

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МЕДИЦИНЫ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ПОХАБОВ АЛЕКСЕЙ АНАТОЛЬЕВИЧ

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КАРКАСА ИЗ ВИКРИЛОВОЙ НИТИ ПРИ
РЕКОНСТРУКЦИИ АЛЬВЕОЛЯРНОГО КОСТНОГО ОБЪЁМА
ЧЕЛЮСТЕЙ МЕТОДОМ НАПРАВЛЕННОЙ КОСТНОЙ
РЕГЕНЕРАЦИИ**

3.1.7. Стоматология (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Заслуженный врач РФ,

доктор медицинских наук, профессор

Ломакин Михаил Васильевич

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	18
1.1 Роль метода НКР в восстановлении альвеолярного костного объёма челюстей.....	18
1.2 Репаративный морфогенез при НКР	20
1.3 Особенности используемых при НКР костнопластических, барьерных и каркасных материалов	24
1.4 Пути развития метода НКР	32
1.5 Совершенствование метода НКР для повышения эффективности стоматологического имплантологического лечения.....	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	37
2.1 Дизайн исследования	37
2.2 Критерии отбора пациентов для исследования	39
2.3 Методы обследования пациентов.....	40
2.4 Статистические методы.....	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	49
3.1 Критерии выбора методики НКР для реконструкции альвеолярного костного объёма челюстей	49
3.2 Формирование групп пациентов	51
3.3 Результаты сравнительного анализа	52
3.4 Способ количественной оценки заживления хирургической раны после дентальной имплантации с использованием оригинальной методики «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викариозного каркаса»	66
3.5 Результаты корреляционно-регрессионного анализа.....	75
3.6 Характеристики материалов для оригинальной методики НКР.....	85
3.7 Оригинальная методика «направленной костной регенерации» при дентальной имплантации.	86
3.8 Результаты клинического использования оригинальной методики «направленной костной регенерации» при дентальной имплантации.....	90
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	116

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	125
ВЫВОДЫ.....	128
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	130
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	132
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	134

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Для восстановления альвеолярного костного объёма челюстей при проведении стоматологического имплантологического лечения, в современной реконструктивной хирургической стоматологии одно из ведущих мест по своей теоретической обоснованности и практической значимости занимает метод «направленной костной регенерации» – НКР [103; 135].

Метод «направленной костной регенерации», как общее название хирургических методик восстановления альвеолярной костной ткани челюстей с помощью ауто-, алло- и ксенотрансплантатов и/или искусственно синтезируемых костнопластических материалов, их комбинаций и каркасных формообразующих структур, является клинически подтвержденным и эффективным способом восстановления дефектов и деформаций альвеолярной костной ткани челюстей [22; 25; 94; 112; 135].

Принципиальной основой метода «направленной костной регенерации» является возможность целенаправленно влиять на репаративно-регенерационный потенциал органного и тканевого уровня в области альвеолярного отростка/части челюстей, когда их первоначальный объём, утраченный по различным причинам, необходимо восстанавливать [2; 8; 41; 42; 47; 52; 61; 103; 127].

Строгие показания к использованию метода «направленной костной регенерации», малотравматичный оперативный доступ и хирургические манипуляции, оптимизированный выбор костнопластических и барьерных материалов, дифференцированный подход к наложению швов – те важные условия, которые необходимы для реализации репаративно-регенерационного потенциала за счёт как ортотопического остеогенеза путём аппозиционного роста, так и гетеротопического остеогенеза, т. е. индуктивного (вызванного) костного роста [128; 133].

Долгосрочные исследования, от 10 лет, показали, что метод «направленной костной регенерации» является эффективным способом горизонтального и вертикального восстановления альвеолярного костного объёма челюстей, при соблюдении строгих хирургических рекомендаций. По данным анализа известных публикаций средние показатели вертикального увеличения альвеолярного костного объёма методом «направленной костной регенерации» составляют порядка 2-4 мм [161; 191]. Средний показатель успешности дентальной имплантации в условиях реконструкции методиками «направленной костной регенерации» составил 87,7%, при использовании поэтапного подхода – 88,2%. С точки зрения остеоинтеграции имплантатов наблюдались результаты: 98,9% и 100% для одновременно установленных и отсроченно установленных имплантатов соответственно [125]. Поскольку функциональное наблюдение было непродолжительным, нельзя сделать точных выводов, основанных на фактических данных.

Вместе с тем вопросы общей результативности стоматологического имплантологического лечения в условиях реконструкции альвеолярного отростка/части челюстей с помощью метода «направленной костной регенерации» по-прежнему носят проблемный характер. Нестабильное состояние костнопластических и барьерных материалов в ране повышает риск неблагоприятного течения раневого процесса. Характеристики существующих изолирующих и каркасных материалов, имеют ряд недостатков, что снижает клиническую эффективность лечения. Восстановление альвеолярной костной ткани челюстей является сложной задачей в вертикальных дефектах, когда объём восстановления превышает уровень 5 мм [135; 203]. Существующие данные в этом направлении несистемны, количество исследований ограничено и в среднем выявлено их низкое методологическое качество, что требует более глубокого изучения путём развития методологической базы, нового уровня теоретического обоснования и разработки методического сопровождения.

Дальнейшее совершенствование методик «направленной костной регенерации» невозможно без развития методологического, в том числе, терминологического аппарата. Поэтому, в настоящее время, применительно к методу «направленной костной регенерации» возникла необходимость ввести в профессиональный научный оборот понятие «пластический субстрат» – ПС [37; 42].

«Пластический субстрат», его сущность может быть определена следующими дефинитивными признаками: с одной стороны – это комбинация костнопластических материалов ауто-, алло- и ксено- происхождения в комплексе с различного рода барьерными мембранами, с другой – это дополнительные материалы в хирургической ране, которые только одним своим нахождением в ней на несколько порядков увеличивают статистический риск неблагоприятного исхода течения послеоперационного периода (≤ 1 мес.).

Вышеназванный «пластический субстрат» в благоприятных интра- и послеоперационных условиях будет трансформироваться в костный регенерат с дальнейшей его перестройкой и формированием органотипичных анатомо-физиологических компонентов.

Однако, пространственная и/или временная нестабильность любого из компонентов «пластического субстрата» при НКР будет негативно влиять на весь каскад стадий раневого процесса: воспаления, пролиферации, репарации / ремоделирования и рубцевания [1; 111].

Идея данного исследования базируется на положении о возможности формирования «ситуационного викролового каркаса» – СВК реконструкции для стабильности «пластического субстрата» в каждом клиническом случае использования метода «направленной костной регенерации».

В связи с вышеизложенным определены цель и задачи исследования, а также поиск нового подхода восстановления альвеолярного костного объёма челюстей в рамках метода «направленной костной регенерации».

Цель исследования

Повышение эффективности метода «направленной костной регенерации» при реконструкции альвеолярного костного объёма челюстей с использованием каркаса из резорбируемой нити.

Задачи исследования

1. Определить значение «ситуационного викрилового каркаса» для оптимальной трансформации компонентов «пластического субстрата» в регенерат при реконструкции альвеолярного костного объёма челюстей.
2. Определить показания и противопоказания к применению оригинальной методики «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викрилового каркаса».
3. Изучить клиническую эффективность методики формирования «ситуационного викрилового каркаса» в рамках метода «направленной костной регенерации» при операциях по реконструкции альвеолярного костного объёма челюстей.
4. Разработать и предложить способ количественной оценки заживления хирургической раны после дентальной имплантации и реконструкции альвеолярного костного объёма челюстей с использованием оригинальной методики «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викрилового каркаса».
5. Разработать, апробировать и внедрить оригинальную методику «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викрилового каркаса» из плетённой резорбируемой нити 5.0 в клиническую практику.

Научная новизна исследования

Впервые обоснована и разработана оригинальная методика «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викрилового каркаса» для оптимизации условий трансформации «пластического субстрата» в костный регенерат с дальнейшей его

перестройкой и формированием органотипичных структурных детерминант челюстных костей.

Впервые применена в реконструктивной хирургии полости рта оригинальная методика «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викрилового каркаса» за счёт которой достигнута высокая эффективность восстановительного хирургического лечения.

Впервые разработан, научно обоснован и применён способ количественной оценки заживления хирургической раны после дентальной имплантации с использованием оригинальной методики «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викрилового каркаса».

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость диссертационного исследования заключается в том, что «ситуационный викриловый каркас» оптимизирует создание условий стабильности для всех компонентов «пластического субстрата» в течение времени формирования и перестройки костного регенерата при методе «направленной костной регенерации», что повышает уровень клинической эффективности проводимого лечения.

Проведено методологическое совершенствование метода «направленной костной регенерации» за счёт формирования концептуальных положений, развития терминологического аппарата и разработки методических приёмов. Впервые введены в профессиональный научный оборот понятия «пластический субстрат», который позволил обосновать комбинацию костнопластических и барьерных резорбируемых материалов, а также «ситуационный викриловый каркас», обладающие значительным объяснительным потенциалом и прикладными возможностями. Доказана гипотеза о взаимосвязи использования «ситуационного викрилового каркаса» и стабильности компонентов «пластический субстрата» в течение всего времени формирования костного регенерата при реконструкции

альвеолярного костного объёма челюстей в рамках метода «направленной костной регенерации».

Практическая значимость заключается в использовании оригинальной методики «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викариозного каркаса» из плетённой резорбируемой нити 5.0. Данная методика позволяет восстанавливать альвеолярный костный объём до 5-8 мм в горизонтальных, вертикальных и комбинированных дефектах и может быть использована, как самостоятельный этап реконструкции или одновременно с дентальной имплантацией.

При выраженной степени деформации и/или полной резорбции альвеолярного костного объёма проведение реконструкции оригинальной методикой «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викариозного каркаса» основывается на поэтапной и последовательной реализацией репаративно-регенераторного потенциала альвеолярной костной ткани челюстей.

Критерием выбора клинического применения оригинальной методики «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викариозного каркаса» при дентальной имплантации является вид дефекта и степень деформации альвеолярной костной ткани челюстей.

Повышение эффективности стоматологического имплантологического лечения продемонстрировано использованием предложенной оригинальной методики «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викариозного каркаса» и основано на данных показателей проведённого сравнительного анализа результатов реконструкции.

Для подтверждения доказательной базы клинической эффективности и предиктивного анализа разработан и применён способ количественной оценки заживления хирургической раны после дентальной имплантации с использованием оригинальной методики «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викариозного каркаса» при

нормокинетическом и патокинетическом вариантах течения раневого процесса.

Разработаны новые протоколы лечения с использованием оригинальной методики «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викрилового каркаса» за счёт которых достигнута высокая эффективность восстановительного хирургического лечения, необходимого для нормализации стоматологического здоровья пациентов.

Степень разработанности темы исследования

Прототипом нашего исследования стала нерезорбируемая мембрана из политетрафторэтилена с внутренним каркасом из титана, в структуре, которой имеются микропоры порядка 10 микрон, допускающие проникновение бактерий, но исключают проникновение клеточных элементов врождённого и адаптивного иммунитета. Существенным недостатком вышеназванного материала является необходимость преждевременного его удаления в ранние, средние и поздние сроки послеоперационного периода по причине частого, достигающего до 100% обнажения с инфицированием [24; 67; 116; 193].

Близкими аналогами ситуационного каркаса из викриловой нити являются рассасывающаяся многослойная викриловая сетка из полиглактина 910, активно применяемая в абдоминальной хирургии и титановая сетка с макроотверстиями, используемая в рамках метода «направленной костной регенерации». Низкие манипуляционные свойства, проблемные вопросы состоятельности швов, значительная вероятность обнажения, свидетельствуют о малой эффективности их дальнейшего использования [50; 72; 78; 88; 90; 116].

Отличие от аналогов – принципиальное, что обусловлено избыточной жёсткостью и слабой эластичностью викриловой сетки до 16% [4].

В отношении поиска аналогий, известна техника использования тентовых винтов, в различных по протяжённости дефектах. Установленные в области реконструкции винты служат в качестве опорного контура при

формировании пространства под барьерной мембраной. Данный способ рекомендован как этапный подход при отсроченной дентальной имплантации. Основной целью является поддержка мембраны и стабилизация комбинации костнопластических материалов при восстановлении вертикального и горизонтального дефекта альвеолярного костного объёма [123]. При использовании техники тентовых винтов достигнуты результаты восстановления ширины и высоты альвеолярного костного объёма в протяжённых дефектах на уровне 5 мм. Во включённых дефектах при отсутствии одного зуба, получены результаты вертикального восстановления костного объёма на уровне 8 мм [121; 196].

Опубликованы данные клинического использования «купола из резорбируемой нити», срок резорбции нити из сополимера пара-диоксанона до 180 сут, в качестве опорно-удерживающих элементов реконструкции для стабильности костнопластических материалов, с положительными результатами восстановления вертикальных и горизонтальных дефектов [183].

Предложенные аналогии демонстрируют восстановление альвеолярного костного объёма челюстей в различных по протяжённости дефектах. Однако, данные проведенных исследований значительно отличаются между собой и основаны на сериях случаев, ретроспективных и небольшом количестве проспективных работ.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено с использованием стандартных методик доказательной медицины.

В рамках первого этапа исследования проведён сравнительный анализ данных: ретроспективная оценка результатов стоматологического имплантологического лечения 210 пациентов, в условиях необходимости восстановления альвеолярного костного объёма челюстей классической методикой НКР и клинических данных о результатах лечения 40 пациентов с использованием как классической методики НКР так и предложенной оригинальной методики НКР.

В соответствии с задачами исследования были сформированы две клинические группы.

Группа 1 – «сравнения», составили данные 20 пациентов, у которых применяли классическую методику «направленной костной регенерации» с использованием резорбируемых мембран на основе ксеногенного коллагена.

Группа 2 – «исследуемая», включала в себя данные 20 пациентов, в которой применяли оригинальную методику «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викрилового каркаса».

Все лица, включенные в исследование, дали добровольное информированное согласие на участие в клиническом и функционально-диагностическом обследовании, проведении хирургического лечения, направленного на нормализацию стоматологического здоровья, послеоперационным наблюдением и оценкой полученных результатов лечения. Использованы клинические, рентгенологические, лабораторные, инструментальные методы обследования пациентов.

Клинические данные подвергнуты статистической обработке методами параметрического и непараметрического анализа с использованием программы «IBM SPSS Statistics».

Для предиктивного анализа исхода реконструктивного вмешательства применён способ количественной оценки заживления хирургической раны после дентальной имплантации и реконструкции костной ткани оригинальной методикой НКР при нормокинетическом и патокинетическом вариантах течения раневого процесса.

Для объективной оценки критериев физиологических и патологических процессов в клиническом исследовании использованы биологические маркёры.

Полученные данные подверглись статистической обработке с помощью корреляционно-регрессионного анализа. Вычисления произведены с помощью статистического аппарата программного пакета «Gretl», исходя из поставленных задач исследования.

Вторым этапом исследования представлено клиническое использование оригинальной методики НКР для реконструкции альвеолярного костного объёма челюстей одновременно с дентальной имплантацией и продемонстрировано на клинических примерах.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Формирование ситуационного викариозного каркаса в ране оптимизирует течение послеоперационного периода на всех сроках, включая исход реконструктивного вмешательства.

2. Стабильное состояние «пластического субстрата» в зоне реконструкции влияет на формирование регенерата с его перестройкой в направлении органотипичной костной ткани.

3. Предложенная оригинальная методика «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викариозного каркаса» повышает клиническую эффективность, а также расширяет возможности проводимого стоматологического имплантологического лечения.

Личный вклад автора

Автором актуализирована тема диссертационного исследования, обоснование которой, проведено за счёт предложенной идеи и сформулированной гипотезы.

В соавторстве с научным руководителем разработана, обоснована, предложена и клинически апробирована оригинальная методика «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викариозного каркаса».

Автором разработан и представлен способ количественной оценки заживления хирургической раны после реконструкции методом НКР в условиях дентальной имплантации для предиктивного анализа и повышения эффективности прогноза результатов проведенного лечения.

Автором обследовано 250 пациентов с частичным отсутствием зубов с признаками дефицита объёма альвеолярной костной ткани челюстей. Автор принимал непосредственное участие во всех хирургических операциях,

составляющих неотъемлемую часть клинического исследования. Осуществлял клиническое ведение 250 хирургических пациентов, участвующих в исследовании. Подводил итог результатов исследования с обработкой статистическими методами.

Результаты исследования, выводы и практические рекомендации изложены в тексте диссертации и представлены в виде публикаций.

Степень достоверности результатов исследования

В рамках данной диссертационной работы обследовано и реабилитировано 250 пациентов, что стало достаточным для формирования групп «сравнения» и «исследуемой».

Проведено 290 хирургических реконструктивных операций по восстановлению костного объёма челюстей методиками НКР.

Достоверность результатов обеспечена использованием современных апробированных методов исследования, объективным объемом данных, адекватным применением клинических, рентгенологических и лабораторных методов исследования, статистического анализа, оценкой полученных результатов. Обоснованность выводов и рекомендаций базируется на собственных наблюдениях автора.

Внедрение результатов исследования

Основные научные положения при разработке оригинальной методики «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викариозного каркаса», результаты исследования и практические рекомендации диссертационной работы внедрены в лечебную работу отделения хирургической стоматологии клиники «Центр стоматологии и челюстно-лицевой хирургии», отделения пародонтологии и профилактики стоматологических заболеваний, отделения стоматологии (клиника цифровой стоматологии) «Клинического центра стоматологии», а также в педагогический процесс у студентов 4-5-го курсов в рамках лекционных и семинарских занятий и на последипломном уровне обучения с клиническими ординаторами и аспирантами кафедры хирургической стоматологии

стоматологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российского университета медицины» Минздрава Российской Федерации.

Апробация работы

Основные положения диссертационного исследования доложены, обсуждены и одобрены на совместном заседании сотрудников кафедр: хирургической стоматологии, терапевтической стоматологии и пародонтологии, пропедевтики хирургической стоматологии, пропедевтики ортопедической стоматологии НОИ стоматологии им. А.И. Евдокимова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Росунимед» Минздрава России РФ) 29 августа 2025 года, г. Москва.

Материалы диссертационного исследования, основные положения доложены и обсуждались на конференциях и форумах:

- XXXI Всероссийской научно-практической конференции Москва. 2014 г;
- XXXIII Всероссийской научно-практической конференции Москва. 2016 г;
- 14-м Всероссийском стоматологическом форуме Москва. 2017 г;
- 15-м Всероссийском стоматологическом форуме Москва. 2018 г;
- 17-м Всероссийском стоматологическом форуме Москва. 2020 г;
- международная научно-практическая конференция Рязань. 2024 г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.7 – стоматология; группе научных специальностей – 3.1. – Клиническая медицина, области науки – 3. - Медицинские науки; направлениям исследований, согласно пункту 1 - изучение этиологии, патогенеза, эпидемиологии, методов профилактики, диагностики и лечения поражений твёрдых тканей зубов (кариес и др.), их осложнений, пункту 3 - изучение проблем хирургической стоматологии с разработкой методов диагностики и лечения заболеваний челюстей и полости рта, пункту 8 - экспериментальные

исследования по изучению этиологии, патогенеза, лечения и профилактики основных стоматологических заболеваний.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 6 статей в журналах, которые входят в перечень изданий, утвержденных ВАК для публикаций материалов кандидатских и докторских диссертаций.

1. **Похабов, А.А.** Предпосылки для совершенствования метода направленной костной регенерации / М.В. Ломакин, И.И. Солощанский, Т.А. Зимнухова, **А.А. Похабов** // **Стоматология.** - 2018. - Т. 97. - № 6. - С. 72-77.

2. **Похабов, А.А.** Методика формирования викрилового каркаса при направленной костной регенерации и дентальной имплантации / М.В. Ломакин, И.И. Солощанский, **А.А. Похабов**, Х.У. Бисултанов // **Стоматология.** - 2019 - Т. 98 № 6 - С. 51-57.

3. **Похабов, А.А.** Способ количественной оценки заживления хирургической раны (на примере лунки удалённого зуба). Часть I / М.В. Ломакин, И.И. Солощанский, **А.А. Похабов**, Х.У. Бисултанов // **Пародонтология.** - 2020. - Т. 25 - № 4. - С. 349-356.

4. Лабутова, А.В. Оценка эффективности применения модифицированной реконструктивной методики лечения хронического периимплантита / М.В. Ломакин, И.И. Солощанский, **А.А. Похабов**, Х.У. Бисултанов // **Пародонтология.** - 2022. - Т. 27. - № 2. - С. 160-171.

5. **Похабов, А.А.** Способ количественной оценки заживления хирургической раны (на примере дентальной имплантации с использованием модифицированной методики направленной костной регенерации). Часть II / М.В. Ломакин, И.И. Солощанский, **А.А. Похабов**, Х.У. Бисултанов, А.В. Лабутова, Д.И. Акылбеков // **Пародонтология.** - 2023. - Т. 28. - № 1. - С. 4-17.

6. **Похабов, А.А.** Сравнительный анализ результатов реконструкции альвеолярного костного объёма челюстей методом направленной костной регенерации. / **А.А. Похабов**, М.В. Ломакин, И.И. Солощанский, А.К. Ботоева,

М.Р. Тотрова, Н.М. Набиева // **Пародонтология.** – 2024. – Том. 29. - №3. – С. 279 – 291.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из оглавления, введения, 4 глав, представленных клинических примеров, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация изложена машинописным текстом на 160 страницах, содержит 45 иллюстраций и 15 таблиц. Библиографический список включает 215 источников, из них 95 отечественных и 120 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Роль метода НКР в восстановлении альвеолярного костного объёма челюстей.

Деформации альвеолярного костного объёма челюстей и снижение связанных с этим альвеолярных параметров, применимых к стоматологическому имплантологическому лечению могут быть определены как основной ограничивающий фактор использования дентальных имплантатов при лечении направленного на нормализацию стоматологического здоровья пациентов [78; 117].

Причиной деформации челюстей может быть атрофия, как прогрессирующий процесс уменьшения формы и объёма альвеолярной костной ткани, вследствие потери зубов и снижения функциональной нагрузки, травмы, в том числе хирургической, а также патологии развития костной ткани [21; 77; 199].

Для устранения такого ограничения применяются различные методы реконструктивных вмешательств: аутотрансплантация, направленная костная регенерация, межкортикальная остеотомия, дистракционный остеогенез, сегментообразующая остеотомия – «сэндвич»-пластика и др., результатом которых должен стать восстановленный альвеолярный костный объем, необходимый для установки дентальных имплантатов [36; 38; 76; 94; 101; 104; 151; 156; 207].

Существующие методы реконструктивных вмешательств позволяют устранять различные по протяжённости дефекты и деформации альвеолярной костной ткани челюстей и могут быть разделены на способы свободной пластики и способы пластики местными тканями с использованием различных костнопластических материалов биологического и небиологического происхождения.

До настоящего времени в имплантологии в качестве «золотого стандарта» восстановления параметров альвеолярной костной ткани челюстей определяется аутокостная пластика [15; 50; 53]. Но такая трактовка является

весьма спорной. Нерешённым по-прежнему остаётся вопрос сохранения жизнеспособности и объёма трансплантата. Наряду с этим технически сложная воспроизводимость по причине несоответствия анатомических особенностей донорской и реципиентной зоны области реконструкции. Нерациональная длительность операции по времени, травматичность вмешательства, достигающие до 50% осложнения в виде расхождения швов и инфицирования раны. Сохранение болевого синдрома в донорской области выявляется через 3 месяца после операции у 15% пациентов [164]. А значит и прогностическая надёжность ввиду сложного отдалённого прогноза результатов дентальной имплантации, требует пересмотра основных положений данного метода [9; 33; 45; 51; 70; 98; 113; 154; 172].

Например, частым осложнением «сэндвич»-пластики может быть перфорация слизисто-надкостничного лоскута с язычной стороны, следствием этого нарушение кровоснабжения, резорбция вплоть до удаления выделенного сегмента, что ставит под сомнение использования данного метода. Метод ограничен только областью нижней челюсти, технически сложен в исполнении, применим для увеличения альвеолярной части с умеренным дефектом кости [11; 75; 86].

Метод межкортикальной остеотомии достаточно предсказуем и технически не сложен в исполнении. Результатом является восстановленный костный объём челюсти, как правило достаточный для одновременной имплантации. Однако существует ограничение этого метода, которое заключается в невозможности вертикального увеличения объёма альвеолярной кости [34].

Хотя клинические данные показывают высокую выживаемость имплантатов, установленных в восстановленную кость, некоторые из методов не имеют долгосрочного клинического подтверждения [94; 157].

Особое место среди способов восстановительного хирургического лечения в дентальной имплантологии занимает метод НКР.

В рамках метода НКР активно используются различные методики исходя из нескольких принципиально важных моментов, чему способствуют: относительно невысокая степень хирургической травмы, адекватная реализация хирургической техники в условиях ограниченного операционного пространства, возможность моделирования восстановленного костного и мягкотканного объёма с учётом особенностей каждой клинической ситуации. Основопологающим принципом метода НКР является ограничение области реконструкции костной ткани от мягкотканного компонента путем использования барьерной, полупроницаемой мембраны, что позволяет восстанавливать альвеолярный костный объём [54]. По мнению ряда авторов НКР является одним из наиболее распространенных методов устранения горизонтальных и вертикальных дефектов с восстановлением альвеолярных параметров после удаления зубов [100]. Необходимость восстановления альвеолярного костного объема челюстей с помощью метода НКР при дентальной имплантации существует не менее чем, в 40% случаев [112]. В ряде публикаций указано, что показатели выживаемости дентальных имплантатов при реконструкции методиками НКР, аналогичны показателям состоятельности дентальных имплантатов, установленных в достаточный костный объём. Выживаемость дентальных имплантатов, установленных в восстановленные участки после использования метода НКР, варьирует от 79% до 100%, при этом большинство исследований указывают на выживаемость более 90% после, как минимум, 1 года функциональной нагрузки [74; 124; 127; 137; 202; 204; 208].

1.2 Репаративный морфогенез при НКР

Возможность целенаправленно влиять на репаративно-регенерационный потенциал на органном и тканевом уровне в области альвеолярного отростка/части челюстей для восстановления их объема — основа метода НКР.

Теоретически метод НКР может быть описан в рамках концепции репаративной регенерации, когда хирургическая травма и раневой процесс

последовательно инициируют и становятся основой для любого частного случая заместительного морфогенеза.

Раневой процесс – основа хирургической патологии с общими, местными и специфическими проявлениями в ранние (1-7 сут.), средние (7-14 сут.) и поздние (до 14-30 сут.) сроки послеоперационного периода. Это совокупность взаимосвязанных биологических процессов: клеточных, биохимических, патофизиологических, патоморфологических реакций, последовательно (каскадно) развивающихся в ране [6; 8; 10; 48; 52; 63; 73; 83; 89; 91; 132; 133]. В полости рта различают поверхностные раны, если хирургическое вмешательство проводится в пределах слизисто-подслизистого слоя и глубокие – с включением в операционную область подлежащей костной ткани. Особенность каждого реконструктивного вмешательства состоит в создании глубокой хирургической раны. Заживление глубокой хирургической раны будет протекать путём каскадной смены фаз раневого процесса синфазно, но гетеросинхронно, на уровне мягких тканей и в области костного дефекта [2]. Первенство в такой «биологической гонке» всегда остаётся за мягкими тканями, первоначальные сроки заживления которых составляют 5-7 дней. Для костной ткани сроки аналогичного заживления с образованием неминерализованного матрикса (остеоида) составляют 21 – 28 дней. Для объяснения этого факта применима закономерность длительности клеточного цикла, главным положением которой являются сроки смены популяции клеток, участвующих в заживлении [92]. Столь значимая 2-3 недельная разница во времени заживления мягкотканых и костных структур постулирует необходимость использования барьерных мембран и комбинации костнопластических материалов при НКР [45]. Закономерности восстановительных процессов определяются участием разных типов клеток в составе различных клеточных дифференциальных групп, участвующих в формировании регенерата [3; 29; 80].

Регенерация – восстановление структурных элементов клеток и тканей в результате окончания их естественного жизненного цикла в процессе

непрерывного обновления организма; в нормальных условиях определяется как физиологическая и носит характер реституции. При регенерации происходит самовоспроизведение живой материи, причем это самовоспроизведение живого отражает принцип ауторегуляции и автоматизации жизненных отправления [71].

Регенерация репаративная – один из видов восстановительного (заместительного) морфогенеза, вызванного повреждением, в том числе, хирургическим вмешательством; носит характер субституции. Репаративная регенерация включает процессы распада повреждённых тканевых структур, их элиминацию. При этом клетки, сохранившие жизнеспособность, участвуют в образовании микроокружения с формированием репаративно-регенерационного вектора окончательной дифференцировки и пролиферации за счёт свойств индуцибельности и детерминированности. Репаративная регенерация может носить характер патологической, например, при септическом варианте течения раневого процесса, когда нарушается его каскадный характер и в результате формируются участки рубцовой ткани, фиброзной и хондроидной дисплазии [19; 89; 201].

Репаративный ортотопический / гетеротопический остеогенез

Заместительный репаративный морфогенез костной ткани протекает в двух основных вариантах, в виде ортотопического и/или гетеротопического остеогенеза. При ортотопическом остеогенезе в результате хирургически обусловленного резорбционного стимула костеобразование происходит путём аппозиционного роста за счёт пролиферативного потенциала в метаболически активных зонах – на дне и стенках костного дефекта, аналогично таковому при запуске цикла ремоделирования костной ткани в условиях физиологической регенерации. Аппозиционный рост – это прогрессивное, в виде «напластовывания» отложение остеобластами добавочных остеоидных слоев (толщиной 3-7 мкм) в процессе своей пролиферации с последующей оссификацией.

Гетеротопический остеогенез отличается тем, что в заполнении большого по протяжённости дефекта роль метаболически активных зон берёт на себя регенераторное макро- и микроокружение, а в роли хирургически обусловленного резорбционного стимула выступает способность комбинации барьерных и костнопластических материалов становиться биологически реактивными по отношению к окружающим тканям. Биологическая реактивность вышеуказанных материалов проявляется свойствами деградации, эрозии, деструкции и замещения [89]. При этом случае биореакционная способность комбинации используемых материалов должна содержать аутокостный компонент, который индуцирует прогениторные остеогенные клетки к их дифференцировке и пролиферации в фенотипически определяемые остеобласты. Последние детерминированы в отношении костеобразования и поэтому являются главными клетками остеогенного дифферона. У взрослого индивидуума процесс заместительного репаративного остеогенеза протекает по аналогии с остеогенезом в цикле ремоделирования путём непрямого (энхондрального) остеогенеза, т. е. через образование хрящевой матрицы с последующей её оссификацией. Это постулирует нахождение в составе костного органа на уровне его морфофункциональных единиц не только костного матрикса, но и фиброзного костного матрикса, низкодифференцированного костного матрикса, фиброзной и хрящевой ткани.

Таким образом, стадийность заместительного репаративного остеогенеза при первичном заживлении может быть представлена в виде:

– «травма – асептическое воспаление – активация клеток остеогенного дифферона и запуск реакции тканеспецифических преобразований – нормальный регенерат с однонаправленным вектором пролиферации – остеоид – органотипичная костная ткань».

Стадийность заместительного репаративного остеогенеза при вторичном заживлении может выглядеть следующим образом:

– «травма – септическое воспаление – активация клеток воспалительного дифферона и запуск реакции псевдотканеспецифических преобразований – патологический регенерат с разнонаправленным вектором пролиферации – остеоид/участки фиброза и хондроид – псевдоорганотипичная ткань» [12; 20; 38; 42; 60; 125].

1.3 Особенности используемых при НКР костнопластических, барьерных и каркасных материалов

Первые попытки устранения дефектов тканей пародонта методом направленной тканевой/костной регенерации (НТР / НКР), были предприняты в конце 50-х годов XX века (Hurley и соавт., 1959). Hurley и Boyne изучали применение барьерных (изолирующих) материалов – мембран, исключаящих влияние слизистой оболочки и соединительной ткани, для более полноценного восстановления последних. Позднее, Numan et al. (1982) для оценки регенерации костной ткани, опосредованной клетками периодонтальной связки, провёл доклинические и клинические исследования, с использованием мембраны Millipore. [33; 49; 142]. Экспериментальные данные ряда авторов: Gottlow с соавт. (1984), Caffesse с соавт. (1988), Kotschy, Munzker (1995) стали основой для разработки и внедрения различных изолирующих, в том числе, резорбируемых материалов. После успешной клинической апробации зарубежными и отечественными авторами внедрения методик НТР в пародонтологии, аналогичный подход, но с акцентом на восстановление альвеолярной костной ткани челюстей методом НКР стал использоваться в дентальной имплантологии [15; 16; 23; 28; 31; 35; 40; 41; 50; 57; 210].

Материальное сопровождение метода НКР включает в себя использование различных костнопластических материалов, а также разного рода изолирующих мембран. Это потенциально уравнивает сроки заживления мягкотканного и костного компонентов хирургической раны, когда барьер в виде мембраны исключает рост мягких тканей в область регенерирующей кости.

Костнопластические материалы

Для восстановления дефектов и деформаций альвеолярной костной ткани челюстей применяются различные костнопластические материалы, которые можно разделить на 4 группы: аутогенные (донором является сам пациент), аллогенные (донором является другой человек), ксеногенные (животного происхождения), аллопластические (синтетические). Биологические свойства, такие как остеокондукция, остеоиндукция, остеоинтеграция и остеогенез имеют первостепенное значение, характеризующее эффективность применения таких материалов [93; 206]. Основной функцией костнопластических материалов является обеспечение механической поддержки и стимуляция регенеративного потенциала с конечной целью образования органотипичной костной ткани [106]

В методиках НКР используется комбинация костнопластических материалов ксеногенного, синтетического и аутогенного (в виде стружки) происхождения в относительно равных объёмах. При этом создаются условия проявления остеокондуктивных и остеоиндуктивных свойств материалов. Посредством такой комбинации представляется возможность сформировать трехмерную матрицу, в которую рекрутируются стволовые клетки, а при участии биологически активных, биогенных веществ, местных белков и ряда факторов роста происходит последующая дифференцировка стволовых клеток в остеобласты. Использование комбинации биоматериалов выражено совокупностью физико-химических характеристик, что делает возможным выравнивание паттерна клеточной экспрессии и поведения в области реконструкции.

Аутокостный компонент/ аутооттрансплантат, собран из пограничных участков области реконструкции, с помощью костного скребка в виде костной стружки, что связано с меньшей травмой и незначительными осложнениями по сравнению с другими способами в виде блоков и кортикальных пластин. Также донорской областью могут служить ретромолярная зона и наружная косая линия нижней челюсти. В кортикальном слое отсутствуют остеобласты

и остеогенные клетки, такого генеза костный компонент обеспечивает структурно-механическую целостность и способствует проявлению свойства остеокондукции. Преимущественно в губчатом слое костной ткани содержатся остеобласты и клетки-предшественники со значительным остеогенным потенциалом. Поэтому для эффективности развития потенциала остеогенеза используется комбинация кортикального и трабекулярного слоёв костной ткани. Аутокостный компонент реконструкции, обладая остеоиндуктивным свойством, потенцирует реваскуляризацию регенерата и дальнейшую его интеграцию в реципиентной области. Гистосовместимость и отсутствие иммуногенности, связанные с аутотрансплантатами, представляют собой высокую степень биологической безопасности. Используется при методе НКР комбинация костнопластических материалов: гидроксиапатит – ксеногенного происхождения и β -трикальцийфосфатная керамика (β -ТСР) – аллопластического генеза, который является источником минерального наполнения регенерата.

Наиболее распространенным и доступным ксенотрансплантатом является депротеинизированный костный матрикс, полученный из сухожилия специально производимой породы бычков. Клинические, гистологические и радиологические исследования подтвердили биосовместимость и безопасность ксенотрансплантатов, а также их остеокондуктивные свойства. Jensen и соавторы (2006) гистологически описали интеграцию ксеноматериалов с нативной костной тканью в области реконструкции [148; 160; 165; 176; 177; 189; 209]. Статистические данные свидетельствуют о том, что эффективность депротеинизированного костного матрикса (гранулы от 0,25 до 1,0 мм) в стимулировании остеогенеза близко соответствует, если не превосходит аутокостный материал. Гидроксиапатит (НА) природного происхождения, содержит следовые количества Na, Mg^{+2+} , K и Sr, которые влияют на различные биомеханические реакции. Его клиническая эффективность доказана 5-летним проспективным исследованием Ozkan и соавт (2011) и рядом других исследователей [181; 213]. Синтетические

материалы особенно привлекательны из-за отсутствия риска передачи инфекций и воспроизводимости их химического состава и пористой архитектуры. Наиболее изученными материалами являются керамика из фосфата кальция, в частности синтетический гидроксиапатит и β -трикальцийфосфат. β -ТСР и их смеси называются двухфазными фосфатами кальция. Этот интерес связан с тем, что основным компонентом кости является апатитный минерал фосфата кальция. β -ТСР не биodeградирует спонтанно, а биотрансформируется клеточно-опосредованным процессом с участием макрофагов и многоядерных гигантских клеток [110; 163]. Благодаря своей универсальности, низкой частоте осложнений и хорошим долгосрочным результатам, синтетический, чистофазный β -ТСР является материалом для заполнения костных дефектов в альвеолярной области. Высокочистой фазы β -ТСР (размер гранул 500-1000 μm), полная радиологическая замена β -ТСР аутологичной костью была обнаружена через 12 месяцев, что указывает на остеокондуктивные свойства [130; 153; 181]. Исследование Ishikawa K. и соавторы (2018) показали, по данным: сканирующей электронной микроскопии, инфракрасной спектроскопии, гистологического исследования через 12 недель образовался остеоид, который наблюдали ещё через 4 недели использования гидроксиапатита и β -ТСР, что во всех случаях происходила трансформация в сторону костеобразования в различных по плотности вариантах [108; 119; 140; 150; 151; 155; 178; 186; 215].

