

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Ашурко Игорь Павлович

**Методология пластики мягких тканей аутотрансплантатами слизистой  
оболочки полости рта и их коллагеновыми аналогами в области дентальных  
имплантатов**

3.1.7. Стоматология

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

**Научный консультант:**  
доктор медицинских наук, профессор  
Тарасенко Светлана Викторовна

Москва – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	5
<b>ГЛАВА 1. РЕКОНСТРУКТИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ НА МЯГКИХ ТКАНЯХ В ОБЛАСТИ ДЕНТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТАТОВ</b> .....	24
1.1. Анатомия и гистология (архитектоника) мягких тканей в области установленных дентальных имплантатов.....	24
1.2. Менеджмент мягких тканей в области дентальных имплантатов и профилактика развития осложнений.....	35
1.3. Соединительнотканые трансплантаты и их коллагеновые аналоги, применяемые в мукогингивальной хирургии .....	42
1.4. Эффективность применения ауотрансплантатов слизистой оболочки рта и их коллагеновых аналогов для увеличения толщины мягких тканей в области дентальных имплантатов .....	49
1.5. Критерии оценки эффективности применения различных методов пластики мягких тканей в области дентальных имплантатов .....	56
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	65
2.1. Статистический мета-анализ результатов исследований других авторов по литературным источникам.....	66
2.2. Экспериментальный этап исследования.....	72
2.2.1. Эксперимент №1. Сравнительный анализ увеличения толщины мягких тканей при помощи различных коллагеновых матриц и свободного соединительнотканного трансплантата по данным профилометрического метода исследования.....	77
2.2.2. Эксперимент №2. Сравнительный анализ регенерации мягких тканей после имплантации объемно-стабильного и двухслойного коллагеновых матриц по данным морфологического метода исследования .....	82
2.2.3. Статистическая обработка результатов исследования.....	85
2.3. Клинический этап исследования .....	86
2.3.1. Клинические методы исследования .....	86

2.3.1.1. Распределение пациентов по группам исследования.....	87
2.3.1.2. Стандартное стоматологическое обследование.....	88
2.3.1.3. Цифровой профилометрический анализ.....	90
2.3.1.4. Оценка интенсивности послеоперационной боли, выраженности коллатерального отека в послеоперационной области в динамике, оценка качества жизни, продолжительности операции, ширины кератинизированной слизистой оболочки.....	93
2.3.1.5. Оценка эстетического результата лечения.....	97
2.3.1.6. Характеристика коллагеновых матриксов и аутогенных трансплантатов.....	99
2.3.1.7. Методы проведения операций.....	103
2.3.1.8. Статистическая обработка результатов исследования.....	106
2.3.2. Морфологические методы исследования.....	108
2.3.3. Микробиологические методы исследования.....	110
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....</b>	<b>115</b>
3.1. Статистический мета-анализ результатов исследований других авторов.....	115
3.2. Результаты сравнительного анализа увеличения толщины мягких тканей лабораторных животных при помощи коллагеновых матриксов и свободного соединительнотканного трансплантата по данным профилометрического метода исследования (Эксперимент №1).....	133
3.3. Результаты морфологического исследования регенерации слизистой оболочки у лабораторных животных после аугментации мягких тканей при помощи коллагеновых матриксов (Эксперимент №2).....	142
3.4. Результаты клинического исследования.....	148
3.4.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование.....	148
3.4.2. Результаты оценки прироста толщины мягких тканей в области проведения операции.....	152
3.4.3. Результаты оценки выраженности послеоперационной боли.....	161
3.4.4. Результаты оценки количества принимаемых обезболивающих препаратов.....	164

3.4.5. Результат оценки выраженности коллатерального отека в послеоперационной области .....	166
3.4.6. Результат оценки качества жизни пациентов.....	169
3.4.7. Результаты оценки продолжительности оперативного вмешательства.....	173
3.4.8. Результаты оценки ширины кератинизированной слизистой оболочки.....	174
3.4.9. Оценка эстетического результата лечения .....	175
3.5. Анализ причин, частоты и структуры осложнений после проведения операций.....	178
3.6. Результаты морфологического исследования .....	189
3.7. Результаты микробиологического исследования .....	194
<b>ГЛАВА 4. МЕТОДОЛОГИЯ ПЛАСТИКИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ В ОБЛАСТИ ДЕНТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЧАСТИЧНЫМ ОТСУТСТВИЕМ ЗУБОВ И ДЕФИЦИТОМ ТОЛЩИНЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ В ОБЛАСТИ ПЛАНИРУЕМОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА .....</b>	<b>209</b>
<b>ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>231</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>251</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>255</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....</b>	<b>257</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>258</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

В ноябре 2022 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала Глобальный отчет о состоянии здоровья полости рта (The Global Oral Health Status Report - GOHSR), направленный на продвижение здравоохранения в области гигиены полости рта к 2030 году. По оценкам ВОЗ, во всем мире около 3,5 миллиардов человек (примерно 50% населения) страдают той или иной формой заболевания полости рта. При этом 352 миллиона случаев приходится на потерю зубов (адентия). Глобальная заболеваемость, связанная с патологиями полости рта, превосходит предполагаемые темпы роста мирового населения (увеличение на 50% и 45% соответственно) в период с 1990 по 2019 год. Данные указывают на то, что несмотря на принимаемые меры в области политики по сдерживанию распространения заболеваний полости рта количество их продолжает увеличиваться. На момент 2019 года Россия входила в пять стран с самой высокой распространенностью полной адентии (для всех возрастов и обоих полов вместе взятых). По данным ВОЗ на нашу страну приходится около 16 миллионов подобных случаев, что составляет 4,5% от мировой статистики. Для сравнения, наибольшее количество случаев адентии приходится на Китай (18,2%), Индию (9,9%), США (18,1%), Бразилию (6,2%) [340]. При этом потеря даже части зубов вызывает функциональные, эстетические и социальные ограничения, наносит психологическую травму пациенту.

Помимо традиционных методов ортопедического лечения большая роль в государственной системе здравоохранения отводится реабилитации с использованием дентальной имплантации [12, 32, 33, 44, 50]. Замена разрушенных или отсутствующих зубов на дентальные имплантаты является предсказуемым и хорошо задокументированным методом лечения, направленным на восстановление жевательной функции и эстетики [12, 32, 50, 101, 239]. По некоторым зарубежным

данным десятилетия выживаемость имплантатов составляет 96,4% [204]. Долгосрочные ретроспективные исследования подтверждают выживаемость имплантатов в пределах 92,6% в течение 27 лет [73].

Опыт использования дентальных имплантатов в качестве внутрикостных опор зубных протезов в России насчитывает несколько десятилетий и также характеризуется высокой эффективностью [12, 21, 32, 49, 50]. Так, по данным Е.Е. Олесова (2021) средний срок функционирования несъемных протезов на имплантатах составляет 15-20 лет для одиночных и объединенных коронок на имплантатах [19].

Несмотря на то, что частота ранних осложнений при проведении дентальной имплантации достаточно низкая, при отдаленных наблюдениях осложнения встречаются довольно часто [2, 21, 32, 49, 50, 62, 82, 205, 212]. Так, распространенность мукозита и периимплантита, по разным данным, составляет 47-65% и 20-47% соответственно [32, 63, 255].

Вне зависимости от конкретного срока функционирования несъемных протезов за 20-летний период, наличие дентальных имплантатов без осложнений составляет всего 9,6%. При этом имплантаты с явлениями мукозита составляют 16,8%, периимплантита с резорбцией кости на 1/3 длины — 23,9% и на 1/2 — 11,8%; 37,8% имплантатов к этому сроку уже удаляются [19]. При неудачном исходе частота отказа пациентов от повторной имплантации и протезирования на имплантатах достигает 46,1 % [62].

Эффективность протезирования на имплантатах и их выживаемость зависит от многих факторов: вида ортопедической конструкции, количества опорных имплантатов, срока эксплуатации протезов, состояния кости и мягких тканей вокруг имплантатов [1, 2, 4, 12, 13, 20, 22, 27, 42, 50, 59, 61, 67]. На сегодняшний день становится очевидным, что необходимы меры эффективной профилактики развития воспаления в области имплантатов, как причины сокращения срока службы протезов на имплантатах [21, 40, 50, 62].

Кроме того, одновременно с эволюцией хирургических и ортопедических методов лечения увеличиваются и ожидания пациентов, что требует

удовлетворения их эстетических потребностей, которые на сегодняшний день определяется не только формой и цветом реставраций, но также архитектурой, текстурой и цветом мягких тканей, которые их окружают [3, 34, 36, 39, 44, 140]. Есть данные, свидетельствующие о том, что мягкие ткани являются ключом к поддержанию здоровья периимплантной области, а долгосрочные клинические исследования показывают стабильный результат лечения через 7-12 лет даже в случае частичного отсутствия кости в области имплантатов, но при должных параметрах мягких тканей [127].

Все эти факты указывают на значительную роль, которая отводится комплексу мероприятий, направленных на создание благоприятного мягкотканого окружения в области дентальных имплантатов, одним из которых является проведение пластики мягких тканей. По данным Олесовой В.Н. и соавт. (2017) мягкотканая пластика проводится не менее чем в 11,4% случаев установки имплантатов и в последние годы частота проведения подобных операций продолжает увеличиваться [32].

### **Степень разработанности темы исследования**

В последнее десятилетие пластика мягких тканей в области дентальных имплантатов стала предметом растущего интереса. Основные клинические показания для ее проведения включают в себя: увеличение ширины зоны кератинизированной прикрепленной слизистой оболочки, увеличение толщины мягких тканей, устранение дефектов и деформаций альвеолярного гребня, устранение осложнений имплантологического лечения.

На сегодняшний день подробно описаны особенности строения мягких тканей вокруг имплантатов и их отличительные черты от тканей, окружающих зубы. Определены основные компоненты мягких тканей в области имплантатов: ширина кератинизированной слизистой оболочки и ее толщина. Подробно описано, какое значение имеет каждый из этих компонентов [313].

В литературе есть сведения о следующих проблемах, связанных с дефицитом кератинизированных тканей в области имплантатов: аккумуляция зубного налета, рецессия слизистой оболочки, потеря кости, мукозит, периимплантит. Большинство исследователей считают, что наличие кератинизированной слизистой оболочки вокруг имплантатов является клинически предпочтительным и определено ее пороговое значение [8, 36, 133, 186, 226, 254, 260]. Для увеличения ширины зоны кератинизированной слизистой оболочки вокруг имплантата существуют различные методы, но «золотым стандартом» до сих пор является пересадка свободного десневого трансплантата (СДТ) из области твердого неба [38, 115, 142, 282, 332]. Различные клинические исследования применения СДТ демонстрируют его высокую эффективность [15, 35, 115, 140].

В отношении толщины мягких тканей в области имплантатов есть понимание ее влияния на стабильность пришеечной кости, на просвечивание супраструктуры и эстетическую составляющую лечения в целом [64, 140, 245, 311]. Определены пороговые значения вертикальной и горизонтальной толщины мягких тканей [8, 160, 185, 187]. Однако имеющиеся в литературе данные не дают однозначного ответа на вопрос: «Какая максимальная вертикальная толщина мягких тканей будет являться безопасной для здоровья тканей, окружающих имплантат?».

Имеются научные данные об эффективности различных методов увеличения толщины мягких тканей. Большинство подобных операций проводятся с применением свободных соединительнотканых трансплантатов, полученных из области твердого неба или бугра верхней челюсти [16, 17, 44, 54, 122]. Результаты экспериментальных и клинических исследований демонстрируют высокую эффективность хирургических методов [77, 230, 263]. По данным литературы трансплантаты из области бугра верхней челюсти кажутся более эффективными с точки зрения увеличения толщины мягких тканей [287, 291]. Тем не менее есть исследования, которые ставят под сомнение их явные клинические преимущества по сравнению с трансплантатами из области твердого неба [120]. Несмотря на широкое и установившееся использование аутогенных трансплантатов твердого неба и бугра верхней челюсти, их относительный тканевой и клеточный состав до

сих пор недостаточно изучены. Также очевиден дефицит клинических исследований, где бы проводился сравнительный перекрестный анализ эффективности применения различных трансплантатов. Несомненно, все это требует дальнейшего изучения.

В последние годы в качестве альтернативы свободным соединительнотканым трансплантатам начали активно применять заменители – коллагеновые матрицы (КМ). В настоящее время в клинической практике чаще используют коллагеновые матрицы животного происхождения, которые продемонстрировали хорошую эффективность в доклинических и клинических исследованиях [25, 29, 43, 47, 54, 65, 289, 290]. Использование матриц обеспечивает сокращение времени оперативного вмешательства, снижение послеоперационного дискомфорта по сравнению с аутогенными трансплантатами, что является одними из основных преимуществ данных материалов. Наиболее распространены среди них: матрицы на основе несшитого коллагена, имеющие естественную структуру (*двухслойные матрицы*) и стабильные по объему (*поперечно-сшитые/структурированные матрицы*). Несмотря на то, что большинство исследователей утверждают о явных преимуществах последних, необходимо признать слабую доказательную базу имеющихся исследований. Так, гистологические данные относительно периода деградации КМ с поперечно-сшитой структурой представлены недостаточно, а те, что удалось найти, дают противоречивую и фрагментарную информацию. Для большей части представленных работ характерно небольшое число испытуемых и низкое методологическое качество, что указывает на высокую вероятность возникновения систематических или случайных ошибок. Кроме того, ряд ключевых исследований спонсируется глобальными компаниями – производителями коллагеновых матриц, что может вызвать конфликт интересов и негативно повлиять на способность объективной оценки полученных данных.

Необходимо подчеркнуть, что на сегодняшний день нуждаемость в проведении пластики мягких тканей в области дентальных имплантатов крайне высока, однако отсутствие понимания в потребности проведения подобного

лечения, отсутствие алгоритма выбора того или иного метода операции приводят к возникновению ошибок, которые отрицательно сказываются на результате лечения. Постоянное совершенствование используемых материалов, таких как коллагеновые матриксы, требует изучения их влияния на ткани организма, особенности интеграции данных биоматериалов у пациентов и эффективности их применения по сравнению с аутогенными мягкоткаными трансплантатами. Одной из стратегически важных задач, обязательных к решению, является определение возможностей коллагеновых матриксов по сравнению с аутогенными мягкоткаными трансплантатами, спектра их применения и особенностей оперативного вмешательства при работе с ними.

Все вышеперечисленное является обоснованием для выполнения настоящей работы, которая позволила бы разработать комплексную методологию проведения пластики мягких тканей в области дентальных имплантатов, включающую порядок применения методов диагностики состояния мягких тканей перед проведением лечения, определение показаний и противопоказаний к применению различных методов оперативного вмешательства, алгоритмы проведения операций в разных клинических ситуациях, методы анализа полученных результатов и систему критериев оценки эффективности проведенного лечения.

Данная методология не только позволит повысить эффективность оказания стоматологической помощи, но и будет являться фундаментальным основанием для дальнейших разработок в области реконструктивной хирургии мягких тканей полости рта с формированием новой научной школы.

### **Цель и задачи исследования**

#### **Цель исследования:**

Разработка методологии пластики мягких тканей в области дентальных имплантатов путем совершенствования диагностических и оперативных техник для оптимизации комплексного лечения пациентов с потерей зубов.

**Задачи исследования:**

1) Провести систематический обзор и мета-анализ оценки эффективности применения свободного соединительнотканного трансплантата и коллагенового матрикса для увеличения толщины мягких тканей в области дентальных имплантатов по данным литературы.

