантатах та переїмплантиту. *Матеріали X з'їзду Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів, присвячена досягненням видатних щелепно-лицевих хірургів*. Київ, 16 травня 2025 року, С. 144-145. **(Тези)**

16. Ямковий О.О., **Поліщук В.С.**, Даліщук А.І. (2025). Вплив гормональної терапії на остеоінтеграцію дентальних імплантатів у жінок у постменопаузальний період. *Матеріали XXII Студентської наукової конференції з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2025»*. Вінниця, 17-18 квітня 2025 року, С. 741. **(Тези)**

ЗМІСТ

	Стор.
АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	40
ВСТУП.....	41
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ХІРУРГІЧНОГО ЕТАПУ ЗУБНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	50
1.1. Дентальна імплантація, як сучасний підхід до реабілітації пацієнтів з втратою зубів.....	50
1.2. Супутня патологія та її корекція, як фактор викликаючий остеопенію та остеопороз. Порушення мінерального обміну при хронічній патології печінки	53
1.3. Значення захворювань гепатобіліарного тракту для порушення щільності кісткової тканини щелеп при дентальній імплантації.....	58
1.4. Можливості діагностики остеопенії та остеопорозу методом денситометрії.....	63
1.5. Препарати з гепато- та остеопротекторною дією.....	64
1.6. Ускладнення при дентальній імплантації та їх взаємозв'язок з патологією гепатобіліарного тракту.....	67
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	73
2.1. Експериментальне дослідження.....	73
2.1.1. Групування дослідів.....	73
2.1.2. Відтворення модельної патології печінки відповідно до дизайну дослідження.....	77
2.1.3. Електрофізіологічні дослідження.....	81
2.1.4. Денситометричні дослідження у експерименті.....	81
2.1.5. Біохімічні дослідження.....	83
2.1.6. Препарати, що вивчалися в експерименті та клініці.....	84
2.1.7. Статистичні методи.....	85

2.2. Клінічне дослідження.....	86
2.2.1. Групування та критерії відбору хворих.....	86
2.2.2. Клінічні місцеві ознаки запалення.....	87
2.2.3. Клінічні ознаки враження гепатобіліарної системи.....	89
2.2.4. Денситометричні дослідження у клініці.....	89
2.2.5. Частотно-резонансне дослідження.....	89
2.2.6. Фотоплетизмографічний метод для оцінювання мікроциркуляції.....	90
2.2.7. Методи дослідження ферментів слини.....	92
2.2.8. Біохімічні методи дослідження крові.....	93
2.2.9. Методичні інформаційні системи (МІС).....	94
2.2.10. Методи медикаментозного супроводу при дентальній імплантації.....	95
2.3. Статистичний аналіз результатів дослідження.....	95
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ МІКРОІМПЛАНТІВ ВЕРХНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ЗА ХРОНІЧНОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ І НА ТЛІ ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ	
3.1. Визначення параметрів гострої токсичності препарату «остеогенон» у інтактних щурів.....	96
3.2. Визначення середньої ефективної дози (ED ₅₀) остеогенону у щурів з хронічним токсичним гепатитом.....	98
3.3. Визначення швидкості капілярного кровотоку навколо лунки зуба при експериментальному токсичному гепатиті та на тлі фармакокорекції.....	103
3.4. Дослідження мінеральної щільності щелепних кісток лицевого скелету у дослідних тварин.....	105
3.5. Біохімічні механізми порушень процесів мінералізації та їх фармакокорекції у щурів з мікроімплантами верхньої щелепи за експериментального токсичного гепатиту і на тлі фармакотерапії.....	107

3.5.1. Біохімічні маркери функціонування гепатобіліарної системи у щурів з мікроімплантами верхньої щелепи за експериментального токсичного гепатиту і на тлі фармакотерапії.....	108
3.5.2. Біохімічні маркери метаболізму кісткової тканини у щурів з мікроімплантами верхньої щелепи за експериментального токсичного гепатиту і на тлі фармакотерапії.....	114
РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ГЕПАТО-БІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ ТА ОСТЕОІНТЕГРАЦІЇ ДЕНТАЛЬНИХ ІМПЛАНТАТІВ	124
4.1. Вплив патології гепатобіліарної системи на місцеві прояви загоєння ділянки зубної імплантації.....	124
4.2. Дослідження стабільності дентальних імплантатів при патології гепатобіліарної системи.....	134
4.3. Оцінювання тканинної мікроциркуляції з використанням оптико-електронного комплексу.....	136
4.4. Дослідження мінеральної щільності ділянки зубної імплантації у хворих на тлі патології гепатобіліарної системи.....	141
4.5. Дослідження ускладнень при проведенні операції зубна імплантація у пацієнтів з частковою адентією.....	143
РОЗДІЛ 5. БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ПАЦІЄНТІВ ПРИ ДЕНТАЛЬНІЙ ІМПЛАНТАЦІЇ НА ТЛІ ПАТОЛОГІЇ ГЕПАТО-БІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ	146
5.1. Оцінка біохімічних показників ротової рідини у пацієнтів з патологією гепатобіліарної системи на тлі встановлення дентальних імплантатів та медичного супроводу у динаміці спостереження.....	146
5.2. Оцінка біохімічних показників крові у пацієнтів з патологією гепатобіліарної системи на тлі встановлення дентальних імплантатів та медичного супроводу у динаміці спостереження.....	162

5.3. Використання медичних інформаційних систем та створення математичної моделі для прогнозування приживлення дентальних імплантатів.....	171
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	177
ВИСНОВКИ.....	193
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	195
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	196
ДОДАТКИ.....	231

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

КФ	кисла фосфатаза
ЛФ	лужна фосфатаза
УДХК	урсодезоксіхолієва кислота
КТ	комп'ютерна томографія
КНІ	коефіцієнт наявних імплантатів
АЛТ	аланінамінотрансфераза
АСТ	аспартатамінотрансфераза
ГГТ	γ-глутамілтрансфераза
ED ₅₀	ефективна доза
ІМ	Індекс мінералізації
ОГАК	осеїн-гідроксіапатитний комплекс
ШКТ	шлунково кишковий тракт
СД	ступінь дисбіозу

ВСТУП

Актуальність та обґрунтованість обраної теми. Останні роки потреба в зубному протезуванні невинно зростає (Маланчук В.О., 2011; Бамбуляк А.В., Кузник Н.Б., Лопушняк Л.Я., 2022; Kaplun Dmytro, Avetikov David et al., 2024,). Пацієнти поступово відмовляються від знімних протезів, що сприяє невинному розвитку різних варіантів незнімного протезування, в тому числі дентальної імплантації. Актуальними залишаються проблемні питання імплантології на сучасному розвитку хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії незважаючи на значні досягнення. Поряд із збільшенням частоти використання та і потреби в зубній імплантації (Аветіков Д.С., Яценко І.В., Ставицький С.О., 2015; Рожко П.Д. та співав., 2020), відмічається висока частота ускладнень. Питома вага повної чи часткової адентії, за даними різних дослідників, залишається високою (Бамбуляк А.В., Кузник Н.Б. та співав., 2021; Kaplun Dmytro, Avetikov David et al., 2024). При цьому найчастіше у пацієнтів виникає бажання відновлювати непереривність зубних рядів за допомогою незнімної конструкції. При цьому дентальна імплантація займає провідне місце серед всіх варіантів незнімного протезування. По даним літератури, частіше за все використовується інтраосальні дентальні імпланти (Тимофєєв О.О., 2017; Демкович А.Є., Дмитрієв М.О. та співав., 2020; Копильчук Г.П. та співав., 2020).

Використанні зубних імплантантів займає провідне місце серед методик відновлення дефектів зубних рядів. Дентальна імплантація та регенерація тканин в ділянці оперативного втручання мають свої особливості у різних груп пацієнтів, а також при використанні різних дентальних імплантів (Вовк Ю.В., Вовк В.Ю., 2017; Добровольська ВО., 2019). Важливим моментом при цьому набуває якісне неускладнене загоєння післяопераційних ран та інтеграція зубних імплантів та кісткової системи. Загоєння рани та приживлення дентального імпланту відбувається завдяки здатності живого організму до регенерації, остеоінтеграції тканин, внаслідок чого відновлюється попередня

структура тканини, або заповнення кісткових мікродфектів в тканинах сполучнотканинними острівками, які органічно зливаються з краями в переімплантаційній ділянці, приводячи до повної остеоінтеграції та заживлення тканин (Бамбуляк А.В., Кузняк Н.Б. та співав., 2021; Kaplun Dmytro, Avetikov David et al., 2024). Але у ряді випадків при проведенні імплантації виникають ускладнення, як на ранніх, так і на пізніх етапах. При цьому на перший план виходить нагноєння післяопераційної рани чи абсцедування, виразкування чи ерозування країв рани, розходження чи прорізування швів, післяопераційна запальна інфільтрація, остеомієліт, периімплантит, відторгнення дентального імплантата. Відомо, що поява ускладненого загоєння, у ряді випадків, пов'язане не тільки з порушенням хірургічної техніки, а перш за все з наявністю супутньої патології (серцево-судинної, легеневої, ниркової недостатності, захворювання ендокринної системи, захворювання шлунково-кишкового тракту, порушення обміну речовин тощо) (Пентюк Н.О. та співав., 2023; Маланчук В.О., 2011; Тимофєєв О.О., 2017). Серед супутньої патології особливе місце займає патологія гепатобіліарної системи (ГБС). Заслуговує на увагу те, що кількість хворих з жовчнокам'яною хворобою в Україні у 2011 р. зареєстровано на рівні 747,2 на 100 тис. дорослого населення. З 2006 р. відмічено її зростання на 14,8%. Відомо, що на фоні патології ГБС відмічається погіршення загоєння ран (Левицький А.П., Дем'яненко С.А., 2012; Макаренко О.А., 2022). Це пов'язане перш за все тим, що в печінці відбувається метаболізм глюкози і конверсія надлишку вуглеводів і протеїнів в жирні кислоти. Патологічні стани печінки та гепатобіліарної системи супроводжуються значним порушенням обмінних процесів. Найбільш вразливим при цьому стає мінеральний обмін, який залежить від всмоктування кальція в дистальних відділах кишківника, що може супроводжуватися остеопенією чи остеопорозом (Головач І.Ю., 2012; Поліщук С.С., Шувалов С.М., Даліщук А.І., 2016; Скиба В.Я., Шнайдер С.А., 2022). По мірі залучення печінки в запальний процес в ній депонується все більше жирів, що асоціюється з інсулінорезистентністю і підвищеним ризиком виникнення цукрового діабету. В печінці синтезується

жовч, яка необхідна для абсорбції жирних кислот, вітамінів А, Д, Е, К, а також альбуміни, білки комплемента, гормони, протеїни (Мороз Л.В. та співав., 2015; Волощук О.М, Копильчук Г.П., 2019). Макрофаги печінки забезпечують її імунну функцію, поглинання бактерій, грибів, паразитів. Токсини, які нерозчинні у воді одразу піддаються трансформуванню в печінці, а потім лише поступають в нирки для подальшого виділення. При пероральному потраплянні лікарських препаратів вони адсорбуються слизовою оболонкою шлунку чи кишечника, після чого вони проходять через печінку, а далі потрапляють в кровоток (Копильчук Г.П., Іванович І.Ю., Волощук О.М., 2020). При цьому відбувається їх активування чи інактивування, або навіть видозмінена дія, що показує ефект первинного проходження (Пентюк Н.О., 2014; Левицький А.П. та співав., 2017). Все це показує важливу роль печінки у функціонування організму в цілому. Будь-яка ланка організму тим чи іншим чином пов'язана з функцією печінки. При патології печінки знижується її здатність до синтезу і секреції жовчі, до метаболізму багатьох речовин, що в свою чергу проявляється в зниженні печінкового кліренса та збільшення об'єму до перерозподілу жиророзчинних препаратів. Однією з не визначених ланок комплексного підходу до імплантації зубів є відсутність даних про стан кісткової тканини щелеп на тлі хронічної патології гепато-біліарної системи, яка є суттєвим фактором у вирішенні явищ остеопенії та остеопорозу, запальних процесів. Це може потягнути за собою вплив на процеси регенерації та osteoінтеграції при дентальній імплантації, що потребує подальшого дослідження. Проводячи аналіз osteoінтергратії та дезінтергратії дентальних імплантів та їх механізмів при патології гепатобіліарної системи дослідниками до кінця не з'ясований.

При проведенні хірургічного етапу дентальної імплантації та враховуючий складний патогенетичний перебіг хвороби, складаючи супутню патологію, слід особливу увагу звертати на консервативне лікування, що може позитивно впливати на профілактику чи зменшення загрози, яка може

призвести до виникнення ускладнень чи негативного результату дентальної імплантації.

В сучасних умовах розвитку дентальної імплантації, практично неможливе прискорення остеоінтеграції та керування цим процесом в повній мірі, тому першочерговим завданням являється нівелювати вплив супутньої патології, санація вогнищ хронічної інфекції та запобігання розвитку ускладнень (Бамбуляк А.В., Кузняк Н.Б. та співав., 2021). Важливою задачею при цьому є створенні оптимальних умов для мобілізації власних сил організму, спрямованих на остеоінтеграцію в різних умовах функціонування організму на фоні супутньої патології (Левицкий А.П., 2017; Скиба В.Я., Шнайдер С.А., 2022).

Відсутні дані щодо впливу патології гепатобіліарної системи на остеоінтеграцію при дентальній імплантації, а також механізми впливу та корекції цих процесів. Таким чином, експериментально-клінічне обґрунтування зубної імплантації з урахуванням патології гепатобіліарної системи є актуальним і невирішеним питанням, яке має як теоретичне так і практичне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії: 2018-2023 рр. «Розробка методів хірургічного лікування хворих з патологією щелепно-лицевої ділянки з урахуванням корекції супутніх захворювань» (номер державної реєстрації № 0118U005403); 2023-2028 рр. «Розробка методів хірургічного та комплексного лікування хворих з вродженою та набутою патологією щелепно-лицевої ділянки з відновленням функцій та з урахуванням супутньої патології» (номер державної реєстрації № 0123U100745). Дисертант є співвиконавцем окремих фрагментів відмічених тем науково-дослідних робіт кафедри.

Мета роботи. Поліпшити ефективність комплексного лікування хворих при дентальній імплантації на фоні порушення функції гепатобіліарної системи

шляхом використання гепатопротекторів та остеопротекторів в якості медикаментозного супровода, зменшуючи кількість ускладнень.

Завдання дослідження.

1. Експериментально на щурах дослідити вплив гепатобіліарної системи на умови регенерації післяопераційної рани м'яких тканин щелеп та приживлення дентальних імплантатів.
2. Дослідити вплив запропонованого медикаментозного супроводу на умови приживлення дентальних імплантатів в експерименті на щурах
3. Визначити біохімічні механізми порушень процесів мінералізації при експериментальному токсичному гепатиті у щурів.
4. Дослідити частоту та структуру ускладнень при проведенні дентальної імплантації у пацієнтів з патологією гепатобіліарної системи.
5. Вивчити вплив урсодезоксихолієвої кислоти та осеїн-гідроксиапатитного комплексу на умови приживлення зубних імплантатів та рівень біохімічних показників.
6. Розробити лікувально-профілактичний медикаментозний гепатопротекторний та остеопротекторний супровід у хворих, котрим проведена зубна імплантація на фоні патології гепатобіліарної системи.

Об'єкти дослідження. Експериментально-клінічний перебіг приживлення дентальних імплантатів та виникнення ускладнень на фоні патології гепатобіліарної системи.

Предмет дослідження. Медикаментозний супровід в комплексному лікуванні при дентальній імплантації на фоні патології гепатобіліарної системи.

Матеріали та методи дослідження: експериментальний, клінічні, рентгенологічні (комп'ютерна томограма, денситометрія), інструментальні електрофізіологічні, біохімічні, частотно резонансний аналіз коливань магнітних хвиль, статистичний.

Новизна та очікувані результати дослідження:

Уперше встановлені особливості остеоінтеграції при зубній імплантації на тлі патології гепатобіліарної системи.

Досліджені порушення регенерації тканин навколо зубного імплантату уперше при патології гепатобіліарного тракту.

Були вивчені уперше біохімічні показники ротової рідини та крові у пацієнтів з патологією гепатобіліарної системи при постановці зубних імплантатів.

Уперше визначені питання механізму впливу патології гепатобіліарної системи на приживлення дентальних імплантатів шляхом аналізу біохімічних показників крові та ротової рідини.

Визначені уперше патогенетичні механізми виникнення ускладнень при дентальній імплантації на фоні патології гепатобіліарного тракту.

Уперше розроблена та застосована математична модель для прогнозу післяопераційних ускладнень у хворих після проведення хірургічного етапу дентальної імплантації на фоні патології гепатобіліарної системи.

Визначена уперше роль денситометрії для аналізу стану кісткової системи перед хірургічним етапом дентальної імплантації у хворих з патологією гепатобіліарного тракту та прогнозу виникненні ускладнень.

Уперше досліджена клінічна ефективність остеогенону при патології гепатобіліарної системи та визначена роль поєданого з урсохолом впливу на приживлення зубних імплантатів.

Запропоновано новий медикаментозний супровід (гепатопротекторний та остеотропний) в схемі лікування хворих з патологією гепатобіліарної системи для зменшення кількості ускладнень при проведенні хірургічного етапу зубної імплантації.

Практичне значення отриманих результатів.

Обґрунтовано новий підхід до медикаментозного супроводу в комплексному лікуванні хірургічного лікування хворих з дефектами зубних рядів при зубній імплантації, що дозволяє достовірно поліпшити остеоінтеграцію імплантатів та зменшити кількість ускладнень.

Отримані дані дослідження клінічних особливостей приживлення та остеоінтеграції зубних імплантів на фоні патології гепатобіліарного тракту хворих будуть підґрунтям для планування надання ефективної лікувально-профілактичної та реабілітаційної допомоги зазначеному контингенту осіб в сучасних умовах.

Розроблений спосіб медикаментозного супроводу при проведенні хірургічного етапу дентальної імплантації враховує важливість впливу порушення функції гепатобіліарної системи та її корекція, що в подальшому позитивно вплине на остеоінтеграцію зубних імплантів та прискорить період одужання.

Впроваджений спосіб лікування при дентальній імплантації впливає на гепатобіліарну систему, корегуючи її, що в подальшому позитивно вплине на перебіг післяопераційного періоду, як етапу в комплексного відновлення дефектів зубних рядів, з використанням урсохолу, що дозволить значно підвищити ефективність хірургічного етапу, прискорюючи період одужання та зменшуючи кількість ускладнень.

Розроблено «Пристрій для визначення мобільності дентальних мікроімплантів» (подана заявка на деклараційний патент на корисну модель).

Запропонований спосіб медикаментозного супроводу та лікування при дентальній імплантації впроваджено в практику МКП «Медичний стоматологічний центр (м. Вінниця); медичного центру ТОВ «Обласна стоматологічна поліклініка» (м. Вінниця); КП «Полтавський обласний центр стоматології – стоматологічна клінічна поліклініка ПОР» (м. Полтава); ОКНП «Чернівецький обласний стоматологічний центр» (м. Чернівці). Матеріали дисертації були включені в цикл лекцій, практичних занять і семінарів для студентів та лікарів-інтернів Буковинського державного медичного університету, Полтавського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційне дослідження є самостійною сучасною завершеною науковою роботою автора. Дисертант самостійно проаналізував літературні джерела за темою наукової роботи, виконав також

патентно-інформаційний пошук та визначився з обрала дослідження. За підтримки наукового керівника визначені тема та сформульовані план наукової роботи. Автор разом з науковим керівником розробили та запропонували новий підхід до медикаментозного супроводу в комплексному лікуванні хірургічного лікування хворих з дефектами зубних рядів при зубній імплантації, що дозволяє достовірно поліпшити остеоінтеграцію імплантатів та зменшити кількість ускладнень. Дисертантом проведено лікування та спостереження за пацієнтами, які брали участь у науковому дослідженні. На основі отриманих даних при науковому дослідженні були написані наукові статті, також результати були багаторазово представлені на профільних конференціях. Дисертантом проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження, статистична обробка матеріалів, оформлення дисертаційної роботи.

Автор наукової роботи висловлює слова вдячності науковцям та колегам, які допомагали та сприяли у проведенні дослідження: науковому керівнику, завідувачу кафедри, д.мед.н., проф. Шувалову С.М.; завідувачці кафедри фармакології, д.мед.н., проф. Волощук Н.І.; завідувачу лабораторії з доклінічних досліджень фармакологічних препаратів, проф. Мельнику А.В.; завідувачці кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, д.мед.н., проф. Пентюк Н.О., завідувачці науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ ім. М.І. Пирогова (сертифікованої МОЗ України), завідувачці кафедри, д.мед.н., проф. Заїчко Н.В.; завідувачці лабораторії ДУ «Інституту стоматології та щелепно-лицевої хірургії» Хромагіній Л.М.; директору приватного стоматологічного центру «Медікус» Склярчук Н.В.; директору стоматологічної клініки «Левіка» Дорохину Є.В.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної дослідження оприлюднені та обговорені на наукових конференціях та з'їздах: VI Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених (2015 р., м. Вінниця); VII З'їзд Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів (2021 р., м. Київ); Науково-практична конференція з міжнародною участю та навчальним тренінгом (м. Одеса, 17-18 вересня 2021 р.); XVIII Наукова

конференція студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2021» (2021 р., м. Вінниця); XIX Наукова конференція студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2022» (2022 р., м. Вінниця); XIV Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Спеціальні питання діагностики та лікування захворювань лор-органів, краніофасіальної ділянки та органу зору» (2022 р., м. Київ); XX Наукова конференція студентів та молодих учених з міжнародною участю (м. Вінниця, 21-22 квітня 2023 р.); VIII з'їзд Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів, присвяченого 30-річчю з дня створення НАМН України (м. Київ, 12 травня 2023 р.); Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю (м. Полтава, 30 листопада 2023 р.); Всеукраїнська науково-практична конференція лікарів-інтернів (м. Полтава, 2024 р.); XXII студентська наукова конференція з міжнародною участю (м. Вінниця, 17-18 квітня 2025 р.); X з'їзд Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів (м. Київ, 16 травня 2025 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 16 наукових праць. Дев'ять статей вийшли в наукових фахових виданнях України, з яких 2 статті у журналах, що проіндексовані у базі даних Scopus. Одна стаття опублікована у фаховому виданні Польщі, що відноситься до наукометричної бази Scopus. У матеріалах конференцій та з'їздів опубліковано 6 тез.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація представлена українською мовою на 253 сторінках і складається з анотації, списку публікацій здобувача за темою дисертації, змісту, переліку умовних 13 позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів, вступу, огляду літератури, матеріалів і основних методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку із 289 використаних джерел, а також додатків А, Б, В. Дисертація ілюстрована 27 рисунками та містить 32 таблиці.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ХІРУРГІЧНОГО ЕТАПУ ЗУБНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Дентальна імплантація, як сучасний підхід до реабілітації пацієнтів з втратою зубів.

Важливим моментом при лікуванні пацієнтів з беззубими щелепами є зубне протезування. Потреба населення України в зубному протезуванні є значною і зростає через високий рівень зубних захворювань та старіння населення. Внаслідок карієсу, пародонтиту та інших стоматологічних проблем багато людей стикаються з втратою зубів, що значно впливає на їх якість життя, функцію жування та естетичний вигляд [1, 2, 3, 7, 24, 27, 73, 105, 111, 119, 122, 125, 139, 145, 151, 217, 218, 151, 255, 265, 279, 280, 291]. Упродовж останніх років, попри значний прогрес у розвитку сучасних методів профілактики та лікування стоматологічних захворювань, фіксується стійке зростання кількості пацієнтів, які мають потребу в ортопедичному лікуванні. Згідно з офіційною статистикою Міністерства охорони здоров'я України, близько 46–52% населення потребують зубного протезування [11, 12, 27, 31, 37, 50, 51, 60, 65]. Варто відзначити, що серед осіб молодого та середнього віку простежується тенденція до збільшення кількості дефектів зубних рядів [71, 256, 258, 264, 293].

З огляду на це, все більшої популярності набуває використання внутрішньокісткових дентальних імплантів для протезування, що дозволяє досягати високих естетичних і функціональних результатів [24, 36, 54, 55, 72, 85, 88, 102, 137, 140, 143, 179, 182, 187, 197, 200, 201, 205, 209, 211, 225, 287, 300, 301]. Дентальна імплантація, як сучасний підхід до реабілітації пацієнтів з втратою зубів, набуває все більшого значення у стоматологічній практиці. Цей метод дозволяє відновити не лише естетику та функціональність зубощелепної системи, забезпечуючи пацієнтам високий рівень комфорту та задоволення від

лікування [32, 33, 34, 104, 114, 116, 217, 219, 221, 133, 239, 246, 247, 259, 275, 280, 295, 296]. Дентальна імплантація – це процес хірургічного встановлення імплантата (штучного кореня) у кісткову тканину щелепи з подальшою фіксацією на ньому ортопедичної конструкції (коронки, мосту або знімного протезу). Імплантати виготовляються переважно з титану або його сплавів, що забезпечує високу біосумісність та остеоінтеграцію [57, 60, 65, 66, 82, 96, 117, 138, 150, 156, 170, 183, 198, 213, 214, 292, 294].

На відміну від традиційного протезування, дентальна імплантація не потребує обточування сусідніх здорових зубів, запобігає резорбції альвеолярного відростка, забезпечує стабільну фіксацію протезу, покращує жувальну ефективність, зберігає м'язову активність та структуру обличчя. Слід зазначити, що втрату зубів можна розглядати не лише як естетичну, але й як серйозну функціональну проблему [148, 157, 161, 167, 172, 230, 232, 238, 266, 271, 297, 299]. Вона порушує жувальну ефективність, мовлення, викликає атрофію кісткової тканини щелепи та психологічний дискомфорт. У сучасній стоматології найбільш інноваційним і прогресивним методом відновлення зубного ряду є дентальна імплантація [67, 70, 80, 86, 90, 101, 108, 135, 15, 190, 193, 208, 216, 222, 231, 235, 241, 245, 261, 262, 272, 276, 298, 305].

За даними численних клінічних досліджень, рівень успішності дентальної імплантації сягає 95–98% протягом 10 років після операції. Зокрема, згідно з публікацією в *Acta Odontologica Scandinavica* (2023), 90% пацієнтів були повністю або частково задоволені результатом лікування навіть через 8 років після імплантації [216, 217, 250, 304]. Дослідження свідчать, що після імплантації пацієнти демонструють покращення у сфері психоемоційного здоров'я, соціальної активності та харчової поведінки. У порівнянні з класичними методами протезування, дентальні імплантати мають значно більший вплив на покращення якості життя [2, 3, 31, 69, 74, 75, 91, 103, 107, 113, 126, 141, 149, 158, 171, 173, 186, 188, 204].

Зубне протезування стає необхідним для відновлення функціональності зубів і покращення зовнішнього вигляду. Воно також важливе для підтримки

нормального функціонування зубощелепної системи, що може допомогти уникнути додаткових проблем із щелепами та зниженням якості життя [212, 220, 234, 236, 252, 268, 303].

Поганий догляд за порожниною ротою та зубів призводить до того, що люди втрачають зуби та потребують їх якісного відновлення [27, 56, 68, 77, 106, 115, 128, 146, 281, 285]. Не останню роль при цьому відіграє можливість поліпшення доступності та якості стоматологічних послуг, включаючи зубне протезування, а також необхідність підвищення обізнаності населення про важливість своєчасного звернення за медичною допомогою [3, 7, 84, 92, 99, 185, 207, 237, 253, 269, 283]. Щоб вирішити цю проблему, Україні необхідно покращувати доступ до сучасних стоматологічних технологій і забезпечувати ширший доступ до кваліфікованих стоматологічних послуг. Зубна імплантація є сучасним і ефективним методом лікування адентії, або втрати зубів. Процедура передбачає встановлення штучних коренів зубів, імплантів, в щелепну кістку, на які потім фіксуються зубні коронки або протези [94, 100, 109, 118, 127, 136, 142, 155, 159, 174, 302].

Дентальна імплантація у сучасній стоматології вирізняється своєю ефективністю та довговічністю. З кожним роком зростає кількість пацієнтів, які обирають дентальні імплантати, як спосіб відновлення втрачених зубів, що пов'язано з усвідомленням їхніх переваг порівняно з іншими методами [1, 3, 5, 54, 62, 65, 76, 83, 93, 110, 124, 144, 166, 175, 189, 191, 215, 226, 244, 273]. Розвиток нових технологій і матеріалів, таких як біосумісні титанові сплави та цифрове планування, зробив дентальну імплантацію більш доступною і надійною, що сприяло її зростаючій популярності [100, 109, 176, 184, 194, 206, 223, 233, 243].

Використання дентальних імплантів при відновленні дефектів зубних рядів дозволяє отримати належний естетичний вигляд і стабільність зубощелепової системи, що покращує якість життя.

1.2. Супутня патологія та її корекція, як фактор викликаючий остеопенію та остеопороз. Порушення мінерального обміну при хронічній патології печінки.

В останні роки дентальна імплантація набула ще більшого поширення як один із найефективніших методів хірургічної та ортопедичної реабілітації. Проте значна частка невдач пов'язана не з хірургічними чи ортопедичними аспектами, а із загальносоматичним станом пацієнта. Особливо це стосується пацієнтів із хронічними захворюваннями гепатобіліарної системи (ГБС), які мають системний вплив на імунну, метаболічну та судинну регуляцію [5, 11, 12, 14, 15, 24, 27, 59, 205, 207].

Наявність цирозу, хронічного гепатиту, жовчнокам'яної хвороби, холециститу, стеатогепатиту, навіть у стадії ремісії, істотно змінює остеогенез, процеси регенерації слизової оболонки та тканин пародонта, впливає на мікробіоту ротової порожнини, а також знижує ефективність osteointegraції імплантатів [3, 7, 8, 9, 10]. Це підтверджують численні клінічні та експериментальні дослідження, проведені останніми роками [5, 6, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 56, 146, 152, 204, 205, 206, 207, 208, 213, 214, 224, 227, 240].

У наш час в сучасній стоматології пошук діагностики, прогнозування та лікування ускладнень при дентальній імплантації є складним та актуальним процесом. У даній проблемі суттєву роль відіграє не тільки хірургічні аспекти та помилки але ж і особливості загального стану пацієнта, тобто наявність супутньої патології. Безумовно стоматологи враховують більшість хвороб, які впливають на процеси регенерації м'яких та кісткових тканин (хвороби дихальної системи, кровоносної, шлунково-кишкової, ендокринної, кісткової та ін. [36, 58, 59, 207, 248, 260, 270, 278, 286].

Успішність дентальної імплантації значною мірою залежить не лише від локальних умов у порожнині рота, а й від загального соматичного статусу пацієнта. Однією з найбільш клінічно складних груп пацієнтів є особи з хронічними захворюваннями гепатобіліарної системи (ГБС). До цієї категорії

належать хворі з хронічними гепатитами, стеатогепатитом, цирозом печінки, холециститом, дискінезією жовчовивідних шляхів, жовчнокам'яною хворобою тощо. Існують поодинокі роботи присвячені проблемам надання стоматологічної допомоги (зокрема зубної імплантації) на тлі патології гепатобіліарної системи. При якій у таких хворих порушується мінеральний обмін, знижується остеогенез, спостерігається зміна мікробіоценозу ротової порожнини та підвищується ризик периімплантних ускладнень. Відзначається, що системні зміни, зумовлені патологією печінки та жовчовивідної системи, істотно впливають на імунний статус, судинну реактивність та регенераторні можливості тканин [8, 9, 10, 11, 22, 27, 49, 79, 81, 98, 120, 130, 131, 147, 162, 169, 177, 192, 203, 229, 249, 299].

Наявність хронічної соматичної патології істотно знижує відсоток успішної остеointegraції імплантатів і підвищує ризик втрати імплантатів у середньо- та довгостроковому періодах. Слід зазначити, що хворі з ураженням гепатобіліарної системи мають гірші прогностичні показники при протезуванні на імплантатах, якщо не враховуються особливості загального стану організму [55, 56, 121, 133, 178, 195, 196, 242, 250, 257, 267, 274, 275, 285, 303]. Але ж вони не сформували комплексного підходу до корекції остеопенії та метаболічних порушень унаслідок хронічних гепатитів. Також немає експериментальних робіт по обґрунтуванні схеми комплексного застосування одночасно гепато- та остеопротекторів при дентальній імплантації. Важливо відзначити, що, попри зростання кількості пацієнтів із супутніми захворюваннями, стандартизовані методики зубного імплантологічного лікування з урахуванням гепатобіліарної патології наразі відсутні.

Таким чином, тема удосконалення та патогенетичного обґрунтування комплексного супроводу при дентальній імплантації у хворих з хронічною патологією ГБС є надзвичайно актуальною. Вона має не лише теоретичне значення для розуміння патогенетичних механізмів, але й безпосереднє практичне значення для підвищення ефективності дентальної імплантації.

Однак, за даними літератури недостатньо приділяється уваги захворюванням гепатобіліарного тракту [13, 22, 25, 206, 263, 273, 285, 300]. У той же час за останні роки в Україні щорічно відмічається зростання випадків даної патології, як гострих так і хронічних [11, 12, 18, 19, 22, 103, 210]. Слід зазначити також що саме та група хвороб у поєднанні з шлунково-кишковими захворюваннями приводять при хронізації процесів до порушень мінеральної щільності кісток, тобто остеопенії та остеопорозу. На перший погляд проблеми гастроентерології та гепатології можуть здатися далекими від стоматології, але ж при більш глибокому розгляданні цього питання вона стає очевидною. В клініці виділяють гострі та хронічні гепатити. Саме останні можуть зустрічатися на прийомі хірурга-стоматолога. Серед хронічних гепатитів можна виділити вірусні В, С, а також хронічні персистуючі, активні та холестатичні. Головними причинами захворювань печінки усіх країн світу є віруси, зловживання алкоголем, метаболічні порушення при первинному гемохроматозі та неалкогольному стеатогепатиту. По міжнародній класифікації хронічні гепатити (Лос Анжелес, 1994) поділяють на аутоімунні, хронічні гепатити В, D, С, хронічний вірусний, хронічний гепатит, не класифікований, як вірусний чи аутоімунний, медикаментозний, первинний біліарний, первинний склерозуючий холангіт, хвороба Вільсона-Коновалова [10, 11, 12, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 36, 58].

Діагностика різновиду хронічного гепатиту достатньо складна, а у ряді випадків взагалі не вдається з'ясувати етіопатогенез гепатиту, тоді він називається криптогенним. Звичайно біохімічну активність гепатиту встановлюють по ступеню підвищення амінотрансфераз (збільшення за норму у 3 рази – мінімальна, від 3 до 10 – помірна, більше 10 раз – висока).

Остаточна діагностика та лікування хронічних гепатитів проводиться гепатологами та гастроентерологами, але при постановці дентальних імплантатів у даної групи хворих стоматолога-хірурга, окрім визначення мінеральної щільності щелеп повинен проводити корекцію поорушення гепатобіліарної системи. Недостатність мінеральної щільності щелеп у вигляді

остеопенії та остеопорозу простежуються при деяких хронічних патологічних станах гепато-біліарної системи, яка супроводжується холестазом. Недостатність виділення жовчі у кишечник призводить до порушення обміну вітаміну Д, зниження абсорбції кальцію, магнію, фосфору та збільшення їх екскреції нирками. Знижений рівень кальцію у крові паразитовидні залози, викликаючи вторинний гіперпаратиреоз який на тлі запального процесу підвищує активність цитокінів (фактор некрозу пухлин та інтерлейкінів – 1-6, яким притаманна кістково-резорбційна дія [10, 26, 28, 52, 59, 78, 89, 97].

Найбільш яскраво порушення мінерального обміну кісток виявляється при первинному біліарному цирозі та первинному склерозуючому холангіті. Але ж синдром холестазу притаманний цілій низці гепатитів з ураженням, як в середині так і позапечінкових жовчних каналців. Тестування та діагностика різних патологічних станів гепатобіліарної системи укладається у дослідженнях клініко-біохімічних синдромів (цитолізу, холестаза, печінково-клітинної недостатності, мезенхімального запалення [11, 12, 18, 19, 21, 22].

Синдром цитолізу зумовлений руйнуванням мембранних структур клітин, некрозом гепатоцитів та виведенням ферментів у плазму крові. При цьому відмічається зростання рівня білірубіна, АСТ, АЛТ, ЛДГ₅, альдолази, L-глутатіону, S-трансферази, заліза, вітаміна В₁₂ тощо. Найбільш часто в клінічній практиці визначається активність амінотрансфераз, однак специфічність та чутливість цих показників не висока [11, 12, 18, 21, 24, 27].

Найбільш важливим фактором впливаючим на розвиток остеопенії та остеопорозу є синдром холестазу. Даний синдром обумовлений порушенням жовчовидільної функції гепатоцитів і ураженням жовчних каналців (внутрішньопечінковий холестаза), та порушенням відтоку жовчі по загальній жовчній протоці внаслідок її обтурації (позапечінковий холестаза).

Для діагностики синдрому холестазу зазвичай застосовують дослідження наступних ферментів [10, 11, 19, 22, 36]:

1. Активність лужної фосфатази, гамаглутамілтрансфераза (ГГТ).
2. Підвищення рівня холестерину (гіперхолістерінемія) у поєднанні з підвищенням вмісту фосфаліпідів, в-ліпопротеїдів, жовчних кислот.
3. Підвищення рівня білірубину (гіпербілірубінемія), перш за все прямого (кон'югованого).

Лужна фосфатаза (ЛФ) каталізує відокремленою фосфорною кислотою від органічних сполучень. Причинної підвищеної печінкової ЛФ є холестаз будь-якої етіології та локалізації (внутрішньопечінкової – гепатит, цироз; та зовнішньопечінкової жовтяниці), алкогольна хвороба печінки, холестатичні пошкодження печінки ліками. Кісткова ЛФ продукується остеобластами у місцях інтенсивного формування кістки (ріст дитини, злами кісток тощо) [18, 19, 21].

Для підтвердження печінкового походження ЛФ її підвищення має бути одночасним з підвищенням з іншими маркерами холестазу (гамаглутамінтрансферази, лейцинамінотрансферази).

Гамаглутамінтрансфераза (ГГТ) – мікросомальний фермент, який приймає участь у обміні амінокислот. Джерелом сироваткової активності ГГТ є перш за все, гепатобілярна система і збільшення рівня ГГТ у сироватці – найбільш чутливий показник її порушень при усіх формах захворювань печінки, а також при обструктивних захворюваннях жовчовивідних шляхів, досягаючи підвищення показників у 5-30 разів від норми. Впливаючи на мікросоми гепатоцитів лікарські засоби з групи індукторів мікросомального окислення ститмулюють активність ГГТ (снодійні препарати, транквілізатори, неролептики, протисудомні препарати, протизапальні препарати, деякі антибіотики. Цей фермент (ГГТ) дуже чутливий при алкогольній хворобі печінки, а також при захворюваннях підшлункової залози [12, 18, 19, 36, 214, 215].

Тому в амбулаторній практиці хірурга стоматолога при оцінці мінеральної щільності кістки нижньої щелепи пов'язаної з порушення гепатобіліарної системи слід вважати достатнім використання тестування рівня білірубіну, ЛФ та ГГТ, бо саме ці показники свідчать про наявність синдрому холестазу, який і викликає з часом остеопенію та остеопороз [18, 26, 36].

У зв'язку з тим, що печінка має значний компенсаторний потенціал клінічні ознаки її ураження не виражені, як кажуть в гепатології в «печінка страждає мовчки». Але ж лікар-стоматолог при огляді пацієнта зі зниженою мінеральною щільністю щелеп повинен звернути увагу на такі опосередковані клінічні ознаки холестазу та цитолізу гепатоцитів, як астения, часта диспепсія, біль у правому підребер'ї, дискінезія кишечника, свербіж. Слід зауважити, що останні дві ознаки притаманні перш за все синдрому холестазу, що викликає остеопенію та остеопороз [36, 37, 50, 55, 58].

Таким чином при з'ясуванні причин остеопенії чи остеопорозу лікар стоматолог-хірург повинен враховувати необхідність диференціювання, видалення у окрему групу захворювань печінки з переважними ознаками холестазу. Переважними ознаками по клініці можуть бути явища дискінезії кишечника, свербіж, а з приводу біохімічних показників то рівень білірубіну, ЛФ, ГГТ.

1.3. Значення захворювань гепатобіліарного тракту для порушення щільності кісткової тканини щелеп при дентальній імплантації.

Дентальна імплантація залишається стандартом відновлення зубного ряду при втраті зубів, забезпечуючи функціональність, естетику й довготривалі результати. Проте ефективність цього методу значно знижується у пацієнтів із супутніми хронічними соматичними захворюваннями, особливо у разі патології гепатобіліарної системи (ГБС).

Згідно з даними World Health Organization (WHO, 2021), хронічні захворювання печінки посідають п'яте місце серед причин смертності у світі, а їх поширення продовжує зростати [11, 12, 18, 19, 21, 36, 214, 215, 290]. В

Україні до 15% населення мають ті чи інші форми захворювань печінки або жовчовивідної системи, що значно ускладнює підбір протоколів стоматологічного лікування, включаючи імплантацію.

Сучасні клінічні дослідження засвідчують, що у таких пацієнтів відбуваються зміни в метаболізмі вітаміну D, кальцію, фосфору, знижується щільність кісткової тканини, активується системне запалення та пригнічується ангіогенез, що створює несприятливі умови для остеоінтеграції імплантатів [262, 263, 295, 299, 301].

Однією з причин ускладнень при дентальній імплантації є остеопенія чи остеопороз кісткової тканини. Під терміном остеопенія, поєднують симптоми патологічних станів, які супроводжуються дифузним зменшенням кісткової маси, структури кісток. Даний патологічний стан багато в чому нагадує синдром остеопороза, але ж характеризується легким протіканням та малопомітними проявами. Остеопороз – це системний патологічний стан скелета, при якому також спостерігається втрата кількості кісткової маси, порушення її будови, що призводить до її крихтості та схильності до переломів. Відмічені патологічні стани можна віднести до варіантів остеодістрофії. Virізняють остеопороз первинний, пов'язаний природними процесами (менопауза чи старіння), а також вторинний – пов'язаний з розвитком на тлі супутніх захворювань. Розвиток вторинного остеопорозу спостерігається при захворюваннях ендокринної системи, печінки, органів травлення, крові, сполучної тканини, нирок тощо [10, 11, 12, 18, 19, 21, 26, 27, 30, 36, 255, 268, 300].

Беручи до уваги показники мінеральної щільності кісткової тканини щелеп при дентальній імплантації лікарі стоматологи залишають осторонь не приділяючи увагу до значення таких захворювань, як хронічні гепатити, біліарні дистрофії, запальні та виразкові хвороби гастроуденального тракту, панкреатити. Але ж слід зазначити, що саме такі патологічні стани супроводжуються явищами холестазу, який приводить до порушень обміну кальція, фосфору, міді і як наслідок, виникнення остеопенії та навіть

остеопорозу [11, 26, 36, 215, 256, 259]. Так найбільш часто до холестаза і остеопорозу приводять такі захворювання печінки, як первинний біліарний цироз, первинний склерозуючий холостангіт, медикаментозний гепатит (при лікуванні гормонами, прийом статинів, протизапальних препаратів).

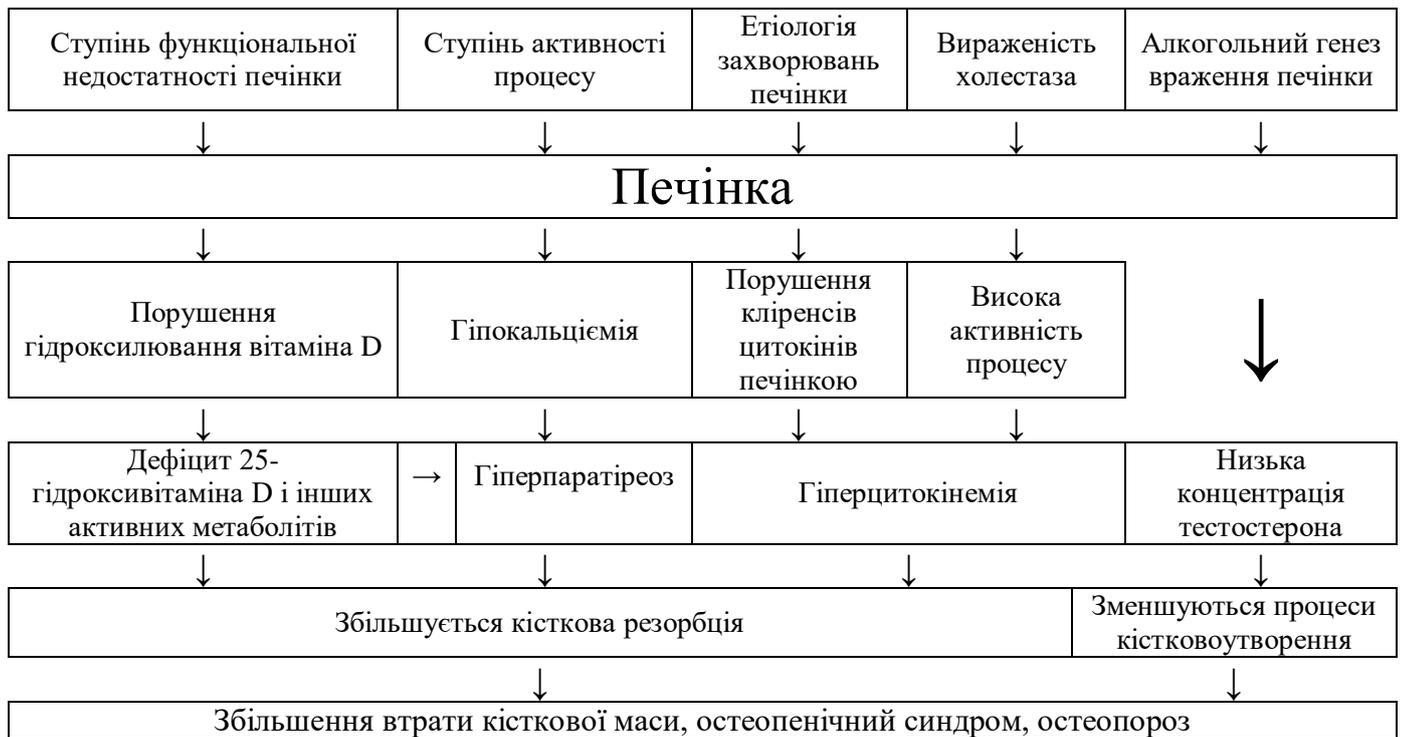
До остеопенії та остеопорозу призводять виразкові коліти, які у 70% чоловіків супроводжуються холангітами. Алкогольний гепатит також сприяє розвитку порушень мінеральної щільності кісток [11, 18, 26, 60, 95, 112].

Жовчна недостатність спостерігається у 87% пацієнтів при жовчнокам'яній хворобі та постхолестектомічний синдром [26, 36, 123, 129, 163, 164, 168], що у свою чергу супроводжується остеопенією чи остеопорозом.

При холестазі можна прослідкувати механізм розвитку порушень мінеральної щільності наступним чином. Так, відомо що 90% синтезу вітаміна D відбувається в печінці, а всмоктування його, як жиророзчинного вітаміна забезпечується емульгуванням жовчо-ліпоїдними компонентами з допомогою панкреатичної ліпази. При жовчній недостатності всмоктування, активація вітаміна D значно порушується, що призводить до зниження мінеральної щільності кісток, у вигляді остеопенії чи остеопорозу [11, 21, 22].

Остеодистрофія викликана хронічними захворюваннями печінки має назву печінкова остеодистрофія та зустрічається у 40–75% пацієнтів даної групи. Механізм розвитку остеодистрофії також пов'язаний з вираженим синдромом холестаза [11, 12, 26, 132, 134, 152, 165]. Гепатитна остеопенія притаманна при алкогольних та медикаментозних гепатитах [168, 202, 210].

Патогенез гепатогенної остеопатії достатньо повно представлено у публікації І.Ю.Головач 2012 року [11, 12].



Існують також чисельні наукові дослідження, які показують на зв'язок запальних захворювань кишківника, хвороби Крона, неспецифічний виразковий коліт, циліакії на розвиток остеопорозу [12, 206, 207]. Дані механізми розвитку недостатності мінеральної щільності вивчені на рівні міжклітинних гормонів, цитокінів.

У 2009 році Американська асоціація гастроентерологів запропонувала систему раннього виявлення та попередження розвитку остеопорозу у хворих на запальні захворювання кишечника [11, 22, 36], але ж вона не була спрямована корекцію патологію печінки.

Таким чином, захворювання гепатобіліарної системи та гастродуоденального тракту безпосередньо впливають на розвиток остеодистрофії кісткової тканини. В той же час дане питання недостатньо враховується та вивчається лікарями стоматологами, особливо при проведенні дентальної імплантації.

Підвищений ризик ускладнень при імплантації у пацієнтів з патологією печінки, особливо при недостатньому контролі лабораторних показників функції печінки. Деякі публікації висвітлюють, що захворювання печінки

значно збільшують ризик періімплантного остеомієліту, зменшують регенеративну відповідь тканин і погіршують «виживаємість» імплантатів на 20–25% [6, 9, 34], але при цьому не вказується механізм вирішення даної проблеми.

Важливим є й те, що сучасні клінічні протоколи дентальної імплантації переважно орієнтовані на соматично здорових пацієнтів, а отже – не враховують специфіку метаболічних, запальних і регенераторних змін у хворих з гепатобіліарною патологією [21, 24, 36, 37].

Спроби адаптувати лікувальні протоколи були зроблені рядом авторів. Наприклад, Sokolova et al. (2021) запропонували комплексну передопераційну підготовку з використанням гепатопротекторів та пробіотиків, що значно зменшило частоту запальних ускладнень. Cervino et al. (2019) акцентують на підборі біосумісних матеріалів та імплантатів з антибактеріальним покриттям для таких пацієнтів. Автори Rothamel et al. (2023) зазначають, що недостатній рівень уваги до системної патології при плануванні імплантаційного лікування може призвести до значних ускладнень – включно з періімплантитом, некрозом тканин і втратами імплантатів у ранньому післяопераційному періоді. У дослідженні Popescu et al. (2023) продемонстровано ефективність мультидисциплінарного підходу: участь гепатолога, гастроентеролога та стоматолога-імплантолога дозволила зменшити ризики під час імплантації у хворих з цирозом. У дослідженні Müller et al. (2021) було виявлено, що у пацієнтів із цирозом печінки вірогідність відторгнення імплантатів удвічі вища, ніж у загальносоматично здорових. Також встановлено, що ці пацієнти мають підвищену кровоточивість, поганий регенераторний потенціал м'яких тканин і підвищену інфекційну чутливість [219, 267, 271, 277, 282, 283, 284]. При цьому лише не зазначається про доцільність гепато- та остеопротекторної поєднаної дії при встановленні дентальних імплантатів.

Багато авторів акцентують увагу на тому, що у пацієнтів із порушеннями функції печінки змінюється склад слини, порушується мікробіоценоз, що сприяє розвитку умовно-патогенної флори, резистентної до стандартної

антисептичної терапії. Це створює необхідність у використанні модифікованих антимікробних підходів під час та після імплантації [6, 11, 12, 14, 207, 208, 224, 254, 277, 278, 289]. При цьому не зазначається момент комплексного впливу з використанням гепатопротекторів та їх вплив на функцію слини.

Отже, у контексті зростання кількості пацієнтів із хронічними захворюваннями гепатобіліарної системи, тема удосконалення патогенетично обґрунтованого комплексного лікування при дентальній імплантації набула високої наукової і практичної актуальності. Вона спрямована на зниження ускладнень, поліпшення регенерації тканин, підвищення довгострокової успішності імплантатів та якості життя пацієнтів.

Таким чином, очевидним є необхідність удосконалення і патогенетичного обґрунтування комплексного методу лікування саме для групи пацієнтів із хронічними захворюваннями ГБС, що включає:

- перед- та післяопераційну медикаментозну корекцію;
- використання адаптованих методик імплантації;
- оптимізацію поєданого використання гепато- та остеопротекторів;
- моніторинг функціональних печінкових показників.

Така робота сприятиме підвищенню ефективності зубної імплантації, профілактиці ускладнень та покращенню якості життя пацієнтів цієї клінічно складної категорії.

1.4. Можливості діагностики остеопенії та остеопорозу методом денситометрії.

У загальній медичній практиці для оцінки порушення мінеральної щільності кісток використовуються показники антропометрії, біохімічні аналізи крові, сечі, а також інструментальні рентгенографія, комп'ютерна томографія, денситометрія. Рентгенографічні методи являються не достатньо точним методом дослідження, бо у деяких випадках втрата губчастої кістки може бути не виявлено. Серед морфометричних індексів у діагностиці остеопорозу звичайно застосовуються індекси рентгенограм долоні, кисті, хребців, індекс

Barnett-Nordin, Extin, індекс Рохліна, «остеопоротичний індекс». В стоматології відомо застосування методики ехоостеометрії при оцінці ефективності лікування захворювань пародонту [1, 2, 4, 29, 30, 61, 82, 87, 88, 153, 181].

У теперішній час широке розповсюдження набув метод ультразвукової денситометрії кісткової тканини (ультрасонометрія). Методика заснована на вимірюванні швидкості розповсюдження ультразвукової хвилі в кістках. Ультразвук являє собою механічні хвилі у частотному діапазоні від 20 до 100 кГц. При проходженні через кістку він викликає мікроциркуляцію у компактній та губчастій кістках та після реєстрації швидкості проходження відбувається оцінка щільності кісткової тканини [3, 4, 5, 6, 32, 33, 37].

В теперішній час у зв'язку з розвитком дентальної імплантації проблема об'єктивізації оцінки мінеральної щільності кісток стала більш актуальна. В клініці з'явилася ціла низка нових ультразвукових пристроїв для дослідження мінеральної щільності.

У дослідженнях А.В.Бамбуляка та співавт. (2022), були використані методики для променевого виявлення щільності кісткової тканини при відновленні кісткових дефектів остеопластичними матеріалами із застосуванням клітинних технологій [5, 6].

