

УДК 616.31-07+611.018.4+616-089.843

Проць Г.Б.

**Роль біохімічних маркерів кісткового ремоделювання у прогнозуванні результатів дентальної імплантації**

Кафедра хірургічної стоматології (зав. каф. – проф. В.П.Пюрик) Івано-Франківського національного медичного університету

**Резюме.** Подано результати дослідження маркерів кісткового ремоделювання у 87 хворих, яким проводилась дентальна імплантація, і відображена їх роль у прогнозуванні результатів даного лікування. Виявлено, що 47% хворим дентальна імплантація проводилась на фоні низької мінеральної щільності кісткової тканини. Доведено, що показники біохімічних маркерів більш динамічно відображають зміни метаболізму кісткової тканини, порівняно з денситометрією, і дають можливість прогнозувати результати дентальної імплантації. Встановлено, що ризик переімплантитів спостерігається у хворих із низькою щільністю кісткової тканини і підтверджується розбалансуванням процесів ремоделювання (у хворих з остеопорозом маркер резорбції кісткової тканини значно і достовірно збільшується ( $15,3 \pm 1,2$  н/моль) на фоні незначного зменшення вмісту маркера формування кісткової тканини ( $10,48 \pm 0,9$ ), що в свою чергу приводить до дезінтеграції імплантів у 9,28% хворих цієї групи. У таких пацієнтів доцільне призначення остеотропних препаратів з метою профілактики остеодеструктивних процесів альвеолярної кістки і для зменшення та попередження ускладнень, які виникають в процесі оперативного втручання та подальшого лікування.

**Ключові слова:** маркери кісткового ремоделювання, остеоденситометрія, структурно-функціональний стан кісткової тканини, кістковий метаболізм, остеотропна терапія, дентальна імплантація.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.** Дентальна імплантація є сучасним, прогресивним і достатньо ефективним напрямом у відновленні функціональної повноцінності зубощелепової системи, який спрямований на відновлення дефектів зубного ряду, нормалізацію процесів жування і на досягнення високого естетичного ефекту [7, 8].

Завдяки впровадженню в клінічну практику імплантації розширилися умови для незнімного ортопедичного протезування. Відомо, що незнімні мостовидні протези, порівняно з іншими видами ортопедичного лікування, забезпечують більш повноцінне відновлення жувальної ефективності зубощелепової системи, швидко адаптацію до них, високу естетику. З допомогою дентальних імплантів підвищується і ефективність знімних зубних протезів у випадку їх незадовільної фіксації, особливо при повній адентії [4, 8, 12].

Однак, на сьогоднішній день завдання дентальної імплантології зводиться не тільки до того, щоб розширити покази до застосування дентальних імплантів, збільшити сферу їх використання для відновлення дефектів зубних рядів, але й зменшити і попередити ускладнення, які виникають у процесі оперативного втручання і подальшого лікування та збільшити терміни функціонування імплантів [11, 12, 13].

Клінічний досвід показує, що однією із причин виникнення адентій, з приводу чого здійснюється дентальна імплантація, є генералізований пародонтит - запально-деструктивне захворювання тканин пародонту, яке характеризується запаленням ясен, утворенням пародонтальних кишень і прогресуючою деструкцією альвеолярного відростку [3, 7, 9, 13].

Деструктивні процеси в тканинах пародонту, обмінні процеси в кістковій тканині альвеолярного відростка тісно пов'язані зі структурно-функціональним станом кісткової системи організму, з активністю метаболічних процесів та інтенсивністю ремоделювання кісток скелету [6, 9, 10, 14].

Оцінку структурно-функціонального стану кісткової тканини проводять за допомогою маркерів метаболізму кісткової тканини, які відображають інтенсивність резорбції і кісткоутворення.

Основною ланкою в розвитку деструктивних змін кісткової тканини в більшості випадків є підвищення резорбції кісткових структур, або зниження кісткоутворення, або різні патологічні прояви в ремоделюванні кісткової тканини [3, 6, 14, 15].

Однак, в імплантології для визначення показів і протипоказів, для зменшення й попередження ускладнень стан процесів ремоделювання кісткової тканини не враховувався.

Тому, комплексне вивчення маркерів активності резорбції і процесів кісткоутворення дозволить розкрити особливості мінеральної щільності альвеолярних кісткових тканин і дасть можливість прогнозувати результати імплантації та забезпечити довготривалу стабілізацію імплантів шляхом диференційованого призначення остеотропних препаратів.

**Мета роботи** - оцінити роль показників маркерів резорбції і кісткоутворення в прогнозуванні результатів дентальної імплантації.