2) По данным экспериментального исследования оценить эффективность применения различных видов коллагеновых матриксов и свободного соединительнотканного трансплантата.

3) Выявить особенности регенерации слизистой оболочки при проведении пластики мягких тканей с применением объемно-стабильного и двухслойного коллагенового матрикса в сравнительном аспекте в условиях эксперимента.

4) Оценить эффективность применения аутогенных трансплантатов слизистой оболочки полости рта и их коллагеновых аналогов при проведении пластики мягких тканей в области дентальных имплантатов по данным цифровой профилометрии.

5) Провести сравнительный анализ эффективности применения методов пластики мягких тканей в области дентальных имплантатов с использованием аутогенных трансплантатов слизистой оболочки рта и их коллагеновых аналогов на основании клинических методов исследования.

6) На основании морфологического анализа провести сравнительную оценку строения ауто трансплантатов из области твердого нёба и бугра верхней челюсти.

7) Изучить особенности микробиоты периимплантатной области у пациентов после проведения пластики мягких тканей.

8) Разработать и внедрить в практику комплексную методологию пластики мягких тканей в области дентальных имплантатов у пациентов с частичным отсутствием зубов и дефицитом толщины мягких тканей в области планируемого вмешательства.

## Научная новизна

В представленной работе впервые в России проведен систематический обзор и статистический мета-анализ результатов применения коллагеновых матриц и аутогенных соединительнотканых трансплантатов для пластики мягких тканей в области дентальных имплантатов. Впервые было проанализировано 6 электронных баз данных и 1376 публикаций, из которых в аналитическую часть исследования были включены только рандомизированные контролируемые испытания на пациентах со сроком наблюдения не менее 3-х месяцев. Впервые, на основании данных мировой литературы продемонстрировано обоснование применения метода цифровой профилометрии для оценки результатов лечения пациентов после проведения пластики мягких тканей.

В рамках настоящего диссертационного исследования впервые проведен сравнительный цифровой профилометрический анализ применения различных ксеногенных коллагеновых матриц, представленных на отечественном рынке и свободного соединительнотканного трансплантата для увеличения толщины мягких тканей в эксперименте. Впервые на экспериментальной модели определена оптимальная область и разработан протокол операции для выполнения научных работ по оценке увеличения толщины мягких тканей в полости рта при проведении пластики мягких тканей.

В экспериментальном исследовании типа «split mouth» впервые проведен морфологический анализ тканей, полученных при пластике слизистой оболочки при помощи различных коллагеновых матриц. Впервые была использована техника фиксации исследуемых матриц при помощи титановых микровинтов, что позволило оптимизировать экспериментальную модель.

Впервые проведена сравнительная оценка эффективности операции пластики мягких тканей при использовании двух видов коллагеновых матриц и соединительнотканых трансплантатов из области твердого нёба и бугра верхней челюсти. Впервые для проведения сравнительной оценки эффективности проведения операции использовали полностью цифровой метод профилометрии,



современных ксеногенных коллагеновых матриц для проведения реконструктивных операций на мягких тканях в области дентальных имплантатов. Полученные результаты дают возможность практикующим врачам расширить представления о современном состоянии науки в области изучения эффективности применения различных регенеративных материалов в имплантологии, обобщая большое количество научно-обоснованных данных и объясняя причины расхождения результатов различных исследований. В сфере развития науки полученные результаты позволят исследователям суммировать существующие данные, усовершенствовать гипотезы, оптимизировать необходимые размеры выборки для проведения дальнейших исследований. Результат обобщенного анализа, демонстрирующий рамки эффективности применения аутоотрансплантатов и коллагеновых матриц, поможет практикующим врачам и руководителям здравоохранения принимать решения для выбора наиболее оптимального метода лечения пациентов.

В экспериментах на животных по данным цифрового профилометрического и морфологического методов исследования продемонстрированы особенности регенерации слизистой оболочки рта после имплантации различных типов коллагеновых матриц в сравнении с пересадкой соединительнотканых трансплантатов. Дизайн эксперимента, включая выбор области аугментации и протокол проведения операции имеет важное научное и практическое значение, так как способствует оптимизации алгоритма планирования и проведения подобных исследований в дальнейшем, что является обязательным этапом при разработке новых медицинских технологий и продуктов. Результаты проведенных экспериментальных исследований научно обосновывают применение соединительнотканых аутоотрансплантатов и коллагеновых матриц и являются фундаментом для трансляции полученных данных в практическое здравоохранение. Полученные в ходе экспериментов результаты позволят использовать их при лечении различных заболеваний и состояний полости рта, требующих проведения пластики мягких тканей: устранение рецессии десны в области зубов и имплантатов, изменение фенотипа мягких тканей перед

проведение ортодонтического или ортопедического лечения, устранение рубцовых деформаций и тд. Кроме того, полученные данные позволят расширить спектр применения коллагеновых матриц в других областях медицины, таких как урология, травматология, регенеративная медицина.

По данным клинических и профилометрических методов исследования доказана эффективность применения соединительнотканых трансплантатов и коллагеновых матриц при проведении пластики мягких тканей в области дентальных имплантатов, а также продемонстрированы особенности клинического течения послеоперационного периода при различных методах операций. Полученные результаты исследования позволяют решить одну из значимых задач в практическом здравоохранении – лечение пациентов с дефицитом толщины мягких тканей в области дентальных имплантатов. Результаты исследования могут быть использованы практикующими врачами при обосновании применения различных аутооттрансплантатов и коллагеновых матриц с целью проведения пластики мягких тканей в области дентальных имплантатов, для выбора оптимального протокола операции исходя из клинической ситуации, при оценке риска развития осложнений и др. Кроме того, полученные данные могут являться фундаментом для разработок новых материалов для стоматологии и регенеративной хирургии. Выявленные особенности применения аутооттрансплантатов и их коллагеновых аналогов также могут быть использованы преподавателями в системе высшего образования при подготовке новых нормативных и методических документов с целью оптимизации образовательного процесса.

Научно обоснована и внедрена в клиническую практику методология применения соединительнотканых трансплантатов и их коллагеновых аналогов, основанная на порядке применения методов диагностики состояния мягких тканей перед проведением лечения, определении показаний и противопоказаний к применению различных методов оперативного вмешательства, персонализированном подходе в выборе аугментационного материала и протоколе операции, методе анализа полученных результатов и системе критериев оценки

эффективности проведенного лечения. Разработанная комплексная методология будет способствовать оптимизации стоматологической помощи пациентам с частичным отсутствием зубов, что позволит совершенствовать практику здравоохранения.

### **Методология и методы исследования**

Настоящая диссертационная работа выполнена с использованием принципов и правил доказательной медицины. На первом этапе необходимо было оценить мировой опыт в применении аутогенных мягкотканых трансплантатов и их коллагеновых аналогов для увеличения толщины мягких тканей в области дентальных имплантатов. Для этого был проведен систематический обзор и мета-анализ рандомизированных клинических исследований других авторов. Данное исследование проводили по заранее подготовленному и зарегистрированному протоколу, согласно строгой методологии. Проведенный мета-анализ также позволил нам получить данные относительно точности современных цифровых методов для оценки изменений толщины мягких тканей после проведения операций.

На втором этапе были проведены экспериментальные исследования, которые позволили оценить эффективность коллагеновых матриксов, представленных на российском рынке в сравнении с применением свободных соединительнотканых трансплантатов для увеличения толщины мягких тканей по данным профилометрических и морфологических методов исследования. Исследование проводили на биологических моделях (карликовые свиньи), которые находятся наиболее близко к человеку по филогенетическому положению, что позволило получить важные экспериментальные данные. В ходе проведения исследования была разработана оптимальная экспериментальная модель и усовершенствована методология проведения эксперимента на карликовых свиньях по изучению

реконструктивных операций на мягких тканях, что, несомненно, позволит использовать данные наработки в дальнейшем.

Завершающим этапом диссертационной работы являлось клиническое исследование, которое включало результаты клинических (осмотр, данные анкетирования), профилометрических, морфологических и микробиологических методов исследования. На данном этапе работы применяли современные методы сбора данных (цифровые анкеты, использование google-форм и др.), методы предоперационной и послеоперационной диагностики (применение цифровых сканеров, инженерных компьютерных программ и др.), методы анализа и визуализации данных (статистические программы IBM<sup>®</sup> SPSS<sup>®</sup> Statistics 27.0.1.0 и GraphPad Prism v10.1.1 (GraphPad Software, LLC)).

На основании полученных результатов разработана новая комплексная методология проведения пластики мягких тканей в области дентальных имплантатов у пациентов с частичным отсутствием зубов и дефицитом толщины мягких тканей в области планируемой операции.

### **Личный вклад автора**

Автор участвовал в планировании диссертационной работы и ее реализации на всех этапах, таких как: аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, проведение систематического обзора и мета-анализа исследований других авторов, доклинический и клинический этап работы. Автор самостоятельно проводил поиск доступных исследований других авторов в 6-ти электронных базах данных и последующий качественный и количественный анализ полученных результатов; автором осуществлялось проведение оперативных вмешательств на лабораторных животных (карликовые свиньи), а также обследование и лечение пациентов на базе кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава

России (Сеченовский Университет). Автор лично проводил заполнение базы данных пациентов, вошедших в исследование, в программе Microsoft Excel. Анализ и обработка материалов компьютерной базы данных обследованных пациентов также осуществлялись лично автором.

Сформулированы выводы и практические рекомендации по 3-м этапам диссертационного исследования, включая систематический обзор и мета-анализ, экспериментальные исследования, клиническое исследование. На основании результатов проведенной работы автором предложена методология проведения пластики мягких тканей в области дентальных имплантатов у пациентов с отсутствием зубов и дефицитом толщины мягких тканей в области дентальных имплантатов. Результаты исследования доложены автором на различных конференциях, научно-практических мероприятиях.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Применение коллагеновых матриксов менее эффективно, чем пересадка свободных соединительнотканых трансплантатов при операциях по увеличению толщины мягких тканей в области дентальных имплантатов, независимо от метода оценки (аналоговый или цифровой) полученного результата.

2. Имплантация коллагеновых матриксов приводит увеличению толщины мягких тканей через 120 суток после операции при полной деградации двухслойного и частичной деградации объемно-стабильного коллагенового матрикса.

3. Пересадка свободного соединительнотканного трансплантата с бугра верхней челюсти является наиболее эффективным методом пластики мягких тканей в области имплантатов. Применение объемно-стабильного коллагенового матрикса характеризуется большей эффективностью в сравнении с двухслойным коллагеновым матриксом на ранних сроках наблюдения (3 месяца) и сопоставимой на поздних сроках наблюдения (6 месяцев).

4. В сравнении с пересадкой свободных соединительнотканых трансплантатов имплантация коллагеновых матриц характеризуется менее интенсивной болью, меньшим снижением качества жизни пациентов, однако их применение демонстрирует более выраженный коллатеральный отек мягких тканей, уменьшение ширины зоны кератинизированной слизистой оболочки, более низкие показатели эстетики после окончания лечения.

5. Метод пластики мягких тканей не влияет на распределение микроорганизмов в периимплантатной области и не связан с формированием пародонтопатогенной микробиоты.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов подтверждается всесторонним анализом ранее выполненных исследований других авторов; достаточным объемом экспериментального материала и реальностью условий при проведении экспериментов; количеством пациентов, включённых в клиническую часть исследования, а также сроками его проведения; анализом полученных данных с использованием научно-методологического подхода, включающего применение современных методов статистического анализа.

Достоверность систематического обзора и мета-анализа подтверждается строгим соблюдением протокола исследования, зарегистрированного в международном проспективном реестре систематических обзоров (PROSPERO) и выполнением в соответствии с рекомендациями кокрейновского сообщества по чек-листу PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses).

Достоверность экспериментальной части работы подтверждается достаточным объемом выборки, качественным дизайном исследования, а также данными профилометрического и морфологического исследования, которые были получены с использованием современного оборудования и проанализированы в

специальном программном обеспечении с применением актуальных методов обработки данных.

Достоверность клинической части работы также подтверждается качественным дизайном исследования с учетом достаточного объема выборки пациентов, включенных в исследование и рассчитанной при помощи Sample Size Calculator; включенных в исследование групп; описания изучаемого воздействия и исхода; времени наблюдения; критериев включения и исключения. Сформулированные в тексте диссертационного исследования научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на полученных результатах, представленных в таблицах и рисунках. Проверена первичная документация (протоколы исследований, истории болезни, цифровые и аналоговые базы данных).

Результаты исследования доложены и обсуждены на: Симпозиуме «Клуба пародонтологов России»: «Актуальные вопросы клинической пародонтологии. Современные технологии устранения дефицита мягких тканей пародонта» (Москва, 2018); XXII Международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов «Новые технологии в стоматологии» (Санкт-Петербург, 2018); 10th International symposium on clinical and applied anatomy (Москва, 2018); X Национальном фестивале имплантологии в рамках XLII Всероссийской научно-практической конференции «Стоматология XXI века» (Москва, 2019); Всероссийском конгрессе по дентальной имплантологии и чемпионате стоматологического мастерства в номинации «Дентальная имплантология», посвященном 85-летию профессора Миргазизова М.З. (Казань, 2020); IX Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (Москва, 2021); Симпозиуме «Актуальные вопросы хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» в рамках XLV Всероссийской научно-практической конференции «Стоматология XXI века» (Москва, 2021); Конгрессе «XII Национальный фестиваль имплантологии» в рамках XLV Всероссийской научно-практической конференции «Стоматология XXI века» (Москва, 2021); Национальном конгрессе с международным участием «Паринские чтения 2022» (Минск, Республика Беларусь, 2022); VII научно-практической

конференции «Актуальные вопросы стоматологии» (Киров, 2023); Всероссийской научной конференции с международным участием «Актуальные вопросы хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии», посвященной 100-летию академика Н.Н. Бажанова (Москва, 2023); XIV Национальном фестивале имплантологии в рамках XLIX Всероссийской научно-практической конференции СТАР «Стоматология XXI века» (Москва, 2024); национальном конгрессе с международным участием «Паринские чтения 2024» (Минск, Республика Беларусь, 2024); «XV Национальном фестивале имплантологии» в рамках LI Всероссийской научно-практической конференции СТАР «Стоматология XXI века» (22 сентября 2024 года, Москва).

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 29 печатных работ, из них 6 в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 7 статей в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus); 4 иные публикации; 12 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежных конференций).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Все исследования, проведенные в рамках настоящей диссертационной работы, полученные результаты, область применения соответствует шифру научной специальности: 3.1.7 Стоматология – область науки, занимающаяся изучением этиологии, патогенеза врождённых и приобретённых аномалий

развития, дефектов и деформаций челюстно-лицевой области, разработкой методов их профилактики, диагностики и лечения. Совершенствование методов профилактики, ранней диагностики и современных методов лечения стоматологических заболеваний будет способствовать сохранению здоровья населения страны. Диссертация соответствует паспорту специальности, области исследований согласно пунктам 3, 4, 7, 8, 9.

### **Внедрение результатов в практику**

Результаты представленной работы внедрены в лечебный процесс кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Акт № 480 от 5 августа 2024 г.