1.5. Препарати з гепато- та остеопротекторною дією.

Навіть наявність остеопенії та остеопорозу у пацієнтів з дефектами зубних рядів та патологією гепатобіліарного тракту потребують у деяких пацієнтів протезування на імплантатах. Корекція таких станів у пацієнтів потребують крім остеотропних препаратів ще призначення ліків з гепатопротекторною дією. Препарати даної групи мають широкий спектр впливу на патологію печінки (мембранопротекторний, антиоксидантний, дезінтоксикаційний, імуномодельючий тощо). Тому досить важко поділити їх по механізму дії і краще їх класифікувати в залежності від походження та хімічної структури: рослинного, тваринного, на базі есенціальних фосфоліпідів, амінокислот та їх похідних, вітаміни-антиоксиданти, жовчогінні. Пошук

найкращого гепатопротектора поза врахування з'ясованого механізму ураження тканин печінки та їх протоків завжди помилковий. Але ж серед гепатопротекторів рослинного походження найбільш ефективний слід вважати препарати росторопши (карсил). Вони мають спільну антиоксидантну дію, сприяють росту нових клітин печінки, зупиняють руйнування мембран клітин [6, 11, 207, 208, 232].

Слід зазначити, що ефективність препаратів даної групи ймовірно не підтверджена у клінічних випробуваннях при алкогольних ураженнях печінки та при гострих гепатитах [10, 11, 25, 27].

Есенціальні фосфоліпіди (есенціале Форте) отримують з сої. Вони можуть бути заміниками та функціонально-активними компонентами клітинних стінок гепатоцитів. Фосфоліпіди проникають в у ліпідний шар пошкоджених мембран клітин, тим самим зміцнюють їх, збільшуючи ферментативну активність клітин та покращують якість жовчі. Однак є дослідження, які свідчать, що прийом цих препаратів на тлі гепатитів активує запальний процес у печінці внаслідок застою жовчі. Тому препарати даної групи не рекомендовані при холестазі (L-аргінін, адеметіонін). Високоєфективним гепатопротектором слід вважати препарат «Гептрал», який в основі має адеметіонін (S-аденозинметіонін – похідне сірковмісної незамінної амінокислоти метіоніна та АТФ [9, 10, 11]. Необхідність метіоніна перш за все обумовлене його унікальною властивістю бути донатором метильних груп. Фактично донатором метильних груп у реакціях трансметилування є не вільний метіонін, а його похідне – адеметіонін. Він забезпечує процеси трансметилування, транссульфатування, амінопропілювання, що забезпечує стабілізацію мембран гепатоцитів, відновлення антиоксидантної системи, стримує руйнуючу роль нессульфурованих жирних кислот, протизапальний ефект має вплив на обмін оксид азоту (NO). Ефективність адеметіоніна підтверджена декількома клінічними дослідженнями. Він також використовується як допоміжний препарат для підвищення ефекту урсодезоксіхолієвої кислоти [10, 11, 16, 18].

Препарати групи амінокислот синтезують біологічно активні речовини, фосфоліпіди, що мають детоксикаційну дію, сприяють регенеративним властивостям, як паренхіми печінки так і її строми, кровоносної системи при хронічних гепатитах і їх токсичних формах, при алкогольних та медикаментозних ураженнях. Але ж не у всіх країнах світу препарати даної групи зареєстровані як лікарські засоби і застосовуються, як БАД.

Серед вітамінних препаратів частіше застосовують вітаміни Е та С, які є сильними антиоксидантами та імуномодуляторами. Особливої уваги заслуговує препарат на основі урсодезоксіхолієвої кислоти (УДХК) – урсохол. Це препарати жовчних кислот, які мають мембраностабілізуючу, гепатопротекторну, жовчогінну, холелітичну та імуномодельючу дію. Ці препарати вбудовуються в мембрани гепатоцитів, що змінює їх структуру, захищає від ушкодження, підвищує обмін жовчних кислот при їх ентерогепатичній циркуляції, та індукує їх пасаж і виведення через кишківник, гальмує синтез холестерину в печінці. При холестази активує L-протеїназу та вихід жовчі.

Імунологічна активність обумовлена зменшенням експресії антигенів гістосумісності HLA-1 на гепатоцитах і HLA-2 на холангіоцитах, зменшуючи утворення цитотоксичних Т-лімфоцитів.

По фармакокінетиці, слід відмітити, що після прийому УДХК (урсохолу), він добре всмоктується в тонкій кишці за рахунок пасивної дифузії, а у клубовій кишці – за допомогою активного транспорту. Максимальна концентрація у плазмі досягається у межах 30-60 хв. після прийому, при добовій дозі 10-14 мг/кг. Близько 20–50% дози виводиться з жовчю та частково з фекаліями. Призначення урсохолу показано при активному хронічному гепатиті з холестатичним синдромом, токсичних ураженнях печінки (алкогольний, медикаментозний гепатит, первинно біліарному цирозі, первинному склерозуючому холангіті), які характеризуються вираженими симптомами холестази. Препарат рекомендований, також при жовчокам'яній хворобі.

З боку печінки розвиток остеопенії та остеопорозу кісток пов'язані з холестазом, тому застосування препаратів УДХК, як холелітики, перш за все, слід вважати доцільним у тому числі і у пацієнтів з зубними імплантатами на тлі патології гепатобілярної системи.

Задля корекції остеопенії та остеопорозу у теперішній час запропоновано цілу низку остеотропних препаратів. Так відомо застосування препаратів кальцію, фосфоліпідів, біфосфонатів (золедроновна кислота, золеум, фосамакс), остеогенону, вітімінів групи D (альфакальцидол, кальцій D3 нікомед), гормонів, а також остеопластичних матеріалів (гідроксиапатити, колаген, The Graf). Все ці препарати та їх похідні є стимуляторами остеогенезу, сприяють відновленню кістки. Проте довготривале використання біфосфонатів призводить у ряді випадків до загострення захворювань ШКТ, нирок та некрозу кісток, особливо щелепних. В теперішній час найбільше розповсюдження остеотропними препаратами є осеїн-гідроксиапатитні комплекси. Вони широко застосовуються в травматології та ортопедії при лікуванні хворих з переломами та при остеопорозі [26, 32, 33, 37]. Його основу складає осеїн, який є органічним компонентом кісткової тканини, котрий разом з гідроксиапатитом утворює кістковий матрикс. Він складається з білків (переважно колагену), які надають кісткам гнучкості та міцності, а гідроксиапатит відповідає за твердість та жорсткість. Власне препарат являє собою осеїн-гідроксиапатитний комплекс регулюючий метаболізм кісткової тканини, стимулюючи остеобласти та інгібуючи остеокласти. Кальцій в препараті представлений у вигляді гідроксиапатиту (у співвідношенні з фосфором 2:1), що сприяє більш повному його всмоктуванню з ШКТ.

1.6. Ускладнення при дентальній імплантації та їх взаємозв'язок з патологією гепатобілярного тракту.

Дентальна імплантація є ефективним методом відновлення втрачених зубів, але як і будь-яке оперативне втручання, має свої потенційні ускладнення. Одним із найпоширеніших ускладнень є наявність інфекція в місці імплантації

та розвиток периімплантиту, який може виникнути через недостатню гігієну порожнини рота або недостатньо стерильні умови під час операції. Така інфекція може призвести до відторгнення імплантату. Ще одним ускладненням на нижній щелепі є пошкодження нервів, особливо нижньоальвеолярного нерва, що може спричинити тривале оніміння, біль. Іноді можливе пошкодження сусідніх зубів або кісткової тканини, що може викликати потребу в додатковому лікуванні [2, 8, 9, 24, 25, 108, 160, 197, 210].

Недостатній обсяг кісткової тканини є однією з причин невдачі імплантації. У таких випадках потрібно проводити кісткову пластику, що додає до процедури додаткові ризики і час на відновлення. Ще однією проблемою є неправильне позиціонування імплантату, що впливає на естетичний вигляд та функціональність зубів. У деяких пацієнтів можуть виникати алергічні реакції на матеріали імплантату, хоча це досить рідкісне явище. Занадто велике навантаження на імплантат на початкових етапах після операції часто приводить до його нестабільності і навіть відторгнення. Нарешті, варто згадати, що загальні медичні стани пацієнта, такі як діабет або остеопороз, негативно впливають на процес загоєння і інтеграції імплантату [6, 8, 11, 12, 123, 156].

Місцеві ускладнення після проведення дентальної імплантації можуть варіюватися від незначних до серйозних і потребують ретельного спостереження та лікування. Одним із найпоширеніших ускладнень є запалення тканин навколо імплантату, яке може проявлятися у вигляді почервоніння, набряку та болю в ділянці операції. Це запалення, відоме як периімплантит, може призвести до втрати кісткової тканини та відторгнення імплантату, якщо його не лікувати належним чином [7, 8, 52, 234, 267, 305].

Надмірна травматизація прилеглих тканин є причиною виникнення ускладнення при зубній імплантації. Рухомість імплантату є ще одним ускладненням, яке може бути спричинене недостатньою остеоінтеграцією (злиттям імплантату з кістковою тканиною) або надмірним навантаженням на імплантат на ранніх етапах після операції. Рухомість імплантату часто

супроводжується болем та дискомфортом і потребує негайного втручання стоматолога.

Крім того, ряд ускладнень, пов'язані з загоєнням м'яких тканин. Це включає утворення надлишкової рубцевої тканини або дефекти слизової оболонки, що потребує додаткового хірургічного втручання для корекції [51, 119, 125].

Ретенційні ускладнення, такі як затримка їжі та бактерій навколо імплантату через неправильне положення або погану адаптацію протезів, сприяє розвитку періімплантиту та інших запальних процесів.

У деяких випадках спостерігається відторгнення імплантату організмом, що проявляється втратою стабільності імплантату та необхідністю його видалення. Це ускладнення пов'язане з інфекцією, механічними факторами або індивідуальною реакцією організму на імплантат.

Профілактика місцевих ускладнень після дентальної імплантації включає ретельне планування операції, дотримання стерильності під час процедури, регулярні візити до стоматолога для контролю стану імплантату та дотримання рекомендацій щодо гігієни порожнини рота. Важливо також уникати надмірного навантаження на імплантат у перші місяці після операції та стежити за загальним станом здоров'я.

Періімплантит – це запальне захворювання тканин, що оточують дентальний імплантат, яке може призвести до втрати кісткової тканини і, в кінцевому результаті, до відторгнення імплантату. Це серйозне ускладнення дентальної імплантації, яке потребує своєчасного діагностування і лікування [51, 115, 116, 119, 126, 155, 159].

Основною причиною розвитку періімплантиту є бактеріальний чинник. Неправильна або недостатня гігієна порожнини рота створює сприятливі умови для розмноження бактерій, які можуть накопичуватися навколо імплантату, утворюючи біоплівку [115, 155]. Інші фактори ризику включають куріння, наявність системних захворювань, таких як діабет, а також попередні періодонтальні захворювання.

Симптоми періімплантиту варіюються від легких до важких і включають почервоніння та набряк ясен, кровоточивість при дотику або чищенні зубів, біль і дискомфорт в області імплантату, а також рухливість імплантату, яка приводить до значної втрати кісткової тканини, що утримує імплантат [51, 156, 160]. У запущених випадках спостерігається виділення гною і об'єктивна кількісна оцінка випадків місцевого запалення у більшості робіт практично не проводиться. Тому є необхідність у створенні об'єктивної клінічної систематизації симптомів запалення.

Діагностика періімплантиту включає клінічне обстеження, рентгенографію та вимірювання глибини ясенних кишень. Лікування залежить від стадії захворювання і може включати консервативні методи, такі як професійна чистка зубів, застосування антисептичних розчинів і антибіотиків, а також хірургічні методи, такі як кюретаж, остеопластика або заміна імплантату.

Дезінтеграція імпланта – це процес втрати стабільності та функціональності дентального імплантату, який може статися через різні причини. Цей процес супроводжується відторгненням імплантату організмом, що призводить до його рухливості і, зрештою, необхідності видалення.

Іншою важливою причиною є механічні фактори, такі як неправильне розташування імплантату або надмірне навантаження на нього. Неправильне встановлення може викликати нерівномірний розподіл навантаження, що призводить до мікрорухів імплантату і порушення процесу остеоінтеграції – злиття імплантату з кістковою тканиною. Надмірне навантаження, особливо на ранніх етапах після імплантації, може пошкодити кісткову тканину і сприяти виникненню періімплантиту та дезінтеграції зубного імплантату.

Профілактика періімплантиту передбачає ретельне дотримання гігієни порожнини рота, дотримання протоколів встановлення зубних імплантатів, а також відмову від шкідливих звичок, таких як куріння. Пацієнтам з підвищеним ризиком рекомендується додатково застосовувати спеціальні антисептичні ополіскувачі та дотримуватися індивідуальних рекомендацій лікаря [8, 15, 126, 259, 267].

У клінічній практиці дедалі частіше спостерігається потреба в проведенні дентальної імплантації у пацієнтів із хронічною соматичною патологією, зокрема – із захворюваннями гепатобіліарної системи. Захворювання печінки, включаючи жирову хворобу печінки (NAFLD), хронічні гепатити, цироз та дисфункцію жовчовидільної системи, мають виражений патогенетичний вплив на перебіг процесів остеоінтеграції, загоєння тканин і формування мікробіоту порожнини рота, що становить серйозний виклик для стоматологів.

Поодинокі зарубіжні дослідження показують, що у пацієнтів із цирозом печінки частота ускладнень після імплантації (періімплантит, відторгнення імплантатів, затримка остеоінтеграції) становить до 30%, що втричі перевищує аналогічний показник у загальносоматично здорових осіб. У цьому контексті важливо враховувати не лише загальні порушення гомеостазу, а й локальні ефекти, зумовлені змінами в мікроциркуляції, порушенням колагенутворення, зниженням функції фібробластів та остеобластів [110, 271, 275].

При ретроспективному когортному дослідженні з участю 174 пацієнтів із порушенням функції печінки виявили, що імплантати в зоні премолярів і молярів верхньої щелепи мали найвищу частоту втрат у перші 12 місяців після імплантації. Дослідники пов'язують це з порушенням метаболізму вітаміну D та кальцію, а також зменшенням кісткової щільності у пацієнтів із хронічною гепатобіліарною патологією [111, 123, 228, 229, 230]. Але при цьому не розглядаються шляхи вирішення проблеми дезінтеграції зубних імплантатів.

Деякі дослідники зазначають, що печінкова дисфункція супроводжується гіпокоагуляцією, схильністю до кровоточивості, що ускладнює хірургічні маніпуляції та підвищує ризик післяопераційних кровотеч. На додаток, пацієнти з порушеною функцією печінки часто мають імунодефіцитні стани, що унеможлиблює повноцінну репарацію кісткової тканини після імплантації [2, 6, 212, 228]. У роботах можна знайти інформацію, що у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (NAFLD) знижена експресія остеогенних маркерів (остеокальцин, ALP), що призводить до затримки остеоінтеграції навіть при застосуванні остеокондуктивних матеріалів.

Рекомендацією авторів є застосування імплантатів із наноструктурованим титановим покриттям, яке стимулює адгезію остеобластів навіть у несприятливих умовах [261]. При цьому не наводиться жодної інформації про використання гепатопротективів у поєднанні з остеопротекторами.

У дослідженнях порівнювали ефективність дентальної імплантації у хворих із компенсованими та декомпенсованими формами хронічного гепатиту В. Було встановлено, що у групі компенсованої форми рівень виживаності імплантатів становив 93,2%, а при декомпенсації – лише 76,8%. Такий розрив автори пов'язують із впливом гепатоцитарної недостатності на білково-синтетичну функцію, що погіршує утворення кісткового матриксу [258, 280]. При цьому наголошують на зміні складу слини у пацієнтів із захворюваннями печінки – підвищення вмісту аміаку, білірубіну та білків гострої фази призводить до зростання активності патогенної флори (*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*), що в подальшому сприяє розвитку періімплантиту [181, 214]. Але використання тканинно-інженерних методів, зокрема PRF (Platelet-Rich Fibrin), у пацієнтів із порушеним гепатобіліарним обміном. PRF, завдяки вмісту факторів росту, дозволяє покращити регенерацію кісткової тканини навіть у пацієнтів із системними порушеннями, збільшуючи стабільність імплантатів у перші тижні після установки [216, 236, 304].

Таким чином, виявлено зв'язок патології гепатобіліарної системи з переломами щелеп та ранами щелепно-лицевої ділянки, карієсом зубів та захворюваннями пародонту. Також слід відзначити, що саме патологія гепатобіліарної системи сприяє ускладненому перебігу регенеративним процесам в щелепно-лицевій ділянці. Але при цьому не знайдено достовірної інформації про вплив патології гепатобіліарної системи на остеоінтеграцію дентальних імплантатів при поєднаному використанні препаратів з гепато- та остеопротекторною дією.

Основні положення розділу представлені в публікаціях: [35, 44, 53].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Робота виконана на базах кафедр хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії (завідувач кафедри, д.мед.н., проф. Шувалов С.М.) та фармакології (завідувач кафедри, д.мед.н., проф. Волощук Н.І.), лабораторії з доклінічних досліджень фармакологічних препаратів (зав.лабораторією, проф. Мельник А.В.), науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ ім. М.І. Пирогова сертифікованої МОЗ України (завідувач кафедри, д.мед.н., проф. Заїчко Н.В.) Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Вінницької міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Вінниця (головний лікар, д.мед.н., проф. Фомін О.О.), завідувачці лабораторії ДУ «Інституту стоматології та щелепно-лицевої хірургії» (Хромагіна Л.М.), директору приватного стоматологічного центру «Медікус» (Склярук Н.В.), директору стоматологічної клініки «Левіка» (Дорохін Є.В.) в період з 2018 по 2025 рік. Дизайн дослідження включав експериментальну частину дослідження та клінічну. В експерименті та клініці проводили спостереження та дослідження остеоінтеграції зубних імплантатів.

2.1. Експериментальне дослідження.

2.1.1. Групування дослідів.

Експериментальні дослідження були проведені на 238 щурах чоловічої статі, середньою масою 350 ± 20 г, лінії «Wistar», які були отримані з віварію ДУ "Інституту фармакології та токсикології НАМН України" та утримувались в умовах віварію Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Всі етапи досліджень виконані з урахуванням правил гуманного відношення до експериментальних тварин та затвердженні комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету

(протокол № 9 від 12.12.2022) та Міжнародних вимог про гуманне поводження з тваринами, дотримуючись правил «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою» (Страсбург, 1986). Тварини утримувались на стандартному раціоні з доступом до води «ad libitum», при температурі $22^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ з 12-годинним освітленням. Ідентифікацію тварин проводили з використанням системи індивідуальних кольорових міток на тілі, при проведенні досліджень враховувались сезонні та циркадні ритми тварин.

В першій серії експерименту досліджувалися параметри гострої токсичності препарату «остеогенону» (виробник: П'єр Фабр Медикамент Продакшн. Pierre Fabre Medicament Production, Франція) у інтактних щурів.

Визначення параметрів гострої токсичності – є обов'язковим етапом дослідження фармакологічних препаратів, яке дозволяє встановити клас токсичності лікарського засобу, та є необхідним етапом на шляху визначення середньої терапевтичної дози для тварин, попередніх даних токсичності осеїн-гідроксиапатитного комплексу. Тому, першим етапом було визначення параметрів гострої токсичності препарату «остеогенон» у щурів, оскільки даних літератури було не достатньо, або вони стосувались людей. Через те, що препарат надалі буде використовуватись перорально, дослідження гострої токсичності проводилось з використанням внутрішньошлункового шляху введення. За методичними рекомендаціями Стефанова О.В. та співавт., 2001 [59], перед початком дослідження тварин ізолювали та обмежували у вільному доступі до їжі без обмеження доступу до питної води, ці обмеження діяли ще чотири години після введення препарату. Надалі тварин залишали у звичайних умовах.

Згідно з хімічним складом препарату «Остеогенон», головними компонентами якого є головним чином осеїн (неколагенові пептиди та колаген) та гідроксиапатит (кальцій та фосфор), ці складові не відносяться до токсичних та сильнодіючих хімічних сполук, тому було вирішено вводити високі дози «Остеогенону», які були підібрані відповідно, з урахуванням доз для людини та

відповідали наступним значенням: 1000, 2000, 3500, 4000 та 4500 мг/кг, показник LD50 визначали за допомогою ліцензованої комп'ютерної програми з використанням методу «Пробіт-аналіз».

Для визначення ефективної дози препарату «остеогенон», як засобу для корекції порушення структури та мінералізації кісток було обрано модель остеопоротичного синдрому при хронічному токсичному гепатиті. Хронічний токсичний гепатит моделювали шляхом комбінації гепатотоксину тетрахлорметану та алкоголю (за методикою Стефанова О.В. та співавт., 2001). За цих умов через 4 тижні після введення токсинів в організм щурів розвивалась патологія за гістологічною картиною схожа на фіброз печінки з холестатичним синдромом [16, 59, 166]. За біохімічними показниками після моделювання даної патології знижувалась концентрація кальцію в крові, що свідчить про порушення його всмоктування в кишківнику і появою дисбалансу в мінеральному складі кісток. Порушення мінералізації кісток черепа призводить до підвищення рухливості металевих імплантатів, та як наслідок їх випадіння. Тому надалі проведена оцінка здатності «остеогенону» та урсодезоксіхолієвої кислоти (урсохол) профілакувати випадіння дентальних імплантів, шляхом підрахунку коефіцієнта наявних імплантів (КНІ).

$$\text{КНІ} = \frac{\text{Кількість тварин з імплантами}}{\text{Кількість тварин в групі}} \times 100\%$$

В другій серії дослідів проводилося дослідження впливу хронічної патології гепатобіліарної системи на приживлення імплантатів. Всі щурі були поділені на 4 групи:

Перша група – контрольна (n=7) – включала щурів, без патології гепатобіліарної системи, яким проводилась дентальна імплантація без зовнішнього медикаментозного впливу

Друга група – дослідна (n=7) – включала щурів, яким моделювали хронічний токсичний гепатит та проводилась дентальна імплантація без зовнішнього медикаментозного впливу.

Третя група – порівняння (n=7) – включала щурів, яким моделювали

хронічний токсичний гепатит та проводилась дентальна імплантація і проводилося лікування гепатопротекторним препаратом «Урсохол» в дозі 80 мг/кг протягом 1 місяця (за 2 тижні до проведення операції, та 2 тижні після операції).

Четверта група – основна (n=7) – включала щурів, яким моделювали токсичний гепатит та проводилась дентальна імплантація з медикаментозним гепатопротекторним супроводом «Урсохолом» (урсодизоксіхолієва кислота) в дозі 80 мг/кг та остеопротекторним «Остеогеном» в дозі 180 мг/кг протягом 1 місяця (за 2 тижні до проведення операції, та 2 тижні після операції).

Всі експериментальні дослідження виконані на базі сертифікованої МОЗ України лабораторії з «доклінічних досліджень фармакологічних речовин» кафедри фармакології ВНМУ ім. М.І. Пирогова (Свідоцтво про технічну компетентність № 171/23 від 06.12.2023 р. Чинне до 05.12.2028).

Біохімічні методи дослідження виконані в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ ім. М.І. Пирогова, сертифікованої МОЗ України (свідоцтво МОЗ України про переатестацію № 002/10 від 11 січня 2010 р.; № 049/15 від 02.03.2015 р.)

Таблиця 2.1.

Розподіл експериментальних тварин згідно етапів дослідження

№	Етапи дослідження	Щурі
1	Визначення параметрів гострої токсичності LD ₅₀ у щурів досліджуваних препаратів	70
2	Визначення середньої ефективної дози ED ₅₀ остеогенону	49
3	Дослідження стабільності максиллярних імплантів у інтактних щурів, за умови токсичного гепатиту та на тлі лікування протягом 56 діб	70
4	Дослідження змін біохімічних маркерів порушень процесів мінералізації та їх фармакокорекції у щурів з мікроімплантами верхньої щелепи за експериментального токсичного гепатиту і на тлі фармакотерапії	49
	Всього	238

Автор висловлює вдячність завідувачці кафедри фармакології, д.мед.н., проф. Волощук Н.І., професору кафедри біологічної та загальної хімії, д.мед.н., проф. Мельнику А.В. та доценту кафедри фармакології Тарану І.В. за кваліфіковану допомогу та проведені експериментальних досліджень.

2.1.2. Відтворення модельної патології печінки відповідно до дизайну дослідження.

Хронічний токсичний гепатит відтворювали шляхом комбінованого введення гепатотоксину тетрахлорметану з аклоголем. Тетрахлорметан вводили з розрахунку 4 мл/100 г маси 50% олійного розчину підшкірно. Етиловий спирт вводили в концентрації 40% з розрахунку 1,3 мл/100 г маси тіла тварини [16, 59, 166]. На 28 добу після початку моделювання хронічного токсичного гепатиту були проведені дослідження біохімічних показників функціонального стану печінки, після достовірних змін в біохімічних аналізах крові тварин було зроблено висновок про відтворений патологічний процес. Надалі тваринам всіх експериментальних груп встановлювали дентальні імплантати в верхню щелепу за методикою описаною нижче.

Через 24 години після встановлення дентальних імплантів та перевірки їх стабільності тварин розподілили на наступні групи: 1 – група тварин (контрольна), без патології гепатобіліарної системи, які отримували фізіологічний розчин перорально, 2 – дослідна – тварини, яким моделювали патологію гепатобіліарної системи та було встановлено зубні імплантати; 3 – порівняння – тварини, яким було модельовано патологію гепатобіліарної системи та було встановлено зубні імплантати на фоні введення урсохолу в дозі 80 мг/кг, 4 група – основна – тварини, яким було модельовано патологію гепатобіліарної системи та було встановлено зубні імплантати на фоні введення урсохолу в дозі 80 мг/кг та остеогенону в дозі 180 мг/кг.

Дентальна максілярна імплантація.

Імплантати. Ортодонтичні імплантати системи Osstem Orthodontics (Південна Корея) представляли собою титанові гвинти титановий сплав Ti-6Al-

4V ELI (ASTM F136-02A) довжиною 6 мм, голівка гвинта являють собою шестикутник розміром 1,5 мм. (рис. 2.1). Була обрана дана системи мікроімплантів, так як саме такі розміри дозволяють використання їх в щелепних кістка щурів.



Рис. 2.1. Ортодонтичні імплантати системи Osstem Orthodontics.

Анестезія. Адекватне анестезіологічне забезпечення оперативного втручання забезпечувалось розчином кетаміну з розрахунку 50 мг/кг, який застосовували внутрішньоочеревинно. Премедикація тварин відтворювалась введенням атропіну, для зменшення саливації та профілактики бронхіальної аспірації. Під час оперативного втручання контролювали основні фізіологічні параметри ЧСС, частоту дихання, колір слизових оболонок та стан зіниць тварин.

Хірургічний прийом. Після анестезії тварин фіксували в положенні на спині на спеціальному операційному столі. Верхню та нижню щелепи фіксували шовковими лігатурами до спеціальних тримачів що забезпечувало безперешкодний доступ до верхньої щелепи. Видалення першого премоляра

проводили шляхом фіксації коронки зуба за допомогою спеціальних щипців та розхитування зуба в вестибулооральному та медіодистальному напрямку. Після чого обережно видаляли зуб разом з корнем та утворювали лунку розміром приблизно 1-1,5 мм. Після ретельного гемостазу в утворену лунку вкручували дентальний імплантат до упору коли шляпка мікроімпланта впиралась в кісткову тканину (рис. 2.2-2.4).



Рис. 2.2. Верхній правий премоляр.



Рис. 2.3. Видалення зуба та утворення лунки діаметром 1-1,5 мм



Рис. 2.4. Мікроімплант встановлений на місце правого верхнього премоляра.

Після перевірки мобільності імпланта, за допомогою пристрою для визначення мобільності дентальних мікроімплантів щурів розміщували в індивідуальні клітки. Протягом всього експерименту щурів годували розм'якшеним кормом для профілактики передчасного випадіння

мікроімплантів.

Для визначення рухливості мікроімплантів за двома основними осями був розроблений та запатентований пристрій яким визначали рухливість мікроімплантів в зазначені терміни 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56. Рис. 2.5.



Рис. 2.5. Пристрій для визначення мобільності.

Здатність мікроімплантів відхилятися по двом основним вісям визначали за бальною системою: горизонтальне відхилення імплантів по «вестибуло-оральній вісі на відстань до 1 мм вважали за один бал, відхилення до 2 мм – 2 бали, до 3-х мм – 3 бали. Аналогічно також визначали горизонтальне

відхилення мікроімпланта по медіодистальному напрямку. Верикальну

рухливість (випадіння мікроімпланта) визначали за 7 балів (що відповідало більшому значенню ніж сума балів горизонтальної рухливості). Горизонтальну рухливість мікроімплантів визначали за допомогою розробленого пристрою для визначення мобільності дентальних мікроімплантів (подана заявка на деклараційний патент на корисну модель). Після підрахунку кількості балів та математичної обробки отриманих даних проводили визначення коефіцієнту стабільності дентального імпланту за запропонованою формулою: суму балів по двом векторам рухливості імпланту: вестибуло-оральна + щічно-язикова. $K_{ст.і.} = \frac{\text{Сума балів В/О мобільності} + \text{Сума балів Щ/Я мобільності}}{100}$. Отримані данні перераховували в бали та вносили в таблицю (табл. 2.2).

Таблиця 2.2.

Макет таблиці визначення рухливості мікроімплантів.

Група тварин	Вестибуло-оральна мобільність (бали)	Медіо-дистальна мобільність (бали)	Верикальна мобільність (бали)
Група №1...			
Група №2...			
Група №3...			

2.1.3. Електрофізіологічні дослідження.

Швидкість кровотоку в місці випавшого імпланта визначали за допомогою електрофізіологічного обладнання Віорас (США) з використанням додаткового модуля для вимірювання швидкості кровотоку LDF-100С, визначали показник швидкості кровотоку, який оцінювався в BPU blood perfusion units. Однією з причин нестабільності мікроімплантів є порушення регіонарного кровотоку на тлі супутньої патології тому показники кровотоку визначали на дні ложа під мікроімплантат після втрати дентального імпланта. Після наркотизування щурів в яких був втрачений імплантат фіксувалась верхня щелепа підлаштовувався голковий датчик та проводилось вимірювання швидкості кровотоку протягом 1-3 хвилин. Визначені показники порівнювали з такими в контрольній та дослідних групах.

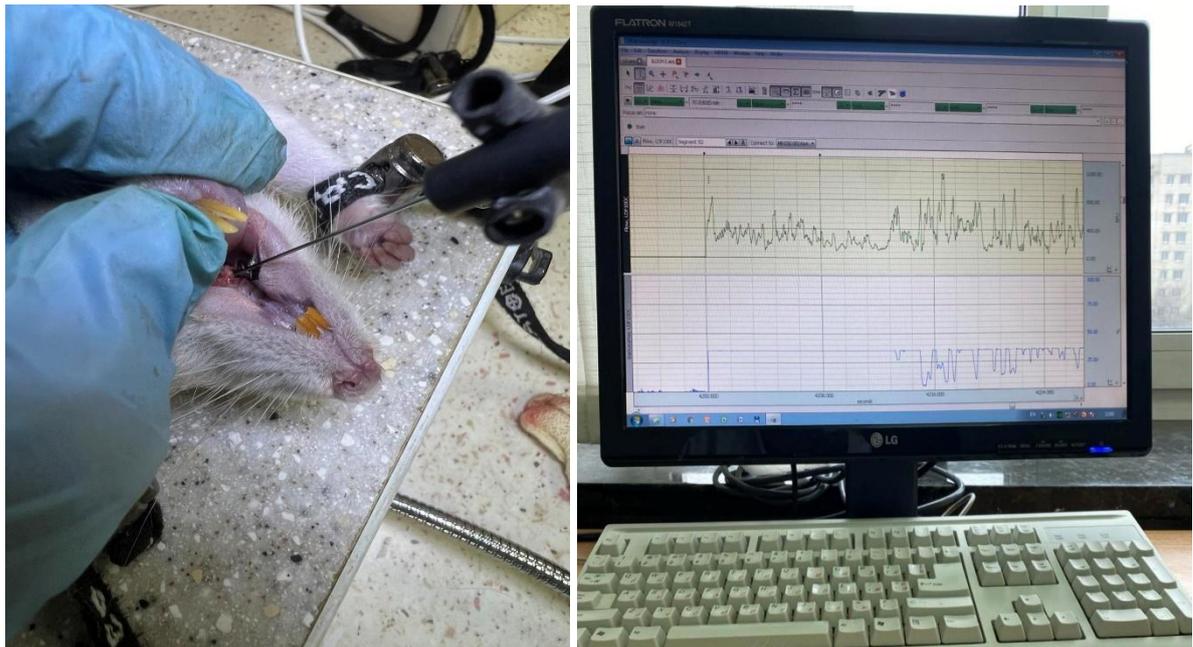


Рис. 2.6. Неінвазивний датчик, Віорас (США), встановлений в дентальну лунку на місце випавшого імпланта.

2.1.4. Денситометричні дослідження у експерименті.

Денситометрія – це дослідження мінеральної щільності кісткової тканини.

Для дослідження мінеральної щільності кісткової тканини ми

використовували комп'ютерний томографом з програмним забезпеченням Planmеса шляхом визначення одиниць Хаунсфілда (HU). HU є умовними одиницями вимірювання рентгенопрозорості та щільності різних тканин на окремих ділянках. Показники мінеральної щільності кісткової системи визначали в ділянці ангулярного відділу нижньої щелепи справа по нижньому краю за два тижні до встановлення імплантатів, на 30 та 60 день після встановлення мікороімплантів. Досліджувались показники щільності компактної кісткової тканини. Характеристику отримуваних показників інтерпретували згідно шкали щільності (рис. 2.7).

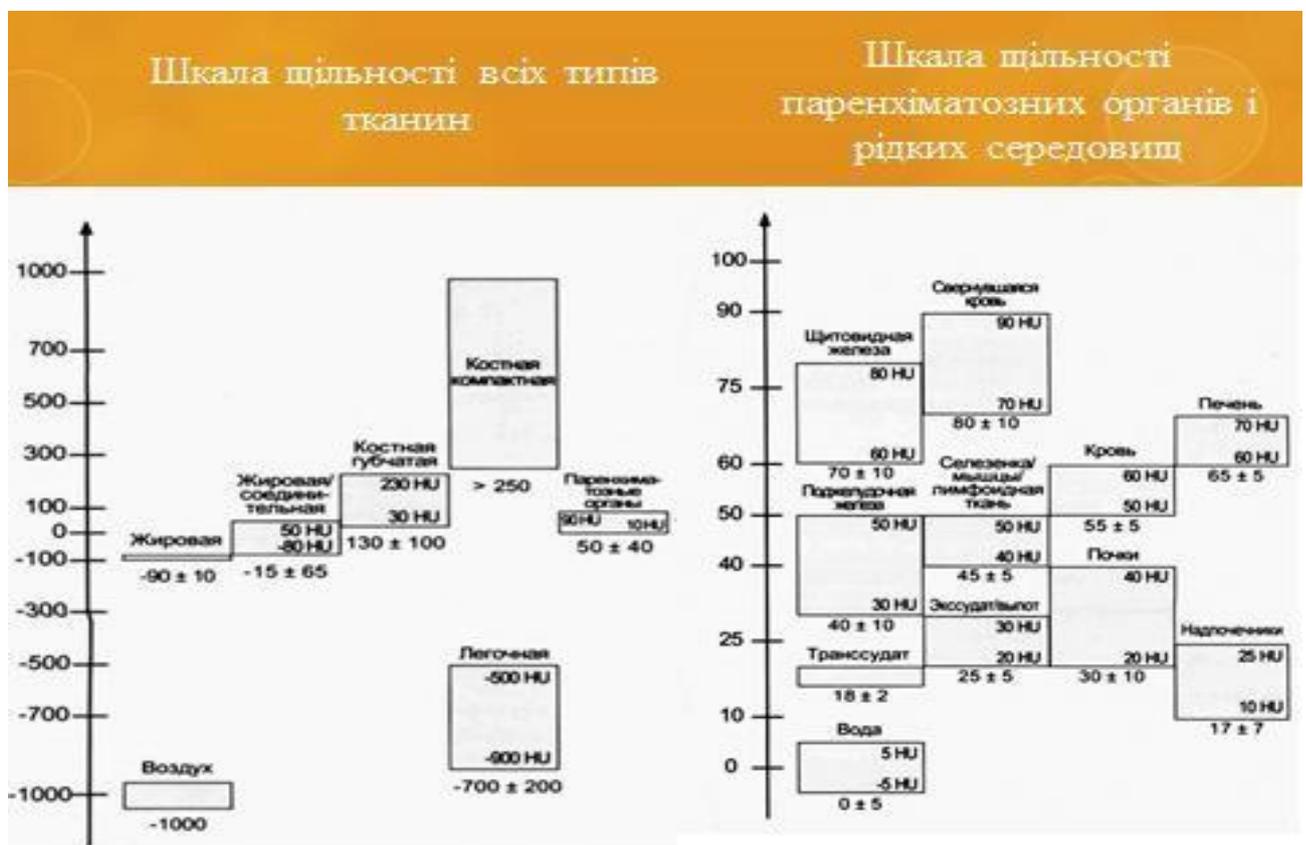


Рис. 2.7. Шкала щільності всіх типів тканин, паренхіматозних органів та рідких середовищ.

Комп'ютерний томограф з програмним забезпеченням Planmеса нами було використано для визначення мінеральної щільності кісток лицевого

скелету щурів у вигляді одиниць Хаунсфілда (надалі НУ) по КТ. Комп'ютерний томограф з програмним забезпеченням Planmeca нами був використаний в стоматологічній клініці «Левіка» міста Вінниці. Висловлюємо адміністрації клініки вдячність за можливість проведення наукового дослідження директору клініки Дорохину Є.В. Перед дослідженням для щурів проводили загальне знеболення та доставляли на обстеження (рис. 2.8).

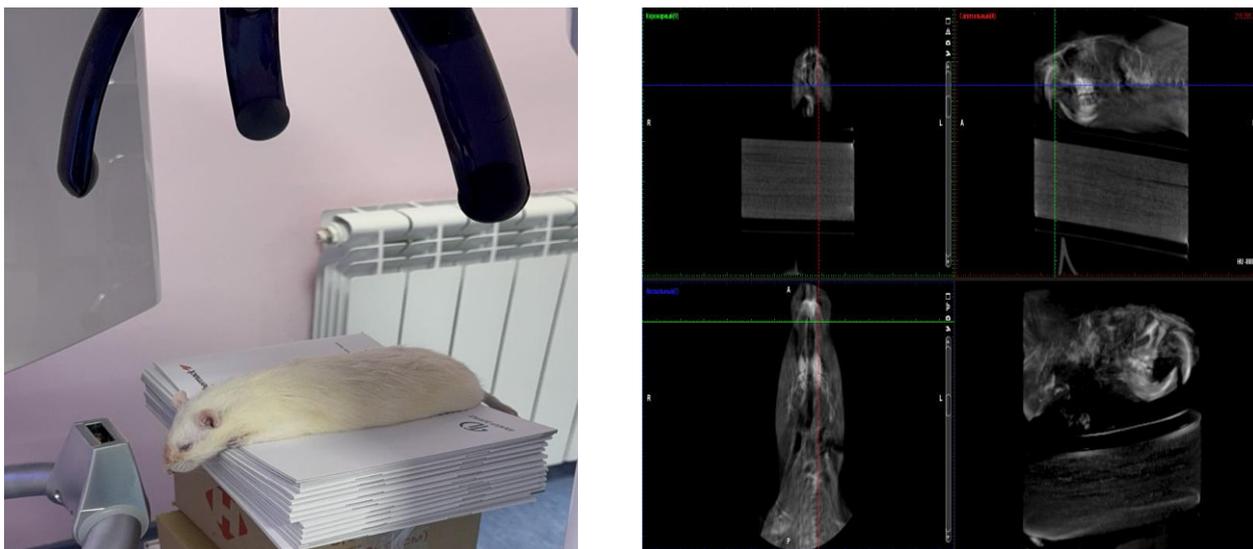


Рис. 2.8. Проведення КТ голови у щура.

2.1.5. Біохімічні дослідження.

Дослідження виконані в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії ВНМУ ім. М.І. Пирогова сертифікованої МОЗ України (свідоцтво про переатестацію № 114/21 від 03.09.2021). Біохімічні дослідження виконувались станом на 28 добу після введення мікроімплантів.

Досліджувані показники: 1) біохімічні параметри функціонального стану гепатобіліарної системи – активності аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), γ -глутамілтранспептидази (ГГТП), рівні загального білірубіну, жовчних кислот в сироватці крові;

2) біохімічні маркери функціонування остеобластів й остеокластів (активність лужної (ЛФ) та кислої фосфатази (КФ) в слині), катаболізму колагену й неорганічного матриксу (рівні кальцію та вільного оксипроліну в

слині) та активність запалення (вміст IL-1 β у слині).

Методики дослідження. Активності АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ, КФ та рівні загального білірубіну і кальцію визначали спектрофотометричними методами з використанням відповідних стандартних наборів – «АЛТ-СпЛ», «АСТ-СпЛ», «ГГТ-СпЛ», «Лужна фосфатаза-кін. СпЛ», «Кисла фосфатаза-кін. СпЛ», «Білірубін загальний-СпЛ», «Кальцій-СпЛ» (ТОВ «ЛАБОРАТОРІЯ ГРАНУМ», м. Харків). Вміст вільного гідроксипроліну визначали спектрофотометричним методом у реакції утворення червоного хромогену з парадиметиламінобензальдегідом [25, 27]. Рівень загальних жовчних кислот оцінювали спектрофотометричним методом з використанням набору фірми «Cormaу, Польща». Детекцію проводили на спектрофотометрі ApeI PD-303, Saitama, Japan.

Вміст IL-1 β досліджували імуноферментним методом за допомогою набору «Rat IL-1 β ELISA Kit» («Elabscience Biotechnology Inc.», США). Детекцію проводили на аналізаторі STAT-FAX 303+ (США).

2.1.6. Препарати, що вивчалися в експерименті та клініці.

Досліджувалася дія наступних препаратів:

«Урсохол» 250 мг – це гепатопротекторний препарат, що містить урсодезоксихолієву кислоту. Виробник ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». 1 капсула містить урсодезоксихолієву кислоту – 250 мг. Окрім цього до складу входять допоміжні речовини крохмаль картопляний, метилцелюлоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. Дозвіл МОЗ України згідно додатку № 3 до наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів (медичних імунобіологічних препаратів) та внесення змін до реєстраційних матеріалів» від 17 червня 2024 року № 1056 «Перелік лікарських засобів (медичних імунобіологічних препаратів), щодо яких були внесені зміни до реєстраційних матеріалів, які вносяться до державного реєстру лікарських засобів України». Державна реєстрація UA /9018/01/01 з 01.08.2018 року, дата

останнього оновлення інструкції 06.07.2024 року.

«Остеогенон» – регулятор кальцієво-фосфорного обміну. Містить діючу речовину осеїн-гідроксиапатитову сполуку 830 мг, яка включає осеїн 291 мг. (неколагенові пептиди і протеїн 75 мг та колагени 216 мг. Окрім цього остеогенон включає гідроксиапатит 444 мг, до складу якого входять кальцій (178 мг) та фосфор (82 мг). Остеогенон сприяє покращенню процесів мінералізації, зміцненню структури кістки та зниженню ризику остеомалачії та остеопорозу. Має подвійний вплив на метаболізм кісткової тканини: стимулюючу на остеобласти та пригнічуючу (інгібуючу) на остеокласти, регулюючи рівновагу між резорбцією кістки та відновлення кісткової тканини. Державна реєстрація UA /2977/01/01 з 17.11.2014 року до 17.11.2019 року, дата останнього оновлення інструкції 09.06.2023 року, виробник «Pierre Fabre Medicament Production».

2.1.7. Статистичні методи.

Для створення електронної бази даних використовували редактор електронних таблиць Microsoft Excel 2014, для статистичної обробки даних використовували спеціальну програму, яка використовується для проведення статистичного аналізу Statistica 8.0. Результати представляли у вигляді середніх значень (M) та похибки середнього (m). Нормальність розподілу визначали за критерієм Шапіро-Уїлка (W). У разі нормального розподілення даних статистичну обробку проводили з використанням використання ANOVA тест, при порівнянні двох незалежних вибірок використовували U-тест Мана-Уїтні, при порівнянні багатьох незалежних вибірок використовували ранговий аналіз варіацій за Крускалом-Уоллісом, для розрахунку непараметричного аналога однофакторного аналізу.

Примітка: в експериментальній частині роботи комерційні назви препаратів «Урсохол» та «Остеогенон». В клінічній частині препарати називали по діючій речовині, хімічній структурі «урсодезоксихолева кислота» та «осеїн-гідроксиапатитний комплекс».

Всі використані одиниці вимірювання та параметри наведені таблицях виконані у відповідності до міжнародної системи одиниць.

2.2. Клінічне дослідження.

2.2.1. Групування та критерії відбору хворих.

Клінічно було обстежено та проліковано 39 хворих з частковою адентією зубів верхньої та нижньої щелепи. Із них 21 хворих з частковою адентією на нижній щелепі бокової групи зубів та 18 хворих з частковою адентією зубів верхньої щелепи бокової групи зубів. Вік хворих складав від 21 до 55 років, 20 пацієнтів були чоловічої статі, а 19 – жіночої. В процесі дослідження всі пацієнти були поділені на 3 групи:

1. Контрольна (12 хворих) – включала пацієнтів без супутньої, котрим було проведено операцію по встановленню зубних імплантатів та отримували стандартну схему лікування.

2. Порівняння (12 хворих) – включала пацієнтів, які мали патологію гепатобіліарної системи, котрим було проведено операцію по встановленню зубних імплантатів, та отримували стандартну схему лікування.

3. Основна (15 хворих) – включала пацієнтів, які мали патологію гепатобіліарної системи, котрим було проведено операцію по встановленню зубних імплантатів, а також проводили призначення медикаментозного супроводу у вигляді стандартної схеми лікування та нами запропонованих урсохолу, ще остеогеноном.

В клініці було проведено спостереження за приживленням зубних імплантатів у пацієнтів які мали патологію гепатобіліарної системи та без неї, а також із запропонованим нашим медикаментозним супроводом. Пацієнти знаходилися на амбулаторному лікуванні на клінічних базах кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії.

Критерії включення хворих в обстеження були: вік від 21 до 55 років; дефекти зубних рядів бокового відділу не більше 3 зубів, включені та кінцеві; патологія гепатобіліарної системи (по даних скарг, анамнезу та на основі

біохімічних показників крові); пацієнти, що підписали добровільну згоду.

Критерії виключення: органічні та функціональні порушення внутрішніх органів та систем, окрім гепатобіліарної системи; гострі супутні гнійно-запальні процеси з боку твердих і м'яких тканин обличчя; будь-які гострі супутні гнійно-запальні процеси слизової оболонки порожнини рота; прийом будь-яких медикаментів з моменту встановлення зубних імплантатів та до протезування на імплантатах.

2.2.2. Клінічні місцеві ознаки запалення.

З метою подання об'єктивних клінічних показників нами було використано для аналізу місцеві клінічні показники запалення: біль, гіперемія, набряк тканин в проекції зубного імплантату. Визначення місцевих показників запалення здійснювали згідно робочої 4-х бальної градації: 1 бал – ознака відсутня, 2 бали – ознака помірно виражена, 3 бали – ознака виражена, 4 бали – ознака значно виражена.

При проведенні дослідження пацієнт зазначає ту рівневу характеристику болі, яке найбільш точно відповідає його відчуттям відповідно до балів у чотири рівні. Вибрана шкала проста у використанні, адекватно відображає інтенсивність болю у пацієнта і може бути використана для контролю за ефективністю медикаментозного супроводу та травматичності оперативного втручання. Дана вербальна рангова шкала добре зіставляється та інтегрується з іншими шкалами виміру інтенсивності болю.

Визначення болю оцінювався наступним чином: 1 бал – біль в ділянці зубної імплантації відсутній, 2 бали – біль в ділянці зубної імплантації помірно виражений (на рівні розрізу по вершині альвеолярного паростка), 3 бали – біль в ділянці зубної імплантації виражений (на рівні альвеолярного паростку), 4 бали – біль в ділянці зубної імплантації значно виражений (на рівні щелепи).

Прояв гіперемії оцінювався наступним чином: 1 бал – гіперемія в ділянці зубної імплантації відсутня, 2 бали – гіперемія в ділянці зубної імплантації помірно виражена (вершини альвеолярного паростку), 3 бали – гіперемія в ділянці зубної імплантації виражена (в межах вершини альвеолярного паростка та з язикової та вестибулярної сторони на рівні операції), 4 бали – гіперемія в ділянці зубної імплантації значно виражена (в межах вершини альвеолярного паростка, на рівні язикової та вестибулярної сторони на рівні операції з поширенням на ділянку поряд розташованих зубів та перехідну згортку).

При визначенні набряку брали до уваги його наступну характеристику: 1 бал – набряк в ділянці зубної імплантації відсутній, 2 бали – набряк в ділянці зубної імплантації помірно виражений (на рівні вершини альвеолярного паростка), 3 бали – набряк в ділянці зубної імплантації виражений (в межах альвеолярного паростка на рівні операції), 4 бали – набряк в ділянці зубної імплантації значно виражений (в ділянці альвеолярного паростка на рівні відсутніх зубів та переходить на поряд розташовані зуби та м'які тканини).

Усім хворим досліджували прояв болі, гіперемії, набряку на 3, 7, 10, 14 добу після операції, які оцінювали в балах за спеціальною шкалою. Пацієнти після операції отримували консервативний медикаментозний супровід.

Проводилася оцінка післяопераційного перебігу загоєння рани шляхом аналізу наявності ускладнень. Вивчалися нагноєння післяопераційної рани, розходження швів, періімплантит, дезінтеграція зубних імплантів, післятравматичний остеомієліт. Наявність нагноєння кісткової рани та розходження швів реєструвалася на 3-5 добу після встановлення дентальних імплантів. Періімплантит оцінювали перед встановленням формувачів через 6 місяців після операції. Дезінтеграція дентальних імплантів та післятравматичний остеомієліт фіксували на протязі 3-х років з дня встановлення дентальних імплантів.

2.2.3. Клінічні ознаки враження гепатобіліарної системи.

Для отримання об'єктивних клінічних показників враження гепатобіліарної системи були відібрані наступні ознаки: гіркота та неприємний присмак в роті, диспептичні розлади (нудота, блювота, порушення стільця), свербіж шкіри. Дані ознаки нами реєстрували у пацієнтів при зборі анамнезу. При цьому пацієнт зазначав прояв ознак за останні 6 місяців.

2.2.4. Денситометричні дослідження у клініці.

Для визначення мінеральної щільності кісткової щелепної тканини користувалися програмним забезпеченням Planmeca по комп'ютерній томографії визначаючи одиниці Хаунсфілда (надалі HU). Одиниці HU є умовними одиницями вимірювання рентген прозорості тканин на окремих ділянках. Показники мінеральної щільності по КТ грамах кісток визначали в ділянці відсутніх зубів щелепи за два тижні до встановлення дентальних імплантатів, через два тижні та 3, 6 місяців після їх встановлення. Аналізувалися показники мінеральної щільності компактної тканини щелепи в ділянці відсутнього зуба по нижньому краю.

2.2.5. Частотно-резонансне дослідження.

Після встановлення дентальних внутрішньокісткових імплантатів було проведено визначення коефіцієнта стабільності дентального імплантату за допомогою частотно-резонансного дослідження приладом Penguin RFA виробництва фірми "Alpha dent implants" (Німеччина). Аналогічні дослідження також були проведені після розкриття дентальних імплантатів перед встановленням ортопедичної конструкції через 6 місяців.



Рис. 2.9. Методика визначення коефіцієнта стабільності дентальних імплантатів за допомогою приладу Penguin RFA.

2.2.6. Фотоплетизмографічний метод для оцінювання мікроциркуляції.

Принцип методу

- PPG реєструє зміну оптичної щільності тканин, спричинену пульсовим притоком крові; ці зміни відображаються у фотоплетизмограмі (амплітуда та форма пульсового сигналу).
- Використовують світлодіодні випромінювачі (ІЧ 870–890нм) та фотодетектори для реєстрації відбитого/пропущеного світла.

Обладнання та налаштування

- Портативний PPG-прилад або адаптований датчик (мініатюрний контактний датчик/щуп) з можливістю реєстрації відбитого сигналу (reflectance mode) – більш придатний для слизової порожнини рота.
- Частота дискретизації: ≥ 100 –200 Гц для надійного захоплення форми пульсу.

- Довжина хвиль: комбінація ІЧ та червоного дає чутливість до судинних змін; для абсолютної сатурації потрібні оксиметричні конфігурації (дві довжини хвиль) – але для мікроциркуляції достатньо амплітудних/частотних параметрів.

Для обстеження використовували оптико-електронний прилад діагностування стану тканинної мікроциркуляції периферичного кровообігу (рис. 2.10).

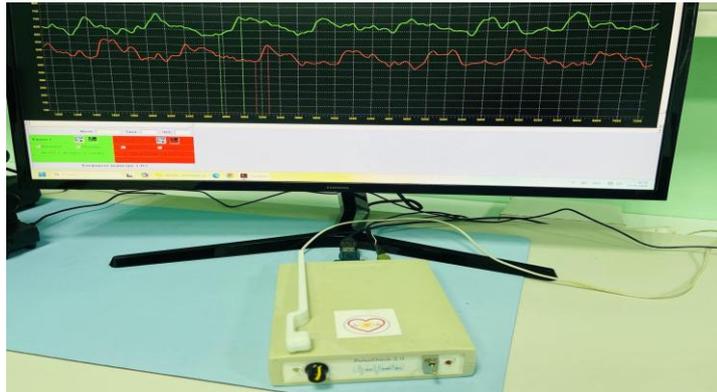


Рис. 2.10. Оптико-електронний прилад діагностування стану тканинної мікроциркуляції.

Положення зон вимірювання

- Стандартні контрольні точки: маргінальні ясна поруч з імплантом (медіально/дистально), зона міжзубних сосочків.
- Проведено серію післяопераційних досліджень: до проведення операції за 2 неділі, перед проведенням операції, 2 тижні після операції, 1 місяць після операції, 3 місяці, 6 місяців.