Нерезорбируемые барьерные и каркасные материалы

Мембраны делятся на две большие группы: нерезорбируемые и резорбируемые. Нерезорбируемые мембраны могут быть бескаркасными либо содержать в себе титановый каркас. Для резорбируемых мембран существует две основные их разновидности: природные (биомембраны) и синтетические [15; 23; 27; 31; 35; 40; 41; 42; 45; 46; 50; 58; 67; 69; 82; 99].

Нерезорбируемые мембраны по своему химическому составу являются соединением политетрафторэтилена (ПТФЕ / PTFE) – полимера, который состоит из углеродной основы, ковалентно связанной с однородной оболочкой

атомов фтора. Политетрафторэтилен обладает свойством полупроницаемости, что позволяет обеспечивать питание регенерата путем плазменной диффузии вплоть до образования микроциркуляторного русла внутри него [103; 193]. Различают нерезорбируемые мембраны из расширенного e-PTFE, состоящие из двух различных частей: слой открытой микроструктуры (пористость от 5 до 30 мкм.) и окклюзионный слой (пористость <8 мкм.). И плотного микротекстурированного d-PTFE (из менее пористой формы политетрафторэтилена, пористость <0,3 мкм.). Текстурированная поверхность с шестигранным рельефом увеличивает площадь контакта с биологическими тканями [145; 194].

Существенными недостатками являются: – необходимость повторного хирургического вмешательства для их удаления через 4-6 недель, – частое обнажение нерезорбируемой мембраны в раннем, среднем и позднем послеоперационном периоде с развитием экссудативного, в том числе септического воспаления. Одним из объяснений частого развития воспалительных процессов может быть следующее: наличие в структуре мембраны микропор, которые проницаемы для клинически значимых микробных клеток, чьи размеры составляют 1-2 мкм. При этом клетки лейкоцитарно-лимфоцитарного ряда имеют размер 15-20 мкм и не способны к активной миграции сквозь микропоры мембраны.

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о невысокой перспективности мембран из PTFE и неоднозначной эффективности их дальнейшего использования [35].

В определённых клинических ситуациях при значительной степени атрофии альвеолярной костной ткани челюстей необходимо создать длительную объёмную стабильность области реконструкции. Для повышения эффективности и усиления механических свойств, в структуру мембраны из PTFE, различной плотности, могут быть включены дополнительные элементы в виде титанового или тефлонового каркаса [81]. Каркас придаёт жёсткость мембране и обеспечивает сохранение требуемой формы. Наряду с этим

титановая часть пластична, что позволяет моделировать и адаптировать мембрану по форме дефекта.

Примером «абсолютного каркаса» могут быть титановые сетки в виде моделируемых пластин толщиной от 0,085 мм до 0,4 мм с макроотверстиями, размер которых варьирует от 0,8 до 1,88 мм [169]. Существующие динамические сетки обладают оптимальными характеристиками для реконструктивного закрытия трехмерных дефектов неправильной формы с неровными контурами, различных размеров и локализации, обеспечивая при этом адекватную жесткость фиксации [13; 14; 89; 182; 197; 213].

С развитием технологии цифровой имплантации изготовленная на заказ персонализированная титановая сетка становится одним из направлений исследования [95; 97; 147; 152; 198]. В последние годы модификация поверхности титановой сетки стала исследовательской тенденцией для получения лучшей биологической активности, на примере кальциево-фосфорного покрытия. Биоактивные покрытия для ускорения регенерации костей путем улучшения дифференцировки и пролиферации остеобластов активно разрабатываются в тканевой инженерии. Ультрафиолетовая обработка определяется как фотофункционализация титана, которая может повысить биологические возможности и стабильность титановой сетки, увеличить адгезию и удержание остеобластов на титановой сетке, и она рассматривается как метод решения проблемы биологического старения [143; 211]. Однако, работа с титановой сеткой требует больших временных затрат и мануальных навыков. При моделировании титановой сетки необходимо избегать острых краев, а вершина её гребня по форме должна быть максимально овальной. Остаточное напряжение после моделирования сетки может негативно влиять как на её стабильность, так и на состоятельность линии швов в зоне реконструкции, что приводит к перфорации слизисто-надкостничного лоскута, экспозиции сетки, инфицированию содержимого раны и развитию септического воспаления, итогом которого становится уменьшение объема регенерата, вплоть до полной его резорбции [149].

Резорбируемые барьерные, изолирующие материалы

Примером резорбируемых синтетических мембран могут быть полимеры – полилактиды, на примере стопроцентной, аморфной поли- D и L - молочной кислоты (ПДЛЛА / PDLLA), полигликолевой кислоты (PGA), поли- ϵ -капролактона (PCL). Толщина мембраны 0,1 мм. Композиция эфира лимонной кислоты (ацетилтрибутилцитрат) и полилактидов, сополимеры полилактидов и полигликолидов, композиция поливинилпирролидона и полиэфирсульфона. Выпускается в виде трёхслойной мембраны, имеющей пористый наружный и внутренний слои. Барьерные функции мембраны сохраняются до 6 мес. Полная резорбция происходит на протяжении 12-14 мес [141; 205]. Синтетические полимерные соединения позволяют контролировать форму барьерной мембраны, толщину, пористость, механическую прочность и свойства биodeградации путем регулирования химической структуры. Однако частое возникновение воспалительных реакций, вызванных олигомерами и кислыми побочными продуктами, высвобождаемыми во время биodeградации, а также длительный период деградации некоторых полимеров (на примере PCL), достигающий до 2-3 лет, является существенным недостатком для использования таких мембран в рамках метода НКР [129; 182].

Пластины из лиофилизированной деминерализованной алло- или ксенокости отличаются длительным периодом биodeградации, при этом они недостаточно эластичны, а значит в полной мере не могут быть отнесены к мембранам.

К вышеназванной группе также можно отнести аутомембраны из нативной крови пациента: обогащённая фибрином тромбоцитарная масса (ПРФ / PRF-Platelet Rich Fibrin), получаемая путем центрифугирования для устранения фракции эритроцитов. Обогащённую фибрином тромбоцитарную массу можно применять в качестве быстро резорбируемого биологического барьера. Однако, значение такого барьера является неоднозначным, поскольку дегрануляция всех имеющихся тромбоцитов происходит в течение первых 3-5 дней, а их естественная первоначальная активность иссякает в течение 10

дней. Это тот срок, когда аутомембрана подвергается практически полной биодegradации в результате макрофагально-фибробластической реакции. Поэтому аутомембрана на основе PRF не отвечает необходимым и достаточным условиям своего использования в качестве оптимального барьера, так как главной характеристикой последнего является срок биодegradации, сравнимый с длительностью послеоперационного периода, т. е. до 1 мес [139; 168; 170; 171; 187; 188].

В качестве материала для мембран биологического происхождения наиболее доступным остается ксеноколлаген I, II, и III типов имеющие высокую степень очистки. Для изготовления используются ксеноперикард и ксеносухожилия, которые благодаря своим структурным особенностям имеют более продолжительный период биодegradации в сравнении с ксеногиподермой. При неосложнённом течении послеоперационного периода нормальными сроками биодegradации мембран принято считать время от 3 до 9 месяцев, что важно для обеспечения барьера, который сохраняется в течение всего процесса заживления. Для достижения таких сроков биодegradации коллагена после имплантации, используют мембраны с более плотной структурой коллагена [52]. Увеличенные по толщине мембраны из ксеногиподермы используются как альтернатива мягкотканым трансплантатам [55; 179; 190; 200]. Применение резорбируемых коллагеновых мембран при реконструкции альвеолярной костной ткани челюстей не всегда предсказуемо по причине нестабильности барьерных свойств, что связано с быстрым началом процессов их биодegradации. Нередко происходит смещение или пролапс мембраны при жевательных нагрузках. Кроме того, мембрана может обнажиться и инфицироваться [35; 56].

Изначально роль мембраны предполагалась в виде пассивного барьера, эта концепция может быть пересмотрена в контексте мембран следующего поколения. Текущие доклинические исследования направлены на повышение биологической активности и биосовместимости мембран, следуя

направлениям, при которых материалы комбинируются с биоактивными молекулами для преодоления этих ограничений [118; 120; 180; 192; 202].

Подводя итог вышеизложенному, следует заметить:

- повышение клинической эффективности НКР для улучшения общей результативности стоматологического имплантологического лечения не должно сопровождаться абсолютизацией роли барьера и каркаса на каждом из этапов биозамещения – от внесения комбинации материалов до формирования регенерата и его перестройки в структурные детерминанты костного органа;
- для достижения эффекта пространственной и временной стабильности необходимо концептуализировать формообразующий и объёмообразующий аспекты использования комплекса материалов при реконструкции;
- любое реконструктивное вмешательство ввиду своей травматичности повышает уровень хирургического стресс-ответа за счёт детерминированной взаимосвязи между большей хирургической травмой и значительной биореакционной способностью комбинации барьерных и костнопластических материалов.

1.4 Пути развития метода НКР.

Развитие метода НКР напрямую связано с совершенствованием характеристик барьерных, каркасных и костнопластических материалов.

В качестве альтернативы титановым сеткам предложен нерезорбируемый 3D-каркас из диоксида циркония, который представляет собой поликристаллическую керамику, обладая биоинертностью вместе с тем незначительной тканевой интеграцией, высоко прочен на изгиб даже при толщине 0.4 мм. По сравнению с титаном, диоксид циркония вызывает лучшую миграцию клеток фибробластического ряда, показывает меньшую адгезию биопленки и меньшую воспалительную реакцию [171]. Проходят доклинические исследования гибридного резорбируемого 3D-каркаса с возможностью применения креплений для установки дентальных

имплантатов. Каркас изготовлен из 3D-печатного поли- ϵ -капролактона с включением синтетических частиц гидроксиапатита и β -трикальцийфосфата. Также проводятся эксперименты *in vitro* с клеточной культурой Saos-2 для гибридного каркаса, которые показали результаты пролиферации остеобластоподобных клеток. Линия клеток Saos-2, обладает многими фенотипическими характеристиками остеобластов, включая отложение коллагена I и V типа во внеклеточном матриксе [136]. Использование 3D-каркасов в клинической практике также представляет возможным преодолеть недостатки синтетических костных трансплантатов блочного типа [102; 128; 158; 159; 173; 175; 184; 201; 205]. Изначально направление тканевой инженерии заключается в переносе клеток на 3D-каркасы, которые способны влиять на остеогенный потенциал костной ткани. Очевидно, что это сложный процесс, который не может быть качественно выполнен традиционными методами.

Современные технологии в тесном сотрудничестве с ИТ, открывают перспективные направления развития регенеративной медицины. Активно разрабатывается 3D-биопринтинг как высокотехнологичный процесс изготовления тканей и органов, позволяющий точно размещать в них различные биоматериалы и/или типы клеток. Путем интеграции знаний из исследований *in vitro* и *in vivo* в технологиях 3D-биопечати оцениваются подходы для реконструкции костной ткани (138; 146). Функционально биопечатная кость с участием необходимых клеточных структур обусловлена к пролиферации и остеогенезу стволовых клеток путем стимулирования специфических цитокинов, таких как трансформирующий фактор роста (TGF- β), интерфероны и интерлейкины (IL) [147; 185]. Кроме того, путем осаждения костных морфогенетических белков – BMP, инсулиноподобных факторов роста и фактора роста фибробластов – FGF, выражается способность 3D-биокости к остеоиндукции [96; 115; 129; 161; 212]. Костные морфогенетические белки (BMP), подмножество суперсемейства трансформирующего фактора роста (TGF- β), регулируют разнообразный

спектр клеточных функций во время развития у взрослого человека. BMP-9 (также известный как фактор роста и дифференцировки – GDF2) индуцирует остеогенез и хондрогенез. BMP-9 устойчив к белку noggin, что способствует клеточной дифференцировке остеопрогениторных клеток в преостеобласты и остеобласты. Сигнал остеогенной клеточной дифференцировки, предоставляемый BMP-9, был рассмотрен с точки зрения регенерации кости в нескольких исследованиях *in vitro*, а также *in vivo*, представлена информация о положительных результатах для будущих исследований [105; 107; 114].

Наряду с этим изучаются факторы, при участии которых усиливается активность остеогенных клеток. Биологически активные ионы стронция (Sr^{2+}); алкалоидные компоненты, полученные из растений астрагала и коптиса, берберин – обладают остеогенным действием и антибактериальными свойствами. Выявлено, что экзогенная электростимуляция может усиливать минерализацию [65; 111; 134; 144; 167; 197]. Используя соответствующие физические и химические сигналы, активность стволовых клеток, остеогенез, можно контролировать и стимулировать [208]. Учитывая, что кость представляет собой сложную ткань с иерархически организованной структурой, биомиметический подход становится существенным соображением [109; 166; 174; 214].

Предлагаемые способы проходят многочисленные доклинические и клинические исследования. Основным недостатком нерезорбируемого 3D-каркаса является дополнительная хирургическая операция для его удаления. Изготовление индивидуальных 3D-каркасов повышает стоимость лечения, увеличивает время подготовки к операции, что не всегда обоснованно при восстановлении умеренно выраженных дефектов альвеолярной костной ткани челюстей.

Эволюция метода НКР находится в прямой зависимости от совершенствования хирургической техники с её классическими (оптимальными) и малоинвазивными приёмами, а также от степени обоснованности использования барьерных и костнопластических материалов

при условии достижения эффекта пространственной и временной стабильности в зоне реконструкции. Вместе с тем, до настоящего времени отсутствует чёткое понимание детерминированной взаимосвязи между нахождением в ране вышеназванных дополнительных материалов и усилением хирургического стресс-ответа; имеется явный недостаток систематизированных знаний о стадийности репаративного морфогенеза, встроенного в раневой процесс. Совершенствование этого способа реконструкции предполагает дальнейшее развитие терминологии, так же необходим более активный подход к концептуализации имеющегося фактологического массива.

1.5. Совершенствования метода НКР для повышения эффективности стоматологического имплантологического лечения.

Дальнейшее совершенствование метода НКР и составляющих его методик невозможно без предельного насыщения знаниями и повышения их индекса объективности, без концептуализации этого фактологического массива, а также без развития терминологии данной предметной области. В качестве основы была использована теория клеточно-дифференной тканевой организации, согласно которой реализация репаративно-регенерационного потенциала, в частности костной ткани, происходит через стадию «провизорного морфологического субстрата» [79; 84].

Согласно данной аналогии, комбинацию костнопластических материалов при НКР было решено назвать «пластический субстрат», который представляет собой объёмообразующий аспект реконструкции. ПС в благоприятных интра- и послеоперационных условиях будет трансформироваться в костный регенерат с дальнейшей его перестройкой и формированием органотипичных структурных детерминант костного органа. По нашему мнению, компонентами пластического субстрата могут считаться материалы, которые подвергаются биodeградации в различные сроки.

Сущность «пластического субстрата» может быть определена следующими дефинитивными признаками: с одной стороны – это комбинация,

точнее, весь комплекс костнопластических материалов ауто-, алло- и ксеногенного происхождения вместе с богатой тромбоцитами плазмой (БоТП) и изолирующими мембранами, а с другой – это дополнительные материалы в хирургической ране, которые только лишь одним нахождением в ней на несколько порядков увеличивают статистический риск неблагоприятного исхода течения послеоперационного периода [1; 32; 34; 61; 67; 71]. Однако пространственная и/или временная нестабильность любого из компонентов пластического субстрата при НКР будет негативно влиять на весь каскад стадий раневого процесса: воспаления, пролиферации, репарации/ремоделирования [45; 59; 62]. Биореакционная способность «пластического субстрата», как неотъемлемая часть его биodeградации, обуславливает детерминированную взаимосвязь с повышением уровня хирургического стресс-ответа, а также с неадекватным воспалительным ответом, которые будут поддерживаться пространственной и временной нестабильностью любого из компонентов «пластического субстрата». Последнее влияет на вектор тканеспецифичных преобразований либо в сторону органотипичных – при асептическом характере реактивного воспаления, либо псевдоорганотипичных структур – при септическом его варианте. Пространственная и временная стабильность компонентов «пластического субстрата» может быть обеспечена за счёт предложенного нами «ситуационного викрилового каркаса», который является комплексом опорно-удерживающих микровинтов и викриловой нити и представляет собой формообразующий аспект реконструкции. Формирование индивидуального каркаса из резорбируемой нити, позволяет преодолеть ограничения нерезорбируемых мембран и титановых сеток и становится альтернативой каркасным материалам с позиции индивидуальности изготовления и адаптационной точности.

Повышение клинической эффективности НКР определяет необходимость дальнейшего совершенствования этого метода путём развития концептуальных положений, терминологии и методических приёмов [34; 36].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования.

В рамках первого этапа исследования проведён сравнительный анализ данных: ретроспективная оценка результатов стоматологического имплантологического лечения 210 пациентов, в условиях необходимости восстановления альвеолярного костного объёма челюстей классической методикой НКР и клинических данных о результатах лечения 40 пациентов с использованием как классической методики НКР так и предложенной оригинальной методики НКР. Сформированы две клинические группы. Группа 1 – «сравнения», данные 20 пациентов, у которых применяли классическую методику «направленной костной регенерации» с использованием резорбируемых мембран на основе ксеногенного коллагена (из ахиллова сухожилия на примере Cytoplast RTM / Mem-Lok® RCM или перикарда на примере BioVin). Группа 2 – «исследуемая», включала в себя данные 20 пациентов, в которой применяли оригинальную методику «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного вискрилового каркаса» (использованы вышеперечисленные резорбируемые мембраны и вискриловой нить 5.0 диаметром 0.100-0.149 мм). Выборка для ретроспективного анализа проводилась сплошным методом, путем анализа результатов лечения пациентов клиники МГМСУ им. А.И. Евдокимова, глубиной 6 лет. Полученные данные обрабатывали методами параметрического и непараметрического анализа с использованием программы «IBM SPSS Statistics 27.0».

Для предиктивного анализа исхода реконструктивного вмешательства применён способ количественной оценки заживления хирургической раны после дентальной имплантации и реконструкции костной ткани оригинальной методикой НКР при нормокинетическом и патокинетическом вариантах течения раневого процесса. Для объективной оценки критериев физиологических и патологических процессов в клиническом исследовании использованы биологические маркёры. Полученные данные подверглись

статистической обработке с помощью корреляционно-регрессионного анализа. Вычисления произведены с помощью статистического аппарата программного пакета «Gretl», исходя из поставленных задач исследования (рис. 1).

Вторым этапом исследования представлено клиническое использование оригинальной методики НКР для реконструкции альвеолярного костного объёма челюстей одновременно с дентальной имплантацией и продемонстрировано клиническими примерами.



Рисунок 1. Дизайн исследования (схема).

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины и стандартами клинической практики. Клиническая часть работы проведена в соответствии с планом, утвержденным Межвузовским Комитетом по этике, протокол № 08-15 от 24.09.2015 года. Все пациенты были информированы о целях и задачах научного исследования, а также хирургических методах лечения. Пациенты, включенные в исследование, дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании с клиническим и функционально-диагностическим обследованием, проведением хирургического лечения, направленного на

нормализацию стоматологического здоровья, послеоперационным наблюдением и оценкой полученных результатов лечения.

2.2. Критерии отбора пациентов для исследования.

Для участия в исследовании определены критерии включения, невключения и исключения.

Критерии включения

Мужчины и женщины в возрасте от 25 до 75 лет включительно;
Наличие подписанного письменного информированного согласия;
Частичное отсутствие зубов на верхней или нижней челюсти;
Деформация альвеолярного отростка/части челюстей начальной/средней степени тяжести, возникшая по причине неравномерной атрофии или вследствие воспалительной резорбции;
Возможность стабильного положения дентальных имплантатов длиной от 7.0 до 10.0 мм;
Высота костной ткани в области реконструкции от 4 до 7 мм;
Ширина костной ткани в области реконструкции от 3 до 5 мм;
Вертикальное восстановление альвеолярной костной ткани от 3 до 8 мм;
Горизонтальное восстановление альвеолярной костной ткани от 2 до 8 мм.

Критерии невключения

Отсутствие подписанного информированное согласие на участие в клиническом исследовании;
Выраженная степень деформации альвеолярного костного объёма челюстей;
Соматические патологии в субкомпенсированной форме;
Наличие вредных привычек: активное курение, алкоголизм, наркозависимость;
Приём лекарственных средств, влияющих на процессы репаративной регенерации.

Критерии исключения

Пациенты, отказавшиеся от плана лечения.
Беременность, лактация;

Психические заболевания;
Обострение соматических заболеваний;
Несоблюдение послеоперационных рекомендаций;
Острые инфекционные болезни полости рта.

2.3 Методы обследования пациентов.

Клинические методы

Клинические методы включали в себя: опрос пациентов, сбор анамнеза заболевания, анамнеза жизни, наличие соматических патологий, объективное обследование: внешний осмотр, осмотр полости рта: оценка дефектов зубного ряда и степень деформации альвеолярного костного объёма челюстей.

Опрос пациента начинался с предъявления жалоб при поступлении. Пациенты с дефектами зубного ряда предъявляли основные жалобы на трудности при жевании, в отсутствии передних зубов – жалобы на эстетический дискомфорт, нарушение звукообразования.

По результатам общения с пациентом выясняли, когда и по какой причине произошла утрата зубов. Проводилось ли лечение, направленное на устранение дефектов зубного ряда или это первичное обращение.

При опросе пациента выясняли его общесоматический статус и психоэмоциональное состояние.

При наличии сопутствующих патологий обращали внимание на тяжесть заболевания, стадию и эффективность проводимого лечения. Повышенное артериальное давление, ишемическая болезнь сердца, стенокардия – состояния, при которых существует риск развития гипертонического криза, инсульта, инфаркта миокарда. Признаками скрыто протекающей патологии щитовидной железы могут быть повышенная раздражительность и возбудимость, парестезии в полости рта. У таких пациентов существует риск развития осложнений общего характера и тиреотоксического шока в процессе проведения любой хирургической операции. При подтверждении диагноза «гипотиреоз» на основании лабораторных исследований и консультативного заключения эндокринолога операция имплантации не показана.

Противопоказанием к проведению хирургического вмешательства может являться и аутоиммунный тиреоидит, если в комплексе его медикаментозной терапии на длительной или постоянной основе назначены стероидные препараты, когда риск развития явлений остеопороза и нарушений иммунитета снижает вероятность остеоинтеграции имплантатов. Повышение секреции паратиреоидного гормона при гиперпаратиреозе проявляется в виде нарушения фосфорно-кальциевого обмена, развития остеопороза и локальных кистозообразных полостей преимущественно в челюстных костях, спонтанных переломов костей.

Противопоказанием к реконструктивному имплантологическому лечению становятся воспалительно-деструктивные процессы в полости рта, которые могут протекать на фоне декомпенсированного течения сахарного диабета II типа, а при инсулинозависимом I типа сахарном диабете происходит нарушение метаболизма собственно костной ткани.

Преимущественно у женщин в возрасте 50-55 лет существует риск развития остеопороза, связанного с постменопаузальным периодом, также возрастные потери костной массы или остеопатии неясной этиологии.

Аллергологический анамнез также важен при планировании стоматологического имплантологического лечения. Аллергические патологии, например, сывороточная болезнь, тяжёлое течение бронхиальной астмы, поллиноз, синдромов Лайелла, Стивенса – Джонсона на протяжении длительного времени для лечения которых применяют глюкокортикостероидные препараты (ГКС), вызывают тем самым изменения метаболизма костной ткани, снижают иммунный статус.

Анамнез заболевания. Подробно в хронологическом порядке описывали возникновение, течение и развитие настоящего заболевания от первых его признаков до момента обследования пациента. Со слов пациента и/или при наличии имеющейся у пациента документации (выписки из истории болезни, амбулаторной карты), на предмет проведённого лечения, выявляли

возможную причину утраты зубов и развития дефектов и деформации челюстных костей.

Анамнез жизни. Выясняли условия развития и жизни пациента. Социальный статус, бытовые и санитарно-гигиенические условия проживания, профессиональная деятельность.

Объективное обследование. При внешнем осмотре обращали внимание на конфигурацию лица, цвет кожных покровов, состояние области височно-нижнечелюстного сустава, регионарных лимфатических узлов головы и шеи, характера открывания и закрывания рта.

Осмотр полости рта начинали с оценки состояния слизистой оболочки: цвет, влажность, чистота, состояние уздечек губ и языка, наличие патологических изменений, состояния выводных протоков слюнных желез. Осматривали зубной ряд, количество зубов и взаимоотношения в зубном ряду, прикус, степень подвижности зубов, состояние твёрдых тканей зубов, стираемость, степень обнажения шеек зубов и качество гигиены полости рта, выявляли наличие наддесневых и поддесневых отложений.

При обследовании околозубных тканей обращали внимание на цвет, форму, плотность и упругость десны в области шеек зубов, наличие кровоточивости, экссудата [87].

Рентгенологические методы

Всем пациентам перед хирургическим вмешательством выполнялось рентгенологическое обследование с помощью методов лучевой диагностики: ортопантограмма (ОПТГ) на аппарате «Orthophos SL 3D Ceph» (Sirona Dental System GmbH, Германия), конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) на аппаратуре OP 3D Pro (KaVo Dental GmbH, Германия), в сложных клинических ситуациях мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ).

По результатам ортопантограммы определяли наличие и отсутствия зубов верхней и нижней челюсти, состояние зубных тканей, наличие дефектов зубного ряда, положение зубов в ряду относительно других зубов и

относительно анатомических особенностей челюстей, диагностировали деформации зубных рядов, уровень альвеолярной костной ткани, наличие воспалительных процессов.

Также ортопантомограмма челюстей позволяла визуально спланировать положение дентального имплантата в области дефекта относительно рядом стоящих зубов, учитывая их вертикальное положение или осевое смещение и углы наклона [5].

Пример ортопантомограммы после дентальной имплантации (рис. 2).

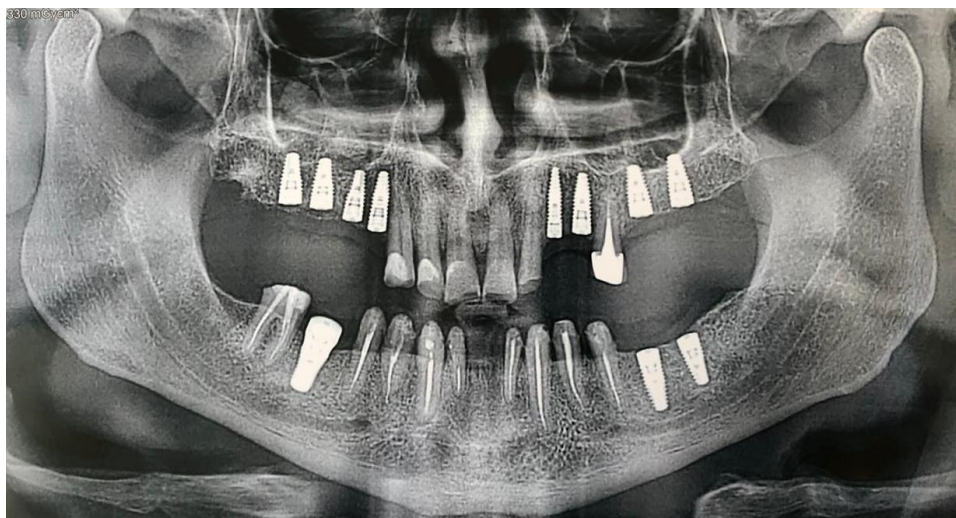


Рисунок 2. Ортопантомограмма пациента (на этапе стоматологического имплантологического лечения).

По данным КЛКТ с достаточно высокой точностью диагностировали патологии зубной ткани и периодонта с детализацией границ внутрикостных, переапикальных очагов, проводилась оценка параметров объёма, формы и плотности костной ткани альвеолярного отростка/части челюстей в области отсутствующих зубов, количественные характеристики костного объёма, степень деформации челюстных костей. МСКТ позволяло получить многопроекционное изображение отделов лицевого скелета в высоком качестве, а также проводить точные измерения объёма в трёхмерной реконструкции. Выполняли детализацию костных структур верхнечелюстных синусов, решётчатого лабиринта, используя мультипланарные реформатированные изображения (MPR). МСКТ позволило провести уточняющую диагностику патологии костной ткани челюстей, выявить

воспалительные и диспластические процессы, новообразования, патологии верхнечелюстных синусов и височнонижнечелюстных суставов (ВНЧС) [130]. Проводили необходимые измерения, оценивали возможность и планировали проведения дентальной имплантации, реконструкцию челюстных костей. Контрольное рентгенологическое обследование ОПТГ выполняли пациентам с целью визуального контроля положения дентальных имплантатов, по показаниям проводили КЛКТ для оценки результатов сформированного костного объёма после реконструктивного вмешательства через 4-6 месяцев. В ходе клинического исследования после реконструктивного вмешательства и дентальной имплантации было выполнено 250 исследований ОПТГ. Рентгенологическое исследование проводили в клинике «Клинического центра стоматологии» МГМСУ им А.И. Евдокимова.

Инструментальные методы

Для исследования качества гигиены использовали инструментальный метод диагностики с помощью пародонтологического зонда. Критерием оценки стала степень интенсивности налета и его толщина на участках шеек зубов. Оценивали с помощью индекса зубного налёта по Сильнесс-Лоэ (PI Silness-Löe, 1964). [7; 18; 84].

Проводили ортопедическую диагностику. Получали оттиски или использовали интраоральный сканер 3Shape Trios3 Pod (Дания). Диагностические модели, изготовленные из гипса или напечатанные с помощью CAD / CAM технологии в 3D-принтере, подвергались визуализации и изучению. Определяли особенности прикуса, степень деформации челюстей, количество отсутствующих зубов, окклюзионные взаимоотношения зубных рядов. Получали гипсовые и 3D-печатные модели из лаборатории с восстановлением зубного ряда путём моделирования отсутствующих зубов, учитывались при этом анатомические особенности зуба, групповая принадлежность. При планировании дентальной имплантации принимали во внимание среднее значение длины естественных зубов: резцы и клыки – 20-26 мм, малые и большие коренные зубы – 20-22 мм, с высотой коронковой части

7-8 мм и длиной корней 14-17 мм, включая их не линейность [17; 64; 67]. Учитывали при этом анатомо-функциональные особенности зубов, соотношение размеров корень – коронка составило 2:1. Эти данные использовали для более точного выбора длины и диаметра дентальных имплантатов.

Представлен файл цифровой модели верхней и нижней челюсти в окклюзии, 3D-скан гипсовых моделей, использована программа «DentalCAD» от компании Exocad GmbH (Германия) [195]. Моделирование дефекта зубного ряда верхней челюсти на уровне 1.5; 1.4; 1.3; 1.2; 1.1; 2.1 и восстановление альвеолярного объёма верхней челюсти справа и во фронтальном отделе (на модели окрашено в розовый цвет десны) (рис. 3). Изготовлен навигационный шаблон для имплантации. Диагностические модели использовали в качестве наглядной демонстрации будущих результатов лечения.

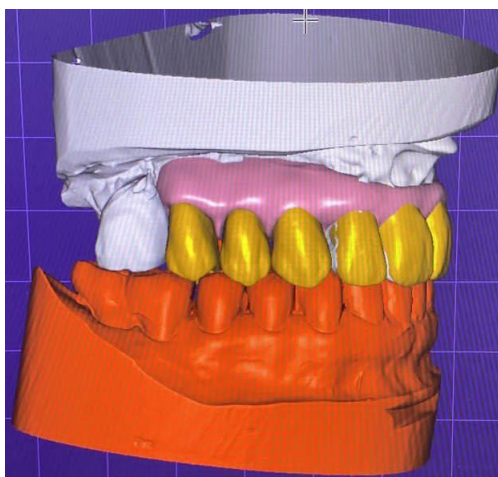


Рисунок 3. 3D-скан моделей пациента Н. на этапе изготовления навигационного шаблона.

Лабораторные методы

Предоперационная оценка состояния пациентов включала в себя клинический анализ крови: число эритроцитов, лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровень гемоглобина, тромбоцитов и базовую гемостазиограмму (коагулограмму) – минимальный набор тестов, необходимых для оценки свертывающей системы крови. Показатели уровня глюкозы в плазме или сыворотке крови использовали для диагностики и

контроля сахарного диабета и других заболеваний, связанных с нарушением обмена углеводов. Предоперационная оценка состояния пациента включала также диагностику инфекционных и вирусных заболеваний. Комбинированное выявление специфических антител к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ). Диагностика вируса гепатита В (HBsAg), выявление специфических иммуноглобулинов классов IgM и IgG к белкам вируса гепатита С, диагностика сифилиса [26]. Лабораторная карта пациента (рис. 4).

БИОХИМИЯ			
Глюкоза (фторид)	5.1	ммоль/л	4.1 - 5.9
ОБЩИЙ АНАЛИЗ КРОВИ			
Гемоглобин	143	г/л	117 - 160
Эритроциты	4.89	$\times 10^{12}/л$	3.8 - 5.3
Гематокрит	43.3	%	35 - 47
Средний объем эритроцитов (MCV)	89	фл	80 - 100
Среднее содержание Hb в эритроците (MCH)	29.2	пг	27 - 34
Средняя концентрация Hb в эритроцитах (MCHC)	330	г/л	300 - 380
Цветовой показатель	0.88		0.85 - 1.00
Тромбоциты	284	$\times 10^9/л$	180 - 320
Лейкоциты	5.49	$\times 10^9/л$	4.5 - 11.3
Незрелые гранулоциты	0.01	$10^9/л$	0 - 0.09
Комментарий: К данному параметру относятся незрелые клетки гранулоцитарного ряда, которые в незначимом количестве могут присутствовать в периферической крови. Данный параметр может отражать динамику воспалительного процесса более чувствительно, чем палочкоядерные нейтрофилы.			
Незрелые гранулоциты %	0.2	%	
Комментарий: Рекомендуется оценивать абсолютное значение параметра.			
Нейтрофилы сегментоядерные	3.11	$\times 10^9/л$	1.60 - 7.90
Нейтрофилы сегментоядерные %	56.5	%	47 - 72
Эозинофилы	0.14	$\times 10^9/л$	0.02 - 0.30
Эозинофилы %	2.6	%	1 - 5
Базофилы	0.02	$\times 10^9/л$	0 - 0.07
Базофилы %	0.4	%	0 - 1
Моноциты	0.53	$\times 10^9/л$	0.09 - 0.60
Моноциты %	9.7	%	3 - 11
Лимфоциты	1.69	$\times 10^9/л$	1.20 - 3.00
Лимфоциты %	30.8	%	19 - 37
СОЭ (по Вестергрену)	15	мм/час	0 - 30
ГЕМОСТАЗ			
АЧТВ	35.6	сек.	25.1 - 36.5
Тромбиновое время	17.9	сек.	15.8 - 24.9
Протромбиновое время	10.5	сек.	9.4 - 12.5
Протромбиновый индекс по Квику	117	%	67 - 149
Фибриноген	4.15	г/л	1.8 - 4.0
ГЕМОСТАЗ			
МНО (+ПТВ и ПТИ)	0.94		0.8 - 1.14 (Смотри текст)
Для здоровых людей, не принимающих антикоагулянты			
Антитромбин III	111	%	75 - 125
СЕРОЛОГИЯ			
АТ и АГ к ВИЧ 1/2 (скрининг)	отрицательный		отрицательный
Гепатит В, HBs Ag	отрицательный		отрицательный
Гепатит С, anti-HCV сумм.	отрицательный		отрицательный
Сифилис сум. АТ (IgG и IgM)	отрицательный		отрицательный

Рисунок 4. Лабораторная карта пациента с нормированными показателями.

2.4 Статистические методы.

Для решения задачи сравнения результатов реконструкции альвеолярного костного объёма челюстей между классической методикой НКР и оригинальной методикой «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викариового каркаса» проведён комплексный сравнительный анализ. Статистическую обработку полученных данных

осуществляли методами параметрического и непараметрического анализа с использованием программы «IBM SPSS Statistics 27.0». Для каждой группы использовали описательные статистики: число наблюдений, среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение (σ), медиана (Me), стандартную ошибку среднего значения, минимум, максимум и 95%-й доверительный интервал для среднего значения. Количественные показатели при нормальном распределении представлены в виде $M \pm \sigma$. С помощью критерия Шапиро-Уилка (при выборке $n \leq 50$) была проведена проверка количественных переменных на нормальность распределения. При подтверждении нормальности распределения сравнение двух независимых выборок по количественному показателю осуществлялось с помощью t -критерия Стьюдента. Наличие статистически значимых различий считали при $p \leq 0,05$. Для визуализации полученных данных использованы диаграммы «боксплот» и столбчатые диаграммы. Проводили t -тест для проверки статистически значимых различий между группами. При проведении t -теста использовали критерий равенства дисперсии Ливиня для проверки однородности дисперсии. Рассчитывали среднеквадратичное отклонение и среднеквадратичную ошибку среднего.

Проведена статистическая обработка данных для оценки заживления хирургической раны после дентальной имплантации и реконструкции костной ткани оригинальной методикой «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викрилового каркаса». Вычисления произведены с помощью статистического аппарата программного пакета «Gretl», исходя из поставленных задач исследования. Проведён корреляционно-регрессионный анализ данных. Для выявления и оценки тесноты связи между двумя количественными переменными пользовались коэффициентом ранговой корреляции Спирмена (ρ). При этом значения коэффициента корреляции варьировались от -1 до $+1$. При получении статистически значимого результата, оценивалась теснота корреляционной связи по шкале Чеддока: если по модулю значение $\rho < 0,1$, то связь отсутствует;

если значение r по модулю находилось в пределах 0,1-0,3, то теснота связи расценивалась как слабая; если в пределах 0,3-0,5, то умеренная; если в пределах 0,5-0,7 заметная; если в пределах 0,7-0,9 высокая; если в пределах 0,9-0,99 весьма высокая. Согласно используемым пределам доверительного интервала 95%, $\alpha = 0,05$, при $p > 0,05$. В данной работе было построено несколько классических регрессионных моделей линейной многофакторной регрессии, проанализированных методом наименьших квадратов (МНК). Оценка адекватности моделей проводилась с помощью R-квадрат и F-критерия Фишера. Тест на нормальное распределение ошибок проводилась с помощью критерия хи-квадрат [68].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Критерии выбора методики НКР для реконструкции альвеолярного костного объёма челюстей.