Результаты исследования внедрены в практику лечебной работы стоматологических клиник: общества с ограниченной ответственностью «РИО-Стом», г. Москва (акт б/н от 2 августа 2024 г.); общества с ограниченной ответственностью «Метаморфоз клиник», г. Москва (акт б/н от 2 августа 2024 г.); общества с ограниченной ответственностью «Келлер Батайск», г. Батайск (акт б/н от 13 августа 2024 г.); общества с ограниченной ответственностью «Ортодент», г. Петрозаводск (акт б/н от 1 августа 2024 г.); общества с ограниченной ответственностью «Мастерская Улыбок», г. Санкт-Петербург (акт б/н от 26 июля 2024 г.); общества с ограниченной ответственностью «Белая Волна», г. Красноярск (акт б/н от 6 августа 2024 г.).

Основные научные положения, выводы, рекомендации диссертации включены в учебный процесс кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины Хирургической

стоматологии, читаемых студентам по направлению подготовки 31.05.03 Стоматология, читаемых ординаторам по направлению подготовки 31.08.74, внедрены в лекционный курс и практические занятия курсантов цикла тематического усовершенствования «Пластика мягких тканей в области зубов и имплантатов». Акт № 486 от 5 августа 2024 г.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 295 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, описания разработанной методологии, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и списка принятых сокращений. Список литературы включает 347 источников: 67 – отечественных, 280 – зарубежных авторов. Диссертационная работа содержит 43 таблицы, иллюстрирована 133 рисунками.

## **ГЛАВА 1. РЕКОНСТРУКТИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ НА МЯГКИХ ТКАНЯХ В ОБЛАСТИ ДЕНТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТАТОВ**

### **1.1. Анатомия и гистология (архитектоника) мягких тканей в области установленных дентальных имплантатов**

Мягкие ткани вокруг дентального имплантата представляют собой слизистую оболочку, адаптированную к наличию остеоинтегрированного имплантата и его ортопедических компонентов [17, 225].

Снаружи слизистая оболочка вокруг имплантата покрыта многослойным плоским эпителием, под которым располагается слой соединительной ткани, называемый собственной пластинкой. Последняя содержит кровеносные сосуды, структурные волокна, нервы, фибробласты и другие типы клеток [341].

Эпителий на наружной поверхности слизистой оболочки вокруг имплантата различается по некоторым гистологическим характеристикам, а, следовательно по своим функциям.

Слизистая оболочка, которая расположена коронарнее слизисто-десневого соединения и окружает в норме пришеечную часть имплантата покрыта многослойным плоским ороговевающим эпителием. Эпителий в этой области является кератинизированным, так как содержит в себе клетки - кератиноциты, продуцирующие кератин. По своей природе кератинизированная слизистая оболочка относится к жевательному типу, что связано с ее устойчивостью к механической нагрузке при жевании. Этому способствуют многочисленные межклеточные соединения, которые обеспечиваются за счет гемидесмосом, плотно удерживающих клетки вместе, а также низкой проницаемостью эпителия по сравнению с неороговевающей слизистой оболочкой [252, 341].

Слизистая оболочка, которая расположена апикулярнее слизисто-десневого соединения покрыта многослойным плоским неороговевающим эпителием и по своей природе является слизистой оболочкой выстилающего типа [225]. В отличии

от ороговевающего эпителия многослойный плоский неороговевающий эпителий состоит из 3-х слоев клеток: базальный, шиповатый, зернистый. Отсутствие рогового слоя клеток снижает резистентность слизистой оболочки к механическим нагрузкам [242].

На внутренней поверхности слизистой оболочки от ее края до поверхности кости вокруг имплантата можно наблюдать три различных отдела мягких тканей: эпителий борозды, эпителиальное прикрепление, супракрестальная соединительная ткань. Все эти три отдела вместе объединяются термином *высота супракрестальных тканей* вокруг имплантата (The peri-implant supracrestal tissue height (STH) [313].

Ранее в литературе чаще использовался термин «биологическая ширина», который был заимствован из пародонтологии [93, 248, 312, 315]. Однако, в отличие от естественных зубов, в области имплантатов отсутствует соединительнотканное прикрепление к поверхности супраструктуры имплантата, что побудило ученых пересмотреть привычную терминологию.

Несмотря на то, что слизистая оболочка вокруг имплантатов и зубов часто неотличима, она имеет некоторые важные биологические и структурные различия.

Во-первых, волокна соединительной ткани (коллагеновые волокна) в области имплантата ориентированы параллельно его шейке и не вплетаются в поверхность имплантата. При этом в области зубов пучки зубо-десневых и зубо-альвеолярных коллагеновых волокон отходят латерально, коронально и апикально, вплетаясь в цемент корня зуба [286].

Во-вторых, кровоснабжение десны происходит из двух разных источников: крупные наднадкостничные кровеносные сосуды и сосудистое сплетение периодонтальной связки. Мягкие ткани в области дентальных имплантатов имеют только один источник кровоснабжения - конечные ветви наднадкостничных кровеносных сосудов [317].

В-третьих, эпителиальное прикрепление вокруг имплантатов более проницаемо, чем в области зубов, а соединительнотканый компонент содержит

более высокую долю коллагеновых волокон и имеет более низкую клеточность (меньше фибробластов) и васкуляризацию [299].

Эти анатомо-гистологические различия тканей, окружающие имплантаты приводят к снижению защитной реакции и создают условия для более высокой восприимчивости к возникновению и прогрессированию микробных воспалительных заболеваний по сравнению с тканями пародонта, что было продемонстрировано в многочисленных экспериментальных исследованиях, начиная с 90-х годов прошлого столетия [148, 203, 208, 249, 269, 312, 314].

На Всемирном конгрессе по классификации заболеваний тканей пародонта и периимплантных тканей в 2017 году впервые было принято определение термина «пародонтальный фенотип». Данный термин определяется, как сочетание десневого фенотипа (ширина зоны кератинизированной десны и толщина десны) и морфотипа кости (т.е. толщина костной ткани) окружающее зуб [248]. До этого события в большинстве публикаций чаще встречался термин «биотип», который больше имеет отношение к группе организмов/органов, имеющих один и тот же специфический генотип, чем к тканям, окружающим зуб. Термин «фенотип», основан на сочетании генетических признаков и факторов окружающей среды. Фенотип указывает на состояние, которое может меняться во времени в зависимости от окружающих факторов (в том числе хирургического вмешательства) и может быть специфичен для конкретного места (может быть изменен фенотип, но не генотип). Так, например, тонкий фенотип увеличивает риск развития рецессии десны [247, 104].

Термин «периимплантатный фенотип» можно определить как морфологические и анатомические особенности, характеризующие клиническое состояние тканей, окружающих имплантат. Периимплантатный фенотип представляет собой характеристику тканей вокруг имплантата, состоящую из 4-х компонентов: 1 – ширина кератинизированной слизистой оболочки, 2 – горизонтальная толщина мягких тканей, 3 – вертикальная толщина мягких тканей, 4 – толщина кости, окружающей имплантат. Подобно пародонтальному фенотипу, периимплантатный фенотип зависит от участка и может меняться со временем в

ответ на окружающие факторы [313]. Для понимания роли мягких тканей в поддержании здоровья в области дентальных имплантатов необходимо выяснить роль каждого отдельного мягкотканого компонента периимплантного фенотипа.

#### *Ширина кератинизированной слизистой оболочки*

Ширина кератинизированной слизистой оболочки вокруг имплантата представляет собой линейный параметр фрагмента мягких тканей, который располагается от края слизистой оболочки до слизисто-десневого соединения в апикально-коронарном направлении [313]. Кератинизированная слизистая оболочка является наиболее коронарной частью мягких тканей, окружающих шейку имплантата, но при определенных условиях она может отсутствовать. В этом случае имплантат окружен подвижной слизистой оболочкой.

С точки зрения пародонта зуба, морфологические характеристика десны являются одним из значимых факторов его целостности [92]. Это утверждение основывается на том факте, что подвижная слизистая оболочка облегчает проникновение биопленки в периодонтальную щель, что вызывает активацию нейтрофилов и лимфоцитов, что может привести к потере прикрепления [196]. Следовательно, принято мнение, что минимальная зона кератинизированной десны имеет большое значение для поддержания стабильности тканей пародонта [247].

Необходимость минимального количества кератинизированной слизистой оболочки для поддержания здорового состояния тканей, окружающих имплантат обсуждается давно и результаты исследований довольно противоречивы [23, 35, 36, 209, 226, 272, 314, 335, 336, 337, 349]. Причиной такого академического разногласия в основном связана с тем, что значительная часть исследований (особенно исследования конца XX века) выполнена с использованием имплантатов с машинно-обработанной поверхностью, которая может минимизировать накопление биопленки по сравнению с современными модифицированными поверхностями, обладающими адгезией [226].

На сегодняшний день большинство исследователей полагают, что наличие адекватной (>2мм) ширины зоны кератинизированной слизистой оболочки защищает периимплантатную зону от механических повреждений и бактериальной

инвазии, увеличивает выживаемость имплантатов и улучшает внешний вид мягких тканей [20, 23, 35, 122, 240, 254, 271].

По данным ряда исследователей имплантаты с дефицитом (<2мм) ширины зоны кератинизированной слизистой оболочки [122] более склонны к аккумуляции зубного налета и развитию кровоточивости [122, 136, 186, 226, 309]. Наблюдаемая тенденция может объясняться тем фактом, что в отсутствие кератинизированных тканей, подвижная слизистая оболочка, богатая эластическими и бедная коллагеновыми волокнами обеспечивает чрезмерную чувствительность данной области при чистке зубов, что заставляет пациента «щадить» проблемный участок, что, в итоге, приводит к аккумуляции зубного налета [227].

Кроме того, имплантаты, окруженные подвижной слизистой оболочкой, демонстрируют значительную убыль пришеечной кости, по сравнению с участками с достаточной шириной кератинизированных тканей [23, 271, 254]. Особенно это касается пациентов, у которых уже был выявлен в анамнезе мукозит или периимплантит [241]. С другой стороны, ряд исследователей не смогли доказать, что отсутствие или дефицит кератинизированных тканей в области имплантатов у пациентов, которым регулярно проводят поддерживающую пародонтологическую и периимплантатную терапию, увеличивает риск заболеваний в области имплантатов [298, 304]. Хотя в этом случае остается открытым вопрос частоты ее проведения, так как по мнению некоторых авторов, она напрямую связана с риском возникновения патологических состояний вокруг имплантатов [133, 226, 260, 288]. Существует мнение, что проведение периимплантатной поддерживающей терапии не менее 2-х раз в год потенциально может приводить к снижению риска развития воспалительных осложнений в 3 раза [176]. Кроме того, данные, найденные в литературе, свидетельствуют об отсутствии связи между показателем количества кератинизированной слизистой оболочки и состоянием периимплантатных тканей у пациентов с адекватным контролем зубного налета [335]. И, напротив, плохая гигиена полости рта в сочетании с дефицитом кератинизированных тканей являются индикатором риска развития мукозита и периимплантита [254].

Таким образом, в литературе есть сведения о следующих проблемах, связанных с дефицитом кератинизированных тканей в области имплантатов: аккумуляция зубного налета, рецессия слизистой оболочки, потеря кости, мукозит, периимплантит. Несмотря на то, что во многих исследованиях не учитываются различные другие сопутствующие факторы, которые потенциально могли бы повлиять на результат (фенотип, курение, тип имплантата, окклюзионные силы, частота поддерживающей терапии и тд.) большинство исследователей считают, что наличие кератинизированной слизистой оболочки вокруг имплантатов является клинически предпочтительным и ширина ее должна составлять не менее 2мм [8, 36, 133, 186, 226, 254, 260].

#### *Горизонтальная толщина мягких тканей*

Горизонтальная толщина мягких тканей представляет собой вестибуло-оральный размер слизистой оболочки, окружающей имплантат. В рамках одного имплантата данный параметр может различаться в зависимости от локализации (вестибулярная, оральная поверхность) и от апикально-коронарной высоты по отношению к краю слизистой оболочки [313]. Горизонтальная толщина мягких тканей может играть решающую роль в функциональном и эстетическом результате имплантологического лечения, а также обеспечивает меньшую потерю краевой кости [64, 134, 181, 245, 246, 302, 325].

Одной из фундаментальных работ, посвященной роли горизонтальной толщины мягких тканей с точки зрения эстетики, является экспериментальное исследование, проведенное R.Jung et al. (2007), в котором авторы проанализировали влияние различных материалов (титан, диоксид циркония с облицовочной керамикой и без нее) на цвет слизистой оболочки при различной ее толщине (1.5мм, 2мм, 3мм). Результаты исследования продемонстрировали, что при толщине слизистой оболочки 3мм человеческий глаз не мог различить изменения цвета независимо от того, какой материал располагался под ней. При толщине слизистой оболочки в 2мм только диоксид циркония (независимо от облицовки) не вызывал видимых изменений. Авторами был сделан вывод, что

толщина слизистой оболочки является решающим фактором с точки зрения изменения цвета, вызванного различными реставрационными материалами [180].

Несмотря на то, что недавний систематический обзор и метаанализ, проведенный Pitta J. et al. (2020) не позволяет провести корреляцию между влиянием толщины мягких тканей и просвечиванием через нее супраструктуры, в большинстве других доклинических и клинических исследованиях сообщается о подобной зависимости и пороговом значении горизонтальной толщины мягких тканей в 2мм [79, 181, 274, 303, 306]. В связи с этим было предложено использовать следующую классификацию фенотипа слизистой оболочки: <2мм (тонкий) и >2мм (толстый) [313].

Необходимо отметить, что толстый фенотип мягких тканей также способствует профилактике возникновения рецессии слизистой оболочки [69, 132, 285, 325], поддержке интерпроксимальной кости [140, 283], сохранению внешнего вида альвеолярного гребня, что имеет большое значение в связи с его атрофией, возникающей после удаления зуба [6, 56, 71, 107, 132, 139]. При этом литературе нет точных данных, какая горизонтальная толщина мягких тканей оптимальна для восстановления анатомического контура альвеолярного гребня с точки зрения эстетики, так как этот параметр является индивидуальным и зависит от ремоделирования кости.

Таким образом, большинство исследователей считают, что наиболее благоприятные результаты лечения с использованием дентальных имплантатов наблюдаются у пациентов с толстым фенотипом мягких тканей, который обеспечивает защиту от просвечивания супраструктуры, более высокую вероятность формирования аппроксимальных сосочков, меньшую вероятность развития рецессии мягких тканей, и получение более эстетичного результата лечения [64, 140, 245, 311]. В случае, когда горизонтальная толщина мягких тканей составляет менее 2-х мм большинство исследователей рекомендуют проведение пластики мягких тканей [64, 81, 121, 181].

Несмотря на это, по данным Шевела Т.Л. и Походенько-Чудаковой И.О. (2022) тонкий фенотип в области установленных имплантатов выявляется у 19,0%

пациентов, что дает основание сделать вывод о необходимости более тщательной предоперационной оценки толщины мягких тканей у пациентов перед проведением дентальной имплантации, что позволит уменьшить число осложнений [64].

#### *Вертикальная толщина мягких тканей*

Вертикальная толщина мягких тканей представляет собой вертикальный размер слизистой оболочки, окружающей имплантат от ее края до костного альвеолярного гребня [313].

Вертикальная толщина мягких тканей влияет в большей степени на процесс ремоделирования подлежащей кости, что было описано во многих исследованиях [183, 184, 258, 308, 315, 319]. Предположение, почему тонкая слизистая оболочка над имплантатом может привести к резорбции кости в период костного ремоделирования, было высказано более 30-ти лет назад и связано с формированием биологической ширины [315]. Исследования показали, что биологическая ширина в области имплантата обычно шире ( $>2\text{мм}$ ), чем у естественного зуба, поэтому, когда вертикальная толщина мягких тканей в области имплантата недостаточна ( $<2\text{мм}$ ), формирование биологической ширины происходит за счет частичной резорбции пришеечной кости [95].