**Матеріал і методи дослідження**

Під нашим спостереженням знаходилось 87 хворих віком 30-55 років, яким було проведено дентальну імплантацію. Поставлено 240 імплантів із титану типу «U-impl», Entegra (Innova, Канада), «Radix» з наступним протезуванням. З них 96 імплантів на нижній щелепі, 71 імплант на верхній щелепі і 73 імпланти встановлено одномоментно на верхній і нижній щелепах. Імпланти встановлювались за двоетапною методикою з приводу включених дефектів – 25 хворим (28,7%), кінцевих – 48 хворим (55,17%), комбінованих – 14 пацієнтам (16,13%).

До операції і в процесі лікування нами проводилися клінічні, рентгенологічні, денситометричні і біохімічні дослідження. Всім хворим виготовляли діагностичні моделі.

Під час клінічного обстеження вивчали стан кісткової тканини навколо імплантів, візуально і пальпаторно оцінювали щільність покриву імплантів, наявність чи відсутність запальних змін, вивчали стан слизових оболонок порожнини рота, тканин пародонта з визначенням індексів Мюлемана, Гріна-Вермільйона, Рамфайорда, проби Шіллера-Писарева, слідували за перебігом раневого процесу, наявністю гіперемії, набряку, болювого компоненту, характеру контакту країв ран, за стабілізацією імпланту в кістковій тканині.

Всім хворим було проведено рентгенологічне обстеження, яке включало ортопантомографію, комп'ютерну томографію, прицілну рентгенографію.

Функціонально стан кісткової тканини оцінювали методом двофотонної рентгенівської абсорбціометрії на денситометрі Chelenger (ДМС – Франція). Методика базується на принципі порівняння даних про мінеральну щільність кісткової тканини даного пацієнта з побудованою моделлю, станом мінеральної щільності кісткової тканини в окремій етнічній популяції з урахуванням показників статі, віку та ваги (у жінок наявність менструального циклу). Ця програма дає можливість розрахувати співвідношення показників пацієнта та нормативної бази у відсотках, або у відносних одиницях (Т-критерій). За рекомендаціями ВООЗ зменшення щільності по Т-критерію більш, ніж на – 2,5 SD (стандартна девіація) під час порівняння з піком кісткової маси свідчить про остеопороз. Зменшення щільності від 1SD до –2,5SD розглядається як доказ остеопенії. Показники щільності, вищі за 1SD, трактуються як критерії нормального стану кісткової тканини [11, 13, 15].

Оцінку структурно-функціонального стану кісткової тканини проводили ще й за допомогою маркерів метаболізму кісткової тканини, які реагують швидше, порівняно з денситометрією [1, 2, 3, 14].

Одним з маркерів кісткового формування є остеокальцин, найпоширеніший білок кістки, який синтезується остеобластами і одонтобластами, і є найбільш специфічним маркером остеобластичної активності. Рівень циркуляції остеокальцину відображає швидкість утворення кістки [1, 2, 5].

Для кількісного визначення остеокальцину в сироватці крові застосовувався імуноферментний тест Nordic Bioscience Diagnostics A/S N-MID Osteocalcin ELISA (Данія), референтні показники для якого становили у чоловіків 9,6 – 40,8 нг/мл, для жінок в променопаузі – 8,4 – 33,9 нг/мл, для жінок в постменопаузі – 9,5 – 48,3 нг/мл.

Діоксипіридинолін вивільняється із кісткового матеріалу при резорбції його остеокластами і є високочутливим і специфічним маркером резорбції. Надмірно високий рівень діоксипіридиноліну в сечі вказує на підвищену резорбцію кісткової тканини [3, 6, 14, 15]. Рівень діоксипіридиноліну в сечі визначали імуноферментним методом із застосуванням набору DPD EIAKIT (США), референтні показники склали для жінок (25-44 років) 3,0 – 7,4 н/моль, для чоловіків (25-55 років) – 2,3 – 5,4 н/моль.

### Результати дослідження та їх обговорення

Хворі, яким проводилась дентальна імплантація, за даними ультразвукової денситометрії були поділені на чотири групи: I група – особи, мінеральна щільність кісткової тканини в межах норми, II група – хворі, мінеральна щільність кісткової тканини відповідає остеопенії, III група – хворі, мінеральна щільність кісткової тканини відповідає остеопорозу, IV група – хворі, мінеральна щільність кісткової тканини відповідає остеосклерозу. При обстеженні хворих, середній вік яких складав  $45,9 \pm 2,3$  роки, зменшення щільності кісткової тканини було виявлено у 41 особи – остеопороз виявлено у 6 (7%) обстежених хворих, остеопенію у 35 (40%) хворих. Нормальну кісткову тканину, за даними ультразвукової денситометрії, констатовано у 40 хворих (46%), а у 6 (7%) обстежених було виявлено остеосклеротичну кісткову тканину. Таким чином, 47% хворих дентальна імплантація проводилась на фоні низької щільності кісткової тканини, а 53% – на тлі нормальних та підвищених показників щільності кісткової тканини.