Выбор классической методики НКР или оригинальной методики НКР зависит от исходных условий остаточного объёма альвеолярной костной ткани, степени её деформации и типа дефекта.

Оценить характеристики альвеолярного костного объёма решено было с помощью двух классификаций.

В основе первой, классифицированы варианты деформаций и дефектов альвеолярного отростка/части челюстей после утраты зубов применительно к дентальной имплантации, которую предложил Н Terheyden [125]. В данной классификации уровень альвеолярной костной ткани рассчитывается по четвертям от исходного объёма (за основу может быть взята длина имплантата 8-10 мм):

– начальная степень (снижение высоты вестибулярной кортикальной пластинки на 1/4 часть в пределах 1-2 мм); – средняя (умеренная) степень (снижение высоты вестибулярной кортикальной пластинки на 2/4 части в пределах 3-4 мм с сохранением уровня орального кортикального слоя либо снижением высоты на 1/4 части в пределах 1-2 мм); – выраженная степень деформации (снижение высоты вестибулярной кортикальной пластинки на 3/4 части от 5 мм и более, оральной на 2/4 части); – полная резорбция 8-10 мм и более;

В основе второй классификации предложены виды дефектов и степень разнонаправленной выраженности деформации альвеолярной костной ткани челюстей (Н.В.С), которую представили Wang H.L. и Al-Shammari K. [127]:

1. Преимущественно горизонтальный дефект (Н): – < 3 мм (S); – 4-6 мм (M); –> 7 мм (L).

2. Преимущественно вертикальный дефект (V): – < 3 мм (S); – 4-6 мм (M); –> 7 мм (L).

3. Комбинированный дефект (С): – < 3 мм (S); – 4-6 мм (M); –> 7 мм (L).

Сравнение условий остаточного объёма альвеолярной костной ткани двух реконструктивных методик НКР, согласно исходным параметрам дефектов и деформаций челюстей по классификации (Н.V.C), данные в таблице 1.

Таблица 1. Условия применения сравниваемых методик НКР, на основе исходных данных видов дефектов и степени деформации костной ткани.

Методика Виды дефектов Степень деформации	НКР + резорб. мембраны			НКР + СВК + резорб. мембраны		
	Н	V	С	Н	V	С
S*	+	+	+	+	+	+
M	+	+ –	+ –	+	+	+
L	+ –	–	–	+	+ –	+ –

Выделено жёлтым цветом: виды дефектов и степень деформации альвеолярной кости, которые могут быть устранены с помощью двух методик НКР. * S – small (небольшой/малый); M – medium (средний); L – large (большой/значительный).

В таблице представлены условия использования двух сравниваемых методик НКР, а именно в преимущественно горизонтальных дефектах начальной и средней степени деформации, в преимущественно вертикальных дефектах начальной и средней степени деформации, в комбинированных дефектах начальной S (< 3 мм) и средней M (4-6 мм) степени деформации альвеолярной кости. Причём значения равные 5-6 мм в вертикальных и комбинированных дефектах могут иметь компромиссный исход лечения при использовании классической методики НКР с резорбируемыми мембранами.

Также, применительно к дентальной имплантации в условиях реконструкции посредством сравниваемых методик, необходимыми условиями согласно классификации Н Terheyden является наличие

достаточного костного объёма для первичной стабильности дентальных имплантатов. Это соответствует начальной и средней степени тяжести деформаций в пределах снижения вестибулярной кортикальной пластинки до 3-4 мм, а оральной до 1-2 мм, при длине имплантата 8-10 мм.

Отбор пациентов для исследования по группам проводился исходя из:

- оценки параметров альвеолярного костного объёма (вид дефекта, степень деформации);
- критериев включения, невключения, исключения.

Оригинальная методика «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викрилового каркаса» разработана для восстановления альвеолярного костного объёма, когда исходные данные: степень деформации костной ткани и вид дефекта имеют более выраженные характеристики, чем данные, при которых используется классический подход в НКР. Сравнению подвергнуты лишь те условия, при которых существует возможность выбора методик в каждом клиническом случае.

3.2 Формирование групп пациентов.

Сравнительному анализу подверглись результаты реконструкции альвеолярного костного объёма челюстей, проведённых классической методикой НКР и оригинальной методикой НКР у 40 пациентов.

Стоматологический статус 40 пациентов охарактеризован частичным отсутствием зубов с признаками деформации альвеолярной костной ткани челюстей начальной и средней степени тяжести, возникшей по причине воспалительной резорбции и/или естественной атрофии. В соответствии с критериями включения, невключения и исключения 40 пациентов, из них 28 женщин и 12 мужчин были разделены на две равные группы.

Клиническая группа 1 – «сравнения», в количестве 20 пациентов, где применяли классическую методику НКР с использованием резорбируемых мембран на основе ксеногенного коллагена.

Клиническая группа 2 – «исследуемая» в количестве 20 пациентов, где применяли оригинальную методику «направленной костной регенерации» с

использованием резорбируемых мембран на основе ксеногенного коллагена и каркаса из викриловой нити 5.0 диаметром 0.100-0.149 мм.

Возраст пациентов от 28 до 74 лет. Средний возраст составил 49,8 лет. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. Распределение пациентов по полу и возрасту.

Пол	Возраст (пациентов)				
	28-39	40-49	50-59	60-69	70 +
М	3	2	3	3	1
Ж	4	12	8	2	2

Всем пациентам проведена операция реконструкции альвеолярного костного объёма челюстей методиками НКР одновременно с дентальной имплантацией.

3.3 Результаты сравнительного анализа.

Проведена ретроспективная оценка результатов реконструкции альвеолярного костного объёма челюстей классической методикой НКР при дентальной имплантации у 210 пациентов, из них 119 женщин и 91 мужчина средний возраст которых, 54 года (межквартильный разброс (IQR), 47–61 год) с периодом наблюдения 6 лет.

По данным исследования, в условиях деформации вертикального объёма альвеолярной костной ткани челюстей (4-6 мм) в 11 клинических случаях заживление хирургической раны протекало под вторичным натяжением, что в 6 клинических случаях привело к неблагоприятному исходу восстановительного лечения. Было установлено 398 имплантатов, из которых 6 имплантатов удалены до проведения этапа протезирования, по причине их несостоятельности, а общая выживаемость составила 98,6%. Совокупный усреднённый результат интегрированного показателя «восстановленный костный объём» реконструкции по вертикали составил 2-3 мм. Проанализированы клинические данные и результаты исследования в группах, при использовании классической методики НКР с резорбируемой мембраной (РМ) и оригинальной методики «направленной костной

регенерации» путём формирования «ситуационного викрилового каркаса» с использованием аналогичных мембран (СВК).

В работе применён способ преобразования данных наблюдений с их вариантами наглядного представления, что позволило выявить скрытые, но присущие им внутренние закономерности.

Представленные данные были подвергнуты статистической обработке методами параметрического и непараметрического анализа.

Данные пациентов и показатели после реконструкции клинической группы 1 – «сравнения» представлены в таблице 3.

Таблица 3. Данные пациентов клинической группы 1 – «сравнения»

Пациенты	Деформация (по вертикали, мм)	Восстановленный костный объём (по вертикали, мм)	Дентальные имплантаты	Возраст	Пол
1.	3,1	3,1	1	48	ж
2.	3,3	3,3	3	28	м
3.	5,1	5,1	1	59	м
4.	2,8	2,8	2	62	м
5.	3,0	3,0	3	58	ж
6.	2,9	2,9	5	63	ж
7.	2,7	2,7	4	51	ж
8.	2,1	2,1	3	50	ж
9.	2,3	2,3	1	47	ж
10.	2,0	2,0	4	68	м
11.	3,1	3,1	2	31	ж
12.	2,6	2,6	1	30	ж
13.	4,7	4,7	3	28	м
14.	5,0	5,0	4	63	ж
15.	4,0	4,0	3	51	ж
16.	3,5	3,5	2	57	м
17.	4,3	4,3	3	47	ж
18.	2,0	2,0	3	47	ж
19.	2,9	2,9	2	35	м
20.	2,8	2,5	1	54	ж

Клиническая группа 1 – «сравнения» состояла из 13 (65%) женщин и 7 (35%) мужчин.

Средний возраст пациентов в группе составил 48.85 ± 12.516 .

В данной группе пациентов установили от 1 до 5 дентальных имплантатов, причем у 80% пациентов от 1 до 3 имплантатов.

Описательные статистики для данной группы пациентов представлены в таблице 4.

Таблица 4. Описательные статистики (классическая методика НКР с резорбируемой мембраной).

Значения Показатели	Среднее	Медиана	Стандартное отклонение	Диапазон	Минимум	Максимум
Деформация (по вертикали, k)	3,210	2,950	0,9492	3,1	2,0	5,1
Восстановленный костный объём (по вертикали)	3,195	2,950	0,9583	3,1	2,0	5,1
Возраст	48,85	50,50	12,516	40	28	68

На графике продемонстрировано распределение показателей «исходная деформация» между женщинами и мужчинами.

Можно отметить, что у мужчин значение показателя выше, чем у женщин.

В группе женщин отмечается несколько выбросов, значения которых, отличаются от основного распределения (рис. 5). На диаграмме отмечены: выбросы (°) и экстремальные значения (*).

Представленные различия показателей между мужчинами и женщинами в группе не являются статистически значимыми и носят информативный характер.

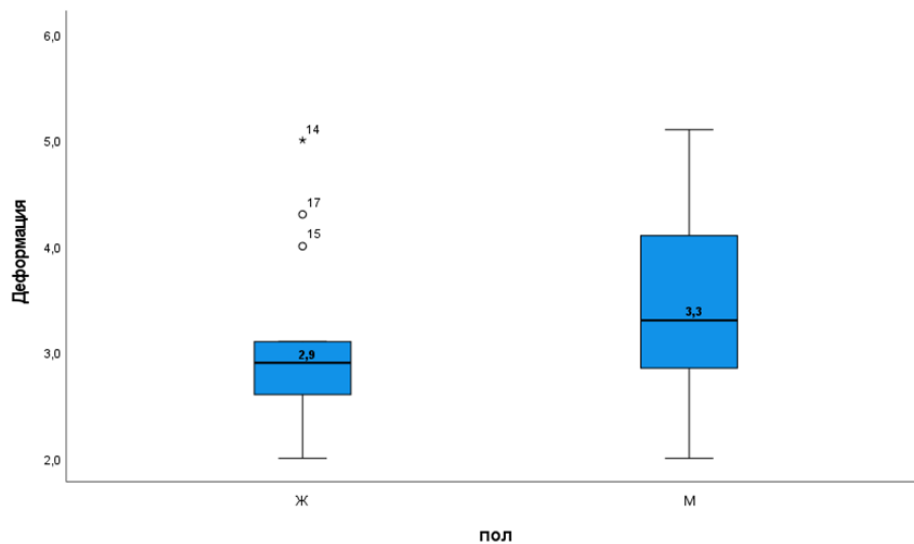


Рисунок 5. Сравнение показателя «деформация» между женщинами и мужчинами в группе 1. Выбросы (°), экстремальные значения (*).

На графике ниже продемонстрировано распределение показателя «восстановленный костный объём» между женщинами и мужчинами (рис. 6). Можно отметить, что у мужчин значение показателя несколько выше, чем у женщин. В группе женщин отмечается несколько выбросов, значения которых, отличаются от основного распределения. Представленные различия показателей между мужчинами и женщинами в группе не являются статистически значимыми и носят информативный характер.

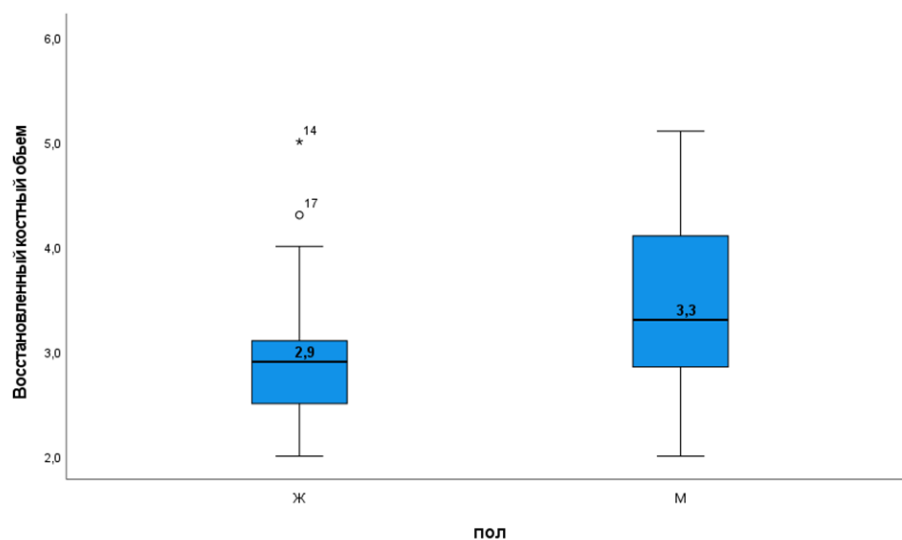


Рисунок 6. Сравнение показателя «восстановленный костный объём» между женщинами и мужчинами в группе 1.

Данные пациентов и показатели после реконструкции клинической группы 2 – «исследуемая» представлены в таблице 5.

Таблица 5. Данные пациентов клинической группы 2 «исследуемая».

Пациенты	Деформация (по вертикали, мм)	Восстановленный костный объём (по вертикали, мм)	Дентальные имплантаты	Возраст	Пол
1.	2,3	2,4	3	65	м
2.	2,4	2,0	3	54	м
3.	6,0	6,0	3	43	ж
4.	5,0	5,0	1	40	ж
5.	3,8	4,3	2	37	ж
6.	4,3	4,5	3	46	м
7.	6,0	6,3	2	74	м
8.	4,5	4,5	3	43	м
9.	4,9	5,2	4	45	ж
10.	3,9	3,9	3	47	ж
11.	6,3	6,8	3	45	ж
12.	5,9	6,2	3	35	ж
13.	5,9	6,0	2	48	ж
14.	5,9	0,0	2	74	ж
15.	5,3	5,3	2	52	ж
16.	4,4	4,6	2	51	ж
17.	3,6	3,6	2	53	ж
18.	5,7	5,5	2	48	ж
19.	5,0	5,2	2	72	ж
20.	4,3	4,7	2	46	ж

Клиническая группа 2 – «исследуемая» состояла из 15 (75%) женщин и 5 (25%) мужчин.

Средний возраст пациентов в группе составил 50.90 ± 11.621 . В данной группе пациентов установили от 1 до 4 дентальных имплантов. Причем у 55% пациентов установили от 1 до 2 имплантов.

Описательные статистики для данной группы пациентов в соответствии с указанными значениями и параметрами представлены в таблице 6.

Таблица 6. Описательные статистики (оригинальная методика «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викрилового каркаса»).

Значения Показатели	Среднее	Медиана	Стандартное отклонение	Диапазон	Минимум	Максимум
Деформация (по вертикали, к)	4,770	4,950	1,1676	4,0	2,3	6,3
Восстановленный костный объём (по вертикали)	4,600	4,850	1,6345	6,8	0,0	6,8
Возраст	50,90	47,50	11,621	39	35	74

На графике показано распределение показателя «исходная деформация» между женщинами и мужчинами. Можно отметить, что у женщин значение показателя несколько выше, чем у мужчин (рис. 7).

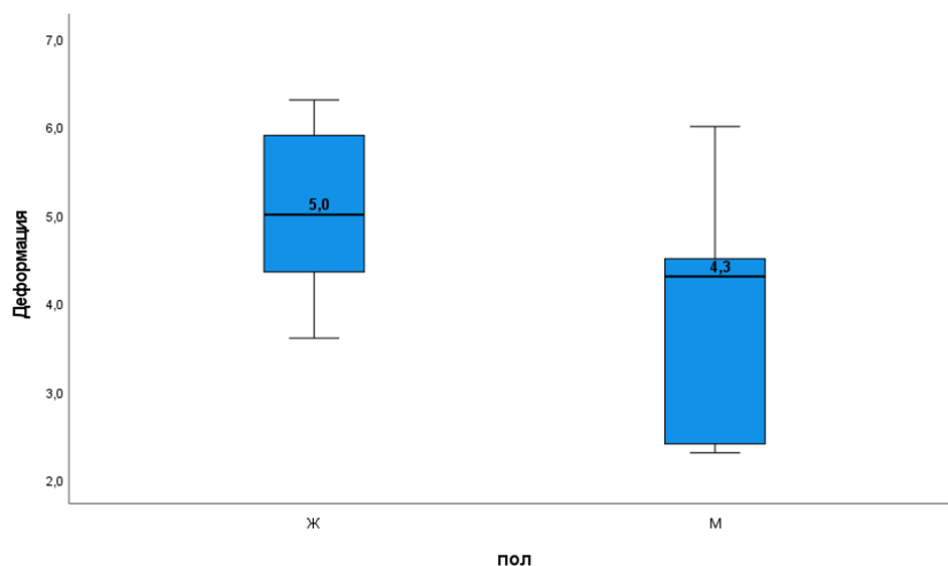


Рисунок 7. Сравнение показателя «исходная деформация» между женщинами и мужчинами в группе 2 (СВК).

Представленные различия показателей между женщинами и мужчинами в группе не являются статистически значимыми и носят информативный характер.

На графике продемонстрировано распределение показателя «восстановленный костный объём» между женщинами и мужчинами.

Можно отметить, что у женщин значение показателя несколько выше, чем у мужчин.

В группе женщин отмечается отдельный выброс, значение которого, отличается от основного распределения (рис. 8).

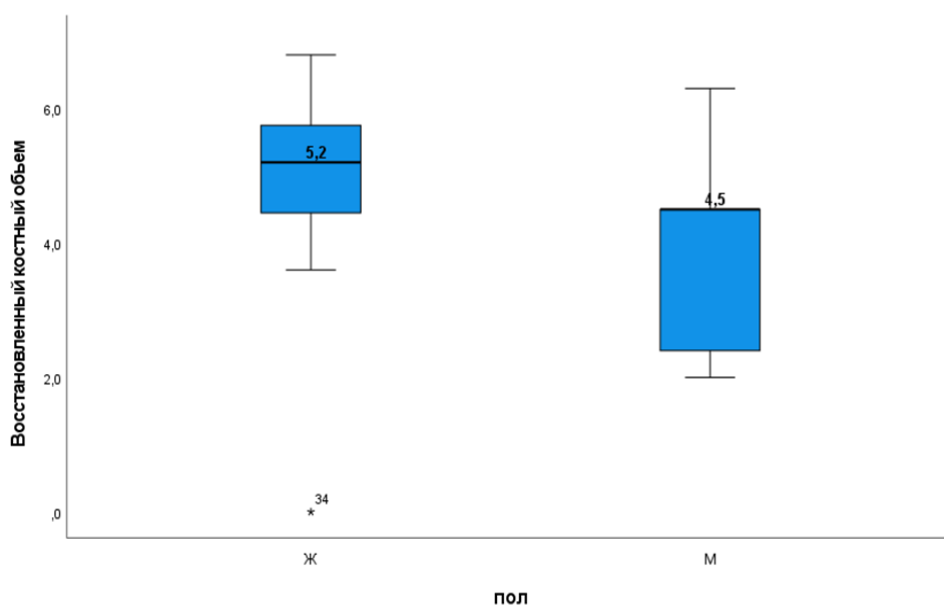


Рисунок 8. Сравнение показателя «восстановленный костный объём» между женщинами и мужчинами в группе 2 (СВК).

Представленные различия показателей между женщинами и мужчинами в группе не являются статистически значимыми и носят информативный характер.

Сравним полученные значения между методиками по показателю «исходная деформация».

Представлен график, показывающий распределение показателя «исходная деформация» в группах 1 и 2. График демонстрирует, что значение показателя «исходная деформация» с использованием методики СВК выше, чем у классической методики НКР с использованием РМ (рис. 9).

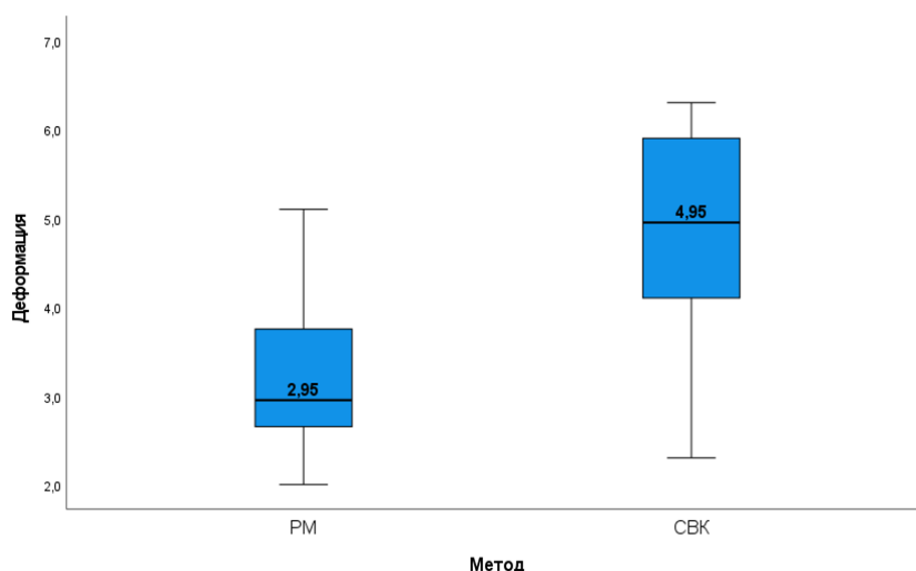


Рисунок 9. Сравнение показателя «исходная деформация» по методике использования РМ и СВК.

Сравним показатель «исходная деформация» между используемыми методиками на наличие статистически значимых различий. Перед проведением анализа, данные были проверены на нормальность распределения.

Предположение о нормальности распределения было подтверждено с помощью критерия Шапиро-Уилка ($p\text{-value} > 0,05$). Поэтому для проверки будем использовать t-критерий Стьюдента. Результаты сравнения представлены в таблицах 7; 8.

Таблица 7. Сравнение используемых методик на наличие статистически значимых различий по показателю «исходная деформация».

Статистика в группах					
		N	Среднее	Среднеквадратичное отклонение	Среднеквадратичная ошибка среднего
Деформация	Резорб. Мембр	20	3,210	0,9492	0,2122
	СВК	20	4,770	1,1676	0,2611

Таблица 8. t-критерий Стьюдента.

Критерий для независимых выборок										
		Критерий равенства дисперсий Ливиня		t-критерий для равенства средних						
		F	Значимость [p]	t	Число степеней свободы	знач. (двухсторонняя)	Средняя разность	Среднеквадратичная ошибка разности	95% доверительный интервал для разности	
									Нижняя	Верхняя
Деформация	Предполагаются равные дисперсии	1,071	0,307	-4,636	38	0,000	-1,5600	0,3365	-2,2411	-0,8789
	Не предполагаются равные дисперсии			-4,636	36,479	0,000	-1,5600	0,3365	-2,2421	-0,8779

Результаты анализа показывают, что показатели «исходная деформация» между используемыми методиками статистически значимо различаются ($p\text{-value} < 0,05$).

Результаты сравнения интегрированного показателя «восстановленный костный объём» после реконструкции, проводимой классической методикой НКР и оригинальной методикой «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викрилового каркаса» представлены на графике, который демонстрируют распределение значений по каждой методике. На графике значение интегрированного показателя «восстановленный костный объём» при использовании оригинальной методики «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викрилового каркаса» выше, чем у классической методики НКР. В группе применения оригинальной методики «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викрилового каркаса» наблюдается одно значение – выброс, которое отличается от основного распределения (рис. 10).

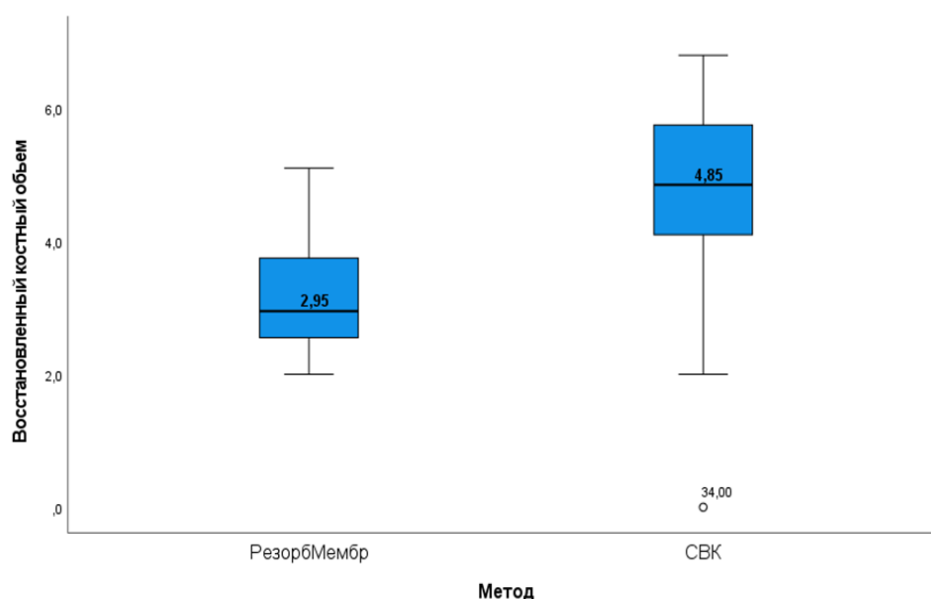


Рисунок 10. Сравнение показателя «восстановленный костный объем» по методикам РМ и СВК.

Сравним показатель «исходная деформация» между используемыми методиками на наличие статистически значимых различий. Перед проведением анализа, данные были проверены на нормальность распределения. Предположение о нормальности распределения было подтверждено с помощью критерия Шапиро-Уилка ($p\text{-value} > 0,05$). Поэтому для проверки будем использовать t-критерий Стьюдента. Результаты сравнения представлены в таблицах 9; 10.

Таблица 9. Сравнение используемых методик на наличие статистически значимых различий по показателю «восстановленный костный объем».

Статистика в группах					
		N	Среднее	Среднеквадратичное отклонение	Среднеквадратичная ошибка среднего
Восстановленный костный объем	РезорбМембр	20	3,195	0,9583	0,2143
	СВК	20	4,600	1,6345	0,3655

Таблица 10. t-критерий Стьюдента.

Критерий для независимых выборок										
		Критерий равенства дисперсий Ливиня		t-критерий для равенства средних						
		F	Значимость [p]	t	Число степеней свободы	знач. (двухсторонняя)	Средняя разность	Среднеквадратичная ошибка разности	95% доверительный интервал для разности	
									Нижняя	Верхняя
Восстановленный костный объём	Предполагаются равные дисперсии	2,097	0,156	-3,316	38	0,002	-1,4050	0,4237	-2,2627	-0,5473
	Не предполагаются равные дисперсии			-3,316	30,682	0,002	-1,4050	0,4237	-2,2694	-0,5406

Результаты анализа демонстрируют, что интегрированные показатели «исходная деформация» и «восстановленный костный объём» между используемыми методиками статистически значимо различаются ($p\text{-value} < 0,05$). Данные межгрупповых показателей в таблице 11.

Таблица 11. Сравнение показателей «исходная деформация» и «восстановленный костный объём» в группах РМ и СВК (оценка в мм).

Показатели \ Методики	Резорб. Мембр (n=20)	СВК (n=20)	p-value
Деформация (по вертикали, k)	3,210±0,95	4,770±1,17	<0,001
Восстановленный костный объём (по вертикали)	3,195±0,96	4,600±1,63	0,002

Объективная оценка межгруппового сравнения РМ и СВК, показатели представлены на диаграмме (рис. 11).

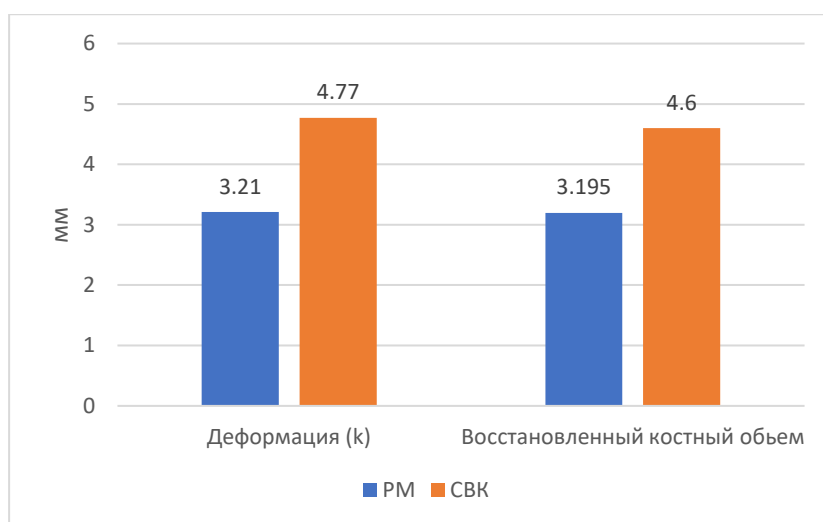


Рисунок 11. Сравнение показателей «исходная деформация» и «восстановленный костный объём» в группах РМ и СВК (оценка в мм).

Сравнение показателя «исходная деформация» по методикам представлено графически на «боксплотах»: в группе 1 медиана «исходной деформации» на уровне 2,95 мм, а в группе 2 на уровне 4,95 мм, то есть исходные клинические условия в группе 2 сложнее, чем в группе 1. Сравнение показателя «восстановленный костный объём» после реконструкции по методикам: в группе 1 медиана «восстановленного костного объёма» на уровне 2,95 мм, а в группе 2 на уровне 4,85 мм, что демонстрирует восстановление альвеолярных параметров в области деформации (рис. 12).

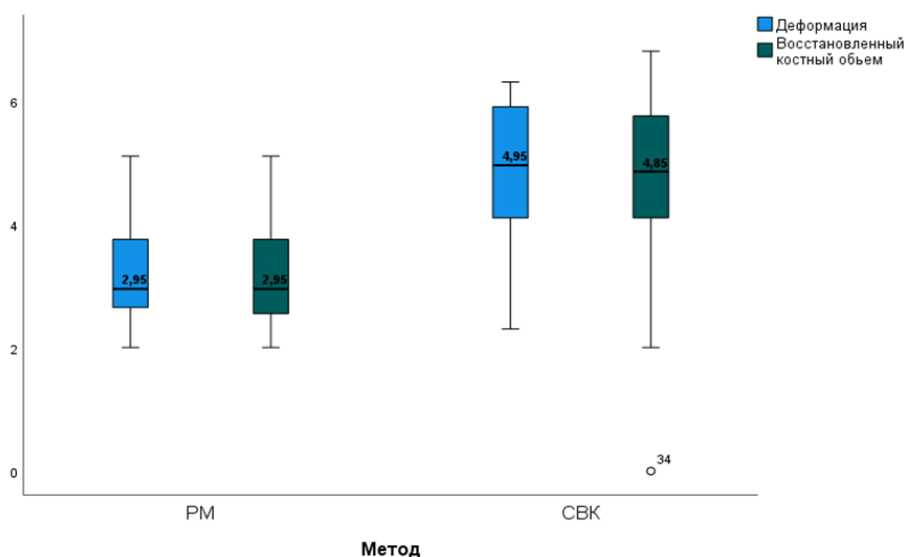


Рисунок 12. Сравнение показателей «исходная деформация» и «восстановленный костный объём» по медиане в группах РМ и СВК (оценка в мм).

Данные для сравнения межгрупповых и внутригрупповых показателей в таблице 12.

Таблица 12. Сравнение показателей «исходная деформация» и «восстановленный костный объём» в группах РМ и СВК (оценка в мм).

Показатель	Методики	пол	N	Среднее	Средн еквадр атичн ое откло нение	Среднеквад ратичная ошибка среднего	t- крите рий Стьюд ента	Значимость (двухсторон няя)
Деформация (к)	Резорбируе мые Мембраны	ж	13	3,069	0,878	0,243		0,380
		м	7	3,471	1,090	0,412		
	СВК	ж	15	5,060	0,891	0,230	2,087	0,051
		м	5	3,900	1,560	0,698		
Восстановле нный костный объём	Резорбируе мые Мембраны	ж	13	3,046	0,889	0,247	-0,944	0,358
		м	7	3,471	1,090	0,412		
	СВК	ж	15	4,820	1,593	0,411	1,045	0,310
		м	5	3,940	1,756	0,785		

В группе 1 – среднее значение показателя «исходная деформация» альвеолярного костного объёма на уровне $3,210 \pm 0,9492$ мм у пациентов обоего пола, у женщин 3,07, а у мужчин 3,47. Медиана «исходной деформации» у женщин на уровне 2,9 мм, а у мужчин 3,3, то есть исходные клинические условия в группе 1 у мужчин сложнее, чем у женщин. Среднее значение показателя «восстановленный костный объём» после реконструкции по вертикали в группе 1 на уровне $3,195 \pm 0,9583$ мм у пациентов обоего пола, у женщин 3,046, а у мужчин 3,47. Медиана «восстановленного костного объёма» у женщин на уровне 2,9 мм, а у мужчин 3,3.

В группе 2 – среднее значение «исходной деформации» альвеолярного костного объёма на уровне $4,770 \pm 1,1676$ мм у пациентов обоего пола, у женщин 5,06, а у мужчин 3,90. Медиана «исходной деформации» у женщин на уровне 5,0 мм, а у мужчин 4,3 мм, то есть исходные клинические условия у женщин в данной группе сложнее, чем у мужчин. Среднее значение показателя «восстановленный костный объём» после реконструкции по вертикали в

группе 2 на уровне $4,600 \pm 1,6345$ мм у пациентов обоего пола, у женщин 4,82, а у мужчин 3,94. Медиана «восстановленного костного объёма» у женщин на уровне 5,2 мм, а у мужчин 4,5 мм, что демонстрирует нормализацию костного объёма с гиперкоррекцией (рис. 13).

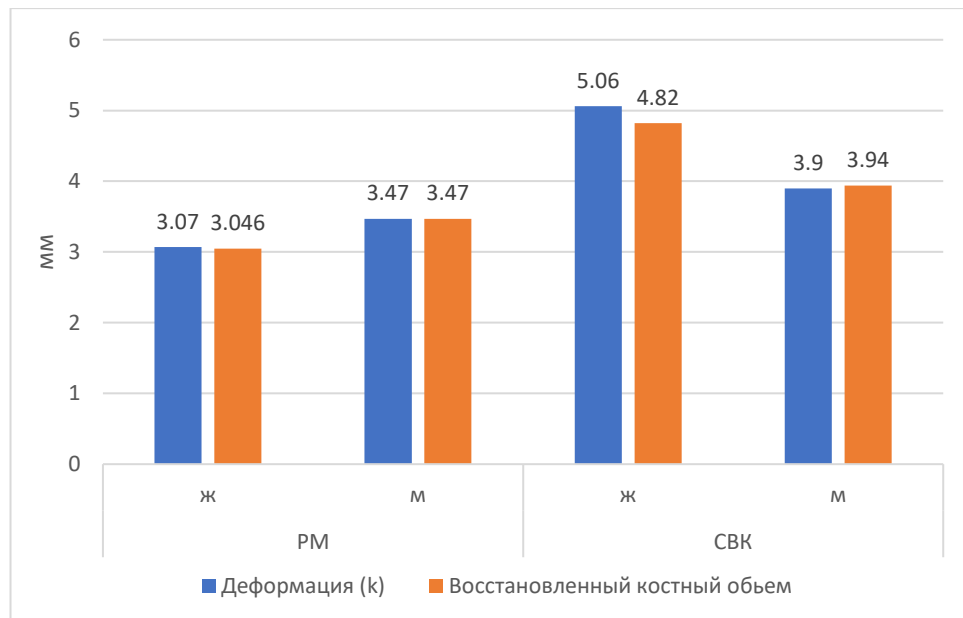


Рисунок 13. Сравнение показателей «исходная деформация» и «восстановленный костный объём» в группах РМ и СВК между мужчинами и женщинами (оценка в мм).

Проведён сравнительный внутри- и межгрупповой анализ. Получены результаты сравнения интегрированных показателей «исходная деформация» альвеолярного костного объёма и «восстановленный костный объём» в группах РМ и СВК. Можно сказать, что показатель «исходная деформация», которому соответствует сложность клинических условий, более выражен в группе 2, разность средних значений «исходной деформации» составила 1.560 ± 2.184 мм. Разница медианы «исходной деформации» 2.0 мм. Интегрированный показатель «восстановленный костный объём» в группе 2 выше, разность средних значений составила 1.405 ± 0.6762 мм. Разница медианы «восстановленного костного объёма» 1.90 мм [66].

3.4 Способ количественной оценки заживления хирургической раны после дентальной имплантации с использованием оригинальной методики «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викрилового каркаса».

Для подтверждения доказательной базы клинической эффективности и предиктивного анализа нами актуализирован способ количественной оценки заживления хирургической раны после дентальной имплантации в условиях реконструкции. Проведён анализ результатов восстановительного лечения 20 пациентов с помощью оригинальной методики НКР.

Метод НКР при проведении стоматологического имплантологического лечения в условиях редуцированных изменений альвеолярного отростка/части челюстей выделяется своим результативным потенциалом, главным фактором которого является возможность восстановления необходимого костного объема, имеющего морфофункциональные признаки органотипичности. Эффективность прогноза в отношении такого исхода реконструкции напрямую зависит от особенностей течения раневого процесса. Вариативность последнего, подвергнутого объективной количественной оценке, может иметь важное значение в предиктивном анализе и прогнозировании. Первичное заживление глубокой хирургической раны происходит на фоне нормокинетического варианта течения раневого процесса с учетом синфазности, но гетеросинхронности возникновения и последующей каскадной реализации воспалительно-репаративных реакций без септических признаков на уровне как костного, так и мягкотканного компонентов. Это принципиально важно для заместительного морфогенеза в части восстановления органотипичной альвеолярной костной ткани челюстей при дентальной имплантации с помощью оригинальной методики «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викрилового каркаса». Вторичное заживление глубокой хирургической раны, в отличие от описанного выше первичного заживления, происходит на фоне патокинетического варианта течения раневого процесса, который содержит в

своей основе избыточный воспалительный ответ, что характеризуется местными септическими признаками и деструктивными реакциями.