По данным Linkevicius T. et al. (2009) имплантаты, окруженные более толстыми мягкими тканями ( $>2\text{мм}$ ), демонстрируют меньшую потерю кости в первый год функциональной нагрузки [310]. Последующие исследования автора подтвердили, что в области имплантатов, окруженных слизистой оболочкой высотой  $<2\text{мм}$ , определяется больший уровень резорбции кости в пришеечной зоне независимо от уровня кости или дизайна соединения имплантата с супраструктурой (наличие/отсутствие принципа переключения платформы) [184, 187, 258]. Кроме того, было доказано, что увеличение вертикальной толщины мягких тканей является эффективным методом, который позволяет уменьшить последующую резорбцию пришеечной кости [319].

Анализ исследований, направленных на оценку влияния толщины мягких тканей на потерю пришеечной кости, показал, что не все авторы рекомендуют однозначное пороговое значение, позволяющее различать благоприятную или

неблагоприятную вертикальную толщину мягких тканей [184]. В более ранних исследованиях рекомендованный порог составляет 2мм, в то время как более поздние исследования указывают на то, что данный параметр должен составлять не менее 2,5-3мм [8, 131, 280]. Так, по мнению Linkevicius T. et al. (2019) при высоте мягких тканей >3мм формирование биологической ширины происходит без резорбции кости альвеолярного гребня [185].

Тем не менее, спор о том, обеспечивают ли толстые мягкие ткани большую стабильность кости, все еще продолжаются, поскольку существуют исследования, в том числе систематические обзоры, которые демонстрируют отличное от общепринятого мнение [183, 307, 338].

С другой стороны, в клинической практике для получения эстетически приемлемого результата вокруг имплантатов часто создают значительный объем мягких тканей, который позволяет скрыть металлические компоненты ортопедической конструкции (титановое основание и др.), обеспечить достаточное пространство для моделирования реставрации и создания естественного контура слизистой оболочки. В связи с этим ученые и клиницисты задаются вопросом: какая максимально допустимая вертикальная толщина мягких тканей над имплантатом может считаться безопасной? [182, 188, 302].

Известно, что биопленка проникает глубоко в профиль прорезывания слизистой оболочки вдоль поверхности ортопедических компонентов имплантата. Считается, что уже через 30 минут после установки имплантата среда вокруг него начинает колонизироваться микроорганизмами [268]. Микробиома вокруг здоровых имплантатов в основном состоит из грамположительных кокков и небольшого количества грамотрицательных анаэробов (аналогично таковым в области пародонта здоровых зубов), которые могут колонизировать ткани вокруг имплантата из других участков полости рта посредством механизма «бактериальной транслокации» [221, 268]. Это было подтверждено рядом исследований еще с конца 80-х годов XX века [222-224]. По мнению отечественных и зарубежных авторов микробиома зубов также является основным источником

предполагаемых патогенов, колонизирующих рядом установленные имплантаты [14, 218].

Поддержание здоровья тканей, окружающих имплантат требует самостоятельного удаления зубодесневого налета (био пленки), в том числе и в пришеечной области имплантата. Немаловажное значение имеет доступность зоны для проведения гигиены полости рта [137, 193, 243]. Известно, что эффективность самостоятельной гигиены снижается по мере увеличения расстояния от края слизистой оболочки в апикальном направлении [334]. Так, клинические исследования показывают, что высокий процент имплантатов с диагнозом периимплантит был связан с неадекватным контролем био пленки или отсутствием доступа для мероприятий по гигиене полости рта [85, 277]. Есть предположение, что расположение платформы имплантата, его дизайн и глубина десневой манжеты (вертикальная толщина мягких тканей) могут влиять на риск развития мукозита и периимплантита [137, 193, 302]. Особенно это касается пациентов с пародонтитом в анамнезе, так как по данным Zhang et al. (2020) чрезмерная вертикальная толщина мягких тканей у таких пациентов оказывает неблагоприятное влияние на состояние периимплантных тканей [188]. Исследование продемонстрировало, что при увеличении толщины мягких тканей на 1 мм, риск возникновения периимплантита возрастал в 1,5 раза [188]. В связи с этим ученые и клиницисты задаются вопросом: какая максимально допустимая вертикальная толщина мягких тканей над имплантатом может считаться безопасной?

В прошлом несколько исследований продемонстрировали взаимосвязь между патогенными бактериями и развитием заболеваний вокруг имплантата [242]. Пародонтопатогены были обнаружены вокруг имплантатов, пораженных периимплантитом, а также чаще встречались у пациентов с частичным отсутствием зубов по сравнению с полностью беззубыми пациентами с установленными дентальными имплантатами. Это позволяет предположить, что пародонтальные карманы могут являться источником «бактериальной транслокации» [199, 267]. В то же время, некоторые исследователи выявили достаточно высокое количество микроорганизмов во внутреннем интерфейсе дентального имплантата, наличие

которых характерно для воспалительных процессов пародонта – гингивита и пародонтита. Авторы предполагают возможность экспансии бактерий из интерфейса имплантата в периимплантатное пространство с последующим возникновением воспалительных процессов – мукозита и периимплантита [18].

В нескольких исследованиях, включая систематические обзоры изучались сходства микробиологических характеристик при периимплантите, пародонтите и бактериальной средой в области здоровых имплантатов [7, 60, 84, 124, 195, 213, 215, 217, 219]. Установлено, что и при периимплантите, и при пародонтите преобладают грамотрицательные и анаэробные бактерии [13, 84, 215, 217]. Однако эти сходства на сегодняшний день не считаются решающим фактором возникновения периимплантатной патологии. Фактически, даже если предполагаемые бактерии, ответственные за пародонтит, часто присутствуют при периимплантите на ранней стадии заболевания, основная микробиота двух состояний на более поздних стадиях может различаться [195, 213]. Таким образом несмотря на то, что тезис о сходстве возбудителей пародонтита и периимплантита был выдвинут в нескольких ранних исследованиях, на сегодняшний день точно установлено, что существуют определенные различия в отношении микробиоты при данных заболеваниях [124, 217].

Этот тезис также подтверждается результатами систематического обзора, проведенного в 2022 году, в котором авторы продемонстрировали, что по данным существующих исследований, наблюдаются существенные различия в составе биопленок пораженного пародонта и периимплантатных тканей [259]. При этом считается, что чем более выражен воспалительный процесс в области имплантата, тем более высокое бактериальное разнообразие характерно для данной области [214]. Выделяют специфические периимплантатные патогены - *P. gingivalis* и *F. nucleatum*, которые часто колонизируют имплантат при ранней и поздней стадии периимплантитита и, следовательно, могут быть характерны маркером для потери имплантата в целом.

Таким образом, несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению микробиоты в периимплантатном пространстве,

сравнительный анализ бактериального профиля тканей вокруг имплантатов при различной высоте десневой манжеты до сих пор не проводился. Имеющиеся в литературе данные не дают однозначного ответа на вопрос «какая максимальная вертикальная толщина мягких тканей будет являться безопасной для здоровья тканей, окружающих имплантат» [8, 131, 160, 184, 185]. Изучение микробиоты в области десневой манжеты имплантата при различной ее глубине может способствовать лучшему пониманию стратегии лечения для улучшения его результата.

## **1.2. Менеджмент мягких тканей в области дентальных имплантатов и профилактика развития осложнений**

Менеджмент мягких тканей имеет важное значение для лечения и профилактики осложнений в имплантологии. При этом выбор метода хирургического лечения и времени его проведения зависит от клинических особенностей и пожеланий пациента [3, 20, 38, 45, 54, 194, 245]

### *Увеличение ширины кератинизированной слизистой оболочки*

Для увеличения ширины зоны кератинизированной слизистой оболочки вокруг имплантата существуют различные методы. «Золотым стандартом» является пересадка свободного десневого трансплантата (СДТ) из области твердого неба [38, 115, 142, 332]. Несмотря на то, что метод позволяет значительно увеличить ширину кератинизированной слизистой оболочки вокруг имплантатов [15, 35, 115], он требует хороших мануальных навыков и сопряжен с другими недостатками: выраженная послеоперационная боль в донорской зоне, несоответствие цвета пересаженных тканей (эффект «заплатки») [9]. Последний недостаток ограничивает применение данного метода в эстетически значимой зоне. Все эти факторы способствуют поиску новых или усовершенствованию ранее описанных методов увеличения кератинизированных тканей [10, 58].

Тем не менее, в последние годы описано много различных модификаций классической пересадки СДТ. Так, Едранов С.С. и Керзиков Р.А. (2017) предлагают пересмотреть с учетом современных знаний описанную в 70-х годах прошлого столетия методику накостной фиксации СДТ при помощи микровинтов [15]. Амхадова М.А. и Фролов А.М. (2018) в своем исследовании демонстрируют применение метода пересадки дезэпителизированного СДТ под покрывной лоскут, что, по мнению авторов приводит к одновременному увеличению зоны кератинизированной слизистой оболочки и толщины мягких тканей [1].

С другой стороны, некоторые клиницисты внедряют современные цифровые технологии, позволяющие уменьшить послеоперационную боль в донорской зоне. Так, Ткаченко Э.Д. и соавт. (2022) предложили использовать хирургический шаблон для забора аутооттрансплантата с неба, который позволяет провести операцию без лишней травмы и уменьшить послеоперационный дискомфорт у пациента [55].

Также в литературе можно встретить исследования, посвященные успешному применению различных послеоперационных повязок в области донорской зоны, что также благоприятно влияет на заживление раны [9, 51, 66]. Подобные методы являются перспективными, но требуют дополнительного подтверждения эффективности в рамках доказательной медицины.

В последнее время появились публикации, описывающие применение неабляционной фракционной обработки лазером для увеличения кератинизированной десны в области зубов и имплантатов. Данный метод, позволяет обеспечить более комфортный послеоперационный период и не требует забора аутогенных тканей в донорской зоне [28, 57]. Кроме того, несмотря на то, что использование аутогенных тканей является “золотым стандартом” в последние годы широко используются [116] их аллогенные и ксеногенные аналоги – коллагеновые матрицы [5, 26, 38, 115, 116].

#### *Увеличение толщины слизистой оболочки*

На сегодняшний день существуют убедительные доказательства, что немедленную имплантацию необходимо сочетать не только с проведением аугментации лунки зуба при помощи костнопластического материала, но и с

проведением пластики мягких тканей. Это позволяет обеспечить компенсацию изменений контура альвеолярного гребня, которые неизбежно происходят после удаления зуба [6, 56, 71, 132]. Кроме того, пересадка соединительной ткани во время немедленной установки имплантата позволяет свести к минимуму риск возникновения просвечивания супраструктуры имплантата или рецессии мягких тканей, особенно в эстетически значимых областях [6, 56, 279].

Что касается отсроченной имплантации, то потеря вестибулярного контура неизбежна после удаления зуба [80, 251]. Через 6 месяцев после удаления зуба горизонтальная и вертикальная резорбция альвеолярного гребня составляет 29-63% и 11-22% [80]. Масштабы этих изменений клинически значимы, так как они создают отчетливую вестибулярную вогнутость в альвеолярном гребне, которая может затруднить эстетическую реабилитацию [251]. Кроме того, есть основания полагать, что в процессе установки имплантата может происходить незначительная потеря кости, которая вторично еще больше усугубляет вестибулярную вогнутость альвеолярного гребня [129, 257, 325].

Известно, что в процессе заживления лунки зуба происходит спонтанное/естественное увеличение толщины мягких тканей и она вполне может достигать требуемые 2-3 мм толщины для нивелирования эффекта просвечивания супраструктуры имплантата. В этом случае потребность в увеличении толщины мягких тканей может рассматриваться исключительно с эстетической точки зрения - для компенсации отсутствия адекватного профиля прорезывания мягких тканей [270].

Применение аутогенных соединительнотканых трансплантатов или их аналогов позволяет компенсировать вестибулярную деформацию, что указывает на важность мягкотканого компонента с точки зрения достижения эстетического результата [3, 56, 77, 78].

Интересное рандомизированное исследование в 2022 году было проведено Bouckaert et al., в котором авторы сравнили результаты восстановления вестибулярного контура альвеолярного гребня при помощи направленной костной регенерации (НКР) в одной группе и проведение пластики мягких тканей при

помощи ССТ без проведения НКР в другой группе. Через 3 года после функциональной нагрузки не было выявлено существенной разницы между обеими группами в линейном увеличении вестибулярного контура альвеолярного гребня. Также не было никаких существенных различий между группами ни по одному из исследуемых параметров, кроме индекса рубцевания слизистой оболочки, который был ниже в группе, где использовался ССТ [78]. К подобным выводам пришли также авторы другого рандомизированного исследования, в котором проводился сравнительный анализ установки имплантатов в область с дефицитом кости (вестибулярная дегисценция) с использованием ССТ или НКР через 1 год после операции. Авторы делают вывод, что применение ССТ демонстрирует тенденцию к большей профилометрической стабильности (стабильности объема) с течением времени; аналогичные клинические параметры вокруг имплантата (глубина зондирования, индекс кровоточивости, индекс зубного налета, ширина кератинизированной слизистой оболочки), однако повышенную послеоперационную боль, обусловленную наличием донорской зоны [264].

Ультразвуковая оценка толщины мягких тканей после проведения пластики мягких тканей демонстрирует сохранение более 90% горизонтальной толщины ССТ через 1 год [170] и 85% через 5 лет наблюдения [72]. Профилометрическая оценка демонстрирует увеличению вестибулярного профиля мягких тканей на 1,19 мм через 1 год наблюдения.

Естественно, такой подход можно рассматривать только в том случае, если остаточный объем кости позволяет установить имплантат согласно классическим правилам [77, 78, 127].

В 2022 году в рамках конгресса DGI/SEPA/Osteology международная группа пародонтологов определила основные показания к увеличению толщины слизистой оболочки в области имплантатов: компенсация потери объема кости после немедленной установки имплантата, профилактика вестибулярной дегисценции мягких тканей, увеличение параметров мягких тканей, улучшение эстетики. Также, по мнению экспертной группы, толщина мягких тканей в области

имплантатов может быть увеличена для улучшения профиля прорезывания в области реставрации на имплантате [134].

Использование ССТ, полученного из области твердого неба считается “золотым стандартом” для проведения пластики мягких тканей в области имплантатов [78, 90, 343]. Клинические исследования подтверждают стабильность объема вестибулярных мягких тканей в течение 1 и 3 лет после установки постоянной коронки [77, 230]. Доступны данные, демонстрирующие стабильность 85% объема мягких тканей с вестибулярной поверхности через 5 лет после операции [72]. Интересно, что область твердого неба или бугра верхней челюсти кажутся одинаково эффективными в качестве донорских участков ССТ с точки зрения увеличения толщины мягких тканей [287, 291].

Увеличение объема мягких тканей можно выполнять на различных периодах лечения, которые можно разделить на следующие: (А) до установки имплантата; (В) одномоментно с установкой имплантата; (С) одномоментно с установкой формирователя десны; (D) одномоментно с установкой абатмента; (Е) после установки реставрации [208]. Причем поздние временные точки (D,E), в особенности аугментация после фиксации окончательно реставрации (Е) обычно не являются стандартом лечения и чаще всего используются для компенсации потери объема тканей, происходящей с течением времени [296]. Пластика мягких тканей на этих этапах менее предсказуема и требует более сложных хирургических навыков [100].