Протокол збору даних

- Пацієнт у напівлежачому або сидячому положенні, спокійне дихання, мінімальна міміка.
- Видалити слиз/сльону в зоні контакту; забезпечити легкий, постійний контакт сенсора (але без здавлення судин). Фіксація сенсора та маркування позиції.
- Кожна сесія – не менше 60-120 с безперервної реєстрації для отримання достатньої кількості пульсових циклів.

- При необхідності: провокаційні тести (легкий пальпаторний тиск, теплове/холодове навантаження, вазоконстриктори) – для функціональної оцінки судинної реактивності.

Параметри та аналіз сигналу

- Амплітуда пульсового сигналу (PPG-A) – індекс кровонаповнення.
- Частота пульсу (HR) і варіабельність пульсового сигналу.
- Перфузійний індекс (PI, ratio AC/DC).
- Швидкість підйому/спаду пульсу, час підйому (rise time) – індикатори периферичного опору.
- Спектральний аналіз (FFT) для виділення низькочастотних компонентів (ендотелій-залежні, нейрогенні, респіраторні коливання).
- Артефакти руху: застосування фільтрації (бан-пас, адаптивні методи), алгоритми виявлення артефактів; при сильних артефактах – виключення епізодів.

2.2.7. Методи дослідження ферментів слини.

Збір ротової рідини у пацієнтів проводили натщесерце після попереднього полоскання порожнини рота дистильованою водою (вранці пацієнтам не дозволялося чистити зуби та користуватися ополіскувачами і зубними еліксирами). Для отримання ротової рідини використовували центрифужні пробірки які поміщали в стакан із льодом. Протягом 5 хвилин проводили збір ротової рідини, якщо цього об'єму ротової рідини не достатньо для проведення біохімічного дослідження (менше 3 мл) то час збору продовжували до 10 хвилин. Із пробірок ротову рідину переносили в сухі стерильні флакони які герметично закривалися і зберігали в морозильній камері при -20°C до проведення біохімічних визначень. Перед проведенням дослідження флакони розморожували та центрифугували при (2 500 об/хв на протязі 20 хвилин при температурі $+4^{\circ}\text{C}$) [24, 25].

У ротовій рідині визначали рівень маркера запалення – активність еластази [24], індикатор неспецифічного імунітету – активність лізоциму [25,

27]), показник мікробного обсіменіння – активність уреаз, за співвідношенням відносних активностей уреаз та лізоциму розраховували ступінь дисбіозу. У нормі СД дорівнює одиниці, якщо значення збільшується до 3 одиниць – це відповідає I ступеню орального дисбіозу, до 8 одиниць – II ступеня, а більше (8–10) одиниць – III ступеню. Маркери кісткового метаболізму визначала за активністю кислої та лужної фосфатази. Індекс мінералізації (ІМ) ротової рідини розраховували за співвідношенням активності ферментів лужної фосфатази до кислої фосфатази за формулою: $ІМ = ЛФ / КФ$. Маркер мінералізації визначали – за концентрацією кальцію [20, 21, 22, 23, 24, 25, 27].

Біохімічний аналіз ротової рідини проводили в усіх групах у динаміці спостереження – за 14 днів до встановлення дентальних імплантатів (початковий стан), та через 14 і 30 днів після встановлення дентальних імплантатів на тлі медикаментозного лікування.

Біохімічні дослідження ротової рідини проведені у лабораторії біохімії. ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» (м. Одеса).

2.2.8. Біохімічні методи дослідження крові.

Біохімічними методами крові визначали кількість: АЛТ (аланінамінотрансферази (мкмоль/л)), АСТ (аспартатамінотрансферази (мкмоль/л)), ГГТП (гама-глутамілтрансферази (мкмоль/л)), білірубін загального (мкмоль/л), жовчних кислот (мкмоль/л), лужна фосфатаза (од/л), кальцій (мкмоль/л), загальний білок (г/л), альбумін (г/л), тромбоцити ($\times 10^9/л$).

З метою оцінки важкості фіброзних змін печінки ми визначили індекс APRI (AST to Platelet Ratio Index), відомий як неінвазивний, простий та доступний метод оцінки фіброзу [290.].

Перераховані біохімічні маркери, дозволять нам показати, наскільки щелепна кістка здатна до остеоінтеграції при її травмуванні під час дентальної імплантації. Підтвердження належного рівня фізіологічного стану щелепної кістки та її здатності до регенерації буде наявність кількості ускладнень у

хворих.

2.2.9. Медичні інформаційні системи (МІС).

З метою складання математичної моделі прогнозування успішності зубної імплантації у пацієнтів з хронічною патологією гепатобіліарної системи були враховані наступні методичні прийоми.

Нами у медичних інформаційних системах обробка даних та знань зводилася до трьох основних етапів:

1. Елементи інформації розміщуються у певних розділах, які мають вигляд параметрів та діагнозів;

2. Організуються бази даних зібраних даних та теоретичних знань – формується їхня структура, визначається порядок розміщення інформації та характер зв'язку між інформаційними елементами;

3. Відбирається найнеобхідніша інформація, приймається рішення, редагується база знань та база даних.

На практиці в МІС використовуються обидва підходи, оскільки під час досліджень отримані біомедичні дані досить тісно корелюють і, таким чином, кінцевий результат обробки даних використовується для аналізу, вибору методів лікування та реабілітації, прогнозування довгострокових результатів.

Під час впровадження інформаційних експертних систем аналіз біомедичних показників є основою для прийняття остаточного діагностичного висновку.

Під час створення експертної медичної системи необхідно вирішити такі основні завдання:

- аналіз та область використання системи;
- синтез щодо побудови логічної схеми;
- формування та інтерпретація нозологічних форм, які повинні бути проаналізовані та базуватися на статистичній інформації, що містить класифікацію симптомів, а також особливості стану певної системи організму;

- рекомендації щодо оптимальності технології аналізу біомедичної інформації;

- впровадження алгоритмічного програмного забезпечення для оцінки рівня патології та визначення рекомендацій для діагностичних та прогностичних висновків.

2.2.10. Методи медикаментозного супроводу при дентальній імплантації.

Стандартна схема лікування призначалася пацієнтам усіх груп одразу після встановлення дентальних імплантатів та включала наступні препарати: цефадокс 200 мг перорально 2 рази на добу протягом 5 діб, лоратадін по 1 таблетці 1 раз на добу протягом 5 діб, німесил по 1 саше (2 г) 2 рази на добу на протязі 2-х днів, аскорутін по 1 таблетці 3 рази на добу 14 днів.

Медикаментозна схема лікування призначена пацієнтам основної групи: на тлі стандартного медикаментозного супроводу нами було запропоновано включити додатково у схему лікування наступні препарати: гепатопротектор – урсохол 250 мг – по 1 капсулі 3 рази на добу та остеопротектор – остеогенон по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 1 місяця (за 2 тижні до проведення операції, та 2 тижні після операції).

2.3. Статистичний аналіз результатів дослідження.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою стандартного програмного забезпечення «Microsoft Excel», «Past 3.04» та «Statistica 5.0». Результати обробляли за допомогою методів варіаційної статистики. Достовірність відмінностей оцінювали за критерієм Стьюдента, а взаємозв'язок параметрів – за коефіцієнтом кореляції [144].

Всі виміри були проведені на апаратах, які пройшли метрологічну повірку (висновок експертної комісії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова).

Основні положення розділу представлені в публікаціях: [35, 43, 47, 48].

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ МІКРОІМПЛАНТІВ ВЕРХНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ЗА ХРОНІЧНОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ І НА ТЛІ ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ

3.1. Визначення параметрів гострої токсичності препарату «остеогенон» у інтактних щурів.

Визначення параметрів гострої токсичності – є обов'язковим етапом дослідження фармакологічних препаратів, яке дозволяє встановити клас токсичності лікарського засобу, та є необхідним етапом на шляху визначення середньої терапевтичної дози. Тому, першим етапом було визначення параметрів гострої токсичності препарату «остеогенон» у щурів, оскільки літературних даних було не достатньо або вони стосувались людей. Через те, що препарат надалі буде використовуватись перорально, дослідження гострої токсичності проводилось з використанням внутрішньошлункового шляху введення. За методичними рекомендаціями (О.В.Стефанова, 2001), перед початком дослідження тварин ізолювали та обмежували у вільному доступі до їжі без обмеження доступу до питної води, ці обмеження діяли ще чотири години після введення препарату [59]. Надалі тварин залишали у звичайних умовах.

Згідно з хімічним складом препарату «остеогенон», головними компонентами якого є головним чином осеїн (неколагенові пептиди та колаген) та гідроксиапатит (кальцій та фосфор), ці складові не відносяться до токсичних та сильнодіючих хімічних сполук, тому було вирішено вводити високі дози остеогенону, які були підібрані емпірично та відповідали наступним значенням: 1000, 2000, 3500, 4000 та 4500 мг/кг, показник LD50 визначали за допомогою ліцензованої комп'ютерної програми з використанням методу «Пробіт-аналіз» [59]. Попередньо 5 тваринам було введено дозу 5 г/кг після якої всі тварини протягом 3 діб – загинули. Ознаки токсичного впливу остеогенона включали в

себе: зменшення фізичної активності тварин, в'ялість, поверхнєве дихання, судоми, олігурія. При секції загиблих тварин, були виявлені візуальні ознаки пошкодження нервової системи (поодинокі крововиливи головного мозку). Смерть тварин виникала переважно протягом трьох діб після внутрішньошлункового введення препарату.

Результати дослідження параметрів гострої токсичності «Остеогенону» висвітлені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1.

Визначення параметрів гострої токсичності лікарського засобу «Остеогенону» за умови перорального введення у щурів

Доза остеогенону мг/кг	Кількість тварин	Летальність	Log Dose
500	10	0	0
1000	10	0	3,000
2000	10	1	3,301
3500	10	3	3,544
4000	10	5	3,602
4500	10	9	3,653
5000	10	10	3,699

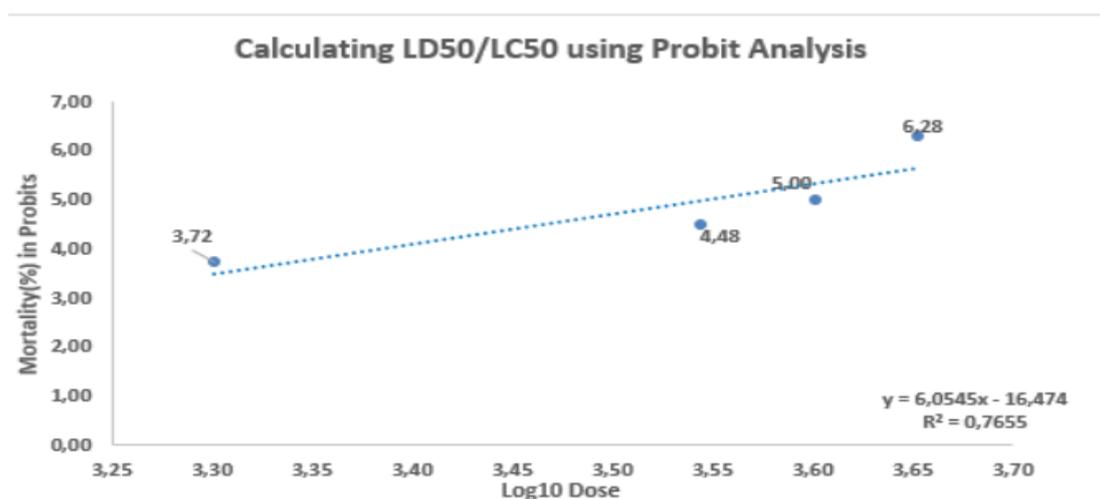


Рис. 3.1. Графічний метод підрахунку середньої летальної дози з використанням логарифмічного пробіт аналізу оцінки середньої ефективної дози остеогенону на тлі фармакотерапії остеогеноном (n=70).

Визначення середньої летальної дози лікарського засобу «Остеогенона» за умови перорального введення у інтактних щурів

Летальна доза	Мінімальна доза	Максимальна доза
LD ₁₆ = 2386,8	2058,5	2767,4
LD₅₀ = 3569,1	3078,2	4138,4
LD ₈₄ = 5337,3	4603,1	6188,4
LD ₁₀₀ = 9148,9	7890,5	10607,9

Шляхом підрахунку параметрів гострої токсичності за допомогою комп'ютерної програми «Calculation of LD50 using probit analysis» на базі Excel, визначено, що показник LD₅₀ «остеогенона» складає 3569,1 мг/кг, отже визначено, що даний лікарський засіб відноситься до IV класу токсичності за класифікацією К.К.Сідорова [59], при пероральному введенні – «Помірно токсичні».

3.2. Визначення середньої ефективної дози (ED₅₀) остеогенона у щурів з хронічним токсичним гепатитом.

Наступним етапом експериментального дослідження було визначення середньої ефективної дози препарату шляхом зіставлення результатів графічного методу та «Пробіт-аналізу». За даними літератури (Стефанова О.В. та співавт., 2001) ефективна доза більшості лікарських засобів дорівнює приблизно 1/20 від середньої смертельної, тому надалі були обрані дози в цих межах [59].

Для визначення ефективної дози препарату остеогенон, як засобу для корекції порушення структури та мінералізації кісток було обрано остеопоротичний синдром при хронічному токсичному гепатиті. Хронічний токсичний гепатит моделювали шляхом комбінації гепатотоксину тетрахлорметану та алкоголю. За цих умов через 4 тижні після введення токсинів в організм щурів розвивалась патологія за гістологічною картиною

схожа на фіброз печінки з холестатичним синдромом [16, 20, 25, 290]. За біохімічними показниками після моделювання даної патології знижувалась концентрація кальцію, що свідчить про порушення його всмоктування в кишківнику і появою дисбалансу в мінеральному складі кісток. Порушення мінералізації кісток черепа призводить до підвищення рухливості металевих імплантів, та як наслідок їх випадіння. Тому надалі проведена оцінка здатності остеогенону профілакувати випадіння дентальних імплантів, шляхом підрахунку коефіцієнта наявних імплантів (КНІ).

$$\text{КНІ} = \frac{\text{Кількість тварин з імплантами}}{\text{Кількість тварин в групі}} \times 100\%$$

Таким чином, була побудована крива залежності «доза-ефект», де ефектом вважали зростання показника коефіцієнта наявних імплантів. Результати дослідження представлені на наступній діаграмі.

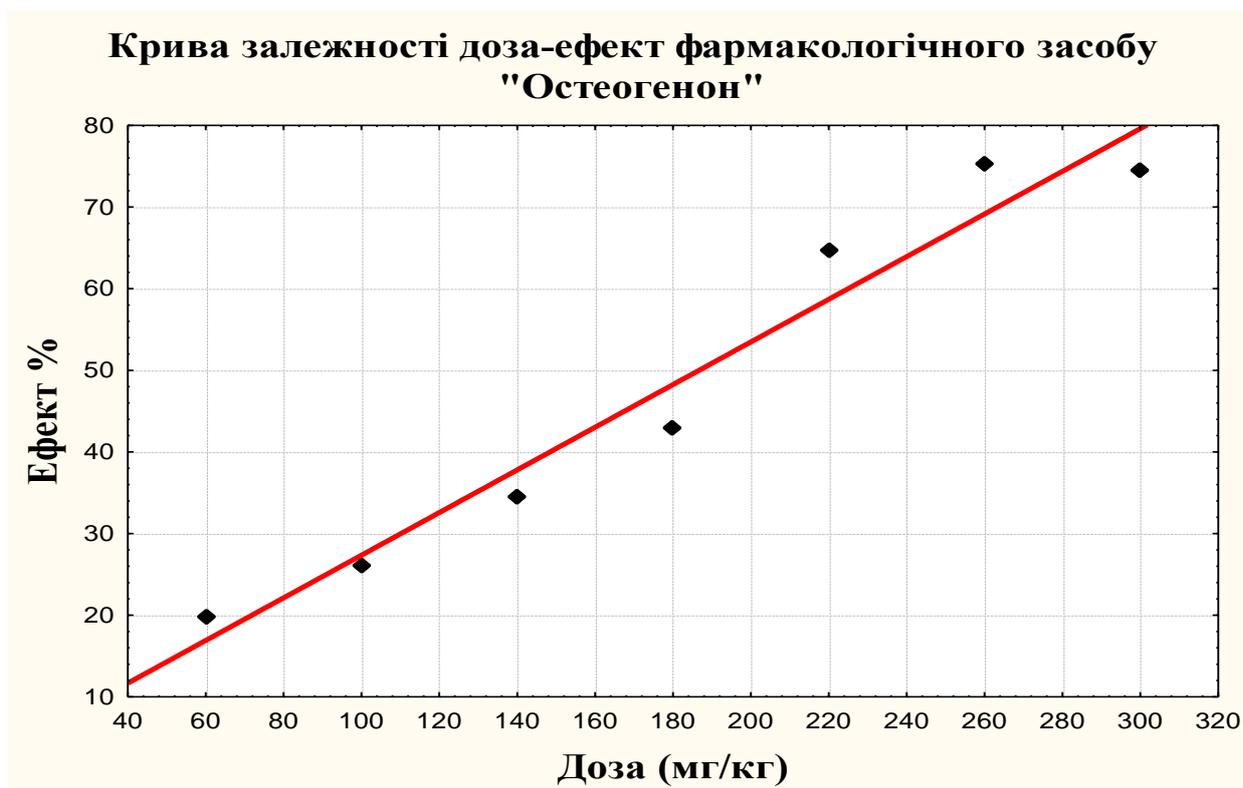


Рис. 3.2. Графічний метод оцінки середньої ефективної дози «остеогенону» на тлі фармакотерапії «остеогеноном» (n=49).

Встановлено, що як за допомогою комп'ютерного обрахунку показника ефективної дози за допомогою програми «Calculation of ED50 using probit analysis» на базі Excel, так і при аналізі графічного методу визначення середньо ефективної дози, показник ED₅₀ «остеогенону» для щурів при пероральному введенні складає 180 мг/кг. Надалі збільшення дози препарату не призводило до стрімкого збільшення ефекту, а відсоток наявних імплантів у експериментальних тварин при введених дозах 180, 260 та 300 мг/кг вірогідно не відрізнявся.

Надалі для оцінки мобільності та ступеня остеоінтерації металевих дентальних імплантів, враховуючи токсикологічне навантаження фармакологічного засобу при захворюваннях печінки, була обрана доза 180 мг/кг/добу яка відповідає ED₅₀ при внутрішньошлунковому введенні.

Для оцінки тривалості фіксації дентального імпланту в верхній щелепі експериментальних тварин в контролі, на тлі токсичного гепатиту та за умови фармакокорекції «остеогеноном».



Рис. 3.3. Відсоток втрати дентальних імплантів у щурів в контролі, на тлі токсичного гепатиту та за умови фармкорекції «остеогеноном» (n=49).

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ відносно контрольної групи;
2. # - $p < 0,05$ відносно групи лікованих тварин.

Виявилось що в контрольній групі тварин максілярні мікроімпланти зберігали свою абсолютну стабільність протягом 28 діб, на 35 добу у декількох тварин імпланти випали, надалі від 35 до 56 доби в контрольній групі кількість встановлених імплантатів вірогідно не зменшилось. В період з 56 до 63 доби у половини піддослідних тварин імпланти випали, і протягом наступних 2 тижнів всі імпланти випали, показники нестабільності (випадіння) були на 70 добу 85,7%, а на 77–100%.

Також в цьому досліді було оцінено випадіння імплантатів на тлі патології гепатобіліарної зони, виявилось, що на сьому добу після моделювання гострого токсичного гепатиту показник нестабільності імплантатів був в межах 28,6%. Протягом наступних періодів часу цей показник збільшувався майже вдвічі кожного тижня, та на 28 добу випало 58% імплантатів, а на 49 добу у жодного піддослідного щура не лишилось дентальних мікроімплантатів. На противагу цьому препарат «остеогенон» покращував остеоінтеграцію імплантатів у середній терапевтичній дозі 180 мг/кг, особливо на пізніх етапах спостереження, а показник нестабільності імплантів зіставляється з таким показником в контрольній групі тварин.

Через те, що основною причиною випадіння імплантатів була надмірна рухливість, була проведена більш детальна оцінка остеоінтеграції дентальних мікроімплантів. Був розроблений та запатентований спеціальний прилад для визначення мікро рухливості імплантатів по двом основним осям верхньої щелепи щурів (Див. розділ 2). За допомогою даного приладу була оцінена стабільність мікроімплантатів по вестибуло-оральній та щічно-язиковій осях та визначена за бальною системою стабільність дентальних імплантів, де 0-3 бали вважали, що імплантат стабільний, 3-5 – умовно стабільний, 5 та більше – імплантат що втратив стабільність.

**Мобільність мікроімплантів верхньої щелепи у щурів за
експериментального токсичного гепатиту і на тлі фармакотерапії (n=28)**

Доба після встановлення імплантів	Контроль	Хронічний токсичний гепатит (ХТГ)	ХТГ + Урсодезоксихолева кислота (УДОХК)	ХТГ+ УДОХК + Остеогенон
1	0,1±0,04	1,0±0,05*	0,1±0,01#	0,1±0,04#
7	0,7±0,05	2,9±0,14*	0,6±0,05#	0,7±0,05#
14	1,3±0,09	3,7±0,11*	1,7±0,08#	1,1±0,04#
21	2,0±0,01	4,6±0,05*	2,9±0,05#	1,6±0,04#
28	2,4±0,01	5,0±0,05*	3,6±0,09*	2,3±0,05#
35	2,9±0,01	5,3±0,05*	4,4±0,08*	2,9±0,05#
42	3,6±0,01	5,7±0,05*	5,0±0,05*	3,4±0,08#
49	3,6±0,01	6,0±0,01*	5,6±0,05*	3,7±0,08#
56	4,3±0,03	6,0±0,01*	6,0±0,01*	4,0±0,07#

Примітки: Шкала стабільності дентальних мікроімплантів

0-3 бали - «стабільні»

3,1-5 балів - «умовно стабільний»

більше 5,1 бали - «не стабільний»

1. * - $p < 0,05$ відносно контрольної групи;

2. # - $p < 0,05$ відносно нелікованих тварин з хронічним токсичним гепатитом.

Результати дослідження мобільності дентальних імплантів наведені в табл. 3.3. Показано, що в контрольній групі до 35 доби спостереження рухливість мікроімплантів була не значною, за шкалою стабільності коефіцієнт стабільності імплантів був в межах норми (від 0 до 3 балів). З 35 доби й до кінця спостереження рухливість імплантів зростала, але за шкалою мобільності імплантів була в межах «умовно стабільних».

Під час руйнування гепатоцитів за умови токсичного враження печінки порушується всмоктування кальцію та фосфору, що значною мірою впливає на мінералізацію кісток та інтеграцію металевих імплантатів. Виявилось, що за хронічного токсичного гепатиту визначається суттєве порушення фіксації дентальних імплантатів, протягом всього спостереження коефіцієнт стабільності статистично вірогідно відрізняється від такого в контрольній групі, з 14 доби зростає рухливість імплантатів, а показник стабільності відповідає за бальною системою групі «умовно стабільні», з 28 доби коефіцієнт стабільності сягав значення більше ніж 5 балів, що відповідно шкали відповідало групі тварин у яких дентальні імплантати втратили стабільність.

Натомість в групі тварин яким проводили фармакологічну корекцію порушень функції печінки при її токсичному враженні, препаратом урсодеоксихолевої кислоти показник стабільності дентальних імплантів покращився, за шкалою стабільності імпланти залишались не рухомими до 21 доби, а коефіцієнт стабільності був 2,9. До 42 доби рухливість збільшилась і показник стабільності був в межах групи «умовно стабільних», та з 51 доби імплантати втратили стабільність.

3.3. Визначення швидкості капілярного кровотоку навколо лунки зуба за експериментального токсичного гепатиту та на тлі фармакокорекції.

Патогенез порушення остеоінтеграції металевих дентальних імплантатів при патології гепатобіліарної складний та багатогранний. Для визначення судинного компонента порушення остеоінтеграції імплантатів був проведений аналіз швидкості кровотоку в мікроциркуляторному руслі на дні та навколо лунки зуба, яка утворювалась після видалення першого премоляра у щурів. Початкові показники швидкості мікроциркуляції визначали після ретельного гомеостазу в лунці зуба за умови його видалення, а кінцеві показники швидкості кровотоку на дні та навколо лунки визначали після самовільного

випадіння мікроімплантату. Результати дослідження представлені на наступній діаграмі (рис. 3.4).

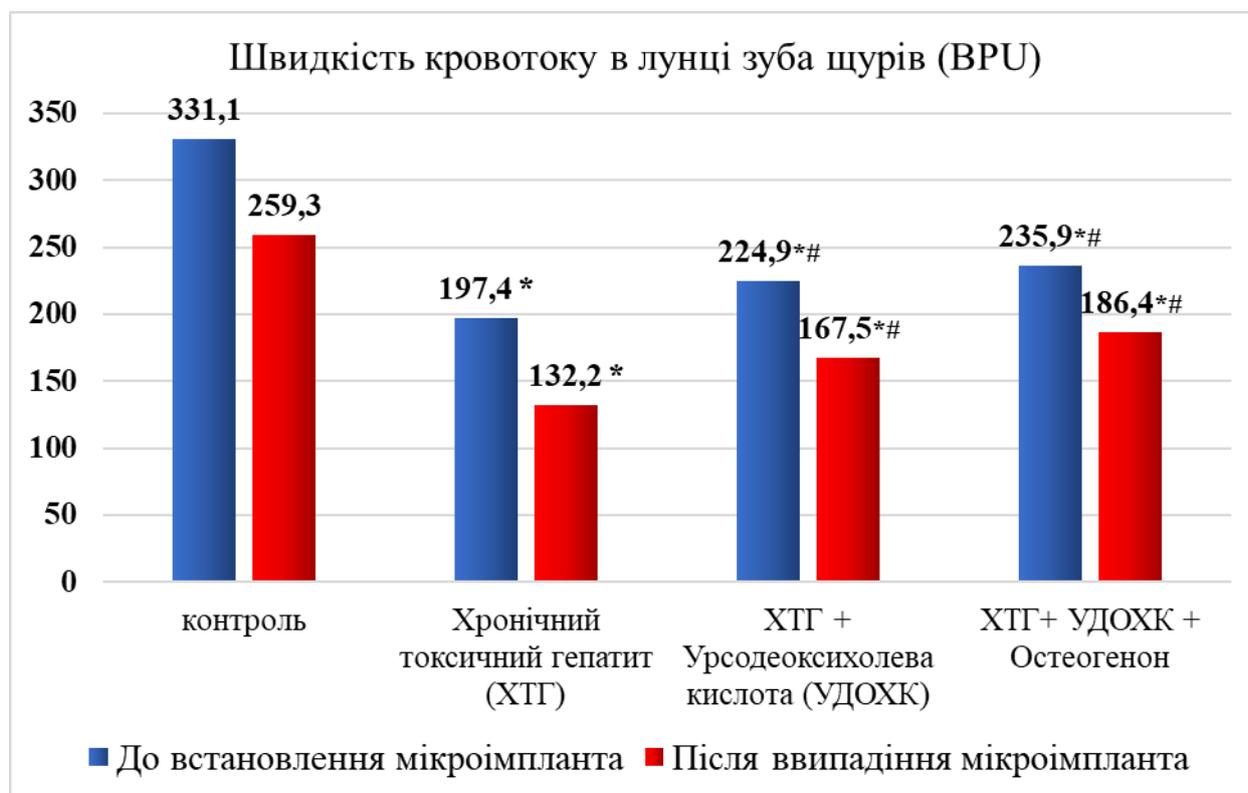


Рис. 3.4. Швидкість кровотоку навколо лунки зуба за експериментального токсичного гепатиту і на тлі фармакотерапії ($M \pm m$, $n=7$).

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ відносно контрольної групи;
2. # - $p < 0,05$ відносно нелікованих тварин з хронічним токсичним гепатитом.

Результати дослідження швидкості кровотоку наведені на рис. 3.4 свідчать, що в контрольній групі тварин швидкість кровотоку після видалення зуба навколо його лунки, що утворилась, була в межах $331,1 \pm 19,9$ (BPU), а після його випадіння знижувалась на 21,68%.

За умови хронічного токсичного враження печінки порушується мікроциркуляція навколо лунки зуба, що призводить до зростання рухливості зубів та можливе їх випадіння, а показник швидкості кровотоку до

встановлення імплантів на 40,38% менше в порівнянні з контрольною групою. Також значно зменшується швидкість кровотоку після випадіння імплантів в групі тварин з токсичним гепатитом на 49,03% порівнюючи з контролем.

При спробі фармакологічної корекції порушення функції печінки на фоні токсичного гепатиту препаратом «Урсохол» спостерігається незначне підвищення швидкості кровотоку навколо лунки зуба, як до встановлення імплантату, так і після його випадіння. Показник ВРУ зростав в порівнянні з таким показником в групі тварин з токсичним гепатитом на 13,2% до встановлення імпланта та на 26,58% після його випадіння.

При застосуванні комбінованої фармакотерапії препаратами «урсохол» та «остеогенон» не визначається статистично вірогідного покращення мікроциркуляції в порівнянні з групою тварин лікованих виключно «урсохолом». Однак в цілому комбіноване лікування покращувало швидкість кровотоку навколо лунки зуба, але не повертало показники ВРУ до рівня в контрольній групі.

3.4. Дослідження мінеральної щільності щелепних кісток лицевого скелету у дослідних тварин.

Результати досліджень достовірно показують та свідчать про негативний вплив патології гепатобіліарної системи на мінеральну щільність щелепних кісток. Так, отримані показники одиниць Хаусфільда показують мінеральну щільність нижньої щелепи у щурів другої групи достовірно нижчу ніж у щурів першої групи. У щурів третьої та четвертої групи ми бачимо позитивний вплив гепатопротекторного та остеотропного впливу на динаміку відновлення мінеральної щільності в ділянці нижньої щелепи щурів, особливо це стосується досліду четвертої групи. При наявності супутньої патології гепатобіліарної системи показники денситометрії достовірно гірші у щурів, які не приймали гепатопротектори та остеотропні препарати, але значно покращуються при введенні в комплексне лікування препаратів «урсохол» та «остеогенон» окремо, чи при їх поєднанні. Найкращу динаміку відновлення мінеральної щільності

щелепи мають оперовані щурі, які отримували поєднаний комплекс – урсодезоксіхолієву кислоту та остеогенон (табл. 3.4).

Таблиця 3.4.

Показники мінеральної щільності нижньої щелепи щурів (M±m)

Групи тварин	Щільність кортикальної пластинки нижньої щелепи		
	В ділянці кісткової рани нижньої щелепи, НУ		
	На момент встановлення мікроімплантів	30-а доба	60-а доба
Контрольна група	942,8±55,3	934,6±68,7	945,7±56,3
Хронічний токсичний гепатит	388,4±67,7*	453,2±67,2*	527,3±63,7*
Хронічний токсичний гепатит + УДОХК	344,3±45,3*	564,5±42,8**	713,3±55,8**
Хронічний токсичний гепатит + УДОХК + Остеогенон	327,4±3,4*	658,4±38,3**	828,3±52,3**

Примітка:

* - достовірно по відношенню до показників щурів групи контролю($p \leq 0,05$).

** - достовірно по відношенню до показників другої група ($p \leq 0,05$).

Отримані показники мінеральної щільності нижньої щелепи, які представлені в таблиці, свідчать про те, що у щурів яким моделювали патологію печінки в цілому були достовірно нижчі, що є підтвердження негативного впливу супутньої патології печінки на мінеральну щільність. Це пояснює негативний вплив на функції гепатобіліарної системи та виникнення остеопорозності нижньої щелепи щура, що в подальшому негативно впливає на можливість osteointegraції дентальних імплантів та їх функціонування. Слід відмітити, що показники, які показують відновлення мінеральної щільності

нижньої щелепи щурів при цьому, значно покращується при використанні гепатопротекторного препарату «урсохол» та остеопротекторного препарату «остеогенон», що значно покращує умови регенерації та відновлення кісткової системи і в подальшому osteoінтеграцію дентальних імплантатів (мікроімплантатів). Найкращу динаміку приживлення дентальних імплантатів отримано в групі щурів, які отримували «урсохол» та «остеогенон», аналогічно і рівню показників мінеральної щільності щелепних кісток.

Отримані дані більшої кількості ускладнень, у вигляді дезінтеграції мікроімплантів, при імплантації у ділянку верхньої щелепи, достовірно гірші показники денситометрії у групах щурів, яким проводили моделювання патології печінки, свідчать про важливий механізм впливу гепатобіліарної системи на процеси мінерального обміну щелепових кісток, погіршуючи їх.

Заключення. Експериментальний токсичний гепатит погіршує умови приживлення мікроімплантів, збільшуючи кількість відторгнень мікроімплантатів, остеопорозність та зменшуючи мінеральну щільність щелеп погіршуючи мінеральний обмін. Використання у якості медикаментозного супроводу препаратів «урсохол» та «остеогенон» достовірно покращують osteoінтеграцію мікроімплантів та сприяють відновлення мінерального обміну та щільності щелеп. Поєднане використання «урсохола» та «остеогенона», дозволяє отримати найкращі результати на приживлення мікроімплантів та більш тривале їх функціонування.

3.5. Біохімічні механізми порушень процесів мінералізації та їх фармакокорекції у щурів з мікроімплантами верхньої щелепи за експериментального токсичного гепатиту і на тлі фармакотерапії.

В попередньому підрозділі показано, що у тварин з хронічним токсичним гепатитом найменша стабільність імплантів реєструвалась станом на 28 добу після їх встановлення. Враховуючи даний факт, біохімічні дослідження у всіх групах тварин були проведені саме на 28 добу після введення імплантів. З метою оцінки біохімічних ланок патогенезу нестабільності імплантів у тварин з

хронічним токсичним гепатитом та дослідження механізмів фармакокорекції «урсохолом» (УДХК) та її комбінацією з «остеогеноном» нами були проведені дві групи біохімічних досліджень:

- 1) визначення біохімічних параметрів функціонування гепатобіліарної системи;
- 2) дослідження біохімічних показників порушення метаболізму кісткової тканини та оцінка їх ймовірного зв'язку з розладами функцій печінки та жовчовидільної системи.

3.5.1. Біохімічні маркери функціонування гепатобіліарної системи у щурів з мікроімплантами верхньої щелепи за експериментального токсичного гепатиту і на тлі фармакотерапії.

Результати дослідження сироваткової активності ферментів АЛТ та АСТ наведені в табл. 3.1. Показано, що в контрольній групі тварин активності АЛТ та АСТ коливаються у діапазонах відповідно 16,7-17,9 та 18,2-19,8 мкмоль/хв·л (P_5 - P_{95}), а медіани становлять – 17,1 та 19,2 мкмоль/хв·л.

За хронічного токсичного гепатиту реєструється цитоліз гепатоцитів про що доказово свідчить статистично вірогідне зростання сироваткових активностей АЛТ та в меншій мірі АСТ. За цих умов середній показник активності АЛТ на 69,2% ($p < 0,05$) перевищує значення в контрольній групі: медіана становить 29,3 мкмоль/хв·л, а P_5 - P_{95} – 27,8-30,3 мкмоль/хв·л. В той же час зростання активності АСТ є значно меншим – середній показник в групі перевищує контрольні значення на 37,5% ($p < 0,05$): медіана становить 26,3 мкмоль/хв·л, а P_5 - P_{95} – 25,3-27,3 мкмоль/хв·л.

Застосування УДХК зменшує виразність цитолізу гепатоцитів доказом чого є вірогідне зменшення середніх показників активностей АЛТ та АСТ в сироватці крові відповідно на 26,1 та 15,8% ($p < 0,05$) порівняно з нелікованими тваринами: медіана становить відповідно 22,4 та 21,9 мкмоль/хв·л, а P_5 - P_{95} – 19,1-23,0 та 20,7-23,4 мкмоль/хв·л.

Фармакотерапія комбінацією УДХК та остеогеноном вірогідно не відрізнялась від монотерапії УДХК за впливом на процеси цитолізу гепатоцитів у тварин з хронічним токсичним гепатитом: медіани активностей АЛТ та АСТ в сироватці крові становили відповідно 21,4 та 22,8 мкмоль/хв·л, а P₅-P₉₅ – 20,3-24,2 та 21,1-23,9 мкмоль/хв·л. (табл. 3.5).

Таблиця 3.5.

Активності АЛТ та АСТ в сироватці крові щурів з мікроімплантами верхньої щелепи за експериментального токсичного гепатиту і на тлі фармакотерапії (M±m, n=7)

Групи тварин		АЛТ, мкмоль/хв·л	АСТ, мкмоль/хв·л
1	Контрольна група	17,2±0,19	19,1±0,26
2	Хронічний токсичний гепатит	29,1±0,37*	26,3±0,29*
3	Хронічний токсичний гепатит + УДХК	21,5±0,65*#	22,1±0,41*#
4	Хронічний токсичний гепатит + УДХК + Остеогенон	21,9±0,59*#	22,6±0,44*#

Примітки:

- * - p<0,05 відносно контрольної групи;
- # - p<0,05 відносно нелікованих тварин з хронічним токсичним гепатитом.

Результати дослідження активності ГГТП в сироватці крові наведені на рис. 3.5. Виявилось, що в контрольній групі тварин активність ГГТП змінюється в межах від 0,437 до 0,782 мккат/л (P₅-P₉₅), а медіана дорівнює 0,600 мккат/л.

Хронічний токсичний гепатит спричиняє розвиток холестазу доказом чого є статистично достовірне зростання активності ГГТП в сироватці крові –

середній показник активності ГГТП в 2,1 рази ($p < 0,05$) перевищує значення в контрольній групі: медіана становить 1,25 мккат/л, а P_5 - P_{95} – 0,99-1,51 мккат/л.

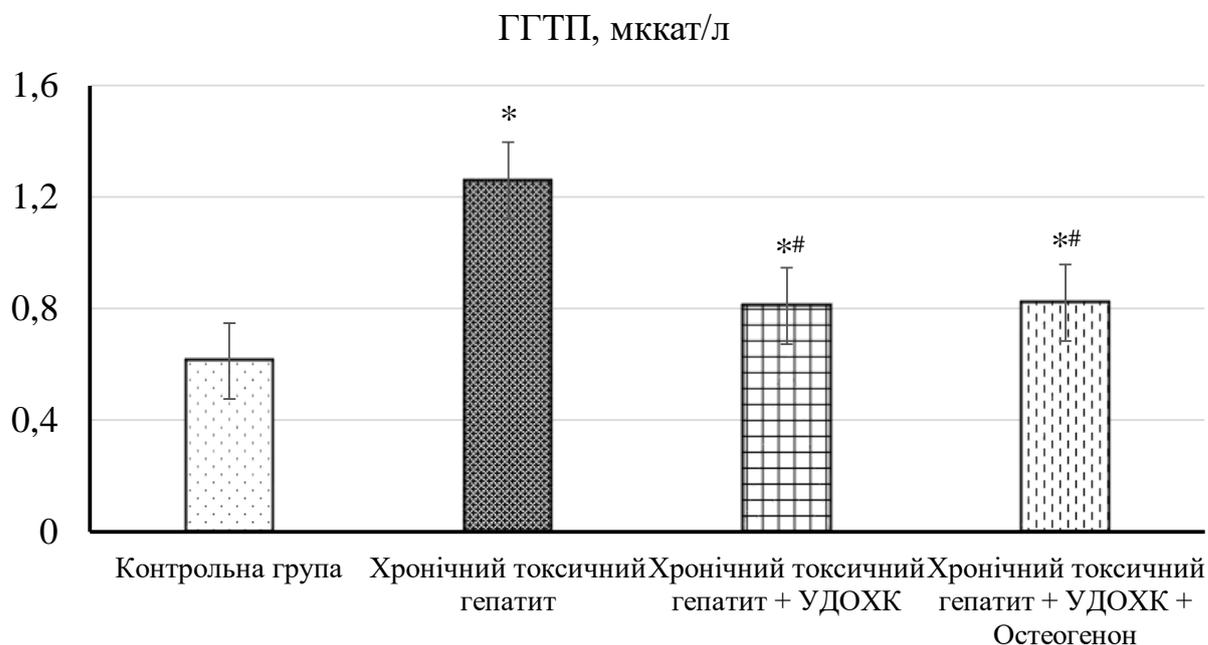


Рис. 3.5. Активність ГГТП в сироватці крові щурів з мікроімплантами верхньої щелепи за експериментального токсичного гепатиту і на тлі фармакотерапії ($M \pm m$, $n=7$).

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ відносно контрольної групи;
2. # - $p < 0,05$ відносно нелікованих тварин з хронічним токсичним гепатитом.

Застосування УДХК та її комбінації з «остеогеноном» приблизно в однаковій мірі зменшує виразність холестазу у щурів з хронічним токсичним гепатитом. Так, в групі «Хронічний токсичний гепатит + УДОХК» середній показник активності ГГТП в сироватці крові вірогідно менший на 35,8% ($p < 0,05$) порівняно з нелікованими тваринами: медіана становить 0,805 мккат/л, а P_5 - P_{95} – 0,613-0,980 мккат/л. За умов фармакотерапії «УДОХК + Osteogenon» середній показник активності ГГТП в сироватці крові вірогідно менший на 34,8% ($p < 0,05$) порівняно з нелікованими тваринами та достовірно не

відрізняється від групи щурів, лікованих монотерапією: медіана становить 0,838 мккат/л, а P_5 - P_{95} – 0,624-1,027 мккат/л.

Результати дослідження вмісту загального білірубину в сироватці крові наведені на рис. 3.6. Показано, що в групі контролю рівень загального білірубину коливається в діапазоні від 8,61 до 11,3 мкмоль/л (P_5 - P_{95}), а медіана дорівнює 10,4 мкмоль/л.

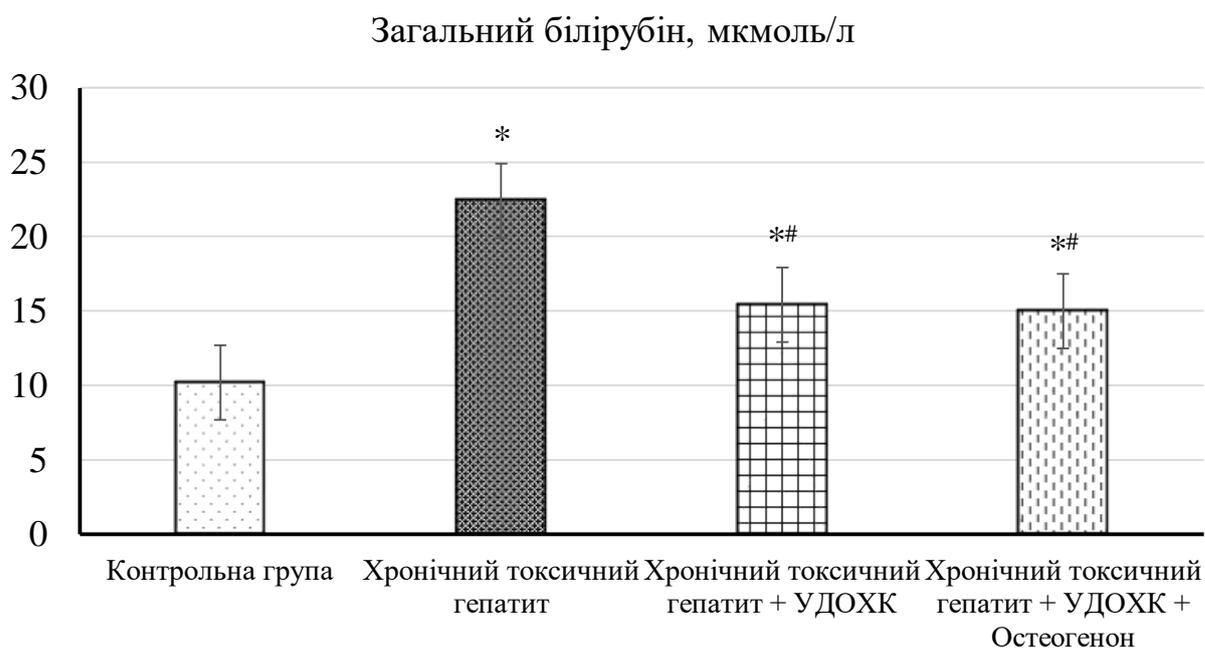


Рис. 3.6. Рівень загального білірубину в сироватці крові щурів з мікроімплантами верхньої щелепи за експериментального токсичного гепатиту і на тлі фармакотерапії ($M \pm m$, $n=7$).

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ відносно контрольної групи;
2. # - $p < 0,05$ відносно нелікованих тварин з хронічним токсичним гепатитом.

Моделювання хронічного токсичного гепатиту викликає розвиток гіпербілірубінемії про що свідчить статистично достовірне зростання сироваткового рівня загального білірубину – середній показник в 2,2 рази

($p < 0,05$) перевищує значення контрольної групи тварин: медіана становить 22,1 мкмоль/л, а P_5 - P_{95} – 21,5-23,5 мкмоль/л.

Застосована фармакотерапія супроводжується зменшенням виразності гіпербілірубінемії і вірогідно не залежить від обраного виду лікування. В групі щурів «Хронічний токсичний гепатит + УДХК» середній показник рівня загального білірубину в сироватці крові статистично достовірно менший на 31,2% ($p < 0,05$) порівняно з нелікованими тваринами: медіана становить 15,1 мкмоль/л, а P_5 - P_{95} – 14,4-16,8 мкмоль/л. У тварин, які одночасно отримували УДОХК та остеогенон, середній показник вмісту загального білірубину в сироватці крові достовірно менший на 33,0% ($p < 0,05$) порівняно з нелікованими тваринами, але вірогідно не відрізняється від тварин, лікованих лише УДОХК: медіана становить 14,9 мкмоль/л, а P_5 - P_{95} – 13,7-16,2 мкмоль/л.

Результати дослідження сироваткового вмісту жовчних кислот наведені на рис. 3.3. Виявилось, що в контрольній групі тварин сумарний вміст жовчних кислот перебуває в межах від 2,66 до 3,54 мкмоль/л (P_5 - P_{95}), а медіана дорівнює 2,98 мкмоль/л.

За хронічного токсичного гепатиту відмічається розвиток холемії, що підтверджується статистично достовірним зростанням загального рівня жовчних кислот сироватці крові – їх середній показник на 42,6% ($p < 0,05$) перевищує значення в контрольній групі: медіана становить 4,48 мкмоль/л, а P_5 - P_{95} – 3,66-4,67 мкмоль/л.

Фармакотерапія УДОХК та її комбінацією з «остеогеноном» співставляються за здатністю зменшувати виразність холемічного синдрому за хронічного токсичного гепатиту. Так, в групі тварин, які отримували монотерапію УДХК, середній показник загального рівня жовчних кислот в сироватці крові вірогідно менший на 17,4% ($p < 0,05$) порівняно з нелікованими тваринами: медіана становить 3,52 мкмоль/л, а P_5 - P_{95} – 2,95-4,16 мкмоль/л. У тварин, яким одночасно вводили УДОХК та «остеогенон», середній показник загального рівня жовчних кислот в сироватці крові вірогідно менший на 16,4% ($p < 0,05$) порівняно з нелікованими тваринами та статистично достовірно не

відрізняється від групи з монотерапією: медіана становить 3,48 мкмоль/л, а P_{5-} P_{95} – 2,92-4,31 мкмоль/л.



Рис. 3.7. Вміст жовчних кислот в сироватці крові щурів з мікроімплантами верхньої щелепи за експериментального токсичного гепатиту і на тлі фармакотерапії ($M \pm m$, $n=7$).

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ відносно контрольної групи;
2. # - $p < 0,05$ відносно нелікованих тварин з хронічним токсичним гепатитом.

Проведені дослідження засвідчують, що експериментальний токсичний гепатит у щурів супроводжується розвитком помірного цитолізу гепатоцитів та виразним синдромом холестазу, який асоціюється з появою гіпербілірубінемії та холемії. Використання УДХК та її комбінації з «остеогеноном» виявляє протекторну дію щодо гепатобіліарної системи за хронічного токсичного гепатиту, причому не залежить від обраної схеми лікування. Нами показано, що застосована фармакотерапія здатна зменшувати виразність цитолізу гепатоцитів, холестазу, гіпербілірубінемії та холемії за експериментального ураження гепатобіліарної системи.

3.5.2. Біохімічні маркери метаболізму кісткової тканини у щурів з мікроімплантами верхньої щелепи за експериментального токсичного гепатиту і на тлі фармакотерапії.

Результати дослідження активностей ферментів ЛФ, КФ та індексу мінералізації в слині наведені в табл. 3.2. Показано, що у щурів контрольної групи активності ферментів ЛФ та КФ перебувають в інтервалах 118-129 та 13,5-15,6 Од/л (P_5 - P_{95}), а медіани становлять – 125 та 14,5 Од/л. За цих умов індекс мінералізації (ЛФ/КФ) змінюється в діапазоні від 8,18 до 8,86, а його медіана становить 8,53.

За хронічного токсичного гепатиту відмічається порушення функціонування остеобластів та остеокластів, що супроводжується вірогідним зниженням індексу мінералізації. В групі тварин «Хронічний токсичний гепатит» зменшується активність остеобластів доказом чого є статистично достовірне зниження в слині активності ЛФ на 26,8% ($p < 0,05$) порівняно зі значенням контрольної групи тварин. Поряд з цим відмічається індукція остеокластів про що свідчить вірогідне зростання активності КФ в слині на 37,7% ($p < 0,05$) відносно показника щурів групи контролю. Також реєструється вірогідне зменшення індексу мінералізації, адже середній показник ЛФ/КФ в слині достовірно менший на 46,8% ніж у контрольної групи щурів.

Використання УДХК зменшує дисбаланс в системі остеобласти-остеокласти доказом чого є вірогідне зростання активності ЛФ слини на 15,0% ($p < 0,05$), зменшення активності КФ слини на 12,9% ($p < 0,05$) та збільшення індексу мінералізації слини на 32,3% ($p < 0,05$) порівняно з показниками у тварин, які не отримували лікування.

Включення у фармакотерапію «остеогенону» виявляє значно більш потужний коригуючий вплив на процеси мінералізації за хронічного токсичного гепатиту. В групі тварин «Хронічний токсичний гепатит + УДХК + Остеогенон» середній показник активності ЛФ слини вірогідно більший на 15,0% ($p < 0,05$), КФ слини менший на 11,3% ($p < 0,05$), а індекс мінералізації

слини більший на 29,3% ($p < 0,05$) порівняно з показниками у тварин, які отримували монотерапію УДХК (табл. 3.6).

Таблиця 3.6.

Активності ЛФ і КФ та їх співвідношення в слині щурів з мікроімплантами верхньої щелепи за експериментального токсичного гепатиту і на тлі фармакотерапії ($M \pm m$, $n=7$)

Групи тварин		ЛФ, Од/л	КФ, Од/л	ЛФ/КФ
1	Контрольна група	124±1,69	14,6±0,32	8,50±0,10
2	Хронічний токсичний гепатит	90,8±1,19*	20,1±0,41*	4,53±0,10*
3	Хронічний токсичний гепатит + УДХК	104±1,58*#	17,5±0,47*#	5,99±0,21*#
4	Хронічний токсичний гепатит + УДХК + Остеогенон	120±1,57#&	15,5±0,42#&	7,75±0,14*#&

Примітки:

- * - $p < 0,05$ відносно контрольної групи;
- # - $p < 0,05$ відносно нелікованих тварин з хронічним токсичним гепатитом;
- & - $p < 0,05$ відносно тварин з хронічним токсичним гепатитом, лікованих УДОХК.

Результати дослідження рівня кальцію в слині наведені на рис. 3.8. Виявилось, що в контрольній групі тварин вміст кальцію в слині змінюється в межах від 1,99 до 2,17 ммоль/л (P_5 - P_{95}), а медіана дорівнює 2,07 ммоль/л.

Хронічний токсичний гепатит викликає руйнування неорганічного матриксу кісткової тканини, що супроводжується вірогідним зростанням рівня

кальцію в слині – його середній показник на 27,4% ($p < 0,05$) перевищує значення в контрольній групі: медіана становить 2,66 ммоль/л, а P_5 - P_{95} – 2,48-2,80 ммоль/л.

Фармакотерапія УДХК чинить стабілізуючий вплив на неорганічний матрикс кісткової тканини і викликає зниження рівня кальцію – середній показник вмісту кальцію в слині вірогідно менший на 12,8% ($p < 0,05$) порівняно з нелікованими тваринами: медіана становить 2,40 ммоль/л, а P_5 - P_{95} – 2,03-2,58 ммоль/л.

Комбінована терапія виявляє більш виразний нормалізуючий вплив на обмін кальцію порівняно з монотерапією УДОХК. В групі тварин «Хронічний токсичний гепатит + УДХК + Остеогенон» середній показник вмісту кальцію в слині на 11,7% ($p < 0,05$) менший ніж у тварин, які отримували монотерапію, та статистично достовірно не відрізняється від відповідного показника контрольної групи тварин: медіана становить 2,05 ммоль/л, а P_5 - P_{95} – 1,85-2,21 ммоль/л.