На примере планирования и проведения дентальной имплантации в условиях реконструкции альвеолярного костного объема челюстей с использованием оригинальной методики НКР, актуализирована проблема выделения специфических факторов, способных влиять на вариативность течения раневого процесса и одновременно служить параметрами количественной оценки заживления хирургической раны. Неотъемлемой составляющей выбора подходов к восстановительному лечению являются оценка сложности клинических условий с определением остаточного костного объёма, вида его редуccionных изменений и степени деформации.

Помимо клинической оценки, степень деформации альвеолярной костной ткани определяли хирургическим способом.

Методика измерения деформации костного объёма: под аппликационной и инфильтрационной анестезией проводили измерения путём прокола слизистой десны в области дефекта, использовали градуированный зонд либо десневой глубиномер. Также оценивали уровень костной ткани при помощи рентгенологического исследования, измерения проводили при помощи инструментов программного обеспечения КЛКТ. Оценку деформаций исследовали на гипсовых диагностических моделях.

Для оценки характеристик альвеолярного костного объёма, было принято использовать классификацию видов дефектов и степень разнонаправленной выраженности деформации альвеолярной костной ткани челюстей Н.В.С [128].

1. Согласно данной классификации, была выделена и представлена количественно определяемая характеристика: «исходная ситуация (сложность клинических условий)» на примере вида дефекта: горизонтальный, вертикальный, комбинированный.

Наряду с этим существенное влияние на вариативность течения раневого процесса у пациентов, включенных в настоящее исследование,

оказывает целый ряд особенностей хирургического вмешательства, таких как продолжительность операции с учетом ее мобилизационного и реконструктивного этапов, степень биологической и механической нагрузки операционной раны за счет внесения имплантационных и трансплантационных компонентов, которые, с одной стороны, являются необходимыми, а с другой, обладают биореакционными свойствами как дополнительные материалы в ране.

2. «Продолжительность операции», как важный специфический критерий прогноза хирургического вмешательства был представлен по времени:

- непродолжительная (менее 1 часа);
- средняя продолжительность (1-2 часа);
- продолжительная (2-3 часа).

3. Характеристика «необходимые дополнительные материалы в ране/механическая нагрузка раны» представлена количественным составом, используемых в реконструкции дополнительных материалов и оценивается как:

- низкая, (комбинация костнопластических материалов и резорбируемой мембраны);
- средняя (комбинация костнопластических материалов, ситуационного вискрилового каркаса, титановых микровинтов и резорбируемой мембраны);
- высокая (комбинация костнопластических материалов, ситуационного вискрилового каркаса, титановых микровинтов, резорбируемой мембраны и дентальных имплантатов).

4. Характеристика «биореакционные свойства необходимых дополнительных материалов в ране/степень биореакционной выраженности» представлена количественным составом, используемых компонентов и материалов и оценена как:

- низкая (использование дентальных имплантатов);

- средняя (использование титановых микровинтов, костнопластических материалов, резорбируемой мембраны и викриловой нити);

- высокая (использование дентальных имплантатов, титановых микровинтов, костнопластических материалов, PRP-продуктов, резорбируемой мембраны и викриловой нити).

Восстановление альвеолярного костного объема челюстей после реконструктивного вмешательства основано на принципах заместительного репаративного морфогенеза при условии асептического воспаления и проходит через следующие этапы: пластический субстрат – костный / фиброзно-костный регенерат – остеоид – органотипичная костная ткань.

Одним из важнейших клинико-морфологических критериев нормокинеза раневого процесса после реконструктивного вмешательства и дентальной имплантации является первичное заживление мягкотканного компонента глубокой хирургической раны, исходом которого будет эпителизация по линии разреза без признаков патологических рубцовых изменений как подвижного слизистого, так и неподвижного десневого морфотипов.

5. Вариативность заживления хирургической раны представлена в исследовании, как специфический критерий «сложность клинических условий / нормокинез и патокинез раневого процесса»:

- заживление первичным натяжением – нормокинез (7-10 дней);
- заживление вторичным натяжением при расхождении швов, без признаков септического воспаления – частичный патокинез (до 21 дня);
- заживление вторичным натяжением при расхождении швов, с признаками септического воспаления – патокинез (до 30 дней).

Первичное заживление глубокой хирургической раны на уровне костного компонента будет иметь соответствующую рентгенологическую картину. Специфическим признаком начального костеобразования является восстановленный костный объем с относительно четкими контурами и характерными для компонентов регенерата плотными гранулированными

включениями. Подобная рентгенологическая картина визуализируется до 3–4 месяцев, дальнейшая перестройка костного регенерата происходит в течение нескольких лет, сопровождается замещением незрелых костных структур более зрелыми (плотными) с их адаптацией к функциональным нагрузкам, что находит отражение в специфических рентгенологических признаках архитектоники костного органа.

6. Рентгенологические признаки заживления хирургической раны были выделены в специфический критерий «клинико-рентгенологические характеристики (конечные точки)»:

- достаточный костный объём (восстановление костного дефекта в полном объеме);
- компромиссный костный объём (восстановление костного дефекта с допустимым снижением объема);
- недостаточный костный объём (костный объем не восстановлен).

7. Клинические признаки заживления хирургической раны были выделены в специфический критерий «клинико-морфологические характеристики (конечные точки)»:

- восстановленный костный компонент;
- восстановленный костный компонент с включением костного матрикса и участков менее плотных структур;
- гиалинизированная фиброзная ткань – хондроид;
- патологический регенерат (фиброз/хондроид).

Для объективной оценки критериев физиологических и патологических процессов в клинической практике актуализирована роль биологических маркеров. Количественная оценка биомаркеров позволила охарактеризовать факторы, влияние которых определяет направление течения раневого процесса в сторону благоприятного исхода или обосновывает вероятность риска развития осложнений [30].

В ходе проведённого этапа были выделены качественные характеристики/параметры исследования – независимые (факторные) и

зависимые (результатные) переменные, представленные в виде количественных характеристик на примере биологических маркеров, которые оценивались по шкале баллов (от 1 до 3) и отображены в виде таблицы 13.

Таблица 13. Качественные характеристики

Независимые переменные (факторные)	Баллы
I. Исходная ситуация (сложность клинических условий).	I. Биомаркёр состояния (тяжесть заболевания).
Дефект преимущественно по горизонтали (восстановление по ширине).	1
Дефект преимущественно по вертикали (восстановление по высоте).	2
Комбинированный дефект (восстановление по ширине и высоте).	3
II. Продолжительность операции.	II. Биомаркер риска (предупредительный).
Непродолжительная – менее 1 часа.	1
Средняя продолжительность – от 1 до 2 часов.	2
Продолжительная – от 2 до 3 часов.	3
III. Необходимые дополнительные материалы в ране/механическая нагрузка раны: низкая/средняя/высокая.	III. Биомаркёр состояния (тяжесть заболевания).
Объёмобразующий компонент реконструкции – «пластический субстрат»: костнопластические материалы, включая PRP-продукты, резорбируемая мембрана/низкая.	1
Объёмобразующий компонент реконструкции / формообразующий компонент реконструкции – «ситуационный викриловый каркас»: викриловая нить 5.0, титановые микровинты / средняя.	2
Объёмобразующие / формообразующие компоненты реконструкции/дентальные имплантаты/титановые микровинты / высокая.	3
IV. Биореакционные свойства необходимых дополнительных материалов в ране/степень биореакционной выраженности: низкая/средняя/высокая.	IV. Биомаркёр прогностический.
Дентальные имплантаты – низкая.	1
Титановые микровинты / биодеградируемые составляющие, в числе которых: костнопластические материалы, резорбируемая мембрана, викриловая нить – средняя.	2

Дентальные имплантаты/титановые микровинты / биodeградируемые составляющие, в числе которых: костнопластические материалы, PRP-продукты, резорбируемая мембрана, викриловая нить – высокая.	3
Зависимые переменные (результатные)	Баллы
I. Хирургический стресс-ответ – интегральный показатель (боль, отёк, гематома, общее недомогание, повышение температуры тела).	I. Биомаркер диагностический.
Не выражен	1
Умеренно выражен	2
Выражен	3
II. Сложность клинических условий / нормокинез и патокинез раневого процесса: нормокинез / частичный патокинез / патокинез.	II. Биомаркер диагностический.
Заживление первичным натяжением – нормокинез (7-10 дней).	1
Заживление вторичным натяжением при расхождении швов, без признаков септического воспаления – частичный патокинез (до 21 дня).	2
Заживление вторичным натяжением при расхождении швов, с признаками септического воспаления – патокинез (до 30 дней).	3
III. Клинико-рентгенологические характеристики (конечные точки).	IV. Биомаркер диагностический.
Достаточный костный объём. Восстановление костного дефекта в полном объеме (размеры теней костной структуры мелкоочаговые с признаками плотных гранулированных включений, контуры четкие, резко очерченные, средняя интенсивность тени, как трансформация в сторону гомогенной кости, качество и плотность кости D1 – D2).	1
Компромиссный костный объём. Восстановление костного дефекта с допустимым снижением объема (структура негетогенная смешанного типа, размеры теней костной структуры от мелкоочаговых до среднеочаговых 1/3–1/2 см, смещаемость тени и динамика во времени от волнистого к ровному контуру, просветление неинтенсивное, небольших размеров, нерезко выделяется на фоне нормальной структуры, окружающей кости, качество и плотность кости D2 – D3).	2

Недостаточный костный объём. Костный объём не восстановлен (выраженная деформация, контуры тени неправильной формы – волнистые, фестончатые, средне – и крупноочаговые размеры теней от 1/3 до 1,0 см и более, петлистый или сетчатый неомогенный рисунок структуры, тени слабой интенсивности, не сохраняется ясная костная структура, выраженные просветления характеризуются большими размерами и четкостью контуров, качество и плотность кости D3 – D4).	3
IV. Клинико-морфологические характеристики (конечные точки).	V. Биомаркер диагностический.
Восстановленный костный компонент. Восстановленный костный компонент, состоящий из костного матрикса с органотипичной лакунарной микро- и макроархитектоникой в окружении подвижного слизистого и неподвижного десневого морфотипа без признаков рубцовых изменений.	1
Восстановленный костный компонент (с включением костного матрикса и участков менее плотных структур). Восстановленный костный компонент, состоящий из костного матрикса с фиброзным и фиброзно-хрящевым матриксом, имеющий признаки псевдоорганотипичности (ретикулофиброзная ткань), компонент подвижного слизистого и неподвижного десневого морфотипа с минимальными признаками рубцовых изменений.	2
Гиалинизированная фиброзная ткань – хондроид. Патологический регенерат (фиброз / хондроид), рубцовые изменения подвижного слизистого и неподвижного десневого морфотипа.	3

В качестве параметра местных и общих проявлений реакции организма на хирургическое вмешательство был использован термин «хирургический стресс-ответ», который вошел в категорию зависимых результатных переменных и обозначен как биомаркер диагностический.

Хирургический стресс-ответ рассчитывали по следующей формуле:

$$XCO = \frac{\text{боль} + \text{отек} + \text{гематома} + \text{температура} + \text{недомогание}}{5}$$

Хирургический стресс-ответ является интегральной усредненной характеристикой, объединяющей в себе местные и системные признаки: отек, боль, гематома, температура тела, общее недомогание, каждый из которых оценивается по 3-балльной шкале.

Данные представлены в таблице 14.

Таблица 14. Характеристики хирургического стресс-ответа.

Хирургический стресс-ответ (yso):	Баллы
1. Боль	
- дискомфорт / боль слабой интенсивности	1
- боль средней интенсивности (купируется стандартными дозами НПВС, per os)	2
- сильная боль (купируется максимальными дозами НПВС, per os или в/м)	3
2. Отек	
- нет отека/лёгкая степень	1
- средняя степень	2
- тяжёлая степень	3
3. Гематома	
- отсутствует/легкая, через 24 ч	1
- средняя, через 3-5 ч	2
- тяжёлая, через 1-2 ч	3
4. Температура тела	
- отсутствует	1
- субфебрильная 37°C – 38°C	2
- фебрильная 38°C – 39°C	3
5. Общее недомогание	
- нормальное состояние	1
- генерализованная слабость	2
- острая слабость с нарастанием других патологических симптомов	3

Примечание. НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты.

Представленные данные подвергнуты корреляционно-регрессионному анализу.

3.5 Результаты корреляционно-регрессионного анализа.

Для выявления характера и степени связи между переменными/случайными величинами, применен корреляционно-регрессионный анализ, что позволило выявить влияние независимых (факторных) переменных на зависимые (результатные) переменные. Исходные данные, которые учитывались при проведении корреляционно-регрессионного анализа, представлены в таблице 15.

Таблица 15. Данные для корреляционно-регрессионного анализа клинической группы 2 «исследуемой».

Пациен ты №:	Исходная сложность клиническ их условий (s) (баллы 1-3)	Продол- житель- ность операции (po) (1-3)	Необходим ые дополните льные материалы в ране (d) (1-3)	Биореакци- онные свойства дополни- тельных материалов в ране (b) (1-3)	Хирургичес- кий стресс- ответ (yso) (1-3)	Сложность клиничес- ких условий/ нормокине з и патокинез раневого процесса. (yku) (1–3)	Клинико- рентгеноло- гические характеристи ки (ycr) (1-3)	Клинико- морфологи- ческие характерис тики (ycm) (1-3)
	Независимые переменные (регрессоры)				Зависимые переменные			
	Обозначения переменных для вычислений в Gretl							
	s	po	d	b	yso	yku	ycr	ycm
1.	3	2	3	3	1	1	1	1
2.	2	2	3	3	3	2	2	2
3.	1	2	2	2	1	1	1	1
4.	1	2	2	2	2	1	1	1
5.	1	1	1	1	1	1	1	1
6.	3	3	3	3	3	3	3	3
7.	3	3	3	3	2	1	1	1
8.	2	2	3	3	2	2	2	2
9.	3	2	3	3	2	1	1	1
10.	2	2	2	2	2	1	1	1
11.	3	3	2	2	2	1	2	1
12.	1	2	3	3	2	1	2	1
13.	2	2	3	3	2	2	2	2
14.	3	3	3	3	3	3	3	3
15.	3	2	3	3	3	3	3	3
16.	2	2	3	3	2	2	2	2
17.	3	2	3	3	3	3	3	3
18.	2	2	2	2	2	2	2	2
19.	3	3	3	3	2	2	3	3
20.	3	3	3	3	3	3	3	3

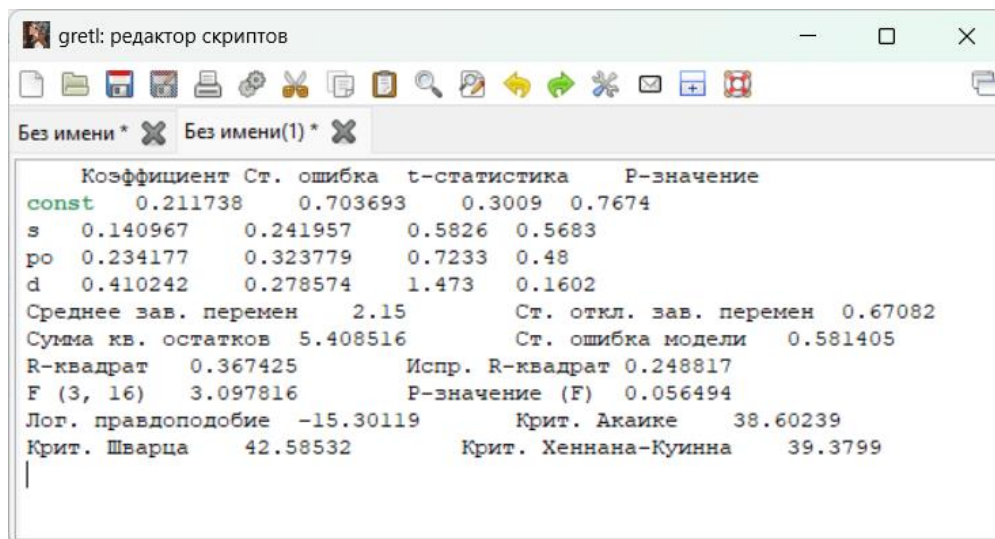
1. Исследовано поведение зависимой переменной yso (хирургический стресс-ответ).

Модель 1. Характеристики: использованы наблюдения пациентов 1-20; зависимая переменная: yso (хирургический стресс-ответ). В данной модели из-

за совершенной коллинеарности, т. е. статистической однотипности, пропущена переменная *b* (биореакционные свойства необходимых дополнительных материалов в ране), совпадает с *d* (необходимые дополнительные материалы в ране) во всех наблюдениях.

Тест на нормальное распределение ошибок: ошибки распределены по нормальному закону. Тестовая статистика: Хи-квадрат (2) = 1.81465, *p*-значение = 0.403602. Ошибки распределены по нормальному закону.

Тест на избыточные переменные: параметры регрессии для следующих переменных *s* (исходная сложность клинических условий), *po* (продолжительность операции). Тестовая статистика: $F(2, 16) = 0.942641$, *p*-значение = $P(F(2, 16) > 0.942641) = 0.410198$. Переменные *s* (исходная сложность клинических условий), *po* (продолжительность операции) являются избыточными. Степень адекватности модели (R -квадрат = 0.37 < 0.5 и *P*-значение (F) = 0.056494 > 0.05) и причиной этому является в первую очередь гетероскедастичность, т. е. неоднородность наблюдений (рис. 14).



	Коэффициент	Ст. ошибка	t-статистика	P-значение
const	0.211738	0.703693	0.3009	0.7674
s	0.140967	0.241957	0.5826	0.5683
po	0.234177	0.323779	0.7233	0.48
d	0.410242	0.278574	1.473	0.1602
Среднее зав. перемен	2.15	Ст. откл. зав. перемен	0.67082	
Сумма кв. остатков	5.408516	Ст. ошибка модели	0.581405	
R-квадрат	0.367425	Испр. R-квадрат	0.248817	
F (3, 16)	3.097816	P-значение (F)	0.056494	
Лог. правдоподобие	-15.30119	Крит. Акаике	38.60239	
Крит. Шварца	42.58532	Крит. Хеннана-Куинна	39.3799	

Рисунок 14. Результаты моделирования *uso* (хирургический стресс-ответ).

Наличие гетероскедастичности порождает случайные ошибки, что приводит к неэффективности оценок, полученных с помощью метода наименьших квадратов. В связи с этим тестирование моделей на гетероскедастичность является одной из необходимых процедур при

построении регрессионных моделей. Исходя из вышеперечисленного, первоначальная модель исправлена нижеследующим образом.

Модель 1.1, характеристики: поправка на гетероскедастичность, использованы наблюдения пациентов 1-20; зависимая переменная: **uso** (хирургический стресс-ответ).

При исключении константы, наибольшее р-значение получено для переменной 2 ро (продолжительность операции).

Тест на избыточные переменные: параметры регрессии для следующих переменных s (исходная сложность клинических условий), ро (продолжительность операции). Тестовая статистика: $F(2, 16) = 1.72168$, р-значение = $P(F(2, 16) > 1.72168) = 0.210276$. Модель, безусловно, улучшилась (R-квадрат = 0,87 близко к 1 и р-значение (F) значительно меньше 0.05), однако значимой с р-значением < 0.05 осталась только переменная d (необходимые дополнительные материалы в ране) (рис. 15).

Коэффициент	Ст. ошибка	t-статистика	P-значение
const	0.196948	0.103729	1.899 0.0758 *
s	0.242411	0.197999	1.224 0.2386
ро	0.128357	0.287371	0.4467 0.6611
d	0.432293	0.172449	2.507 0.0234 **

Статистика, полученная по взвешенным данным:			
Сумма кв. остатков	37.02931	Ст. ошибка модели	1.521293
R-квадрат	0.875056	Испр. R-квадрат	0.851629
F [3, 16]	37.35238	P-значение [F]	1.87E-07
Лог. правдоподобие	-34.53855	Крит. Акаике	77.07709
Крит. Шварца	81.06002	Крит. Хеннана-Куинна	77.8546

Статистика, полученная по исходным данным:			
Среднее зав. перемен	2.15	Ст. откл. зав. перемен	0.67082
Сумма кв. остатков	5.523761	Ст. ошибка модели	0.587567

Рисунок 15. Результаты моделирования uso (хирургический стресс-ответ).

Визуальным подтверждением адекватности модели служит график, представленный на (рис. 16). Из графика видно, что для большинства наблюдений ошибки регрессии находятся в интервале (-0.5, 0.5).

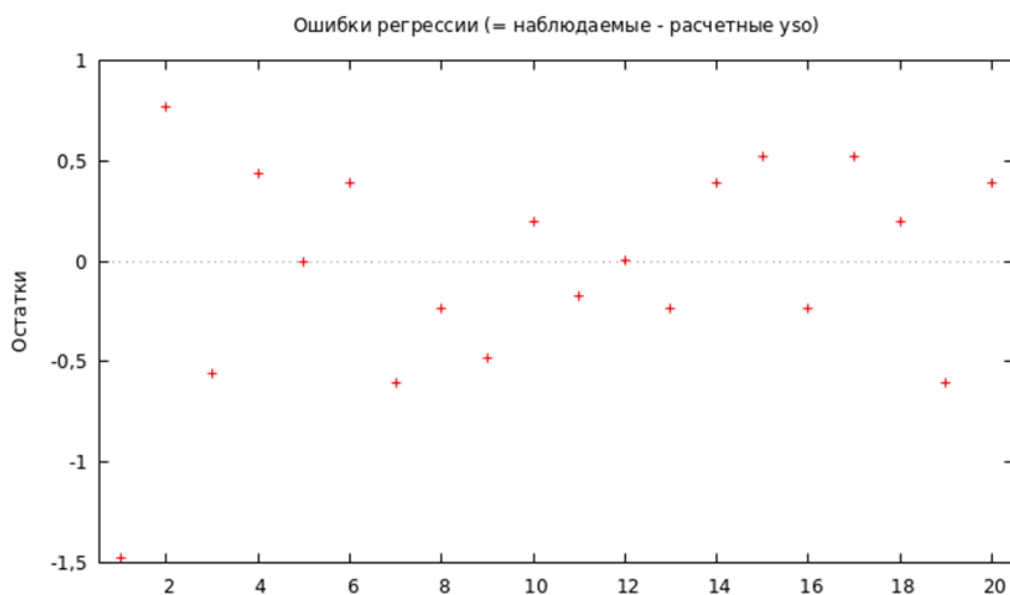


Рисунок 16. Ошибки регрессии y_{so} (хирургический стресс-ответ).

По аналогичной схеме исследовано поведение зависимых переменных: y_{uk} (сложность клинических условий / нормокинез и патокинез раневого процесса), y_{usr} (клинико-рентгенологические характеристики), y_{usm} (клинико-морфологические характеристики).

2. Исследование поведения зависимой переменной y_{uk} (сложность клинических условий / нормокинез и патокинез раневого процесса).

Модель 2. Характеристики: поправка на гетероскедастичность, использованы наблюдения пациентов 1-20; зависимая переменная: y_{uk} (сложность клинических условий / нормокинез и патокинез раневого процесса).

Тест на избыточные переменные: параметры регрессии для следующих переменных po (продолжительность операции) и d (необходимые дополнительные материалы в ране). Тестовая статистика: $F(2, 16) = 1.68585$, p -значение = $P(F(2, 16) > 1.68585) = 0.21658$. Ситуация повторяется, статистически значимой остается переменная s (исходная сложность клинических условий). Адекватность модели ниже, чем в случае переменной y_{so} (хирургический стресс-ответ), однако R -квадрат > 0.5 и $p < 0.05$ (рис. 17).

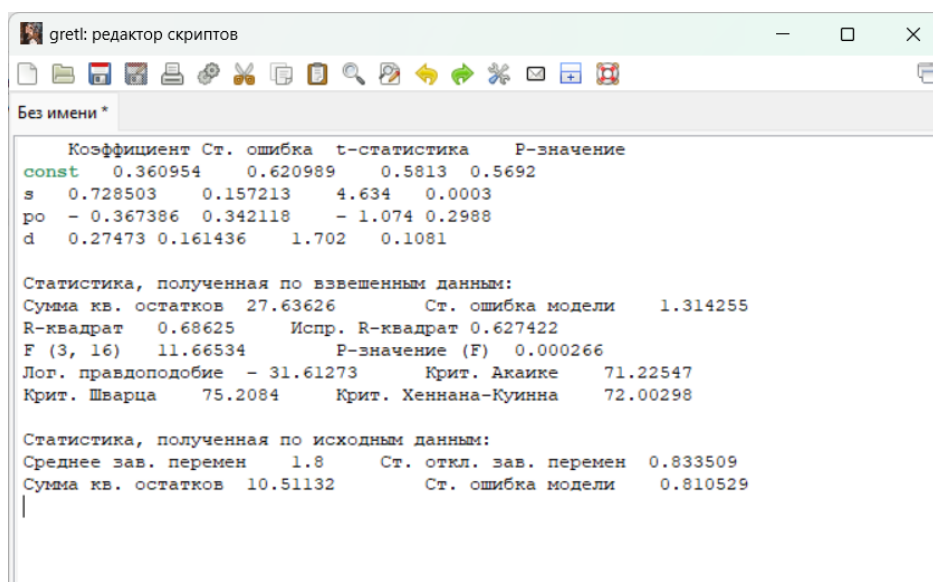


Рисунок 17. Результаты моделирования уки (сложность клинических условий / нормокинез и патокинез раневого процесса).

Модель 2 показывает большой разброс значений ошибок на графике, которые выходят за пределы $(-0,5, 0,5)$, следовательно, модель 2 показывает меньшую значимость в исследовании, чем модель 1.1 (рис. 18).

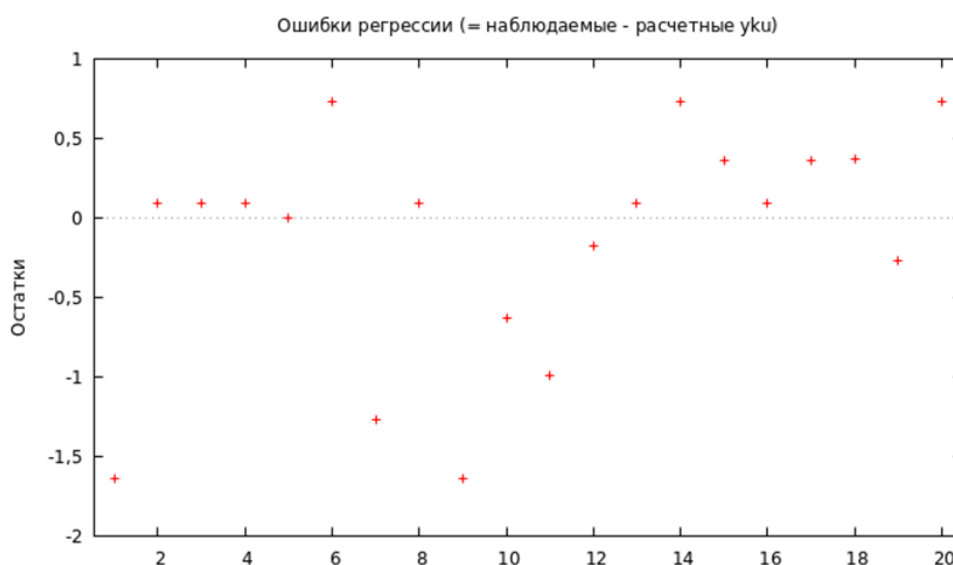
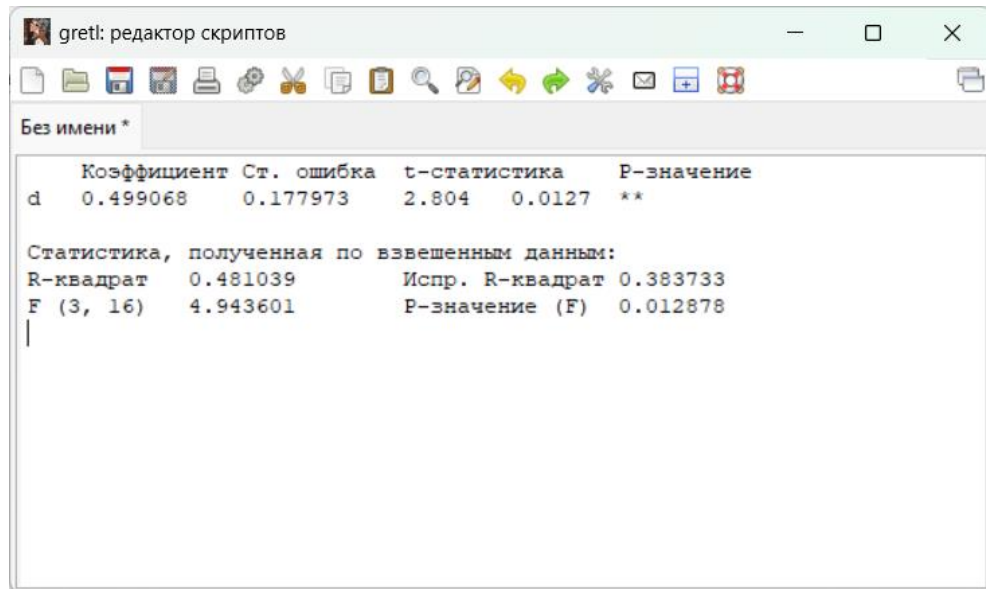


Рисунок 18. Ошибки регрессии уки (сложность клинических условий / нормокинез и патокинез раневого процесса).

3. Исследование поведения зависимой переменной уст (клинико-рентгенологические характеристики). Проводя вычисления аналогичным образом, приведем главные результаты модели с поправкой на гетероскедастичность.

Модель 3 выглядит следующим образом и характеризуется тем, что еще менее адекватно описывает зависимую переменную *усг* (клинико-рентгенологические характеристики). Степень неадекватности характеризуется значением R -квадрат < 0.5 и $p > 0.05$, остальные же переменные являются избыточными (рис. 19).



The screenshot shows the gretl script editor window. The title bar reads 'gretl: редактор скриптов'. The main area displays the following regression results:

	Коэффициент	Ст. ошибка	t-статистика	P-значение
d	0.499068	0.177973	2.804	0.0127 **

Below the table, the following statistics are listed:

Статистика, полученная по взвешенным данным:

R-квадрат	0.481039	Испр. R-квадрат	0.383733
F (3, 16)	4.943601	P-значение (F)	0.012878

Рисунок 19. Результаты моделирования *усг* (клинико-рентгенологические характеристики).

Исследование модели на пропущенные переменные представляет определённый интерес. Поскольку независимые переменные уже отсутствуют, а в список независимых регрессоров включены оставшиеся зависимые переменные.

Модель 3.1. Характеристики: использованы наблюдения пациентов 1-20, зависимая переменная: *усг* (клинико-рентгенологические характеристики). Нулевая гипотеза: параметры регрессии *усо* (хирургический стресс-ответ), *уки* (сложность клинических условий / нормокинез и патокинез раневого процесса), *устм* (клинико-морфологические характеристики). Тестовая статистика: $F(3, 15) = 28.9991$, P -значение 1.72526×10^{-6} , т.е. включение этих трех переменных статистически оправданно. Полученная модель высоко релевантная, R -квадрат $= 0.89$, а p много меньше 0.05 (рис. 20).

gretl: редактор скриптов

	Коэффициент	Ст. ошибка	t-статистика	P-значение
const	0.0746835	0.341515	0.2187	0.8298
d	-0.00126582	0.146405	-0.008646	0.9932
yso	0.251899	0.190795	1.32	0.2065
yku	-0.279747	0.37733	-0.7414	0.4699
усм	0.994937	0.326273	3.049	0.0081

Среднее зав. перемен	1.95	Ст. откл. зав. перемен	0.825578
Сумма кв. остатков	1.418987	Ст. ошибка модели	0.30757
R-квадрат	0.890426	Испр. R-квадрат	0.861206
F (4, 15)	30.47335	P-значение (F)	0.000000482
Лог. правдоподобие	-1.920883	Крит. Акаике	13.84177
Крит. Шварца	18.82043	Крит. Хеннана-Куинна	14.81365

Рисунок 20. Результаты моделирования усг (клинико-рентгенологические характеристики).

Ошибки регрессии достаточно плотно концентрируются около 0, график на (рис. 21).

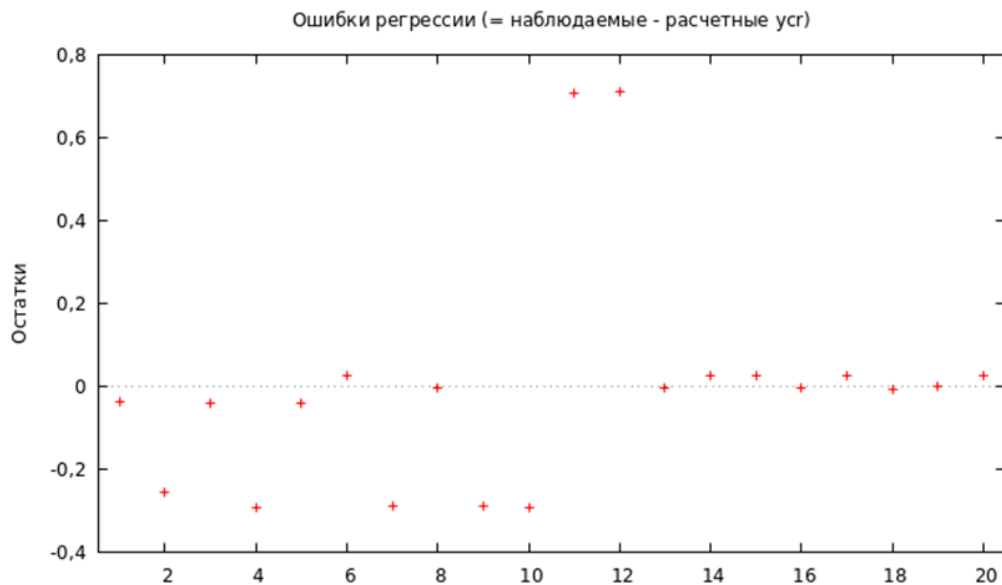


Рисунок 21. Ошибки регрессии усг (клинико-рентгенологические характеристики).

Таким образом, добавление переменных улучшило 3 из 3 информационных критериев.

4. Исследование поведения зависимой переменной усм (клинико-морфологические характеристики).

Модель 4 характеризуется: поправкой на гетероскедастичность и полученным результатом. Переменная ro (продолжительность операции) здесь является излишней, переменную d (необходимые дополнительные материалы в ране) также можно исключить из модели, поскольку p для нее > 0.05 , но результат модели достаточно адекватен, т.к. $R\text{-квадрат} > 0.5$, а $p = 0.00022 < 0.05$ (рис. 22).

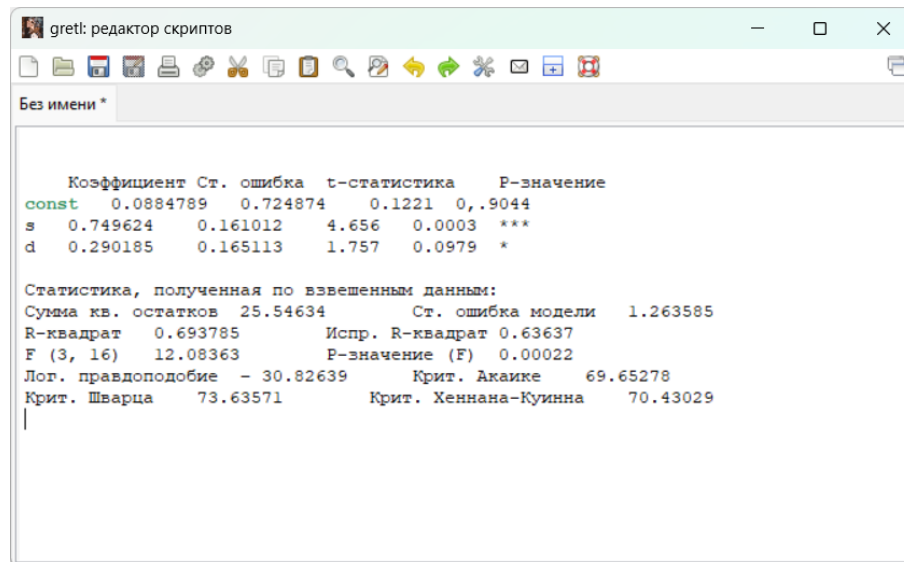


Рисунок 22. Результаты моделирования ust (клинико-морфологические характеристики).

Ошибки регрессии, хотя и не в слишком большой степени, но концентрируются в интервале $(-0.5, 0.5)$ (рис. 23).

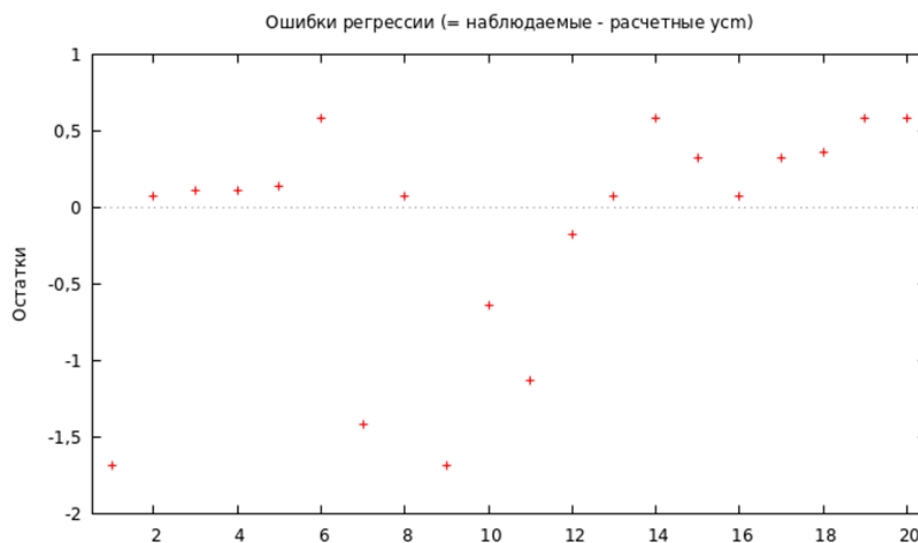


Рисунок 23. Ошибки регрессии ust (клинико-морфологические характеристики).