По мнению международной группы пародонтологов (конгресс DGI/SEPA/Osteology) наиболее эффективными методами увеличения толщины мягких тканей в области имплантатов являются: двухслойный метод [121, 189, 343], туннельная техника [107, 161], техника конверта [112, 177, 325, 333]. При этом самым большим недостатком подобных методов, по мнению научной группы, является необходимость забора трансплантата в области твердого неба, что может привести к таким осложнениям как кровотечение, отек, инфильтрация или некроз [98, 128].

### *Рецессия мягких тканей*

Апикальная миграция мягких тканей в области имплантатов определяется в литературе с помощью различных терминов. В зарубежной литературе распространен термин «buccal soft tissue dehiscence» (BSTD), в отечественной литературе больше используется термин рецессия мягких тканей. Рецессия мягких тканей в области имплантатов определяется как апикальное смещение вестибулярного края слизистой оболочки на  $\geq 1$  мм по сравнению с исходным уровнем (после фиксации окончательной реставрации) и является серьезным осложнением, особенно в эстетически значимой зоне [97]. На уровень краевой слизистой оболочки могут оказывать влияние различные факторы, такие как: положение имплантата, наличие кератинизированных прикрепленных тканей, толщина слизистой оболочки, уровень прикрепления в области соседних зубов [253, 287]. Согласно последним данным, вестибулярное положение имплантата и тонкий фенотип мягких тканей чаще всего обуславливают формирование рецессии. При этом тонкая вестибулярная кортикальная пластинка и одномоментная установка имплантатов не демонстрирует высокого риска развития рецессии [231].

В отличие от естественных зубов, рецессия в области имплантатов может существенно повлиять на эстетический вид реставрации и будет требовать дополнительного хирургического вмешательства [99, 208]. Кроме того, рецессия слизистой оболочки вызывает дефицит кератинизированных тканей, что создает трудности для проведения гигиены полости рта и может способствовать развитию периимплантита [201].

В зависимости от размера и геометрии рецессии лечение может включать замену реставрации на имплантате, пластику мягких тканей или удаление имплантата [285]. Несмотря на отсутствие прямых причинно-следственных связей, существует клиническое понимание того, что прогноз закрытия рецессии слизистой после хирургического вмешательства будет зависеть от уровня апроксимального прикрепления в области соседних зубов, наличия кости с вестибулярной поверхности имплантата, толщины мягких тканей вокруг имплантата [208].

Исследований, которые бы оценивали эффективность хирургического вмешательства по устранению рецессий мягких тканей в области имплантатов довольно мало, хотя однозначно можно сказать, что данная процедура менее эффективна и предсказуема, чем при закрытии рецессии в области зубов. По данным ряда авторов, площадь закрытия рецессии в области имплантатов составляет 66-96% [76, 100, 138, 296]. Результаты с использованием ССТ кажутся многообещающими, но эффективность использования заменителей мягких тканей не может быть определена из-за недостаточности доказательств [231].

Для устранения рецессий рекомендуется плотный, богатый коллагеном соединительнотканый трансплантат с высоким содержанием собственной пластинки и минимальным количеством подслизистой ткани, взятый из задних отделов неба или бугра верхней челюсти [138].

По данным систематического обзора средний ожидаемый вертикальный прирост мягких тканей при закрытии рецессии в области имплантата составляет 1,6мм [206]. Следует также отметить, что большинство исследований включают в себя лечение в области одиночного имплантата без признаков воспалительных изменений.

Для планирования подобных операций следует оценить ряд факторов, такие как наличие вестибулярной кости, уровень прикрепления в области соседних зубов, положение имплантата, пришеечный профиль реставрации, толщина мягких тканей и наличие кератинизированной прикреплённой слизистой оболочки [231]. Лечение показано для одиночных, корректно расположенных имплантатов без признаков воспалительных явлений. При этом пародонт соседних зубов должен находиться в здоровом состоянии. Если имплантат установлен в чрезмерно вестибулярном положении, выходящим за пределы контура альвеолярного гребня, единственно возможное лечение – удаление имплантата [208].

Таким образом, исходя из анализа данных литературы можно сделать вывод, что в настоящее время существует большое количество методов, направленных на коррекцию мягких тканей в области дентальных имплантатов. Однако алгоритмы,

определяющие рациональную диагностику и выбор вида оперативного вмешательства описаны недостаточно подробно.

### **1.3. Соединительнотканые трансплантаты и их коллагеновые аналоги, применяемые в мукогингивальной хирургии**

Использование свободных соединительнотканых трансплантатов (ССТ) в настоящее время является стандартом лечения в хирургической стоматологии и, в частности, при лечении рецессий десны в области зубов. В недавних систематических обзорах сообщалось, что использование трансплантатов из соединительной ткани демонстрирует хорошие результаты в отношении полного закрытия корней [105] и стабильности достигнутого результата [102].

Использование ССТ также начали активно применять в имплантологии для увеличения толщины и мягких тканей, а также устранения рецессии [6, 35, 44, 276]. Фактически, использование трансплантатов стало важным компонентом рутинной клинической практики для улучшения результатов лечения с опорой на имплантаты [6, 44, 142].

#### *Твердое нёбо (субэпителиальные соединительнотканые трансплантаты)*

До недавнего времени оптимальной донорской зоной для забора ССТ была латеральная поверхность твердого нёба, дистальнее клыка и мезиальнее первого моляра [210]. Начиная с конца прошлого века многие авторы предложили свои методики забора трансплантатов, доказавшие свою эффективность [96, 130, 164, 165, 197, 207, 228, 238].

Несмотря на вариабельность гистологического состава тканей, взятых из этой области, в большинстве исследований сообщается об оптимальном соотношении сосудов, клеток, коллагеновых волокон, особенно расположенных в собственной пластинке, для достижения хороших эстетических результатов при закрытии рецессий в области зубов [163]. При этом процентное соотношение

собственной пластинки и подслизистой основы составляет 65,2% и 34,8% соответственно [293].

В 1974 году Edel впервые предложил забор ССТ из области твердого неба. Методика забора получила название «техника открытой двери», так как подразумевала забор соединительной ткани после откидывания эпителиального лоскута прямоугольной формы с основанием, обращенным к своду неба [130]. Техника обеспечивала полное закрытие раневой поверхности, хорошую визуализацию и контроль при работе, однако достаточно часто приводила к некрозу покрывного эпителиального лоскута, вследствие нарушения питания, о чем упоминает в своей работе сам автор методики.

Langer и Langer в 1985 году незначительно усовершенствовали методику, хотя некроз покрывного лоскута по-прежнему оставался значительной проблемой на этапе заживления донорской зоны [197].

Революционный подход предложил Harris в 1992 году, отказавшись от выполнения разрезов, направленных перпендикулярно по отношению к сосудам твердого неба в эпителиальном лоскуте, что позволило значительно уменьшить вероятность его некроза и обеспечить более комфортный послеоперационный период [164]. Данная методика получила широкое распространение, как «техника двойного разреза» и является актуальной до сегодняшнего дня.

Другая методика забора свободного соединительнотканного трансплантата, которая распространена в клинической практике, была описана Lorenzana и Allen (2000) и получила название «техника одного разреза». Основным преимуществом этой методики является минимальная травматичность и возможность первичного закрытия раневой поверхности, что приводит к меньшей боли и чувствительности и меньшему количеству послеоперационных осложнений [207].

*Твердое небо (свободные десневые дезэпителизированные трансплантаты)*

Первостепенной задачей вышеописанных методик Harris R. (1992) и Lorenzana E. (2000) является облегчение течения послеоперационного периода, которая достигается за счет забора трансплантата из подслизистого слоя и

сопоставлением краев раны в донорской области стык встык для обеспечения заживления первичным натяжением.

Известно, что толщина тканей в области твердого неба возрастает от пришеечной части зубов к своду неба и варьируется в пределах 2-4мм. При этом наибольшая толщина мягких тканей выявлена в области клыков и премоляров, а наименьшая в области 1-го моляра. Это подтверждается как старыми, так и более современными исследованиями [210, 273, 316, 323, 324]. Стоит отметить, что в данных исследованиях оценивалась вся толщина слизистой оболочки неба, без деления ее на эпителий, соединительнотканый слой, слой жировых и железистых включений. Известно, что толщина эпителия уменьшается от дистального отдела клыка к молярам и от пришеечной части зубов к своду неба и находится в диапазоне 0,1-0,5мм [168, 211]. При этом толщина lam. propria (соединительнотканная пластика без эпителия, жировых и железистых включений), которая выполняет практическую функцию в трансплантате также имеет тенденцию к уменьшению от дистального отдела клыка к области моляров и от пришеечной части зубов к срединному небному шву. Максимальную толщину (1-2мм) она имеет в дистальном отделе клыка и от первого премоляра до первого моляра остается одинаковой по толщине и составляет примерно 1 мм [168].

При выборе методики забора ССТ необходимо понимать, что покрывной лоскут в донорской области должен оставаться достаточно толстым (не менее 1 мм) и содержать в себе эпителий и часть соединительнотканной пластинки, что является необходимым для сохранения его жизнеспособности. В случае его истончения существует риск некроза и формирования обширной раневой поверхности [238]. В некоторых клинических ситуациях (тонкий фенотип слизистой) толщина эпителия и соединительной ткани недостаточна как для первичного лоскута, так и для трансплантата. В подобном случае лоскут первичного доступа имеет достаточную толщину, но не остается соединительной ткани для забора самого трансплантата. При этом появляется риск включения в трансплантат жировой и железистой ткани, которая препятствует плазматической диффузии и васкуляризации трансплантата в первые 48 часов его интеграции [295].

В подобных клинических случаях ССТ рекомендовано получать при помощи забора свободного десневого трансплантата (СДТ) с последующей его дезэпителизацией (ДСДТ) [162, 235, 238, 265]. Несмотря на то, что хирургическая рана после забора такого трансплантата заживает вторичным натяжением в течение 2-4 недель и связана с большим дискомфортом для пациента из-за послеоперационной боли и/или кровотечения [155, 301, 322] данная методика является простой в исполнении и может быть использована при тонком фенотипе слизистой оболочки.

#### *Бугор верхней челюсти*

Для использования ССТ в области имплантатов, например, чтобы компенсировать изменения геометрии альвеолярного гребня после удаления зуба зачастую требуются трансплантаты большей толщины. В связи с этим область бугра верхней челюсти рассматривается как более универсальная донорская зона [3, 6, 35, 44, 54, 192]. Преимущества бугра верхней челюсти по сравнению с латеральной частью неба связаны не только с увеличенной толщиной мягких тканей в этой области, но и с отсутствием жировых и железистых включений, что делает трансплантаты с бугра более устойчивыми к усадке [347]. Недавние публикации, однако, также указывают на то, что происхождение и состав ткани могут влиять на интеграцию и реакцию трансплантатов мягких тканей, при этом сообщалось о гиперпластических реакциях при использовании трансплантатов с бугра верхней челюсти [17, 44, 172, 174].

При сравнении свободных соединительнотканых трансплантатов из области твердого неба (методика одного/двойного разреза) с трансплантатами с бугра верхней челюсти было выявлено, ССТ с бугра верхней челюсти имеет больший процент собственной пластинки и меньший процент подслизистой оболочки, где расположены жировая и железистая ткани. Содержание коллагена в собственной пластинке трансплантатов, взятых с латерального неба или бугра, было одинаковым в отношении процентного содержания коллагена 1-го и 3-го типов [293]. Данные согласуются с другими гистологическими исследованиями, оценивающими биоптаты тканей, твердого неба [169, 265]. В этих исследованиях,

проведенных на трупном материале, сообщалось, что область, ближайшая к краю десны, в основном содержала собственную пластинку, в то время как в более апикальных областях увеличивалось содержание железистой и жировой ткани.

Однако, несмотря на широкое и установившееся использование аутологичных трансплантатов из латерального неба и бугра, их относительный тканевой состав и особенности васкуляризации до сих пор недостаточно изучены.

Также в литературе есть исследования, которые ставят под сомнение явные клинические преимущества при использовании ССТ с бугра верхней челюсти по сравнению с твердым нёбом. Так в исследовании Kotsailidi et al. (2022) авторы отметили увеличение толщины мягких тканей в области имплантатов в обеих группах (ССТ с бугра верхней челюсти и ССТ из области твердого нёба) без достоверных различий. Авторы исследования отметили значимую разницу только в выраженности боли в донорской области, интенсивность которой была выше в группе, в которой забор ССТ проводился из области твердого нёба [120].

Исторически сложилось, что аутогенные трансплантаты мягких тканей были первыми материалами, которые начали использовать в реконструктивных операциях в области зубов и имплантатов. Тем не менее, потребность в донорской зоне и, связанный с этим послеоперационный дискомфорт побуждают клиницистов и ученых к поиску и разработке материалов-заменителей аутогенных трансплантатов [31, 36, 65, 41, 116, 122, 129, 292].

В настоящее время в клинической практике наиболее часто используют коллагеновые матриксы животного (ксеногенного) происхождения, которые обладают хорошей совместимостью с окружающими тканями и могут выступать в качестве каркаса для интеграции клеток и, следовательно, способствовать образованию новой ткани.

По способу получения ксеногенные коллагеновые матриксы делятся на два типа: *двухслойные* (децеллюляризованные) и *объемно-стабильные* (поперечно-сшитые/структурированные).

### *Двухслойные коллагеновые матриксы*

Двухслойные (децеллюляризированные) матриксы получают при помощи физической или ферментной обработки тканей животного (кожа, перикард, твердая мозговая оболочка, стенка крупного сосуда и тд.), которая обеспечивает разрушение клеточных элементов при сохранении внеклеточного матрикса. Полученный подобным методом КМ представляет собой бесклеточный трехмерный каркас с естественной структурой из коллагеновых волокон I и III типа, который способствует врастанию кровеносных сосудов, миграции фибробластов и эндотелиальных клеток с последующим формированием новой соединительной ткани в месте имплантации матрикса [5, 29, 94, 147, 179, 234, 321]. Чаще всего данные КМ состоят из 2-х слоев: компактный, обеспечивающий стабильность матрикса и губчатый (пористый), являющийся «резервуаром» для кровяного сгустка [111, 202, 321].

Результаты гистологических исследований подтверждают хорошую интеграцию данного типа КМ в ткани организма без признаков воспаления или побочной клеточной реакции [5, 16, 65, 115]. Клинические исследования демонстрируют широкий спектр применения данных КМ: устранение рецессий десны, изменение фенотипа десны, увеличения ширины кератинизированной прикрепленной слизистой оболочки, увеличение толщины мягких тканей в области зубов и имплантатов [11, 52, 54, 65, 115, 342, 343].

### *Объемно-стабильные коллагеновые матриксы*

В последнее время появляется все больше публикаций, описывающих использование объемно-стабильных (поперечно-сшитые/структурированные/VCMX (volume-stable collagen matrix)) коллагеновых матриксов. Данные матриксы получают при помощи двух последовательных процессов: растворение коллагена, полученного из различных тканей животного, и последующее поперечное сшивание коллагеновых фибрилл, что обеспечивает определенную форму КМ, стабильность его объема в сочетании с некоторой эластичностью [30, 103, 158, 237, 262]. Процесс сшивания материала представляет собой создание связей между определенными аминокислотами, а также между карбоксилатными группами и

аминокислотами под воздействием физических и химических агентов [24]. Поперечно-сшитый КМ имеет только один пористый слой, который способствует ангиогенезу, росту фибробластов и тканевой интеграции [262]. В отличие от двухслойного КМ, который можно частично оставлять открытым в ране, поперечно-сшитый КМ требует полного перекрытия лоскутом [290]. Принцип его работы заключается в предотвращении быстрой деградации за счет сшивания коллагеновых матриц и в усилении образования соединительной ткани по сравнению с несшитыми коллагеновыми матрицами [88, 108, 263].