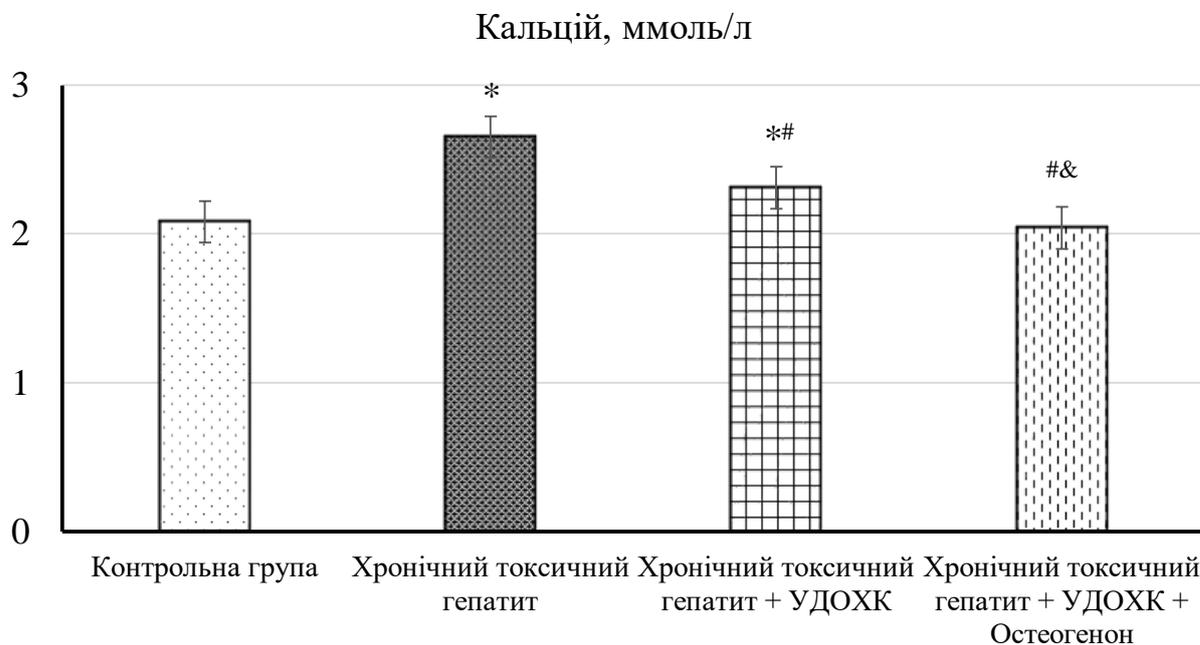


Рис. 3.8. Рівень кальцію в слині щурів з мікроімплантами верхньої щелепи за експериментального токсичного гепатиту і на тлі фармакотерапії ($M \pm m$, $n=7$).

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ відносно контрольної групи;
2. # - $p < 0,05$ відносно нелікованих тварин з хронічним токсичним гепатитом;
3. & - $p < 0,05$ відносно тварин з хронічним токсичним гепатитом, лікованих УДОХК.

Результати дослідження вмісту вільного гідроксипроліну в слині наведені на рис. 3.9. З'ясувалось, що в контрольній групі тварин рівень вільного гідроксипроліну слині знаходиться в діапазоні 7,86 до 8,72 мкмоль/л (P_5 - P_{95}), а медіана дорівнює 8,11 мкмоль/л.

За експериментального токсичного гепатиту відмічається посилення розпаду колагену кісткової тканини, що супроводжується зростанням рівня вільного гідроксипроліну в слині – його середній показник на 37,5% ($p < 0,05$) перевищує значення в контрольній групі: медіана становить 11,6 мкмоль/л, а P_5 - P_{95} – 10,7-12,0 мкмоль/л.

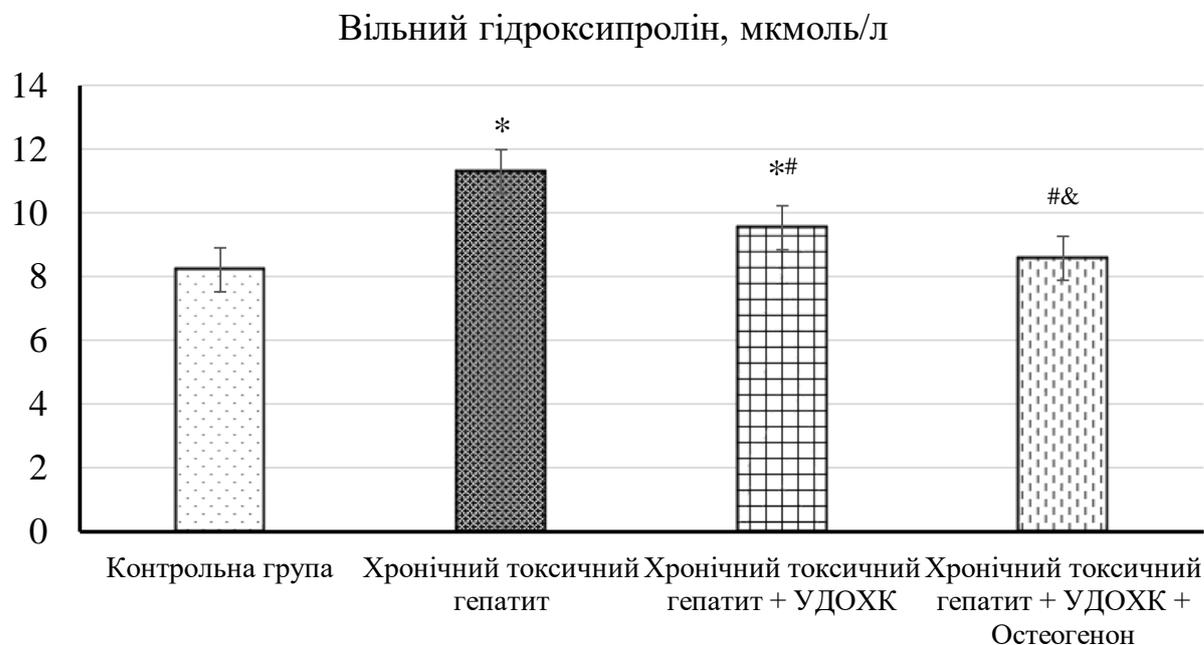


Рис. 3.9. Рівень вільного гідроксипроліну в слині щурів з мікроімплантами верхньої щелепи за експериментального токсичного гепатиту і на тлі фармакотерапії ($M \pm m$, $n=7$).

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ відносно контрольної групи;
2. # - $p < 0,05$ відносно нелікованих тварин з хронічним токсичним гепатитом;
3. & - $p < 0,05$ відносно тварин з хронічним токсичним гепатитом, лікованих УДХК.

Застосування УДХК зменшує руйнування органічного матриксу кісткової тканини і супроводжується зниженням рівня вільного гідроксипроліну - середній показник вмісту вільного гідроксипроліну в слині вірогідно менший на 15,6% ($p < 0,05$) порівняно з нелікованими тваринами: медіана становить 9,21 мкмоль/л, а P_5 - P_{95} – 8,91-10,3 мкмоль/л.

Використання УДХК в комбінації з остеогеноном характеризується більш виразним нормалізуючим впливом на катаболізм колагену порівняно з монотерапією. В групі тварин «Хронічний токсичний гепатит + УДХК + Остеогенон» середній показник вмісту вільного гідроксипроліну в слині на 10,1% ($p < 0,05$) менший ніж у тварин, які отримували монотерапію, та статистично достовірно не відрізняється від показника контрольної групи тварин: медіана становить 8,78 мкмоль/л, а P_5 - P_{95} – 8,07-9,12 мкмоль/л.

Результати дослідження вмісту прозапального цитокіну ІЛ-1 β в слині наведені на рис. 3.10. Показано, що в групі контролю рівень ІЛ-1 β коливається в діапазоні від 5,92 до 6,89 пг/мл (P_5 - P_{95}), а медіана дорівнює 6,47 пг/мл.

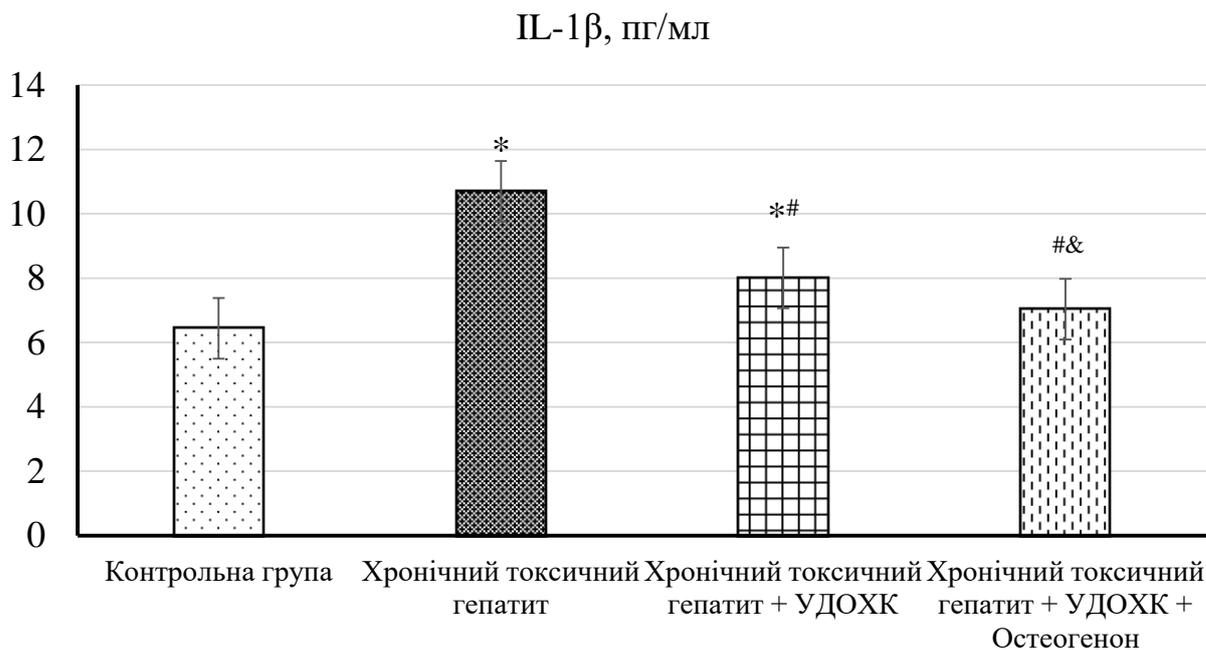


Рис. 3.10. Рівень IL-1 β в слині щурів з мікроімплантами верхньої щелепи за експериментального токсичного гепатиту і на тлі фармакотерапії (M \pm m, n=7).

Примітки:

1. * - p<0,05 відносно контрольної групи;
2. # - p<0,05 відносно нелікованих тварин з хронічним токсичним гепатитом;
3. & - p<0,05 відносно тварин з хронічним токсичним гепатитом, лікованих УДХК.

Моделювання хронічного токсичного гепатиту викликає індукцію запальної реакції про що свідчить статистично достовірне зростання рівня IL-1 β в слині – середній показник на 66,7% (p<0,05) перевищує значення контрольної групи тварин: медіана становить 10,6 пг/мл, а P₅-P₉₅ перебуває у діапазоні 9,34-12,1 пг/мл.

Застосована фармакотерапія з різною ефективністю впливала на активність запального процесу. Так, в групі щурів «Хронічний токсичний гепатит + УДОХК» середній показник рівня ІЛ-1 β в слині статистично достовірно менший на 25,4% ($p < 0,05$) порівняно з нелікованими тваринами: медіана становить 8,29 пг/мл, а P_5 - P_{95} – 7,20-8,63 пг/мл. Натомість, використання комбінованої терапії виявляло більш виразний протизапальний ефект, порівняно з монотерапією. У групі тварин «Хронічний токсичний гепатит + УДОХК + Остеогенон» середній показник вмісту ІЛ-1 β в слині достовірно менший на 12,2% ($p < 0,05$) порівняно з тваринами, лікованими лише УДОХК, але вірогідно не відрізняється від контрольної групи: медіана становить 6,84 пг/мл, а P_5 - P_{95} – 6,31-8,06 пг/мл.

Результати проведеного кореляційного аналізу між параметрами гепатобіліарних порушень та змінами метаболізму кісткової тканини наведені в табл. 3.7. Отримані дані надають вагомі докази причетності порушень функції печінки та жовчовидільних шляхів до розладів процесів мінералізації кісткової тканини у щурів з експериментальним хронічним токсичним гепатитом, а також до певної міри пояснюють коригуючий вплив УДОХК.

Встановлено, що за хронічного токсичного гепатиту і на тлі фармакотерапії, біохімічні маркери, які характеризують стан метаболізму кісткової тканин, вірогідно не корелюють з сироватковою активністю АСТ, мають статистично достовірні середньої сили зв'язки з активністю АЛТ (маркер цитолізу плазматичної мембрани гепатоцитів) та ГГТП в сироватці крові і найбільш тісно (сильний зв'язок) та вірогідно корелюють з сироватковими рівнями загального білірубину та жовчних кислот.

Кореляції між маркерами гепатобіліарних порушень та розладів метаболізму кісткової тканини за експериментального токсичного гепатиту і на тлі фармакотерапії

Показники	АЛТ, мкмоль/хв·л	АСТ, мкмоль/хв·л	ГГТП, мккат/л	Загальний білірубін, мкмоль/л	Жовчні кислоти, мкмоль/л
	Коефіцієнти кореляції Спірмана (r_s)				
ЛФ, Од/л	-0,55*	-0,38	-0,62*	-0,70*	-0,75*
КФ, Од/л	+0,49*	+0,32	+0,68*	+0,72*	+0,78*
ЛФ/КФ	-0,57*	-0,25	-0,70*	-0,77*	-0,84*
Кальцій, ммоль/л	+0,50*	+0,22	+0,60*	+0,65*	+0,70*
Вільний гідро- ксіпролін, мкмоль/л	+0,47*	+0,27	+0,62*	+0,65*	+0,68*
ІЛ-1 β , пг/мл	+0,60*	+0,34	+0,58*	+0,69*	+0,77*

Примітка: * - статистична достовірність ($p < 0,05$) коефіцієнту кореляції Спірмана (при $|r_s| \geq 0,44$).

Отримані результати засвідчують, що за експериментального хронічного гепатиту нестабільність імплантів обумовлена зменшенням активності остеобластів, індукцією остеокластів, зниженням індексу мінералізації, деградацією неорганічного та органічного матриксу кістки та розвиток запальної реакції, що найбільш тісно асоціюється зі збільшенням рівня загального білірубину та жовчних кислот в сироватці крові.

Застосована фармакотерапія з різною ефективністю впливала на стабільність імплантів на тлі хронічного токсичного гепатиту. Помірну остеотропну активністю виявляла УДХК (зменшувались ознаки порушення мінералізації кістки, деградації неорганічного матриксу, розпаду колагену та запальної реакції), тоді як її комбінація з остеогеноном показала найбільш виразний нормалізуючий вплив на розлади метаболізму кісткової тканини – біохімічні параметри стану кісткової тканини вірогідно не відрізнялись від контролю.

Проведені дослідження патогенетично обґрунтовують необхідність та доцільність застосування УДХК та «остеогенону» для підвищення стабільності зубних імплантів за патології гепатобіліарної системи.

Висновки до розділу 3.

1. Показник ED₅₀ ефективної дози остеогенону склав при пероральному введенні 180 мг/кг у тварин з патологією печінки, що доказано за допомогою програми «Calculation of ED50 using probit analysis» на базі Excel і при аналізі графічного методу визначення середньо ефективної дози.

2. При патології печінки погіршується мікроциркуляторний кровоток та приживлення мікроімплантів на 49,03%.

3. Хронічний токсичний гепатит спричиняє розлади метаболізму кісткової тканини – в слині зменшується активність ЛФ (на 26,8%, $p < 0,05$, відносно контролю), зростає активність КФ (на 37,7%, $p < 0,05$, відносно контролю), зменшується індекс мінералізації (на 46,8%, $p < 0,05$), збільшується рівень кальцію та вільного гідроксипроліну (на 27,4-37,5%, $p < 0,05$), зростає активність запального процесу (рівень IL-1 β перевищує контроль на 66,7%, $p < 0,05$), що тісно корелює зі збільшенням рівня загального білірубіну та жовчних кислот в сироватці крові ($|r_s| = 0,65-0,84$).

4. Використання урсодезоксихолевої кислоти та, особливо, її комбінації з «остеогеноном» коригує зміни метаболізму в кістковій тканині, що асоціюється з посиленням стабільності імплантів за експериментального враження печінки.

Так, поєднане застосування урсодезоксихолевої кислоти та остеогенону за хронічного токсичного гепатиту спричиняє вірогідне зменшення вмісту ІЛ-1 β , кальцію, вільного гідроксипроліну на 22,7-34,5% ($p < 0,05$), а також зростання активності ЛФ та індексу мінералізації в слині на 32,2-71,1% ($p < 0,05$) порівняно з нелікованими тваринами.

Основні положення розділу представлені в публікаціях: [38, 45].

РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ ТА ОСТЕОІНТЕГРАЦІЇ ДЕНТАЛЬНИХ ІМПЛАНТАТІВ

Патологія гепатобіліарної системи супроводжується такими захворюваннями, як – стоматит, пародонтит, пародонтоз, глосит, гіпосалівація, гіперестезія емалі та дентину та ін. [11, 12, 21, 22, 24, 26]. Відомо також, що у патогенезі захворювань органів ротової порожнини мають певне значення системні соматичні патології макроорганізму, які приводять до порушення стоматологічного гомеостазу і структурних уражень зубо-щелепної системи. Значний вплив на стан м'яких тканин та кісткової системи обличчя та шиї відіграє патологія гепатобіліарної системи. Взаємозв'язок між стоматологічною патологією та захворюваннями гепатобіліарної системи обумовлений порушенням бар'єрної та регуляторної функції біоценозу печінки, що часто пов'язано з порушенням мінералізації щелепових кісток [12].

4.1. Вплив патології гепатобіліарної системи на місцеві прояви загоєння ділянки зубної імплантації.

В процесі роботи було проведено обстежено та оцінка ефективності дентальної імплантації у 39 хворих. Усім хворим було встановлено внутрішньокісткові зубні імпланти. Всього було встановлено 92 зубних імплантів. В один квадрант бокового відділу щелеп встановлено було не більше 1-2 імплантів. Вік пацієнтів коливався в межах 19-57 років. Досліджувані пацієнти були поділені на 3 групи: контрольна, порівняльна, основна (табл. 4.1).

**Розподіл пацієнтів по групах дослідження та кількість встановлених
зубних імплантатів в залежності від статті**

Група пацієнтів	Розподіл пацієнтів та кількості імплантатів		Чоловіки		Жінки	
			Абс. число	%	Абс. число	%
Контрольна	пацієнтів	12	6	50	6	50
	імплантатів	34	18	52,9	16	47,1
Порівняльна	пацієнтів	12	6	50	6	50
	імплантатів	26	15	57,7	11	42,3
Основна	пацієнтів	15	7	46,7	8	53,3
	імплантатів	32	17	53,1	15	46,9

Перша – контрольна (12 пацієнтів) – без супутньої патології та патології гепатобіліарної системи; друга – порівняння (12 пацієнтів) включала хворих, які мали порушення гепатобіліарної системи; третя – основна (15 пацієнтів), що об'єднувала пацієнтів, які мали порушення гепатобіліарної системи та отримували додатково медикаментозний гепатопротекторний та остеопротекторний супровід. Чоловіки та жінки склали майже рівну кількість по групах. Усім хворим проведені клінічні дослідження прояву місцевого статусу. Місцевий статус оцінювався у хворих за допомогою реєстрації клінічних ознак запалення, що спостерігалися в ділянці оперативного втручання на 3, 7, 10, 14 добу: біль, гіперемія, набряк. Для всіх пацієнтів прояв клінічних ознак оцінювали в балах наступним чином: 1 бал – відсутність ознаки, 2 – незначно виражена, 3 – виражена, 4 – значно виражена.

При проведенні дослідження пацієнт зазначає ту рівневу характеристику болю, яке найбільш точно відповідає його відчуттям відповідно до балів у чотири рівні. Вибрана шкала проста у використанні, адекватно відображає інтенсивність болю у пацієнта і може бути використана для контролю за ефективністю медикаментозного супроводу та травматичності оперативного

втручання. Дана вербальна рангова шкала добре зіставляється та інтегрується з іншими шкалами виміру інтенсивності болю.

Визначення болю оцінювався наступним чином: 1 бал – біль в ділянці зубної імплантації відсутній, 2 бали – біль в ділянці зубної імплантації помірно виражений (на рівні розрізу по вершині альвеолярного паростка), 3 бали – біль в ділянці зубної імплантації виражений (на рівні альвеолярного паростку), 4 бали – біль в ділянці зубної імплантації значно виражений (на рівні щелепи) .

Прояв гіперемії оцінювався наступним чином: 1 бал – гіперемія в ділянці зубної імплантації відсутня, 2 бали – гіперемія в ділянці зубної імплантації помірно виражена (вершини альвеолярного паростку), 3 бали – гіперемія в ділянці зубної імплантації виражена (в межах вершини альвеолярного паростка та з язикової та вестибулярної сторони на рівні операції), 4 бали – гіперемія в ділянці зубної імплантації значно виражена (в межах вершини альвеолярного паростка, на рівні язикової та вестибулярної сторони на рівні операції з поширенням на ділянку поряд розташованих зубів та перехідну згортку).

При визначенні набряку брали до уваги його наступну характеристику: 1 бал – набряк в ділянці зубної імплантації відсутній, 2 бали – набряк в ділянці зубної імплантації помірно виражений (на рівні вершини альвеолярного паростка), 3 бали – набряк в ділянці зубної імплантації виражений (в межах альвеолярного паростка на рівні операції), 4 бали – набряк в ділянці зубної імплантації значно виражений (в ділянці альвеолярного паростка на рівні відсутніх зубів та переходить на поряд розташовані зуби та м'які тканини).

Пацієнти першої та другої групи отримували однакове медикаментозне лікування. Стандартне лікування у пацієнтів в післяопераційному періоді включало: цефадокс 200 мг 2 рази в день, німесіл 100мг/2 мг по 1 саше 3 рази на день, аскорутін по 1 таблетці 3 рази в день, лоратадін по 1 таб. 1 раз в день. Стандартне лікування пацієнти в післяопераційному періоді приймали 5-7 діб. Пацієнти другої – основної групи, які мали патологію гепатобіліарної системи, котрим було проведено операцію по встановленню зубних імплантатів, отримували стандартну схему лікування та медикаментозний супровод

запропонованого нами урсохол і остеогенон. Гепатопротектор – урсохол 250 мг – по 1 капсулі 3 рази на добу та остеопротектор – остеогенон по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 1 місяця (за 2 тижні до проведення операції, та 2 тижні після операції).

Роблячи аналіз отриманих показників клінічного прояву болі, гіперемії, набряку помітна їх більш позитивна динаміка у групи пацієнтів без патології гепатобіліарної системи, а також слід відмітити їх синхронність.

У хворих контрольної групи в ранньому післяопераційному періоді при зубній імплантації клінічні місцеві прояви болю на третій день займали місце наближене до вираженого рівня, а у хворих групи порівняння в післяопераційному періоді при зубній імплантації клінічні місцеві прояви болю на третій день займали вже рівень проявів посередній між вираженим та значно вираженим рівнем (табл. 4.2). Отримані дані достовірно свідчать про негативний вплив патології гепатобіліарної системи на місцевий прояв болю в ділянці зубної імплантації починаючи вже з третього дня ($p \leq 0,05$). При цьому у хворих основної групи, до складу якої окрім стандартного лікування входили урсохол та остеогенон рівень прояву болю займав наближений до середніх показників між незначно вираженого рівня та вираженого прояву ознаки. На сьомий день, у хворих контрольної групи, місцеві ознаки болю – займають рівень посередній між вираженим та незначно вираженим рівнем. В групі порівняння клінічні місцеві прояви болю на сьомий день займають місце наближене до виражених проявів показників ($p \leq 0,05$). При патології гепатобіліарної системи у пацієнтів основної групи при використанні урохолу та остеогенону прояв болю наближався до посереднього рівня між вираженим та незначно вираженим проявом ознаки. На десятій день дослідження, у хворих контрольної групи, місцеві ознаки болю вже займали проміжне місце між незначно вираженими та відсутніми, а у пацієнтів групи порівняння – наближені до посереднього рівня прояву показників між вираженими та незначно вираженими ознаками прояву болі. У хворих основної групи, при патології гепатобіліарної системи та використанні «урохолу» для

гепатопротекторної дії та «остеогенону» з метою остеопротекторної дії, прояв болю наближався до серединного прояву між незначно вираженими ознаками прояву та відсутнім проявом ознаки ($p \leq 0,05$). На чотирнадцятий день дослідження, у хворих контрольної та основної групи, прояв болю був наближений до відсутнього, а у групи порівняння – рівень болю займав рівень незначно виражених ознак прояву ($p \leq 0,05$) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2.

**Клінічні прояви болю у пацієнтів після зубної імплантації
(в балах, $M \pm m$)**

Групи дослідження	Дні дослідження			
	3-й день	7-й день	10-й день	14-й день
Контрольна (n=12)	3,08 \pm 0,16	2,5 \pm 0,13	1,5 \pm 0,13	1,25 \pm 0,11
Порівняльна (n=12)	3,5 \pm 0,13*	3,08 \pm 0,16*	2,5 \pm 0,16*	2,03 \pm 0,18*
Основна (n=15)	3,13 \pm 0,19**	2,5 \pm 0,13**	1,47 \pm 0,13**	1,13 \pm 0,08**

Примітка:

* - достовірно по відношенню до хворих контрольної групи без патології гепатобіліарної системи ($p \leq 0,05$).

** - достовірно по відношенню до хворих групи порівняння з патологією гепатобіліарної системи на фоні стандартного лікування ($p \leq 0,05$).

В цілому на 7 день в контрольній та основній групі хворих після зубної імплантації реєструвалися прояви болю у 50% випадків мали прояв вираженого болю, а у пацієнтів групи порівняння – у 88% випадків, а вже на 14 день – в контрольній групі хворих після зубної імплантації прояв болю зменшився до 23,2% випадків, а у пацієнтів групи порівняння до 50% випадків. У пацієнтів основної групи кількість хворих з проявом болю зменшився достовірно до 13,3%. Така динаміка проявів місцевих ознак запалення свідчить про більш

позитивне одужання пацієнтів у котрих немає патології гепатобіліарної системи та позитивну достовірну динаміку на прояв болю у пацієнтів із запропонованим гепатопротекторним та остеопротекторним медикаментозним супровідом ($p \leq 0,05$).

З отриманих даних також помітно, що позитивна динаміка зменшення болі на третій день у хворих контрольної групи після проведення зубної імплантації подібна тій, що прослідковується на сьомий день у пацієнтів групи порівняння, а на сьомий день у хворих контрольної групи подібна тій, що прослідковується лише на десятий день у пацієнтів групи порівняння, а на десятий день у пацієнтів контрольної групи подібна тій, що наявна на чотирнадцятий день у пацієнтів групи порівняння. Отримана динаміка прояву болю є свідченням негативного впливу патології гепатобіліарної системи, на умови загоєння післяопераційної рани у хворих, котрим проводили зубну імплантацію. Показники болю в пацієнтів основної групи наближуються до показників контрольної групи, що є достовірною ознакою позитивного впливу на клінічний перебіг загоєння.

Проводячи аналіз клінічного місцевого показника місцевого прояву гіперемії в ділянці оперативного втручання з приводу постановки зубного внутрішньокісткового імпланту виявлено, що на третій день вони займають рівень, аналогічний болю та наближений до вираженого прояву ознаки, у пацієнтів контрольної групи ($p \leq 0,05$). У пацієнтів групи порівняння гіперемія на третій день відповідала посередньому рівню, що знаходився між значно вираженим та вираженим, що також дублювало показники болю в другій групі дослідження пацієнтів після зубної імплантації ($p \leq 0,05$). У хворих основної групи, до складу якої окрім стандартного лікування входили урсохол та остеогенон рівень прояву гіперемії займав наближений до серединних показників між незначно вираженого рівня та вираженого прояву ознаки, наближуючись до показника контрольної групи. Пацієнти контрольної групи на сьомий день після перенесеної зубної імплантації мають показники, які займають місце посереднє між вираженими та незначно вираженими, на

десятий день – місце на рівні незначно виражених проявів, а на чотирнадцятий день – показники наближені до відсутніх ($p \leq 0,05$) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3.

**Клінічні прояви гіперемії у пацієнтів після зубної імплантації
(в балах, $M \pm m$)**

Групи дослідження	Дні дослідження			
	3-й день	7-й день	10-й день	14-й день
Контрольна (n=12)	3,08±0,15	2,42±0,13	1,67±0,12	1,25±0,11
Порівняльна (n=12)	3,58±0,16	3,0±0,18*	2,45±0,18*	2,0±0,18*
Основна (n=15)	3,2±0,17**	2,47±0,13**	1,47±0,16**	1,07±0,07**

Примітка:

* - достовірно по відношенню до хворих контрольної групи без патології гепатобіліарної системи ($p \leq 0,05$).

** - достовірно по відношенню до хворих групи порівняння з патологією гепатобіліарної системи на фоні стандартного лікування ($p \leq 0,05$).

У хворих порівняльної групи, клінічні місцеві прояви гіперемії, мали менш позитивну динаміку у порівнянні з показниками контрольної групи, що свідчить про негативний вплив патології гепатобіліарної системи на клінічні прояви місцевих ознак запалення у вигляді гіперемії. Так у них на сьомий день після перенесеної зубної імплантації зареєстровані показники, які займають місце вираженого прояву ознаки, на десятий день – місце на посередньому рівні між незначно виражених проявів та виражених ознак, а на чотирнадцятий день – показники рівня незначно вираженого прояву ($p \leq 0,05$) (табл. 4.3).

У хворих основної групи, клінічні місцеві прояви гіперемії, мали достовірно більш позитивну динаміку у порівнянні з показниками групи порівняння, що свідчить про позитивний вплив запропонованої гепатопротекторної та остеотропної корекції патології гепатобіліарної системи на клінічні прояви гіперемії та перебіг загоєння в ранньому післяопераційному

періоді. Так у них на сьомий день після перенесеної зубної імплантації зареєстровані показники, які займають місце посереднє між вираженим проявом ознаки та незначно вираженим, на десятий день – місце на посередньому рівні між незначно виражених проявів та відсутньою ознакою, а на чотирнадцятий день – показники рівня відсутньої ознаки ($p \leq 0,05$) (табл. 4.3).

В цілому на сьомий день в контрольній групі хворих після зубної імплантації реєструвалися прояви гіперемії у 41,7% випадків, а у пацієнтів порівняльної групи – у 75% випадків та у пацієнтів основної групи – 20%, а вже на 14 день – в контрольній групі хворих після зубної імплантації прояв гіперемії зменшився до 25% випадків, а у пацієнтів групи порівняння до 50% випадків та у пацієнтів основної групи – до 13,3%. Така динаміка проявів гіперемії в ділянці зубної імплантації свідчить про швидше одужання пацієнтів, у котрих немає патології гепатобіліарної системи та позитивний вплив на одужання у пацієнтів котрі мали запропонований медикаментозний супровід.

Отримані дані вказують, що рівень прояву гіперемії на третій день у хворих контрольної групи подібна тій, що проявляється лише на сьомий день у пацієнтів порівняльної групи, а на сьомий день у хворих контрольної групи подібна тій, що прослідковується на десятий день у пацієнтів порівняльної групи, а на десятий день у хворих контрольної групи достовірно нижча за ту, що прослідковується лише на чотирнадцятий день у пацієнтів групи порівняння, що є достовірним підтвердженням негативного впливу патології гепатобіліарної системи на клінічні прояви гіперемії при загоєнні післяопераційної рани після зубної імплантації. Приймаючи гепатопротекторну та остеотропну підготовку та супровід показники гіперемії вирівнюються з показниками контрольної групи пацієнтів.

Клінічні показники місцевого прояву набряку в ділянці оперативного втручання при зубній імплантації показали, що на третій день набряк займає рівень прояву, так само як і рівень прояву болі та гіперемії, в межах вираженого прояву ознаки, а у хворих порівняльної групи знаходяться між вираженим та значно вираженим проявом клінічної ознаки, а у хворих основної групи

наближається до рівня вираженого прояву ознаки ($p \leq 0,05$). У оперованих пацієнтів контрольної та основної груп, на сьомий день спостереження, прояв набряку займає посередній рівень між вираженим та незначно вираженим проявом, а у пацієнтів групи порівняння – наближений до вираженого прояву ознаки. На десятий день у пацієнтів контрольної та основної групи рівень прояву набряку займає рівень посередній між незначно вираженим та відсутнім, тобто у половини пацієнтів був незначно виражений набряк, а у пацієнтів порівняльної групи займає місце між вираженим та незначно вираженим рівнем прояву ознаки ($p \leq 0,05$). Та вже на чотирнадцятий день у пацієнтів контрольної групи рівень прояву набряку наближається до відсутності ознаки, а у пацієнтів дослідної групи все ще знаходиться на рівні незначно вираженої ознаки і найкраще результати зареєстровані в пацієнтів основної групи, де показник набряку був найменший ($p \leq 0,05$) (табл. 4.4).

Таблиця 4.4.

**Клінічні прояви набряку у пацієнтів після зубної імплантації
(в балах, $M \pm m$)**

Групи тварин	Дні дослідження			
	3-й день	7-й день	10-й день	14-й день
Контрольна (n=12)	3,17 \pm 0,14	2,42 \pm 0,13	1,67 \pm 0,16	1,33 \pm 0,16
Порівняльна (n=12)	3,58 \pm 0,16	3,08 \pm 0,16*	2,5 \pm 0,16*	2,08 \pm 0,16*
Основна (n=15)	3,2 \pm 0,17**	2,53 \pm 0,13**	1,53 \pm 0,13**	1,13 \pm 0,09**

Примітка:

* - достовірно по відношенню до хворих контрольної групи без патології гепатобіліарної системи ($p \leq 0,05$).

** - достовірно по відношенню до хворих групи порівняння з патологією гепатобіліарної системи на фоні стандартного лікування ($p \leq 0,05$).

З наведеного можна відмітити, що позитивна динаміка зменшення набряку у хворих контрольної групи після зубної імплантації, на третій день, подібна тій, що прослідковується лише на сьомий день у пацієнтів групи порівняння, а на сьомий день у хворих контрольної групи подібна тій, що прослідковується лише на десятій день у пацієнтів порівняльної групи, а на десятій день у пацієнтів контрольної групи навіть менші прояви набряку ніж у пацієнтів порівняльної групи на чотирнадцятий день, що є ще раз підтвердженням достовірно негативного впливу патології гепатобіліарної системи на умови загоєння післяопераційної рани при зубній імплантації. При використанні медикаментозного супроводу показники набряку в ділянці альвеолярного паростка на рівні вживлення зубного імплантату достовірно краще ніж у групі порівняння та значно кращі ніж у контрольній групі.

В цілому на 7 день в першій (контрольній) групі хворих після зубної імплантації реєструвалися прояви набряку у 50% випадків, а у пацієнтів другої групи порівняння – у 75% випадків, основної – 26,7%, а вже на 14 день – в першій групі хворих після зубної імплантації прояв набряку зменшився до 25% випадків, а у пацієнтів порівняльної групи до 41,7% випадків, основної – 20%. Така динаміка прояву набряку в ділянці оперативного втручання при зубній імплантації свідчить про більш позитивну динаміку одужання пацієнтів, у котрих немає патології гепатобіліарної системи та у групі хворих основній, які отримували запропонований медикаментозний супровід.

Враховуючи особливості клінічного післяопераційного загоєння рани при зубній імплантації можна зробити наступні висновки:

- на клінічні місцеві прояви післяопераційного перебігу загоєння післяопераційної рани при дентальній імплантації впливає стан функціонування печінки;

- захворювання гепатобіліарної системи негативно впливають на клінічний перебіг загоєння післяопераційної рани при зубній імплантації та подовжують термін їх заживлення;

- гепатопротекторний та остеопротекторний супровід при зубній імплантації покращують умови для загоєння післяопераційних ран при патології гепатобіліарної системи;

- при діагностуванні патології гепатобіліарної системи доцільно використовувати гепатопротекторну та остеопротекторну корекцію.

4.2. Дослідження стабільності дентальних імплантатів при патології гепатобіліарної системи.

В результаті проведеного обстеження було отримано наступні результати. В контрольній групі дослідження, коефіцієнти стабільності зубних імплантатів (КСЗІ), на основі частотно-резонансного дослідження (ЧРД) одразу після встановлення дентальних імплантатів інтраопераційно були отримані показники, які відповідали рівню $73,42 \pm 3,79$ бали, а вже через 6 місяців даний показник коефіцієнта стабільності збільшився та фіксувався на рівні $75,58 \pm 3,51$ бали (табл. 4.5).

Таблиця 4.5.

Показники частотно-резонансного дослідження коефіцієнта стабільності зубного імплантату у пацієнтів груп дослідження (в балах, $M \pm m$)

Групи дослідження	Терміни дослідження	
	При постановці зубного імплантату	6 місяців
Контрольна (n=12)	$73,42 \pm 3,79$	$75,58 \pm 3,51$
Порівняльна (n=12)	$42,41 \pm 2,04^*$	$44,83 \pm 2,41^*$
Основна (n=15)	$50,6 \pm 2,34^{**}$	$71,6 \pm 2,41^{**}$

Примітка:

* - достовірно по відношенню до хворих контрольної групи ($p \leq 0,05$).

** - достовірно по відношенню до хворих групи порівняння з патологією гепатобіліарної системи на фоні стандартного лікування ($p \leq 0,05$).

Дані показники, які вище 70 балів, можна трактувати, як нормальні при проведенні дентальної імплантації у пацієнтів з здоровою кістковою тканиною. Звертає увагу те, що показник одразу після встановлення зубних імплантатів менший, ніж показник через 6 місяців після встановлення зубного імплантату. Це пояснює перш за все про благоприємними умовами остеоінтеграції зубного імплантату. Відомо, що саме показники через 6 місяців після встановлення дентальних імплантатів, тобто безпосередньо перед зубним протезуванням на імплантатах мають основне значення, для прогнозування успішності зубної імплантації. Під час оперативного втручання у щелепі під час створення імплантаційного ложа відбувається запуск регенераційних остеоіндуктивних процесів, які заключаються в остеоінтеграції зубного імплантату. І саме при цьому важливу роль відіграє соматико-функціональна сталість організму та можливість його до процесів відновлення. Одна з провідних ролей при цьому належить ролі мінеральної щільності кісткової системи щелеп та структурно-метаболічним процесам, що відбуваються в організмі [13]. Мінеральна щільність щелеп, являється маркером ефективності функціонування всіх органів та систем організму. Саме тому процеси остеоінтеграції зубних імплантатів, залежать від функціональності кісткової системи, що контролюється дослідженням коефіцієнта стабільності дентальних імплантатів. В пацієнтів групи порівняння, у яких було виявлено хронічну патологію гепатобіліарної системи нами в процесі обстеження та лікування отримано наступні результати. Одразу після встановлення дентальних імплантатів коефіцієнт стабільності був на рівні $42,41 \pm 2,04$ бали, а вже через 6 місяців після встановлення зубних імплантатів – $44,83 \pm 2,41$ бали (табл. 4.4). Погіршення стабільності імплантатів вірогідно пов'язано з розвитком остеопенії та порушення всмоктування кальцію в дистальних відділах тонкого кишечника, що притаманна більшості захворювань печінки.

В пацієнтів основної групи порівняння, у яких було виявлено хронічну патологію гепатобіліарної системи, але до стандартного лікування було включено гепатопротекторний (урсохол) та остеопротекторний (остеогенон)

медикаментозний супровід, нами в процесі обстеження та лікування отримано результати достовірно краще ніж у пацієнтів групи порівняння ($p \leq 0,05$). Одразу після встановлення дентальних імплантатів коефіцієнт стабільності був на рівні $50,6 \pm 2,34$ бали, а вже через 6 місяців після встановлення зубних імплантатів – $71,6 \pm 2,41$ бали (табл. 4.4). Покращення показників коефіцієнта стабільності імплантатів пов'язано перш за все з нормалізацією функції гепатобіліарної системи за рахунок урсохолу та остеоіндуктивної дії остеогенону.

Таким чином, нами було виявлено явища остеопенії та остеопорозу у пацієнтів 2 та 3 груп дослідження (порівняльної то основної). При цьому отримані показники коефіцієнтів стабільності, показують достовірну різницю в коефіцієнтах стабільності зубних імплантатів у пацієнтів різних груп дослідження ($p \leq 0,05$).

Враховуючи показники частотно-резонансного дослідження коефіцієнта стабільності зубного імплантату у пацієнтів груп дослідження можна зробити наступні висновки:

- патології гепато-біліарної системи негативно впливає на коефіцієнт стабільності зубного імплантату;
- гепатопротекторний та остеопротекторний супровід при зубній імплантації покращують показники коефіцієнта стабільності дентального імплантату;
- використання урсохолу та остеогенону в комплексній терапії при дентальній імплантації дозволить зменшити кількість ускладнень та збільшити остеointegraцію дентальних імплантатів у пацієнтів на фоні патології гепато-біліарної системи.

4.3. Оцінювання тканинної мікроциркуляції з використанням оптико-електронного комплексу.

При дослідженні тканинної мікроциркуляції в ділянці відсутнього зуба були отримані наступні показники. В групі пацієнтів які не мали патологію

гепатобіліарної системи та було встановлені зубні імплантати графологічна шкала мала наступний вигляд (рис. 4.1).

На рисунках 4.1 наведено приклад фотоплетизмограми пацієнта контрольної групи, яким було встановлено зубний імплантат на усіх етапах дослідження.

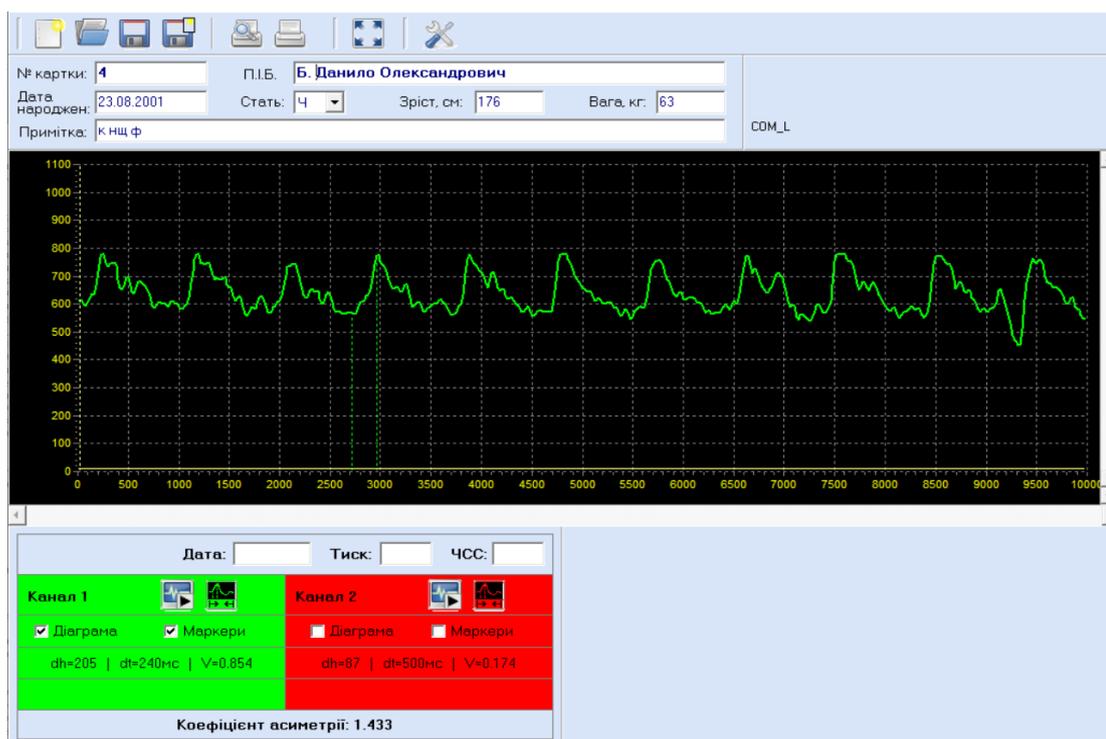


Рис. 4.1. Приклад аналізу рівня тканинної мікроциркуляції у пацієнтів контрольної групи.

На рисунках 4.2 наведено приклад фотоплетизмограми пацієнта порівняльної групи, які мають патологію гепатобіліарної системи за два тижні до призначення медикаментозного супроводу та встановлення дентальних імплантатів у пацієнтів порівняльної та основної групи. Слід зауважити що аналогічний вигляд має крива такий на всіх етапах дослідження у пацієнтів порівняльної групи.

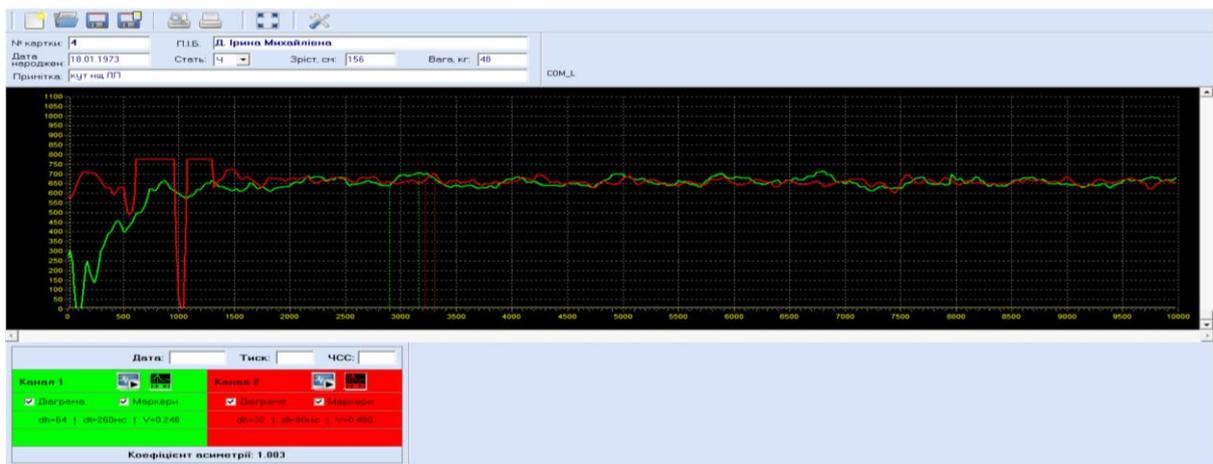


Рис. 4.2. Приклад аналізу рівня тканинної мікроциркуляції пацієнта перед медикаментозним супроводом у пацієнтів порівняльної та основної групи.

На рисунках 4.3 наведено приклад фотоплетизмограми пацієнта основної групи, які мають патологію гепатобіліарної системи вже через два тижні після призначення медикаментозного супроводу перед встановленням дентальних імплантатів. Слід зауважити, що аналізуючи криву, відбувається покращення кровообігу у пацієнтів основної групи, що свідчить про позитивний вплив на кровопостачання при використанні запропонованої методики супроводу.



Рис. 4.3. Приклад аналізу рівня тканинної мікроциркуляції пацієнта основної групи через 2 тижні після призначення медикаментозного супроводу.

На рисунках 4.4 наведено приклад фотоплетизмограми пацієнта основної групи, які мають патологію гепатобіліарної системи вже через два тижні після встановленням дентальних імплантатів. Слід зауважити, що аналізуючи криву, відбувається покращення кровообігу у пацієнтів основної групи і майже наближення її вигляду до контрольної групи.

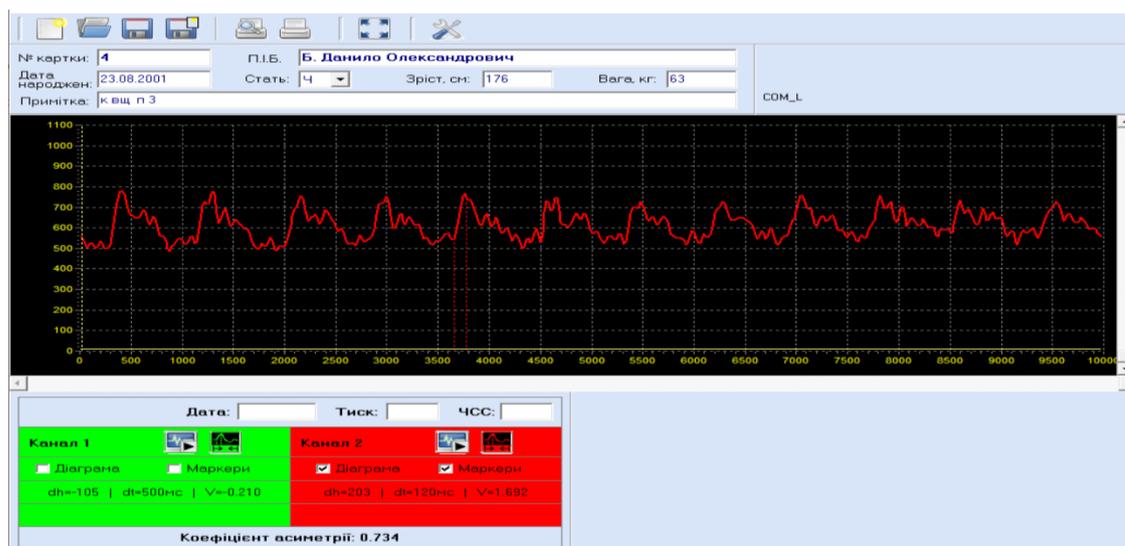


Рис. 4.4. Приклад аналізу рівня тканинної мікроциркуляції пацієнта основної групи через 1 місяць після призначення медикаментозного супроводу.

Середнє значення посилення тканинної мікроциркуляції по групі після проведення лікувальних процедур підвищилося в 3,06 рази, що показує ефективність лікувальних заходів. По відношенню до контрольної групи рівень тканинної мікроциркуляції дорівнює 0,7, що демонструє позитивний хід проведених процедур (рис. 4.5).



Рис. 4.5. Оцінювання рівня тканинної мікроциркуляції в трьох групах дослідження.

1 – контрольна група; 2 – порівняльна група в процесі лікування та основна група до лікування; 3 основна група – після лікування через місяць.

Використання фотоплетизмографічного методу для оцінювання тканинної мікроциркуляції для вивчення процесів, дозволяє оцінювати кровопостачання тканин біля імплантаційної ділянки що дозволить покращити приживлення зубних імплантів у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки. Фотоплетизмографічний метод є ефективним, неінвазивним та доступним інструментом для кількісної оцінки тканинної мікроциркуляції у щелепно-лицьовій області, що дозволяє об'єктивно визначати стан кровопостачання в періімплантних тканинах.

У пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки відзначається зниження показників мікроциркуляції (амплітуди пульсової хвилі, перфузійного індексу) у порівнянні з пацієнтами без супутньої патології, що зумовлено системними мікросудинними порушеннями, гіпоксією тканин та змінами у метаболізмі. Застосування фотоплетизмографії дозволяє виявити ранні ознаки порушення остеоінтеграції імплантів, пов'язані зі зниженим кровопостачанням та недостатньою реперфузією тканин у пацієнтів із гепатопатією. Динамічне спостереження за допомогою ppg показує, що поступове зростання перфузійного індексу (pi) та амплітуди сигналу протягом

перших тижнів після імплантації корелює з успішним приживленням імплантів, тоді як стабільно низькі значення є предиктором ускладнень (запалення, часткового відторгнення). Середнє значення посилення тканинної мікроциркуляції по групі після проведення лікувальних процедур підвищилося в 3,06 рази, що показує ефективність лікувальних заходів. Фотоплетизмографічний контроль може бути рекомендований як допоміжний діагностичний інструмент у клінічній практиці для прогнозування результатів імплантації у пацієнтів із соматичною патологією, зокрема хронічними ураженнями печінки.

4.4. Дослідження мінеральної щільності ділянки зубної імплантації у хворих на тлі патології гепатобіліарної системи.

При дослідженні мінеральної щільності кісткової тканини в ділянці відсутнього зуба були отримані наступні показники. В контрольній групі дослідження пацієнтів, що проводилося за два тижні до встановлення зубних імплантатів мінеральна щільність кісткової тканини була на рівні $873,8 \pm 47,1$ HU, за три місяці залишалася на рівні $858,1 \pm 49,7$ HU та за шість місяців – $868,6 \pm 44,3$ HU (табл. 4.5).

Таблиця 4.5.

Показники мінеральної щільності кісткової тканини у ділянці відсутнього зуба пацієнтів (HU, $M \pm m$)

Групи дослідження	Терміни дослідження		
	За два тижні до встановлення зубних імплантатів	3 місяці	6 місяців
Контрольна (n=12)	$873,8 \pm 47,1$	$858,1 \pm 49,7$	$868,6 \pm 44,3$
Порівняльна (n=12)	$478,5 \pm 48,9^*$	$467,6 \pm 44,1^*$	$460,4 \pm 44,4^*$
Основна (n=15)	$484,7 \pm 49,04^*$	$614,1 \pm 44,2^{**}$	$735,2 \pm 38,5^{**}$

Примітка:

* - достовірно по відношенню до показників пацієнтів контрольної групи ($p \leq 0,05$).

** - достовірно по відношенню до хворих групи порівняння з патологією гепатобіліарної системи на фоні стандартного лікування ($p \leq 0,05$).

В групі порівняння, показники мінеральної щільності кісткової тканини вже була значно нижча та відповідала рівню – $478,5 \pm 48,9$ HU, за три місяці залишалася на рівні $467,6 \pm 44,1$ HU та за шість місяців – $460,4 \pm 44,4$ HU. Дані показники достовірно свідчать про негативний вплив патології гепатобіліарної системи на мінеральну щільність щелеп.

При використанні гепатопротекторного та остеопротекторного медикаментозного супроводу у пацієнтів основної групи, показники мінеральної щільності кісткової тканини вже були достовірно кращі та мали наближення в динаміці до показників контрольної групи через 3 та 6 місяців. Ці показники були наступні: за два тижні до встановлення зубних імплантатів відповідали рівню – $484,7 \pm 49,04$ HU, за три місяці збільшилися до рівня $614,1 \pm 44,2$ HU та за шість місяців – до $735,2 \pm 38,5$ HU. Дані показники достовірно свідчать про негативний вплив патології гепатобіліарної системи на мінеральну щільність щелеп та позитивний вплив використання урсохолу та остеогенону у пацієнтів даної групи.

В цілому мінеральна щільність кістки, що виміряна умовними одиницями Хаунсфілда (HU), була меншою у пацієнтів, які мали захворювання гепатобіліарної системи, а також мали тенденцію до збільшення у пацієнтів, що отримували медикаментозний супровід. Також необхідно відмітити, що динаміка щільності кістки в процесі остеоінтеграції зубних імплантатів на протязі 6 місяців достовірно не міняється у пацієнтів контрольної та групи порівняння, а також збільшується в пацієнтів основної групи, що може свідчити про індіферентність та безпечність зубних імплантатів до кісткової тканини щелеп. Це стосується пацієнтів усіх груп дослідження.