Установлены значимые корреляционные связи.

Между переменными: «необходимые дополнительные материалы в ране» и вероятностью возникновения «хирургического стресс-ответа» существует достаточно высокая прямая положительная связь, R -квадрат = 0.875056. Необоснованное увеличение объёмного количества и компонентного состава дополнительных материалов в ране с большой долей вероятности приведёт к развитию избыточного хирургического стресс-ответа, что повлечёт за собой смещение течения раневого процесса в сторону его патокинетического варианта.

Было определено, что существует уверенная прямая связь, R -квадрат = 0.68625, между «исходной сложностью клинических условий» и «нормокинезом / патокинезом раневого процесса». Чем более выражена степень деформации и связанная с этим утрата альвеолярного костного объёма челюстей, тем выше риск возникновения патокинетического варианта течения раневого процесса после реконструкции.

Нахождение «необходимых дополнительных материалов в ране» обладает умеренным влиянием на «клинико-рентгенологические характеристики», R -квадрат = 0.481039. Для комбинации костнопластических и барьерных материалов в ране, выступающих в качестве факторов её механической и биологической нагрузки, выявлено умеренное влияние на формирование структур костного матрикса в виде, как собственно костного компонента, так и фиброзного компонента, что подтвердилось на контрольных рентгенограммах.

Выявлена уверенная положительная корреляционная зависимость между «исходной сложностью клинических условий» и «клинико-морфологическими характеристиками», R -квадрат = 0.693785. Чем более выражена степень деформации альвеолярного отростка/части челюстей, тем выше риск формирования псевдоорганотипичной и псевдотканеспецифичной направленности трансформации регенерата в части своих костного и мягкотканного компонентов после реконструктивного вмешательства.

Согласно используемых пределов доверительного интервала $\alpha = 0.05$, при $p > 0.05$, уровень значимости полученных параметров в нашем случае составляет 95 %.

Корреляционно-регрессионный анализ с использованием представленных данных указывает на то, что между параметрами благоприятного, компромиссного и неблагоприятного исхода реконструкции альвеолярного костного объёма челюстей, проведенной оригинальной методикой «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викариозного каркаса» и переменными, выраженными посредством биомаркёров, такими как – «исходная сложность клинических условий», «продолжительность операции», «механическая нагрузка раны», «биореакционные свойства необходимых дополнительных материалов в ране» – существует прямая корреляционная зависимость.

Выявленные связи позволяют выделить из числа факторных и результатных переменных те, которые будут оказывать влияние на нормокинетический, компромиссный и патокинетический варианты течения раневого процесса.

Согласно полученным данным, можно утвердительно говорить о том, что из предикторов развития осложнений после дентальной имплантации в условиях реконструктивного вмешательства самыми значимыми являются «исходная сложность клинических условий», а также наличие имплантационных и трансплантационных материалов в ране, необходимость использования каждого из которых, дополняется свойством биореактивности и фактором механической нагрузки.

Наиболее важным обстоятельством, которое с известной степенью статистической достоверности может осложнять реконструктивное вмешательство, является выраженный «хирургический стресс-ответ», проявляющийся патокинетическим вариантом течения раневого процесса.

Таким образом, с помощью корреляционно-регрессионного анализа установлена причинно-следственная связь между независимыми

(факторными, объясняющими) переменными и зависимыми (результатными) переменными, которым соответствовали биомаркёры – диагностические, прогностические, состояния, риска, как того требовало решение задач количественной оценки заживления хирургической раны на примере дентальной имплантации с использованием оригинальной методики «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викрилового каркаса» [45; 46; 48; 49].

3.6 Характеристики материалов для оригинальной методики НКР.

Викриловый каркас при методе НКР был представлен в виде «ситуационного каркаса», который создан на основе трёхмерно устанавливаемых титановых микровинтов, объединённых между собой викриловой нитью.

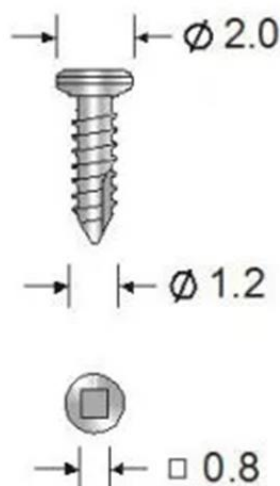
Для формирования «ситуационного викрилового каркаса» выбраны плетеная резорбируемая нить из полиглактина 910 и титановые микровинты диаметром 1,2 мм.

Шовный материал Викрил 5.0, диаметр 0,100 – 0,149. Прочность нитей на разрыв меняется за время нахождения в ране, составляя 65% к 14-му дню, на 21-й день она равна 40%. Полная биodeградация нити происходит через 56 – 70 дней.

Эти характеристики позволяют использовать данный материал для создания каркаса.

Титановые микровинты играют роль опорно-удерживающих элементов, изготовлены из биологически совместимого сплава титана, алюминия и ниобия (Ti6Al7Nb).

Используемая длина винта для каркаса от 5,0 до 8,0 мм, диаметр резьбовой части 1,2 мм, диаметр торцевой части: 2,0; 4,0 мм. В последнем случае форма торцевой части имеет четыре симметричных перфорационных отверстий диаметром 0,7 мм (рис. 24).



А.



Б.

Рисунок 24. Самонарезающие микровинты (диаметр 1.2 мм); А. – Микровинт (схема); Б. – Микровинт с перфорационными отверстиями.

«Пластический субстрат», используемый в зоне сформированного «ситуационного викрилового каркаса» представлен комплексом костнопластических и барьерных материалов, в составе которого несколько компонентов: аутогенная костная стружка, полученная при помощи костного скребка; депротеинизированный костный матрикс (гранулы размером от 250 до 2000 мкм); β -трикальцийфосфатная керамика (гранулы размером от 500 до 1000 мкм).

Соотношение аутокостного компонента к предложенным материалам 50/50, при этом необходимо соблюдать принцип интраоперационной гиперкоррекции. В качестве барьерного материала используются ксеноколлагеновые резорбируемые мембраны.

3.7 Оригинальная методика «направленной костной регенерации» при дентальной имплантации.

Показания к применению

Оригинальная методика «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викрилового каркаса» разработана для восстановления альвеолярного костного объёма, когда исходные данные:

степень деформации костной ткани и вид дефекта имеют более выраженные характеристики от (1.0 до 5.0 мм), чем данные, при которых используется классическая методика НКР (2-3 мм).

Показанием для использования оригинальной методики «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного вискрилового каркаса» являются горизонтальные, вертикальные и комбинированные дефекты альвеолярного костного объёма челюстей, различные по степени деформации, с необходимостью их восстановления от 4 до 8 мм.

Предложенная модификация методики НКР может использоваться как самостоятельный этап, так и одновременно с дентальной имплантацией. Собственно использование оригинальной методики «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного вискрилового каркаса» может быть выполнено при выраженной степени деформации альвеолярного костного объёма, когда определено вертикальное снижение от 6 до 8 мм, при этом используется принцип программируемой и последовательной реализации репаративно-регенераторного потенциала.

Выбор применения оригинальной методики «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного вискрилового каркаса» одновременно с дентальной имплантацией зависит от условий остаточного объёма альвеолярной костной ткани, степени её деформации и вида дефекта.

Хирургическая методика

Проводили переоперационное медикаментозное сопровождение (препараты антимикробного контроля, противоотёчные средства, периферические анальгетики, гемостатики), местная аппликационная анестезия 10% раствор Лидокаина, инфильтрационная и/или проводниковая анестезия раствором Артикаина 1.100 000 – 1.7 мл кратно 3.

Этапы оперативного вмешательства: хирургический доступ, хирургические манипуляции в ране и закрытие хирургической раны. По вершине альвеолярного гребня выполняли комбинированный разрез, отслаивали слизисто-надкостничные лоскуты. При помощи хирургического

шаблона и набора хирургических фрез формировали костные ложе и устанавливали дентальные имплантаты. В зоне реконструкции проводили декортикацию с помощью шаровидного бора до появления кровоточивости. Специальным сверлом $\varnothing$ 0.95 мм формировали отверстия для микровинтов $\varnothing$ 1.2 мм, фиксировали их с помощью шлицевой отвёртки до стабильного положения. Располагали микровинты перпендикулярно к костной поверхности, по периметру и в центре на расстоянии от 3 до 5 мм. Нить фиксировали посредством обвивных петель и узлов, формировали от одной до нескольких петель под головкой микровинта и на различных уровнях резьбы, при этом достигали максимальное натяжение. Последовательно и диагонально нитью связывали все установленные микровинты, образуя сеть – ситуационный каркас (рис. 25). В сформированное пространство между микровинтами и нитью устанавливали комбинацию костнопластических материалов – «пластический субстрат», представляющий комплекс костнопластических материалов: аутокостная стружка, полученная при помощи костного скребка, депротеинизированный костный матрикс и трикальцийфосфатная керамика. Погружали «пластический субстрат» послойно небольшими порциями, доводя до уровня границ каркаса в горизонтальном и вертикальном направлениях. Область реконструкции изолировали барьерной ксеноколлагеновой резорбируемой мембраной, фиксировали микровинтами $\varnothing$ 1.2 мм длиной 3-4 мм.

Этап закрытия хирургической раны начинали с мобилизации и адаптации вестибулярного и нёбного/язычного слизисто-надкостничных лоскутов, посредством внутренних вспомогательных разрезов. Мобилизация лоскутов считается достаточной при пассивном сближения и сопоставления краёв раны. Фиксировали нитями 5.0, 6.0, 7.0, применяя технику наложения двухрядных хирургических швов. Такой способ необходим не только для сближения и соединения краёв раны, но и их сопоставления, что принципиально важно для достижения заживления первичным натяжением.

Осмотры проводили на 2, 4, 7, 9 сутки послеоперационного периода. Снятие швов проводили этапно: первоначально удаляли узловые швы из нити 7.0 и 6.0 – сопоставляющие края раны, последними удаляли швы из нити из 5.0 – сближающие края раны.

Снятие швов в условиях заживления хирургической раны первичным натяжением оканчивалось двухнедельным сроком.

Контрольные осмотры проводили ежемесячно.

Принципы формирования «ситуационного викрилового каркаса» при дентальной имплантации:

- достаточная плотность кортикального слоя для фиксации микровинтов (от 1250 до 350 НУ по шкале Хаунсфилда);
- дополнительные опоры для фиксации нити – винты-заглушки имплантатов;
- возможность использования для фиксации нити кортикального слоя костной ткани;
- принцип жёсткого натяжения нити;
- уровень верхнего положения нити ограничен головкой микровинта.

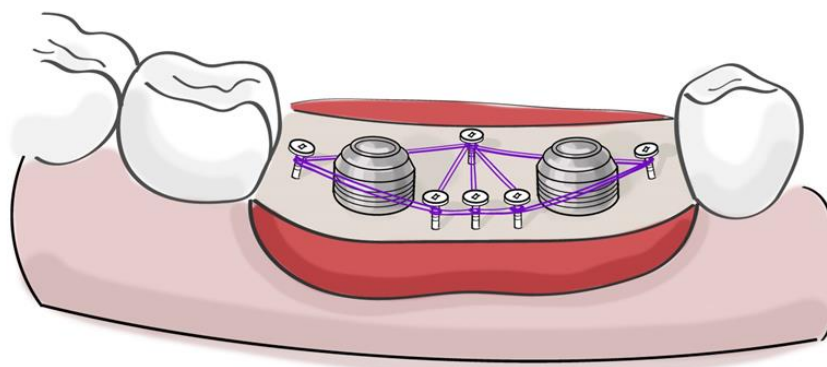


Рисунок 25. Сформированный «ситуационный викриловый каркас» при дентальной имплантации (схема).

3.8 Результаты клинического использования оригинальной методики «направленной костной регенерации» при дентальной имплантации.

Представлены клинические примеры использования оригинальной методики НКР при дентальной имплантации.

Клинический пример 1. Пациентка Ш. 62 г. обратилась в клинику МГМСУ с жалобами на отсутствие зубов и трудностью при жевании.

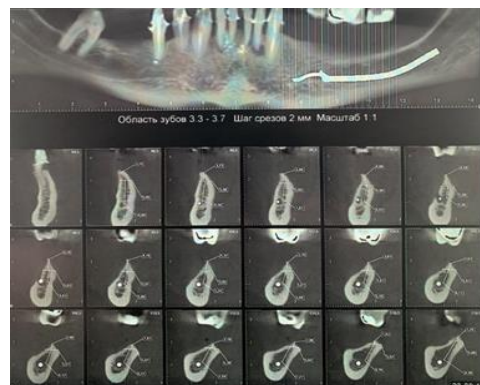
Проведено клинико-рентгенологическое, лабораторное и инструментальное обследование.

Пациентка не имеет общих и местных противопоказаний к лечению. Соматический статус без выраженной сопутствующей патологии, соответствует частичному отсутствию зубов и наличие деформации альвеолярной части нижней челюсти вследствие неравномерной атрофии.

Рентгенологическая диагностика: ОПТГ, КЛКТ – исходная ситуация: средняя степень деформации, комбинированный тип дефекта по высоте и ширине в пределах 4-5 мм. (рис 26 А; Б).



А.



Б.

Рисунок 26. Рентгенологическое исследование пациентки Ш.

А – ОПТГ, зона дефекта – область нижней челюсти слева на уровне 3.4; 3.5; 3.6; 3.7;

Б – КЛКТ (скриншот), корональные срезы альвеолярной части нижней челюсти на уровне 3.4; 3.5; 3.6; 3.7.

По данным проведённого обследования сформулирован диагноз:

– частичное отсутствие зубов в области верхней и нижней челюсти, деформация альвеолярной части нижней челюсти слева, вследствие неравномерной атрофии.

Составлен план лечения:

Хирургические этапы:

I-этап– дентальная имплантация на уровне 3.4; 3.5; 3.6; 3.7 и реконструкция альвеолярной костной ткани оригинальной методикой «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викариозного каркаса» в области 3.4 - 3.7;

II-этап – установка формирователей десны, через 4 мес.

Ортопедические этапы:

1. Временное несъёмное протезирование;
2. Постоянное несъёмное протезирование.

Изготовлены диагностические модели и хирургический (навигационный) шаблон для дентальной имплантации.

Исходная клиническая ситуация, соответствует средней степени выраженности горизонтальной и начальной степени выраженности вертикальной деформации в области альвеолярной части нижней челюсти слева на уровне 3.4 – 3.7 (рис.27 А).

Ход операции:

проведена адаптация в полости рта шаблона для имплантации (рис.27 Б), под местной анестезией и переоперационным медикаментозным сопровождением выполнен хирургический разрез в области нижней челюсти слева на уровне 3.4; 3.5; 3.6; 3.7, отслоены язычный и щёчный слизисто-надкостничные лоскуты, визуализирован гребень альвеолярной части, ширина которого 2-4 мм, вертикальное снижение костного объёма с вестибулярной стороны до 4 мм (рис.27 В).

Сформированы костные ложе и установлены дентальные имплантаты на уровне 3.4; 3.5; 3.6; 3.7 (рис. 27 Г).

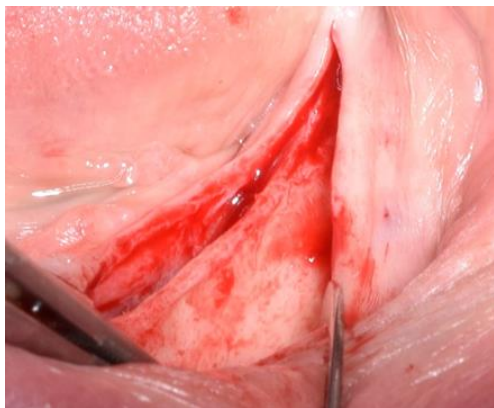
**А****Б****В****Г**

Рисунок 27. Этапы операции: дентальная имплантация и реконструкция альвеолярной костной ткани в области нижней челюсти слева, пациентки Ш. **А** – исходная клиническая ситуация в области альвеолярной части нижней челюсти слева на уровне 3.4 - 3.7; **Б** – использован хирургический шаблон для установки дентальных имплантатов; **В** – выполнен хирургический разрез, отслоены слизисто-надкостничные лоскуты; **Г** – установлены дентальные имплантаты на уровне 3.4; 3.5; 3.6; 3.7.

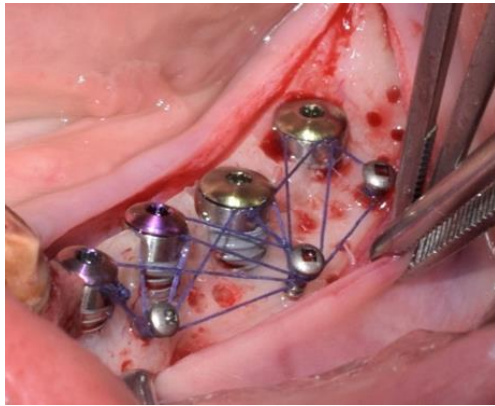
Установлены титановые микровинты Ø 1.2 мм. С помощью резорбируемой нити сформирован «ситуационный викриловый каркас». В качестве дополнительных структур для фиксации нити использованы винты-заглушки имплантатов (рис. 28 А).

В зону «ситуационного викрилового каркаса» внесён комплекс костнопластических материалов – «пластический субстрат»: аутокостная

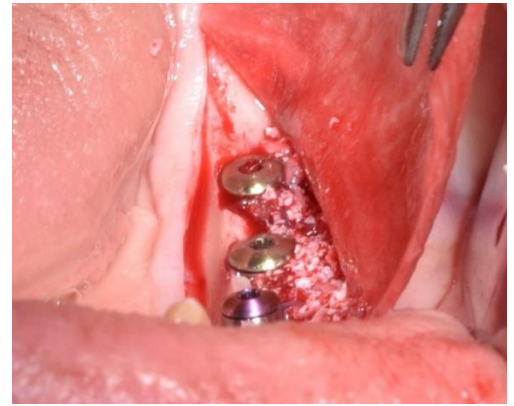
стружка, полученная при помощи костного скребка, депротенинизированный костный матрикс, трикальцийфосфатная керамика (рис. 28 Б).

Область реконструкции изолирована резорбируемой мембраной, фиксирована микровинтами Ø 1.2 мм (рис. 28 В).

Закрытие хирургической раны проведено с помощью резорбируемых нитей 5.0, 6.0 (рис. 28 Г).



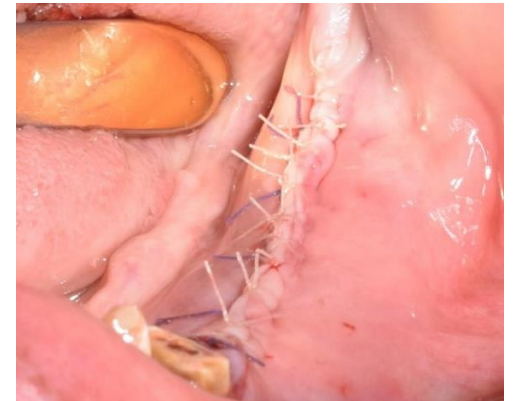
А



Б



В



Г

Рисунок 28. Этапы операции: дентальная имплантация и реконструкция альвеолярной костной ткани в области нижней челюсти слева, пациентки Ш. **А** – установлены микровинты и натянута резорбируемая нить – сформирован «ситуационный викриловый каркас»; **Б** – в зону реконструкции внесена комбинация костнопластических материалов – «пластический субстрат»; **В** – зона реконструкции изолирована барьерной резорбируемой мембраной; **Г** – рана ушита.

Контрольное ОПТГ после операции (рис. 29). Послеоперационный период протекал без особенностей.

Послеоперационные осмотры проводили на 2, 4, 7, 9 сутки, частичное снятие швов на 11 сутки, полное снятие швов на 14 сутки.

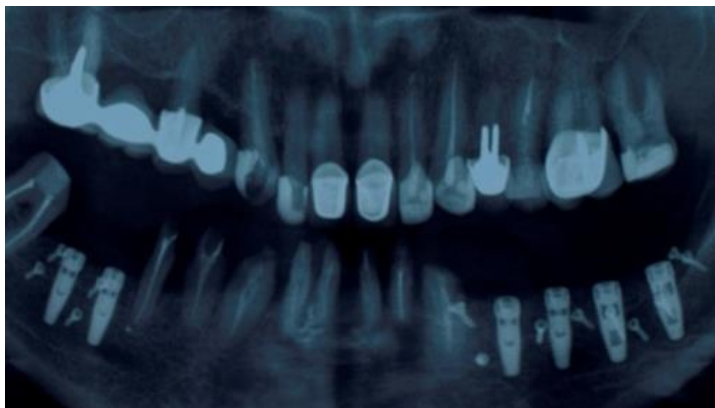


Рисунок 29. Контрольное ОПТГ. Область нижней челюсти слева на уровне 3.4; 3.5; 3.6; 3.7, после дентальной имплантации и реконструкции костной ткани.

Через 4 месяца проведён II-хирургический этап имплантации – установка формирователей десны на уровне 3.4; 3.5; 3.6; 3.7.

Ход операции: под местной анестезией и послеоперационным медикаментозным сопровождением проведён хирургический разрез в области нижней челюсти слева на уровне 3.4; 3.5; 3.6; 3.7, отслоены язычный и щёчный слизисто-надкостничные лоскуты. Определяется сформированный, плотной консистенции регенерат с участками кровоизлияний (рис. 30 А). На уровне 3.7 заглушка полностью покрыта костной тканью, на уровне 3.4; 3.5 частичное покрытие. С помощью шаровидной фрезы и физиодеспенсера проведена остеотомия восстановленной костной ткани в области заглушек имплантатов. Удалены заглушки имплантатов и доступные титановые микровинты (рис. 30 Б). Установлены формирователи десны на уровне 3.4; 3.5; 3.6; 3.7 (рис. 30 В).

Оральный и вестибулярный слизисто-надкостничные лоскуты мобилизованы, адаптированы и уложены на место, фиксированы резорбируемой нитью 5.0, рана ушита (рис. 30 Г).

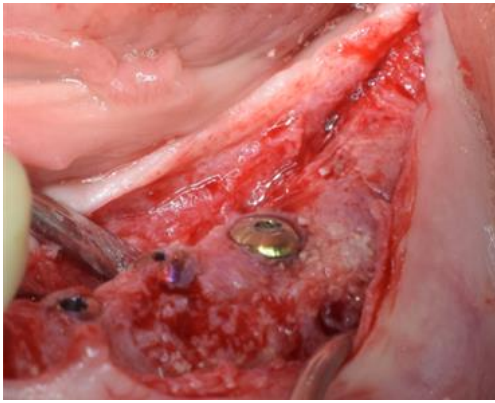
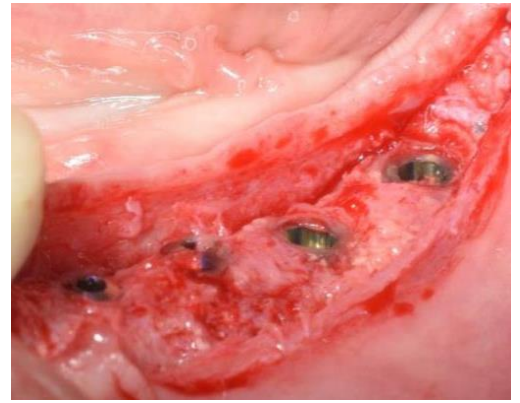
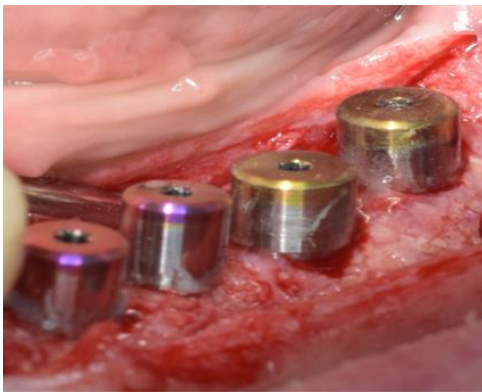
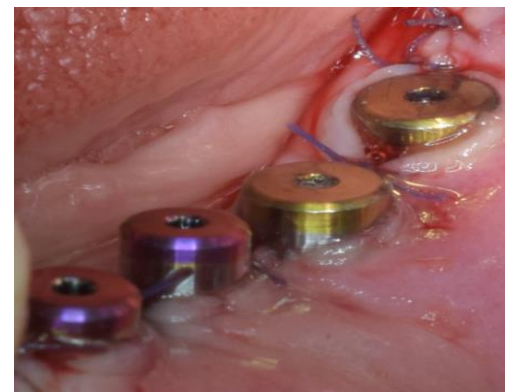
**А****Б****В****Г**

Рисунок 30. Этапы операции – установка формирователей десны на уровне 3.4; 3.5; 3.6; 3.7, пациентки Ш. **А** – выполнен хирургический разрез и отслоены слизисто-надкостничные лоскуты; **Б** – удалены винты-заглушки имплантатов; **В** – установлены формирователи десны; **Г** – рана ушита.

Проведено контрольное рентгенологическое исследование – ОПТГ после операции: установлены формирователи десны на уровне 3.4; 3.5; 3.6; 3.7, пациентки Ш (рис. 31).

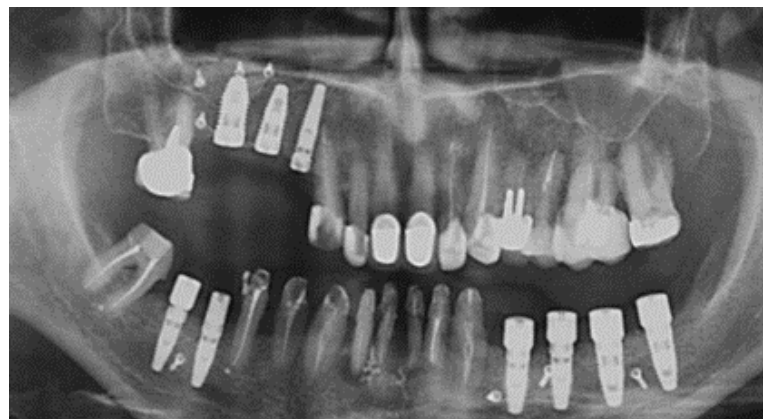


Рисунок 31. Ортопантомограмма. Область нижней челюсти слева после проведения II хирургического этапа на уровне 3.4; 3.5; 3.6; 3.7, пациентки Ш.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Послеоперационные осмотры проводили на 2, 4, 7, 9 сутки, полное снятие швов на 12 сутки.

Этап временного протезирования проведён с опорой на дентальные имплантаты 3.4; 3.5; 3.6; 3.7 через 1 месяц при помощи мостовидной конструкцией из полиметилметакрилата (РММА), коронки с трансокклюзионной фиксацией.

Объективно: в данном клиническом примере мягкотканый компонент неподвижной десны в области реконструкции в достаточном объёме. Форма каждого изготовленного зуба соответствует анатомическим параметрам зубного ряда.

Клинические условия определили перестройку и окончательное формирование неподвижной десны, включая межзубные участки.

На фото представлены жевательная и вестибулярная поверхности коронок 3.4; 3.5; 3.6; 3.7 и участок вестибулярной слизистой десны (рис. 32).



Рисунок 32. Фото зубного ряда в области нижней челюсти слева после этапа временного протезирования на уровне 3.4; 3.5; 3.6; 3.7, пациентки Ш.

Данный подход к лечению является примером динамического контроля с оценкой по принципу «случай-контроль».

Исходные клинические условия:

- отсутствие клинических признаков воспаления;
- состояние после удаления зубов (более 4 мес);

– комбинированный дефект, умеренно выраженная/средняя степень деформации альвеолярного костного объёма (в пределах 4-5мм).

В данном клинической примере проведено хирургическое вмешательство с использованием малоинвазивной хирургической техники – реконструкция альвеолярного костного объёма челюсти оригинальной методикой «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викрилового каркаса» одновременно с дентальной имплантацией.

Формообразующий компонент реконструкции – «ситуационный викриловый каркас» в комплексе с опорно-удерживающими элементами обеспечил стабильность объёмообразующего компонента реконструкции – «пластическому субстрату».

Клинический эквивалент – заживление хирургической раны первичным натяжением, морфологический эквивалент – органотипичная ткань в виде жизнеспособной структуры лакунарного морфотипа.

Результативность лечения:

– низкий уровень хирургического стресс-ответа (как звено нормального течения раневого процесса, критериями которого могут быть – выверенный хирургический доступ, управляемое воздействие на раневой процесс и адекватное закрытие раны);

– состоятельность швов – явный признак первичного заживления мягкотканного компонента хирургической раны, являющийся одновременно косвенным показателем первичного заживления костного компонента (отражение нормальной стадийности раневого процесса);

– признаки благоприятного течения послеоперационного периода в ранние – 1-7 сут, средние – 7-14 дней и поздние сроки – до 14-30 сут.

Исход, представленного клинического примера 1 – благоприятный, (основан на клинико-морфологических признаках трансформации «пластического субстрата» в регенерат с его полной перестройкой в направлении органотипичных структурных детерминант).

Клинический эквивалент определяется по следующим характеристикам: компонент подвижного слизистого и неподвижного десневого фенотипа без признаков рубцовых изменений.

Морфологический эквивалент определяется: некератинизированным слизистым и кератинизированным десневым морфотипом; восстановленный костный компонент костного и фиброзно-костного матрикса.

Достигнут высокий уровень клинической эффективности при высоком уровне статистического вероятностного прогноза.

Можно констатировать, что стабильное положение всех компонентов «пластического субстрата», позволило создать условия для нормального течения и завершения послеоперационного периода, что в свою очередь обеспечило трансформацию «пластического субстрата» в костный регенерат, и сформировать достаточный для долгосрочного прогноза дентальной имплантации и последующего протезирования альвеолярный костный объём нижней челюсти.

Представленные данные доказывают влияние формирования «ситуационного викролового каркаса» в ране на течение послеоперационного периода в ранние, средние и поздние сроки, а также на исход реконструктивного вмешательства в различные временные периоды.

Этап постоянного протезирования проведён мостовидной конструкцией с трансокклюзионной фиксацией с опорой на дентальные имплантаты в области нижней челюсти. Достигнуто соответствие анатомической формы каждого изготовленного зуба, что позволило провести восстановление дефекта зубного ряда в необходимом контактном и окклюзионном взаимоотношении, с учётом статического и динамического положения нижней челюсти. Мягкотканый компонент после реконструкции в достаточном объёме направлен в межзубные пространства для возможности формирования межзубных сосочков, посредством динамической компрессии и биомиметически смоделированной формы коронок, что создало адекватную анатомию естественных зубов и неподвижного десневого фенотипа [44].

Клинический пример 2. Пациентка М., 44 г. обратилась в клинику МГМСУ им А.И. Евдокимова с жалобой на отсутствие зубов в области верхней челюсти, трудности при жевании и невозможность использования съёмного протеза.

Анамнез: более 10 лет назад проведена операция цистэктомия в переднем отделе верхней челюсти на уровне центральных резцов. Через два года жалобы на боли, гнойное отделяемое из носа. Клинический диагноз: рецидив кисты – проведена инцизионная биопсия.

Заключение патоморфологического исследования – гигантоклеточная репаративная гранулёма. Проведена повторная операция цистэктомии, патологический материал направлен на исследование. Дифференциальный диагноз проводился между репаративной гранулёмой и остеобластокластомой. Через один год проведена реконструкция верхней челюсти на уровне 2.1 - 2.3, методом аутокостной пластики с трансплантацией костного блока из гребня подвздошной кости. В послеоперационном периоде неблагоприятный исход с экспозицией и инфицированием трансплантата. После этого проведено: операция ревизия альвеолярного отростка верхней челюсти слева, удаление подвижного трансплантата, металлоконструкций и грануляционной ткани.

Проведено клинико-рентгенологическое, лабораторное и инструментальное обследование. Пациентка не имеет общих и местных противопоказаний к лечению. Соматический статус без выраженной сопутствующей патологии.

Рентгенологическое исследование: ОПТГ (рис. 33 А). МСКТ – исходная рентгенологическая ситуация: участок деструкции костной ткани с нарушением целостности костной ткани между дном полости носа и полостью рта на уровне 2.1 – 2.3 (рис 33 Б). МСКТ в данном клиническом примере используются для уточнения параметров дефекта альвеолярного отростка верхней челюсти.

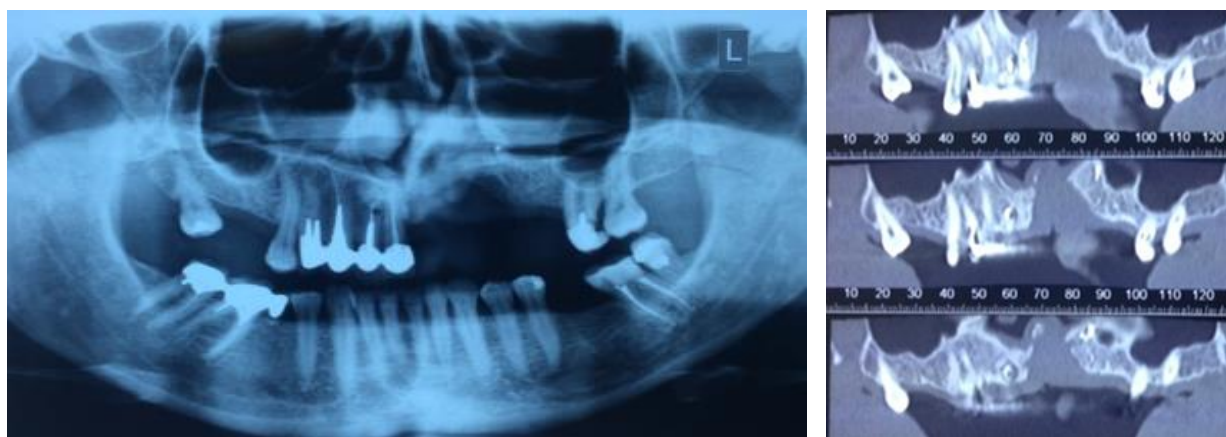
**А****Б**

Рисунок 33. Рентгенологическое исследование пациентки М. **А** – ОПТГ, область адентии верхней челюсти на уровне 2.1; 2.2; 2.3; 2.4; 2.5; 2.6; **Б** – МСКТ, реформат верхней челюсти – саггитальные срезы.

По данным проведённого обследования сформулирован диагноз:
– частичное отсутствие зубов в области верхней и нижней челюсти, состояние после неблагоприятного исхода аутокостной пластики альвеолярного отростка верхней челюсти слева, выраженная степень деформации верхней челюсти слева, включая рубцовую деформацию альвеолярной десны и слизистой оболочки, остаточный очаговый остеомиелит с нарушением целостности костной перегородки дна полости носа. Составлен план лечения.

1. Хирургический этап:

а. *ревизионный* – удаление патологического регенерата и свободнолежащих костных фрагментов.

б. *подготовительный, восстановительный* – разобщение полости носа и полости рта с использованием принципов направленной тканевой регенерации (НТР) / НКР и тем самым проведение реконструкции альвеолярного отростка верхней челюсти в варианте «первичной костной пластики».

в. *основной, восстановительный* – включает в себя дентальную имплантацию и реконструкцию альвеолярного отростка в области верхней челюсти слева оригинальной методикой «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного титанового каркаса».

2. II-ой хирургический этап имплантации.

3. Ортопедический этап.

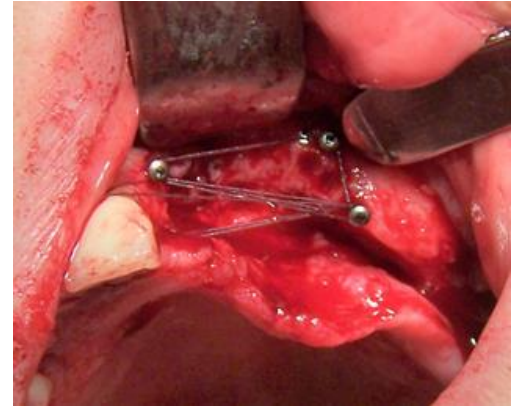
На момент обращения, объективно в области верхней челюсти: клинически отмечается рубцовая деформация слизистой десны, дефект зубного ряда с отсутствием 2.1; 2.2; 2.3; 2.4; 2.5; 2.6, деформация альвеолярного отростка с выраженной степенью снижения высоты и ширины в области дефекта (рис. 34 А). Проведен 1 хирургический этап: операция – ревизия верхней челюсти слева, удаление свободнолежащих костных фрагментов и патологического регенерата, разобщение дна полости носа и полости рта на уровне 2.1 - 2.3 – пластика альвеолярного отростка оригинальной методикой «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викрилового каркаса».

Ход операции: под местной анестезией и переоперационным медикаментозным сопровождением проведён хирургический разрез в области верхней челюсти слева на уровне 2.1; 2.2; 2.3; 2.4; 2.5, отслоены вестибулярный и оральный слизисто-надкостничные лоскуты, визуализирован гребень альвеолярного отростка с участком рубцово-изменённой мягкой ткани и свободнолежащими костными фрагментами на уровне 2.1 – 2.3. Выполнена ревизия на уровне 2.1 - 2.3 с удалением патологических тканей. Отмечается полная утрата альвеолярного костного объёма по высоте и ширине с нарушением целостности кортикального слоя в области дна полости носа. на уровне 2.1 - 2.3. Проведена декортикация костной ткани по границам дефекта. Установлены титановые микровинты Ø 1.2, длиной 6-8 мм Сформирован «ситуационный викриловый каркас» на уровне костного дефекта при помощи резорбируемой нити 5.0, что стало формообразующим компонентом реконструкции (рис. 34 Б). В область сформированного «ситуационного викрилового каркаса» установлен «пластический субстрат», как объёмообразующий компонент, состоящий из: β -трикальцийфосфатной керамики и плазмы обогащённой тромбоцитарным фактором роста (рис.34 В). Зона реконструкции изолирована барьерной резорбируемой мембраной из

ксеноколлагена, фиксирована титановыми микровинтами Ø 1.2, длиной 3-4 мм (рис. 34 Г). Слизисто-надкостничные лоскуты мобилизованы, уложены на место и фиксированы резорбируемой нитью 5.0, 6.0 (рис. 34 Д). Клиническая ситуация в области реконструкции после операции через 1.5 мес (рис. 34 Е).