По данным экспериментальных исследований, применение объемно-стабильного КМ демонстрирует формирование новой соединительной ткани, более выраженный рост фибробластов, васкуляризацию и отложение нового коллагена в сравнении с классическим двухслойным КМ [88].

Есть мнение, что в качестве отрицательного побочного эффекта перекрестное сшивание коллагеновых волокон может способствовать более выраженной воспалительной реакции и реакции на инородное тело, что, в итоге, может привести к развитию осложнений и повлиять на результат лечения [330, 331]. В более поздних исследованиях биологическая реакция на подобные матрицы показала инфильтрацию воспалительными клетками от легкой до умеренной степени в течение первых 2 месяцев [290]. Важно отметить, что это не оказывало существенного влияния на исход заживления.

В 2022 году группой отечественных ученых было проведено экспериментальное исследование по сравнительной морфологической оценке качества биоинтеграции сшитых и несшитых ксеногенных КМ на лабораторных крысах. Авторы сравнивали двухслойный КМ (Mucograft®), двухслойных бесклеточный дермальный КМ (Mucoderm®) и объемно-стабильный КМ (Ossix Volumax®). Все ксеногенные КМ показали различную степень интеграции и биodeградации. Так, к 7-м суткам после операции наиболее выраженную воспалительную реакцию наблюдали в группе, в которой применяли двухслойный КМ Mucograft® и к 30-м суткам наблюдения оба несшитых коллагеновых матрикса практически полностью резорбировались, за исключением остатков

мелких разрозненных фрагментов коллагеновых волокон материала Mucograft®. В группе, где использовали объемно-стабильный коллагеновый матрикс к данному сроку, определялся конгломерат мелкодисперсного материала с вращением новых кровеносных сосудов. К 90-м суткам наблюдения во всех группах в области операции наблюдали формирование новой соединительной ткани с различными функциональными свойствами, и только в группе, где применяли объемно-стабильный КМ гистологически определялись микрофрагменты матрикса. Данное исследование демонстрирует, что использование ксеногенных двухслойных и объемно-стабильных КМ может в разной степени способствовать увеличению толщины мягких тканей за счет различного срока резорбции материала и выраженности воспалительной реакции [24, 116].

Таким образом, объемно-стабильные коллагеновые матриксы можно оценить как весьма перспективные. Однако необходимо признать недостаток качественных исследований, описывающих особенности поведения подобных матриксов при имплантации в различных анатомических областях в раннем послеоперационном периоде и в более отдаленные сроки приживления в сравнении с использованием аутогенных мягкотканых трансплантатов.

#### **1.4. Эффективность применения ауто трансплантатов слизистой оболочки рта и их коллагеновых аналогов для увеличения толщины мягких тканей в области дентальных имплантатов**

Использование различных методов для увеличения периимплантатного фенотипа мягких тканей исследованы достаточно подробно [3, 20, 53, 54, 313]. Исторически сложилось, что для этих целей использовали аутогенные мягкотканые трансплантаты, которые на тот момент демонстрировали хорошие результаты при операциях в области своих зубов [90, 123, 305]. Тем не менее, потребность в донорском участке и, связанный с этим послеоперационный дискомфорт у

пациентов способствовали разработке и применению альтернативных материалов – заменителей мягких тканей [152, 292].

На сегодняшний день есть предположение, что использование заменителей мягких тканей демонстрирует меньший прирост толщины мягких тканей в области имплантатов [134, 143]. Несмотря на это, в определенных клинических ситуациях заменители мягких тканей могут служить альтернативой ССТ, так как они обладают рядом преимуществ: сокращение времени хирургического вмешательства, исключение необходимости в донорской зоне, снижение послеоперационной боли и дискомфорта, отсутствие ограничения в количестве аугментационного материала [75, 134, 261, 327].

#### *Двухслойные коллагеновые матриксы*

В литературе встречается достаточно большое количество исследований, посвященных применению двухслойных КМ, изготовленных из кожи животных (дермальные матриксы). Так, Schallhorn et al. (2015) в своем исследовании использовал свиной коллагеновый дермальный матрикс для увеличения толщины мягких тканей в области ранее установленных имплантатов, имеющих следующие проблемы: серый оттенок слизистой оболочки вследствие просвечивания абатмента, «вдавление» вестибулярного контура, уменьшение зоны кератинизированной слизистой оболочки. Имплантация КМ продемонстрировала более низкую предсказуемость по сравнению с пересадкой ССТ. Статистически значимое увеличение толщины мягких тканей не всегда приводило к значительным изменениям в просвечивании серого компонента супраструктуры имплантата и не всегда приводило к эстетически приемлемому изменению вестибулярного контура. При этом автор не смог обнаружить взаимосвязь с тем какие факторы могут оказывать влияние на формирование того или иного результата [145].

В другом проспективном исследовании оценивались эффективность и средне-долгосрочная стабильность свиного коллагенового матрикса Mucoderm® (Botiss Biomaterials, Berlin, Germany), для увеличения объема мягких тканей с вестибулярной поверхности в области имплантатов. Исследование проводилось на основе сравнения цифровых моделей состояния интересующей зоны до операции,

сразу после операции, через 3 месяца, через 1 и 3 года. Использование КМ показало значительную усадку в первые 3 месяца после его имплантации. Так, если среднее линейное увеличение ширины гребня непосредственно после операции составило 1,53 мм, то через 3 месяца данное значение уменьшилось на 1,02 мм. Таким образом усадка КМ в первые 3 месяца составила 66,7%. Интересно, что в последствии наблюдалось обратное увеличение объема на 0,66 мм, что в итоге привело к линейному увеличению ширины альвеолярного гребня на 1,17мм (76,5%) к окончательному сроку наблюдения (3 года). Тем не менее, у 50% пациентов не было достигнуто корректного анатомического вестибулярного контура альвеолярного гребня [70].

Похожие данные были получены и другими авторами. Так в исследовании, проведенном Gregory-George Zafiroopoulos et al. (2016) был выявлен прирост толщины мягких тканей при имплантации дермального матрикса Mucoderm® (Botiss Biomaterials, Berlin, Germany) в пределах от 0,89мм до 1,06мм через 6 месяцев после операции в сравнении с областями, где операция не проводилась [106].

Использование ксеногенного дермального матрикса также описано в сериях клинических случаев [280, 292]. Так, в одном из исследований авторы получили увеличение толщины мягких тканей на  $1,2 \pm 0,18$  мм через 1 год наблюдения [292]. По данным авторов другого исследования прирост мягких тканей при имплантации КМ составил 1,57 мм через 2 недели после операции и 0,77 мм через 2 года после операции. Авторы данного исследования отмечают, что усадка материала происходила только в течение первых 6 месяцев после операции, после чего изменений не наблюдалось [280].

Эффективность использования дермальных матриксов для увеличения вертикальной толщины мягких тканей также имеет убедительные доказательства [119, 249]. В исследовании, проведенным Vererdi S. (2020) авторами оценивался вертикальный прирост толщины мягких тканей после имплантации дермального матрикса толщиной 2мм. Через 6 месяцев после операции прирост составил  $1,33 \pm 0,71$  мм [119]. По мнению авторов исследования только через 6 месяцев

происходит полная деградация дермального матрикса, что позволяет более объективно оценить полученный результат. Данное мнение также подтверждается другим исследованием, в котором на экспериментальной модели на животном авторы демонстрируют гистологические доказательства присутствия остаточных волокон КМ в тканях без признаков воспаления через 4 месяца после операции [250] и их отсутствие через 6 месяцев после вмешательства, что свидетельствует о полной деградации матрикса к данному сроку [106].

Насколько эффективно использование дермальных КМ по сравнению с аутогенными трансплантатами для увеличения толщины мягких тканей можно проследить по ряду публикаций, хотя не всегда удастся объективно сопоставить и проанализировать имеющиеся данные, так как зачастую авторы используют отличные области операции и методы оценки полученного результата.

В исследовании Baldi et al. (2020) авторы сравнивали использование ксеногенного дермального КМ (Derma<sup>®</sup>, Osteobiol, Tecnos, Coazze, Torino, Italy) со свободным соединительнотканым трансплантатом. Авторы обнаружили, что уровень мягких тканей увеличивался без существенных различий между группами. При этом динамика изменения уровня вестибулярной слизистой оболочки демонстрировала увеличение в первые 1,5 месяца на  $0,34 \pm 0,13$  мм в группе КМ и на  $0,50 \pm 0,22$  мм в группе ССТ. Через 6 месяцев уровень вестибулярной слизистой в обеих группах снизился, и разница с первоначальным уровнем составила  $0,32 \pm 0,21$  мм и  $0,35 \pm 0,30$  мм в группах КМ and ССТ соответственно [344].

В исследовании Christian M. Schmitt et al. (2021) увеличение объема через 6 месяцев составило  $19,56 \pm 8,95$  мм<sup>3</sup> и  $61,75 \pm 52,69$  мм<sup>3</sup> при сравнении КМ и ССТ, соответственно. Потеря первоначально увеличенного объема мягких тканей через 6 месяцев составила 81,76% в группе КМ и 56,39% в группе ССТ. Среднее увеличение толщины мягких тканей через 6 месяцев с вестибулярной поверхности составило  $0,30 \pm 0,16$  мм (КМ) и  $0,80 \pm 0,61$  мм (ССТ). Таким образом, авторы делают вывод, что значительное уменьшение объема и толщины происходит в раннюю фазу заживления (3 месяца). При этом между 3 и 6 месяцами наблюдаются лишь

минимальные изменения. Использование ССТ демонстрирует незначительное превосходство над КМ [333].

Альтернативой дермальным КМ, изготовленным из кожи животного, являются КМ, изготовленные из других органов (перикард, стенка сосуда, твердая мозговая оболочка и тд.). Опубликовано множество исследований, показывающих удовлетворительные клинические результаты использования подобных матриц для увеличения толщины мягких тканей [16, 47, 54, 102, 327].

Ruzio et al. (2018) в своих работах продемонстрировал эффективность применения ССТ и КМ Mucograft® через 3 и 12 месяцев после проведения пластики мягких тканей в области имплантатов. В исследовании сравнивались результаты, полученные при проведении пластики мягких тканей в 2-х временных периодах: за 3 месяца до установки имплантатов и через 3 месяца после установки имплантатов. Интересный факт, что через 3 месяца после аугментации наибольший прирост мягких тканей был выявлен у пациентов, которым операция проводилась после установки имплантатов. Но в более отдаленном периоде, через 12 месяцев наибольший прирост определялся у пациентов, которым была проведена аугментация до установки имплантатов [327]. Таким образом Ruzio et al. делает вывод, что наиболее подходящее время для проведения увеличения толщины мягких тканей - до установки имплантата. Использование КМ, по мнению автора, является альтернативой ССТ для увеличения толщины мягких тканей, но обладающей менее выраженной эффективностью. В связи с последним утверждением автор рекомендует приоритетное использование ССТ в эстетически значимых областях.

В 2019 году Тарасенко С.В. и соавт. провели анализ применения ССТ из различных донорских зон в сравнении с имплантацией двухслойного КМ Mucograft® для увеличения толщины мягких тканей в сравнительном аспекте. Авторы исследования выявили, что пересадка ССТ с бугра верхней челюсти является в 2 раза эффективнее пересадки ССТ с неба и в 5 раз имплантации матрикса [54]. При этом анализ состояния микрогемодинамики и оксигенации в слизистой оболочки альвеолярного гребня после пластики мягких тканей

демонстрирует снижение уровня оксигенации и метаболизма кислорода на 8—38%, что характеризует развитие гипоксии, которая купируется через 3 недели при применении ССТ с бугра верхней челюсти и КМ и более чем через 3 недели при применении ССТ с неба [53]. Ученые делают вывод, что применение КМ может быть рекомендовано при незначительном недостатке толщины мягких тканей.

Caigo (2017) в своем исследовании также продемонстрировал, что пересадка ССТ ( $1,2 \pm 0,3$  мм) более эффективна, чем имплантация КМ ( $0,9 \pm 0,2$  мм) для увеличения толщины мягких тканей в области установки дентального имплантата [343]. Данные, полученные относительно КМ сопоставимы с данными исследования Froum et al. (2015), где авторы получили увеличение толщины мягких тканей  $0,74 \pm 0,78$  мм при использовании КМ Mucograft® [320].

В исследовании Есяна А.В. (2022), описан цифровой анализ результатов применения коллагенового матрикса FibroMATRIX® («Кардиоплант») и свободного соединительнотканного трансплантата через 3 месяца после операции. Автор выявил, что прирост толщины слизистой оболочки рта при использовании КМ уступал аналогичному при использовании ССТ ( $1,1 \pm 0,68$  мм – КМ;  $1,55 \pm 0,69$  мм – ССТ) [16]. Что подтверждает ранее опубликованные результаты зарубежных и отечественных исследователей.

*Коллагеновые матриксы из поперечно-сшитого коллагена (стабильные по объему)*

Клинические результаты использования КМ из поперечно-сшитого коллагена показывают наиболее обнадеживающие результаты. В исследовании, проведенном De Angelis et al. (2021) авторы сравнивали увеличение толщины мягких тканей при помощи ССТ (деэпителизированный свободный десневой трансплантат) и КМ. Через 3 месяца после операции была выявлена статистически значимая разница между двумя группами только при сравнении окклюзионной поверхности (ССТ  $0,90 \pm 0,16$  мм; КМ  $0,68 \pm 0,15$  мм), в то время как разница между группами существенно не различалась для вестибулярной поверхности (ССТ  $1,35 \pm 0,34$  мм; КМ  $1,16 \pm 0,25$  мм) [108]. Напротив, в исследовании, проведенном Thoma et al. (2016) было выявлено большее увеличение толщины мягких тканей с

окклюзионной поверхности альвеолярного гребня при имплантации КМ ( $1,4 \pm 1,4$  мм), чем при пересадке ССТ ( $0,8 \pm 1,8$  мм) через 3 месяца после операции. В то же время, авторами был отмечен наибольший прирост толщины мягких тканей с вестибулярной поверхности в группе, в которой пациентам проводили пересадку ССТ ( $1,1 \pm 1,4$  мм) по сравнению с имплантацией КМ ( $0,8 \pm 2,2$  мм). Однако, без статистически значимой разницы между группами [262].

В исследовании Zeltner et al. (2017) авторы также продемонстрировали значительное увеличение толщины мягких тканей с вестибулярной ( $0,77 \pm 0,74$  мм – КМ;  $0,79 \pm 0,45$  мм – ССТ) и окклюзионной ( $0,27 \pm 0,26$  мм – КМ;  $0,42 \pm 0,74$  мм – ССТ) поверхностей через 3 месяца после применения КМ. При этом прирост мягких тканей происходил в большей степени с вестибулярной поверхности, чем с окклюзионной [261]. Автор делает предположение, что это может быть связано с чрезмерным давлением на трансплантаты с окклюзионной поверхности, обусловленным первичным закрытием раны и расположением швов. В отличие от ССТ, который относительно устойчив к механическим нагрузкам, КМ обладает высокой эластичностью и, по-видимому, более подвержен сдавливанию. Следовательно, более выраженная разница в объеме наблюдалась между вестибулярной и окклюзионной поверхностями группы, где использовался КМ. Кроме того, в исследовании авторов определяется уменьшение объема в зоне аугментации через 30 и 90 суток после хирургического вмешательства, что говорит о продолжающейся усадке в течение первых 3-х месяцев после аугментации. Zeltner et al. (2017) также как и Thoma et al. (2016) делает вывод о не меньшей эффективности КМ по сравнению с ССТ для вестибулярной и окклюзионной областей. Несмотря на то, что Zeltner et al. (2017) обнаружил сопоставимое увеличение толщины мягких тканей в обеих группах исследования, полученные данные не согласуются с результатами исследования Cosyn et al. (2022), где авторы получили статистически значимую разницу в увеличении толщины мягких тканей с вестибулярной поверхности при пересадке ССТ (1,15 мм) в сравнении с имплантацией КМ (0,85 мм) [68, 74, 256].