При захворюваннях гепатобіліарної системи, відбувається порушення метаболізму кісткової тканини, що проявляється в дисбалансі співвідношення руйнування і формування зв'язаного механізму навколо зубного імплантату, що призводить до виникнення ускладнень та дезінтеграції зубного імплантату. Показники коефіцієнта стабільності зубного імплантату у поєднанні з показниками мінеральної щільності щелепових кісток дозволяють оцінити стан кісткової тканини та прогнозувати остеоінтеграцію зубних імплантатів.

Зазначені показники свідчать про те, що щелепна кістка має здатність до остеоінтеграції при її травмуванні під час дентальної імплантації, але при різних станах організму по-різному. Підтвердженням різного рівня остеоінтеграції є різна кількість ускладнень у різних групах хворих при зубній імплантації.

На основі отриманих показників мінеральної щільності, яку вимірювали в умовних одиницях Хаусфілда, можна зазначити, що показники мінеральної щільності ділянки відсутнього зуба (зона зубної імплантації) достовірно гірші в групі пацієнтів які мають патологію гепатобіліарної системи, у порівнянні з групою контролю.

4.5. Дослідження ускладнень при проведенні операції зубна імплантація у пацієнтів з частковою адентією.

При проведенні спостереження за післяопераційним періодом у пацієнтів, котрим проводили дентальну імплантацію, було виявлено досить високий рівень приживлення дентальних імплантатів. Були зареєстровані випадки нагноєння післяопераційної рани, переімплантиту, дезінтеграції дентальних імплантатів (табл. 4.6).

Таблиця 4.6.

Кількість ускладнень у пацієнтів котрим проводили дентальну імплантацію на фоні патології гепатобіліарної системи та за умови медикаментозного супроводу

Група пацієнтів	Кількість		Розходження країв рани		Нагноєння післяопераційної рани		Пере-імплантит		Дезінтеграція зубних імплантатів		Всього	
			Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Контрольна	пацієнтів	12	1	8,3	1	8,3	-	-			2	16,7
	імплантатів	34	1	2,9	1	2,9	-	-			2	5,9
Порівняльна	пацієнтів	12	1	8,3	1	8,3	1	8,3	1	8,3	4	33,3
	імплантатів	26	2	7,7	1	3,9	1	3,9	1	3,9	5	19,2
Основна	пацієнтів	15	1	6,7	1	6,7	1	6,7			3	20
	імплантатів	32	1	3,1	1	3,1	1	3,1			3	9,4

Примітка:

* - достовірно по відношенню до хворих контрольної групи ($p \leq 0,05$).

** - достовірно по відношенню до хворих групи порівняння з патологією гепатобіліарної системи на фоні стандартного лікування ($p \leq 0,05$).

Отримані результати свідчать, що успішні зубні імплантації у пацієнтів без патології соматичного стану знаходяться в межах 16,7%. Із них було зареєстровано у 8,3% розходження країв рани та у 8% було діагностовано нагноєння післяопераційної рани. У пацієнтів групи порівняння ускладнення було зареєстровані у 33,3% пацієнтів. Із них у 8,3% зустрічалися розходження

країв рани, нагноєння післяопераційної рани, переїмпантит та дезінтеграція зубних імплантатів. Патологія гепатобіліарної системи негативно впливає на інтеграцію дентальних імплантатів та виникнення ускладнень погіршуючи. Кількість пацієнтів у яких реєструвалися ускладнення було в 2 рази більше, та кількість ускладнень, в залежності від встановлених імплантатів збільшується у спостережених другої групи в 3,4 рази. У оперованих основної групи кількість пацієнтів у яких реєструвалися ускладнення зменшився у 1,67 рази та наближався до показників контрольної групи, при цьому зменшувалась кількість ускладнень та реєструвалося в 2,1 рази менше в залежності від кількості встановлених зубних імплантатів. Отримані показники ускладнень основної групи показують достовірно позитивний вплив медикаментозного супроводу з використанням гепатопротекторних та остеопротекторних препаратів на приживлення та остеоінтеграцію дентальних імплантатів у хворих на тлі патології гепатобіліарної системи.

Підсумовуючи викладене можна зробити наступні висновки:

1. Патологія гепатобіліарної системи негативно впливає на клінічний перебіг загоєння післяопераційної рани при зубній імплантації, подовжуючи на 3-4 дні та збільшуючи кількість ускладнень: кількість пацієнтів, у яких реєструвалися ускладнення було в 2 рази більше, та кількість ускладнень, в залежності від встановлених імплантатів збільшується у спостережених другої групи в 3,4 рази.
2. Патологія печінки негативно впливає на стабільність зубних імплантатів, зменшуючи її в 1,7 рази (з 70,41+2,97 до 42,56+3,53 бали).
3. Гепатобіліарна система має значний вплив на органи та тканини порожнини роту, що призводить до появи ускладнень та потреби застосування гепатопротекторів та остеопротекторів, що допоможе зменшити кількість ускладнень та збільшити функціонування дентальних імплантатів.

Основні положення розділу представлені в публікаціях: [39, 40, 41, 42, 43, 46].

РОЗДІЛ 5

БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ПАЦІЄНТІВ ПРИ ДЕНТАЛЬНІЙ ІМПЛАНТАЦІЇ НА ТЛІ ПАТОЛОГІЇ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ

5.1. Оцінка біохімічних показників ротової рідини у пацієнтів з патологією гепатобіліарної системи на тлі встановлення дентальних імплантатів та медичного супроводу у динаміці спостереження.

У біохімічних дослідженнях приймали участь 39 пацієнтів віком 19-57 років, яким встановили дентальні імплантати. Пацієнти були поділені на 3 групи наступним чином: контрольну групу склали 12 осіб соматично здорові, яким були встановлені дентальні імплантати та отримували стандартну схему медикаментозна підтримка, групу порівняння – склали 12 осіб, яким на тлі патології гепатобіліарної системи були встановлені дентальні імплантати і призначена відома схема лікування, основну групу – склали 15 осіб з патологією гепатобіліарної системи, яким за 14 днів до встановлення імплантатів призначали препарати – урсохол та остеогенон та продовжували їх приймати 14 днів після встановлення імплантатів на тлі застосування стандартної схеми лікування.

Біохімічний аналіз ротової рідини проводили в усіх групах у динаміці спостереження – за 14 днів до встановлення дентальних імплантатів (початковий стан), та через 14 і 30 днів після встановлення дентальних імплантатів на тлі медикаментозного лікування.

У таблиці 5.1 представлені результати визначення активності еластази у ротовій рідині пацієнтів у динаміці медикаментозного супроводу, яким були встановлені дентальні імплантати. Еластаза належить до групи серинових лізосомальних протеїназ, є протеолітичним ферментом нейтрофільного походження. Еластаза приймає участь в процесі деградації матриксних білків: колагену, еластину, ламініну, фібронектину, протеогліканів, а також розщеплює багаторозчинні протеїни - імуноглобуліни, фактори коагуляції, компоненти

комплемента та багатопротеазні інгібітори. Головним джерелом еластази у ротовій порожнині – є сегментоядерні нейтрофіли, підвищення її активності свідчить про інтенсифікацію запальних процесів.

Таблиця 5.1.

Активність еластази у ротовій рідині пацієнтів на тлі проведення дентальної імплантації на етапах лікування, мк-кат/л, ($M \pm m$)

Терміни дослідження Групи	Активність еластази, мк-кат/л		
	вихідний стан	через 14 днів після встановлення імплантатів	через 30 днів після встановлення імплантатів
Контрольна група, n =12	0,309 ± 0,021	0,334 ± 0,028 p ₁ >0,4	0,316 ± 0,025 p ₁ >0,8
Група порівняння, n =12	0,742 ± 0,053 p<0,001	0,600 ± 0,038 p<0,001 p ₁ <0,05	0,535 ± 0,035 p<0,001 p ₁ <0,002
Основна група, n =15	0,683 ± 0,048 p<0,001 p ₂ >0,4	0,507 ± 0,041 p<0,001 p ₁ <0,01 p ₂ >0,1	0,335 ± 0,021 p>0,4 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітка:

p – показник вірогідності відмінностей з показником контрольної групи;
p₁ – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника; p₂ – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

Проведені біохімічні дослідження виявили суттєві відмінності активності еластази у ротовій рідині осіб з встановленими імплантатами та патологією гепатобіліарної системи у порівнянні із даними пацієнтів контрольної групи без соматичної патології. Так, активність еластази була підвищеною у обох групах: у групі порівняння на 140% (p<0,001), а у основній на 121% (p<0,001) відносно даних контрольної групи. Отже, отримані дані аналізу ротової рідини свідчать

про розвиток системного запалення в ротовій порожнині осіб за умов хронічної гепатобіліарної патології.

Необхідно відзначити, що у осіб контрольної групи (без соматичної патології) на тлі встановлення імплантатів у динаміці стандартного медикаментозного лікування (через 14 та 30 діб) активність еластази не мала вірогідних відмінностей від показників початкового стану ($p_1 > 0,4$ – $p_1 > 0,8$).

У пацієнтів з патологією гепатобіліарної системи яким були встановлені дентальні імплантати (група порівняння) на тлі застосування стандартної схеми лікування активність досліджуваного маркера через 14 днів після проведеної операції була зниженою на 19,1% ($p_1 < 0,05$), через 30 діб на 27,8% ($p_1 < 0,002$) відносно даних вихідного стану. При міжгруповому порівнянні з даними контрольної групи активність маркера запалення була вищою через 14 днів на 79,6% ($p < 0,001$) та 30 днів на 69,3% ($p < 0,001$), що свідчить про необхідність включення до стандартної схеми медикаментозного супроводу препаратів гепатопротекторної дії.

Варто звернути увагу, що позитивні зміни фіксували у основній групі пацієнтів на тлі встановлення імплантатів та додаткового застосування до стандартної схеми лікування гепатопротектора – урсохолу та остеопротектора – остеогенону. Активність еластази у ранньому післяопераційному періоді – через 14 днів мала вірогідне зниження відносно вихідного терміну на 25,7% ($p_1 < 0,01$), по відношенню до групи порівняння була зниженою на 15,5% ($p_2 > 0,1$). У віддаленому післяопераційному періоді спостереження цей маркер був нижчим за дані вихідного стану на 50,9% ($p_1 < 0,001$), відносно показників групи порівняння на 37,3% ($p_2 < 0,001$) і сягав даних контрольної групи ($p > 0,4$), що свідчить про відсутність запального процесу у порожнині рота. Зміни активності еластази у ротовій рідині пацієнтів основної групи свідчать про ефективність призначення препарату гепатопротекторної дії урсохолу до стандартної медикаментозної схеми лікування осіб з гепатобіліарною патологією.

У нашій роботі ми оцінювали зміни стану місцевої неспецифічної реактивності ротової порожнини за визначенням активності уреаз (маркера мікробного обсіменіння порожнини рота), активності лізоциму (маркера неспецифічного імунітету), а також відношення відносних активностей уреаз до лізоциму, розрахунок яких дозволяє виявити дисбіотичні зміни, які розвиваються в ротовій порожнині за умов хронічної гепатобіліарної патології на тлі встановлення дентальних імплантатів. Результати аналізу узагальнені у таблицях 5.2–5.4.

Лізоцим – (мукополісахарид), який активно ліквідує елементи мембрани грампозитивних мікроорганізмів у результаті перетворення нерозчинних полісахаридів клітинної стінки на – розчинні мукопептиди, грамнегативних бактерій – (руйнування муреїну клітинної стінки), вірусів й грибів.

При біохімічному аналізі визначення активності лізоциму в ротовій рідині осіб з хронічною гепатобіліарною патологією у вихідному стані (групи порівняння та основної) виявили, що активність даного ферменту суттєво нижча у порівнянні з даними осіб групи контролю на 43,4% ($p < 0,001$) та 49,8% ($p < 0,001$) відповідно, що свідчить про суттєве зниження рівня неспецифічного імунітету порожнини рота (табл. 5.2).

Через 14 днів після встановлення дентальних імплантатів у осіб групи порівняння з патологією гепатобіліарної системи, що приймали стандартне медикаментозне лікування за протоколом активність лізоциму мала підвищення тільки на 4,4% ($p_1 > 0,7$) і була вірогідно зниженою відносно контрольної групи (без патології гепатобіліарної системи) на 35,7% ($p < 0,001$).

Водночас у основній групі пацієнтів за умов гепатобіліарної патології, яким встановили дентальні імплантати на тлі додаткового застосування до стандартного лікування гепатопротектора – урсохолу та остеопротектора – остеогенону рівень лізоциму був вірогідно збільшений на 37,1% ($p_1 < 0,02$), щодо показників початкового стану. При міжгруповому порівнянні із показниками групи порівняння де пацієнтам призначали тільки стандартний

медикаментозний супровід лікування активність лізоциму підвищилась тільки на 17,3% ($p_2 > 0,1$).

Таблиця 5.2.

Активність лізоциму в ротовій рідині пацієнтів після проведення дентальної імплантації на етапах лікування, од/л, ($M \pm m$)

Терміни дослідження Групи	Активність лізоциму, од/л		
	вихідний стан	через 14 днів після встановлення імплантатів	через 30 днів після встановлення імплантатів
Контрольна група, n = 12	142,7 ± 12,7	130,2 ± 10,3 $p_1 > 0,5$	138,9 ± 11,7 $p_1 > 0,8$
Група порівняння, n = 12	80,7 ± 6,7 $p < 0,001$	83,7 ± 5,8 $p < 0,001$ $p_1 > 0,7$	90,3 ± 7,2 $p < 0,001$ $p_1 > 0,4$
Основна група, n = 15	71,6 ± 5,2 $p < 0,001$ $p_2 > 0,3$	98,2 ± 6,9 $p < 0,02$ $p_1 < 0,02$ $p_2 > 0,1$	120,7 ± 8,5 $p > 0,25$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$

Примітка:

p – показник вірогідності відмінностей з показником контрольної групи;
 p_1 – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника;
 p_2 – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

Надалі, через 30 днів після встановлення імплантатів у пацієнтів групи порівняння на тлі гепатобіліарної патології та застосування загальноприйнятого стандартного лікування активність лізоциму була підвищеною лише на 11,9% ($p_1 > 0,4$), тоді як у пацієнтів основної групи яким додатково призначали препарати: урсохол та остеогенон протягом 30 днів цей фермент мав статистично значуще збільшення на 68,5% ($p_1 < 0,001$) відносно вихідного

стану. Слід відмітити, що активність лізоциму у ротовій рідині осіб основної групи на даному етапі спостереження була достовірно підвищеною по відношенню показників групи порівняння на 33,6% ($p_2 < 0,01$) і лише на 13,1% ($p > 0,25$) не досягла даних контрольної групи (без соматичної патології).

У ротовій рідині активність уреазі може побічно відображати ступінь обсіменіння ротової порожнини умовно-патогенною мікробіотою, через те що даний фермент секретується – *Morganella morganii*, *Klebsiella oxytoca*, *Providencia stuartii*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Providencia rettgeri* та *Proteus vulgaris*.

Таблиця 5.3.

Активність уреазі у ротовій рідині пацієнтів після проведення дентальної імплантації на етапах лікування, мк-кат/л, ($M \pm m$)

Терміни Групи	Активність уреазі, мк-кат/л		
	вихідний стан	через 14 днів після встановлення імплантатів	через 30 днів після встановлення імплантатів
Контрольна група, n = 12	0,075 ± 0,004	0,089 ± 0,006 $p_1 > 0,1$	0,085 ± 0,006 $p_1 > 0,1$
Група порівняння, n = 12	0,150 ± 0,013 $p < 0,001$	0,136 ± 0,010 $p < 0,001$ $p_1 > 0,4$	0,120 ± 0,012 $p < 0,001$ $p_1 > 0,7$
Основна група, n = 15	0,138 ± 0,010 $p < 0,001$ $p_2 > 0,4$	0,107 ± 0,010 $p > 0,1$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	0,090 ± 0,007 $p > 0,3$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примітка:

p – показник вірогідності відмінностей з показником контрольної групи;
 p_1 – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника; p_2 – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

Як свідчить з наведених даних таблиці 5.3, що патологія гепатобіліарної системи приводить до значних порушень у ротовій порожнині. У осіб групи порівняння та основної групи активність маркера мікробного обміненія порожнини рота була статистично значуще збільшеною на 100,0% ($p < 0,001$) та 84,0% ($p < 0,001$) відповідно, щодо даних контрольної групи (без соматичної патології). Ці зміни свідчать про підвищення умовно-патогенної і патогенної мікрофлори на тлі зниження місцевої неспецифічної реактивності (зниження активності лізоциму) та, як наслідок до розвитку орального дисбіозу.

Призначення загальноприйнятої стандартної терапії (контрольна група) у пацієнтів з встановленими імплантатами за умов гепатобіліарної патології, через 14 днів від початку проведення операції та лікування сприяло не значному зниженню активності уреазі тільки на 9,3% ($p_1 > 0,4$), тоді як при визначенні цього маркера через 30 днів відмічаємо зниження на 20,0% ($p_1 > 0,7$) у порівнянні із даними початкового стану.

У пацієнтів основної групи, які додатково до стандартного медикаментозного супроводу застосовували гепатопротектор урсохол та остеопротектор остеогенон активність уреазі на 14 день після операції була вірогідно знижена на 22,4% ($p < 0,05$), а на віддаленому етапі через 30 діб на 31,1% ($p < 0,002$), відносно показників початкового стану і практично сягала значень контрольної групи ($p > 0,3$). Необхідно відзначити що активність уреазі у осіб основної групи у динаміці лікування була вірогідно зниженою за показники групи порівняння через 14 днів на 21,3% ($p < 0,05$), тоді як через 30 днів на 25,0% ($p < 0,001$), що свідчить про ефективність застосованої схеми лікування.

Більш виразно стан системи «антимікробний захист – бактеріальна контамінація» у ротовій порожнині відображає ступінь дисбіозу розрахований за методом А.П.Левицького [21, 22, 23, 24, 25]. Результати розрахунку ступеня дисбіозу у динаміці лікування наведені у таблиці 5.4.

Як свідчить з представлених даних ступень дисбіозу у початковому стані пацієнтів що мають хронічні захворюваннями печінки та жовчного міхура мав

достовірне підвищення, як у групі порівняння, так і у основній групі у 2,9 рази ($p < 0,001$) та 3,08 рази ($p < 0,001$) відповідно, у порівнянні з пацієнтами без соматичної патології (контрольна група). Підвищення даного індексу відповідає I ступеню дисбактеріозу (компенсована фаза), що свідчить про зниження кількості пробіотичної і збільшення кількості умовно-патогенної мікрофлори [21, 22].

Таблиця 5.4.

Ступень дисбіозу в пацієнтів після проведення дентальної імплантації на етапах лікування, ум.од, ($M \pm m$)

Групи	Терміни	Ступень дисбіозу, ум.од		
		вихідний стан	через 14 днів після встановлення імплантатів	через 30 днів після встановлення імплантатів
Контрольна група, n = 12		$0,98 \pm 0,08$	$1,1 \pm 0,1$ $p_1 > 0,4$	$1,0 \pm 0,09$ $p_1 > 0,8$
Група порівняння, n = 12		$2,90 \pm 0,18$ $p < 0,001$	$2,55 \pm 0,16$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,2$	$2,16 \pm 0,19$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,02$
Основна група, n = 15		$3,02 \pm 0,21$ $p < 0,001$ $p_2 > 0,7$	$1,70 \pm 0,15$ $p < 0,002$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,002$	$1,20 \pm 0,10$ $p > 0,25$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примітка:

p – показник вірогідності відмінностей з показником контрольної групи;
 p_1 – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника; p_2 – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

Ступень орального дисбіозу у осіб групи порівняння що були з гепатобіліарною патологією, через 14 днів після проведення операції

дентальної імплантації застосування медикаментозного супроводу призвело до не значного зниження СД на 12,0% ($p_1 > 0,2$), тоді як через 30 днів даний індекс був достовірно знижений на 25,5% ($p_1 < 0,02$).

Одночасно, у пацієнтів основної групи СД через 14 днів після встановлення імплантатів та медикаментозного супроводу мав істотне зниження на 43,7% ($p_1 < 0,001$), а більш значуще зниження через 30 днів у 2,5 рази ($p_1 < 0,001$) у порівнянні із даними початкового стану та досягаючи значень (контрольної групи $p > 0,25$).

При цьому, у пацієнтів основної групи під впливом додаткового застосування до базового лікування препаратів урсохол та остеогенон СД був вірогідно нижче за дані групи порівняння через 14 та 30 днів спостереження ($p_2 < 0,001$). Це підтверджує високу ефективність розробленої схеми лікування що призводить до нормалізації мікробіоценозу порожнини рота на тлі встановлення дентальних імплантатів за умов патології гепатобіліарної системи.

Основною функцією ротової рідини є забезпечення підтримки динамічного урівноважування процесів демінералізації та ремінералізації. Тому, у нашій роботі інформативно цінним є визначення у ротовій рідині пацієнтів на тлі проведення дентальної імплантації – концентрації кальцію, активності кислої та лужної фосфатази, які мають значну роль у фосфорно-кальцієвому обміні, забезпечуючи мінералізацію зубів та кісток.

У таблиці 5.5 узагальнені результати визначення активності лужної фосфатази у ротовій рідині пацієнтів у динаміці спостережень. Лужна фосфатаза (рН 10,5) – неспецифічна монофосфоестераза, внутрішньо-клітинний фермент, присутня у остеобластах, фібробластах, макрофагах, поліморфноядерних лейкоцитах, альвеолярній кістці, шлунково – кишковому тракті.

У результаті проведених досліджень встановлено, що у початковому стані показники активності лужної фосфатази (маркера остеобластів) у ротовій рідині пацієнтів з патологією гепатобіліарної системи були вірогідно статистично

значуще зниженими у обох групах: порівняння на 27,4% ($p < 0,01$), а основній на 23,7% ($p < 0,01$), порівняно із даними пацієнтів без соматичної патології, що свідчить про низьку мінералізацію кісткової тканини зубів.

Після встановлення дентальних імплантатів у пацієнтів групи порівняння із хронічними захворюваннями печінки та жовчного міхура активність лужної фосфатази у динаміці лікування не мала вірогідних змін, показники через 14 та 30 днів відповідали даним початкового стану ($p_1 > 0,6$ – $p_1 > 0,25$), що свідчить про необхідність включення до стандартної схеми лікування препаратів остеопротекторів.

Таблиця 5.5.

Активність лужної фосфатази у ротовій рідині пацієнтів після проведення дентальної імплантації на етапах лікування, мккат/л, ($M \pm m$)

Групи \ Терміни	Активність лужної фосфатази, мккат/л		
	вихідний стан	через 14 днів після встановлення імплантатів	через 30 днів після встановлення імплантатів
Контрольна група, n = 12	1,64 ± 0,14	1,52 ± 0,11 $p_1 > 0,5$	1,60 ± 0,13 $p_1 > 0,8$
Група порівняння, n = 12	1,19 ± 0,08 $p < 0,01$	1,15 ± 0,09 $p < 0,01$ $p_1 > 0,6$	1,20 ± 0,10 $p < 0,002$ $p_1 > 0,25$
Основна група, n = 15	1,25 ± 0,09 $p < 0,05$ $p_2 > 0,8$	1,42 ± 0,10 $p > 0,2$ $p_1 > 0,3$ $p_2 < 0,05$	1,54 ± 0,11 $p > 0,7$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,02$

Примітка:

p – показник вірогідності відмінностей з показником контрольної групи;
 p_1 – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника;
 p_2 – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

Водночас, у пацієнтів основної групи дослідження, які мали хронічну патологію гепатобіліарної системи на тлі встановлення дентальних імплантатів активність лужною фосфатази мала позитивні зміни у процесі лікування. Так, при застосуванні гепатопротектора урсохолу та остеопротектора остеогенону (протягом 30 днів) на тлі стандартної схеми лікування за протоколом через 14 днів спостереження констатували збільшення активності лужної фосфатази на 13,6% ($p_1 > 0,3$), а через 30 днів вірогідне підвищення на 23,2% ($p_1 < 0,05$) щодо даних початкового стану. При цьому, на віддаленому терміні спостереження після встановлення дентальних імплантатів та медичного супроводу (через 30 днів) активність ЛФ основної групи сягала показників контрольної групи (без соматичної патології).

Необхідно відмітити, що при міжгруповому порівнянні активності лужної фосфатази цей фермент у основній групі був вірогідно вищим за дані групи порівняння через 14 днів на 23,4% ($p_2 < 0,05$), та 30 днів на 28,3% ($p_2 < 0,02$), що свідчить про стимуляцію остеобластів під впливом препарату остеогенон, який був призначений до основного загальноприйнятого стандартного лікування.

Дослідження визначення активності іншого ферменту ротової рідини – кислої фосфатази у пацієнтів з гепатобіліарною патологією яким була проведена операція дентальної імплантації у динаміці лікування наведені у таблиці 5.6. Кисла фосфатаза (рН 4,8) відноситься до класу лізосомальних гідролаз, за рівнем її активності можна оцінювати ступінь руйнування клітинних і внутрішньоклітинних мембран. Активація кислої фосфатази є початковою реакцією запальних процесів, що запускає вироблення медіаторів, які також зумовлюють вторинну альтерацію тканин на подальших етапах запального процесу.

Показники активності кислої фосфатази у обстежуваних осіб групи порівняння та основної групи на початковому терміні дослідження були вірогідно збільшені на 50,7% ($p < 0,001$), та 42,9% ($p < 0,001$), порівняно з даними контрольної групи (без соматичної патології), що свідчить про наявність запальних процесів за умов гепатобіліарної патології.

**Активність кислої фосфатази у ротовій рідині пацієнтів після проведення
дентальної імплантації на етапах лікування, мк-кат/л, (M±m)**

Терміни Групи	Активність кислої фосфатази, мк-кат/л		
	вихідний стан	через 14 днів після встановлення імплантатів	через 30 днів після встановлення імплантатів
Контрольна група, n =12	0,396 ± 0,027	0,420±0,021 p ₁ >0,5	0,400 ± 0,025 p ₁ >0,8
Група порівняння, n =12	0,597 ± 0,022 p<0,001	0,541 ± 0,036 p<0,01 p ₁ >0,2	0,563 ± 0,032 p<0,01 p ₁ >0,2
Основна група, n =15	0,566 ± 0,024 p<0,001 p ₂ >0,4	0,480 ± 0,031 p>0,2 p ₁ <0,05 p ₂ >0,25	0,412 ± 0,021 p>0,7 p ₁ <0,02 p ₂ <0,001

Примітка:

p – показник вірогідності відмінностей з показником контрольної групи;
p₁ – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника; p₂ – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

Призначення хворим групи порівняння стандартного медикаментозного лікування приводить до незначного зменшення цього ферменту через 14 днів після встановлення дентальних імплантатів на 9,3% (p₁>0,25), через 30 днів на 5,7% (p₁>0,2), ці показники не відрізнялися статистичною значущістю між собою.

Встановлено, що показники активності КФ групи порівняння у динаміці лікування були достовірно підвищеними щодо даних групи контролю (без гепатобіліарної патології), що підтверджує необхідність застосування препаратів гепатопротекторної дії.

Одночасно додаткове призначення препарату гепатопротектора (урсохолу) та остеопротектора (остеогенону) до загальноприйнятого стандартного лікування протягом 30 днів сприяло нормалізації активності кислої фосфатази у ротовій рідині хворих основної групи. Так через 14 днів від початку лікування активність даного ферменту зменшилась на 15,2% ($p_1 < 0,05$) відносно початкового рівня. Найбільш виражені зміни спостерігали через 30 днів після лікування – активність КФ була нижчою на 27,2% ($p_1 < 0,02$) відносно значень початкового стану на 26,8% ($p_1 < 0,02$) відносно групи порівняння, а також на даному етапі сягала даних контрольних показників. Таким чином, застосована медикаментозна схема лікування до якої входив препарат гепатопротекторної дії урсохол та препарат остеопротектор остеогенон сприяла нормалізації кислої фосфатази у порожнині рота пацієнтів на тлі встановлення дентальних імплантатів за умов патології печінки та жовчного міхура.

У таблиці 5.7 представлені дані розрахунку співвідношення активності лужної фосфатази до кислої фосфатази, що є хорошим показником балансу остеогенних та остеоутворюючих процесів в кістковій тканині. Цей розрахований індекс ферментів ЛФ/КФ оцінює співвідношення процесів остеогенезу і остеолізісу.

**Індекс мінералізації у ротовій рідині пацієнтів після проведення
дентальної імплантації на етапах лікування, (M±m)**

Терміни Групи	Індекс мінералізації (ЛФ/КФ)		
	вихідний стан	через 14 днів після встановлення імплантатів	через 30 днів після встановлення імплантатів
Контрольна група, n =12	4,14 ± 0,30	3,76 ± 0,21 p ₁ >0,3	4,0 ± 0,32 p ₁ >0,7
Група порівняння, n =12	1,99 ± 0,13 p<0,001	2,12 ± 0,16 p<0,001 p ₁ >0,1	2,13 ± 0,18 p<0,001 p ₁ >0,1
Основна група, n =15	2,20 ± 0,15 p<0,001 p ₂ >0,1	2,95 ± 0,18 p<0,002 p ₁ <0,001 p ₂ <0,002	3,46 ± 0,26 p>0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітка:

p – показник вірогідності відмінностей з показником контрольної групи;
p₁ – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного показника; p₂ – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

При патології гепатобіліарної системи у пацієнтів суттєво порушуються процеси мінералізації кісткової тканини. Із даних таблиці видно, що індекс мінералізації (ІМ) був більш ніж у 2 рази (p<0,001) нижчим у пацієнтів обох груп до лікування відносно значень контрольної групи (без соматичної патології).

Проведення стандартної медикаментозної терапії за протоколом у пацієнтів групи порівняння не привело до істотних змін. На усіх етапах спостереження ІМ не відрізнявся статистичною значущістю. При цьому, поєднаний вплив гепатопротекторного препарату урсохолу та остеопротектора остеогенону сприяв вірогідному збільшенню ІМ – через 14 днів на 34,0% (p₁<0,002), а через 30 днів на 57,3% (p₁<0,001) і практично

сягав показників контрольної групи (без гепатобіліарної патології), що підтверджує ефективність розробленої нами схеми лікування.

Із наведених даних таблиці 5.8 свідчить, що у початковому стані концентрація кальцію у обох спостережуваних груп пацієнтів була нижчою на 21,8% ($p < 0,05$) – 25,4% ($p < 0,05$) відповідно, по відношенню до контрольної групи (без соматичної патології), що свідчить про недостатній рівень мінералізації в ротовій порожнині осіб що мали хронічну гепатобіліарну патологію. Ці зміни підтверджуються дослідженнями Головач І.Ю., Митник З.М. (2002 р.) у яких показано, що патологія гепатобіліарної системи супроводжується значними порушеннями мінерального обміну і системи кальцій регулюючих гормонів, що викликають застереження дисбалансу процесу ремоделювання кісткової тканини і формування остеопенічного синдрому і остеопорозу [11, 12, 26].

Таблиця 5.8.

Концентрація кальцію у ротовій рідині пацієнтів після проведення дентальної імплантації на етапах лікування, ммоль/л, ($M \pm m$)

Терміни Групи	Концентрація кальцію, ммоль/л		
	вихідний стан	через 14 днів після встановлення імплантатів	через 30 днів після встановлення імплантатів
Контрольна група, n = 12	1,10 ± 0,10	0,96 ± 0,08 $p_1 > 0,3$	1,0 ± 0,09 $p_1 > 0,7$
Група порівняння, n = 12	0,86 ± 0,05 $p < 0,05$	0,66 ± 0,04 $p < 0,002$ $p_1 < 0,001$	0,58 ± 0,03 $p < 0,001$ $p_1 < 0,002$
Основна група, n = 15	0,82 ± 0,05 $p < 0,01$ $p_2 > 0,8$	0,98 ± 0,07 $p > 0,7$ $p_1 > 0,4$ $p_2 < 0,001$	1,13 ± 0,10 $p > 0,3$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примітка:

p – показник вірогідності відмінностей з показником контрольної групи;
 p_1 – показник вірогідності відмінностей по відношенню до вихідного

показника; p_2 – показник вірогідності відмінностей між групою порівняння та основною.

Після проведення операції дентальної імплантації у пацієнтів групи порівняння що мали хронічні захворювання гепатобіліарної системи виявили зниження концентрації кальцію у ротовій рідині – через 14 днів на 23,2% ($p_1 < 0,001$), відносно початкового стану, а по відношенню до групи контролю на 31,2% ($p < 0,002$), через 30 днів рівень кальцію залишався зниженим відносно показників вихідного рівня на 32,5% ($p_1 < 0,002$), а порівнюючи з даними групи без соматичної патології (контрольна група) на 58,0% ($p < 0,001$). Виявлені нами зміни свідчать про необхідність призначення до стандартної схеми лікування пацієнтам після встановлення дентальних імплантатів за умов гепатобіліарної патології препаратів, що нормалізують порушення обміну кальцію.

Застосування у стандартній схемі лікування за протоколом гепатопротекторного препарату - УДХК та остеопротекторного препарату – осеїн-гіроксипатитного комплексу (протягом 30 діб, за 2 тижні до проведення операції дентальної імплантації та 2 тижні після встановлення імплантатів) у пацієнтів основної групи свідчить про більш позитивну динаміку зміни рівня кальцію у ротовій рідині. Так, через 14 днів після проведення операції дентальної імплантації концентрація кальцію збільшилась відносно початкового стану на 19,5% і відповідала значенням контрольної групи. Необхідно відмітити, що через 30 днів спостереження рівень кальцію був вищим за показники контрольної групи на 13,0% ($p > 0,3$), що підтверджує високу ефективність розробленого медикаментозного супроводу лікування пацієнтів з патологією гепатобіліарної системи на тлі встановлення дентальних імплантатів.

Висновок:

Результати аналізу біохімічних досліджень ротової рідини свідчать про суттєві порушення у ротовій порожнині осіб із патологією гепатобіліарної системи. У пацієнтів фіксували підвищення запальних процесів – збільшення активності еластази на 121%–140%, зниження активімікробного захисту –

активності лізоциму на 43,4%–49,8% та збільшення ступеня дисбіозу у 2,9 рази, посилення бактеріальної контамінації – збільшення активності уреазу на 84%–100%, збільшення маркера остеокластів – активності кислоти фосфатази на 50,7%–42,9%, зменшення маркера активності остеобластів – активності лужної фосфатази на 23,7%–27,4%, зменшення індекса мінералізації (ЛФ/КФ) у 2 рази.

Проведене біохімічне дослідження ротової рідини дозволяє відзначити наступне. Загальноприйнята стандартна схема лікування яка призначалася пацієнтам після операції дентальної імплантації на тлі порушення гепатобіліарної системи не дає стійкого антимікробного, протизапального та мінералізуючого ефекту, що приводить до рецидивів і скорочення періодів ремісії, та свідчить про призначення коректних диференційованих схем лікування.

Для медикаментозного супроводу пацієнтів після встановлення дентальних імплантатів на тлі патології гепатобіліарної системи запропоновано схему лікування із застосуванням гепатопротектора - УДХК та остеопротектора – осеїн-гіроксипатитного комплексу. Запропонована схема лікування дозволяє зменшити активність запального процесу, підвищити неспецифічний антимікробний захист та, як наслідок нормалізувати мікробіоценоз порожнини рота, запобігати деструкції і руйнуванню клітинних мембран, зменшити маркер демінералізації і одночасно підвищити маркер ремінералізації та підвищити процеси мінералізації.

5.2. Оцінка біохімічних показників крові у пацієнтів з патологією гепатобіліарної системи на тлі встановлення дентальних імплантатів та медичного супроводу у динаміці спостереження.

Біохімічний аналіз показників крові проводили в усіх групах у динаміці спостереження – за 14 днів до встановлення дентальних імплантатів (початковий стан), та через 14 і 30 днів після встановлення дентальних імплантатів на тлі медикаментозного лікування.

Демографічна та клінічна характеристика хворих наведена в таблиці 5.9. Середній вік в групах дослідження практично не відрізнявся, чоловіки склали половину обстежених. Пацієнти основної групи та групи порівняння мали збісну частоту основних гепатобіліарних синдромів – цитолізу, холестази, порушення синтетичної функції печінки. Більшість пацієнтів контрольної групи мали оптимальну забезпеченість вітаміном D (метаболіт 25(OH)D3 сироватки крові ≥ 30 нг/мл), частина пацієнтів основної групи та групи порівняння мали недостатню забезпеченість (метаболіт 25(OH)D3 20-29 нг/мл). Жодний з обстежених нами хворих не мав дефіциту вітаміну D (метаболіт 25(OH)D3 ≤ 20 нг/мл). Хворим із недостатнім забезпеченням вітаміном D було рекомендовано адекватну сонячну інсоляцію та корекцію дієти.

Таблиця 5.9.

Демографічна та клінічна характеристика обстежених хворих

Показники	Контрольна група, n=12	Група порівняння, n=12	Основна група, n=15
Вік, роки (M \pm m)	46,8 \pm 2,7	48,0 \pm 1,5	43,1 \pm 2,3
Чоловіки, n (%)	6 (50)	6 (50)	7 (46,7)
Жінки, n (%)	6 (50)	6 (50)	8 (53,3)
Холестатичний синдром, n (%)	0 (0)	12 (100)	15 (100)
Цитолітичний синдром, n (%)	0 (0)	10 (83,3)	14 (93,3)
Синдром порушення синтетичної функції печінки, n (%)	0 (0)	8 (66,7)	11 (73,3)
Забезпеченість віт. D			
• оптимальна, n (%)	10	6 (50)	7 (46,7)
• недостатня, n (%)	2	6 (50)	8 (53,3)
• дефіцит, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

З метою оцінки важкості фіброзних змін печінки ми визначили індекс APRI (AST to Platelet Ratio Index), відомий як неінвазивний, простий та доступний метод оцінки фіброзу [290]. Як видно на рисунку 5.1, більшість

пацієнтів основної групи і групи порівняння мали прогнозовану помірну важкість фіброзу печінки, що відповідає гістологічному індексу METAVIR 1-2 бали. Лише 28,6% хворих основної групи та 16,7% хворих групи порівняння мали прогнозований виразний фіброз печінки – METAVIR 3-4 бали.

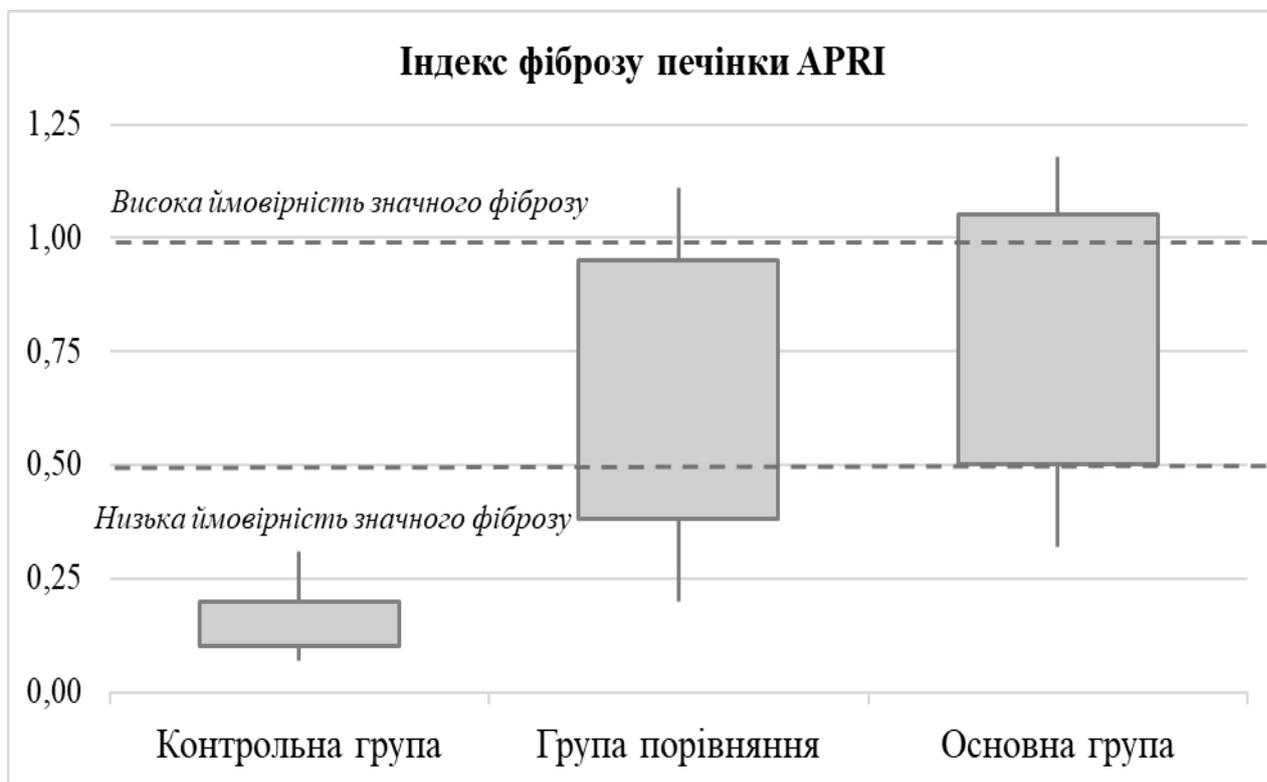


Рис. 5.1. Індекс прогнозування фіброзу печінки APRI у обстежених хворих.

Аналіз активності трансаміназ сироватки крові хворих засвідчив, що пацієнти основної групи та групи порівняння мали легку та помірну активність некрозапальних змін печінки, на що вказує підвищення рівня АЛТ та АСТ. Застосування урсодеоксихолевої кислоти та осеїн-гідроксиапатитової сполуки сприяло зменшенню проявів цитолізу гепатоцитів (табл. 5.10). Після 14 днів терапії активність АЛТ та АСТ у пацієнтів основної групи достовірно знизилась, а через 28 днів терапії – практично не відрізнялась від осіб контрольної групи. Активність трансаміназ у пацієнтів групи порівняння залишалась підвищеною протягом усього терміну спостереження.

Динаміка показників цитолітичного синдрому ($M \pm m$)

Групи дослідження	Терміни дослідження		
	за 14 днів до оперативного втручання	перед оперативним втручанням	через 14 днів після оперативного втручання
АЛТ сироватки крові, (мкмоль/л)			
Контрольна (n=12)	25,6 \pm 0,8	25,8 \pm 0,9	25,3 \pm 1,0
Порівняння (n=12)	52,3 \pm 2,9*	47,4 \pm 2,0*	52,6 \pm 2,0*
Основна (n=15)	52,7 \pm 3,4*	34,9 \pm 2,244**	27,0 \pm 2,7**
АСТ сироватки крові, (мкмоль/л)			
Контрольна (n=12)	16,9 \pm 1,4	17,8 \pm 1,9	17,0 \pm 1,9
Порівняння (n=12)	46,9 \pm 5,4*	41,1 \pm 4,1*	41,8 \pm 4,2*
Основна (n=15)	47,3 \pm 2,9*	29,7 \pm 2,5**	21,9 \pm 1,7**

Примітки:* - $p < 0,05$ по відношенню до показників контрольної групи;** - $p < 0,05$ по відношенню до показників групи порівняння.

Як видно з рисунку 5.2, застосування урсодеоксихолевої кислоти та осейн-гідроксиапатитового комплексу сприяло зменшенню суб'єктивних ознак холестатичного синдрому. Пацієнти основної групи демонстрували достовірне зменшення балів інтенсивності свербіжів шкіри та диспептичних проявів (здуття живота, послаблення випорожнень, відчуття переповнення шлунку) уже через два тижні прийому. Тенденція до зниження виразності клінічних симптомів, які асоціюються з холестазом, спостерігалась і в наступні 2 тижні. В той же час пацієнти групи порівняння не мали достовірних змін бальної оцінки свербіжів шкіри та симптомів порушення травлення.

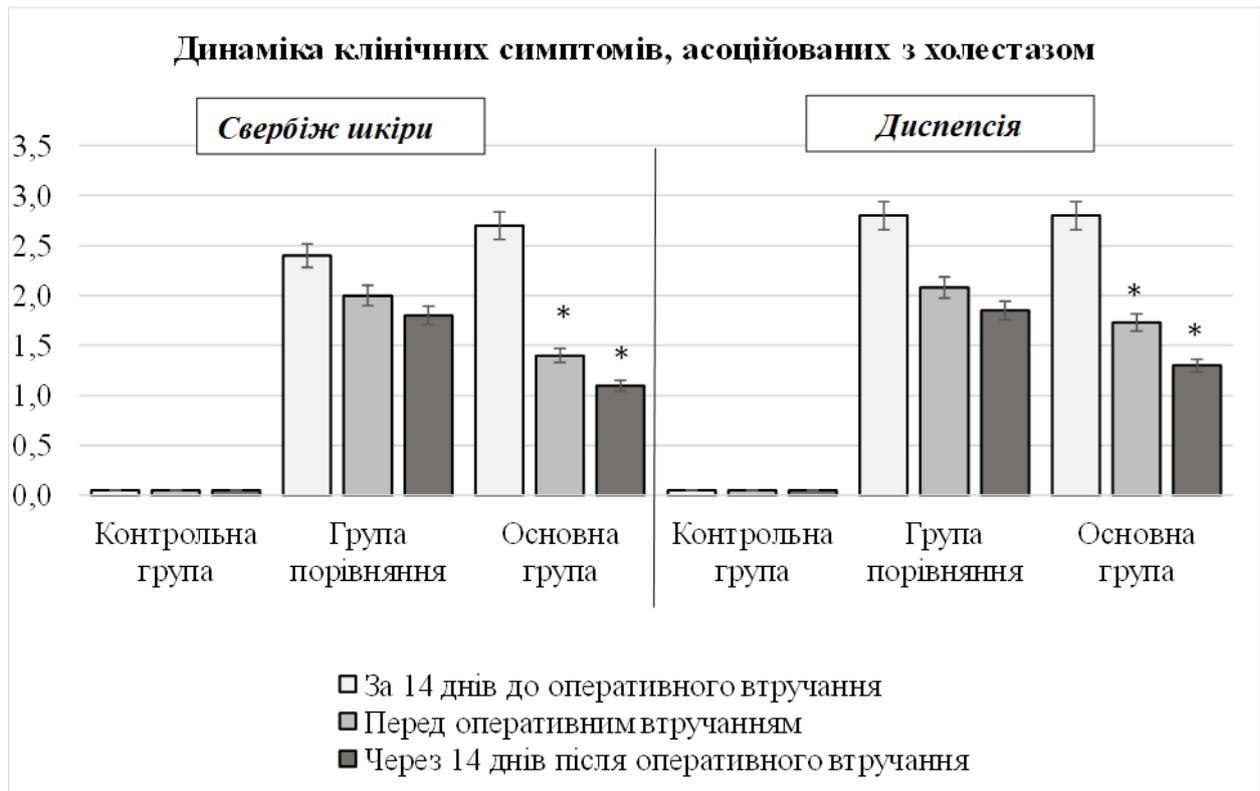


Рис. 5.2. Динаміка суб'єктивних симптомів холестатичного синдрому в групах обстежених.

Примітка: * - $p < 0,05$ по відношенню до періоду «14 днів до оперативного лікування».

Активність ГГТ та ЛФ сироватки крові є основними біохімічними маркерами холестазу різного походження, як внутрішньопечінкового, так і позапечінкового. Як видно з таблиці 5.11, пацієнти основної групи та групи порівняння мали достовірно вищі рівні вказаних ензимів в сироватці крові, ніж пацієнти контрольної групи. Застосування урсодезоксихолевої кислоти та осеїн-гідроксиапатитового комплексу сприяло суттєвому зниженню активності холестатичних ферментів в сироватці крові уже на 14 день призначення. Активність ГГТ та ЛФ на 28 день спостереження, після призначення запропонованого медикаментозного супроводу, знизилась практично вдвічі, порівняно з початковим рівнем. В той же час у пацієнтів групи порівняння підвищені рівні ензимних маркерів холестазу зберігались протягом всього періоду спостереження.

Динаміка ензимних показників холестатичного синдрому ГГТтаЛФ (M±m)

Групи дослідження	Терміни дослідження		
	за 14 днів до оперативного втручання	перед оперативним втручанням	через 14 днів після оперативного втручання
ГГТ сироватки крові, (мкмоль/л)			
Контрольна (n=12)	18,7±1,9	17,9±1,0	18,2±1,2
Порівняння (n=12)	60,8±5,7*	60,5±4,9*	62,8±5,6*
Основна (n=15)	69,1±6,3*	42,9±3,7**	28,5±3,8**
ЛФ сироватки крові, Од/л			
Контрольна (n=12)	64,9±5,4	65,1±4,6	67,8±5,0
Порівняння (n=12)	148,4±6,1*	150,7±5,7*	150,1±7,1*
Основна (n=15)	145,4±4,7*	69,9±2,1**	65,1±2,3**

Примітки:* - $p < 0,05$ по відношенню до показників контрольної групи;** - $p < 0,05$ по відношенню до показників групи порівняння.

Пацієнти з патологією гепатобіліарної системи мали підвищення рівнів загального білірубину та жовчних кислот сироватки крові (таблиця 5.12). Зокрема, вміст жовчних кислот у хворих основної групи та групи порівняння був в 2,9 та 2,8 разів вищим, ніж у пацієнтів контрольної групи. Відомо, що жовчні кислоти є ключовими для перетравлення та всмоктування дієтичних жирів і жиророзчинних вітамінів у тонкому кишківнику, а їх надмірне накопичення в крові спричиняє свербіж шкіри. Застосування урсодеоксихолевої кислоти та осейн-гідроксиапатитового комплексу у пацієнтів основної групи асоціювалось з достовірним зниженням загального білірубину та жовчних кислот в сироватці крові уже на 14 день лікування, а вміст цих сполук на 28 день лікування практично не відрізнявся від такого у пацієнтів контрольної

групи. В той же час пацієнти групи порівняння демонстрували стабільно підвищені сироваткові рівні загального білірубіну та жовчних кислот.

Таблиця 5.12.

**Динаміка пігментних та ліпідних показників
холестатичного синдрому (M±m)**

Групи дослідження	Терміни дослідження		
	за 14 днів до оперативного втручання	перед оперативним втручанням	через 14 днів після оперативного втручання
Загальний білірубін сироватки крові, мкмоль/л			
Контрольна (n=12)	13,8±1,1	15,1±1,1	15,5±1,0
Порівняння (n=12)	33,3±2,1*	32,5±2,3*	34,0±2,7*
Основна (n=15)	34,5±3,1*	20,4±1,6**	14,8±1,0**
Жовчні кислоти сироватки крові, мкмоль/л			
Контрольна (n=12)	5,9±1,1	5,8±0,5	5,8±0,6
Порівняння (n=12)	17,4±2,1*	17,1±2,2*	17,8±2,2*
Основна (n=15)	16,4±1,2*	9,1±1,0**	5,7±0,7**

Примітки:

* - $p < 0,05$ по відношенню до показників контрольної групи;

** - $p < 0,05$ по відношенню до показників групи порівняння.

Аналіз показників синтетичної функції печінки в групах обстежених засвідчив, що пацієнти з хронічною патологією гепатобіліарної системи мали зниження рівня загального білка та його основного складника, альбуміну, в сироватці крові (таблиця 5.13). Прийом урсодеоксихолевої кислоти та осеїн-гідроксиапатитової сполуки сприяв покращенню синтетичної функції печінки, на що вказує достовірне зростання рівня загального білка та тенденція до зростання рівня альбуміну сироватки крові. Вміст останнього через 14 днів після

оперативного втручання достовірно не відрізнявся від такого у осіб контрольної групи. Вміст загального білка та альбуміну у пацієнтів групи порівняння практично не змінився протягом 28 днів спостереження.

Таблиця 5.13.

Динаміка показників синтетичної функції печінки (M±m)

Групи дослідження	Терміни дослідження		
	за 14 днів до оперативного втручання	перед оперативним втручанням	через 14 днів після оперативного втручання
Загальний білок сироватки крові, г/л			
Контрольна (n=12)	73,2±1,8	72,4±1,77	71,4±1,6
Порівняння (n=12)	59,3±2,0*	58,5±1,6*	58,2±1,6*
Основна (n=15)	57,9±1,4*	67,5±1,5**	73,0±1,5**
Альбумін сироватки крові, г/л			
Контрольна (n=12)	40,2±1,7	37,0±2,3	38,4±2,0
Порівняння (n=12)	34,7±1,4*	31,3±1,4*	34,8±2,0*
Основна (n=15)	32,6±0,9*	33,1±1,4	34,8±1,2

Примітки:

* - $p < 0,05$ по відношенню до показників контрольної групи;

** - $p < 0,05$ по відношенню до показників групи порівняння.

Як видно з таблиці 5.14, хронічні захворювання гепатобіліарної системи асоціюються із зниженням концентрації загального кальцію в сироватці крові, практично на 87-88%. Застосування осейн-гідроксиапатитового комплексу в поєднанні з урсодеокихолевою кислотою сприяло достовірному зростанню рівня кальцію в крові уже через 14 днів, а вміст цього електроліту через 28 днів був зіставним з таким у осіб контрольної групи. Натомість вміст кальцію у пацієнтів групи порівняння залишався зниженим.

Динаміка вмісту загального кальцію в сироватці крові (мкмоль/л, $M \pm m$)

Групи дослідження	Терміни дослідження		
	за 14 днів до оперативного втручання	перед оперативним втручанням	через 14 днів після оперативного втручання
Контрольна (n=12)	2,58 \pm 0,05	2,57 \pm 0,05	2,58 \pm 0,05
Порівняння (n=12)	1,38 \pm 0,07*	1,37 \pm 0,07*	1,39 \pm 0,06*
Основна (n=15)	1,37 \pm 0,07*	2,39 \pm 0,05**	2,63 \pm 0,06**

Примітки:

* - $p < 0,05$ по відношенню до показників контрольної групи;

** - $p < 0,05$ по відношенню до показників групи порівняння.

Дані, отримані при біохімічних дослідженнях крові, засвідчують, що хронічне холестатичне захворювання печінки асоціюється із формуванням остеопенічного симптомокомплексу, що узгоджується з даними експериментального дослідження та основних та додаткових методів клінічного дослідження. Запропонований метод лікування призводить до відстроченого позитивного впливу на остеоінтеграцію зубних імплантатів та зменшення кількості ускладнень.