При клінічному обстеженні пацієнтів стан пародонту характеризувався незадовільною гігієною порожнини рога, про що свідчить значна кількість м'яких і твердих зубних відкладень, набряком і гіперемією, кровоточивістю ясен, рухомістю зубів, наявністю пародонтальних кишень різної глибини, появою передчасних оклюзійних контактів.

Клініко-рентгенологічне обстеження хворим проводилося до операції, через 6 місяців, 1, 3, 5 років. Через 1 місяць після операції в усіх пацієнтів I і IV групи, у 96,8% - II групи, у 91,4% - III групи були відсутні скарги. При огляді навколо імплантів слизова оболонка блідо-рожевого кольору. Рухомість імплантів не спостерігалася, перкусія не болюча. В одного пацієнта (16,6%) III групи розвинувся періімплантит.

Через один рік у хворих I, IV групи всі імпланти були збережені (100%), у хворих II групи збереженість імплантів становила – 94,1%, у III групи – 80%. Через 3 роки спостережень I і IV групи зареєстровано періімплантитів у 2,8%, у II – 8,9%, у III групи 24%. В одного хворого III групи спостерігалась рецесія ясен в ділянці імплантів. Однак, у 4 (11,4%) II групи, у 2 (33,3%) III групи – спостерігалася відсутність стабілізації імплантів (спостерігались ознаки дезінтеграції), що послугувало показом до вилучення імплантів.

Однією із основних причин дезінтеграції і видалення імплантів була активна резорбція кісткової тканини. Зниження висоти альвеолярної кістки на 5 рік у хворих III групи досягло в середньому  $3,2 \pm 0,2$  мм, II група –  $2,4 \pm 0,3$  мм. В той же час резорбтивний процес навколо імплантів у хворих I групи привів до втрати кісткової тканини в середньому тільки на  $0,8 \pm 0,3$  мм і на  $1,9 \pm 0,1$  мм у пацієнтів IV групи.

Згідно з проведеними нами дослідженнями, розвиток ускладнень (виникнення періімплантитів і дезінтеграцію імплантів) пов'язаний із активністю резорбтивного процесу і порушенням процесів кісткоутворення.

При вивченні нами маркерів метаболізму встановлено, що у хворих I групи, мінеральна щільність кісткової тканини в межах норми і спостерігається найменша кількість ускладнень (3,2%). Отже, в осіб цієї групи утворення кісткової

Таблиця 1. Аналіз основних показників метаболізму кісткової тканини у хворих, яким проводилась дентальна імплантація

групи хворих	I-група мінеральна щільність кісткової тканини у межах норми (n=40)	II-група мінеральна щільність кісткової тканини відповідає остеопенії (n=35)	III-група мінеральна щільність кісткової тканини відповідає остеопорозу (n=6)	IV-група мінеральна щільність кісткової тканини відповідає остеосклерозу (n=6)
показники метаболізму				
остеокальцин нг/мл	20,68±1,07	21,77±1,42	10,48±0,9	18,27±2,10
діоксипіридинолін н/моль	9,42±1,13	10,80±0,89	15,3±1,2	4,62±0,94

тканини в межах норми (не виявлено суттєвих коливань остеокальцину –  $20,68 \pm 1,07$  нг/мл), у той же час процеси розсмоктування кісткової тканини незначно збільшені (рівень діоксипіридиноліну –  $9,42 \pm 1,13$  н/моль). Ці дані свідчать про порівняно високий рівень процесів ремоделювання кісткової тканини у пацієнтів I групи (табл. 1).

Таким чином, результати біохімічних досліджень показують, що хворі I групи не підлягають ризику остеопорозного процесу в альвеолярній кістці, що зумовило збереження високої щільності кісткової тканини в ділянках імплантації протягом 5 років.

Виявлено незначне зменшення маркера формування кісткової тканини – остеокальцину ( $18,27 \pm 2,10$  нг/мл) у хворих з остеосклеротичною кістковою тканиною (IV група) порівняно із хворими I групи (мінеральна щільність кісткової тканини відповідає нормі –  $20,68 \pm 1,07$  нг/мл). Маркер резорбції кісткової тканини у хворих цієї групи – діоксипіридинолін ( $4,62 \pm 0,94$  н/моль) зменшується майже удвічі, порівняно з хворими із нормальною кістковою тканиною ( $9,42 \pm 1,13$  н/моль). Отже, метаболізм кісткової тканини у хворих з остеосклеротичною щільністю характеризується невисокими темпами кістко утворення та сповільненими процесами розсмоктування.