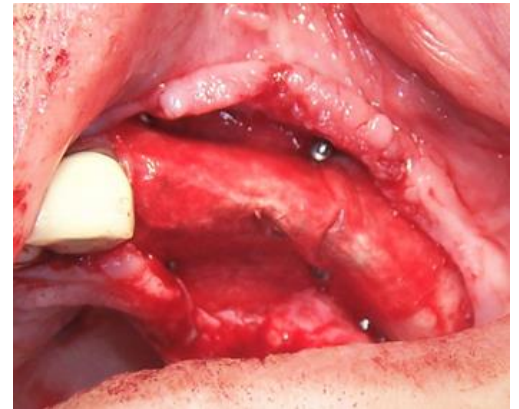
А



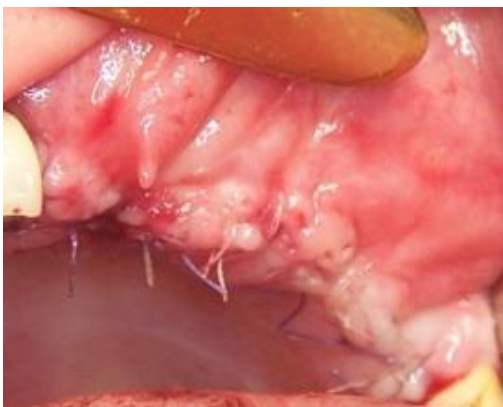
Б



В



Г



Д



Е

Рисунок 34. Этапы операции: ревизия переднего отдела верхней челюсти с разобщением дна полости носа и полости рта оригинальной методикой «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викрилового каркаса», состояние в области реконструкции через 1.5 мес,

пациентки М. **А** – исходная клиническая ситуация, область адентии верхней челюсти на уровне 2.1; 2.2; 2.3; 2.4; 2.5; 2.6; **Б** – сформирован «ситуационный викриловый каркас» на уровне 2.1-2.3 с помощью микровинтов Ø 1.2 и резорбируемой нити 5.0; **В** – в зону реконструкции установлен «пластический субстрат»; **Г** – зона реконструкции изолирована барьерной резорбируемой мембраной, фиксирована микровинтами Ø 1.2; **Д** – рана ушита; **Е** – послеоперационная область через 1.5 мес.

Контрольное ОПТГ после операции через 9 месяцев (рис. 35).



Рисунок 35. Контрольное ОПТГ пациентки М. Область верхней челюсти на уровне 2.1; 2.2; 2.3 после реконструкции, через 9 месяцев.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Послеоперационные осмотры проводились на 2, 4, 7, 9 сутки, частичное снятие швов на 11 сутки, полное снятие швов на 14 сутки. «Ситуационный викриловый каркас» в данном клиническом примере, сформирован по результатам условий хирургического ревизионного этапа операции, реконструкция проведена как восстановительный, подготовительный этап в варианте «первичной костной пластики». В восстановлении костной ткани в зоне дефекта на уровне 2.1-2.2 принята тактика этапного и последовательного подхода. Через 9 месяцев по результатам клинико-рентгенологического, лабораторного и инструментального обследования проведено уточнение диагноза и плана лечения.

Диагноз: частичное отсутствие зубов в области верхней и нижней челюсти, состояние после ревизии в области верхней челюсти слева и

реконструкцией, проведённой оригинальной методикой «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викрилового каркаса» на уровне 2.1 - 2.3, хронический периодонтит 3.1.8; 1.2-кистогранулёма; 1.1. Уточнён план лечения основного, восстановительного хирургического этапа. План лечения:

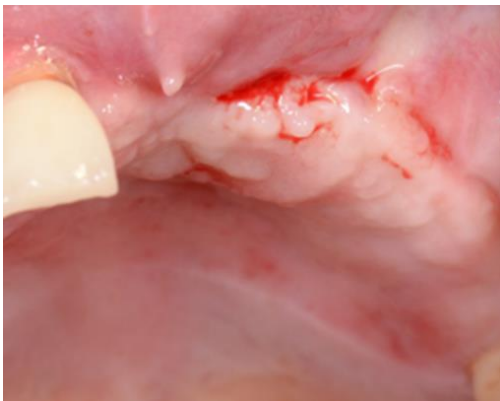
1. Удаление 3.1.8; 1.2; 1.1:

2. Операция дентальная имплантация в области верхней челюсти на уровне 1.1; 2.3; 2.4; 2.5; 2.6, операция реконструкция альвеолярного костного объёма на уровне 2.1 – 2.3 оригинальной методикой «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викрилового каркаса», открытый синус-лифтинг слева.

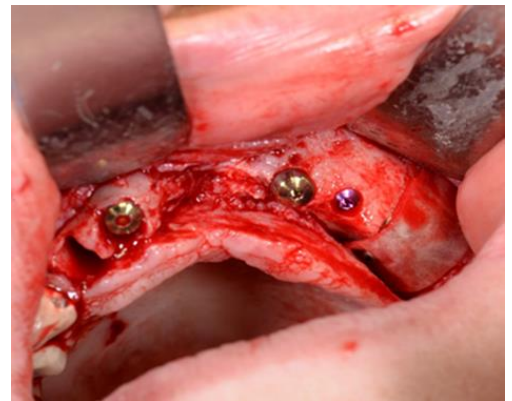
3. II-хирургический этап на уровне 1.1; 2.3; 2.4; 2.5; 2.6, операция дентальная имплантация на уровне 1.2 (через 8 мес).

Клиническая ситуация в полости рта в области верхней челюсти после проведения хирургического ревизионного этапа и «первичной костной пластики» (рис. 36 А). Ход операции: под местной анестезией и переоперационным медикаментозным сопровождением проведён хирургический разрез в области верхней челюсти на уровне 1.2; 1.1; 2.1; 2.2; 2.3; 2.4; 2.5; 2.6, отслоены вестибулярный и оральный слизисто-надкостничные лоскуты. На уровне 2.1 – 2.2 визуализирован костный регенерат с участком фиброза размером 1.0 x 0.5 x 0.5 см. Проведена ревизия области реконструкции с удалением фиброзной ткани. Определяется восстановление целостности кости верхней челюсти и разобщение дна полости носа и полости рта. Вертикальный дефект альвеолярного костного объёма на уровне 2.1 – 2.2 в пределах 6-7 мм. Удалены 3. 1.8; 1.2 и 1.1, кюретаж, гемостаз. При помощи хирургического шаблона сформированы костные ложе и установлены дентальные имплантаты на уровне 1.1 – Ø 4.3; 2.3 – Ø 4.3; 2.4 – Ø 3.5; 2.5 – Ø 4.3. На уровне 2.6 проведён открытый синус-лифтинг и установлен дентальный имплантат Ø 4.3 (рис. 36 Б). На уровне дефекта 2.1 - 2.3 сформирован «ситуационный викриловый каркас» при помощи опорно-

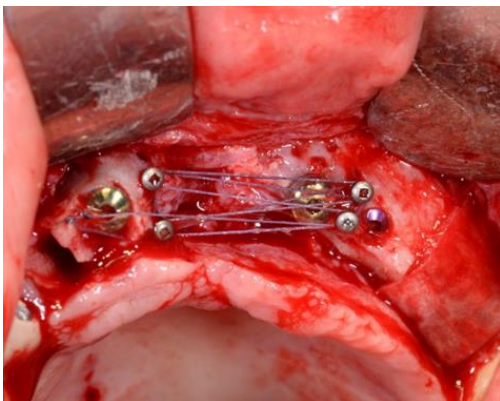
удерживающих титановых микровинтов и нити 5.0 (рис. 36 В). В области реконструкции использован «пластический субстрат»: депротенинизированный костный матрикс, β -трикальцийфосфатная керамика, аутокостная стружка, PRP (рис. 36 Г). Область реконструкции изолирована двумя барьерными резорбируемыми мембранами из ксеноколлагена, сшитыми резорбируемой нитью 6.0, фиксированы нитью 5.0 и микровинтами $\varnothing$ 1.2 (рис. 36 Д). Ушивания раны с использованием нити 5.0, 6.0 (рис. 36 Е).



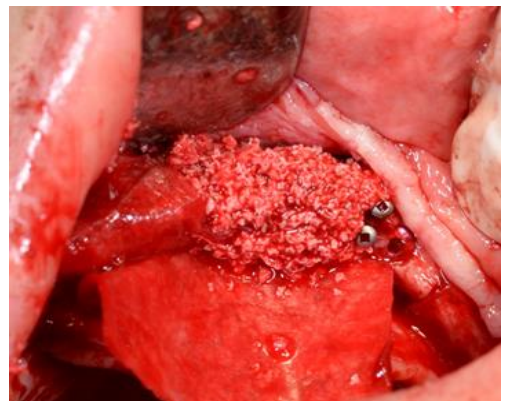
А



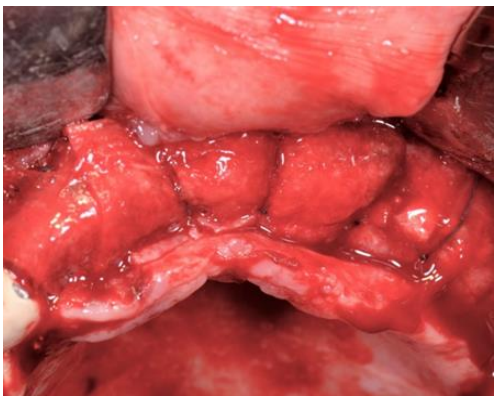
Б



В



Г



Д



Е

Рисунок 36. Этапы операции: дентальная имплантация на уровне 1.1; 2.3; 2.4; 2.5; 2.6, реконструкция альвеолярной костной ткани оригинальной методикой

«направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викрилового каркаса» на уровне 2.1-2.2, пациентки М. А – клиническая ситуация после «первичной костной пластики, область верхней челюсти на уровне 2.1; 2.2; 2.3, через 9 мес; Б – удалены з. 1.8; 1.2; 1.1, удалён фиброзный компонент на уровне 2.1-2.2 и установлены дентальные имплантаты на уровне 1.1; 2.3; 2.4; 2.5; 2.6; В – сформирован «ситуационный викриловый каркас» на уровне 2.1-2.3; Г – в область реконструкции установлен «пластический субстрат»; Д – установлены и фиксированы две сшитые резорбируемые мембраны; Е – рана ушита.

Контрольное ОПТГ после удаления з. 1.8; 1.2; 1.1, дентальной имплантации на уровне 1.1; 2.3; 2.4; 2.5; 2.6 и реконструкции альвеолярного костного объёма оригинальной методикой «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викрилового каркаса» на уровне 2.1-2.2, пациентки М. (рис. 37). Планирование и проведение объёма вышеперечисленных этапов основывалось на программируемой и последовательной реализации репаративно-регенераторного потенциала альвеолярной костной ткани в области верхней челюсти.



Рисунок 37. Контрольное ОПТГ. Область верхней челюсти на уровне 1.2 - 2.6 после дентальной имплантации и реконструкции, пациентки М.

На 10 сутки послеоперационного периода на уровне 1.2-1.1 расхождение швов, проведена хирургическая обработка зоны несостоятельности краёв раны с повторным наложением сближающих швов. Послеоперационные осмотры проводили на 2, 4, 7, 10 сутки, частичное снятие швов на 12 сутки, полное

снятие швов на 18 сутки. Через 8 месяцев проведён II-хирургический этап имплантации – установка формирователей десны на уровне 1.1; 2.3; 2.4; 2.5; 2.6 и операция дентальная имплантация на уровне 1.2.

Клиническая картина в области верхней челюсти после проведения операции дентальная имплантация на уровне 1.1; 2.3; 2.4; 2.5; 2.6 и реконструкции альвеолярной костной ткани оригинальной методикой «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викариозного каркаса», пациентки М (рис. 38 А).

Ход операции: под местной анестезией и переоперационным медикаментозным сопровождением проведён хирургический разрез в области верхней челюсти на уровне 1.2; 1.1; 2.1; 2.2; 2.3; 2.4; 2.5; 2.6, отслоены вестибулярный и оральный слизисто-надкостничные лоскуты.

На уровне 2.1 – 2.2 определяется сформированный, плотной консистенции регенерат с участками кровоизлияний. Удалены заглушки имплантатов и доступные титановые микровинты. Установлены формирователи десны на уровне 1.1; 2.1; 2.2; 2.3; 2.4; 2.5; 2.6.

Сформировано костное ложе на уровне 1.2 и установлен дентальный имплантат Ø 3.5. Вестибулярный и оральный слизисто-надкостничные лоскуты адаптированы, уложены на место и фиксированы резорбируемой нитью 5.0, рана ушита (рис. 38 Б).



А



Б

Рисунок 38. Клиническая ситуация в полости рта (через 8 мес), проведён II хирургический этап на уровне 1.1; 2.3; 2.4; 2.5; 2.6 и операции дентальная имплантация на уровне 1.2 – Ø 3.5, пациентки М. А – клиническая картина в

полости рта: область реконструкции и дентальной имплантации; **Б** – установлены: формирователи десны на уровне 1.1; 2.3; 2.4; 2.5; 2.6, дентальный имплантат 1.2 – Ø 3.5, рана ушита.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Послеоперационные осмотры проводили на 2, 4, 7, 9 сутки, полное снятие швов на 12 сутки.

Проведено рентгенологическое обследование.

Контрольная ортопантомограмма после II-хирургического этапа имплантации – установка формирователей десны на уровне 1.1; 2.3; 2.4; 2.5; 2.6 и операция дентальная имплантация на уровне 1.2, пациентки М. (рис. 39).

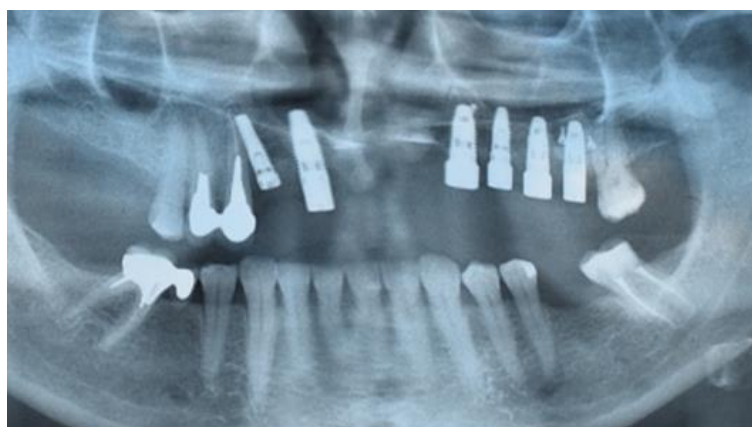


Рисунок 39. Ортопантомограмма после II-хирургического этапа и дентальной имплантации на уровне 1.2, пациентки М.

Через 1 месяц после установки формирователей десны проведён этап временного протезирования.

Выбором конструкции стал временный мостовидный протез из полиметилметакрилата с трансокклюзионной фиксацией. По итогу временная конструкция адаптирована и фиксирована в полости рта с опорой на дентальные имплантаты 1.1; 2.3; 2.4; 2.5; 2.6 (рис. 40 А, Б).

**А****Б**

Рисунок 40. Этап временного протезирования, пациентки М. Фрагмент протеза передних и боковых зубов слева верхней челюсти. Мостовидный протез из ПММА с трансокклюзионной фиксацией, пациентки М. А – Протез зубов верхней челюсти, вид спереди; Б – Протез зубов верхней челюсти, вид спереди и слева.

Период после фиксации временного протеза протекал без особенностей. Через 5 месяцев проведён II-хирургический этап имплантации – установка формирователя десны на уровне 1.2. Послеоперационный период протекал без особенностей. Через 1 месяц после установки формирователя десны с опорой на имплантат 1.2 проведён этап постоянного протезирования. На этапе постоянного протезирования изготовлены, адаптированы и фиксированы в полости рта металлокерамические мостовидные протезы с опорой на имплантаты 1.2; 1.1; 2.3; 2.4 и 2.5; 2.6 (рис. 41 А, Б).

**А****Б**

Рисунок 41. Этап постоянного протезирования, пациентки М. А – Постоянный протез зубов верхней челюсти. Б – Фронтальная группа зубов.

После проведённой функциональной нагрузки не наблюдалось биологических осложнений и разрушений ортопедических конструкций, что подтверждено отдалёнными послеоперационными результатами более 1 года.

Плановые послеоперационные осмотры проводили 1 раз в 6 месяцев. Результат реконструкции, дентальной имплантации и постоянного протезирования через 2.5 года, контрольное ОПТГ (рис. 42).

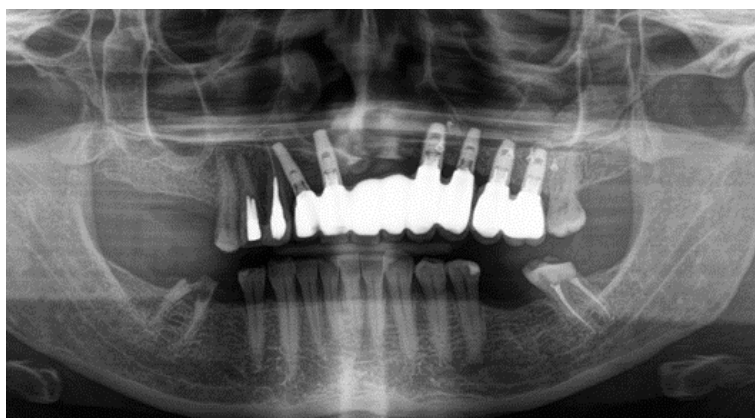


Рисунок 42. Ортопантомограмма, пациентки М (через 2.5 года).

Через 4 года после стоматологического имплантологического лечения проведено рентгенологическое обследование в рамках контроля состояния дентальных имплантатов и уточнения параметров альвеолярного отростка на уровне 2.1-2.2 после реконструкции костной ткани.

Отдалённые послеоперационные результаты глубиной 4 года. Представлен реформат КЛКТ после реконструкции альвеолярной костной ткани, дентальной имплантации и этапа постоянного протезирования с опорой на дентальные имплантаты (рис. 43).

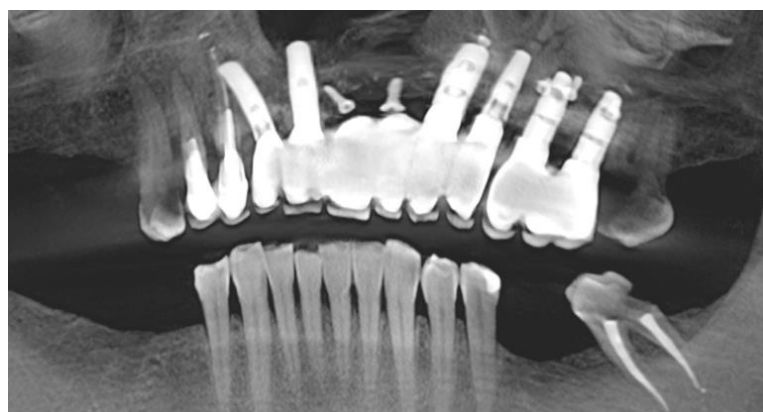


Рисунок 43. КЛКТ, реформат пациентки М (через 4 года).

Скриншоты КЛКТ с демонстрацией зоны реконструкции 2.1-2.2. На корональных срезах определяется рисунок гомогенной, плотной, костной структуры с характерными признаками восстановленного костного объёма: на уровне 2.1 (высота альвеолярного отростка – 9.22 мм; ширина – 6.36 мм); на уровне 2.2 (высота – 9.07 мм; ширина – 6.80 мм). Восстановление костного дефекта в достаточном объеме (размеры теней костной структуры мелкоочаговые с признаками плотных гранулированных включений, контуры четкие, резко очерченные, средняя интенсивность тени, как трансформация в сторону гомогенной кости). Наличие замыкательной кортикальной пластинки, как свидетельство завершённого остеогенеза (рис. 44 А, Б).

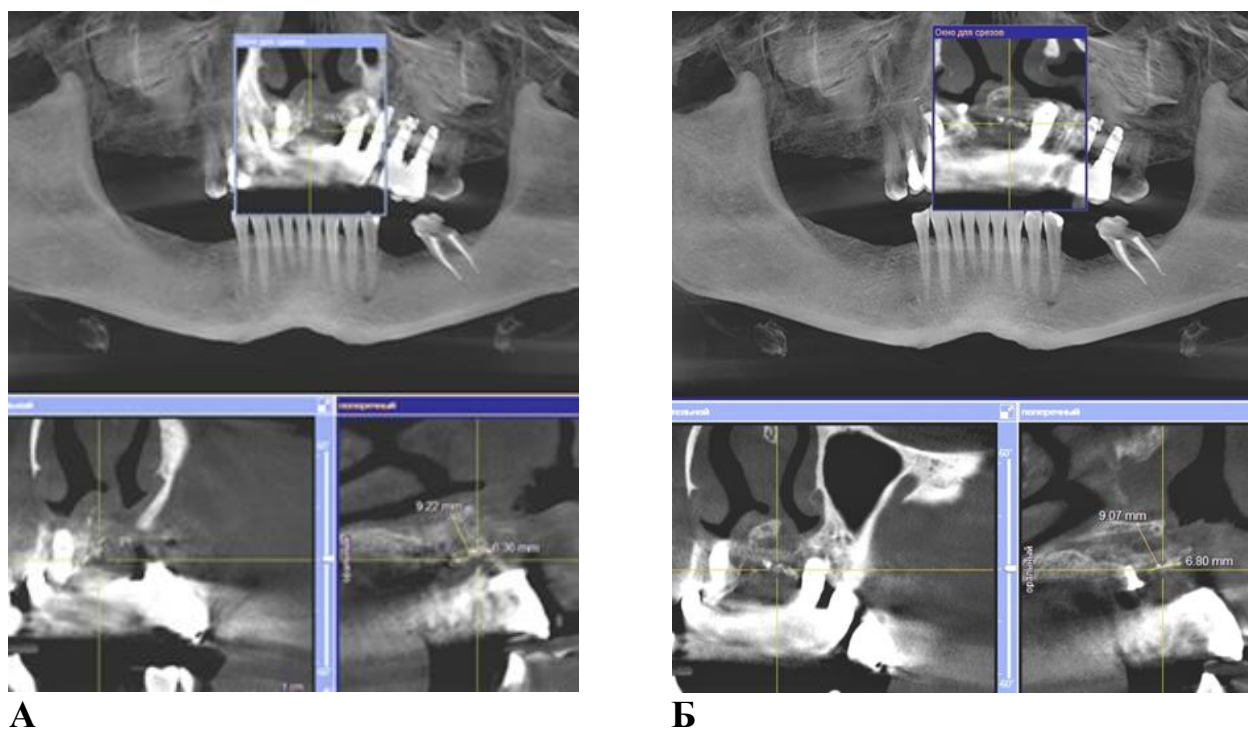


Рисунок 44. КЛКТ (скриншоты), пациентки М (через 4 года). А – Реформат, корональный срез на уровне 2.1 (нижний ряд справа). Б – Реформат, корональный срез на уровне 2.2 (нижний ряд справа).

В данном клиническом примере были компромиссные условия клинической эффективности. Исходные клинические условия: анамнезотягощен серией хирургических ревизионных и восстановительных операций с неблагоприятным исходом, нарушение целостности альвеолярной костной пластинки между дном полости носа и полостью рта на уровне 2.1-2.2,

рубцовая деформация десны. После проведения хирургического ревизионного этапа с удалением патологического регенерата и свободнолежащих костных фрагментов, по результатам заживления хирургической раны и срокам послеоперационного периода, проведён хирургический восстановительный этап реконструкции с использованием «ситуационного викариозного каркаса». Натяжение викариозной нити в зоне реконструкции позволило придать жёсткость конструкции, и тем самым стабилизировать «пластический субстрат». Формирование регенерата проходило по нормокинетическому варианту течения раневого процесса в условиях первичного заживления хирургической раны, что позволило провести разобщение полости носа и полости рта и устранить исходную рубцовую деформацию. Клинически, определён компонент подвижного слизистого и неподвижного десневого фенотипа с минимальными признаками рубцовых изменений. Рентгенологически идентифицирован восстановленный костный компонент с включением костного матрикса и участков менее плотных структур. Принято считать, что это компромиссный костный объём. Восстановление костного дефекта с допустимым снижением объема, структура неомогенная смешанного типа. Проведение основного хирургического восстановительного этапа, включало в себя удаление з. 1.8; 1.2; 1.1, открытый синус-лифтинг, дентальную имплантацию на уровне 1.1; 2.3; 2.4; 2.5; 2.6 и реконструкцию альвеолярного отростка верхней челюсти оригинальной методикой «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викариозного каркаса», отсроченно дентальную имплантацию на уровне 1.2. Это технически сложная хирургическая операция, так как в объёме одного вмешательства используется несколько методик, что характеризует длительный временной фактор. На уровне 2.1-2.2 в «пиковой» зоне визуализирован участок менее плотных структур в виде фиброзно-хрящевого матрикса, имеющий признаки псевдоорганотипичности (ретикулофиброзная ткань), под ним определён восстановленный костный компонент, состоящий из костного матрикса. Проведена ревизия с удалением фиброзно-хрящевого

компонента и одновременно реконструкция альвеолярного костного объёма на уровне 2.1-2.2, при этом использован принцип поэтапного контролируемого устранения выраженной деформации. Интраоперационно принято решение не использовать дентальные имплантаты в зоне формирования «ситуационного викрилового каркаса». Клинический эквивалент лечения – на уровне 1.2-1.1 расхождение швов, проведена хирургическая обработка зоны несостоятельности краёв раны с повторным наложением сближающих швов (частично-первичное заживление, частично-вторичное заживление), морфологический эквивалент – органотипичная ткань с признаками псевдоорганотипичности. Результативность лечения, клинические признаки осложнённого течения послеоперационного периода: выраженный хирургический стресс-ответ (как звено раневого процесса и одновременно патогенетический механизм его осложнённого течения), по результатам проведённого вмешательства заявленный хирургический стресс-ответ не был выражен; частичная несостоятельность швов (временной разрыв в переходе от механической к биологической прочности раны и потребность в наложении повторно сближающих швов); заживления мягкотканного и костного компонента вторичным натяжением (взаимное влияние компонентов раны, ввиду нарушения смены фаз раневого процесса, длительность заживления, как компромиссная вероятность благоприятного прогноза). Через 8 месяцев проведён II хирургический этап – установлены формирователи десны. На уровне 2.1-2.2 клинически выражен контур альвеолярного отростка верхней челюсти. Исход клинического примера 2 – благоприятный (основан на трансформации «пластического субстрата» в регенерат с неполной перестройкой в отношении органотипичных структурных детерминант). Клинический эквивалент определяется по следующим характеристикам: – компонент подвижного слизистого и неподвижного десневого фенотипа с минимальными признаками рубцовых изменений. Морфологический эквивалент определяется по следующим характеристикам: некератинизированный слизистый и кератинизированный десневой морфотип;

восстановленный костный компонент костного, фиброзно-костного с наличием фиброзно-хрящевого матрикса. Достигнут благоприятный исход с должным уровнем клинической и прогностической эффективности на фоне сниженного уровня статистического вероятностного прогноза. Планирование и проведение объёма вышеперечисленных этапов основывалось на программируемой и последовательной реализации репаративно-регенераторного потенциала альвеолярной костной ткани в области верхней челюсти.

В первом и втором клинических примерах общая результативность лечения позволила провести протезирование в соответствии с анатомической формой и размером каждого изготовленного зуба по отношению к своим зубам и окружающим мягким тканям. После проведённой нагрузки не наблюдалось биологических осложнений и может быть подтверждено ближайшими послеоперационными результатами от 1 мес. – до 1 года и отдалёнными результатами более 1 года.

Рентгенологически определяются положительные результаты восстановленного альвеолярного костного объёма по конечным точкам – признакам завершённости репаративного остеогенеза в виде непрерывности кортикального слоя с его качественными и количественными характеристиками. Во втором клиническом примере, по данным КЛКТ (через 4 года после реконструкции) сформированный альвеолярный костный объём является достаточным для проведения операции дентальная имплантация. Продемонстрированные данные являются доказательством благоприятного исхода хирургического и ортопедического этапов лечения.

В обсуждаемых клинических случаях «пластический субстрат» и «ситуационный викриловый каркас» стали факторами целенаправленного влияния на процессы биотрансформации в условиях реализации репаративно-регенерационного потенциала альвеолярной костной ткани челюстей. Значение «пластического субстрата» и «ситуационного викрилового каркаса» оценивалось и изучалось согласно критериям причинно-обусловленного

влияния на уровень клинической и прогностической эффективности проводимого стоматологического имплантологического лечения [46].

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Проблема восстановления и сохранения альвеолярного костного объёма челюстей занимает особое место в реконструктивной хирургии полости рта и имеет потенциал развития в рамках метода НКР. В настоящей работе определены роль и значение метода НКР в реконструктивной хирургии полости рта при дентальной имплантации. Актуализирована проблема пространственной и временной нестабильности комбинации костнопластических материалов ауто-, алло- и ксено- происхождения в комплексе с различного рода барьерными мембранами, используемыми при НКР, приводящая к компромиссному или неблагоприятному исходу лечения.

На основании идеи, которая базировалась на изучении известных прототипов и аналогов, определена возможность в пространственно-временной стабильности комбинации костнопластических материалов/компонентов «пластического субстрата», как объёмообразующего аспекта реконструкции, что было обеспечено за счёт «ситуационного викариозного каркаса», который является комплексом: викариозной нити и опорно-удерживающих титановых микровинтов, как формообразующий аспект реконструкции.

Исходя из вышеописанного разработана и апробирована оригинальная методика «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викариозного каркаса» из плетённой резорбируемой нити 5.0.

Для подтверждения клинической эффективности оригинальной методики проведён сравнительный анализ данных: пол и возраст пациентов (носят в исследовании информативный характер), исходные параметры альвеолярного костного объёма челюстей, показатели результатов лечения классической методикой НКР и оригинальной методикой НКР.

Проведённый сравнительный анализ реконструкции альвеолярного костного объёма челюстей двумя методиками НКР продемонстрировал преимущество оригинальной методики «направленной костной регенерации»

путём формирования «ситуационного викрилового каркаса» над классической методикой НКР. Это нашло отражение в результативности лечения за счёт повышения значения интегрированного показателя «восстановленный костный объём»: 4.600 мм в группе 2 по отношению к значению 3.195 мм в группе 1, при устранении бóльшей «деформации» преимущественно вертикальных дефектов, а именно 4,770 мм в группе 2 по отношению к показателю «деформация» 3.210 мм в группе 1. Средний показатель вертикального восстановления альвеолярного костного объёма челюстей в группе 2 выше на 1,4 мм, чем в группе 1. В группе 1 все установленные дентальные имплантаты остеоинтегрированы, в группе 2 наблюдалась несостоятельность одного имплантата в поздние сроки послеоперационного периода – до 30 сут.

Изучение ретроспективных данных результатов лечения 210 пациентов демонстрирует то, что классическая методика НКР с использованием резорбируемых мембран прогнозируема для восстановления начальной и средней степени деформации альвеолярной костной ткани челюстей в пределах 3-4 мм в вертикальных, горизонтальных и комбинированных дефектах. Однако при более выраженной степени деформации, когда редуцированный костный объём составляет от 5 мм преимущественно в вертикальных и комбинированных дефектах имеет слабопрогнозируемый или непредсказуемый результат с неблагоприятным исходом.

В рамках комплексного сравнительного анализа представленные данные оценивались ограниченным количеством показателей, в свою очередь анализ проведен между группами пациентов, специально отобранными для исследования по критериям. Рандомизированный выбор пациентов и многофакторный анализ позволят сделать предварительное заключение о независимости между клиническими данными, что может быть использовано в построении прогностической модели. Специфичность настоящего исследования обусловлена только двумя показателями, так как в условиях малой выборки избыточность показателей нивелирует их значимость. Далее

следует то, что при недостаточной специфичности исследования статистический анализ скорее всего будет демонстрировать ложноположительные результаты. Отсутствие оценки частоты ложноположительных результатов «FDR-false discovery rate» может привести к противоречиям, которые способны негативно повлиять на практику представления статистически значимых результатов.

Для предиктивного анализа и прогнозирования результатов реконструкции разработан и применён способ количественной оценки заживления хирургической раны после дентальной имплантации с использованием оригинальной методики НКР при нормокинетическом и патокинетическом вариантах течения раневого процесса.

Экспериментальным путём были выделены факторы, способные влиять на вариативность течения раневого процесса и одновременно служить специфическими параметрами количественной оценки заживления хирургической раны на примере биологических маркёров. Однако связи между явлениями нельзя зафиксировать однозначно, они проявляются только статистически.

С помощью количественных значений проведён корреляционно-регрессионный анализ. В процессе исследования была отклонена нулевая гипотеза, как предположение о том, что связи между изучаемыми событиями нет. Проведены тесты на распределение ошибок и на избыточные переменные. По результатам анализа, удалось выявить факторы, оказывающие влияние на нормокинетический, компромиссный и патокинетический варианты течения раневого процесса. Согласно полученным результатам, можно с утверждением сказать о том, что в развития осложнений после дентальной имплантации в условиях реконструктивного вмешательства самыми значимыми предикторами являются «исходная ситуация (сложность клинических условий) на примере вида дефекта альвеолярной костной ткани челюстей, а также «дополнительные материалы в ране», необходимость

использования каждого из которых, дополняется свойством биореакционности и фактором механической нагрузки.

При разработке способа количественной оценки заживления хирургической раны первоначально были выделены и исследованы ряд других критериев, которые, по нашему мнению, способны были влиять на вариативность течения раневого процесса. Предложены для анализа специфические факторы: «уровень гигиены», «возраст» и «пол» пациентов, характеристика дефектов зубного ряда, «костная деформация по высоте», «биотип десны», «исходные клинические особенности», «хирургические приёмы».

Указанные данные подвергли статистической обработке. Для этого проведён пилотный корреляционно-регрессионный анализ.

При проведении корреляционного анализа с использованием непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена были получены следующие взаимосвязи между зависимыми и независимыми переменными. Корреляционные связи наглядно показаны на графике (рис. 45).

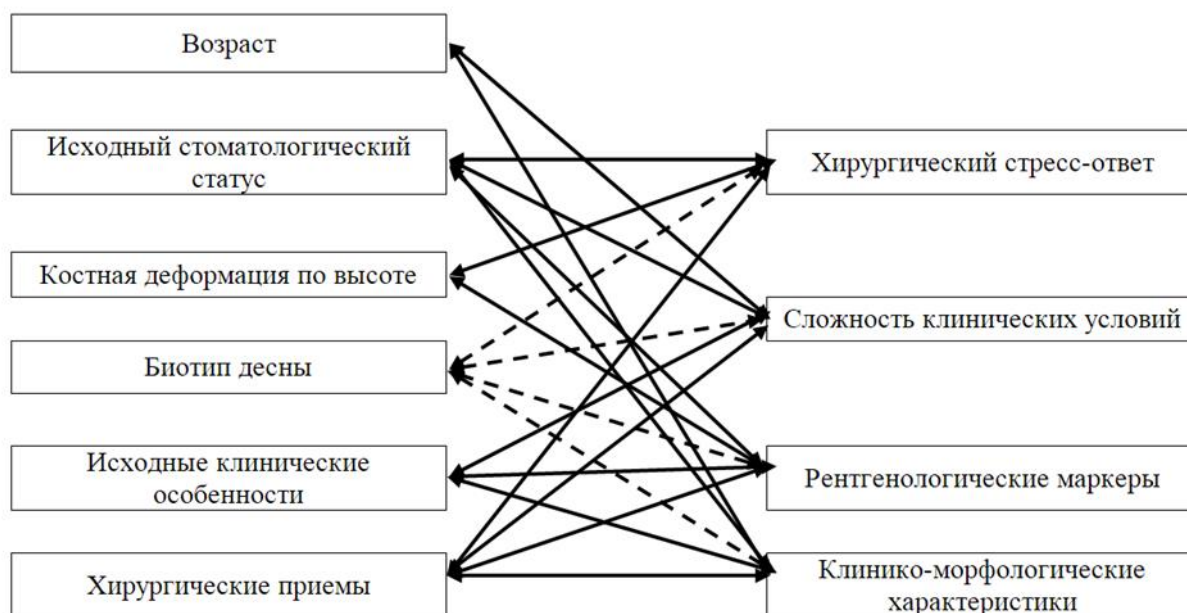


Рисунок 45. График корреляционных связей между независимыми и зависимыми переменными.

Полученные взаимосвязи при помощи корреляционно-регрессионного анализа были проверены на наличие влияния независимых факторов на зависимые переменные,

На возникновение «хирургического стресс-ответа» после реконструктивного вмешательства могут оказывать влияние такие независимые переменные, как «костная деформация по высоте», «исходный стоматологический статус» и «хирургические приёмы».

Выявленные взаимосвязи позволили предположить, какие из факторов могут оказывать влияние на успешность заживления и восстановление после реконструктивного вмешательства. С повышением «возраста» пациентов могут возникнуть трудности заживления и восстановления костного компонента хирургической раны, но связь умеренная. Низкий уровень гигиены либо наличие воспалительного процесса в полости рта с большей вероятностью приведут после реконструктивного вмешательства к развитию стресс-реакций в виде боли, отека, повышения температуры тела, общего недомогания, а также к трудностям заживления и восстановления костного компонента хирургической раны. Выраженная степень «костной деформации» по высоте после реконструктивного вмешательства с высокой долей вероятности может приводить к выраженному «хирургическому стресс-ответу» и более длительным срокам восстановления костного дефекта. С ростом показателей «биотипа десны» происходит снижение вероятности развития осложнений при заживлении хирургической раны и восстановлении костного дефекта, а также снижаются возможные проявления стресс-реакций. Наличие хронических очагов воспаления в полости рта способствует возникновению осложнений при заживлении хирургической раны и восстановлении костного дефекта. Использование в процессе реконструктивного вмешательства сложной хирургической техники сопровождается более выраженным «хирургическим стресс-ответом» и трудностями заживления хирургической раны с признаками неомогенного рисунка костной структуры на рентгенограмме.