Таким чином, на основі проведеного біохімічного дослідження, можна зробити наступні **висновки**:

- визначення індексу APRI, рівня ГГТ та лужної фосфатази дозволяє чітко оцінити структурно-функціональний стан гепатобіліарної системи та успішність зубної імплантації.
- хронічне ураження гепатобіліарної системи асоціюється з погіршенням структурно-функціонального стану щелепи та біохімічних показників.
- застосування осеїн-гідроксиапатитового комплексу в поєднанні з урсодеоксихолевою кислотою сприяє не лише зменшенню клінічних

та лабораторних проявів ураження печінки, але і покарщенню мінералізації кістки та відділених наслідків імплантації.

5.3. Використання медичних інформаційних систем та створення математичної моделі для прогнозування приживлення дентальних імплантатів.

На основі отриманих даних денситометричного дослідження мінеральної щільності щелеп, біохімічних показників (лужна фосфатаза, загального білірубіну) та коефіцієнта стабільності імплантату нами була розроблена математична модель для прогнозування приживлення дентальних імплантатів. Експертна база даних для визначення ступеня приживлення зубних імплантатів у пацієнтів із хронічною патологією печінки представлена у вигляді таблиці 5.15.

Таблиця 5.15.

Експертна база даних для визначення ступеня приживлення зубних імплантатів у пацієнтів із хронічною патологією печінки

Ступінь приживлення	Мінеральна щільність компактної речовини (HU)					Мінеральна щільність губчастої речовини (HU)					Рівень загального білірубіна (μmol/l)					Лужна фосфатаза (units/l)					Коефіцієнт стабільності зубних імплантатів (од)					
	1250 ÷ 850	1249 ÷ 350	850 ÷ 150	350 ÷ 0	150 ÷ 0	3000 ÷ 850	850 ÷ 450	450 ÷ 250	250 ÷ 150	150 ÷ 0	0 ÷ 10	10.1 ÷ 20.0	20.1 ÷ 30.0	30.1 ÷ 40.0	40.1 ÷ 100	35 ÷ 79	80 ÷ 119	120 ÷ 159	160 ÷ 199	200 ÷ 500	81 ÷ 100	61 ÷ 80	41 ÷ 60	21 ÷ 40	1 ÷ 20	
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
Високий	+					+					+					+					+					
Достатній		+					+					+					+					+				
Помірний			+					+					+					+					+			
Відносний				+					+					+					+					+		
Низький					+					+					+					+					+	
One-way ANOVA & LSD test		p1-2=0,002																								

Згідно з методикою побудови вирішальних правил підсистеми підтримки рішень на основі нечіткої логіки, ми розбиваємо діапазон змін кожного з інформативних параметрів: денситометричного дослідження мінеральної щільності компактної та губчастої речовини щелеп, біохімічного (лужна фосфатаза, білірубін) та коефіцієнта стабільності дентальних імплантатів на 5 ступенів приживлення, що відповідають якісним нечітким термінам низький (Н), нижче середній (НС), середній (С), вище середнього (ВС), високий (В) (табл. 5.16, додаток В).

Таблиця 5.16.

Особливості кількісної оцінки для визначення ступеня приживлення зубних імплантатів у пацієнтів із хронічною патологією печінки

Фактори Degree of engraftment	Мінеральна щільність компактної речовини (НУ) (X1)	Мінеральна щільність губчастої речовини (НУ), (X2)	Рівень загального білірубину ($\mu\text{mol/l}$), (X3)	Лужна фосфатаза (units/l), (X4)	Коефіцієнт стабільності зубних імплантатів (од) (X5)
Високий $\mu^I(X_1X_2X_3X_4X_5)$	1250 ÷ 3000	850 ÷ 3000	0 ÷ 10	35 ÷ 79	81 ÷ 100
Достатній $\mu^{II}(X_1X_2X_3X_4X_5)$	850 ÷ 1249	450 ÷ 850	10.1 ÷ 20.0	80 ÷ 119	61 ÷ 80
Помірний $\mu^{III}(X_1X_2X_3X_4X_5)$	350 ÷ 850	250 ÷ 450	20.1 ÷ 30.0	120 ÷ 159	41 ÷ 60
Відносний $\mu^{IV}(X_1X_2X_3X_4X_5)$	150 ÷ 350	150 ÷ 250	30.1 ÷ 40.0	160 ÷ 199	21 ÷ 40
Низький $\mu^V(X_1X_2X_3X_4X_5)$	0 ÷ 150	0 ÷ 150	40.1 ÷ 100	200 ÷ 500	1 ÷ 20
min/max	0 ÷ 3000	0 ÷ 3000	0 ÷ 100	35 ÷ 500	1 ÷ 100

Слід зазначити, що надійність підтримки правильного прийняття рішень медичною експертною системою для визначення ступеня приживлення зубних імплантів у пацієнтів із хронічною патологією печінки на основі нечітких множин для експертної оцінки становила 95%.

У розділі реалізовано експертну медичну систему для оцінки ступеня приживлення зубних імплантів у пацієнтів із хронічною патологією печінки.

Для реалізації зручного інтерфейсу було розроблено апаратне та програмне забезпечення, що дозволило формалізувати кількісні показники у вигляді інформаційних ознак при вирішенні задач медичної діагностики та оцінки ступеня приживлення зубних імплантів у пацієнтів із хронічною патологією печінки.

Результати дослідження та схвалення експертної медичної системи демонструють високу надійність отриманих результатів при оцінюванні ступеня приживлення зубних імплантів у пацієнтів із хронічною патологією печінки.

Висновок

Застосування математичної моделі забезпечить своєчасну діагностику холестатичного синдрому, остеопенії та остеопорозу, хронічних захворювань печінки при плануванні встановлення дентальних імплантатів, що призведе до зниження відсотку ускладнень.

Клінічний приклад 1.

Хворий К, 53 років звернувся в клініку зі скаргами на відсутність зуба на нижній щелепі зліва. Зі слів пацієнта 36, 37 зуби були втрачені більше 3-х років тому.

Об'єктивна: Лице симетричне пропорційне. Відкривання роту в повному об'ємі. Слизова оболонка порожнини роту блідо-рожевого кольору. Відсутній 36, 37 зуб.

Було узгоджено та заплановано встановлення дентального імплантата на рівні відсутнього 36 зуба. Пацієнту проведено КТ щелеп, біохімічні

дослідження крові. При аналізі отримано мінеральну щільність кічсткової тканини в ділянці відсутнього зуба 967 одиниць Хаусфілда, АЛТ 23 од/л, АСТ 21 од/л., ГГТ 23 од/л., загальний білірубін – 20 мкмоль/л, жовчні кислоти – 7 мкмоль/л, лужна фосфатаза – 82 од/л, кальцій – 2,78 ммоль/л., загальний білок – 79 г/л.

Встановлено діагноз: Вторинна часткова адентія нижньої щелепи зліва на рівні 36, 37 зуба.

Було проведена операція: Внутрішньокісткова дентальна імплантація на рівні 36, 37 зуба. Проведено медикаментозні призначення, відповідно контрольної групи. Середнє значення коефіцієнта стабільності зубних імплантатів склав 65 од. при його постановці.

Висновок: При відсутності порушень в біохімічних показниках крові, належній мінеральній щільності нижньої щелепи немає потреби у приписувані гепато- та остеопротекторного медикаментозного супроводу, що є свідченням коефіцієнт стабільності зубних імплантатів.

Клінічний приклад 2.

Хворий К, 38 років звернувся в клініку зі скаргами на відсутність зубів на нижній щелепі справа. Зі слів пацієнта 46 зуб були втрачені більше 4-х років тому.

Об'єктивна: Лице симетричне, пропорційне. Відкривання роту в повному об'ємі, вільне. Слизова оболонка порожнини роту блідо-рожевого кольору. Відсутній 46 зуб.

Було узгоджено та заплановано встановлення дентального імплантата на рівні відсутнього 46 зуба. Пацієнту проведено КТ щелеп, біохімічні дослідження крові. При аналізі отримано мінеральну щільність кісткової тканини в ділянці відсутнього зуба 384 одиниць Хаусфілда, АЛТ 65 од/л, АСТ 59 од/л., ГГТ 67 од/л., загальний білірубін – 38 мкмоль/л, жовчні кислоти – 15 мкмоль/л, лужна фосфатаза – 111 од/л, кальцій – 1,75 ммоль/л., загальний білок – 64 г/л.

Встановлено діагноз: Вторинна часткова адентія нижньої щелепи справа на рівні 46 зуба.

Було проведена операція: Внутрішньокісткова дентальна імплантація на рівні 46 зуба. Проведено медикаментозні призначення, відповідно групи порівняння та контрольній. Середнє значення коефіцієнта стабільності зубного імплантату склав 38 од. при його постановці.

Висновок: При наявності порушень в біохімічних показниках крові, низькій мінеральній щільності нижньої щелепи є потреба у приписуванні гепато- та остеопротекторного медикаментозного супроводу, що дозволить покращити остеоінтеграцію дентальних імплантатів та показник стабільності дентальних імплантатів.

Клінічний приклад 3.

Пацієнт К, 51 року звернувся в клініку зі скаргами на відсутність зубів на нижній щелепі справа. Зі слів пацієнта 35, 36 зуби були втрачені давно.

Об'єктивна: Лице симетричне, пропорційне. Відкривання роту в повному об'ємі, бокові рухи нижньої щелепи вільні. Слизова оболонка порожнини роту блідо-рожевого кольору, волога, без ознак запалення. Відсутній 35, 36 зуби.

Було погоджено та заплановано встановлення дентального імплантата на рівні відсутнього 35, 36 зуба. Пацієнту проведено КТ щелеп, біохімічні дослідження крові. При аналізі отримано мінеральну щільність кісткової тканини в ділянці відсутнього зуба 578 одиниць Хаусфілда, АЛТ 46 од/л, АСТ 57 од/л., ГГТ 57 од/л., загальний білірубін – 44 мкмоль/л, жовчні кислоти – 7 мкмоль/л, лужна фосфатаза – 128 од/л, кальцій – 1,23 мкмоль/л., загальний білок – 55 г/л. Хворого направлено на консультацію для гастроентеролога для погодження нашого запропонованого медикаментозного супроводу препаратами з гепатопротекторною та остеопротекторною дією.

Встановлено діагноз: Вторинна часткова адентія нижньої щелепи справа на рівні 35, 36 зуба.

Було проведена операція: Внутрішньокісткова дентальна імплантація на рівні 36 зуба. Проведено медикаментозний супровід, згідно основної групи включаючи гепато- та остеопротекторну терапію. Середнє значення коефіцієнта стабільності зубних імплантатів склав 54 од. при його постановці.

Висновок: При наявності порушень в біохімічних показниках крові, низькій мінеральній щільності нижньої щелепи є потреба у приписувані гепато- та остеопротекторного медикаментозного супроводу, що дозволить покращити остеоінтеграцію дентальних імплантатів та показник стабільності дентальних імплантатів, відповідно призначенням пацієнтів основної групи.

Основні положення розділу представлені в публікаціях: [47, 63, 64, 288].

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Провівши пошук інформації та аналіз досягнень при проведенні дентальної імплантації у хворих з патології гепатобіліарної системи, виявлено що проблема поліпшення остеоінтеграції дентальних імплантатів у даної групи пацієнтів залишається досить актуальною. Аналізуючи кількість ускладнень при проведенні дентальної імплантації на сьогоднішній день слід зазначити, що є потреба пошуку нових схем медикаментозного супроводу при проведенні даного виду операції [1, 3, 15, 17, 51, 131, 136, 178]. Найбільш актуально загострюється дана проблема у зв'язку з тим, що захворювання гепатобіліарної системи негативно впливає на мінеральну щільність усіх кісток організму та включно щелепних [11, 12, 15, 18, 19, 21, 51]. Доказом цього є збільшення випадків адентії у пацієнтів з патологією гепатобіліарної системи [12, 19, 49, 50, 52, 133, 290]. При наявності супутньої патології перебіг остеоінтеграції зубних імплантатів унаслідок розвитку остеопенії та остеопорозу погіршується та зустрічається високий рівень виникнення післяопераційних ускладнень і дезінтеграція їх [1, 2, 15, 17, 234, 267, 293]. Тому, метою роботи стало поліпшення ефективності комплексного лікування хворих при дентальній імплантації на фоні порушення функції гепатобіліарної системи шляхом використання гепато- та остеопротекторів, зменшуючи кількість ускладнень та подовжуючи функціонування зубних імплантатів.

Для досягнення поставленої цілі нами було проведено експериментальне та клінічне дослідження. Експериментальне дослідження включало дві серії дослідів.

В першій серії експерименту досліджувалися параметри гострої токсичності препарату «остеогенону» у інтактних щурів.

Визначення параметрів гострої токсичності – є обов'язковим етапом дослідження фармакологічних препаратів, яке дозволяє встановити клас токсичності лікарського засобу, та є необхідним етапом на шляху визначення середньої терапевтичної дози для тварин. Тому, першим етапом було

визначення параметрів гострої токсичності препарату «остеогенон» у щурів, оскільки даних літератури було не достатньо, або вони стосувались людей. Через те, що препарат надалі буде використовуватись перорально, дослідження гострої токсичності проводилось з використанням внутрішньошлункового шляху введення. За методикою моделювання токсичного гепатиту (Стефанова О.В., 2001), перед початком дослідження тварин ізолювали та обмежували у вільному доступі до їжі без обмеження доступу до питної води, ці обмеження діяли ще чотири години після введення препарату. Надалі тварин залишали у звичайних умовах.

В другій серії дослідів проводилося дослідження впливу хронічної патології гепатобіліарної системи на приживлення імплантатів. Всі щурі були поділені на 4 групи:

Перша група – контрольна (n=7) – включала щурів, без патології гепатобіліарної системи, яким проводилась дентальна імплантація без зовнішнього медикаментозного впливу

Друга група – дослідна (n=7) – включала щурів, яким моделювали хронічний токсичний гепатит та проводилась дентальна імплантація без зовнішнього медикаментозного впливу.

Третя група – порівняння (n=7) – включала щурів, яким моделювали хронічний токсичний гепатит та проводилась дентальна імплантація і проводилося лікування гепатопротекторним препаратом урсохол в дозі 80 мг/кг.

Четверта група – основна (n=7) – включала щурів, яким моделювали токсичний гепатит та проводилась дентальна імплантація з медикаментозним гепатопротекторним супроводом урсохолом (урсодизоксіхолієва кислота) в дозі 80 мг/кг та остеопротекторним остеогеноном в дозі 180 мг/кг

Клінічно було обстежено та проліковано 39 хворих з частковою адентією зубів верхньої та нижньої щелепи. Із них 21 хворих з частковою адентією на нижній щелепі бокової групи зубів та 18 хворих з частковою адентією зубів верхньої щелепи бокової групи зубів. Вік хворих складав від 21 до 55 років,

20 пацієнтів були чоловічої статі, а 19 – жіночої. В процесі дослідження всі пацієнти були поділені на 3 групи: контрольна (12 хворий) – включала пацієнтів без супутньої, котрим було проведено операцію по встановленню зубних імплантатів та отримували стандартну схему лікування; порівняння (12 хворих) – включала пацієнтів, які мали патологію гепатобіліарної системи, котрим було проведено операцію по встановленню зубних імплантатів, та отримували стандартну схему лікування; основна (15 хворих) – включала пацієнтів, які мали патологію гепатобіліарної системи, котрим було проведено операцію по встановленню зубних імплантатів, а також проводили призначення медикаментозного супроводу у вигляді стандартної схеми лікування та нами запропонованих УДХК 250 мг – по 1 капсулі 3 рази на добу та остеопротектор – осеїн-гідроксиапатитний комплекс по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 1 місяця (за 2 тижні до проведення операції та 2 тижні після операції).

Наші дослідження в експерименті показують, що порушення функції гепатобіліарної системи та патологія печінки негативно впливають на osteointegration зубних імплантатів. При цьому збільшується кількість ускладнень при зубній імплантації, погіршується кровообіг ділянки щелепи ($p \leq 0,05$). Використання гепатопротекторного впливу УДХК та остеотропного осеїн-гідроксиапатитною сполукою, достовірно показує на позитивний вплив на osteointegration зубних імплантатів, наближаючи показники до норми та зменшує кількість ускладнень.

Аналізуючи показник ED₅₀ ефективної дози «остеогенона» в експерименті, слід сказати, що він склав при пероральному введенні 180 мг/кг у тварин з патологією печінки, що доказано за допомогою програми «Calculation of ED50 using probit analysis» на базі Excel і при аналізі графічного методу визначення середньо ефективної дози [59].

При експериментальному токсичному враженні печінки порушується всмоктування кальцію та фосфору, що значною мірою впливає на мінеральну щільність кісток та интеграцію зубних імплантатів. Отримані дані показують, що за хронічного токсичного гепатиту визначається суттєве порушення фіксації

дентальних імплантів, протягом всього періоду спостереження. Коефіцієнт стабільності статистично вірогідно відрізняється від такого в контрольній групі, і з 14 доби спостереження зростає рухливість імплантів, а показник стабільності відповідає за бальною системою групі «умовно стабільні» та з 28 доби коефіцієнт стабільності сягає значення більше ніж 5 балів, що відповідає групі тварин у яких дентальні імпланти втрачали стабільність. При цьому в групі щурів, яким проводили медикаментозну корекцію порушень функції печінки при її токсичному враженні, препаратом урсохол показник стабільності дентальних імплантів покращився, за шкалою стабільності імпланти залишались не рухомими до 21 доби, а коефіцієнт стабільності був 2,9. До 42 доби рухливість збільшилась і показник стабільності був в межах групи «умовно стабільних», та лише з 49 доби імпланти втрачали стабільність.

Дослідження швидкості кровотоку свідчать, що в контрольній групі тварин швидкість кровотоку після видалення зуба в лунці, що утворилась, була в межах $331,1 \pm 19,9$ (BPU), а після його випадіння знижувалась на 21,68%. При патології печінки погіршується мікроциркуляторний кровоток та приживлення мікроімплантів на 49,03%.

Дослідження швидкості кровотоку свідчать, що за умови хронічного токсичного враження печінки порушується мікроциркуляція в лунці зуба, що призводить до зростання рухливості зубів та їх випадіння, а показник швидкості кровотоку до встановлення імплантів на 40,38% менше в порівнянні з контрольною групою. Також значно зменшується швидкість кровотоку після випадіння імплантів в групі тварин з токсичним гепатитом на 49,03% порівнюючи з контролем. При спробі фармакологічної корекції порушення функції печінки на фоні токсичного гепатиту препаратом урсохол спостерігається незначне підвищення швидкості кровотоку в лунці зуба як до встановлення імпланта, так і після його випадіння. Показник (BPU) зростає в порівнянні з таким показником в групі тварин з токсичним гепатитом на 13,2% до встановлення імпланта та на 26,58% після його випадіння.

Отримані показники достовірно свідчать, що при застосуванні комбінованого медикаментозного супроводу препаратами урсохол та остеогенон не визначається статистично вірогідного покращення мікроциркуляції в порівнянні з групою тварин лікованих виключно урсохолом. Однак в цілому комбіноване лікування покращувало швидкість кровотоку навколо лунки зуба, але не повертало показники (BPU) до рівня в контрольній групі.

Показники мінеральної щільності щелепної кістки, показують, що у щурів яким моделювали патологію печінки в цілому були достовірно нижчі, що є підтвердження негативного впливу супутньої патології печінки на мінеральну щільність. Це пояснює негативний вплив на функції гепатобіліарної системи та виникнення остеопенічності чи остеотропності щелепи щура, що в подальшому негативно впливає на можливість остеоінтеграції дентальних імплантатів та їх функціонування. При цьому показники, які показують відновлення мінеральної щільності нижньої щелепи щурі, значно покращується при використанні гепатопротекторного препарату урсохол та остеопротекторного препарату остеогенон, що значно покращує умови регенерації та відновлення кісткової системи і в подальшому остеоінтеграцію дентальних імплантатів (мікроімплантатів) та їх функціонування. Найкращу динаміку приживлення дентальних імплантатів отримано в групі щурів, які отримували урсохол та остеогенон, аналогічно і рівню показників мінеральної щільності щелепних кісток.

Хронічний токсичний гепатит спричиняє розлади метаболізму кісткової тканини – в слині зменшується активність ЛФ (на 26,8%, $p < 0,05$, відносно контролю), зростає активність КФ (на 37,7%, $p < 0,05$, відносно контролю), зменшується індекс мінералізації (на 46,8%, $p < 0,05$), збільшується рівень кальцію та вільного гідроксипроліну (на 27,4-37,5%, $p < 0,05$), зростає активність запального процесу (рівень IL-1 β перевищує контроль на 66,7%, $p < 0,05$), що тісно корелює зі збільшенням рівня загального білірубіну та жовчних кислот в сироватці крові ($|r_s| = 0,65-0,84$).

Використання урсодезоксихолевої кислоти та, особливо, її комбінації з остеогеноном коригує зміни метаболізму в кістковій тканині, що асоціюється з посиленням стабільності імплантів за експериментального враження печінки. Так, поєднане застосування урсодезоксихолевої кислоти та «остеогенону» за хронічного токсичного гепатиту спричиняє вірогідне зменшення вмісту ІЛ-1 β , кальцію, вільного гідроксипроліну на 22,7-34,5% ($p < 0,05$), а також зростання активності ЛФ та індексу мінералізації в слині на 32,2-71,1% ($p < 0,05$) порівняно з нелікованими тваринами.

Проводячи аналіз клінічного місцевого показника місцевого прояву болі, набряку та гіперемії в ділянці оперативного втручання з приводу постановки зубного внутрішньокісткового імпланту досліджено, що на третій день вони займають рівень, наблизений до вираженого прояву ознаки, у пацієнтів контрольної групи ($p \leq 0,05$). У пацієнтів групи порівняння гіперемія на третій день відповідала посередньому рівню, що знаходився між значно вираженим та вираженим, що також дублювало показники болю в другій групі дослідження пацієнтів після зубної імплантації ($p \leq 0,05$). У хворих основної групи, до складу якої окрім стандартного лікування входили УДХК та остеїн-гідроксиапатитний комплекс, рівень прояву гіперемії займав наблизений до серединних показників між незначно вираженого рівня та вираженого прояву ознаки, наближуючись до показника контрольної групи. Пацієнти контрольної групи на сьомий день після перенесеної зубної імплантації мають показники, які займають місце посереднє між вираженими та незначно вираженими, на десятій день - місце на рівні незначно виражених проявів, а на чотирнадцятий день – показники наблизені до відсутніх ($p \leq 0,05$).

У хворих порівняльної групи, клінічні місцеві прояви болі, гіперемії та набряку мали менш позитивну динаміку у порівнянні з показниками контрольної групи, що свідчить про негативний вплив патології гепатобілярної системи на клінічні прояви місцевих ознак запалення у вигляді болі, набряку та гіперемії. Так у них на сьомий день після перенесеної зубної імплантації зареєстровані показники, які займають місце вираженого прояву ознаки, на десятій день -

місце на посередньому рівні між незначно виражених проявів та виражених ознак, а на чотирнадцятий день – показники рівня незначно вираженого прояву ($p \leq 0,05$).

У хворих основної групи, клінічні місцеві прояви болі, набряку та гіперемії, мали достовірно більш позитивну динаміку у порівнянні з показниками групи порівняння, що свідчить про позитивний вплив запропонованої гепатопротекторної та остеотропної корекції патології гепатобілярної системи на клінічні прояви болі, набряку та гіперемії і перебіг загоєння в ранньому післяопераційному періоді. Так у них на сьомий день після перенесеної зубної імплантації зареєстровані показники, які займають місце посереднє між вираженим проявом ознаки та незначно вираженим, на десятий день – місце на посередньому рівні між незначно виражених проявів та відсутньою ознакою, а на чотирнадцятий день – показники рівня відсутньої ознаки ($p \leq 0,05$).

Частотно-резонансне дослідження показує ступінь інтеграції зубного імплантату та кісткової системи щелепи, а при дослідженні в динаміці також і резервні можливості щелепної кістки до відновлення в критичних травматичних умовах при формуванні імплантаційного ложа. Також можна стверджувати, що здатність організму при патології печінки до відновлення значно погіршується, що в подальшому може сприяти виникненню ускладнень. Дані показники, які вище 70 балів, можна трактувати, як нормальні при проведенні дентальної імплантації у пацієнтів із здоровою кістковою тканиною. Звертає увагу те, що показник одразу після встановлення зубних імплантатів менший, ніж показник через 6 місяців після встановлення зубного імплантату. Це пояснює перш за все про благоприємними умовами остеоінтеграції зубного імплантату. Відомо, що саме показники через 6 місяців після встановлення дентальних імплантатів, тобто безпосередньо перед зубним протезуванням на імплантатах мають основне значення, для прогнозування успішності зубної імплантації. Під час оперативного втручання у щелепі під час створення імплантаційного ложа відбувається запуск регенераційних остеоіндуктивних

процесів, які заключаються в остеоінтеграції зубного імплантату. І саме при цьому важливу роль відіграє соматико-функціональна сталість організму та можливість його до процесів відновлення. Одна з провідних ролей при цьому належить ролі мінеральної щільності кісткової системи щелеп та структурно-метаболическим процесам, що відбуваються в організмі [11, 12]. Мінеральна щільність щелеп, являється маркером ефективності функціонування всіх органів та систем організму. Саме тому процеси остеоінтеграції зубних імплантатів, залежать від функціональності кісткової системи, що контролюється дослідженням коефіцієнта стабільності дентальних імплантатів. В пацієнтів групи порівняння, у яких було виявлено хронічну патологію гепатобіліарної системи нами в процесі обстеження та лікування отримано коефіцієнт стабільності на рівні $42,41 \pm 2,04$ бали, а вже через 6 місяців після встановлення зубних імплантатів – $44,83 \pm 2,41$ бали. Погіршення стабільності імплантатів вірогідно пов'язано з розвитком остеопенії та порушення всмоктування кальцію в дистальних відділах тонкого кишечника, що притаманна більшості захворювань печінки. При цьому у пацієнтів основної групи, у яких було виявлено хронічну патологію гепатобіліарної системи та до стандартного лікування було включено гепатопротекторний (УДХК) та остеопротекторний (остеїн-гідроксиапатитний комплекс) медикаментозний супровід, нами в процесі обстеження та лікування отримано результати достовірно краще ніж у пацієнтів групи порівняння ($p \leq 0,05$). Одразу після встановлення дентальних імплантатів коефіцієнт стабільності був на рівні $50,6 \pm 2,34$ бали, а вже через 6 місяців після встановлення зубних імплантатів – $71,6 \pm 2,41$ бали. Покращення показників коефіцієнта стабільності імплантатів пов'язано перш за все з нормалізацією функції гепатобіліарної системи за рахунок урсодезоксихолієвої кислоти та остеоіндуктивної дії остеїн-гідроксиапатитної сполуки.

У пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки відзначається зниження показників мікроциркуляції (амплітуди пульсової хвилі, перфузійного індексу) у порівнянні з пацієнтами без супутньої патології, що

зумовлено системними мікросудинними порушеннями, гіпоксією тканин та змінами у метаболізмі. Застосування фотоплетизмографії дозволяє нам виявити ранні ознаки порушення osteoінтеграції імплантів, пов'язані зі зниженим кровопостачанням та недостатньою реперфузією тканин у пацієнтів із гепатопатією. Динамічне спостереження за допомогою фотоплетизмографії показує, що поступове зростання перфузійного індексу (pi) та амплітуди сигналу протягом перших тижнів після імплантації корелює з успішним приживленням імплантів, тоді як стабільно низькі значення є предиктором ускладнень (запалення, часткового відторгнення). Середнє значення посилення тканинної мікроциркуляції по групі після проведення лікувальних процедур підвищилося в 3,06 рази, що показує ефективність лікувальних заходів. Фотоплетизмографічний контроль може бути рекомендований як допоміжний діагностичний інструмент у клінічній практиці для прогнозування результатів імплантації у пацієнтів із соматичною патологією, зокрема хронічними ураженнями печінки.

При дослідженні мінеральної щільності кісткової тканини в ділянці відсутнього зуба у пацієнтів контрольній групі було виявлено на рівні $873,8 \pm 47,1$ HU, за три місяці – $858,1 \pm 49,7$ HU та за шість місяців – $868,6 \pm 44,3$ HU. В групі порівняння, показники мінеральної щільності кісткової тканини вже була значно нижча при першому дослідженні та відповідали рівню – $478,5 \pm 48,9$ HU, за три місяці відповідала рівню – $467,6 \pm 44,1$ HU та за шість місяців – $460,4 \pm 44,4$ HU. Дані показники достовірно свідчать про негативний вплив патології гепатобіліарної системи на мінеральну щільність щелеп, викликаючи остеопенічний синдром.

При використанні гепато- та остеопротекторного медикаментозного супроводу у пацієнтів основної групи, показники мінеральної щільності кісткової тканини вже були достовірно кращі та мали наближення в динаміці до показників контрольної групи через 3 та 6 місяців. За два тижні до встановлення зубних імплантатів відповідала рівню – $484,7 \pm 49,04$ HU, за три місяці збільшилися до рівня $614,1 \pm 44,2$ HU та за шість місяців – до

735,2±38,5 NU. Дані показники достовірно свідчать про негативний вплив патології гепатобіліарної системи на мінеральну щільність щелеп та позитивний вплив використання УДХК та остеогенону у пацієнтів даної групи.

Варто звернути увагу, що позитивні зміни фіксували у основній групі пацієнтів на тлі встановлення імплантатів та додаткового застосування до стандартної схеми лікування гепатопротектора – урсохолу та остеопротектора – остеогенону. Активність еластази у ранньому післяопераційному періоді – через 14 днів мала вірогідне зниження відносно вихідного терміну на 25,7% ($p_1 < 0,01$), по відношенню до групи порівняння була зниженою на 15,5% ($p_2 > 0,1$). У віддаленому післяопераційному періоді спостереження цей маркер був нижчим за дані вихідного стану на 50,9% ($p_1 < 0,001$), відносно показників групи порівняння на 37,3% ($p_2 < 0,001$) і сягав даних контрольної групи ($p > 0,4$), що свідчить про відсутність запального процесу у порожнині рота. Зміни активності еластази у ротовій рідині пацієнтів основної групи свідчать про ефективність призначення препарату гепатопротекторної дії урсохолу до стандартної медикаментозної схеми лікування осіб з гепатобіліарною патологією. Водночас у основній групі пацієнтів за умов гепатобіліарної патології яким встановили дентальні імплантати на тлі додаткового застосування до стандартного лікування гепатопротектора та остеопротектора, рівень лізоциму був вірогідно збільшений на 37,1% ($p_1 < 0,02$), щодо показників початкового стану. При міжгруповому порівнянні із показниками групи порівняння де пацієнтам призначали тільки стандартний медикаментозний супровід лікування активність лізоциму підвищилась тільки на 17,3% ($p_2 > 0,1$). У пацієнтів основної групи, активність уреаз на 14 день після операції була вірогідно знижена на 22,4% ($p < 0,05$), а на віддаленому етапі через 30 діб на 31,1% ($p < 0,002$), відносно показників початкового стану і практично сягала значень контрольної групи ($p > 0,3$). Необхідно відзначити що активність уреаз у осіб основної групи у динаміці лікування була вірогідно зниженою за показники групи порівняння через 14 днів на 21,3% ($p < 0,05$), тоді як через

30 днів на 25,0% ($p < 0,001$), що свідчить про ефективність застосованої схеми лікування.

Ступень орального дисбіозу у осіб групи порівняння що були з гепатобіліарною патологією, через 14 днів після проведення операції дентальної імплантації застосування стандартного лікування призвело до не значного зниження СД на 12,0% ($p_1 > 0,2$), тоді як через 30 днів даний індекс був достовірно знижений на 25,5% ($p_1 < 0,02$). При цьому, у пацієнтів основної групи СД через 14 днів після встановлення імплантатів та медикаментозного супроводу мав істотне зниження на 43,7% ($p_1 < 0,001$), а більш значуще зниження через 30 днів у 2,5 рази ($p_1 < 0,001$) у порівнянні із даними початкового стану та досягаючи значень (контрольної групи $p > 0,25$). Одночасно у пацієнтів основної групи під впливом додаткового застосування до базового лікування препаратів урсохол та остеогенон СД був вірогідно нижче за дані групи порівняння через 14 та 30 днів спостереження ($p_2 < 0,001$). Це підтверджує високу ефективність розробленої схеми лікування що призводить до нормалізації мікробіоценозу порожнини рота на тлі встановлення дентальних імплантатів за умов патології гепатобіліарної системи.

Основною функцією ротової рідини є забезпечення підтримки динамічного урівноважування процесів демінералізації та ремінералізації. Ми у нашій роботі визначали у ротовій рідині пацієнтів на тлі проведення дентальної імплантації – концентрації кальцію, активності кислої та лужної фосфатази, які мають величезне значення у фосфорно-кальцієвому обміні, забезпечуючи мінералізацію зубів та кісток.

У результаті проведених досліджень встановлено, що у початковому стані показники активності лужної фосфатази (маркера остеобластів) у ротовій рідині пацієнтів з патологією гепатобіліарної системи були вірогідно статистично значуще зниженими у обох групах: порівняння на 27,4% ($p < 0,01$), а основній на 23,7% ($p < 0,01$), порівняно із даними пацієнтів без соматичної патології, що свідчить про низьку мінералізацію кісткової тканини зубів. При застосуванні гепатопротектора урсохолу та остеопротектора остеогенону (протягом 30 днів)

на тлі стандартної схеми лікування за протоколом через 14 днів спостереження констатували збільшення активності лужної фосфатази на 13,6% ($p_1 > 0,3$), а через 30 днів вірогідне підвищення на 23,2% ($p_1 < 0,05$) щодо даних початкового стану. При цьому, на віддаленому терміні спостереження після встановлення дентальних імплантатів та медичного супроводу (через 30 днів) активність ЛФ основної групи сягала показників контрольної групи. Показники активності кислої фосфатази у обстежуваних осіб групи порівняння та основної групи на початковому терміні дослідження були вірогідно збільшені на 50,7% ($p < 0,001$), та 42,9% ($p < 0,001$), порівняно з даними контрольної групи (без соматичної патології), що достовірно свідчать про наявність запальних процесів за умов гепатобіліарної патології.

При патології гепатобіліарної системи у пацієнтів суттєво порушуються процеси мінералізації кісткової тканини. Індекс мінералізації (ІМ) був більш ніж у 2 рази ($p < 0,001$) нижчим у пацієнтів обох груп до лікування відносно значень контрольної групи (без соматичної патології). При цьому проведення стандартної медикаментозної терапії у пацієнтів групи порівняння не привело до істотних змін. На усіх етапах спостереження ІМ не відрізнявся статистичною значущістю. При цьому, поєднаний вплив гепатопротекторного препарату урсохолу та остеопротектора остеогенону сприяв вірогідному збільшенню ІМ – через 14 днів на 34,0% ($p_1 < 0,002$), а через 30 днів на 57,3% ($p_1 < 0,001$) і практично сягав показників контрольної групи (без гепатобіліарної патології), що підтверджує ефективність розробленої нами схеми лікування.

Концентрація кальцію у групі пацієнтів порівняння та основній була нижчою на 21,8% ($p < 0,05$) – 25,4% ($p < 0,05$) відповідно, по відношенню до контрольної групи, що свідчить про недостатній рівень мінералізації в ротовій порожнині осіб що мали хронічну гепатобіліарну патологію. Ці зміни підтверджуються дослідженнями (Головач І.Ю., Митник З.М., 2002) у яких показано, що патологія гепатобіліарної системи супроводжується значними порушеннями мінерального обміну і системи кальцій регулюючих гормонів, що

викликають застереження дисбалансу процесу ремоделювання кісткової тканини і формування остеопенічного синдрому і остеопору [11, 12].

У пацієнтів фіксували підвищення запальних процесів – збільшення активності еластази на 121%–140%, зниження активності мікробного захисту – активності лізоциму на 43,4%–49,8% та збільшення ступеня дисбіозу у 2,9 рази, посилення бактеріальної контамінації – збільшення активності уреазу на 84%–100%, збільшення маркера остеокластів – активності кислотної фосфатази на 50,7%–42,9%, зменшення маркера активності остеобластів – активності лужної фосфатази на 23,7%–27,4%, зменшення індекса мінералізації (ЛФ/КФ) у 2 рази.

З метою оцінки важкості фіброзних змін печінки ми визначили індекс APRI (AST to Platelet Ratio Index), відомий як неінвазивний, простий та доступний метод оцінки фіброзу [290]. Переважна більшість пацієнтів основної групи і групи порівняння мали прогнозовану помірну важкість фіброзу печінки, що відповідає гістологічному індексу METAVIR 1-2 бали. Лише 28,6% хворих основної групи та 16,7% хворих групи порівняння мали прогнозований виразний фіброз печінки - METAVIR 3-4 бали.

Пацієнти основної групи демонстрували достовірне зменшення балів інтенсивності свербіжності шкіри та диспептичних проявів (здуття живота, послаблення випорожнень, відчуття переповнення шлунку) уже через два тижні прийому. Тенденція до зниження виразності клінічних симптомів, які асоціюються з холестазом, спостерігалась і в наступні 2 тижні. В той же час пацієнти групи порівняння не мали достовірних змін бальної оцінки свербіжності шкіри та симптомів порушення травлення.

При цьому застосування урсодеоксихолевої кислоти та осейн-гідроксиапатитового комплексу сприяло суттєвому зниженню активності холестатичних ферментів в сироватці крові уже на 14 день призначення. Активність ГГТ та ЛФ на 28 день спостереження, після призначення запропонованого медикаментозного супроводу, знизилась практично вдвічі, порівняно з початковим рівнем. В той же час у пацієнтів групи порівняння підвищені рівні ензимних маркерів холестазу зберігались протягом всього

періоду спостереження. Пацієнти з патологією гепатобіліарної системи мали підвищення рівнів загального білірубіну та жовчних кислот сироватки крові ($p < 0,05$). Прийом урсодеоксихолевої кислоти та осеїн-гідроксиапатитової сполуки сприяв покращенню синтетичної функції печінки, на що вказує достовірне зростання рівня загального білка та тенденція до зростання рівня альбуміну сироватки крові. Вміст останнього через 14 днів після оперативного втручання достовірно не відрізнявся від такого у осіб контрольної групи. Вміст загального білка та альбуміну у пацієнтів групи порівняння практично не змінився протягом 28 днів спостереження.

Проведене біохімічне дослідження ротової рідини та крові дозволяє відзначити наступне. Загальноприйнята стандартна схема лікування яка призначалася пацієнтам після операції дентальної імплантації на тлі порушення гепатобіліарної системи не дає стійкого антимікробного, протизапального та мінералізуючого ефекту, що приводить до рецидивів і скорочення періодів ремісії, та свідчить про призначення коректних диференційованих схем лікування.

Для медикаментозного супроводу пацієнтів після встановлення дентальних імплантатів на тлі патології гепатобіліарної системи запропоновано схему лікування із застосуванням гепатопротектора - УДКХ та остеопротектора – осеїн-гідроксиапатитного комплексу. Дана схема лікування дозволяє зменшити активність запального процесу, підвищити неспецифічний антимікробний захист та, як наслідок нормалізувати мікробіоценоз порожнини рота, запобігати деструкції і руйнуванню клітинних мембран, зменшити маркер демінералізації і одночасно підвищити маркер ремінералізації та підвищити процеси мінералізації.

В цілому ускладнення зубні імплантації у пацієнтів без патології соматичного стану знаходяться в межах 16,7%. Із них було зареєстровано у 8,3% розходження країв рани та у 8,3% було діагностовано нагноєння післяопераційної рани. У пацієнтів групи порівняння ускладнення було зареєстровані у 33,3% пацієнтів. Із них у 8,3% зустрічалися розходження країв

рани, нагноєння післяопераційної рани, переімпланти і так само дезінтеграція зубних імплантатів. Патологія гепатобіліарної системи негативно впливає на інтеграцію дентальних імплантатів та виникнення ускладнень погіршуючи. Кількість пацієнтів у яких реєструвалися ускладнення було в 2 рази більше, та кількість ускладнень, в залежності від встановлених імплантатів збільшується у спостережених другої групи в 3,4 рази. У оперованих основної групи кількість пацієнтів у яких реєструвалися ускладнення зменшився у 1,67 рази та наближався до показників контрольної групи, при цьому зменшувалась кількість ускладнень та реєструвалося в 2,1 рази менше в залежності від кількості встановлених зубних імплантатів. Отримані показники ускладнень основної групи показують достовірно позитивний вплив медикаментозного супроводу з використанням гепатопротекторних та остеопротекторних препаратів на приживлення та остеоінтеграцію дентальних імплантатів у хворих на тлі патології гепатобіліарної системи.

На основі отриманих даних денситометричного дослідження мінеральної щільності щелеп, біохімічних показників (лужна фосфатаза, білірубін) та коефіцієнта стабільності імплантату нами розроблена математична модель для прогнозування приживлення дентальних імплантатів може з успіхом використовувати в клінічній практиці. Особливо експертна база даних для визначення ступеня приживлення зубних імплантатів важлива у пацієнтів із хронічною патологією печінки представлена.

Слід сказати, що ускладнений перебіг післяопераційного періоду при дентальній імплантації, пов'язано перш за все з важливістю функції печінки та гепатобіліарної системи у регуляції побудови кісткової системи та її порушення. Саме гепатобіліарна система має безпосередній вплив на засвоєння кальцію в кишківнику, на функціонування органів та систем порожнини рота впливаючи на захисні властивості слини, наявність чи відсутність запальних процесів слизової порожнини рота. Печінка людини є незамінним органом, що виконує дезінтоксикаційну, кровотворну, травну (синтез холестерину, ліпідів, жовчних кислот, синтез та зберігання вітамінів А, В₁₂, D), жовчогінну функцію,

приймає активну участь у обміні вуглеводів, білків, жирів. При патології печінки значно погіршуються умови остеоінтеграції зубних імплантатів, що в подальшому приводять до виникнення ускладнень та дезінтеграції зубних імплантатів. При захворюванні печінки різко знижуються регенераційні можливості кісткової системи обличчя до остеоінтеграції. Структурно-метаболичні умови функціонування тканин порожнини рота мають знаходитися в межах фізіологічного комфорту, який залежить від функціонування внутрішніх органів та систем. При патології яких відбуваються структурні зміни кісткової системи, які виражаються у вигляді остеопенії, остеомалачії чи остеопорозу. Для дентальної імплантації важливі фізіологічні зміни, що відбуваються в кістковій системі так само, як і патологічні стани, які характеризуються зменшенням мінеральної щільності кісткової системи в цілому та щелепових кісток. Остеопенія – початковий патологічний стан мінерального порушення обміну речовин, який може в подальшому перейти в більш складну патологію, яку буде важко лікувати. Остеопенія супроводжує більшість хронічних запалень печінки та гепатобіліарної системи. Вона є однією з форм порушень функціонального стану при патології деяких внутрішніх органів та систем. Структурно-метаболичні порушення при цьому напряму будуть впливати на функціональну здатність всього організму, особливо при критичних станах, таких як переломи щелеп, дентальна імплантація, одонтогенні запальні захворювання щелепно-лицевої ділянки до репаративних процесів. Важливим моментом є своєчасне виявлення остеопенії у наших пацієнтів для можливості своєчасної її корекції. Остеопенія – це зворотній процес який може піддаватися корекції та потребує особливої уваги при супутніх захворюваннях, особливо гепатобіліарної системи.

Таким чином, розроблений метод корекції остеопенії шляхом застосування УДХК та осеїн-гідроксиапатитного комплексу, має високу ефективність та може бути рекомендований для застосування у широкій стоматологічній практиці при постановці дентальних імплантатів у пацієнтів на тлі патології гепатобіліарної системи.

ВИСНОВКИ

1. Експериментальний токсичний гепатит погіршує умови остеоінтеграції мікроімплантів знижуючи швидкість капілярного кровотоку навколо зуба на 49,03% в порівнянні з контрольною групою, показники мінеральної щільності в цілому в 2,1 рази, погіршуючи остеоінтеграцію мікроімплантів та прискорюючи випадіння мікроімплантів на $28,3 \pm 4,8$ діб.

2. Використання з якості медикаментозного супроводу препаратів «урсохол» та «остеогенон» достовірно покращують швидкість капілярного кровотоку в лунці зуба в 1,3 рази, показники мінеральної щільності – 1,33 рази та покращуючи остеоінтеграцію мікроімплантів подовжуючи їх функціонування на $26,7 \pm 5,3$ доби в експерименті.

3. Експериментальний хронічний токсичний гепатит спричиняє розлади метаболізму кісткової тканини - в слині зменшується активність ЛФ (на 26,8%, $p < 0,05$), зростає активність КФ (на 37,7%, $p < 0,05$), зменшується індекс мінералізації (на 46,8%, $p < 0,05$), збільшується рівень кальцію та вільного гідроксипроліну (на 27,4–37,5%, $p < 0,05$), зростає активність запального процесу (рівень ІЛ-1 β перевищує контроль на 66,7%, $p < 0,05$), що тісно корелює зі збільшенням рівня загального білірубіну та жовчних кислот в сироватці крові ($|r_s| = 0,65-0,84$).

4. Використання урсодезоксихолевої кислоти в комбінації з осейн-гідроксиapatитним комплексом коригує зміни метаболізму в кістковій тканині, що сприяє посиленню стабільності імплантів за експериментального враження печінки спричиняючи вірогідне зменшення вмісту ІЛ-1 β на 12,2–25,4% ($p < 0,05$), кальцію на 11,7–12,8% ($p < 0,05$), вільного гідроксипроліну на 22,7–34,5% ($p < 0,05$), а також зростання активності ЛФ та індексу мінералізації в слині на 32,2–71,1% ($p < 0,05$) порівняно з нелікованими тваринами.

5. Патологія гепатобіліарної системи зустрічається у 38,5% серед звернень пацієнтів з частковою адентією щелеп. При проведенні дентальної імплантації у пацієнтів з патологією гепатобіліарної системи у 19,2%

зустрічаються ускладнення (розходження країв рани – 7,7%, нагноєння післяопераційної рани, переімплантит, дезінтеграція імплантату по 3,9% кожне).

6. Хронічне ураження гепатобіліарної системи пацієнтів, призводить до погіршення структурно-функціонального стану щелепи та біохімічних показників ЛФ до 148,4+6,1 од/л (збільшився рівень в 2,29 рази в порівняння з контрольною групою), ГГТ – 60,8+5,7 мкмоль/л (збільшився рівень в 3,25 рази в порівняння з контрольною групою).

7. Визначення індексу APRI (AST to Platelet Ratio Index – неінвазивний індекс фіброзу), рівня ГГТ та ЛФ дозволяє чітко оцінити структурно-функціональний стан гепатобіліарної системи та ймовірність успішної зубної імплантації.

8. Застосування розробленого осеїн-гідроксиапатитового комплексу в поєднанні з урсодезоксихолевою кислотою сприяє не лише зменшенню клінічних та лабораторних проявів ураження печінки, достовірно покращує мінералізацію кістки та відділених наслідків імплантації, зменшуючи кількість ускладнень до 9,4% (в 2,1 рази), із них розходження країв рани, нагноєння післяопераційної рани, переімплантит до 3,1% кожне, наближуючи до показників групи контролю, що складає 5,9% (розходження країв рани – 2,9%, нагноєння післяопераційної рани – 2,9%).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При виявленні ознак остеопенії та остеопорозу за даними КТ та аналізу слід передбачити наявність у пацієнта хронічного захворювання гепатобіліарної системи. При наявності зниженої мінеральної щільності щелеп нижче 400 од Хаусфілд слід шукати захворювання гепатобіліарної системи.
2. З метою уточнення діагнозу патології печінки необхідно зробити біохімічні гепатотести: загального білірубіну, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛФ, КФ та індексу APRI (AST to Platelet Ratio Index – неінвазивний індекс фіброзу) та провести консультацію гепатолога.
3. Контроль за стабільністю зубних імплантатів необхідно здійснювати за допомогою ультразвукового пристрою «Пінгвін» з визначенням коефіцієнта стабільності.
4. При наявності коефіцієнта стабільності зубного імплантату менше 40 од то слід вживати гепатопротекторний та остеопротекторний супровід усім пацієнтам з хронічною патологією гепатобіліарної системи.
5. Під час планування та встановлення дентальних імплантатів у хворих з хронічними захворюваннями печінки та явищами холестазу необхідно у комплексі медикаментозного лікування застосовувати гепато- та остеопротекторні препарати по схемі: гепатопротектор – урсо-дезоксихолева кислота (урсохол) 250 мг – по 1 капсулі 3 рази на добу та остеопротектор – осеїн-гідроксиапатитний комплекс (остеогенон) по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 1 місяця (за 2 тижні до проведення операції та 2 тижні після операції).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аветіков, Д. С., Криничко, Л. Р., & Ставицький, С. О. (2014). Сучасні методики аугментації опорної кістки на хірургічних етапах дентальної імплантації за складних анатомічних умов альвеолярного відростка верхньої щелепи. У *Актуальні проблеми стоматології, щелепно-лицевої хірургії, пластичної та реконструктивної хірургії голови та шиї: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції* (с. 41). Полтава.
2. Аветіков, Д. С., Проніна, О. М., Ставицький, С. О., & Буханченко, О. П. (2016). Оцінка косметичних результатів дентальної імплантації в зоні фронтальних зубів верхньої щелепи. *Вісник проблем біології і медицини*, 4(1), 222–227.
3. Аветіков, Д. С., Ставицький, С. О., Локес, К. П., та ін. (2016). Оцінка ефективності аугментації альвеолярного гребня на етапі підготовки до дентальної імплантації. *Вісник проблем біології і медицини*, 3(1), 240–242.
4. Аветіков, Д. С., Яценко, І. В., & Ставицький, С. О. (2015). Переваги та недоліки сучасних методик обстеження пацієнтів перед дентальною імплантацією. У *Матеріали IV з'їзду Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів* (с. 159–161). Київ.
5. Бамбуляк, А. В., Кузняк, Н. Б., & Лопушняк, Л. Я. (2022). Результати променевих методів дослідження у пацієнтів після відновлення кісткових дефектів остеопластичними матеріалами із застосуванням клітинних технологій. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 1(77), 65–71. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.1.65>
6. Бамбуляк, А. В., Кузняк, Н. Б., Дмитренко, Р. Р., & Бойчук, О. М. (2021). Ефективність застосування комбінації на основі остеопластичних матеріалів та мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини

- перед дентальною імплантацією. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 20(1), 11–17. <https://doi.org/10.24061/1727-0847.20.1.2021.02>
7. Вовк, В. Ю., Вовк, Ю. В., & Олійник, А. Г. (2014). Результати клінічно-інструментального визначення стабільності імплантатів у кістковій тканині альвеолярних відростків щелеп. *Новини стоматології*, (1), 66–72.
 8. Вовк, Ю. В., & Вовк, В. Ю. (2017). Експериментальне дослідження впливу тривалого функціонального навантаження дентальних імплантатів, уведених в осьовому та параосьовому положеннях, на стан періімплантної кісткової тканини. У *Матеріали V з'їзду Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів* (с. 181–184). Київ.
 9. Вовк, Ю. В., & Вовк, В. Ю. (2017). Експериментальне дослідження стану кісткової тканини при впливі тривалого функціонального навантаження на дентальні імплантати, уведені з різностороннім нахилом. *Новини стоматології*, (2), 28–36.
 10. Волощук, О. М., & Копильчук, Г. П. (2019). Особливості водно-сольового обміну у щурів з дефіцитом протеїну за умов токсичного ураження ацетамінофеном. *Фізіологія*, 3(65), 28–33.
 11. Головач, І. Ю. (2012). Порушення мінеральної щільності кісткової тканини і вторинний остеопороз при патології гепатобіліарної системи та шлунково-кишкового тракту. *Біль, суглоби, хребет*, 3(7), 49–60.
 12. Головач, І. Ю., & Митник, З. М. (2002). Мінеральний обмін у хворих на цироз печінки і хронічний гепатит залежно від тяжкості перебігу захворювання. *Вісник наукових досліджень*, (1), 23–27.
 13. Гулюк, А. Г., Гатунок, О. Г., & Іванченко, С. В. (2021). Клінічні особливості перебігу та результати хірургічної обробки при вогнепальних ураженнях щелепно-лицевої ділянки мирного часу. *Вісник стоматології*, (2), 16–20.
 14. Гулюк, А. Г., Педченко, Д. М., Макаренко, О. А., & Комлевой, О. М. (2024). Порівняльна динаміка маркерів запалення та ремоделювання кісткової тканини у разі вогнепальних поранень та переломів верхньої щелепи в експерименті. *Одеський медичний журнал*, 3(188), 9–13.

15. Демкович, А. Є., Дмитрієв, М. О., Поліщук, С. С., & Якимчук, М. М. (2020). Сучасні методи лікування періімплантиту. *Клінічна стоматологія*, 1(30), 43–51.
16. Деримедвідь, Л. В., Коранг, Л. А., Калько, К. О., & Вереїтинова, В. П. (2020). Вплив екстракту листя лепехи звичайної (*Ascorus calamus* L.) на показники холестази та жовчовидільну функцію печінки за експериментального гепатиту. *Фармакологія та лікарська токсикологія*, 14 (2), 114-121. <https://doi.org/10.33250/14.02.114>
17. Добровольська, В. О. (2019). Сучасний погляд на ускладнення в дентальній імплантації. *Клінічна стоматологія*, (3), 43–51.
18. Звягинцева, Т. Д., & Чернобай, А. І. (2017). Нові можливості терапії пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом: сублінгвальна форма адеметіоніна. *Український медичний часопис*, 6(122), 1–4.
19. Звягинцева, Т. Д., Чернобай, А. І., & Харченко, Н. В. (2016). Неалкогольна жирова хвороба печінки. *Хронічні захворювання печінки*. (с. 63–84). Харків: Типографія «Мадрид».
20. Копильчук, Г. П., Іванович, І. Ю., & Волощук, О. М. (2020). Особливості метаболізму аміаку в печінці щурів за різної забезпеченості харчового раціону нутрієнтами. *Ukrainian Biochemical Journal*, 92(4), 70–76.
21. Левицький, А. П., & Дем'яненко, С. А. (2012). *Гепато-оральний синдром*. Сімферополь.
22. Левицький, А. П., Дем'яненко, С. А., & Цисельський, Ю. В. (2011). *Антимікробна функція печінки*. Одеса: КП ОМТ.
23. Левицький, А. П., Дем'яненко, С. О., & Борис, Г. З. (2016). Дисбіотичні аспекти патогенезу і профілактики гепато-орального синдрому. У *Тези доповідей Національного конгресу патофізіологів України* (с. 138). Харків.
24. Левицький, А. П., Макаренко, О. А., Ступак, О. П., Томіліна, Т. В., Остафійчук, М. О., Фурдичко, А. І., Борис, Г. З., & Гінжол, І. В. (2015). Аліментарні та дисбіотичні аспекти патогенезу і профілактики стоматологічних захворювань. *Клінічна стоматологія*, (3–4)(12–13), 94.