Сравнительно недавно Thoma et al. (2020) также опубликовали исследование, где проводился анализ состояния мягких и твердых тканей у пациентов через 3 года после проведения пластики мягких тканей (ССТ и КМ) и установки ортопедических коронок. Авторы выявили незначительные различия между сравниваемыми группами при оценке вестибулярного контура, резорбции пришеечной кости и эстетики мягких тканей в области реставрации [68].

Одно из последних многоцентровых исследований было проведено в 2023 году, в котором 79 пациентов наблюдали в течение 1 года после операции с использованием объемно-стабильного КМ и ССТ. Авторы исследования делают вывод, что до сих пор остается неясным, не уступает ли аугментация мягких тканей с помощью КМ применению ССТ в отношении утолщения слизистой оболочки в области одиночных имплантатов. Тем не менее, использование КМ демонстрирует более комфортный послеоперационный период, особенно в контексте послеоперационной боли [141]. Этот факт позволяет оценить объемно-стабильные матрицы, как весьма перспективные, однако требующие проведения дополнительных исследований и долгосрочных наблюдений [256].

### **1.5. Критерии оценки эффективности применения различных методов пластики мягких тканей в области дентальных имплантатов**

В течение последних 10-ти лет в клинических исследованиях, оценивающих эффективность применения свободных соединительнотканых трансплантатов и их коллагеновых аналогов при проведении пластики мягких тканей в области имплантатов, в качестве основных результатов преимущественно рассматривалось увеличение толщины или объема слизистой оболочки [256]. Параллельно с этим было также разработано множество других методов оценки результатов лечения, которые являются важным компонентом подобных исследований, поскольку позволяют проверить обоснованность проверяемой гипотезы [104, 157].

### *Оценка пародонтологических изменений*

В значительном количестве рандомизированных клинических исследований, посвященных сравнению эффективности различных методов пластики мягких тканей, оцениваются следующие показатели: уровень кости, глубина зондирования, кровоточивость при зондировании, зубной налет, уровень клинического прикрепления. Следует отметить, что большинство клиницистов сходятся во мнении об отсутствии статистически значимой разницы по данным показателям у пациентов после применения КМ и ССТ. Тем не менее, существуют данные, указывающие на значительную разницу в глубине зондирования и уровне кости между группами. Так в исследовании Cosyn et al. (2021) средняя потеря кости через 3 месяца была ниже в группе, где использовался ССТ. Применение КМ приводило к формированию значительно более глубоких карманов, чем в группах, где проводили пересадку ССТ через 3 месяца наблюдения [74].

### *Оценка прироста кератинизированной слизистой оболочки*

Данные клинических исследований последних лет показывают, что применение КМ демонстрирует аналогичные результаты по сравнению с ССТ в отношении изменения ширины зоны кератинизированной слизистой оболочки вокруг дентальных имплантатов [109, 121, 143, 320]. Данные подтверждаются в том числе и 3-х летними наблюдениями после установки постоянных коронок. Недавние систематические обзоры и мета-анализы не выявили статистически значимой разницы в приросте кератинизированных тканей между группами, где использовался КМ и ССТ [110, 143, 144]. Возможно, на изменение данного параметра влияют дополнительные факторы, которые необходимо оценить, такие как время и методика формирования покрывного лоскута. Так, согласно исследованию, проведенному Puisys et al. (2021) через 2 месяца после пересадки ССТ с бугра верхней челюсти прироста кератинизированных тканей не отмечалось, но через 1 год были выявлены значительные изменения. Причем ширина кератинизированных тканей увеличивалась в группе, где проводилась аугментация ССТ под расщепленный лоскут. В группе с полнослойным лоскутом ширина кератинизированных тканей не менялась [156].

### *Оценка данных анкетирования пациентов*

При помощи анкетирования, как правило, оцениваются следующие аспекты: эстетический и общая удовлетворенность, острота восприятия операции, интенсивность послеоперационной боли, количество участков с отеком, потребление анальгетиков и противовоспалительных препаратов и др. Так, в исследовании Cairo et al. (2017) было отмечено, что пациенты, которым проводили пересадку ССТ испытывали значительно больший послеоперационный дискомфорт и сообщали о более длительном приеме обезболивающих препаратов в сравнении с имплантацией КМ. Однако, статистически значимой разницы между двумя группами выявлено не было. Через 6 месяцев после операции и завершения протезирования все пациенты были удовлетворены конечными эстетическими результатами без существенной разницы между группами [68, 343].

По данным Тарасенко С.В. и соавт. (2019) после пересадки ССТ пациенты испытывали более выраженную послеоперационную боль в области забора трансплантата, в сравнении с реципиентной областью. Напротив, более выраженная боль в реципиентной области была отмечена у пациентов после имплантации КМ. По мнению авторов, данные различия обусловлены более выраженным послеоперационным отеком у пациентов после имплантации КМ, что может вызывать боль [54].

В исследовании Cosyn et al. (2021) авторы проанализировали результаты по тяжести послеоперационного кровотечения, боли, отека и гематом (в течение 1 недели), количеству принятых анальгетиков (через 1 неделю) и эстетической удовлетворенности (через 3 месяца). Результаты регистрировали дихотомически(да/нет) или по визуальной аналоговой шкале. Также по шкале от 0 до 2 оценивали желание пациентов повторно пройти такое же лечение. Клиницистами было отмечено, что в обеих исследованных группах (КМ и ССТ) через 7 суток не было выявлено статистически значимой разницы между группами в отношении послеоперационного кровотечения, боли и отека. Однако, средний показатель для послеоперационной гематомы был ниже в группе, где использовали КМ. Статистически значимой разницы в употреблении анальгетиков в обеих

группах в послеоперационном периоде выявлено не было. Также не было значимой разницы между группами с точки зрения оценки эстетического результата лечения [75].

Thoma et al. (2016) в своем исследовании проанализировали данные, полученные через 4 часа после операции и затем ежедневно до снятия швов, а также на 30 и 90 сутки. Наиболее выраженная послеоперационная боль была характерна для пациентов, которым проводили пересадку ССТ, особенно в интервале 1-3 сутки после операции. На момент снятия швов суммарные баллы, характеризующие выраженность боли, были выше у пациентов после пересадки ССТ в сравнении с имплантацией КМ. Несмотря на то, что разница не была статистически значимой, полученные результаты коррелировали с большим употреблением обезболивающих препаратов пациентами данной группы. Наибольшие различия между группами были обнаружены в отношении физической боли и социальных ограничений [262]. Полученные данные также коррелируют с данными одного из последних многоцентровых исследований, в котором авторы также делают вывод, что использование КМ демонстрирует более комфортный послеоперационный период, особенно в контексте восприятия боли [141].

Согласно данным, полученным в исследовании Есяна А.В. (2022) проведение мягкотканой аугментации не приводило к значительному снижению качества жизни пациентов независимо от того, какой метод операции применялся: пересадка ССТ из области бугра верхней челюсти или использование КМ. На 7 сутки у пациентов, которым проводилась аугментация при помощи КМ наблюдали более выраженное снижение качества жизни. Авторы исследования связывают это с более выраженным отеком [68] у пациентов группы исследования, что подтверждается статистическими данными [16].

Недавний систематический обзор продемонстрировал, что восприятие боли существенно не отличается между применением ССТ и заменителями мягких тканей. При этом потребление анальгетиков (в течение первой недели) было значительно выше у пациентов, которым проводили пересадку ССТ, по сравнению

с пациентами, у которых использовали КМ, а удовлетворенность пациентов существенно не различалась между двумя методами лечения. Оба варианта лечения достигли высокого уровня удовлетворенности пациентов [143].

Таким образом, можно сделать вывод, что в исследованиях различных авторов сообщается о более комфортном течении послеоперационного периода при использовании КМ по сравнению с использованием трансплантатов мягких тканей, что характеризуется менее выраженной болью и снижением количества потребляемых обезболивающих препаратов [54, 108, 122, 262, 343]. Однако, необходимо отметить, что выраженность послеоперационного дискомфорта и боли зависит от локализации донорской области и методики забора ССТ. По данным ряда авторов, отсутствие послеоперационной боли в донорской области объясняется более комфортным заживлением зоны бугра верхней челюсти, по сравнению с твердым нёбом [54, 68, 122, 293]. Так, например в исследовании De Angelis et al. (2021) забор ССТ проводился методом, который предполагает открытую рану в области твердого неба, которая заживает вторичным натяжением [108]. Вполне очевидно, что в этом случае послеоперационный период будет сопровождаться более интенсивной болью [68].

Кроме того, в данных исследованиях авторы также сообщают о меньшей продолжительности операции в группах с КМ, что объясняется отсутствием необходимости в создании второго операционного поля [68]. Хотя последний систематический обзор продемонстрировал, что продолжительность хирургического вмешательства существенно не различалась между двумя методами лечения [143]. Использование заменителей мягких тканей может сократить время операции по сравнению с использованием ССТ, в основном после прохождения курса подготовки и обращения с заменителями мягких тканей [134].

#### *Оценка эстетического результата лечения*

Несмотря на разницу в методах оценки эстетических результатов, в большинстве исследований пациенты высоко удовлетворены результатами лечения, что подтверждается данными анкетирования, приведенными выше. Объективные методы оценки эстетических результатов, проводимыми врачами

(PES- pink esthetic score; MSI - mucosal scarring index) также не показывают статистически значимых различий между группами при использовании ССТ и КМ [75, 343, 344]. Что подтверждается, также, недавно проведенным систематическим обзором [143].

Согласно исследованию Thoma et al. (2020), через 3 года после установки постоянного протеза оценка эстетики показала стабильные результаты без статистически значимой разницы между применением ССТ и КТ [263]. Однако доступная научная литература об отдаленных эстетических результатах с наблюдением более 5 лет отсутствует.

Тем не менее, по мнению некоторых исследователей линейное увеличение толщины мягких тканей после использования КМ демонстрирует их клиническую эффективность, но не всегда означает, что эстетическая цель лечения достигнута [134, 145]. Так, Schallhorn R. (2015) в своем исследовании отмечает, что применение КМ приводило к статистически значимому увеличению толщины мягких тканей, однако это не всегда приводило к значительным изменениям в просвечивании серого компонента супраструктуры имплантата и не всегда приводило к эстетически приемлемому изменению вестибулярного контура [145].

#### *Оценка данных гистологического исследования*

Экспериментальные и клинические исследования, в которых проводился гистологический анализ тканей, полученных после пересадки ССТ и КМ демонстрируют сопоставимые результаты без значимых различий по большинству исследуемых параметров [16, 35, 108, 158, 262].

Schmitt et al. (2021) в доклиническом гистоиммунологическом анализе через 10 мес. после трансплантации КМ и ССТ выявил формирование зрелой соединительной ткани, которая по качеству не различается между группами [333]. Гистоморфометрическое исследование, проведенное Hélio et al. (2019), в котором сравнивались зоны аугментации при помощи ССТ и КМ (Mucograft® Seal) через 3 месяца показало полную резорбцию КМ и замену его здоровой соединительной тканью без признаков воспалительной инфильтрации. Подсчет количества и распределения фибробластов показал сходство во всех образцах обеих групп [244].

Большинство авторов соглашаются, что полная резорбция КМ и его замещение зрелой соединительной тканью происходит по завершении 3-го месяца после аугментации [25, 54, 106, 262, 275, 333].

В исследовании Тарасенко С.В. и соавт. (2019) гистологическое изучение фрагментов мягких тканей после имплантации аутогенных транспланатов и КМ демонстрирует различную реакцию тканей слизистой оболочки. Так, по данным авторов, трансплантат из области твердого нёба резорбируется макрофагальными элементами, или трансформируется в фиброзно-рубцовую ткань. При использовании КМ воспалительный процесс в тканях длится дольше, большая часть материала в течение 30 суток резорбируется с формированием рубцовой ткани [17, 54].

В проведенном гистоморфометрическом исследовании Есяна А.В. (2022) было выявлено, что образованная слизистая оболочка после аугментации при помощи КМ по большинству морфометрических показателей была сопоставима с тканью, полученной при использовании ССТ. Авторы также делают вывод, что имплантация коллагенового матрикса не влияет на характер созревания/ороговения эпителия, структуру подэпителиальных отделов и взаимосвязь подэпителиальных отделов с эпителием, не влияет на степень воспалительной инфильтрации, кровоснабжения и микроциркуляции слизистой оболочки. При этом имплантация коллагенового матрикса связана с более низким пролиферативным потенциалом эпителия слизистой оболочки, что может отражаться на резистентности полученных тканей к механическим воздействиям и бактериальным агентам. Через 3 месяца после аугментации матрикса в гистологическом биоптате он не обнаруживался, что подтверждает его полную деградацию к данному сроку и замещение его слизистой оболочкой [16].

По мнению других авторов процесс резорбции занимает не менее 6 месяцев [106, 156, 250]. Это подтверждается данными экспериментальной модели на животных, в которой авторы демонстрируют гистологические доказательства присутствия остаточных волокон коллагенового матрикса в тканях без признаков воспаления через 4 месяца после пластики мягких тканей [250].

Пластика мягких тканей с использованием КМ с поперечно-сшитой структурой также демонстрирует хорошую интеграцию с окружающими тканями, существенно не меняет их структуру и не вызывает каких-либо патологических реакций. По мнению Z. Artzi et al. (2021) для восстановления и перестройки коллагеновых волокон во внеклеточном матриксе достаточно 12-ти недельного периода [167], хотя некоторые авторы сообщают о более длительном периоде деградации материала [262].

Так, согласно исследованию Thoma et al. (2016), в ходе которого автор выполнял забор фрагмента слизистой оболочки через 90 суток после проведения пластики мягких тканей в обеих группах васкуляризация наблюдалась во всех образцах с ограниченным количеством воспалительных клеток. В биоптатах группы ССТ была представлена относительно рыхлая сеть коллагеновых волокон с отсутствием дифференциации между пересаженной и новообразованной соединительной тканью. В биоптатах из областей, где использовался КМ определялась плотная сеть вновь образованных коллагеновых волокон, а также были выявлены незначительные фрагменты волокон КМ, которые находились в процессе ремоделирования. Гистоморфометрическая оценка показала 32,1% (+18,5%) оставшегося матриксного тела и 30,1% (+11,8%) среднего количества соединительной ткани в группе КМ, тогда как в группе с ССТ среднее количество новообразованных и трансплантированных соединительная ткань достигла 77,6% (+11,6%) [262].

Таким образом, данные гистологических исследований демонстрируют хорошую тканевую интеграцию, наличие процессов ремоделирования и формирования новой соединительной ткани как с при использовании КМ, так и ССТ. Хотя, необходимо признать, что гистологических данных относительно периода деградации КМ с поперечно-сшитой структурой представлено недостаточно, а те, что удалось найти, дают противоречивую информацию.