Среди предикторов развития осложнений после реконструктивного вмешательства самыми значимыми являются «исходный стоматологический статус», «исходные хирургические особенности», «костная деформация по высоте», «хирургические приемы» и «биотип десны». Наиболее вероятными осложнениями после реконструктивного вмешательства при наличии неблагоприятных факторов являются «хирургический стресс-ответ», сложность заживления хирургической раны и восстановление костных структур. Факторы риска имеют прямую связь с вероятностью наступления определённого исхода.

Статистическая значимость связи между фактором и исходом, однако, не выявлена. В результате данного исследования мы подошли к пониманию об отсутствии значимости представленных связей между выбранными факторами.

Использование оригинальной методики «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного виллового каркаса» продемонстрировано в данной работе клиническими примерами, различными по исходным условиям, проводимой хирургической технике и объёму хирургического вмешательства.

В клиническом примере 1 заживление мягкотканного и костного компонентов раны протекало первичным натяжением с образованием органотипичной костной ткани.

В клиническом примере 2 заживление мягкотканного и костного компонентов раны протекало не только первичным, но частично вторичным натяжением с образованием органотипичной костной ткани с признаками псевдоорганотипичности.

Параметры восстановления альвеолярного костного объёма в области дефекта костной ткани представлены на контрольных КЛКТ. Характерные признаки завершённости репаративного остеогенеза при этом, непрерывность кортикального слоя, как «конечные точки» при формировании костной ткани.

Влияние специфических качественных факторов на исходы реконструкции может быть выражено дефинитивными признаками, характеризующими морфологический эквивалент каждого из них, которые свидетельствуют о трансформации «пластического субстрата» в направлении:

- при исходе лечения клинического примера 1, образования костного, костно-фиброзного матрикса и костного матрикса с фиброзным компонентом;
- при исходе лечения клинического примера 2, влияние компромиссных условий стало результатом образования костного, костно-фиброзного и фиброзно-хрящевого матрикса с дальнейшей, связанной с функциональной нагрузкой, но не определённой по времени трансформацией последнего (фиброзно-хрящевого) в фиброзно-костный матрикс.

В условиях средне- выраженной и выраженной степени деформации альвеолярной костной ткани челюстей, вертикального и/или комбинированного вида дефекта альвеолярного костного объёма, необходимы дополнительные решения для оптимизации стабильности «пластического субстрата», которые решены с помощью формирования «ситуационного вискрилового каркаса».

При условии выраженной степени деформации альвеолярной костной ткани челюстей прогнозируемый благоприятный исход реконструкции возможен при последовательной реализации репаративно-регенераторного потенциала альвеолярной костной ткани.

Клиническая эффективность предлагаемой методики доказана с помощью: сравнительного анализа результатов реконструкции альвеолярного костного объёма челюстей двумя методиками НКР, применением способа количественной оценки заживления хирургической раны при дентальной имплантации в условиях реконструкции оригинальной методикой «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного вискрилового каркаса», а также методологией, основанной на теоретических методах исследования, для этого были использованы гипотетический метод,

аксиоматический метод, методы восхождения от абстрактного к конкретному и абстрагирования.

Основой гипотетического метода явилась теория клеточно-дифферонной организации, согласно которой репаративная регенерация тканей проходит через стадию «провизорного морфологического субстрата». Эвристический потенциал этой теории позволил нам сформулировать концепцию управляемого заместительного гистоморфогенеза в реконструктивной хирургии полости рта при дентальной имплантации, в рамках которой введено понятие стадии «пластического субстрата». Такого рода стадирование: «комбинация костнопластических материалов», «пластический субстрат» с его органоспецифичной трансформацией в «костный регенерат», а затем окончательной перестройкой и формированием анатомо-физиологических компонентов необходимо для углубленного понимания сущности проводимых в области челюстных костей реконструктивных хирургических мероприятий.

Представление об интегральных характеристиках клинической эффективности общего и частного порядка стало основой аксиоматического метода. Наиболее общей интегральной характеристикой клинической эффективности является благоприятное течение раневого процесса, в основании которого находится феномен заживления первичным натяжением. Предпосылками к такому заживлению стали адекватный хирургический доступ, щадящие хирургические приемы, малотравматичная хирургическая техника, стабильность зоны реконструкции, мобилизация и пассивное сведение краев раны, дифференцированный подход к закрытию раны (наложение швов при обязательном использовании нитей различного диаметра: 5.0 и 6.0 — для соединения и сближения краев раны; 7.0 — для сопоставления краев раны). Частными характеристиками заживления первичным натяжением являются низкий уровень хирургического стресс-ответа, устранение проблемы 3 – 4-го дня, т.е. обеспечение плавного перехода механической прочности раны к биологической за счет состоятельности швов,

реактивный воспалительный ответ на хирургическую травму в асептических рамках, взаимообусловленность заживления мягкотканного и костного компонентов глубокой хирургической раны при синфазности, но гетеросинхронности этого процесса, согласованность и этапность всего проводимого лечения.

Метод восхождения от абстрактного к конкретному с положенным в его основу наблюдательным экспериментом, предполагающим рациональный отбор фактов; их сопоставление и систематический анализ нашли отражение в гистогенетическом обосновании, которое выводится из принципов тканевой детерминации, интеграции и координации действий различных компонентов системы воспалительного и репаративного дифферонов.

Метод абстрагирования позволяет исключить менее значимое, второстепенное и сконцентрироваться на существенном. Хирургическое вмешательство в рамках метода НКР характеризуется сложными условиями для заживления, однако описанный подход не связан с усилением «хирургического стресс-ответа» за счет пространственной и временной стабильности «пластического субстрата», несмотря на его исходную высокую биореакционную способность. Данные положения постулируются в качестве нормокинеза раневого процесса при реконструкции альвеолярного костного объема нижней челюсти и дентальной имплантации с помощью оригинальной методики «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викрилового каркаса».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предпосылками для совершенствования метода НКР стали более высокая степень теоретического обоснования с расширенным объяснительным потенциалом, а также предложенный усовершенствованный и клинически апробированный способ реконструкции. Развитие методологических оснований реконструктивной хирургии полости рта и дентальной имплантологии представлено в виде концепции управляемого заместительного морфогенеза, где нашли отражение следующие теоретические положения: раневой процесс в области глубокой хирургической раны с особыми условиями синфазного, но гетеросинхронного заживления ее мягкотканного и костного компонентов, клеточно-дифференная организация тканей с выделением наиболее активных клеток и главного дифферона в зависимости от стадии репаративной регенерации. Согласно теории клеточно-дифференной тканевой организации, важное значение имеет стадия «провизорного морфологического субстрата», являющегося функциональным императивом активации механизмов компенсаторной (заместительной) организации тканевых структур. При реконструкции альвеолярного костного объема челюстей аналогией такого рода субстрата является «пластический субстрат», включающий комбинацию костно-пластических материалов, биотрансформация которых носит строго выраженный фазный характер: начало – от хирургически обусловленного резорбционного стимула до реактивного воспаления; развитие – от «пластического субстрата» к регенерату до его морфофункциональной перестройки в соответствии с микро- и макроокружением; завершение – окончание тканеспецифичных преобразований, т.е. собственно итог репаративной регенерации. При этом «пластический субстрат» отличается от «провизорного морфологического субстрата» своей значительной биореакционной способностью за счет деградации, эрозии, деструкции и замещения. Концепт стадии «пластического субстрата» обладает значительным эвристическим потенциалом и прикладными возможностями.

Данный концепт объясняет сложные условия заживления, исходя из свойств биореакционности в части повышения уровня «хирургического стресс-ответа», т.е. способности детерминировать характер реактивного воспаления. Последнее влияет на вектор тканеспецифических преобразований либо в сторону органотипичных – при асептическом характере реактивного воспаления, либо псевдоорганотипичных структур – при септическом его варианте.

Методика формирования ситуационного викрилового каркаса обеспечивает пространственную и временную стабильность компонентов «пластического субстрата» на все время его трансформации в регенерат и затем в структурные детерминанты костного органа. Оптимизация стабильного состояния всех компонентов «пластического субстрата», создает условия для нормального течения раневого процесса и благоприятного завершения послеоперационного периода, имеющего принципиальное значение для долговременного полноценного функционирования имплантируемых конструкций.

Показания к применению предложенной оригинальной методики «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викрилового каркаса» в комбинированных дефектах при выраженной степени деформации альвеолярной кости могут быть обоснованно расширены до сложных клинических ситуаций с необходимостью восстановления вертикальных параметров костного объёма до 5-8 мм. Тогда как прямые показания к применению классической методики НКР не превышают восстановления аналогичных параметров до уровня 3-4 мм. Тем самым, предложенная оригинальная методика «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викрилового каркаса» повышает эффективность восстановления альвеолярного костного объёма.

При проведении диссертационного исследования сформулированы и представлены концептуальные, методологические и методические аспекты реконструкции альвеолярного костного объёма челюстей, пути дальнейшего

совершенствования методик НКР с развитием терминологического аппарата. Комбинацию костнопластических материалов при НКР было решено назвать «пластический субстрат» – ПС, который представляет собой объемообразующий аспект реконструкции. Ситуационно адаптированную каркасную структуру в виде комплекса опорно-удерживающих микровинтов и викриловой нити решено назвать «ситуационный викриловый каркас» – СВК при НКР, который представляет собой формообразующий аспект реконструкции.

Повышение эффективности метода НКР основано на использовании в клинической практике методики формирования «ситуационного викрилового каркаса» для программируемой стабильности области реконструкции.

Таким образом, путем развития методологической базы, нового уровня теоретического обоснования и разработки методического сопровождения созданы условия для повышения клинической эффективности метода НКР.

Разработанная методика формирования «ситуационного викрилового каркаса» расширяет показания в реконструкции альвеолярного костного объема и дентальной имплантации, повышает результативность стоматологического лечения пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Определено, что «ситуационный викриловый каркас» обеспечивает стабильность компонентов «пластического субстрата» на все время его трансформации в регенерат: в ранние от 1-7 сут, средние от 7-14 сут. и поздние до 14-30 сут. сроки послеоперационного периода. Сроки восстановления альвеолярного костного объёма зависят от степени деформации альвеолярного отростка/части челюстей и количества дополнительных материалов в ране, что в среднем соответствует 6-9 мес для верхней челюсти и 4-6 мес для нижней челюсти.

2. Показанием для использования оригинальной методики направленной костной регенерации при дентальной имплантации являются горизонтальные, вертикальные и комбинированные дефекты альвеолярного костного объёма челюстей, с необходимостью их восстановления до 6 мм, в условиях достаточного для стабильности дентальных имплантатов костного объёма. Собственно использование оригинальной методики направленной костной регенерации может быть выполнено при восстановлении уровня костной ткани до 8 мм в вертикальных и комбинированных дефектах. Противопоказанием будут являться параметры вертикального снижения уровня костной ткани свыше 8 мм.

3. Изучена клиническая эффективность оригинальной методики направленной костной регенерации, так в группе «сравнения» показатель «исходная деформация» $3,210 \pm 0,9492$ мм, в группе «исследуемой» – $4,770 \pm 1,1676$ мм, т. е. более выражена вертикальная деформация на $1,560 \pm 2,184$ мм, что соответствует 32,8%. Показатель «восстановленный костный объём» после реконструкции по вертикали в группе «сравнения» на уровне $3,195 \pm 0,9583$ мм, в группе «исследуемой» на уровне $4,600 \pm 1,6345$ мм, т. е. эффективность восстановления костного объёма выше на $1,405 \pm 0,6762$ мм в группе с использованием оригинальной методики направленной костной регенерации, что соответствует 30%.

4. Разработан и предложен способ количественной оценки заживления хирургической раны после реконструкции оригинальной методикой направленной костной регенерации, который позволил определить факторы, влияющие на варианты течения раневого процесса. Увеличение объёмного количества дополнительных материалов в ране с большой долей вероятности приведёт к развитию избыточного «хирургического стресс-ответа», что повлечёт за собой смещение течения раневого процесса в сторону его патокинетического варианта, $R^2 = 0.875056$. Чем более выражена степень деформации альвеолярной костной ткани челюстей, тем выше риск формирования псевдоорганотипичной и псевдотканеспецифичной направленности трансформации регенерата в части своих костного и мягкотканного компонентов после реконструктивного вмешательства, $R^2 = 0.693785$.

5. Разработана, апробирована и внедрена в клиническую практику оригинальная методика направленной костной регенерации путём формирования «ситуационного викрилового каркаса». Наличие каркаса в ране демонстрирует стабильное состояние в зоне реконструкции, состоятельность швов, заживление раны первичным натяжением, восстановление десневого фенотипа с минимальными признаками рубцовых изменений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для применения оригинальной методики «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викрилового каркаса», врачу стоматологу-хирургу необходимо обладать опытом и манипуляционными навыками работы с нитью и микровинтами.

2. Предложенная оригинальная методика «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викрилового каркаса» может быть рекомендована для устранения дефектов различной степени деформации альвеолярной костного объёма челюстей от 4 до 8 мм.

3. Для оптимальных условий стабильности всех компонентов «пластического субстрата» необходимо создать максимально возможное натяжение викриловой нити между опорно-удерживающими микровинтами.

4. В комбинации «пластического субстрата» используется депротеинизированный костный матрикс и β -трикальцийфосфатная керамика в соотношении 60% / 40%, а также аутокостный компонент с учётом интраоперационной гиперкоррекции.

5. Закрывание раны следует проводить без натяжения краев, придерживаясь принципов атравматичной мобилизации слизисто-надкостничных лоскутов, сближения, точности сопоставления и применения дифференцированного подхода к наложению швов (размер нити 5.0; 6.0).

6. При выраженной степени деформации и/или полной резорбции альвеолярного костного объёма проведение реконструкции оригинальной методикой «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного викрилового каркаса» должно основываться на поэтапной и последовательной реализации репаративно-регенераторного потенциала альвеолярной костной ткани челюстей (в объёме 2-3 хирургических операций).

7. Использовать предложенный способ количественной оценки заживления хирургической раны при реконструкции оригинальной методикой «направленной костной регенерации» путём формирования «ситуационного

векрилового каркаса» для предиктивного анализа и прогнозирования результатов лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БоТП – богатая тромбоцитами плазма.

ВНЧС – височно-нижнечелюстной сустав.

В/Ч – верхняя челюсть.

ГКС – глюкокортикостероиды.

ИФА – иммуноферментный анализ.

КЛКТ – конусно-лучевая компьютерная томография.

КТ – компьютерная томография.

МНК – метод наименьших квадратов.

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография.

НКР – направленная костная регенерация.

НТР – направленная тканевая регенерация

Н/Ч – нижняя челюсть.

ОПТГ – ортопантограмма.

ПДЛЛА (PDLLA) – аморфная поли- D и L - молочная кислота.

ПС – пластический субстрат.

РМ – резорбируемая мембрана.

ПТФЭ (PTFE) – политетрафторэтилен.

СВК – ситуационный викриловый каркас.

β-ТСР - β-трикальцийфосфатная керамика.

ВМР – костные морфогенетические белки.

CAD (computer-aided design) – автоматизированное проектирование.

DLP – цифровая светодиодная проекция.

IL – интерлейкины.

FDR (false discovery rate) – частота ложноположительных результатов.

FGF – фактора роста фибробластов.

GDF2 – фактор роста и дифференцировки.

НА (hydroxyapatite) – гидроксиапатит.

IQR – межквартильный диапазон.

MPR – мультипланарное реформатированное изображение.

Noggin – секретируемый полипептид, кодируемый геном NOG.

PGA – полигликолевая кислота.

PCL – поли- ϵ -капролактон.

PMMA – полиметилметакрилат.

PMN (Polymorphonuclear Leukocytes) – полиморфно-ядерные лейкоциты.

PRP (Platelet Rich Plasma) – богатая тромбоцитами плазма.

PRF (Platelet Rich Fibrin) – обогащённая фибрином тромбоцитарная масса.

Saos-2 – клеточная линия остеосаркомы человека.

SLA – стереолитография.

TGF- β – трансформирующий фактор роста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абаев, Ю.К. Современные особенности хирургической инфекции // Ю.К. Абаев // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2005. – Т. 164. № 3. – С. 107-111.
2. Аксенов, К.А. Особенности заживления хирургических ран в полости рта / К.А. Аксёнов, М.В. Ломакин // Российская стоматология. – 2008. – Т. 1. – С. 69 -72.
3. Алексеева, Н.Т. Роль клеток фибробластического дифферона в процессе заживления ран / Н.Т. Алексеева, А.А. Глухов, А.П. Остроушко // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Т. 5. – № 3. – С. 601-608.
4. Аракелян, А.Г. Современные шовные материалы или как врачу оперирующей специальности сделать оптимальный выбор шовного материала / А.Г. Аракелян, С.А. Пак, С.А. Тетера. – Харьков. 2004. С. 16.
5. Аржанцев, А.П. Диагностические возможности компьютерной ортопантомографии. Учебно-методические рекомендации // А.П. Аржанцев. – М.: “Перемена” 2006.
6. Арсенина, О.И. Совершенствование диагностики состояния тканей пародонта у пациентов с различным биотипом десны / О.И. Арсенина, А.И. Грудянов, А.Г. Надточий, Н.В. Попова, А.С. Карпанова // Российский стоматологический журнал. – 2019. – Т. 23. – № 3-4. – С. 153-157.
7. Бабина, К. С. Сравнительный анализ индексов гигиены полости рта / К.С. Бабина // Сборник научных трудов SWORLD. – 2012. – Т. 43. – № 4. – С. 15.
8. Базилян, Э. А. Стоматологическая имплантология / Э.А. Базилян, А.Ф. Бизяев, М.В. Ломакин и др.; под ред. д.м.н., проф. С.Ю. Иванова. – Москва: Гэотар-Мед, 2004. – 295 с.
9. Бармин, В.В. Морфологические аспекты репаративного остеогенеза при переломах нижней челюсти на фоне хронического эндотоксикоза: 14.00.21 «Стоматология», 14.00.15 «Патологическая анатомия»: диссертация на

соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Бармин Валерий Витальевич; Волгоградский государственный медицинский университет. - Волгоград. – 2008. - 106 с.

10. Бедроссян, Э. Винирная костная пластика: методика устранения дефицита альвеолярной кости перед имплантацией. Клиническое исследование / Э. Бедроссян, А. Тоуфилис, А. Алиджанян // *Perio IQ*. – 2006. - №6. – С. 33-40.

11. Бениашвили, Р.М. Десневая и костная пластика в дентальной имплантологии / Р.М. Бениашвили, А.А. Кулаков, А.Н. Гурин, Л.А. Григорьянц, В.С. Комлев, В.А. Семкин. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 240 с.

12. Биомедицина XXI века: достижения и перспективные направления развития: сборник научных трудов [Биомедицинской секции РАЕН / под ред. акад. РАН, РАЕН Ю.А. Рахманина]. - Москва: издание Российской академии естественных наук, 2016. - 381 с.

13. Брандтнер, К. Новая методика сэндвич-пластики с фиксацией костного трансплантата остеотомированными фрагментами / Ф. Боруманди, К. Кренкель, А. Гаггль // *Perio IQ*. – 2016. – №27. – С. 228-237.

14. Вишневский, А.А. Титановые имплантаты в вертебрологии: перспективные направления / А.А. Вишневский, В.В. Казбанов, М.С. Баталов // *Хирургия позвоночника*. – 2015. – Т. 12. – № 4. – С. 49–55.

15. Воспаление: руководство для врачей / Д.С. Саркисов и др.; под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. - Москва: Медицина. - 1995. – 639 с.

16. Гордина, Г.С. Методика обработки данных мультиспиральной компьютерной томографии у пациентов с аномалиями зубочелюстной системы / Г.С. Гордина, Н.С. Серова, А.Ю. Дробышев, А.В. Глушко, Е.В. Фоминых // *Russian electronic journal of radiology*. – 2014. – Т. 4. – №2. – С. 53-62.

Режим доступа:
<http://www.rejr.ru/volume/14/gordina.pdf?ysclid=lpal2uo8wq91225544> (дата обращения: 03.11.2024).

17. Григорьев, С.С. Морфология корневых каналов. Эндодонтический доступ. Методические рекомендации / С.С. Григорьев, Д.В. Сорокоумова, Н.Д. Чернышева, А.А. Чагай, А.А. Епишова. – Екатеринбург: Издательский Дом «ТИРАЖ», 2019. - 56 с.
18. Грудянов, А.И. Заболевания пародонта / А.И. Грудянов. – Москва: Издательство «Медицинское информационное агентство», 2009. - 336 с.
19. Давыдовский, И.В. Общая патология человека / И.В. Давыдовский. - 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: «Медицина», 1969. - 612 с.
20. Данилов, Р.К. Экспериментально-гистологический анализ гистогенеза и регенерации тканей [некоторые итоги XX века и перспективы дальнейших исследований] / Р.К. Данилов, Т.Г. Боровая, Н.Д. Ключков // Морфология. – 2000. – № 4. – С. 7–16.
21. Данилов, Р.К. Раневой процесс: гистогенетические основы / Р.К. Данилов. Военно-мед. акад. им. С. М. Кирова. – Санкт-Петербург: ВМедА им. С. М. Кирова, 2008. – 379 с.,
22. Зицманн, Н. Стоматологическая реабилитация с помощью дентальных имплантатов: клиническое руководство / Н. Зицманн, П. Шерер; пер. с англ. А Островский. – Москва: Азбука, 2005. – Т. 3. – 133 с.
23. Иванов, С.Ю. Использование мембранной техники для направленной регенерации костной ткани при хирургических стоматологических вмешательствах / С.Ю. Иванов, Ю.В. Гажва, А.А. Мураев, А.П. Бонарцев // Современные проблемы науки и образования. - 2012. - № 3. - Режим доступа: <https://s.science-education.ru/pdf/2012/3/335.pdf> [дата обращения: 03.11.2024].
24. Иванов, С.Ю. Реконструктивная хирургия альвеолярной кости / С.Ю. Иванов, А.А. Мураев, Н.Ф. Ямуркова. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 356 с.
25. Имплантология и реконструктивная хирургия полости рта: сборник методических указаний для обучающихся к внеаудиторной [самостоятельной] работе по специальности 31.05.03 Стоматология [очная форма обучения] / сост. Т.Л. Маругина. – Красноярск: тип. КрасГМУ, 2022.

26. ИНВИТРО диагностика : лабораторная диагностика : [справочник] / Н. Н. Абрашкина [и др.] ; под ред. Е. А. Кондрашевой, А. Ю. Островского, В. В. Юрасова. - Изд. 2-е, испр, и доп. – Москва: Медиздат, 2007. – 543 с.

27. Исмагилов, И.И. Многофакторная регрессия в среде Gretl: учебно-методическое пособие для студентов, обучающихся по направлению 38.04.01 «Экономика» / И.И. Исмагилов, Е.И. Кадочникова – Казань: Казан. ун-т, 2016. – 62 с.

28. Калмин, О.В Морфологический анализ эффективности применения резорбируемой мембраны «Bio-Gide» / О.В. Калмин, Д.В. Никишин, Ю.М. Володина // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. - 2014. - Т. 31. - № 3. - С. 5-18.

29. Клишов, А.А. Гистогенез и регенерация тканей / А.А. Клишов. – Ленинград: Медицина: Ленингр. отделение, 1984. - 232 с

30. Козлова, И.В. Биомаркеры воспалительных заболеваний кишечника. / И.В. Козлова, М.М. Кудишина, А.Л. Пахомова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2018. - Т. 157. - № 9. - С. 4-9.

31. Котельников, Г.П. Остеопороз / Г.П. Котельников, С.В. Булгакова. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 504 с.,

32. Кузнецов, Н.А. Операционный риск: принятие решений / Н. А. Кузнецов. - Москва: Литтерра, 2015. - 98 с

33. Кузнецов, Н.А. Операционный риск: междисциплинарный подход к проблеме / Н.А. Кузнецов // Врач. - 2018. - Т. 29. - № 8. - С. 40-43

34. Кулаков, А.А. Хирургические аспекты реабилитации больных с дефектами зубных рядов при использовании различных систем зубных имплантатов: 14.00.21 «Стоматология»: автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук / Кулаков Анатолий Алексеевич; ЦНИИ стоматологии. - Москва, 1997. - 27 с.

35. Кулаков, А.А. Зубная имплантация: основные принципы, современные достижения / А.А. Кулаков, Ф.Ф. Лосев, Р.Ш. Гветадзе. - Москва: Медицинское информационное агентство (МИА), 2006. - 150 с

36. Кури, Ф. Регенеративные методы в имплантологии / Ф. Кури [и др.]; пер. Б. Яблоновский. - Москва: Азбука, 2013. - 514 с.
37. Курзаева, Л.В. Регрессионный анализ в электронных таблицах / Л.В. Курзаева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2016. - № 12. - Ч. 7. - С. 1234-1238.
38. Лихтерман, Л.Б. Периодизация клинического течения черепно-мозговой травмы / Л.Б. Лихтерман, С.Ю. Касумова, Н.Е. Полищук // Медицинская газета. – 2015. - № 21. - С. 10-11.
39. Лежнёв, Д.А. Возможности мультиспиральной компьютерной томографии для решения задач стоматологии и челюстно-лицевой хирургии / Д.А. Лежнёв // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 25. - № 3. Выпуск 2. - С. 60-62.
40. Ломакин, М.В. Новая система стоматологических остеointегрируемых имплантатов [разработка и лабораторно-экспериментальное обоснование; клиническое внедрение]: 14.00.21 «Стоматология»: диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук / Ломакин Михаил Васильевич; Московский государственный медико-стоматологический университет. - Москва. - 2001. - 211 с.
41. Ломакин, М.В. Визуальная оценка данных экспериментального исследования заживления хирургических ран в полости рта / М.В. Ломакин, К.А. // Российская стоматология. - 2010. – Т. 3. - №3. - С. 7-11.
42. Ломакин, М.В. Этапы восстановления костного и мягкотканного объема верхней челюсти при дентальной имплантации [методологические и методические аспекты] / М.В. Ломакин, А.А. Кузюкова, И.И. Солощанский // Стоматология. – 2013. - № 3. – С. 65-68.
43. Ломакин, М.В. Предпосылки для совершенствования метода направленной костной регенерации / М.В. Ломакин, И.И. Солощанский, Т.А. Зимнухова, А.А. Похабов // Стоматология. – 2018. - №6. - С. 72-77.

44. Ломакин, М.В. Методика формирования викрилового каркаса при направленной костной регенерации и дентальной имплантации / М.В. Ломакин, И.И. Солощанский, А.А. Похабов, Х.У. Бисултанов // Стоматология. – 2019. – Т. 98. - № 6. – С. 51-57.

45. Ломакин, М.В. Способ количественной оценки заживления хирургической раны [на примере лунки удаленного зуба]. Часть I / М.В. Ломакин, И.И. Солощанский, А.А. Похабов, Х.У. Бисултанов // Пародонтология. – 2020. – Т. 25 - № 4. – С. 349-356.

46. Ломакин, М.В. Способ количественной оценки заживления хирургической раны [на примере дентальной имплантации с использованием модифицированной методики направленной костной регенерации]. Часть II / М.В. Ломакин, И.И. Солощанский, А.А. Похабов, Х.У. Бисултанов, А.В. Лабутова, Д.И. Акылбеков // Пародонтология. – 2023. – Т. 28. - № 1. – С. 4-17.

47. Ломакин, М.В. Направленная костная регенерация при реконструкции альвеолярного костного объема в области дентальной имплантации / М.В. Ломакин, А.С. Филатова, И.И. Солощанский // Российская стоматология. – 2011. - № 5. С. 15-18.

48. Лосев, Ф.Ф. Новое в имплантологии - биологические мембраны и их возможности / Ф.Ф. Лосев, А.Н. Шарин // Стоматология для всех. – 1999. - С. 14-15.

49. Лучевая диагностика в стоматологии: национальное руководство по лучевой диагностике / под ред. С.К. Тернового, А.Ю. Васильева, Д.А. Лежнева. – Москва: Гэотар Медиа. - 2010. – 288 с.

50. Луцевич, О.Э. Современный взгляд на патофизиологию и лечение гнойных ран / О.Э. Луцевич, О.Б. Тамразова, А.Ю. Шикунова, А.С. Плешков, Г.И-О. Исмаилов, Ю.В. Воротилов, П.И. Толстых // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2011. - №5. - С. 72-77.

51. Мавликеев, М.О. Краткий курс гистологической техники. Учебно-методическое пособие / М.О. Мавликеев, С.С. Архипова, О.Н. Чернова, А.А.

Титова, Г.О. Певнев, А.К. Шафигуллина, А.П. Киясов. – Казань: Казанский университет. - 2020. – 107 с.

52. Майоран, К. Передовые методики регенерации кости с БИО-ОСС и БИО-ГАЙД / К. Майоран, М. Симион; при участии Биргит Венц; [пер. с англ. А. Островский]. - Москва: Азбука - 2005. – Т. VII. 104 с.

53. Майоран, К. Реконструкция верхней и нижней челюсти с помощью трансплантации костных блоков с гребня подвздошной кости с целью установки имплантатов Фриалит - 2. / К. Майоран, Й. Санторо // Perio IQ. - 2006. - №5. - С. 93-102.

54. Маланин, Д. А. Пластика полнослойных дефектов гиалинового хряща в коленном суставе: экспериментальные и клинические аспекты репаративного хондрогенеза: 14.00.15. «Патологическая анатомия», 14.00.22. «Травматология и ортопедия»: автореферат на соискание учёной степени диссертации доктора медицинских наук / Маланин Дмитрий Александрович; Волгоградская медицинская академия. – Волгоград. - 2002. – 39 с.

55. Методическое руководство по лечению ран / Г. Гюнтер, П. Брихта, В. Туманов, А. Герике // Москва: Издательство: ООО "Пауль Хартманн". - 2000. - 124 с.

56. Мецуку. Сравнительная характеристика различного типа барьерных мембран, используемых для направленной костной регенерации в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии / И. Мецуку, А.А. Мураев, Ю.В. Гажва, С.Г. Ивашкевич // Российский стоматологический журнал. – 2017. – Т. 21. - № 5. – С. 291-296.

57. Микротехника: практикум / составитель И.П. Комарова; Яросл. гос. ун-т им. П. Г. Демидова. - Ярославль: ЯрГУ, 2013. - 60 с.

58. Митрошенков, П.Н. Сравнительная оценка эффективности пластики тотальных и субтотальных дефектов верхней и средней зон лица с использованием перфорированных экранов из титана и костных аутооттрансплантатов / П.Н. Митрошенков // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2007. - № 4. - С. 3.

59. Михайловский, А. А. Сохранение объема костной ткани альвеолярного гребня в модели симметричной аугментации лунки удаленного зуба: клинико-морфологическое исследование / А.А. Михайловский, А.А. Кулаков, А.В. Волков // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2015. – № 1. – С. 25–31

60. Омеляненко, Н.П. Соединительная ткань [гистофизиология и биохимия]: в 2 т. Т. 2. / Н.П. Омеляненко, Л.И. Слущкий. - Москва: Издательство «Известия». - 2010. – 600 с.

61. Орехова, Л. Ю. Метод направленной регенерации тканей в пародонто-альвеолярной реконструкции: учебно- методическое пособие / Л. Ю. Орехова, Д. М. Нейзберг, О. В. Прохорова. – Москва: Литтерра - 2017. – 48 с.

62. Парадигма изучения гистогенеза и дифференной организации тканей организма животных и человека Вопросы морфологии XXI века: сборник научных трудов. / В. В. Семченко и др. // - Санкт-Петербург: Издательство ДЕАН. - 2012. - Выпуск 3. - С. 77-82.

63. Паслер, Ф.А. Рентгендиагностика в практике стоматолога / Фридрих А. Паслер, Хайко Виссер; под общ. ред. Н. А. Рабухиной; пер. с нем. М. И. Секачева. - Москва: МЕДпресс-информ - 2007. - 351 с.

64. Петрикас, А.Ж. Частная анатомия зубов в рисунках и цифрах: учебное пособие / А.Ж. Петрикас и др. – Электрон. Дан. – Тверь, 2013. - Режим доступа:

<https://natmedlib.uz/fm/?sitemap/file/9dDIq1mQ&view=Стоматология/Зарубежные%20издания/Anatomy.pdf> (дата обращения: 03.11.2024).

65. Пикалюк, В.С. Модификация методики гистологического исследования костной ткани / В.С. Пикалюк, С.А. Кутя, Д.В. Шадуро // Симферополь: Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского. - Морфология. - 2010. - Том. IV. - № 3. - С. 72-76.

66. Похабов, А.А. Сравнительный анализ результатов реконструкции альвеолярного костного объёма челюстей методом направленной костной

регенерации / А.А. Похабов, М.В. Ломакин, И.И. Солощанский, А.К. Ботоева, М.Р. Тотрова, Н.М. Набиева // - Пародонтология. – 2024. – Том. 29. - №3. – С. 279 – 291.

67. Предоперационный период: предоперационная оценка, подготовка к плановым хирургическим вмешательствам / М. В. Бунина и др.; под ред. В. В. Самойленко. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 119 с

68. Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения: учебное пособие: учебник для студентов медицинских вузов / В. З. Кучеренко и др.; под ред. В. З. Кучеренко. - 4-е изд., перераб. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 245 с.

69. Принцип провизорности в морфогенезах / Г. С. Соловьев и др.; отв. ред.: А. А. Стадников; ГОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия. - Тюмень: Академия - 2004. - 127 с.

70. Рабухина, Н.А. Рентгенодиагностика в стоматологии: [Монография] / Н. А. Рабухина, А. П. Аржанцев. - Москва: Мед. информ. агентство (МИА), 1999. - 451 с.

71. Рабухина, Н.А. Спиральная компьютерная томография при заболеваниях челюстно-лицевой области / Н.А. Рабухина, Т.И. Голубева, С.А. Перфильев. – Москва: Медпресс информ, 2006. – 128 с.

72. Разумовский, А.Ю. Использование имплантационных материалов для пластики диафрагмы у новорожденных / А.Ю. Разумовский, С.В. Смирнова // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2012. - № 11. - С. 90-95.

73. Раневой процесс: нанобиотехнологии оптимизации / П. Г. Алисов и др.; под ред. В. А. Попова. - Санкт-Петербург: СпецЛит - 2013. - 197 с.

74. Ренверт, С. Периимплантит / С. Ренверт, Ж.-Л. Джованьоли; пер. с англ. А. Островский. – Москва: Азбука. - 2014. – 255 с.

75. Регенерация пародонта / А. Скулеан и др.; под ред. А. Скулеана; пер. с англ.: А. Островский. - Москва: Азбука стоматолога. - 2012. - 290 с.

76. Риггз, Б.Л. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение / Б. Лоренс Риггз, Л. Джозеф Мелтон III; Пер. с англ. под общ. ред. Е.А. Лепарского. - Санкт-Петербург: БИНОМ: Невский диалект. - 2000. - 558 с.

77. Руководство по хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии: в 2 т. Т. 1. / Безруков Владимир Максимович и др.; под ред. В. М. Безрукова, Т. Г. Робустовой. - 2. изд., перераб. и доп. – Москва: Медицина - 2000. - 771 с.

78. Руттен, Л. Эстетика имплантатов / Л. Руттен, П. Руттен. - Москва; Информационное агенство «Dent». - 2006 - 334 с.

79. Самусев, Р.П. Энциклопедический словарь по анатомии и физиологии человека: в 3 т. Т. 1. / Р.П. Самусев, Л.В. Царапкин. - Москва: Нобель Пресс. - 2013. - 714 с.

80. Сато, Н. Хирургия пародонта: клинический атлас / Н. Сато; пер. с англ. М. Короленкова, А. Никифорова. - Москва: Азбука. - 2010. - 447 с.

81. Семченко, В.В. Гистогенез в аспекте онтогенетического развития организма / В.В. Семченко, Л.П. Тельцов, Г.А. Хонин и др. // Киев. Научный вестник НУБІП України. - 2013 г. - №. 188-2. – С. 145-157.

82. Сизонов, В.В. Тридцать лет применения объемобразующих препаратов в лечении пузырно-мочеточникового рефлюкса: литературный обзор / В.В. Сизонов, А.Г. Макаров, М.В. Добросельский и др. // Вестник урологии. – 2013. - №. 1. - С. 61-68.

83. Система лечения ожоговых ран в собственной жидкой среде: монография / Войновский Е. А. и др.; под ред. Е. А. Войновского, В. А. Мензула, Т. Г. Руденко. - Москва: Редакция журнала «На боевом посту». - 2015. - 271 с.

84. Снигур, Г. Л. Сравнительная морфостереогистохимическая характеристика ткани 14- и 21-дневных дистракционных регенератов / Г. Л. Снигур // Бюл. ВНЦ РАМН и администрации Волгоградской области. - 2004. - №. 1. - С. 20-22.

85. Современные методы в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта: монография / О.А. Гуляева, Р.Т. Буляков, Л.П. Герасимова, Т.С. Чемикосова. – Уфа. Издательство УралПолиграфСнаб. - 2016. – 197 с

86. Сон, Д.С. Использование сэндвич-методики для увеличения высоты кости при атрофии нижней челюсти с использованием пьезоэлектрического инструмента: гистоморфометрический анализ минерализованных аллогенных костных материалов / Д.С. Сон, Х.И. Шин, М.Р. Эн, Д.С. // Perio IQ. – 2013. - №. 23. - С. 113-122.

87. Стоматология. Запись и ведение истории болезни: руководство / под ред. проф. В.В. Афанасьева, проф. О.О. Янушевича. - 2е изд., испр. и доп. - Москва: ГЭОТАРМедиа. - 2012. - 160 с.