25. Левицький, А. П., Фурдичко, А. І., Успенський, О. Є., Сеннікова, Г. М., & Гончарук, С. В. (2017). Вплив внутрішньоясенного введення мікробних патогенів на ступінь дисбіоза та антиоксидантну активність в яснах і сироватці крові щурів. *Вісник стоматології*, (1), 2–4.
26. Мазур, І. П., Поворознюк, В. В., & Новошицький, В. Є. (2016). Особливості клініко-рентгенологічного перебігу генералізованого пародонтиту у пацієнтів молодого віку залежно від рівня вітаміну D. *Проблеми остеології*, 19(2), 25–29.
27. Макаренко, О. А., Хромагіна, Л. М., Ходаков, І. В., Майкова, Г. В., Мудрик, Л. М., Кіка, В. В., & Могілевська, Т. В. (2022). *Методи дослідження стану кишкового та кісткового у лабораторних щурів* (довідник). Одеса: С.Л.Назарчук.
28. Маланчук, В. О. (2011). *Хірургічна стоматологія та щелепно-лицева хірургія*. Київ: Логос.
29. Маланчук, В. О., Копчак, А. В., & Алі, Н. (2012). Вивчення величини і особливостей розподілу контактних тисків при остеосинтезі нижньої щелепи з використанням накісних мініпластин. У *Матеріали науково-практичної конференції «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія»* (с. 239–243). Київ.
30. Мороз, Л. В., Мусаєв, Е. О., Андросова, О. С., & Гайдук, О. А. (2015). Вітамін D у хворих на хронічний гепатит С. *Проблеми військової охорони здоров'я*, 44(2), 250–255.
31. Нагірний, Я. П. (2007). Вплив ендокринної системи на маркери кісткового метаболізму у хворих з травматичними переломами нижньої щелепи. *Новини стоматології*, (3), 37–40.
32. Нагірний, Я. П. (2007). Денситометричні і ехоостеометричні дослідження в діагностиці репаративного остеогенезу при травматичних переломах нижньої щелепи. *Вісник наукових досліджень*, (4), 60–62.
33. Нагірний, Я. П., & Покришко, О. В. (2014). Якісний та кількісний склад мікрофлори травмованої ділянки слизової оболонки порожнини рота у

- постраждалих з переломами нижньої щелепи. *Вісник проблем біології і медицини*, 2(2), 27–30.
34. Ошурко, А. П., Олійник, І. Ю., Кузняк, Н. Б., & Сухляк, В. В. (2024). Первинна та постостеоінтеграційна стабільність коротких (ультракоротких) імплантатів на беззубих атрофованих дистальних сегментах нижньої щелепи. *Клінічна та профілактична медицина*, 4(34), 63–71.
35. Павлов, В.С., Заболотна, Н.І., Поліщук, В.С., Даліщук, А.І., Скорюкова, Я.Г., & Лунінь, Я. (2025). Біометрична ідентифікація фотоплетизмографічних сигналів в клініці щелепно-лицевої хірургії з використанням технологій глибокого навчання. *Наукові праці Вінницького національного технічного університету*, 1, 1-12. <https://doi.org/10.31649/2307-5376-2025-1-109-120>
36. Пентюк, Н. О. (2014). Мікронутрієнтні та метаболічні детермінанти гіпергомоцистеїнемії у хворих на хронічні захворювання печінки. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 1(18), 125–130.
37. Пентюк, Н. О., Моцюк, В. М., Пентюк, Л. О., & Вовк, Ю. В. (2023). Застосування клініко-біохімічних інструментів оцінки нутритивного стану для прогнозування перебігу цирозу печінки. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*, 4(98), 59–64.
38. Поліщук В.С., Поліщук О.О., & Даліщук А.І. (2023). Мінеральна щільність щелеп на фоні захворювань печінки при плануванні зубної імплантації. *Матеріали VIII з'їзду Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів, присвяченого 30-річчю з дня створення НАМН України*. Київ, 12 травня 2023 року, С. 90-91.
39. Поліщук В.С., Поліщук О.О., Даліщук А.І., & Коваль Н.Г. (2024). Вплив фіксації ортопедичної конструкції на дентальних імплантатах на виникнення переімплантиту. *Всеукраїнська науково-практична конференція лікарів-інтернів «Актуальні питання клінічної медицини»*. Полтава, 23 травня 2024 року, С. 151-152.
40. Поліщук В.С., Шувалов С.М., Поліщук О.О., & Даліщук А.І. (2021). Клінічні прояви місцевих ознак запалення в ділянці зубної імплантації при патології

- гепатобіліарної системи. *Науково-практична конференція з міжнародною участю та навчальним тренінгом з оволодінням практичними навичками «Сучасні методи діагностики, профілактики та лікування основних стоматологічних захворювань»*. Одеса, 17-18 вересня 2021 року, С. 95-96.
41. Поліщук В.С., Шувалов С.М., Поліщук С.С., & Даліщук А.І. (2025). Деякі аспекти залежності методу фіксації ортопедичної конструкції на дентальних імплантатах та переімплантиту. *Матеріали X з'їзду Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів, присвячена досягненням видатних щелепно-лицевих хірургів*. Київ, 16 травня 2025 року, С. 144-145.
42. Поліщук, В.С. (2023). Дослідження стабільності дентальних імплантатів при патології гепатобіліарної системи. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 27(4), 586-590. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27\(4\)-09](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27(4)-09)
43. Поліщук, В.С. (2024). Динаміка місцевих клінічних показників після дентальної імплантації на тлі корекції патології гепатобіліарної системи. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 28(3), 445-450. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(3\)-13](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(3)-13)
44. Поліщук, В.С. (2024). Місце дентальної імплантації в реабілітації пацієнтів із втратою зубів при патології печінки. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 28(4), 742-748. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(4\)-27](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(4)-27)
45. Поліщук, В.С. (2025). Біохімічні механізми порушень процесів мінералізації та їхня корекція в щурів із мікроімплантами верхньої щелепи на тлі токсичного гепатиту. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 29(1), 54-59. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29\(1\)-08](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29(1)-08)
46. Поліщук, В.С., & Поліщук, С.С. (2022). Особливості перебігу післяопераційного періоду хворих після дентальної імплантації на фоні патології гепатобіліарної системи. *Вісник стоматології*, 120(3), 51-56. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2022-45-3.9>

47. Поліщук, В.С., & Шувалов, С.М. (2025). Біохімічні показники ротової рідини в пацієнтів із дентальною імплантацією на тлі патології гепатобіліарної системи та медикаментозного супроводу. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 29(2), 280-286. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29\(2\)-18](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29(2)-18)
48. Поліщук, В.С., Пентюк, Н.О., & Шувалов, С.М. (2025). Особливості проведення дентальної імплантації на фоні патології гепатобіліарної систем. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 29(4), 655-660. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29\(4\)-16](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29(4)-16)
49. Поліщук, С. С., Давиденко, І. С., & Шувалов, С. М. (2017). Порівняльне дослідження гістологічних змін кісткової тканини нижньої щелепи щурів у ділянці травматичного дефекту при патології гепатобіліарної системи. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 29, 66–73.
50. Поліщук, С. С., Шувалов, С. М., & Даліщук, А. І. (2016). Експериментальне дослідження показників денситометрії нижньої щелепи щурів на фоні порушень гепатобіліарної системи. *Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія*, (4)(44), 18–21.
51. Поліщук, С. С., Шувалов, С. М., & Даліщук, А. І. (2017). Можливі механізми порушення загоєння м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки при порушенні обміну білка внаслідок захворювань печінки. У *Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі досягнень доказової медицини: тези доповідей ІХ Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю* (с. 25). Вінниця.
52. Поліщук, С. С., Шувалов, С. М., & Даліщук, А. І. (2017). Особливості клінічних проявів загоєння травматичних пошкоджень нижньої щелепи в експерименті на щурах при порушенні функції гепатобіліарної системи. У *Тези доповідей V з'їзду Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів* (с. 79–83). Київ.
53. Поліщук, С.С., Даліщук, А.І., Адамів, С.І., & Поліщук, В.С. (2024). Сучасні погляди на вплив печінки на перебіг одонтогенних запальних

процесів обличчя. *Вісник стоматології*, 129(4), 184-191.
<https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-54-4.32>

54. Рожко, М. М. (Ред.), Неспрядько, В. П. (Ред.), Палійчук, І. В., Дмитришин, Т. М., Лабунець, В. А., Парасюк, Г. З., Вербовська, Р. І., & Штурмак, В. М. (2020). *Ортопедична стоматологія (підручник)*. Київ: ВСВ Медицина.
55. Скиба, В. Я., & Шнайдер, С. А. (2022). *Структурно-метаболичні порушення в тканинах порожнини рота при гепатобілярній патології та їх корекція*. Одеса: КП ОМД.
56. Скиба, В. Я., Косенко, К. М., Левицький, А. П., & Скиба, О. І. (2002). *Доклінічне вивчення засобів для лікування та профілактики захворювань слизової оболонки порожнини рота*. Київ: Державний фармакологічний центр МОЗ України.
57. Скочило, О. В. (2016). Експериментальна оцінка процесів регенерації кісткової тканини шляхом аналізу ферментативної активності кислоти та лужної фосфатаз. *Клінічна стоматологія*, (4), 5–10.
58. Скрупнікова, Т. П., Ступак, О. П., Левицький, А. П., Нідзельський, М. Я., & Дудченко, М. О. (2018). Дисбактеріоз порожнини рота: проблема та вирішення. *Український журнал дерматології, венерології та косметології*, 1(68), 42–47.
59. Стефанов, О. В. (2001). *Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації*. Київ: Авіцена.
60. Тимофєєв, О. О. (2017). *Щелепно-лицева хірургія (2-ге вид., випр.)*. Київ.
61. Ткаченко, Т. В., Пентюк, Н. О., Пентюк, Л. О., & Томашкевич, Г. І. (2023). Остеопороз у хворих на хронічні захворювання печінки: патогенез, діагностика та лікування. *Буковинський медичний вісник*, 27(2), 53–59.
62. Хатту, В. В., Локес, К. П., Гаврильєв, В. М., Яценко, П. І., Бойко, І. В., Цибульняк, А. В., & Аветіков, Д. С. (2025). Динаміка клінічних показників загоєння постекстракційної рани за умов місцевого використання кріоконсервованої плаценти. *Український стоматологічний альманах*, (2), 32–35.

63. Ямковий О.О., Поліщук В.С., & Даліщук А.І. (2025). Вплив гормональної терапії на остеоінтеграцію дентальних імплантатів у жінок у постменопаузальний період. *Матеріали XXII Студентської наукової конференції з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2025»*. Вінниця, 17-18 квітня 2025 року, С. 741.
64. Ямковий О.О., Поліщук В.С., Даліщук А.І., & Поліщук О.О. (2023). Вплив мінеральної щільності щелеп на клінічні прояви місцевих ознак запалення при зубній імплантації. *Матеріали XX Наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2023»*. Вінниця, 21-22 квітня 2023 року, С. 542-543.
65. Яценко, П. І., Чемерис, В. В., Торопов, О. А., Личман, В. О., & Аветіков, Д. С. (2025). Особливості проведення та можливі ускладнення одномоментної дентальної імплантації за складних анатомічних умов. *Світ медицини та біології*, (3)(93), 250–255.
66. Abdulhameed, E. A. (2022). Titanium dioxide dental implant surfaces related oxidative stress in bone remodeling: A systematic review. *PeerJ*, 10, e12951.
67. Aboutorabi, S. N. (2019). Preparation of antibacterial cotton wound dressing by green synthesis silver nanoparticles using mullein leaves extract. *Journal of Renewable Materials*, 7(8), 787–794.
68. Afrashtehfar, K. I., Weber, A., & Abou-Ayash, S. (2022). Titanium-base abutments may have similar long-term peri-implant effects as non-bonded one-piece abutments. *Evidence-Based Dentistry*, 23(4), 134–135.
69. Agliardi, E. L., Pozzi, A., Romeo, D., & Del Fabbro, M. (2023). Clinical outcomes of full-arch immediate fixed prostheses supported by two axial and two tilted implants: A retrospective cohort study with 12–15 years of follow-up. *Clinical Oral Implants Research*, 34, 351–366.
70. Akleyin, E., Yavuz, Y., & Yardımeden, A. (2024). Three-dimensional modeling and quantitative assessment of mandibular volume in ectodermal dysplasia: A case series. *Medicina*, 60, 528.

71. Al Deeb, M., Aldosari, A. A., & Anil, S. (2023). Osseointegration of tantalum trabecular metal in titanium dental implants: Histological and micro-CT study. *Journal of Functional Biomaterials*, *14*(7), 355.
72. Albrektsson, T. (2016) “Peri-implantitis”: A complication of a foreign body or a man-made “disease”? Facts and fiction. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, *18*(4), 840–849.
73. Aldahlawi, S., Demeter, A., & Irinakis, T. (2018). The effect of implant placement torque on crestal bone remodeling after 1 year of loading. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*, *10*, 203–209.
74. Alkadhimi, A., & Al-Awadhi, E. A. (2018). Miniscrews for orthodontic anchorage: A review of available systems. *Journal of Orthodontics*, *45*, 102–114.
75. Alonso-González, R., Aloy-Prósper, A., Peñarrocha-Oltra, D., Peñarrocha-Diago, M. A., & Peñarrocha-Diago, M. (2012). Marginal bone loss in relation to platform switching implant insertion depth: An update. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, *4*, e173–e179.
76. Alt, V. (2017). Antimicrobial coated implants in trauma and orthopaedics—A clinical review and risk-benefit analysis. *Injury*, *48*(3), 599–607.
77. Andrade, C. X., Quirynen, M., Rosenberg, D. R., & Pinto, N. R. (2021). Interaction between different implant surfaces and liquid fibrinogen: A pilot in vitro experiment. *BioMed Research International*, 9996071.
78. Asa’ad, F., Thomsen, P., & Kunrath, M. F. (2022). The role of titanium particles and ions in the pathogenesis of peri-implantitis. *Journal of Bone Metabolism*, *29*(3), 145–154.
79. Atieh, M. A., Baqain, Z. H., Tawse-Smith, A., Ma, S., Almoselli, M., Lin, L., & Alsabeeha, N. H. (2021). The influence of insertion torque values on the failure and complication rates of dental implants: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, *23*, 341–360.
80. Atieh, M. A., Shah, M., Hakam, A., Aid, A., Tawse-Smith, A., & Alsabeeha, N. H. M. (2025). Peri-implantitis and survival outcomes of tissue level versus bone

- level dental implants: A systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Dental Research*, 11(5), e70242. <https://doi.org/10.1002/cre2.70242>.
81. Badr, S., Elawady, D., Ibrahim, W., & Eldin, A. (2023). Axial versus tilted distal implants in All-on-4 mandibular screw-retained prosthesis: A randomized controlled trial. *MSA Dental Journal*, 2, 24–33.
82. Bae, M. J., Kim, J. Y., Park, J. T., Cha, J. Y., Kim, H. J., Yu, H. S., & Hwang, C. J. (2013). Accuracy of miniscrew surgical guides assessed from cone-beam computed tomography and digital models. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 143, 893–901.
83. Bambini, F., Orilisi, G., Quaranta, A., & Memè, L. (2021). Biological oriented immediate loading: A new mathematical implant vertical insertion protocol: Five-year follow-up study. *Materials*, 14, 387.
84. Barootchi, S., & Wang, H.-L. (2021). Peri-implant diseases: Current understanding and management. *International Journal of Oral Implantology*, 14(3), 263–282.
85. Bergamo, E. T. P., Zahoui, A., Barrera, R. B., Huwais, S., Coelho, P. G., Karateew, E. D., & Bonfante, E. A. (2021). Osseodensification effect on implant primary and secondary stability: Multicenter controlled clinical trial. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 23, 317–328.
86. Berglundh, T. (2018). Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(Suppl. 20), 286–291.
87. Berglundh, T. (2018). Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop. *Journal of Periodontology*, 89, S313.
88. Besinis, A. (2017). Antibacterial activity and biofilm inhibition by surface-modified titanium alloy medical implants following application of silver, titanium dioxide, and hydroxyapatite nanocoatings. *Nanotoxicology*, 11(3), 327–338.
89. Blair, J. M. (2015). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*, 13(1), 42–51.

90. Bokobza, L. (2024). On the use of nanoparticles in dental implants. *Materials*, *17*(13), 3191.
91. Borgonovo, A. E., Censi, R., & Vavassori, V. (2021). A possible relationship between peri-implantitis, titanium hypersensitivity, and external tooth resorption: Metal-free alternative to titanium implants. *Case Reports in Dentistry*, 8879988.
92. Bressan, E. (2019). Metal nanoparticles released from dental implant surfaces: Potential contribution to chronic inflammation and peri-implant bone loss. *Materials*, *12*(12), 2036.
93. Bucur, S. M., Vaida, L. L., Olteanu, C. D., & Checchi, V. (2021). A brief review on micro-implants and their use in orthodontics and dentofacial orthopaedics. *Applied Sciences*, *11*, 10719.
94. Cassetta, M., Altieri, F., Di Giorgio, R., & Barbato, E. (2018). Palatal orthodontic miniscrew insertion using a CAD-CAM surgical guide: Description of a technique. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *47*, 1195–1198.
95. Cattoni, F., Chirico, L., Merlone, A., Manacorda, M., Vinci, R., & Gherlone, E. F. (2021). Digital smile designed computer-aided surgery versus traditional workflow in “All-on-Four” rehabilitations: A randomized clinical trial with 4-year follow-up. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*, 3449.
96. Chambrone, L., Rincón-Castro, M. V., Poveda-Marín, A. E., Diazgranados-Lozano, M. P., Fajardo-Escolar, C. E., Bocanegra-Puerta, M. C., & Palma, L. F. (2020). Histological healing outcomes at the bone–titanium interface of loaded and unloaded dental implants placed in humans: A systematic review of controlled clinical trials. *International Journal of Oral Implantology*, *13*, 321–342.
97. Chan, M. H., & Nudell, Y. A. (2021). All-on-4 concept update. *Dental Clinics of North America*, *65*, 211–227.
98. Chaturvedi, A. (2024). Revolutionizing periodontic care: Nano dentistry’s impact on inflammation management. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, *99*, 105922.

99. Cheng, C.-D. (2023). The referral pattern and treatment modality for peri-implant disease between periodontists and non-periodontist dentists. *BMC Oral Health*, 23(1), 427.
100. Chi, M. (2019). Novel bioactive and therapeutic dental polymeric materials to inhibit periodontal pathogens and biofilms. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(2), 278.
101. Coelho, P. G., Granjeiro, J. M., Romanos, G. E., Suzuki, M., Silva, N. R., Cardaropoli, G., Thompson, V. P., & Lemons, J. E. (2009). Basic research methods and current trends of dental implant surfaces. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 88, 579–596.
102. Corsalini, M. (2023). Non-surgical therapy and oral microbiota features in peri-implant complications: A brief narrative review. *Healthcare*, 11, 652.
103. Cunha, R. M., Souza, F. A., Hadad, H., Poli, P. P., Maiorana, C., & Carvalho, P. S. (2021). Accuracy evaluation of computer-guided implant surgery associated with prototyped surgical guides. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 125, 266–272.
104. Da Rocha Scalzer Lopes, G., de Matos, J. D. M., Oliveira, D., Condé Oliveira Prado, P. H., Garcia Rocha, M., Coelho Sinhoreti, M. A., Bottino, M. A., & de Carvalho Ramos, N. (2022). Posterior rehabilitation using 3D-printed dental implants and synthetic regenerative biomaterials. *Brazilian Dental Science*, 25, e3572.
105. Dantas, T., Vaz, P., & Samuel, F. (2023). Subperiosteal dental implants: Past or future? A critical review on clinical trials/case reports and future directions. *Journal of Dental Implants*, 13, 35–48.
106. Darriba, I., Seidel, A., Moreno, F., Botelho, J., Machado, V., Mendes, J. J., Leira, Y., & Blanco, J. (2023). Influence of low insertion torque values on survival rate of immediately loaded dental implants: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 50, 158–169.
107. De Carvalho, G. G. (2020). Antimicrobial photodynamic therapy associated with bone regeneration for peri-implantitis treatment: A case report. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 30, 101705.

108. Degidi, M., Nardi, D., & Piattelli, A. (2011). One abutment at one time: Non-removal of an immediate abutment and its effect on bone healing around subcrestal tapered implants. *Clinical Oral Implants Research*, 22, 1303–1307.
109. Degidi, M., Perrotti, V., Shibli, J. A., Novaes, A. B., Piattelli, A., & Iezzi, G. (2011). Equicrestal and subcrestal dental implants: A histologic and histomorphometric evaluation of nine retrieved human implants. *Journal of Periodontology*, 82, 708–715.
110. Del Fabbro, M., Testori, T., Kekovic, V., Goker, F., Tumedei, M., & Wang, H. L. (2019). A systematic review of survival rates of osseointegrated implants in fully and partially edentulous patients following immediate loading. *Journal of Clinical Medicine*, 8, 2142.
111. Derks, J. (2016). Peri-implantitis—onset and pattern of progression. *Journal of Clinical Periodontology*, 43(4), 383–388.
112. Derks, J., Ichioka, Y., Dionigi, C., Trullenque-Eriksson, A., Berglundh, J., Tomasi, C., & Graziani, F. (2023). Prevention and management of peri-implant mucositis and peri-implantitis: A systematic review of outcome measures used in clinical studies in the last 10 years. *Journal of Clinical Periodontology*, 50(Suppl. 25), 55–66. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13608>
113. Dhein, J. (2022). Intranuclear cell uptake and toxicity of titanium dioxide and zirconia particles as well as bacterial adhesion on dental titanium- and zirconia-implants. *Dental Materials*, 38(3), 517–528.
114. Dioguardi, M., Spirito, F., Quarta, C., Sovereto, D., Basile, E., Ballini, A., Caloro, G. A., Troiano, G., Lo Muzio, L., & Mastrangelo, F. (2023). Guided dental implant surgery: Systematic review. *Journal of Clinical Medicine*, 12, 1490.
115. Dong, Y. (2017). pH-dependent silver nanoparticles releasing titanium implant: A novel therapeutic approach to control peri-implant infection. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 158, 127–136.
116. El-Telbany, M., & El-Sharaki, A. (2022). Antibacterial and anti-biofilm activity of silver nanoparticles on multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*

- isolated from dental implants. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 12(1), 199–203.
117. Ewald, D. R., & Sumner, S. C. (2018). Human microbiota, blood group antigens, and disease. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 10(3), e1413.
118. Fang, C.-H. (2017). Magnetic hyperthermia enhances the treatment efficacy of peri-implant osteomyelitis. *BMC Infectious Diseases*, 17(1), 1–12.
119. Federici Canova, F., Oliva, G., Beretta, M., & Dalessandri, D. (2021). Digital (R)Evolution: Open-source softwares for orthodontics. *Applied Sciences*, 11, 6033.
120. Feng, X., Liu, M., Song, W. (2024). Efficacy of digital templates in edentulous implant placement: A retrospective study. *BMC Oral Health*, 24, Article 1503. <https://doi.org/10.1186/s12903-024-05265-8>
121. Flanagan, D. (2017). *Enterococcus faecalis* and dental implants. *Journal of Oral Implantology*, 43(1), 8–11.
122. Fontenele, R. C., Gerhardt, M. N., Picoli, F. F., Van Gerven, A., Nomidis, S., Willems, H., Freitas, D. Q., & Jacobs, R. (2023). Convolutional neural network-based automated maxillary alveolar bone segmentation on cone-beam computed tomography images. *Clinical Oral Implants Research*, 34, 565–574.
123. Fretwurst, T. (2018). Is metal particle release associated with peri-implant bone destruction? An emerging concept. *Journal of Dental Research*, 97(3), 259–265.
124. Fröber, K. (2020). Biofunctionalized zinc peroxide nanoparticles inhibit peri-implantitis-associated anaerobes and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in a pH-dependent manner. *Anaerobe*, 62, 102153.
125. Gagnier, J. J., Kienle, G., Altman, D. G., Moher, D., Sox, H., & Riley, D. (2013). The CARE guidelines: Consensus-based clinical case reporting guideline development. *Global Advances in Health and Medicine*, 2, 38–43.
126. Galindo-Moreno, P. (2022). Early marginal bone loss around dental implants to define success in implant dentistry: A retrospective study. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 24(5), 630–642.

127. Garaicoa-Pazmino, C., Sinjab, K., & Wang, H.-L. (2019). Current protocols for the treatment of peri-implantitis. *Current Oral Health Reports*, 6, 209–217.
128. Gautam, S. (2023). Transition metal-based nanoparticles as potential antimicrobial agents: Recent advancements, mechanisms, challenges, and future prospects. *Discover Nano*, 18(1), 1–20.
129. Giudice, A. L., Rustico, L., Longo, M., Oteri, G., Papadopoulos, M. A., & Nucera, R. (2021). Complications reported with the use of orthodontic miniscrews: A systematic review. *Korean Journal of Orthodontics*, 51, 199–216.
130. Goguta, L., Lungeanu, D., Negru, R., Birdeanu, M., Jivanescu, A., & Sinescu, C. (2021). Selective laser sintering versus selective laser melting and computer-aided design–computer-aided manufacturing in double crowns retention. *Journal of Prosthodontic Research*, 65, 371–378.
131. Gonçalves, G. S. Y., de Magalhães, K. M. F., Rocha, E. P., dos Santos, P. H., & Assunção, W. G. (2022). Oral health-related quality of life and satisfaction in edentulous patients rehabilitated with implant-supported full dentures using the All-on-4 concept: A systematic review. *Clinical Oral Investigations*, 26, 83–94.
132. Gu, X.(2021). Preparation and antibacterial properties of gold nanoparticles: A review. *Environmental Chemistry Letters*, 19, 167–187.
133. Guarnieri, R., Grenga, C., Altieri, F., Rocchetti, F., Barbato, E., & Cassetta, M. (2023). Can computer-guided surgery help orthodontics in miniscrew insertion and corticotomies? A narrative review. *Frontiers in Oral Health*, 4, 1196813.
134. Gudkov, S. V. (2021). A mini review of antibacterial properties of ZnO nanoparticles. *Frontiers in Physics*, 9, 641481.
135. Gulati, K. (2023). Fit and forget: The future of dental implant therapy via nanotechnology. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 199, 114900.
136. Hashimoto, Y. (2022). Microbial differences between active and remission peri-implantitis. *Scientific Reports*, 12(1), 5284.
137. Haugen, H. J. (2022). The antibacterial and cytotoxic effects of silver nanoparticles coated titanium implants: A narrative review. *Materials*, 15(14), 5025.

138. Heitz-Mayfield, L. J. A., & Salvi, G. E. (2018). Peri-implant mucositis. *Journal of Clinical Periodontology*, *45*, 237–245.
139. Hellberg, R. S., & Chu, E. (2016). Effects of climate change on the persistence and dispersal of foodborne bacterial pathogens in the outdoor environment: A review. *Critical Reviews in Microbiology*, *42*(4), 548–572.
140. Heo, D. N. (2016). Titanium dental implants surface-immobilized with gold nanoparticles as osteoinductive agents for rapid osseointegration. *Journal of Colloid and Interface Science*, *469*, 129–137.
141. Heydari, M., Ataei, A., & Riahi, S. M. (2021). Long-term effect of keratinized tissue width on peri-implant health status indices: An updated systematic review and meta-analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, *36*, 1065–1075.
142. Hofer, A. M. (2024). The impact of peri-implant diseases on the general status of patients with cardiovascular diseases: A literature review. *Life*, *14*(6), 665.
143. Hooshiar, M. H. (2024). Recent advances in nanomaterial-based biosensors for periodontitis detection. *Journal of Biological Engineering*, *18*(1), 28.
144. Hossain, N. (2022). Advances of nanoparticles employment in dental implant applications. *Applied Surface Science Advances*, *12*, 100341.
145. Hossain, N. (2023). Advances of plant- and biomass-extracted zirconium nanoparticles in dental implant applications. *Heliyon*, *9*, e15973.
146. Hossain, N. (2023). Recent development of dental implant materials, synthesis processes, and failure: A review. *Results in Chemistry*, *6*, 101136.
147. Hosseini Hooshiar, M. (2024). The potential use of nanozymes as antibacterial agents in oral infections, periodontitis, and peri-implantitis. *Journal of Nanobiotechnology*, *22*(1), 207.
148. Huang, S., Wei, H., & Li, D. (2023). Additive manufacturing technologies in the oral implant clinic: A review of current applications and progress. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, *11*, 1100155.

149. Huang, Y.-C., Huang, Y.-C., & Ding, S.-J. (2023). Primary stability of implant placement and loading related to dental implant materials and designs: A literature review. *Journal of Dental Sciences, 18*, 1467–1476.
150. Ibrahim, H. (2018). In vitro corrosion assessment of additively manufactured porous NiTi structures for bone fixation applications. *Metals, 8*(3), 164.
151. Iezzi, G., Zavan, B., Petrini, M., Ferroni, L., Pierfelice, T. V., D'Amora, U., Ronca, A., D'Amico, E., & Mangano, C. (2024). 3D-printed dental implants with a porous structure: The in vitro response of osteoblasts, fibroblasts, mesenchymal stem cells, and monocytes. *Journal of Dentistry, 140*, 104778.
152. Ikenaka, R., Koizumi, S., Otsuka, T., & Yamaguchi, T. (2022). Effects of root contact length on the failure rate of anchor screws. *Journal of Oral Science, 64*, 232–235.
153. Inchingolo, A. M., Malcangi, G., Ferrante, L., Del Vecchio, G., Viapiano, F., Inchingolo, A. D., Mancini, A., Annicchiarico, C., Inchingolo, F., & Dipalma, G. (2023). Surface coatings of dental implants: A review. *Journal of Functional Biomaterials, 14*(22), 287.
154. Iodice, G., Nanda, R., Drago, S., Repetto, L., Tonoli, G., Silvestrini-Biavati, A., & Migliorati, M. (2022). Accuracy of direct insertion of TADs in the anterior palate with respect to a 3D-assisted digital insertion virtual planning. *Orthodontics & Craniofacial Research, 25*, 192–198.
155. Jadhav, K. (2018). Phytosynthesis of gold nanoparticles: Characterization, biocompatibility, and evaluation of its osteoinductive potential for application in implant dentistry. *Materials Science and Engineering C, 93*, 664–670.
156. Jambhulkar, N. (2023). A review on surface modification of dental implants among various implant materials. *Materials Today: Proceedings, 72*, 3209–3215.
157. Jamkhande, P. G. (2019). Metal nanoparticles synthesis: An overview on methods of preparation, advantages and disadvantages, and applications. *Journal of Drug Delivery Science and Technology, 53*, 101174.

158. Jang, T. J., Kim, K. C., Cho, H. C., & Seo, J. K. (2022). A fully automated method for 3D individual tooth identification and segmentation in dental CBCT. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, *44*, 6562–6568.
159. Jawad Abdulkadhim, T. M., Al Khaffaf, I., & Shinen, M. H. (2023). The effect of changing the concentration of silver nanoparticles on the antibacterial properties of silver-PVP composite-coated implants. *Journal of the Iranian Medical Council*, *6*(1), 126–137.
160. Jayasree, R. (2023). Bi-layered metal–ceramic component for dental implants by spark plasma sintering. *Materials Letters*, *344*, 134403.
161. Jedliński, M., Janiszewska-Olszowska, J., Mazur, M., Ottolenghi, L., Grocholewicz, K., & Galluccio, G. (2021). Guided insertion of temporary anchorage devices in the form of orthodontic titanium miniscrews with customized 3D templates: A systematic review with meta-analysis of clinical studies. *Coatings*, *11*, 1488.
162. Jensen, S. S., Aghaloo, T., Jung, R. E., Bertl, K., Buser, D., Chappuis, V., de Stavola, L., Monje, A., Pispero, A., & Rocuzzo, A. (2023). Group 1 ITI Consensus Report: The role of bone dimensions and soft tissue augmentation procedures on the stability of clinical, radiographic, and patient-reported outcomes of implant treatment. *Clinical Oral Implants Research*, *34*, 43–49.
163. Jiang, H. (2020). Design of dental implants at the materials level: An overview. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, *108*(8), 1634–1661.
164. Jiang, H. (2024). Metal-based nanoparticles in antibacterial applications in the biomedical field: Current development and potential mechanisms. *Biomedical Microdevices*, *26*(1), 12.
165. Kadambi, P., Luniya, P., & Dhattrak, P. (2021). Current advancements in polymer/polymer matrix composites for dental implants: A systematic review. *Materials Today: Proceedings*, *46*, 740–745.
166. Kalko, K. O., Mishchenko, O. Ya., & Derymedvid, L. V. (2018). A screening study of hepatoprotective activity of liquid extract from common tansy

- (*Tanacetum vulgare* L.) herb in the setting of subchronic hepatitis in rats. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 11(10), 1–3.
167. Kaplun, D., Avetikov, D., Balyuk, S., Ivanytska, O., Lokes, K., & Ivanytskyi, I. (2024). Comparative analysis of indicators of primary stability of implants of different implantological systems at immediate implantation. *Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal*, 26(3), 77–82.
168. Kaplun, D., Avetikov, D., Lokes, K., & Ivanytska, O. (2023). Comparative characteristics of the properties of dental implants depending on the design, shape, and surface in the experiment. *Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal*, 25(1), 21–25.
169. Keeve, P. L. (2019). Surgical treatment of peri-implantitis with non-augmentative techniques. *Implant Dentistry*, 28(2), 177–186.
170. Kelly, N., Beaton, L., Knights, J., Stirling, D., West, M., & Young, L. (2023). The practices and beliefs of dental professionals regarding the management of patients taking anticoagulant and antiplatelet drugs. *BDJ Open*, 9, 1.
171. Kiarashi, M. (2024). Spotlight on therapeutic efficiency of green-synthesized metals and their oxide nanoparticles in periodontitis. *Journal of Nanobiotechnology*, 22(1), 1–37.
172. Klinge, B. (2018). Peri-implant diseases. *European Journal of Oral Sciences*, 126, 88–94.
173. La Monaca, G., Pranno, N., Annibali, S., Di Carlo, S., Pompa, G., & Cristalli, M. P. (2022). Immediate flapless full-arch rehabilitation of edentulous jaws on four or six implants according to prosthetic-driven planning and guided implant surgery: A retrospective study with up to 10 years of follow-up. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 24, 831–844.
174. Labis, V. (2022). Immunopathological inflammation in the evolution of mucositis and peri-implantitis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(24), 15797.
175. Lahoud, P., EzEldeen, M., Beznik, T., Willems, H., Leite, A., Van Gerven, A., & Jacobs, R. (2021). Artificial intelligence for fast and accurate three-dimensional

- tooth segmentation on cone-beam computed tomography. *Journal of Endodontics*, *47*, 827–835.
176. Lampé, I. (2019). Investigation of silver nanoparticles on titanium surfaces created by ion implantation technology. *International Journal of Nanomedicine*, *14*, 4709–4721.
177. Lang, N. P., Imber, J. C., Lang, K. N., Schmid, B., Muñoz, F., Bosshardt, D. D., & Saulacic, N. (2023). Sequential osseointegration of a novel implant system based on 3D printing in comparison with conventional titanium implants. *Clinical Oral Implants Research*, *34*, 627–638.
178. Lee, E.-H. (2022). Manganese oxide nanozyme-doped diatom for safe and efficient treatment of peri-implantitis. *ACS Applied Materials & Interfaces*, *14*(24), 27634–27650.
179. Lee, J., Lee, J. B., Yun, J., Rhyu, Y. C., Lee, Y. M., Lee, S. M., Lee, M. K., Kim, B., Kim, P., & Koo, K. T. (2021). The impact of surface treatment in three-dimensional printed implants for early osseointegration: A comparison study of three different surfaces. *Scientific Reports*, *11*, 10453.
180. Lee, Y. K., Kim, J. W., Baek, S. H., Kim, T. W., & Chang, Y. I. (2010). Root and bone response to the proximity of a mini-implant under orthodontic loading. *The Angle Orthodontist*, *80*, 452–458.
181. Leo, M., Cerroni, L., Pasquantonio, G., Condò, S., & Condò, R. (2016). Temporary anchorage devices (TADs) in orthodontics: Review of the factors that influence the clinical success rate of mini-implants. *Clinica Terapeutica*, *167*, 70–77.
182. Li, F. (2023). Gold–titanium dioxide heterojunction for enhanced sonodynamic-mediated biofilm eradication and peri-implant infection treatment. *Chemical Engineering Journal*, *460*, 141791.
183. Li, G.-Z. (2016). Fabrication and characterization of ZnO-coated TiO₂ nanotube arrays. *Composite Interfaces*, *23*(2), 125–132.
184. Li, M. (2025). Novel zirconia ceramics for dental implant materials. *Journal of Materials Science & Technology*, *210*, 97–108.

185. Li, W. (2020). Novel dental adhesive containing silver-exchanged EMT zeolites against cariogenic biofilms to combat dental caries. *Microporous and Mesoporous Materials*, 299, 110113.
186. Li, X. (2019). Surface treatments on titanium implants via nanostructured ceria for antibacterial and anti-inflammatory capabilities. *Acta Biomaterialia*, 94, 627–643.
187. Lima, A., Domingos, R. G., Cunha Ribeiro, A. N., Rino Neto, J., & de Paiva, J. B. (2022). Safe sites for orthodontic miniscrew insertion in the infrazygomatic crest area in different facial types: A tomographic study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 161, 37–45.
188. Liu, H., Wu, X., Tan, J., & Li, X. (2019). Safe regions of miniscrew implantation for distalization of mandibular dentition assessed with CBCT. *Progress in Orthodontics*, 20, 45.
189. Liu, X. (2017). Antibacterial properties of nano-silver coated PEEK prepared through magnetron sputtering. *Dental Materials*, 33(9), 348–360.
190. Liu, X. (2017). Delivery of antagomiR-204-conjugated gold nanoparticles from PLGA sheets and its implication in promoting osseointegration of titanium implants in type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Nanomedicine*, 12, 7089–7101.
191. Łoginoff, J., Majos, A., & Elgalal, M. (2024). The evolution of custom subperiosteal implants for treatment of partial or complete edentulism in patients with severe alveolar ridge atrophy. *Journal of Clinical Medicine*, 13, 3582.
192. Louro, R. S., Moraschini, V., Melhem-Elias, F., Sturzinger, G. P. S., Amad, R. A., & Shibli, J. A. (2024). Digital implant-supported restoration planning placed in autologous graft using titanium implants produced by additive manufacturing. *Dentistry Journal*, 12, 192.
193. Mafra, I. J., Bordin, D., Siroma, R. S., Moraschini, V., Faverani, L. P., Souza, J. G., Mourão, C. F., & Shibli, J. A. (2024). Additive manufacturing titanium dental implants placed in sinuses grafted with 70HA:30β-TCP: A one-year retrospective study evaluating survival rate. *Dentistry Journal*, 12, 181.

194. Maló, P., de Araujo Nobre, M., Lopes, A., Ferro, A., & Botto, J. (2019). The All-on-4 treatment concept for the rehabilitation of the completely edentulous mandible: A longitudinal study with 10–18 years of follow-up. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 21, 565–577.
195. Maló, P., de Araujo Nobre, M., Lopes, A., Ferro, A., & Nunes, M. (2019). The All-on-4 concept for full-arch rehabilitation of the edentulous maxilla: A longitudinal study with 5–13 years of follow-up. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 21, 538–549.
196. Manacorda, M., Poletti de Chaurand, B., Merlone, A., Tetè, G., Mottola, F., & Vinci, R. (2020). Virtual implant rehabilitation of the severely atrophic maxilla: A radiographic study. *Dentistry Journal*, 8, 14.
197. Mangano, C., Bianchi, A., Mangano, F. G., Dana, J., Colombo, M., Solop, I., & Admakin, O. (2020). Custom-made 3D-printed subperiosteal titanium implants for prosthetic restoration of the atrophic posterior mandible in elderly patients: A case series. *3D Printing in Medicine*, 6, 1.
198. Mangano, C., Piattelli, A., Raspanti, M., Mangano, F., Cassoni, A., Iezzi, G., & Shibli, J. A. (2011). Scanning electron microscopy and X-ray dispersive spectrometry evaluation of direct laser metal sintering surfaces and human bone interface: A case series. *Lasers in Medical Science*, 26, 133–138.
199. Mangano, C., Raspanti, M., Traini, T., Piattelli, A., & Sammons, R. (2009). Stereo imaging and cytocompatibility of a model dental implant surface formed by direct laser fabrication. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 88, 823–831.
200. Mangano, F., Mangano, C., Piattelli, A., & Iezzi, G. (2017). Histological evidence of osseointegration of fractured direct metal laser sintering implants retrieved after five years of function. *BioMed Research International*, 9732136.
201. Manuja, A. (2021). Metal and metal oxide nanoparticles: Toxicity concerns associated with their physical state and remediation for biomedical applications. *Toxicology Reports*, 8, 1970–1978.

202. Marasli, C. (2024). Nano-based approaches in surface modifications of dental implants: A literature review. *Molecules*, 29(13), 3061.
203. Mehta, S. P., Sutariya, P. V., Pathan, M. R., Upadhyay, H. H., Patel, S. R., & Kantharia, N. D. (2021). Clinical success between tilted and axial implants in edentulous maxilla: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Indian Prosthodontic Society*, 21, 217–228.
204. Menezes dos Anjos, L., Rocha, A. d. O., Dallepiane, F. G. (2025). Immediate dental implant placement: A bibliometric analysis of the 100 most cited articles. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 17(5), e507–e514.
205. Miljanovic, D., Seyedmahmoudian, M., Horan, B., & Stojcevski, A. (2022). Novel and accurate 3D-printed surgical guide for mandibular reconstruction with integrated dental implants. *Computers in Biology and Medicine*, 151, 106327.
206. Miyazawa, N., Hakamada, M., & Mabuchi, M. (2018). Antimicrobial mechanisms due to hyperpolarisation induced by nanoporous gold. *Scientific Reports*, 8(1), 3870.
207. Monje, A., Insua, A., & Wang, H.-L. (2019). Understanding peri-implantitis as a plaque-associated and site-specific entity: On the local predisposing factors. *Journal of Clinical Medicine*, 8(2), 279.
208. Monje, A., Kan, J. Y., & Borgnakke, W. (2023). Impact of local predisposing and precipitating factors and systemic drivers on peri-implant diseases. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 25(4), 640–660.
209. Moon, K.-S. (2024). Enhanced photocatalytic antibacterial activity of Au-coated Ni–Ti–O nanotubes for biomedical applications. *Materials Chemistry and Physics*, 314, 128910.
210. Morea, C., Hayek, J. E., Oleskovicz, C., Dominguez, G. C., & Chilvarquer, I. (2011). Precise insertion of orthodontic miniscrews with a stereolithographic surgical guide based on cone-beam computed tomography data: A pilot study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, 26, 860–865.
211. Moslemzadeh, S. H., Sohrabi, A., Rafighi, A., Kananizadeh, Y., & Nourizadeh, A. (2017). Evaluation of interdental spaces of the mandibular posterior area for

- orthodontic mini-implants using cone-beam computed tomography. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11, ZC09–ZC12.
212. Naeini, E. N., Atashkadeh, M., De Bruyn, H., & D’Haese, J. (2020). Applicability, accuracy, and clinical outcome of flapless implant surgery with or without computer guidance: A narrative review. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 22, 454–467.
213. Nasiri, K. (2023). Recent advances in metal nanoparticles for the treatment of periodontitis. *Journal of Nanobiotechnology*, 21(1), 283.
214. Nayak, D. (2016). Bark extract-mediated green synthesis of silver nanoparticles: Evaluation of antimicrobial activity and antiproliferative response against osteosarcoma. *Materials Science and Engineering C*, 58, 44–52.
215. Nie, X., Zhang, X., Liu, Y., Yan, S., Men, Y., Yu, J., & Guo, J. (2023). Evaluation of palate-related factors affecting the effectiveness of microimplant-assisted rapid palatal expansion in late adolescents and adults. *Clinical Oral Investigations*, 27, 3531–3544.
216. Nogueira-Reis, F., Morgan, N., Nomidis, S., Van Gerven, A., Oliveira-Santos, N., Jacobs, R., & Tabchoury, C. P. M. (2023). Three-dimensional maxillary virtual patient creation by convolutional neural network-based segmentation on cone-beam computed tomography images. *Clinical Oral Investigations*, 27, 1133–1141.
217. Nucera, R., Ciancio, E., Maino, G., Barbera, S., Imbesi, E., & Bellocchio, A. M. (2022). Evaluation of bone depth, cortical bone, and mucosa thickness of palatal posterior supra-alveolar insertion sites for miniscrew placement. *Progress in Orthodontics*, 23, 18.
218. Oliveira, T. T., & Reis, A. C. (2019). Fabrication of dental implants by additive manufacturing: A systematic review. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 122, 270–274.
219. Onică, N., Budală, D. G., Baciuc, E.-R., Onică, C. A., Gelețu, G. L., Murariu, A., Balan, M., Perțea, M., & Stelea, C. (2024). Long-term clinical outcomes of

- 3D-printed subperiosteal titanium implants: A 6-year follow-up. *Journal of Personalized Medicine*, *14*, 541.
220. Orhan, K., Shamshiev, M., Ezhov, M., Plaksin, A., Kurbanova, A., Ünsal, G., Gusarev, M., Golitsyna, M., Aksoy, S., & Misirli, M. (2022). AI-based automatic segmentation of craniomaxillofacial anatomy from CBCT scans for detection of pharyngeal airway evaluations in OSA patients. *Scientific Reports*, *12*, 11863.
221. Oshurko, A. P., Oliinyk, I. Yu., Kuzniak, N. B., & Herasym, L. M. (2023). Resonance frequency analysis as an indicator of post-implantation morphology of mandibular bone tissue. *Modern Medical Technology*, *4*(59), 70–75. [https://doi.org/10.34287/MMT.4\(59\).2023.9](https://doi.org/10.34287/MMT.4(59).2023.9)
222. Pérez-Tanoira, R. (2022). Silver nanoparticles produced by laser ablation and re-irradiation effectively prevent peri-implantitis multispecies biofilm formation. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(19), 12027.
223. Pérez-Tanoira, R., & Fernández-Arias, M. (2022). Silver nanoparticles produced by laser ablation and re-irradiation effectively prevent peri-implantitis multispecies biofilm formation. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(19), 12027.
224. Petersen, R. (2016). Carbon fiber biocompatibility for implants. *Fibers*, *4*(1), 1.
225. Pinguero, J., Piattelli, A., Paiva, J., Figueiredo, L. C., Feres, M., Shibli, J., & Bueno-Silva, B. (2019). Additive manufacturing of titanium alloy may modify the pathogenic microbial profile: An in vitro study. *Brazilian Oral Research*, *33*, e065.
226. Pitman, J. (2022). Immediate implant placement with or without immediate provisionalization: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, *49*(10), 1012–1023. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13686>
227. Pokrowiecki, R. (2022). Dental implant healing screws as temporary oral drug delivery systems to decrease infections in the head and neck region. *International Journal of Nanomedicine*, *17*, 1679–1693.

228. Polischuk, S. S. (2016). Clinical course of healing of contused lacerated facial wounds in patients with hepatobiliary dysfunction. *Modern Science – Moderni Veda*, 3, 150–158.
229. Polischuk, S. S. (2016). Experimental study of the effect of kvertulin on healing of mandibular traumatic injuries in rats with hepatobiliary dysfunction. *Modern Science – Moderni Veda*, 4, 141–148.
230. Polischuk, S. S., Davydenko, I. S., & Shuvalov, S. M. (2018). Effect of Forcal on histological changes in rat mandibular bone tissue at traumatic defect under hepatobiliary pathology. *Visnyk Morfolohii*, 24(1), 47–55.
231. Polishchuk, S., & Levitsky, A. (2018). Biochemical indicators of inflammation and dysbiosis in the oral cavity of patients with mandibular fractures on the background of hepatobiliary pathology. *Journal of Education, Health and Sport*, 8(8), 1193–1199.
232. Pozzan, L., Migliorati, M., Dinelli, L., Riatti, R., Torelli, L., Di Lenarda, R., & Contardo, L. (2022). Accuracy of the digital workflow for guided insertion of orthodontic palatal TADs: A step-by-step 3D analysis. *Progress in Orthodontics*, 23, 27.
233. Priyadarsini, S., Mukherjee, S., & Mishra, M. (2018). Nanoparticles used in dentistry: A review. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 8(1), 58–67.
234. Pushpalatha, C. (2022). Antibacterial nanozymes: An emerging innovative approach to oral health management. *Topics in Catalysis*, 65(19–20), 2021–2032.
235. Qi, M. (2019). Novel nanomaterial-based antibacterial photodynamic therapies to combat oral bacterial biofilms and infectious diseases. *International Journal of Nanomedicine*, 14, 6937–6956.
236. Rajchakit, U., & Sarojini, V. (2017). Recent developments in antimicrobial peptide-conjugated gold nanoparticles. *Bioconjugate Chemistry*, 28(11), 2673–2686.

237. Ramanauskaite, A. (2019). Dental implant outcomes in grafted sockets: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Research*, 10(3), e8.
238. Raza, F. B., (2023). Microbiome and inflammatory pathways in peri-implant health and disease: An updated review of treatment strategies. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 13(2), 84–91.
239. Riad Deglow, E., Zubizarreta-Macho, Á., González Menéndez, H., Lorrio Castro, J., Galparsoro Catalán, A., Tzironi, G., Galindo, A. B. L., Ezpeleta, L. O. A., & Montero, S. H. (2023). Comparative analysis of two navigation techniques based on augmented reality for orthodontic mini-implant placement. *BMC Oral Health*, 23, 542.
240. Roccuzzo, A. (2023). Peri-implantitis as a consequence of errors in implant therapy. *Periodontology 2000*, 92, 350–361.
241. Romandini, M. (2021). Prevalence and risk/protective indicators of peri-implant diseases: A university-representative cross-sectional study. *Clinical Oral Implants Research*, 32(1), 112–122.
242. Romandini, M., Lima, C., Pedrinaci, I., Araoz, A., Soldini, M. C., & Sanz, M. (2021). Prevalence and risk/protective indicators of peri-implant diseases: A university-representative cross-sectional study. *Clinical Oral Implants Research*, 32(1), 112–122. <https://doi.org/10.1111/clr.13684>
243. Ronsivalle, V., Venezia, P., Bennici, O., D'Antò, V., Leonardi, R., & Giudice, A. L. (2023). Accuracy of digital workflow for orthodontic miniscrew placement using generic and licensed open systems: A 3D imaging analysis. *BMC Oral Health*, 23, 494.
244. Rosa, W. G. N., de Almeida-Pedrin, R. R., Oltramari, P. V. P., de Castro Conti, A. C. F., Poleti, T. M. F. F., Shroff, B., & de Almeida, M. R. (2023). Total arch maxillary distalization using infrazygomatic crest miniscrews in Class II malocclusion treatment: A prospective study. *The Angle Orthodontist*, 93, 41–48.

245. Rossi, R., Capri, D., Risciotti, E., & Zeman, P. (2015). Randomized clinical investigation of titanium implants with and without platform switching: Six months' radiographic and clinical outcomes. *Dentistry Journal*, 3, 55–66.
246. Safi, I. N., Hussein, B. M. A., Aljudy, H. J., & Tukmachi, M. S. (2021). Effects of prolonged RF-magnetron sputtering deposition of hydroxyapatite on titanium dental implants. *European Journal of Dentistry*, 15, 440–447.
247. Saini, M. (2015). Implant biomaterials: A comprehensive review. *World Journal of Clinical Cases*, 3(1), 52–57.
248. Saini, R. S., Mosaddad, S. A., & Heboyan, A. (2023). Application of density functional theory for evaluating mechanical properties and structural stability of dental implant materials. *BMC Oral Health*, 23(1), 958.
249. Salvi, G. E. (2023). Physiopathology of peri-implant diseases. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 25(4), 629–639.
250. Sánchez-López, E. (2020). Metal-based nanoparticles as antimicrobial agents: An overview. *Nanomaterials*, 10(2), 292.
251. Schmidt-Braekling, T. (2017). Silver-coated megaprotheses: A review of the literature. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*, 27, 483–489.
252. Schwarz, F. (2017). Prevalence of peri-implant diseases for two-piece implants with an internal tube-in-tube connection: A cross-sectional analysis. *Clinical Oral Implants Research*, 28, 24.
253. Schwarz, F. (2022). Surgical therapy of peri-implantitis. *Periodontology 2000*, 88(1), 145–181.
254. Shayeb, M. A., Elfadil, S., Abutayyem, H., Shqaidef, A., Marrapodi, M. M., Cicciù, M., & Minervini, G. (2024). Bioactive surface modifications on dental implants: A systematic review and meta-analysis of osseointegration and longevity. *Clinical Oral Investigations*, 28, 592. <https://doi.org/10.1007/s00784-024-05958-y>.