У пацієнтів з остеопенією встановлено прискорені темпи ремоделювання кісткової тканини – підвищені процеси утворення кісткової тканини та, вірогідно, підвищені процеси розсмоктування. Виявлено підвищення рівня остеокальцину ( $21,77 \pm 1,42$  нг/моль), порівняно з хворими з нормальною щільністю кісткової тканини ( $P < 0,05$ ), а показник рівня діоксипіридиноліну суттєво перевищував верхню межу референтних значень для цього показника та становив  $10,80 \pm 0,89$  н/моль. Отримані результати свідчать про розбалансування процесів утворення кісткової тканини та її розсмоктування та суттєву перевагу останніх у хворих із зниженими показниками щільності кісткової тканини.

Згідно з нашим результатом, саме у хворих II групи на 3 рік диспансерних спостережень найбільш часто зустрічались періімплантити і дезінтеграція імплантів.

У хворих з остеопорозом (III група) спостерігається вірогідне пригнічення процесів кісткоутворення ( $10,48 \pm 0,9$ ) та високі темпи розсмоктування кісткової тканини (маркер резорбції кісткової тканини значно і достовірно збільшується –  $15,3 \pm 1,2$  н/моль), спостерігається розбалансування процесів ремоделювання. Із цим напевно і пов'язана висока активність резорбтивного процесу навколо імплантів у віддалені терміни спостереження (через 3 роки зменшується висота кісткової тканини на  $2,3 \pm 0,2$  мм, а через 5 років – на  $3,4 \pm 0,2$  мм). У свою чергу, втрата кістки приводить до дезінтеграції імплантів у 9,28%.

З урахуванням результатів дослідження маркерів резорбції і формування кісткової тканини хворим призначали кісткоутворюючі середники, дія яких спрямована на відновлення втраченої кісткової маси і кісткові антирезорбенти, які здатні сповільнити її втрату.

**Висновки**

1. Результати наших досліджень свідчать, що 47% хворим дентальна імплантация проводилась на фоні низької щільності кісткової тканини, а 53% - на тлі нормальних та підвищених показників щільності кісткової тканини.

2. Показники біохімічних маркерів більш динамічно відображають зміни метаболізму кісткової тканини у порівнянні з денситометрією і відіграють важливу роль у прогнозуванні результатів дентальної імплантації.

3. Великий ризик переімплантиції і дезінтеграції імплантів спостерігається у хворих з низькою щільністю кісткової тканини і підтверджується розбалансуванням процесів ре моделювання (у хворих з остеопорозом маркер резорбції кісткової тканини значно і достовірно збільшується ( $15,3 \pm 1,2$  н/моль), що в свою чергу приводить до дезінтеграції імплантів у 9,28% хворих цієї групи.

4. У таких пацієнтів доцільне призначення остеотропних препаратів з метою профілактики остеодеструктивних процесів альвеолярної кістки і зниження ризику дезінтеграції імплантів у процесі їх функціонування.

**Перспективи подальших досліджень**

Планується подальше дослідження маркерів кісткового ремоделювання після диференційованого призначення остеотропної терапії.

**Література**

1. Ермакова И.П. Современные биохимические маркеры в диагностике остеопороза / И.П.Ермакова, И.А.Пронченко // Остеопороз и остеопатия. -1998. -№1. - С.24-26.
2. Леус П.А. Значение некоторых индексов в эпидемиологических исследованиях пародонта / П.А.Леус // Стоматология. - 1990. -Т.69. - №1. -С.80-83.
3. Машенко И.С. Оценка остеопоротического процесса в альвеолярной кости / И.С.Машенко // Вісник стоматології. -2002. -№2. -С.20-24.
4. Машенко И.С. Роль показателей фосфорно-кальциевого обмена и маркеров костеобразования в прогнозировании исходов дентальной имплантации / И.С.Машенко, В.Н.Мудрая // Український морфологічний альманах. - 2005. -№4. - С.165-169.
5. Нейко Є.М. Клінічні, інструментальні і лабораторні методи діагностики остеопорозу / Є.М.Нейко, І.Ю.Головач, З.М.Митник //Навчальний посібник. -2001. -С.53.
6. Остеопороз: Епидемиологія, клініка, діагностика, профілактика, лікування / Н.А.Корж, В.В.Поворознюк, Н.В.Дядух, [та ін.] // Золоті станиці. -2002. -С.648.
7. Параскевич В.Л. Дентальна імплантация / В.Л.Параскевич // Медицинская панорама. -2002. -С.323-333.
8. Перова М.Д. Осложнения дентальной имплантации, их лечение и профилактика /М.Д.Перова // Стоматолог. -2002. -№11. -С.43-46.
9. Поворознюк В.В. Вплив вікового фактора на розвиток дистрофічно-деструктивних процесів у пародонті та перебіг генералізованого пародонтиту / В.В. Поворознюк, Г.М.Вишняк, І.П.Мазур //Новини стоматології. -1998. -№2. -С.9-13.
10. Поворознюк В.В. Костная система и заболевания пародонта / В.В.Поворознюк, І.П.Мазур -Киев, -2003. -С.446.
11. Проць Г.Б. Використання остеоденситометрії для оцінки структурно-функціонального стану кісткової тканини скелету у хворих на генералізований пародонтит / Г.Б.Проць // Український морфологічний альманах. -2007. -№4. -С.113-115.
12. Проць Г.Б. Сучасний метод хірургічного лікування паре-