88. Студеникина, Т. М. Основы гистологии, цитологии, эмбриологии: учебно-метод. пособие / Т. М. Студеникина, Н. А. Жарикова, В. В. Китель. – Минск: БГМУ. - 2014. – 152 с.

89. Филатова, А.С. Направленная костная регенерация с использованием титановых сеток при дентальной имплантации: 14.01.14 «Стоматология»: диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Филатова, Аполлинария Сергеевна, Московский медико-стоматологический университет. – Москва. - 2013. 148 с.

90. Черноусов, А.Ф. Лечение паховых грыж: тенденции и проблемы / А.Ф. Черноусов, Т.В. Хоробрых, С.Ю. Синякин, Д.В. Вычужанин // Врач. - 2015. - №. 4. – С. 15-17.

91. Шанин, В.Ю. Клиническая патофизиология /В.Ю. Шанин. - Санкт-Петербург: «Специальная Литература». - 1998. – 570 с.

92. Шапошников, Ю. Г. Травматология и ортопедия: руководство для врачей в 3 т. Т. 3. / под ред. Ю. Г. Шапошникова. – Москва: Медицина. - 1997. – 624 с.

93. Штильман, М.И. Полимеры медико-биологического назначения: учебное пособие для студентов вузов, обучающихся по специальности

25.05.00 "Химическая технология высокомолекулярных соединений" / М. И. Штильман. - Москва: Академкнига. - 2006. - 399 с.

94. Шупина, М.И. Метаболизм костной ткани и остеопороз / М.И. Шупина, Г.И. Нечаева, Д.В. Шупин, Е.В. Надей, А.А. Семенкин // Лечащий врач. 2015. - №. 10. - С. 78-81.

95. Яременко, А.И. Современные остеопластические и остеоиндуктивные материалы. Состояние проблемы. Перспективы применения в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии / А.И. Яременко, Д.В. Галецкий, В.О. Королев // Институт стоматологии. - 2011. – Т. 2. - №. 51. - С. 70-71.

96. Aghaloo, T.L. Which hard tissue augmentation techniques are the most successful in furnishing bony support for implant placement? / T.L. Aghaloo, P.K. Moy. // Int J Oral Maxillofac Implants. – 2007. - Vol. 22. Suppl: 49-70. Erratum in: Int J Oral Maxillofac Implants. – 2008. - Vol. 23. - №. 1. - P. 56.

97. Al-Ardah, A.J. Using Virtual Ridge Augmentation and 3-Dimensional Printing to Fabricate a Titanium Mesh Positioning Device: A Novel Technique Letter. / A.J. Al-Ardah, N. Alqahtani, A. AlHelal, B.J. Goodacre, R. Swamidass, A. Garbacea, J. Lozada. // J Oral Implantology - 2018 – Vol. 44. - №. 4. – P. 293-299.

98. Albrektsson, T. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration / T. Albrektsson, C. Johansson // Eur Spine J. – 2001. - Vol. 10. - № October. – P. 96-101.

99. Albrektsson, T. The long-term efficacy of currently used dental implants. A review and proposed criteria of success / T. Albrektsson, C. Zarb, D. Worthington, R. Eriksson // Int J Oral Maxillofac Implants. - 1986. - №. 1. – P. 11-25.

100. Alfaro, F.H. Bone grafting in oral implantology. Techniques and clinical applications / F.H. Alfaro // Quintessence Publishing Co, Inc. – 2006. – P. 233.

101. Alveolar Distraction Osteogenesis / O.T. Jensen // Chicago: Quintessence Publishing Company. - 2002. – 187 p.

102. Anitua, E. Plasma rich in growth factors: Preliminary results of use in the preparation of future sites for implants / E. Anitua // *Int J Oral Maxillofac Implants*. – 1999. - №. 14. – P. 529-535.

103. Aprile, P. Membranes for Guided Bone Regeneration: A Road from Bench to Bedside / P. Aprile. D. Letourneur, T. Simon-Yarza // *Adv Healthc Mater*. - 2020 – Vol. 9. - №. 19. – P. e2000707.

104. Atesok, K. Multilayer scaffolds in orthopaedic tissue engineering / K. Atesok, M.N. Doral, J. Karlsson, K.A. Egol, L.M. Jazrawi, P.G. Coelho, A. Martinez, T. Matsumoto, B.D. Owens, M. Ochi, S.R. Hurwitz, A. Atala, F.H. Fu, H.H. Lu, S.A. Rodeo // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. – 2016. – Vol. 24. - №. 7. - P. 2365-73.

105. Becker, W. A comparison of ePTFE membranes alone or in combination with platelet-derived growth factors and insulin-like growth factor-I or demineralized freeze-dried bone in promoting bone formation around immediate extraction socket implants / W. Becker, S.E. Lynch, U. Lekholm, B.E. Becker, R. Caffesse, K. Donath, R. Sanchez // *Periodontology*. – 1992. - Vol. 63. - №. 11. – P. 929-940.

106. Benic, G.I. Horizontal bone augmentation by means of guided bone regeneration / G.I. Benic, C.H. Hämmerle // *Periodontol 2000*. – 2014. - Vol. 66. - №. 1. – P. 13-40.

107. Bharadwaz, A. Osteogenic differentiation cues of the bone morphogenetic protein-9 [BMP-9] and its recent advances in bone tissue regeneration / A. Bharadwaz, A.C Jayasuriya // *Materials Science and Engineering C Mater Biol Appl*. – 2021. - №. Jan. - Vol. 120. – P. 111748.

108. Bhatt, R.A. Bone graft substitutes / R.A Bhatt, T.D Rozental // *Hand Clinics*. - 2012. - Vol. 28. - №. 4. – P. 457-68.

109. Bholsithi, W. 3D vs. 2D cephalometric analysis comparisons with repeated measurements from 20 Thai males and 20 Thai females / W. Bholsithi, W. Tharanon, K. Chintakanon, R. Komolpis, C. Sinthanayothin // *Biomed Imaging Interv J*. — 2009. — Vol. 5. №. 4. — P. 21-32

110. Bielenstein, J. In Vivo Analysis of the Regeneration Capacity and Immune Response to Xenogeneic and Synthetic Bone Substitute Materials / J. Bielenstein., M. Radenković, S. Najman, L. Liu, Y. Ren, B. Cai, F. Beuer, F. Rimashevskiy, R. Schnettler, S. Alkildani, O. Jung, F. Schmidt, M. Barbeck // *Int J Mol Sci.* – 2022. - Vol. 23. - №. 18. – P. 10636.

111. Bigham, A. The journey of multifunctional bone scaffolds fabricated from traditional toward modern techniques / A. Bigham, F. Foroughi, E.R Ghomi et al // *Bio-Design and Manufacturing.* - 2020. - №. 3. - P. 281–306.

112. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* - 2001. - Vol. 9. - №. 3. – P. 89-95.

113. Bohner, M. β -tricalcium phosphate for bone substitution: Synthesis and properties / M. Bohner, B.L.G Santoni, N. Döbelin // *Acta Biomaterialia.* – 2020. - Vol. 113. - №. Sep 1 - P. 23-41.

114. Bornstein, M.M. A retrospective analysis of patients referred for implant placement to a specialty clinic: indications, surgical procedures, and early failures / M.M. Bornstein, S. Halbritter, H. Harnisch, H.P. Weber, D. Buser D // *Int J Oral Maxillofac Implants.* – 2008. – Vol. 23. - №. 6. – P. 1109-16.

115. Branemark, P.-I. The osseointegration book: from calvarium to calcaneus / P.-I. Branemark // Berlin: Quintessence Publishing Co. - 2005. - 494 c

116. Brown, M.A. Crystal structure of BMP-9 and functional interactions with pro-region and receptors / M.A. Brown, Q. Zhao, K.A. Baker, C. Naik, C. Chen, L. Pukac, M. Singh, T. Tsareva, Y. Parice, A. Mahoney, V. Roschke, I. Sanyal, S. Choe // *J Biol Chem.* - 2005 - Vol. 280. - №. 26. - P:25111-8.

117. Brydone, A.S. Bone grafting, orthopaedic biomaterials, and the clinical need for bone engineering / A.S. Brydone. D. Meek, S. Maclaine // *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine.* – 2010. - Vol. 224. - №. 12. – P. 1329-43.

118. Buser, D. 20 Years of Guided Bone Regeneration in Implant Dentistry / D Buser // Chicago: Quintessence Pub. Co. - 2009. - P. 261.

119. Buser, D. Lateral ridge augmentation using autografts and barrier membranes: A clinical study with 40 partially edentulous patients / D. Buser, K. Dula, H-P. Hirt, R.K. Schenk // *J Oral Maxillofac Surg.* – 1996. - Vol. 54. - №. 4. - P. 420-432.

120. Caballé-Serrano, J. On the search of the ideal barrier membrane for guided bone regeneration / J. Caballé-Serrano, A. Munar-Frau, O. Ortiz-Puigpelat, D. Soto-Penaloza, M. Peñarrocha, F. Hernández-Alfaro // *J Clin Exp Dent.* – 2018. - Vol. 10. - №. 5 (May 1). - P. 477-483.

121. Cappariello, A. The Great Beauty of the osteoclast / A. Cappariello, A. Maurizi, V. Veeriah, A. Teti // *Archives of Biochemistry and Biophysics* - 2014 - Vol. 558. - №. Sep 15 - P. 70-78.

122. Cawood, J.I. A classification of the edentulous jaws / J.I. Cawood, R.A. Howell // *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* – 1988. - Vol. 17. - №. 4. - P. 232-236.

123. César Neto, J.B. The positive effect of tenting screws for primary horizontal guided bone regeneration: A retrospective study based on cone-beam computed tomography data / J.B. César Neto, M.C. Cavalcanti, V.M. Sapata, C.M. Pannuti, C.H.F. Hämmerle, N. Naenni, D.S. Thoma, G.A. Romito // *Clin Oral Implants Res.* – 2020. -Vol. 31. - №. 9. – P. 846-855.

124. Ciocca, L. Prosthetically CAD-CAM-guided bone augmentation of atrophic jaws using customized titanium mesh: preliminary results of an open prospective study / L. Ciocca et al // *J. Oral. Implantol.* – 2018 - Vol. 44. - №. 2. – P. 131–137.

125. Clementini, M. Immediate versus delayed positioning of dental implants in guided bone regeneration or inlay graft regenerated areas: A systematic review / M. Clementini, A. Morlupi, C. Agrestini, et al // *J Oral Maxillofac Surg.* – 2013. - Vol. 42. - №. 5 - P. 643–650.

126. Clementini, M. Success rate of dental implants inserted in horizontal and vertical guided bone regenerated areas: a systematic review / M. Clementini, A.

Morlupi, L. Canullo, C. Agrestini, A. Barlattani // *Int J Oral Maxillofac Surg.* - 2012 - Vol. 41. - №. 7. – P. 847-852.

127. Cucchi, A. Statements and Recommendations for Guided Bone Regeneration: Consensus Report of the Guided Bone Regeneration Symposium Held in Bologna, October 15 to 16, 2016 / A. Cucchi, A. Chierico, F. Fontana, F. Mazzocco, C. Cinquegrana, F. Belleggia, P. Rossetti, CM. Soardi, M. Todisco, R. Luongo, L. Signorini, M. Ronda, R. Pistilli // *Implant Dent.* - 2019. - Vol. 28. - №. 4. - P. 388-399.

128. Cucchi, A. Evaluation of complication rates and vertical bone gain after guided bone regeneration with non-resorbable membranes versus titanium meshes and resorbable membranes. A randomized clinical trial / A. Cucchi, E. Vignudelli, A. Napolitano, C. Marchetti, G. Corinaldesi // *Clinical Implant Dentistry and Related Research* – 2017. - Vol. 19. - №. 5. – P. 821–832.

129. Čandrlić, M. Comparison of Injectable Biphasic Calcium Phosphate and a Bovine Xenograft in Socket Preservation: Qualitative and Quantitative Histologic Study in Humans / M. Čandrlić, M. Tomas, M. Karl, L. Malešić, A. Včev, Ž. Perić Kačarević, M. Matijević // *International Journal of Molecular Sciences* – 2022. - Vol. 23. №. 5. - P. 2539.

130. D'Alessandro, D. Bovine bone matrix/poly[l-lactic-co-ε-caprolactone] / gelatin hybrid scaffold [SmartBone®] for maxillary sinus augmentation: A histologic study on bone regeneration / D. D'Alessandro, G. Perale, M. Milazzo, S. Moscato, C. Stefanini, G. Pertici, S. Danti // *Int J Pharm.* - 2017 - Vol. 523. №. 2. – P. 534-544.

131. Diagnostic imaging. Head and neck / H. Harnsberger, S. Patrick et al // Canada: Amirsys. - 2004. – 992. p.

132. Dimitriou, R. Bone regeneration: current concepts and future directions / R. Dimitriou, E. Jones, D. McGonagle, P.V. Giannoudis // *BMC Medicine.* – 2011. - Vol. 9. - №. 66.

133. Dubey, N. Highly tunable bioactive fiber-reinforced hydrogel for guided bone regeneration / N. Dubey, J.A. Ferreira, A. Daghrery, Z. Aytac, J. Malda, S.B.

Bhaduri, M.C. Bottino // *Acta Biomater.* – 2020. - Vol. 113. - №. Sep 1. - P. 164-176.

134. Eghbali, A. Ultrasonic Assessment of Mucosal Thickness around Implants: Validity, Reproducibility, and Stability of Connective Tissue Grafts at the Buccal Aspect / A. Eghbali, H. De Bruyn, J. Cosyn, I. Kerckaert, T. Van Hoof // *Clinical Implant Dentistry and Related Research.* – 2016. - Vol. 18 - №. 1. – P. 51–61.

135. Elgali, I. Guided bone regeneration: materials and biological mechanisms revisited / I. Elgali, O. Omar, C. Dahlin, P. Thomsen // *The European Journal of Oral Sciences* - 2017. - Vol. 125. - №. 5. – P. 315-337.

136. e Silva, E.P. In Vivo study of conductive 3D printed pcl / mwcnts scaffolds with electrical stimulation for bone tissue engineering / E.P. e Silva, B. Huang., J.V. Helaehil et al // *Bio-Design and Manufacturing.* - 2021. - №. 4. - P. 190–202.

137. Esposito, M. The efficacy of horizontal and vertical bone augmentation procedures for dental implants - a Cochrane systematic review / M. Esposito, M.G. Grusovin, P. Felice, G. Karatzopoulos, H.V. Worthington, P. Coulthard // *European journal of oral implantology.* – 2009. – Vol. 2. - №. 3. - P. 167-84.

138. Fernandes, R.J. The post-translational phenotype of collagen synthesized by SAOS-2 osteosarcoma cells / R.J. Fernandes, M.A. Harkey, M. Weis, J.W. Askew, D.R. Eyre // *Bone.* – 2007. - Vol. 40. №. 5. – P. 1343-51.

139. Feroz, S. Hydroxypropylmethyl cellulose [HPMC] crosslinked keratin/hydroxyapatite [HA] scaffold fabrication, characterization and in vitro biocompatibility assessment as a bone graft for alveolar bone regeneration / S. Feroz, G. Dias // *Heliyon.* - 2021 - Vol. 7 №. 11. - e08294.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34765797/>

140. Fratzl, P. Structure and mechanical quality of the collagen-mineral nanocomposite in bone / P. Fratzl, H. Gupta, E. Paschalis et al // *Journal of Materials Chemistry.* – 2004. - №. 14. - P. 2115–2123.

141. Garg, AK. Using platelet-rich plasma to develop an autologous membrane for growth factor delivery in dental implant therapy / AK. Garg, D. Gargenese, I. Peace // Dental implantology Update. – 2000. – Vol. 11. - №. 6. – P. 41-4.
142. Gateno, J. A New Three-Dimensional Cephalometric Analysis for Orthognathic Surgery / J. Gateno, J.J. Xia, J.F. Teichgraeber // Journal of oral and maxillofacial surgery. - 2012. - Vol. 69. - №. 3. - P. 606-622.
143. Gentile, P. Polymeric membranes for guided bone regeneration / P. Gentile, V. Chiono, C. Tonda-Turo, AM. Ferreira, G. Ciardelli // Biotechnology Journal. – 2011. - Vol. 6. - №. 10. - P. 1187-97.
144. Ghanaati, S. Biomaterial-based bone regeneration and soft tissue management of the individualized 3D-titanium mesh: An alternative concept to autologous transplantation and flap mobilization / S. Ghanaati, S. Al-Maawi, T. Conrad, J. Lorenz, R. Rössler, R. Sader // J Craniomaxillofac Surg. – 2019. – Vol. 47.- №. 10. – P. 1633-1644.
145. Ghodbane, S.A. Physical and mechanical properties of cross-linked type I collagen scaffolds derived from bovine, porcine, and ovine tendons / S.A. Ghodbane, M.G. Dunn // Journal of Biomedical Materials Research Part A. - 2016 - Vol. 104. - №. 11. – P. 2685-92.
146. Golafshan, N. Tough magnesium phosphate-based 3D-printed implants induce bone regeneration in an equine defect model / N. Golafshan, E. Vorndran, S. Zaharievski, H. Brommer, F.B. Kadumudi, A. Dolatshahi-Pirouz, U. Gbureck, R. van Weeren, M. Castilho, J. Malda // Biomaterials. 2020. - Vol. 261. - №. December. - P. 120302.
147. Greenstein, G. Using d-PTFE Barriers to Enhance Bone and Soft Tissue Regeneration / G. Greenstein, J.R. Carpentieri, K.K. Changi, J.S. Jr. Cavallaro, R.N. Eskow // J. Decisions in Dentistry. – 2017. - №. Jul. 11.
148. Guihard, P. Induction of osteogenesis in mesenchymal stem cells by activated monocytes/macrophages depends on oncostatin M signaling / P. Guihard, Y. Danger, B. Brounais, E. David, R. Brion, J. Delecric, C.D. Richards, S. Chevalier,

F. Rédini, D. Heymann, H. Gascan, F. Blanchard // *Stem Cells*. - 2012 - Vol. 30. - №. 4. – P. 762-72.

149. Hartmann, A. Minimizing risk of customized titanium mesh exposures - a retrospective analysis / A. Hartmann, M. Seiler // *BMC Oral Health*. – 2020. - Vol. 20(1). - Article number: 36.

150. Haugen, H.J. Bone grafts: which is the ideal biomaterial? / H.J. Haugen, S.P. Lyngstadaas, F. Rossi, G. Perale // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2019. - Vol. 46. - №. Suppl. 21. – P. 92-102.

151. Helfrich, M.H. Bone research protocols (Methods in molecular medicine) / M.H. Helfrich, S.H. Ralston // NY: Humana Press. - 2003. – 468 p.

152. Horch, H.H. Synthetic, pure-phase beta-tricalcium phosphate ceramic granules [Cerasorb] for bone regeneration in the reconstructive surgery of the jaws / H.H. Horch, R. Sader, C. Pautke, A. Neff, H. Deppe, A. Kolk // *Int J Oral Maxillofac Surg*. – 2006. - Vol. 35. - №. 8. - P. 708-13.

153. Hu, R.W. Fracture at the Iliac Bone Graft Harvest Site after Fusion of the Spine / R.W Hu, W. Richard, H.H. Bohlman // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 1994. - №. December [309]. – P. 208-213.

154. Inoue, K. Reconstruction of the Alveolar Bone Using Bone Augmentation with Selective Laser Melting Titanium Mesh Sheet: A Report of 2 Cases / K. Inoue, Y. Nakajima, M. Omori, Y. Suwa, N. Kato-Kogoe, K. Yamamoto, H. Kitagaki, S. Mori, H. Nakano, T. Ueno // *Implant Dentistry*. – 2018. - Vol. 27. - №. 5. - P. 602-607.

155. Ishikawa, K. Physical and Histological Comparison of Hydroxyapatite, Carbonate Apatite, and β -Tricalcium Phosphate Bone Substitutes / K. Ishikawa, Y. Miyamoto, A. Tsuchiya, K. Hayashi, K. Tsuru, G. Ohe // *Materials (Basel)*. - 2018. - Vol. 11. - №. 10. - 1993.

156. ITI Treatment Guide, Volume 7: Ridge Augmentation Procedures in Implant Patients: A Staged Approach / L. Cordaro, H. Terheyden; Editors: S. Chen, D. Buser, D. Wismeijer // Berlin: Quintessence Publishing Co. – 2014. - 234 p.

157. Jensen, O.T. Anterior maxillary alveolar distraction osteogenesis: a prospective 5-year clinical study / O.T. Jensen, R. Cockrell, L. Kuhike, C. Reed // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* – 2002. - Vol. 17. - №. 1. - P. 52-68.

158. Jensen, S.S. Bone healing and graft resorption of autograft, anorganic bovine bone and beta-tricalcium phosphate. A histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs / S.S. Jensen, N. Broggini, E. Hjørting-Hansen, R. Schenk, D. Buser // *Clinical Oral Implants Research*. - 2006. - Vol. 17. - №. 3. - P. 237-43.

159. Jensen, S.S. Bone augmentation procedures in localized defects in the alveolar ridge: clinical results with different bone grafts and bone-substitute materials / S.S. Jensen, H. Terheyden // *International journal of oral & maxillofacial implants*. – 2009. - №. Suppl. 24 - P. 218-36.

160. Jeong, H.J. Fabricatin of Three-Dimensional Composite Scaffold for Simultaneous Alveolar Bone Regeneration in Dental Implant Installation / H.J. Jeong, S.J. Gwak, K.D. Seo, S. Lee, J.H. Yun, Y.S. Cho, S.J. Lee // *International Journal of Molecular Sciences*. - 2020. - Vol. 21. - №. 5. - P. 1863.

161. Jun, C.M. Three-Dimensional Bone Regeneration of Alveolar Ridge Defects Using Corticocancellous Allogeneic Block Grafts: Histologic and Immunohistochemical Analysis / C.M. Jun, J.H. Yun // *International journal of periodontics & restorative dentistry*. - 2016. - Vol. 36. - №. 1. - P. 75-81.

162. Kao, S.T. A review of bone substitutes / S.T. Kao, D.D. Scott // *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*. – 2007. - Vol. 19. - №. 4. - P. 513-21.

163. Karageorgiou, V. Bone morphogenetic protein-2 decorated silk fibroin films induce osteogenic differentiation of human bone marrow stromal cells / V. Karageorgiou, L. Meinel, S. Hofmann, A. Malhotra, V. Volloch, D. Kaplan // *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. – 2004. - Vol. 71A. - №. 3. – P. 528-37.

164. Kestra, J.A.J. Long-term effects of vertical bone augmentation: A systematic review / J.A.J. Kestra, O. Barry, L. De Jong et al. // *Journal of applied oral science*. - 2016 - Vol. 24. - №. 1. - P. 3–17.

165. Kitsugi T. Four calcium phosphate ceramics as bone substitutes for non-weight-bearing / T. Kitsugi, T. Yamamuro, T. Nakamura, S. Kotani, T. Kokubo, H. Takeuchi // *Biomaterials*. - 1993. - Vol. 14. - №. 3. – P. 216-24.

166. Kurz, L.T. Harvesting autogenous iliac bone grafts. A review of complications and techniques / L.T. Kurz, S.R. Garfin, R.E. Booth Jr // *Spine*. - 1989 – Vol. 14 - №. 12 – P. 1324–1331.

167. Lai, V.J. Ridge preservation following tooth extraction using bovine xenograft compared with porcine xenograft: A randomized controlled clinical trial / V.J. Lai, J.E. Michalek, Q. Liu, B.L. Mealey // *Journal of Periodontology*. - 2020. – Vol. 91. - №. 3. - P. 361-368.

168. Lee, J.M. Design and Printing Strategies in 3D Bioprinting of Cell-Hydrogels: A Review / J.M. Lee, W.Y. Yeong // *Advanced Healthcare Materials*. - 2016. - Vol. 5. - №. 22. - P. 2856-2865.

169. Liu, D. 3D Printed PCL/SrHA scaffold for enhanced bone regeneration / D. Liu, W. Nie, D. Li et al // *Chemical Engineering Journal*. – 2019. - №. 362. - P. 269–279.

170. Luaces-Rey, R. Is PRP useful in alveolar cleft reconstruction? Platelet-rich plasma in secondary alveoloplasty / R. Luaces-Rey, J. Arenaz-Búa, J. López-Cedrún-Cembranos et al // *Med. Oral Patol Oral Cir Bucal*. – 2010. – Vol. 15. - № 4. – P. 619–623.

171. Maioran, C. Histological Features and Biocompatibility of Bone and Soft Tissue Substitutes in the Atrophic Alveolar Ridge Reconstruction / C. Maioran, M. Beretta, D. Rancitelli, GB. Grossi, M. Cicciu, AS. Herford // *Case Reports in Dentistry*. – 2016. – Vol. 2016. – Article. ID 3608602.

172. Mandelli, F. Customized-3D zirconia barriers for guided bone regeneration [GBR]: clinical and histological findings from a proof-of-concept case

series / F. Mandelli, T. Traini, P. Ghensi // *Journal of Dentistry*. – 2021. – Vol. 114. – №. November 103780.

173. Marx, R.E. Platelet-rich plasma. Growth factor enhancement for bone grafts / R.E. Marx, E.R. Carlson, R.M. Eichstaedt et al // *Oral Surgery, Oral Medical, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*. - 1998. - Vol. 85. - №. 6. - P. 638-646.

174. Marx, R.E. rhBMP-2/ACS Grafts Versus Autogenous Cancellous Marrow Grafts in Large Vertical Defects of the Maxilla: An Unsponsored Randomized Open-Label Clinical Trial / R.E. Marx, L. Armentato, A. Olavarria, J. Samaniego // *Oral & Craniofacial Tissue Engineering*. – 2011. - №1. - P. 33-41.

175. Matsuura, T. Effect of a tunnel-structured β -tricalcium phosphate graft material on periodontal regeneration: a pilot study in a canine one-wall intrabony defect model / T. Matsuura, T. Akizuki, S. Hoshi, T. Ikawa, A. Kinoshita, M. Sunaga, S. Oda, Y. Kuboki, Y. Izumi // *Journal of Periodontal Research*. - 2015. - Vol. 50 - №. 3. - P. 347-55.

176. Melchels, F. Additive manufacturing of tissues and organ / F. Melchels, M. Domingos, T.J. Klein et al // *Prog Polym Sci*. 2012. - Vol. 37. - №. 8. - P. 1079–1104.

177. Milazzo, M. Additive Manufacturing Approaches for Hydroxyapatite-Reinforced Composites / M. Milazzo, N.C. Negrini, S. Scialla, B. Marelli, S. Fare, S. Danti, M. Buehler // *Advanced Functional Materials*. - 2019. - Vol. 29. - №. 35. - 1903055.

178. Misch, C.E. Bone-grafting materials in implant dentistry / C.E. Misch, F. Dietsh // *Implant Dentistry*. - 1993. - Vol. 2. - №. 3. - P. 158-67.

179. Moore, W.R. Synthetic bone graft substitutes / W.R. Moore, S.E. Graves, G.I. Bain // *ANZ Journal of Surgery*. - 2001. - Vol. 71. - №. 6. - P. 354-61.

180. Neamat, A. Beta-Tricalcium phosphate promotes cell proliferation, osteogenesis and bone regeneration in intrabony defects in dogs / A. Neamat, A. Gawish, A.M. Gamal-Eldeen // *Archives of Oral Biology*. - 2009 - Vol. 54. - №. 12. - P. 1083-90.

181. Noble, C. Evaluation of Pericardial Tissues from Assorted Species as a Tissue-Engineered Heart Valve Material / C. Noble, D. Morse, A. Lerman, M. Young // *Medical & Biological Engineering & Computing*. - 2022. - Vol. 60. - №. 2. - P. 393-406.

182. Omar, O. Barrier membranes: More than the barrier effect? / O. Omar, I. Elgali, C. Dahlin, P. Thomsen // *Journal of Clinical Periodontology*. - 2019. - Vol. 46. - №. Suppl 21. - P. 103-123.

183. Özkan, Y. Maxillary sinus floor augmentation using bovine bone grafts with simultaneous implant placement: a 5-year prospective follow-up study / Y. Özkan, B. Akoğlu, Y. Kulak-Özkan // *Implant Dentistry*. - 2011 - Vol. 20. - №. 6. - P. 455-9.

184. Ovcharenko, N. A Comparison of the Effect of Barrier Membranes on Clinical and Histologic Hard and Soft Tissue Healing with Ridge Preservation / N. Ovcharenko, H. Greenwell, D. Katwal, A. Patel, M. Hill, B. Shumway, B.L 3rd Cockerham // *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. - 2020 - Vol. 40. - №. 3. - P. 365-371.

185. Parma-Benfenati, S. Resorbable dome device and guided bone regeneration: an alternative bony defect treatment around implants. A case series / S. Parma-Benfenati, M. Roncati, P. Galletti, C. Tinti // *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. - 2014. - Vol. 34 - №. 6. - P. 749-55.

186. Park, S.A. Fabrication of porous polycaprolactone/hydroxyapatite [PCL/HA] blend scaffolds using a 3D plotting system for bone tissue engineering / S.A. Park, S.H. Lee, W.D. Kim // *Bioprocess and Biosystems Engineering*. - 2011. - Vol. 34. - №. 4. - P. 505-13.

187. Pederson, L. Regulation of bone formation by osteoclasts involves Wnt/BMP signaling and the chemokine sphingosine-1-phosphate / L. Pederson, M. Ruan, J.J. Westendorf, S. Khosla, M.J. Oursler // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U S A*. - 2008 - Vol. 105. - №. 52. - P. 20764-9.

188. Pinto, N.R. Leucocyte- and platelet-rich fibrin [L-PRF] as a regenerative medicine strategy for the treatment of refractory leg ulcers: a prospective cohort

study / N.R. Pinto, M. Ubilla, Y. Zamora, V. Del Rio, D.M. Dohan Ehrenfest, M. Quirynen // *Platelets*. - 2018. - Vol. 29 - №. 5. - P. 468-475.

189. Poldervaart, M.T. 3D bioprinting of methacrylated hyaluronic acid (MeHA) hydrogel with intrinsic osteogenicity / M.T. Poldervaart, B. Goversen, M. de Ruijter, A. Abbadessa, F.P.W. Melchels, F.C. Öner, W.J.A. Dhert, T. Vermonden, J. Alblas // *PLoS One*. - 2017. - Vol. 12. - №. 6. - P. e0177628.

190. Rasperini, G. Influence of Periodontal Biotype on Root Surface Exposure During Orthodontic Treatment: A Preliminary Study / G. Rasperini, R. Acunzo, P. Cannalire, G. Farronato // *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. - 2015. - Vol. 35 - №. 5. - P. 665–75.

191. Ratnayake, J.T. Preparation, characterisation and in-vitro biocompatibility study of a bone graft developed from waste bovine teeth for bone regeneration / J.T. Ratnayake, E.D. Ross, G.J. Dias, K.M. Shanafelt, S.S. Taylor, M.L. Gould, G. Guan, P.R. Cathro // *Materials Today Communications*. - 2020. - Vol. 22. - P. 100732.

192. Ren, Y. Barrier Membranes for Guided Bone Regeneration (GBR): A Focus on Recent Advances in Collagen Membranes / Y. Ren, L. Fan, S. Alkildani, L. Liu, S. Emmert, S. Najman, D. Rimashevskiy, R. Schnettler, O. Jung, X. Xiong, M. Barbeck // *International Journal of Molecular Sciences*. - 2022. – Vol. 23. - №. 23. - P. 14987.

193. Retzepi, M. Guided bone regeneration: Biological principle and therapeutic applications / M. Retzepi, N. Donos // *Clinical Oral Implants Research*. - 2010. - Vol. 21. - №. 6. - P. 567–576.

194. Ronda, M. Expanded vs. dense polytetrafluoroethylene membranes in vertical ridge augmentation around dental implants: a prospective randomized controlled clinical trial / M. Ronda, A. Rebaudi, L. Torelli, C. Stacci // *Clinical Oral Implants Research*. - 2013. - Vol. 25. - №. 7. - P. 859-866.

195. Rooppakhun, S. 3D CT Cephalometric: A Method to Study Cranio-Maxillofacial Deformities / S. Rooppakhun, S. Piyasin, K. Sitthiseriprati, C.

Ruangsitt, W. Khongkankong // Papers of Technical Meeting on Medical and Biological Engineering. - 2006. - Vol. 6. - №. - 75-94. - P. 85-89

196. Rossini, G. 3D cephalometric analysis obtained from computed tomography. Review of the literature / G. Rossini, C. Cavallini, M. Cassetta, E. Barbato // Ann Stomatol [Roma]. - 2011. - Vol. 2. - №. 3-4 - P. 31-39.

197. Sagheb, K. Clinical outcome of alveolar ridge augmentation with individualized CAD-CAM-produced titanium mesh. / K. Sagheb et al // International Journal of Implant Dentistry. - 2017 - Vol. 3. – Article. - 36.

198. Soldatos, N. Vertical ridge augmentation [VRA] with the use of a cross-linked resorbable membrane, tenting screws, and a combination grafting technique: a report of three cases / N. Soldatos, R. Al Ramli, L. Nelson-Rabe, B. Ferguson, K. Soldatos, R. Weltman // Quintessence International. - 2021. - Vol. 52. - №. 4. - P. 328-339.

199. Sun H. 3D Printing of calcium phosphate scaffolds with controlled release of antibacterial functions for jaw bone repair / H. Sun, C. Hu, C. Zhou et al // Materials & Design. - 2020. – Vol. 189. - P. 108540.

200. Tallarico, M. Customized 3D-Printed Titanium Mesh Developed to Regenerate a Complex Bone Defect in the Aesthetic Zone: A Case Report Approached with a Fully Digital Workflow / M. Tallarico, C.J. Park, A.I. Lumbau, M. Annucci, E. Baldoni, A. Koshovari, S.M. Meloni // Materials (Basel). - 2020. - Vol. 13. - №. 17. - P. 3874.

201. Tan, W.L. A systematic review of post-extractional alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans / W.L. Tan, T.L. Wong, M.C. Wong, N.P. Lang // Clin Oral Implants Res. - 2012. - Vol. 23. - №. Suppl. 5. - P. 1-21.

202. The Molecular and cellular biology of wound repair / Edited by R.A.F. Clark, P.M. Henson. - New York; London: Plenum press. - 1988. – XXII. - 597 p.

203. Urban, I.A. Techniques on vertical ridge augmentation: Indications and effectiveness. / I.A. Urban, E. Montero, E. Amerio, D. Palombo, A. Monje. // Periodontol 2000. – 2023 – Vol. 93. - №. 1. – P. 153-182.

204. Vallecillo-Rivas, M. The Collagen Origin Influences the Degradation Kinetics of Guided Bone Regeneration Membranes / M. Vallecillo-Rivas, M. Toledano-Osorio, C. Vallecillo, M. Toledano, R. Osorio // *Polymers* [Basel]. - 2021. - Vol. 13. - №. 17. - P. 3007.
205. Veis, A. Evaluation of Vertical Bone Regeneration Using Block and Particulate Forms of Bio-Oss Bone Graft: A Histologic Study in the Rabbit Mandible / A. Veis, N. Dabarakis, C. Koutrogiannis, I. Barlas, E. Petsa, G. Romanos // *Journal of Oral Implantology*. - 2015. - Vol. 41. - №. 3. - P. e66-72.
206. Vidal, B.C. Toluidine blue staining for cell and tissue biology applications / B.C. Vidal, M.L.S. Mello // *Acta Histochemica*. - 2019. - Vol. 121. - №. 2. - P. 101-112.
207. von Stein-Lausnitz, M. Survival rates and complication behaviour of tooth implant-supported, fixed dental prostheses: A systematic review and meta-analysis / M. von Stein-Lausnitz, H.J. Nickenig, S. Wolfart, K. Neumann, A. von Stein-Lausnitz, B.C. Spies, F. Beuer // *Journal of Dentistry*. - 2019. - Vol. 88. - P. 103167.
208. Wang, J. Biodegradable Polymer Membranes Applied in Guided Bone/Tissue Regeneration: A Review / J. Wang, L. Wang, Z. Zhou, H. Lai, P. Xu, L. Liao, J. Wei // *Polymers* [Basel]. - 2016. - Vol. 8. - №. 4. - P. 115.
209. Wang, W. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review / W. Wang, K.W.K. Yeung // *Bioact Mater*. - 2017. - Vol. 2. - №. 4. - P. 224-247.
210. Weiss, C.M. Hauptkriterien für die klinische Prognose dentaler Implantate II. Main criteria for clinical prognosis of dental implants [2] / C.M. Weiss // *German: Quintessenz*. - 1989 - Vol. 40. - №. 6. - P. 1049-57.
211. Wychowanski, P. Preliminary Clinical Data and the Comparison of the Safety and Efficacy of Autogenous Bone Grafts Versus Xenograft Implantations in Vertical Bone Deficiencies Before Dental Implant Installation / P. Wychowanski, J. Woliński, T. Morawiec, P. Kownacki, A. Starzynska, M. Kosieradzki, P. Fiedor // *Transplantation Proceedings*. - 2020. - Vol. 52. - №. 7. - P. 2248-2251.

212. Wu, Y. Up-to-date progress in bioprinting of bone tissue / Y. Wu, M. Li, H. Su, H. Chen, Y. Zhu // International Journal of Bioprinting. - 2022. - Vol. 9. - №. 1. - P. 628.

213. Xie, Y. Titanium mesh for bone augmentation in oral implantology: current application and progress / Y. Xie, S. Li, T. Zhang, C. Wang, X. Cai // International Journal of Oral Science. - 2020 - Vol. 12. - №. 1. - P. 37.

214. Zhao, L. Transforming growth factor beta1 induces osteogenic differentiation of murine bone marrow stromal cells / L. Zhao, S. Jiang, B.M. Hantash // Tissue Engineering. Part A. - 2010. - Vol. 16 - №. 2. - P. 725-33.

215. Zhao, R. Bone Grafts and Substitutes in Dentistry: A Review of Current Trends and Developments / R. Zhao, R. Yang, P.R. Cooper, Z. Khurshid, A. Shavandi, J. Ratnayake // Molecules [Basel, Switzerland]. - 2021. - Vol. 26. - №. 10. - P. 3007.