255. Shen, X.-T. (2017). Effects on cytotoxicity and antibacterial properties of incorporating silver nanoparticles into surface coatings of dental alloys. *Journal of Zhejiang University. Science B*, 18, 615–625.
256. Shrivastava, D., Quadri, S. A., Alshadidi, A. A. F. (2025). Clinical assessment of the relationship between dental implant materials (titanium and zirconia) and peri-implantitis: A systematic review. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 24, 1010–1028. <https://doi.org/10.1007/s12663-024-02409-9>
257. Siddiqi N.J., Alhomida A.S. (2003). Investigation into the distribution of total, free, peptide-bound, protein-bound, soluble- and insoluble-collagen hydroxyproline in various bovine tissues. *J. Biochem. Mol. Biol.* 36 (2), 154-158.
258. Slavin, Y. N. (2017). Metal nanoparticles: Understanding the mechanisms behind antibacterial activity. *Journal of Nanobiotechnology*, 15, 1–20.
259. Sonaye, S. Y., Bokam, V. K., Saini, A., Nayak, V. V., Witek, L., Coelho, P. G., Bhaduri, S. B., Bottino, M. C., & Sikder, P. (2022). Patient-specific 3D-printed polyetheretherketone (PEEK) dental implant system. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 136, 105510.
260. Sotova, C. (2023). Dental implants: Modern materials and methods of surface modification. *Materials*, 16(23), 7383.
261. Soyfer, V. (2023). Review article on the All-on-Four treatment concept in dental implants. *Archives of Surgery and Clinical Research*, 7, 19–23.
262. Spinato, S., Bernardello, F., Lombardi, T., Soardi, C. M., Messina, M., Zaffe, D., & Stacchi, C. (2022). Influence of apico-coronal positioning of tissue-level implants on marginal bone stability during supracrestal tissue height establishment: A multicenter prospective study. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 24, 611–620.
263. Su, Y. (2022). Recent advances in nanozymes for combating bacterial infection. *Materials Chemistry Frontiers*, 6, 2596–2609.
264. Suárez-López del Amo, F., Yu, S., & Wang, H.-L. (2016). Non-surgical therapy for peri-implant diseases: A systematic review. *Journal of Oral and Maxillofacial Research*, 7, e13.

265. Subramani, K. (2022). Is computer-guided implant placement with a flapless approach more accurate than a flapped surgical approach? *Evidence-Based Dentistry*, 23, 110–111.
266. Suh, H., Lee, D., Lee, J., Seol, Y. J., Lee, Y. M., & Koo, K. T. (2023). Comparative evaluation of 3D-printed and conventional implants in vivo: A quantitative microcomputed tomographic and histomorphometric analysis. *Scientific Reports*, 13, 21041.
267. Sun, Y. (2022). Gold nanoparticle decoration potentiates antibacterial enhancement of TiO₂ nanotubes via sonodynamic therapy against peri-implant infections. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10, 1074083.
268. Tallarico, M. (2020). Computerization and digital workflow in medicine: Focus on digital dentistry. *Materials*, 13, 2172.
269. Tao, T., Zou, K., Jiang, R., He, K., He, X., Zhang, M., Wu, Z., Shen, X., Yuan, X., Lai, W. (2023). Artificial intelligence-assisted determination of available sites for palatal orthodontic mini-implants based on palatal thickness through CBCT. *Orthodontics & Craniofacial Research*, 26, 491–499.
270. Tetè, G., Polizzi, E., D’Orto, B., Carinci, G., & Capparè, P. (2021). Implant-prosthetic rehabilitation in elderly patients: A narrative review. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 35, 119–126.
271. Thanigachalam, M., & Subramanian, A. V. (2023). Fabrication, microstructure, and properties of advanced ceramic-reinforced composites for dental implants: A review. *Biomaterials Translational*, 4(3), 151–165.
272. Ting, B. Y. S. (2022). Biosynthesis and response of zinc oxide nanoparticles against peri-implantitis-triggering pathogens. *Materials*, 15(9), 3170.
273. Tironi, F., Orlando, F., Azzola, F., Corbella, S., & Francetti, L. A. (2022). Marginal bone loss around tilted and axial implants in immediate-loaded All-on-4: A retrospective long-term study. *Prosthesis*, 4, 15–23.
274. Todaro, C., Cerri, M., Isola, G., Manazza, A., Storelli, S., Rodriguez y Baena, R., & Lupi, S. M. (2023). Computer-guided osteotomy with simultaneous implant

- placement and immediate full-arch restoration: A case report. *Prosthesis*, 5, 221–233.
275. Todaro, C., Cerri, M., Rodriguez y Baena, R., & Lupi, S. M. (2023). Full-arch guided restoration and bone regeneration: A complete digital workflow case report. *Healthcare*, 11, 1301.
276. Torres, P. R., Gil, S. T., Zubizarreta-Macho, Á., Pérez, M. B., Deglow, E. R., Tzironi, G., Martinez, A. A., & Montero, S. H. (2021). Influence of computer-aided static navigation on the accuracy of orthodontic microscrew placement: An in vitro study. *Journal of Clinical Medicine*, 10, 4127.
277. Tosan, F. (2021). Effects of doping metal nanoparticles into hydroxyapatite on physical and chemical properties of dental implants. *Nanomedicine Research Journal*, 6(4), 327–336.
278. Truong, V. M., Kim, S., Kim, J., Lee, J. W., & Park, Y. S. (2022). Revisiting complications of orthodontic miniscrews. *BioMed Research International*, 8720412.
279. Tumedei, M., Piattelli, A., Degidi, M., Mangano, C., & Iezzi, G. (2020). Histological and histomorphometrical evaluation of peri-implant bone in loaded and unloaded implants: A 30-year narrative review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17, 2088.
280. Ünsal, G. S., Turkyilmaz, I., & Lakhia, S. (2020). Advantages and limitations of implant surgery with CAD/CAM surgical guides: A literature review. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 12, e409–e417.
281. Urban, R., Haluzová, S., Strunga, M., Surovková, J., Lifková, M., Tomášik, J., & Thurzo, A. (2023). AI-assisted CBCT data management in modern dental practice. *Electronics*, 12, 1710.
282. Valizadeh, S., Zafarmand, A. H., Hassan Yazdi, S., & Ghazizadeh Ahsaie, M. (2022). Quantitative CBCT assessment of posterior maxillary arch for orthodontic miniscrew insertion. *International Journal of Dentistry*, 8257256.

283. Varga, E., Jr., Antal, M., Major, L., Kiscsatári, R., Braunitzer, G., & Piffkó, J. (2020). Guidance means accuracy: A randomized clinical trial on freehand versus guided dental implantation. *Clinical Oral Implants Research*, 31, 417–430.
284. Vasilaki, D. (2024). Viability and proliferation of gingival fibroblasts on silver nanoparticle-doped Ti–6Al–4V surfaces. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, 39(2), 320.
285. Venkatesan, K. (2024). Development of bioactive and antimicrobial nanotopography on selective laser-melted Ti6Al4V implants. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 149, 106210.
286. Vergara-Llanos, D. (2021). Antibacterial and cytotoxic evaluation of copper and zinc oxide nanoparticles for implant provisional abutments. *Archives of Oral Biology*, 122, 105031.
287. Vimbela, G. V. (2017). Antibacterial properties and toxicity of metallic nanomaterials. *International Journal of Nanomedicine*, 12, 3941–3965.
288. Vitaliy Polishchuk, Sergii Pavlov, Sergii Polishchuk, Sergii Shuvalov, Andriy Dalishchuk, Natalia Sachaniuk-Kavets'ka, Kuralay Mukhsina, & Abilkaiyr Nazerke (2024). Medical fuzzy-expert system for prediction of engraftment degree of dental implants in patients with chronic liver disease. *Informatyka, Automatyka, Pomiarzy W Gospodarce I Ochronie Środowiska*, 14(1), 90-94. <https://doi.org/10.35784/iapgos.5585>
289. Wada, M. (2021). Prevalence and risk indicators for peri-implant diseases: A literature review. *Japanese Dental Science Review*, 57, 78–84.
290. Wai, C. T., Greenson, J. J., Fontana, R. J. (2003). A simple noninvasive index predicts significant fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 38(2), 518–526.
291. Wang, H., Minnema, J., Batenburg, K. J., Forouzanfar, T., Hu, F. J., & Wu, G. (2021). Multiclass CBCT image segmentation for orthodontics using deep learning. *Journal of Dental Research*, 100, 943–949.
292. Wang, H.-L. (2016). Surgical management of significant maxillary anterior vertical ridge defects. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 36, 329–337.

293. Wang, J. (2016). Silver-nanoparticle-modified biomaterial surfaces resistant to *Staphylococcus*: New insights into antimicrobial action. *Scientific Reports*, *6*, 32699.
294. Wang, M., & Wang, L. (2020). Plant polyphenol-mediated synthesis of gold nanoparticles for dental implantation pain management. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, *58*, 101753.
295. Wang, Q. Q., Dai, R., Cao, C. Y., Fang, H., Han, M., & Li, Q. L. (2017). One-time versus repeated abutment connection for platform-switched implants: A meta-analysis. *PLoS ONE*, *12*, e0186385.
296. Wang, S. (2023). Dopamine–silver nanocomposite coating balancing antibacterial activity and cytocompatibility. *Regenerative Biomaterials*, *10*, 82.
297. Wang, X. (2019). Macrophage polarization in aseptic bone resorption around dental implants induced by titanium particles. *Journal of Periodontal Research*, *54*(4), 329–338.
298. Wang, Y., Sun, J., Shi, Y., Li, X., & Wang, Z. (2022). Buccal bone thickness of posterior mandible for microscrew implantation. *Annals of Anatomy*, *244*, 151993.
299. Wen, Z. (2023). Mesoporous TiO₂ coatings regulating ZnO nanoparticle loading for sustained osteogenic and antibacterial activity. *ACS Applied Materials & Interfaces*, *15*(12), 15235–15249.
300. Wu, S. (2021). Long-lasting renewable antibacterial porous polymeric coatings for titanium biomaterials. *Nature Communications*, *12*, 3303.
301. Xu, P., Gholamalizadeh, T., Moshfeghifar, F., Darkner, S., & Erleben, K. (2023). Deep-learning-based segmentation of individual tooth and bone with periodontal ligament details. *IEEE Access*, *11*, 102460–102470.
302. Xu, T. (2024). Near-infrared II light-assisted Cu-containing porous TiO₂ coatings for implant-associated infection control. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, *234*, 113744.
303. Xu, Y., Meng, F., & Tang, Z. (2024). Nanomaterials for surface modification of dental implants. *Journal of Materials Processing and Design*, *8*(1), 60–68.

304. Yang, H. L. (2023). Copper release and reactive oxygen species in antibacterial activity of Ti–Cu alloys. *Rare Metals*, 42(6), 2007–2019.
305. Zhang, N., Xiong, G., & Liu, Z. (2022). Toxicity of metal-based nanoparticles: Challenges in the nano era. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10, 1001572.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Поліщук, В.С., Поліщук, С.С. (2022). Особливості перебігу післяопераційного періоду хворих після дентальної імплантації на фоні патології гепатобіліарної системи. *Вісник стоматології*, 120(3), 51-56. **(Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus)**

Поліщук С.С. – участь в аналізі даних досліджень, редагування рукопису та підготовка статті до друку.

2. Поліщук, В.С. (2023). Дослідження стабільності дентальних імплантатів при патології гепатобіліарної системи. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 27(4), 586-590. **(Фахове видання України)**

3. Поліщук, В.С. (2024). Місце дентальної імплантації в реабілітації пацієнтів із втратою зубів при патології печінки. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 28(4), 742-748. **(Фахове видання України)**

4. Поліщук, В.С. (2024). Динаміка місцевих клінічних показників після дентальної імплантації на тлі корекції патології гепатобіліарної системи. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 28(3), 445-450. **(Фахове видання України)**

5. Поліщук, С.С., Даліщук, А.І., Адамів, С.І., Поліщук, В.С. (2024). Сучасні погляди на вплив печінки на перебіг одонтогенних запальних процесів обличчя. *Вісник стоматології*, 129(4), 184-191. **(Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus)**

Поліщук С.С. – участь в аналізі та інтепретації одержаних даних, редагування рукопису статті та подача до друку;

Даліщук А.І. – участь в систематизації отриманої інформації, одержаних даних;

Адамів С.І. – редагування рукопису статті.

6. Поліщук, В.С. (2025). Біохімічні механізми порушень процесів мінералізації та їхня корекція в щурів із мікроімплантами верхньої щелепи на тлі токсичного гепатиту. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 29(1), 54-59. **(Фахове видання України)**

7. Поліщук, В.С., Шувалов, С.М. (2025). Біохімічні показники ротової рідини в пацієнтів із дентальною імплантацією на тлі патології гепатобіліарної системи та медикаментозного супроводу. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 29(2), 280-286. **(Фахове видання України)**

Шувалов С.М. – розробка наукової концепції дослідження, участь в розробці дизайну дослідження, визначення груп дослідження та наукове керівництво дослідженням, редагування рукопису статті.

8. Поліщук, В.С., Пентюк, Н.О., Шувалов, С.М. (2025). Особливості проведення дентальної імплантації на фоні патології гепатобіліарної систем. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 29(4), 655-660. **(Фахове видання України)**

Пентюк Н.О. – участь в аналізі та інтерпретації одержаних даних;

Шувалов С.М. – розробка наукової концепції дослідження, участь в розробці дизайну дослідження, участь в аналізі результатів дослідження та наукове керівництво науковою роботою, редагування рукопису статті.

Наукові праці, в яких опубліковані додаткові наукові результати дисертації:

9. Vitaliy Polishchuk, Sergii Pavlov, Sergii Polishchuk, Sergii Shuvalov, Andriy Dalishchuk, Natalia Sachaniuk-Kavets'ka, Kuralay Mukhsina, Abilkaiyr Nazerke (2024). Medical fuzzy-expert system for prediction of engraftment

degree of dental implants in patients with chronic liver disease. *Informatyka, Automatyka, Pomiarы W Gospodarce I Ochronie Środowiska*, 14(1), 90-94. (**Фахове видання Польщі. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus**)

Sergii Pavlov – концепція дослідження, редагування статті;

Sergii Polishchuk – дизайн дослідження, редагування статті, остаточне затвердження статті;

Sergii Shuvalov – розробка та обґрунтування наукової концепції дослідження, участь в розробці дизайну наукової роботи та наукове керівництво дослідженням, редагування рукопису статті;

Andriy Dalishchuk – участь в аналізі одержаних результатів;

Natalia Sachaniuk-Kavets'ka – редагуванні рукопису статті;

Kuralay Mukhsina – проведенні статистичної обробки отриманих показників;

Abilkaiyr Nazerke – підготовка статті до подачі в редакцію журналу.

10. Павлов, В.С., Заболотна, Н.І., Поліщук, В.С., Даліщук, А.І., Скорюкова, Я.Г., Лунінь, Я. (2025). Біометрична ідентифікація фотоплетизмографічних сигналів в клініці щелепно-лищевої хірургії з використанням технологій глибокого навчання. *Наукові праці Вінницького національного технічного університету*, 1, 1-12. (**Фахове видання України**)

Павлов В.С. – участь в аналізі результатів дослідження;

Заболотна Н.І. – розробка дизайну дослідження та редагування статті;

Даліщук А.І. – участь в обрахунку деяких даних;

Скорюкова Я.Г. – підготовка статті до друку;

Лунінь Я. – подача статті до друку.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

11. Поліщук В.С., Шувалов С.М., Поліщук О.О., Даліщук А.І. (2021). Клінічні прояви місцевих ознак запалення в ділянці зубної імплантації при

патології гепатобіліарної системи. *Науково-практична конференція з міжнародною участю та навчальним тренінгом з оволодінням практичними навичками «Сучасні методи діагностики, профілактики та лікування основних стоматологічних захворювань»*. Одеса, 17-18 вересня 2021 року, С. 95-96.

Шувалов С.М. – розробка наукової концепції дослідження, участь в розробці дизайну дослідження, участь в аналізі результатів дослідження та наукове керівництво науковою роботою, редагування рукопису тез;

Поліщук О.О. – підготовка тез до друку та подача тез;

Даліщук А.І. – участь в підготовці дослідження та обрахунку отриманих результатів.

12. Ямковий О.О., Поліщук В.С., Даліщук А.І., Поліщук О.О. (2023). Вплив мінеральної щільності щелеп на клінічні прояви місцевих ознак запалення при зубній імплантації. *Матеріали XX Наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2023»*. Вінниця, 21-22 квітня 2023 року, С. 542-543.

Ямковий О.О. – участь в науковому дослідженні та аналізі результатів дослідження;

Даліщук А.І. – участь в підготовці дослідження та обрахунку отриманих результатів;

Поліщук О.О. – редагування рукопису тез перед друком та подача тез.

13. Поліщук В.С., Поліщук О.О., Даліщук А.І. (2023). Мінеральна щільність щелеп на фоні захворювань печінки при плануванні зубної імплантації. *Матеріали VIII з'їзду Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів, присвяченого 30-річчю з дня створення НАМН України*. Київ, 12 травня 2023 року, С. 90-91.

Поліщук О.О. – участь в науковому дослідженні та аналізі результатів дослідження;

Даліщук А.І. – участь в обрахунку отриманих результатів та редагування рукопису тез.

14. Поліщук В.С., Поліщук О.О., Даліщук А.І., Коваль Н.Г. (2024). Вплив фіксації ортопедичної конструкції на дентальних імплантатах на виникнення переїмпантиту. *Всеукраїнська науково-практична конференція лікарів-інтернів «Актуальні питання клінічної медицини»*. Полтава, 23 травня 2024 року, С. 151-152.

Поліщук О.О. – підготовка тез до друку та подача тез;

Даліщук А.І. – участь в підготовці дослідження та обрахунку отриманих результатів;

Коваль Н.Г. – участь в аналізі результатів дослідження та редагування рукопису тез.

15. Поліщук В.С., Шувалов С.М., Поліщук С.С., Даліщук А.І. (2025). Деякі аспекти залежності методу фіксації ортопедичної конструкції на дентальних імплантатах та переїмпантиту. *Матеріали X з'їзду Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів, присвячена досягненням видатних щелепно-лицевих хірургів*. Київ, 16 травня 2025 року, С. 144-145.

Шувалов С.М. – розробка наукової концепції дослідження, участь в розробці дизайну дослідження, участь в аналізі результатів дослідження та наукове керівництво науковою роботою, редагування рукопису тез;

Поліщук С.С. – участь в розробці дизайну дослідження та аналізі результатів дослідження;

Даліщук А.І. – участь в підготовці дослідження та обрахунку отриманих результатів.

16. Ямковий О.О., Поліщук В.С., Даліщук А.І. (2025). Вплив гормональної терапії на остеоінтеграцію дентальних імплантатів у жінок у постменопаузальний період. *Матеріали XXII Студентської наукової конференції з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2025»*. Вінниця, 17-18 квітня 2025 року, С. 741.

Ямковий О.О. – участь в науковому дослідженні та аналізі результатів дослідження;

Далішук А.І. – участь в підготовці дослідження та обрахунку отриманих результатів.

Апробація результатів дисертації:

- Науково-практична конференція з міжнародною участю та навчальним тренінгом (Одеса, 17-18 вересня 2021 р.) – *публікація тез*;
- X з'їзд Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів (Київ, 16 травня 2025 р.) – *публікація тез*;
- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю (Полтава, 30 листопада 2023 р.) – *виступ*;
- Всеукраїнська науково-практична конференція лікарів-інтернів (Полтава, 23 травня 2024 р.) – *публікація тез*;
- XX Наукова конференція студентів та молодих учених з міжнародною участю (Вінниця, 21-22 квітня 2023 р.) – *публікація тез*;
- XXII Студентська наукова конференція з міжнародною участю (Вінниця, 17-18 квітня 2025 р.) – *публікація тез*;
- VIII з'їзд Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів, присвяченого 30-річчю з дня створення НАМН України (Київ, 12 травня 2023 р.) – *публікація тез*.

Додаток Б
АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Вінницького
МКП «Медичний
стоматологічний центр»



Філевич А.М.
2025 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оцінка показників стабільності дентальних імплантатів при патології гепатобіліарної системи для характеристики остеointegraції імплантатів.
назва пропозиції для впровадження
2. Поліщук В.С. Кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницький національний медичного університету ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 58001, Україна
автори, установа – розробник та її поштова адреса
3. Джерело інформації: Поліщук В.С. Дослідження стабільності дентальних імплантатів при патології гепатобіліарної системи. «Вісник Вінницького національного медичного університету», 2023, Т. 27, №4. DOI: 10.31393/reports-ymedical-2023-27(4)-09.
4. Впроваджено: Вінницький МКП «Медичний стоматологічний центр»
назва лікувальної установи
5. Термін впровадження з січня 2024 по вересень 2025 року
6. Загальна кількість спостережень - 31
7. Результати застосування методу:
 - a. позитивні (кількість спостережень) – 30
 - b. невизначені (кількість спостережень) – 1
 - c. негативні (кількість спостережень) –
8. Зауваження, пропозиції враховуючи клінічну ефективність запропонованої методики, рекомендовано впровадження її в практику

Відповідальний за впровадження:

Директор Вінницького МКП
«Медичний стоматологічний центр»



Філевич А.М.

„ 30 ” _____ 2025 року

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор МКП "Медичний
стоматологічний центр"

Філевич А. М.

2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва впровадження:** *Ефективність поєднаного застосування остеотропних та гепатопротекторних препаратів для покращення остеointegraції зубних імплантатів у хворих при проведенні дентальної імплантації на фоні патології гепатобіліарної системи.*
назва пропозиції для впровадження
- Ким впроваджено, адреса авторів:** *Поліщук В.С., Шувалов С.М., Кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницький національний медичного університету ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 58001, Україна*
автори, установа – розробник та її поштова адреса
- Джерело інформації:** *Поліщук В.С., Шувалов С.М. Біохімічні показники ротової рідини в пацієнтів із дентальною імплантацією на тлі патології гепатобіліарної системи та медикаментозного супроводу. "Вісник Вінницького національного медичного університету", 2025, Т. 29, №2. DOI: 10.31393/reports-vntmedical-2025-29(2)-18.*
- Впроваджено:** *в лікувальний процес МКП "Медичний стоматологічний центр"*
назва лікувальної установи
- Термін впровадження** з червня 2025 по грудень 2025 року
- Включено** до протоколів медикаментозно супроводу у пацієнтів при дентальній імплантації у хворих з патологією гепатобіліарної системи. Запропонована методика має значний позитивний ефект.
- Результати застосування методу:**
 - позитивні (кількість спостережень) - 12
 - невизначені (кількість спостережень) - 0
 - негативні (кількість спостережень) - 0
- Зауваження, пропозиції** враховуючи клінічну ефективність запропонованої методики, рекомендовано впровадження її в практику

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор

Лариса ОНУФРІЄВА

„ 30 ” XII 2025 року

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Ефективність поєднаного застосування остеотропних та гепатопротекторних препаратів для покращення остеоінтеграції зубних імплантів у хворих при проведенні дентальної імплантації на фоні патології гепатобілярної системи.
2. **Ким впроваджено, адреса авторів:** Поліщук В.С., Шувалов С.М., Кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницький національний медичного університету ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця ,58001, Україна.
3. **Джерело інформації:** Поліщук В.С., Шувалов С.М. Біохімічні показники ротової рідини в пацієнтів із дентальною імплантацією на тлі патології гепатобілярної системи та медикаментозного супроводу. "Вісник Вінницького національного медичного університету", 2025, Т. 29, №2. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2025-29(2)-18.
4. **Впроваджено:** в лікувальний процес КП «Полтавський обласний центр стоматології – стоматологічна клінічна поліклініка ПОР», завідувач відділенням Володимир Титаренко.
5. **Термін впровадження** з червня 2025 по грудень 2025 року
6. **Включено** до протоколів медикаментозно супроводу у пацієнтів при дентальній імплантації у хворих з патологією гепатобілярної системи. Запропонована методика має значний позитивний ефект.
7. **Результати застосування методу:**
 - a. позитивні (кількість спостережень) - 8
 - b. невизначені (кількість спостережень) - 0
 - c. негативні (кількість спостережень) - 0
8. **Зауваження, пропозиції** враховуючи клінічну ефективність запропонованої методики, рекомендовано впровадження її в практику

Відповідальний за впровадження:
завідувач відділення лікувально-хірургічної стоматології
КП «Полтавський обласний
центр стоматології –
стоматологічна клінічна
поліклініка ПОР»

Володимир ТИТАРЕНКО

„ 10. XII 2025 року

«Затверджую»
Проректор закладу вищої освіти
з навчальної роботи
Полтавського державного медичного університету
професор Давид АВЕТІКОВ

_____ 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: *«Ефективність поєданого застосування остеотропних та гепатопротекторних препаратів для покращення остеоінтеграції зубних імплантатів у хворих при проведенні дентальної імплантації на фоні патології гепатобіліарної системи».*

Установа-розробник: *Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, м. Вінниця, вул. Пирогова 56, 21018, Україна.*

Розроблювачі: *Віталій ПОЛІЩУК, Сергій ШУВАЛОВ.*

Джерела інформації:

Поліщук В.С., Шувалов С.М. Біохімічні показники ротової рідини в пацієнтів із дентальною імплантацією на тлі патології гепатобіліарної системи та медико-каментозного супроводу. "Вісник Вінницького національного медичного університету", 2025, Т. 29, №2. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2025-29(2)-18.

Базова установа, яка проводить впровадження: *кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Полтавського державного медичного університету*

Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації: *Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо поєданого застосування остеотропних та гепатопротекторних препаратів для покращення остеоінтеграції зубних імплантатів у хворих при проведенні дентальної імплантації на фоні патології гепатобіліарної системи*

Зауваження, пропозиції: *не вносилися*

Затверджено на засіданні кафедри хірургічної стоматології та ЩЛХ 04 грудня 2025 року (протокол № 8).

Відповідальний за впровадження:

завідувачка кафедри хірургічної стоматології
та щелепно-лицевої хірургії,
к.мед.н., доцент



Катерина ЛОКЕС

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор
ОКНП «Чернівецький обласний
стоматологічний центр»

Валентин ПРИСКУ
_____ 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Ефективність поєднаного застосування остеотропних та гепатопротекторних препаратів для покращення остеоінтеграції зубних імплантатів у хворих при проведенні дентальної імплантації на фоні патології гепатобіліарної системи.

2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, 21018 м. Вінниця вул. Пирогова 56.

3. Автор впровадження: Віталій ПОЛІЩУК, Сергій ШУВАЛОВ.

4. Джерела інформації: Поліщук ВС, Шувалов СМ. Біохімічні показники ротової рідини в пацієнтів із дентальною імплантацією на тлі патології гепатобіліарної системи та медикаментозного супроводу. Вісн. Вінницького націон. мед. унів. [інтернет]. 27, Червень 2025 [цит. за 09, Грудень 2025];29(2):280-6. доступний у: <https://reports-vnmedical.com.ua/index.php/journal/article/view/1413>

5. Де впроваджено: у лікувальний процес відділення щелепно-лицевої хірургії ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня».

6. Термін впровадження: червень-грудень 2025 року.

7. Результати застосування методу: 11

а) позитивні (кількість спостережень) – 11;

б) негативні (кількість спостережень) – 0;

в) невизначені (кількість спостережень) – 0.

8. Ефективність впровадження в порівнянні з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.4): запропонована методика включена до протоколів медикаментозного супроводу пацієнтів із гепатобіліарною патологією при дентальній імплантації. Забезпечує значний позитивний ефект.

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

Відповідальний за впровадження:

завідувач відділення
хірургічної стоматології
ОКНП «Чернівецький
обласний стоматологічний центр»

Богдан ЮСИПЧУК

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного
медичного університету

доцент  Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ

« 11 » _____ 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Ефективність поєданого застосування остеотропних та гепатопротекторних препаратів для покращення остеointegraції зубних імплантатів у хворих при проведенні дентальної імплантації на фоні патології гепатобіліарної системи.

2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, м. Вінниця, вул. Пирогова 56, 21018, Україна.

3. Автори: Віталій ПОЛІЩУК, Сергій ШУВАЛОВ.

4. Джерело інформації: Поліщук ВС, Шувалов СМ. Біохімічні показники ротової рідини в пацієнтів із дентальною імплантацією на тлі патології гепатобіліарної системи та медикаментозного супроводу. Rep. of Vinnytsia Nation. Med. Univ. [інтернет]. 27, Червень 2025 [цит. за 09, Грудень 2025];29(2):280-6. доступний у: <https://reports-vnmedical.com.ua/index.php/journal/article/view/1413>

5. Назва установи, де відбулося 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: вересень-грудень 2025 року.

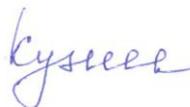
8. Суть впровадження: використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання здобувачів вищої освіти щодо медикаментозного супроводу при зубній імплантації у хворих з патологією гепатобіліарної системи

9. Обговорено і затверджено: на засіданні кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету, протокол № 27 від « 9 » 12 2025 року.

10. Зауваження, пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри хірургічної стоматології
та щелепно-лицевої хірургії
Буковинського державного
медичного університету,
д. мед. наук, професор



Наталія КУЗНЯК

« 11 » 12 2025 року.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Вінницького
Медичного центру ТОВ
«Обласна стоматологічна
поліклініка»



Люля А.І.

.. 30 " 12 2025 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Оцінка показників стабільності дентальних імплантатів при патології гепатобіліарної системи для характеристики остеоінтеграції імплантатів.
назва пропозиції для впровадження
- Поліщук В.С. Кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 58001, Україна
автори, установа – розробник та її поштова адреса
- Джерело інформації: Поліщук В.С. Дослідження стабільності дентальних імплантатів при патології гепатобіліарної системи. "Вісник Вінницького національного медичного університету", 2023, Т. 27, №4. DOI: 10.31393/reports-vmmedical-2023-27(4)-09.
- Впроваджено: Вінницьке ТОВ «Обласна стоматологічна поліклініка»
назва лікувальної установи
- Термін впровадження з січня 2024 по вересень 2025 року
- Загальна кількість спостережень - 25
- Результати застосування методу:
 - позитивні (кількість спостережень) – 25
 - невизначені (кількість спостережень) – 0
 - негативні (кількість спостережень) – 0
- Зауваження, пропозиції враховуючи клінічну ефективність запропонованої методики, рекомендовано впровадження її в практику

Відповідальний за впровадження:

Директор ТОВ «Обласна
стоматологічна поліклініка»



Люля А.І.

.. 30 " 12 2025 року

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Вінницького
Медичного центру ТОВ
«Обласна стоматологічна
поліклініка»


„ 30 ” 12 2025 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Ефективність поєданого застосування остеотропних та гепатопротекторних препаратів для покращення остеоінтеграції зубних імплантатів у хворих при проведенні денทัลної імплантації на фоні патології гепатобіліарної системи.
назва пропозиції для впровадження
2. Поліщук В.С. Кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницький національний медичного університету ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м.Вінниця ,58001, Україна
автори, установа – розробник та її поштова адреса
3. Джерело інформації: Поліщук В.С., Шувалов С.М. Біохімічні показники ротової рідини в пацієнтів із денталною імплантацією на тлі патології гепатобіліарної системи та медикаментозного супроводу. “Вісник Вінницького національного медичного університету”, 2025, Т. 29, №2. DOI: 10.31393/reports-pnmedical-2025-29(2)-18.
4. Впроваджено: Вінницьке ТОВ «Обласна стоматологічна поліклініка»
назва лікувальної установи
5. Термін впровадження з червень 2025 по вересень 2025 року
6. Загальна кількість спостережень - 10
7. Результати застосування методу:
 - a. позитивні (кількість спостережень) - 10
 - b. невизначені (кількість спостережень) - 0
 - c. негативні (кількість спостережень) - 0
8. Зауваження, пропозиції враховуючи клінічну ефективність запропонованої методики, рекомендовано впровадження її в практику

Відповідальний за впровадження:

Директор ТОВ «Обласна
стоматологічна поліклініка»



Люля А.І.

„ 30 ” 12 2025 року

Додаток В

Схема побудови математичної моделі для розрахунку та визначення ступеня приживленості зубних імплантатів у пацієнтів із хронічною патологією печінки

Таблиця 1. База знань щодо нечіткої діагностики, що визначає ступінь приживлення зубних імплантатів у пацієнтів із хронічною патологією печінки

Клінічні форми ступеню приживлення	Критерії, що враховуються				
	(X1)	(X2)	(X3)	(X4)	(X5)
$\mu^I(x_1x_2x_3x_4x_5)$	С	С	Н	Н	ВС
	С	ВС	Н	Н	ВС
	С	Н	Н	Н	ВС
	ВС	ВС	Н	Н	В
	ВС	В	Н	Н	В
	В	В	Н	Н	В
$\mu^{II}(x_1x_2x_3x_4x_5)$	НС	НС	Н	НС	ВС
	С	НС	НС	НС	ВС
$\mu^{III}(x_1x_2x_3x_4x_5)$	НС	Н	НС	НС	С
	НС	Н	С	НС	С
	НС	НС	НС	НС	С
	НС	НС	С	НС	С
$\mu^{IV}(x_1x_2x_3x_4x_5)$	Н	Н	НС	НС	НС
	Н	Н	С	НС	НС
$\mu^V(x_1x_2x_3x_4x_5)$	Н	Н	С	С	НС

	H	H	BC	BC	HC
	H	H	BC	B	HC
	H	H	B	BC	H
	H	H	B	B	H

Під час завдання функцій належності інформативних ознак $X_1 \div X_5$ нечітким термам на інтервалі $CH [0;1]$ використовується відома нами функція, графік якої показано на рисунку 1.

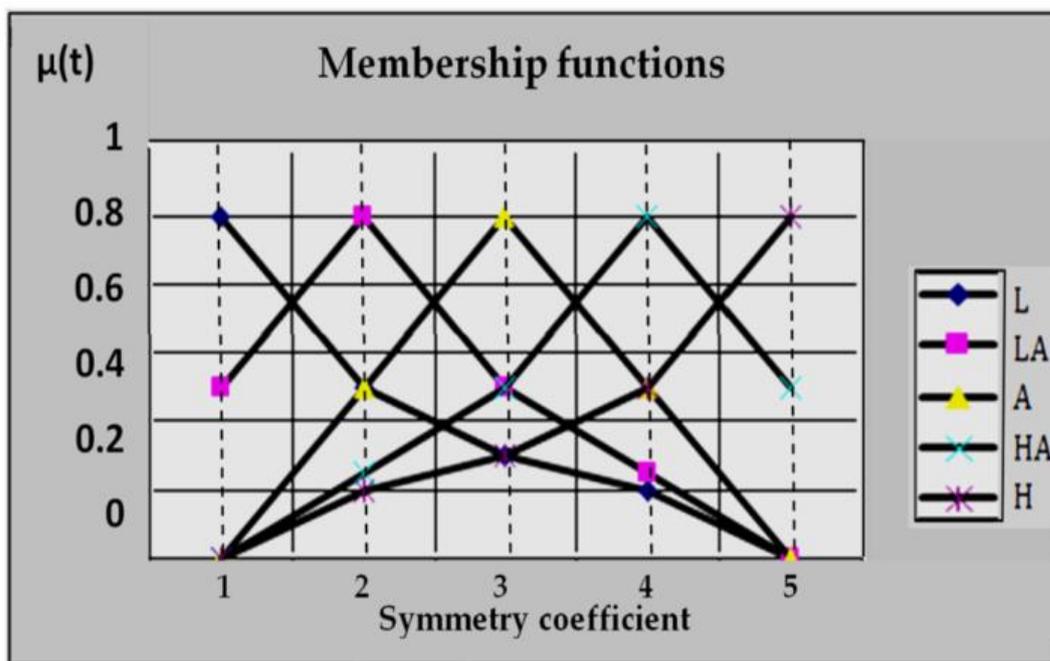


Рисунок 1. Функції належності [17, 21, 29]

На основі бази знань, розробленої експертами, представленої в таблиці 5.15 та 5.16, та вищезгаданих функцій належності нечітких термів, були розроблені моделі правил підтримки прийняття рішень для оцінки ступеня приживлення зубних імплантатів у пацієнтів із хронічною патологією печінки.

Для ступеню приживлення (Високий рівень) $\mu^I(x_1x_2x_3x_4x_5)$

$$\begin{aligned} \mu^{d1}(X_1, X_2, X_3, X_4, X_5) &= \mu^A(X_1) \cdot \mu^A(X_2) \cdot \mu^L(X_3) \cdot \mu^L(X_4) \cdot \mu^{HA}(X_5) \cup \\ &\mu^A(X_1) \cdot \mu^{HA}(X_2) \cdot \mu^L(X_3) \cdot \mu^L(X_4) \cdot \mu^{HA}(X_5) \\ &\cup \mu^A(X_1) \cdot \mu^H(X_2) \cdot \mu^L(X_3) \cdot \mu^L(X_4) \cdot \mu^{HA}(X_5) \cup \\ &\mu^{HA}(X_1) \cdot \mu^{HA}(X_2) \cdot \mu^L(X_3) \cdot \mu^L(X_4) \cdot \mu^H(X_5) \cup \\ &\mu^{HA}(X_1) \cdot \mu^H(X_2) \cdot \mu^L(X_3) \cdot \mu^L(X_4) \cdot \mu^H(X_5) \cup \\ &\mu^H(X_1) \cdot \mu^H(X_2) \cdot \mu^L(X_3) \cdot \mu^L(X_4) \cdot \mu^H(X_5); \end{aligned}$$

Для ступеню приживлення (Достатній рівень) $\mu^{II}(x_1x_2x_3x_4x_5)$

$$\begin{aligned} \mu^{d2}(X_1, X_2, X_3, X_4, X_5) &= \mu^{LA}(X_1) \cdot \mu^{LA}(X_2) \cdot \mu^L(X_3) \cdot \mu^{LA}(X_4) \cdot \mu^{HA}(X_5) \cup \\ &\mu^A(X_1) \cdot \mu^{LA}(X_2) \cdot \mu^{LA}(X_3) \cdot \mu^{LA}(X_4) \cdot \mu^{HA}(X_5); \end{aligned}$$

Для ступеню приживлення (Помірний рівень) $\mu^{III}(x_1x_2x_3x_4x_5)$

$$\begin{aligned} \mu^{d3}(X_1, X_2, X_3, X_4, X_5) &= \mu^{LA}(X_1) \cdot \mu^L(X_2) \cdot \mu^{LA}(X_3) \cdot \mu^{LA}(X_4) \cdot \mu^A(X_5) \cup \\ &\mu^{LA}(X_1) \cdot \mu^L(X_2) \cdot \mu^A(X_3) \cdot \mu^{LA}(X_4) \cdot \mu^A(X_5) \\ &\cup \mu^{LA}(X_1) \cdot \mu^{LA}(X_2) \cdot \mu^{LA}(X_3) \cdot \mu^{LA}(X_4) \cdot \mu^A(X_5) \cup \\ &\mu^{LA}(X_1) \cdot \mu^{LA}(X_2) \cdot \mu^A(X_3) \cdot \mu^{LA}(X_4) \cdot \mu^A(X_5); \end{aligned}$$

Для ступеню приживлення (Відносний рівень) $\mu^{IV}(x_1x_2x_3x_4x_5)$

$$\begin{aligned} \mu^{d4}(X_1, X_2, X_3, X_4, X_5) &= \mu^L(X_1) \cdot \mu^L(X_2) \cdot \mu^{LA}(X_3) \cdot \mu^{LA}(X_4) \cdot \mu^{LA}(X_5) \\ &\cup \mu^L(X_1) \cdot \mu^L(X_2) \cdot \mu^A(X_3) \cdot \mu^{LA}(X_4) \cdot \mu^{LA}(X_5); \end{aligned}$$

Для ступеню приживлення (Низький рівень) $\mu^V(x_1x_2x_3x_4x_5)$

$$\begin{aligned} \mu^{d5}(X_1, X_2, X_3, X_4, X_5) &= \mu^L(X_1) \cdot \mu^L(X_2) \cdot \mu^A(X_3) \cdot \mu^A(X_4) \cdot \mu^{LA}(X_5) \cup \\ &\mu^L(X_1) \cdot \mu^L(X_2) \cdot \mu^{HA}(X_3) \cdot \mu^{HA}(X_4) \cdot \mu^{LA}(X_5) \\ &\cup \mu^L(X_1) \cdot \mu^L(X_2) \cdot \mu^{HA}(X_3) \cdot \mu^H(X_4) \cdot \mu^{LA}(X_5) \cup \\ &\mu^L(X_1) \cdot \mu^L(X_2) \cdot \mu^H(X_3) \cdot \mu^{HA}(X_4) \cdot \mu^L(X_5) \cup \\ &\mu^L(X_1) \cdot \mu^L(X_2) \cdot \mu^H(X_3) \cdot \mu^H(X_4) \cdot \mu^L(X_5). \end{aligned}$$

Для формалізації індексів задані функції належності, які відповідають правилам нечітких множин.

Отже, логічні рівняння для оцінки ступеня приживлення зубних імплантатів у пацієнтів із хронічною патологією печінки матимуть наступний вигляд для факторів (X1 - X5).

Для фактора X1:

$$\tilde{\mu}^L(X_1) = \begin{cases} 1.0 - 0.00067x_1, x_1 \in [0;750) \\ 0.667 - 0.0002x_1, x_1 \in [750;3000] \end{cases};$$

$$\tilde{\mu}^{LA}(X_1) = \begin{cases} 0.00067x_1 + 0.5, x_1 \in [0;750) \\ 1.5 - 0.00067x_1, x_1 \in [750;1500); \\ 1.0 - 0.0003x_1, x_1 \in [1500;3000] \end{cases}$$

$$\tilde{\mu}^A(X_1) = \begin{cases} 0.00067x_1, x_1 \in [0;1500) \\ 2 - 0.00067x_1, x_1 \in [1500;3000] \end{cases};$$

$$\tilde{\mu}^{HA}(X_1) = \begin{cases} 0.0003x_1, x_1 \in [0;1500) \\ 0.00067x_1 - 0.5, x_1 \in [1500;2250) ; \\ 2.5 - 0.00067x_1, x_1 \in [2250;3000] \end{cases}$$

$$\tilde{\mu}^H(X_1) = \begin{cases} 0.0002x_1, x_1 \in [0;2250) \\ 0.00067x_1 - 1, x_1 \in [2250;3000] \end{cases}.$$

Для фактора X2:

$$\tilde{\mu}^L(X_2) = \begin{cases} 1.0 - 0.00067x_2, x_2 \in [0;750) \\ 0.667 - 0.0002x_2, x_2 \in [750;3000] \end{cases};$$

$$\tilde{\mu}^{LA}(X_2) = \begin{cases} 0.00067x_2 + 0.5, x_2 \in [0;750) \\ 1.5 - 0.00067x_2, x_2 \in [750;1500); \\ 1.0 - 0.0003x_2, x_2 \in [1500;3000] \end{cases}$$

$$\tilde{\mu}^A(X_2) = \begin{cases} 0.00067x_2, x_2 \in [0;1500) \\ 2 - 0.00067x_2, x_2 \in [1500;3000] \end{cases};$$

$$\tilde{\mu}^{HA}(X_2) = \begin{cases} 0.0003x_2, x_2 \in [0;1500) \\ 0.00067x_2 - 0.5, x_2 \in [1500;2250); \\ 2.5 - 0.00067x_2, x_2 \in [2250;3000] \end{cases}$$

$$\tilde{\mu}^H(X_2) = \begin{cases} 0.0002x_2, x_2 \in [0;2250) \\ 0.00067x_2 - 1, x_2 \in [2250;3000] \end{cases}.$$

Для фактора X3:

$$\tilde{\mu}^L(X_3) = \begin{cases} 1.0 - 0.02x_3, x_3 \in [0;25) \\ 0.67 - 0.0067x_3, x_3 \in [25;100] \end{cases};$$

$$\tilde{\mu}^{LA}(X_3) = \begin{cases} 0.02x_3 + 0.5, x_3 \in [0;25) \\ 1.5 - 0.02x_3, x_3 \in [25;50) ; \\ 1.0 - 0.01x_3, x_3 \in [50;100] \end{cases}$$

$$\tilde{\mu}^A(X_3) = \begin{cases} 0.02x_3, x_3 \in [0;50] \\ 2 - 0.02x_3, x_3 \in [50;100] \end{cases};$$

$$; \tilde{\mu}^{HA}(X_3) = \begin{cases} 0.01x_3, x_3 \in [0;50) \\ 0.02x_3 - 0.5, x_3 \in [50;75) ; \\ 2.5 - 0.02x_3, x_3 \in [75;100] \end{cases}$$

$$\tilde{\mu}^H(X_3) = \begin{cases} 0.0067x_3, x_3 \in [0;75) \\ 0.02x_3 - 1, x_3 \in [75;100] \end{cases}$$

Для фактора X4:

$$\tilde{\mu}^L(X_4) = \begin{cases} 1.15 - 0.0043x_4, x_4 \in [35;151.25) \\ 0.72 - 0.014x_4, x_4 \in [151.25;500] \end{cases};$$

$$\tilde{\mu}^{LA}(X_4) = \begin{cases} 0.004x_4 + 0.349, x_4 \in [35;151.25) \\ 1.65 - 0.0043x_4, x_4 \in [151.25;267.5); \\ 1.07 - 0.002x_4, x_4 \in [267.5;500] \end{cases}$$

$$\tilde{\mu}^A(X_4) = \begin{cases} 0.0043x_4 - 0.15, x_4 \in [35;267.5) \\ 2.15 - 0.0043x_4, x_4 \in [267.5;500] \end{cases};$$

$$\tilde{\mu}^{HA}(X_4) = \begin{cases} 0.002x_4 - 0.075, x_4 \in [35;267.5) \\ 0.0043x_4 - 0.65, x_4 \in [267.5;383.75); \\ 2.65 - 0.0043x_4, x_4 \in [383.75;500] \end{cases}$$

$$\tilde{\mu}^H(X_4) = \begin{cases} 0.001x_4 - 0.05, x_4 \in [35;383.75) \\ 0.0043x_4 - 1.15, x_4 \in [383.75;500] \end{cases};$$

Для фактора X5:

$$\tilde{\mu}^L(X_5) = \begin{cases} 1.02 - 0.02x_5, x_5 \in [1;25) \\ 0.66 - 0.0066x_5, x_5 \in [25;100] \end{cases};$$

$$\tilde{\mu}^{LA}(X_5) = \begin{cases} 0.02x_5 + 0.479, x_5 \in [1;25) \\ 1.5 - 0.02x_5, x_5 \in [25;50) ; \\ 1.0 - 0.01x_5, x_5 \in [50;100] \end{cases}$$

$$\tilde{\mu}^A(X_5) = \begin{cases} 0.02x_5 - 0.02, x_5 \in [1;50] \\ 2.0 - 0.02x_5, x_5 \in [50;100] \end{cases};$$

$$\tilde{\mu}^{HA}(X_5) = \begin{cases} 0.01x_5 - 0.01, x_5 \in [1;50) \\ 0.02x_5 - 0.5, x_5 \in [50;75) ; \\ 2.5 - 0.02x_5, x_5 \in [75;100] \end{cases}$$

$$\tilde{\mu}^H(X_5) = \begin{cases} 0.0067x_5 - 0.0067, & x_5 \in [1;75) \\ 0.02x_5 - 1.0, & x_5 \in [75;100] \end{cases}.$$

Перехід від функції до шуканих функцій $\mu^j(x_i)$ здійснюється наступним чином.

$$u_i = 4 \frac{x_n - x_n}{x_n - x_n}, \quad \tilde{\mu}^j(u_n) = \mu^j(x_n).$$

У процесі оцінки ступеня приживлення зубних імплантатів у пацієнтів із хронічною патологією захворювань постає завдання розробки та налаштування нейронечіткої мережі. Для розробки конфігурації параметрів цієї мережі використовуються рекурентні компоненти, запропоновані професором О.В. Ротштейном. Завдання налаштування полягає у виборі таких коефіцієнтів функцій належності $(b_i^{jp}(t), c_i^{jp}(t))$ та ваг нечітких правил $(w_{jp}(t))$, які забезпечують мінімальну розбіжність між моделями та результатами оцінювання.

$$\sum_{i=1}^M (F_y(\hat{x}_1^l, \hat{x}_2^l, \dots, \hat{x}_{12}^l, W_i) - \hat{y}_i)^2 = \min_{W_i}$$

де дані $\langle \hat{x}_l, \hat{y}_l \rangle, l = \overline{1, M}$ експериментальних досліджень; b – максимальна координата; c – коефіцієнт стиснення та розширення (рис. 2).

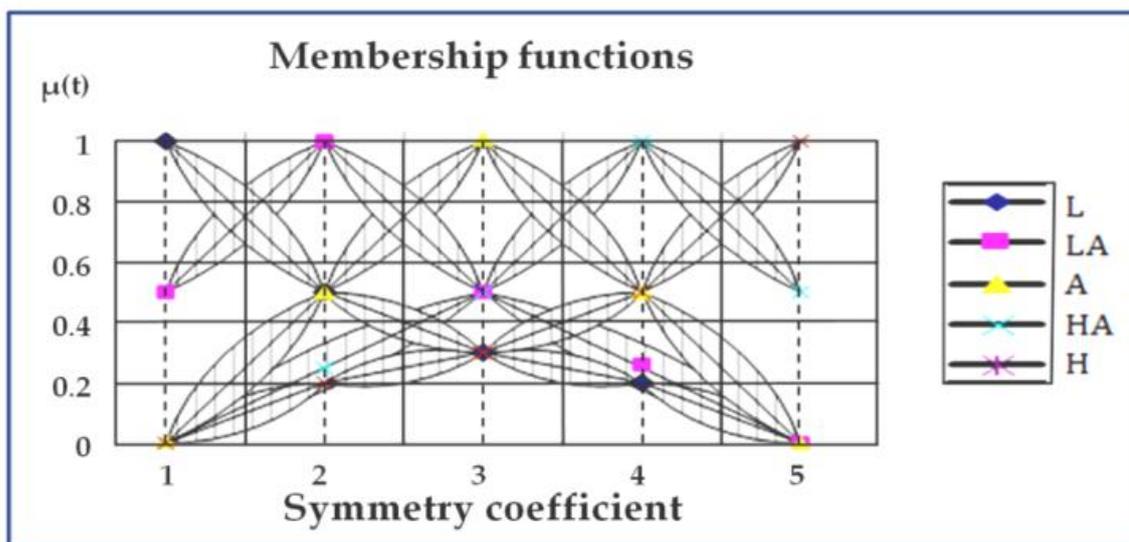


Рисунок 2. – Налаштування експертної системи

Схема реалізації експертної медичної системи у вигляді нейронної мережі для оцінки ступеня імплантації зубних імплантів у пацієнтів показана на рис. 3.

Для лікаря було розроблено інтерфейс, який дозволяє зручним чином обробляти результати досліджень для оцінки ступеня імплантації зубних імплантів у пацієнтів із хронічною патологією печінки.

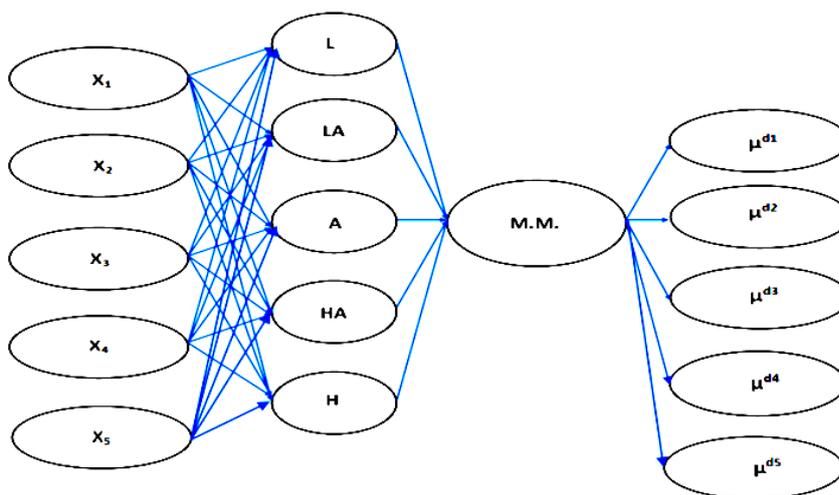


Рис. 3. Медична експертна система для визначення ступеня приживлення зубних імплантів у пацієнтів із хронічною патологією печінки

	Lower value	Upper value
Scale for x_1	0	3000
Scale for x_2	0	3000
Scale for x_3	0	100
Scale for x_4	35	500
Scale for x_5	1	100

To save the entered scale values, press «Save» **SAVE**

To restore the previous scale values, press «Retire» **Retire**

Рисунок 4. Функція введення мінімального та максимального значень для кожного фактора.

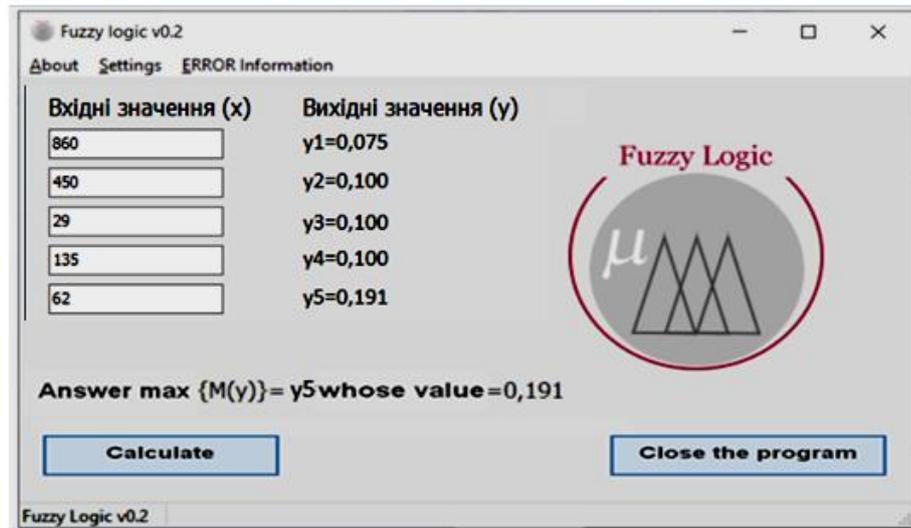


Рисунок 5. Медична експертна система для визначення ступеня приживлення зубних імплантів у пацієнтів із хронічною патологією печінки