стезій нижньолуночкового нерва, що виникли після дентальної імплантації на нижній щелепі / Г.Б.Проць // Галицький лікарський вісник. - 2010. -№4. -С.113-115.

13. Пюрк В.П. Причины та шляхи усунення ускладнень при дентальній імплантації /В.П.Пюрк, Г.Б.Проць, Г.П.Ничипорчук. //Галицький лікарський вісник. -2005. -№1. - С.81-83.

14. Рожинская Л.Я. Остеопороз: диагностика нарушенной метаболизма костной ткани и кальций фосфорного обмена / Л.Я.Рожинская //Клиническая лабораторная диагностика. -1998. -№5. - С.25-32.

15. Bettsca F. Moro I. Biochemical markers of heme metabolism in the assessment of osteoporosis // JFCC 1995 – V.T. issues 1/ - P. 16-22.

*Проць Г.Б.*

**Роль биохимических маркеров костного ремоделирования в прогнозировании исходов дентальной имплантации**

**Резюме.** Представлено результати дослідження маркерів костного ремоделювання у 87 больних, підвергнувшись дентальної імплантації і їх суттєвну роль в прогнозуванні исходов дентальной имплантации.

Установлено, що 47% больным дентальная имплантация осуществлялась на фоне сниженной минеральной плотности костной ткани. Высокий риск возникновения переимплантитов отмечается у лиц с низкой плотностью костной ткани и подтверждается разбалансированием процессов ремоделирования (у больных с остеопорозом маркер резорбции костной ткани значительно и достоверно увеличивается ( $15,3 \pm 1,2$  н/моль) на фоне незначительного уменьшения маркера формирования костной ткани, что в свою очередь приводит к дезинтеграции имплантов у 9,28% больных.

У таких пацієнтів цілесамостійним являється застосування остеотропних препаратів з метою профілактики остеодеструктивних процесів альвеолярної кістки і зниження ризику дезінтеграції імплантів у процесі їх функціонування.

**Ключевые слова:** маркеры костного ремоделирования, остеоденситометрия, структурно-функциональное состояние костной ткани, костный метаболизм, остеотропная терапия, дентальная имплантация.

*G.B. Prots*

**The Impact of Biochemical Markers of Bone Remodeling in Prognostication of the Results of Dental Implantation**

**Summary.** The results of study of the effect of bone remodeling markers in 87 patients, who underwent the dental implantation, reflect their impact in the prognostication of the results of this treatment. It is discovered, that 47% of patients underwent the dental implantation on the background of low level of mineral density. It is proved, that the indicators of biological markers reflect more dynamically the metabolic changes in the bone tissue in comparison with densitometry, and give the possibility to prognose the results of dental implantation. It is also established, that the great risk of periimplantitis is noticed in the patients with low level of mineral density, and it also proves the fact of unbalance of the remodeling process. The marker of the resorption reliably increases ( $15.3 \pm 1.2$  n/mol) with minor decrease of the content of the marker forming of the bone tissue in the patients with osteoporosis. This in turn, leads to the disintegration of the implants in 9.28% patients in this group. In such cases it is appropriate to prescribe osteotropic drugs with the aim to prevent osteo-destructive processes of the alveolar bone and to decrease and prevent complication during surgery and the following treatment.

**Key words:** marks of osseous remodeling, osseous densitometry, structural- functional state of bone tissue, bone metabolism, osteotropic therapy, dental implantation.

Надійшла 18.02.2013 року.