Исходя из данных современной литературы коллагеновые матриксы эффективны для пластики мягких тканей в области имплантатов. Учитывая, что данные материалы лишены клеток и сигнальных молекул, они выполняют роль

исключительно каркасов и, при этом, стимулируют миграцию и пролиферацию фибробластов, способствуя увеличению объема мягких тканей. Использование матриксов обеспечивает сокращение хирургического времени и снижение послеоперационного дискомфорта по сравнению с аутогенными трансплантатами, что является одними из основных преимуществ данных материалов. При этом, необходимо признать, что в современной литературе наблюдается дефицит фундаментальных работ, которые бы дали ответ на вопрос: какие из матриксов являются более эффективными и почему. Представленные в общем доступе экспериментальные и клинические исследования зачастую характеризуются несовершенным дизайном, малой выборкой и отсутствием строгой методологии, что и послужило основанием для выполнения настоящей диссертационной работы.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу научной работы по разработке методологии пластики мягких тканей в области дентальных имплантатов путем совершенствования диагностических и оперативных техник с целью оптимизации комплексного лечения пациентов с потерей зубов положены принципы доказательной медицины. Диссертационная работа проведена в период с 2021 по 2024 год, включает статистический мета-анализ результатов исследований других авторов, собственные экспериментальные и клинические исследования.

На первом этапе проведен систематический обзор и статистический мета-анализ результатов исследований по данным литературных источников.

На втором этапе проведены два эксперимента:

1) сравнительный анализ увеличения толщины мягких тканей у лабораторных животных при помощи коллагеновых матриц и свободного соединительнотканного трансплантата по данным цифрового профилометрического метода исследования;

2) сравнительный анализ регенерации слизистой оболочки у лабораторных животных после имплантации двухслойного и объемно-стабильного коллагеновых матриц на основании морфологического метода исследования.

На третьем этапе проводили клинические, профилометрические, гистоморфометрические и микробиологические исследования для оценки эффективности лечения пациентов с частичным отсутствием зубов и дефицитом толщины слизистой оболочки, которым была проведена пластика мягких тканей в области дентальных имплантатов различными методами. При этом результаты лечения с использованием КМ двух видов (двухслойные и объемно-стабильные) сравнивали с аналогичными при пересадке ССТ из двух донорских областей (твёрдое нёбо и бугор верхней челюсти).

Для выполнения настоящей работы было получено одобрение этического комитета (№ 01-21 от 22.01.2021) ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

## 2.1. Статистический мета-анализ результатов исследований других авторов по литературным источникам

Для оценки эффективности применения коллагенового матрикса при увеличении толщины мягких тканей в области дентальных имплантатов был проведен систематический обзор и мета-анализ данных исследований других авторов.

Протокол систематического обзора был зарегистрирован в Международном проспективном реестре систематических обзоров PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) под идентификационным номером CRD42022297500 и выполняли в соответствии со стандартами PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses).

Формирование исследовательского вопроса было проведено по модели PICOT, где:

**P (Population)** - Популяция: пациенты, которым была выполнена пластика мягких тканей с использованием КМ и/или ССТ в области дентальных имплантатов;

**I (Intervention)** - Вмешательство: хирургическое вмешательство, которое выполнялось путем размещения трансплантата (КМ, ССТ) под полнослойным или расщепленным лоскутом в области дентального имплантата;

**C (Comparison)** - Сравнение: в контрольной группе операцию выполняли с применением ССТ. В анализ включены трансплантаты из разных донорских областей: ССТ, забранный из области твердого нёба или бугра верхней челюсти, деэпителизированный свободный десневой трансплантат (ДСДТ);

**O (Outcome)** - Исход: основной исход заключался в оценке увеличения толщины (объема) мягких тканей в области имплантатов; дополнительные исходы включали изменение клинико-рентгенологических периимплантационных исходов (ширина кератинизированной слизистой оболочки, индекс зубного налета, индексы кровоточивости, глубина зондирования; уровень маргинальной кости), время операции, профессиональная оценка эстетических результатов (розовая и

белая эстетические шкалы), результаты анкетирования пациентов – болевой синдром, оценка качества жизни и осложнения;

**T (Time)** – Срок наблюдения: минимальный срок наблюдения составил 3 месяца после хирургического вмешательства.

При поиске публикаций для настоящего исследования были определены следующие *критерии включения*:

- применение КМ в области дентальных имплантатов для увеличения толщины мягких тканей;
- проспективные рандомизированные контролируемые интервенционные исследования на пациентах;
- минимальный срок наблюдения 3 месяца.

*Критерии исключения:*

- ретроспективные и перекрестные клинические исследования, обзоры, отчеты о случаях или исследования на животных;
- оценка увеличения ширины зоны кератинизированной (прикрепленной) слизистой оболочки без оценки изменения толщины мягких тканей;
- применение свободных десневых трансплантатов, аллогенных и аллопластических (синтетических) материалов для пластики мягких тканей;
- увеличение объема или толщины мягких тканей в области естественных зубов;
- пластика мягких тканей с немедленной установкой имплантата в лунку удаленного зуба;
- пластика мягких тканей одномоментно с костной пластикой.

***Источники информации и стратегия поиска***

Детальный систематический поиск литературы был проведен с использованием следующих электронных баз данных: eLIBRARY.ru; Национальная медицинская библиотека США (MEDLINE/PubMed); Scopus, Кокрановская библиотека, Латиноамериканская и карибская база данных по медицинским наукам (LILACS). Для изучения неопубликованных исследований, “серой” литературы, отчетов некоммерческих организаций, правительственных

исследований или других материалов также использовали электронный поиск в базе данных EASY.

Стратегия поиска была первоначально разработана для базы данных PubMed (MEDLINE) с расширенным поиском и произвольными текстовыми терминами, а затем соответствующим образом адаптирована к другим базам данных. Во всех базах данных не было ограничений по дате публикации, языку или журналу, за исключением базы данных LILACS, в которой применяли языковое ограничение (только статьи на английском языке). Поиск был проведен 5 января 2022 г. Поиск в PubMed (MEDLINE) был повторно проведен в июле 2022 г. Также в ноябре 2022 г. был проведен дополнительный ручной поиск. Подробная информация о стратегии поиска и ключевых словах представлена в Таблице 1. Кроме того, были просмотрены списки ссылок соответствующих исследований и полные тексты предыдущих систематических обзоров, посвященных менеджменту мягких тканей вокруг дентальных имплантатов.

Таблица 1 – Электронные базы данных и стратегия поиска

Базы	Ключевые слова
elibrary	<p>#1 "коллагеновый матрикс" or "коллагеновая матрица" or "мукографт" or "мукодерм" or "фиброматрикс" or "ксеногенная матрица" or "дермальный матрикс" or "дермальная матрица" or "ацеллюлярн* матри*" or "ацеллюлярн* коллагенов* матри*" or "экстрацеллюлярн* матри*" or "collagen matrix" or "collagen matrices" or "collagen-based matrix" or "mucograft" or "mucoderm" or "fibromatrix" or "xenogeneic graft material" or "acellular dermal matrix" or "extracellular membrane" or "extracellular matrix"</p> <p>Re-search inside #1</p> <p>#2 "имплант*" or "имплантация" or "пластика мягких тканей" or "пластика десны" or "пересадка десны" or "пластика слизистой" or "увеличение десны" or "увеличение объема" or "увеличение толщины" or "направленная регенерация" or "менеджмент мягких тканей" or "коррекция мягких тканей" or "соединительнотканый трансплантат" or "аутогенный трансплантат" or "мягкотканый трансплантат" or "dental implant*" or "soft tissue augmentation" or "soft tissue grafting" or "soft tissue volume" or "soft tissue thickness" or "soft tissue thickening" or "guided tissue regeneration" or "soft tissue management" or "soft tissue correction" or "connective tissue graft" or "autogenous graft" or "soft tissue graft"</p>

## Продолжение Таблицы 1

PubMed	<p>#1 "collagen matrix" OR "collagen matrices" OR "collagen-based matrix" OR "mucograft" OR "mucoderm" OR "xenogeneic graft material" OR "acellular dermal matrix" OR "extracellular membrane" OR "extracellular matrix" OR "collagen" [MeSH Terms]</p> <p>#2 "soft tissue augmentation" OR "soft tissue grafting" OR "soft tissue volume" OR "soft tissue thickness" OR "soft tissue thickening" OR "guided tissue regeneration" OR "soft tissue management" OR "soft tissue correction" OR "connective tissue graft" OR "connective tissue"[MeSH Terms] OR "autogenous graft" OR "soft tissue graft"</p> <p>#3 "dental implants"[MeSH Terms] OR "dental implantation"[MeSH Terms] OR "dental implant*"</p> <p>#1 AND #2 AND #3</p>
Scopus	<p>#1 TITLE-ABS-KEY("collagen matrix" OR "collagen matrices" OR "collagen-based matrix" OR "mucograft" OR "mucoderm" OR "fibrogide" OR "xenogeneic graft material" OR "acellular dermal matrix" OR "extracellular membrane" OR "extracellular matrix")</p> <p>#2 TITLE-ABS-KEY("soft tissue augmentation" OR "soft tissue grafting" OR "soft tissue volume" OR "soft tissue thickness" OR "soft tissue thickening" OR "guided tissue regeneration" OR "soft tissue management" OR "soft tissue correction" OR "connective tissue graft" OR "autogenous graft" OR "soft tissue graft"</p> <p>#3 TITLE-ABS-KEY ("peri-implant" OR "dental implant*" OR "implant*" OR "dental implantation")</p> <p>#1 AND #2 AND #3</p>
Cochrane Library	<p>#1 (collagen matrix):ti,ab,kw  #2 (collagen matrices):ti,ab,kw  #3 (collagen-based matrix):ti,ab,kw  #4 (mucograft):ti,ab,kw  #5 (mucoderm):ti,ab,kw  #6 (xenogeneic graft material):ti,ab,kw  #7 (acellular dermal matrix):ti,ab,kw  #8 (extracellular matrix):ti,ab,kw  #9 (extracellular membrane):ti,ab,kw</p> <p>#10 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9)</p> <p>#11 (soft tissue augmentation):ti,ab,kw  #12(soft tissue grafting):ti,ab,kw  #13 (soft tissue volume):ti,ab,kw  #14 (soft tissue thickness):ti,ab,kw  #15 (soft tissue thickening):ti,ab,kw  #16 (guided tissue regeneration):ti,ab,kw</p>

## Продолжение Таблицы 1

Cochrane Library	#17 (soft tissue management):ti,ab,kw #18(autogenous graft):ti,ab,kw #19 (connective tissue graft):ti,ab,kw #20 (soft tissue graft):ti,ab,kw #21(soft tissue correction):ti,ab,kw  #22 (#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21)  #10 AND #22
LILACS	#1 (collagen matrix)  #2 (soft tissue augmentation)  #3 (dental implants)  #1 AND #2 AND #3
EASY	"collagen matrix" OR "collagen matrices" OR "collagen-based matrix" OR "mucograft" OR "mucoderm" OR "fibrogide" OR "xenogeneic graft material" OR "acellular dermal matrix" OR "extracellular membrane" OR "extracellular matrix" OR "soft tissue augmentation" OR "soft tissue graft*" OR "soft tissue volume" OR "soft tissue thickness" OR "soft tissue thickening" OR "guided tissue regeneration" OR "soft tissue management" OR "soft tissue correction" OR "connective tissue graft" OR "autogenous graft" OR "dental implant"

Результаты поиска были загружены в программное обеспечение Rayuan QCRI (Qatar Computing Research Institute, Доха, Катар) для облегчения удаления дубликатов и проверки перекрестных ссылок.

После удаления дубликатов была выполнена проверка названия и содержание тезисов (если таковые имеются), чтобы выбрать потенциально подходящие исследования по установленным критериям включения.

На втором этапе оценивали полнотекстовые версии исследований. Если для некоторых исследований требовалась дополнительная информация или полнотекстовые версии были недоступны, связывались с авторами публикации. Все статьи, не соответствующие критериям, были исключены с указанием причины.

### ***Извлечение данных***

Из каждого включенного исследования была извлечена следующая информация:

- **Характеристика исследования и выводы** (автор(ы), год публикации, количество центров, дизайн исследования, группы, количество пациентов, область операции, возраст участников, принятие курильщиков, период наблюдения).
- **Характеристики вмешательства** (хирургическая техника, время аугментации, формирование реципиентной зоны, разновидность КМ, размер/объем/толщина КМ, донорская область, техника забора трансплантата, размер/объем/толщина ССТ).
- **Исход по толщине мягких тканей** (время аугментации, период наблюдения, техника измерения, толщина мягких тканей на этапах исследования, прирост толщины мягких тканей).
- **Вторичные исходы** (продолжительность оперативного вмешательства, ширина кератинизированной слизистой оболочки, данные анкетирования, эстетические параметры, оценка состояния перимплантных тканей, осложнения).

### ***Оценка риска предвзятости***

Риск систематической ошибки для включенных исследований оценивали при помощи инструмента Cochrane Collaboration для рандомизированных контролируемых клинических исследований [300]. Были проанализированы семь доменов, включая генерацию последовательности, сокрытие распределения, ослепление участников и персонала, ослепление оценщика результатов, неполные данные об исходах, выборочную отчетность и другие систематические ошибки. Суждения о риске смещения были классифицированы как низкий, неясный и высокий риск смещения.

### ***Статистический анализ***

Результаты исследования были объединены с использованием метабиблиотеки версии 5.5-0 со средой программирования R версии 4.1.2 и RStudio версии 2022.07.2 (RVC, Бостон). Для мета-анализа использовали модели случайных эффектов. Данные представлены в виде среднего или разности средних

(РС) и 95 % доверительного интервала (ДИ). Для оценки гетерогенности исследований использовали статистику I<sup>2</sup>. Систематическую ошибку исследования оценивали с использованием воронкообразного графика MD прироста толщины мягких тканей через 3 месяца между группами по сравнению со стандартной ошибкой. Значимость считали при  $p < 0,05$  [300].

## **2.2. Экспериментальный этап исследования**

Экспериментальное исследование выполняли в лаборатории Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН НЦБМТ ФМБА России), морфологическое исследование на базе патоморфологической лаборатории патологоанатомического отделения Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии им. И.М. Приорова Минздрава России.

Все эксперименты на лабораторных животных проводили согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» в соответствии с приказами МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г. № 701 от 24.07.1978 г. и «Правилам лабораторной практики в Российской Федерации» от 2003 г., а также правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123) Strasbourg, 1986).

### **Характеристика групп экспериментальных животных**

В связи с тем, что по филогенетическому положению, а также по макроструктуре, анатомии, морфологии, репаративным процессам в мягких тканях наиболее близким к человеку лабораторным животным считается свинья, экспериментальным объектом данного исследования была группа мини-свиней светлогорской породы (половозрелые самцы с постоянными зубами), средним

весом  $30 \pm 15$  кг. в количестве 15 особей (30 операционных областей). Возраст биомоделей составлял в среднем 2 года.

Содержание животных для проведения эксперимента осуществляли в соответствии с требованиями ГОСТ Р ИСО 10993-2-2009 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 2. Требования к обращению с животными». После приобретения животных и получения ветеринарного свидетельства об их здоровье, их содержали изолированно (на карантине) от остальных животных вивария в специализированных клетках в течение двух недель. В клетках были предусмотрены углубления для приема пищи (корма), дно покрыто древесными опилками из лиственных пород дерева, которые служили в качестве подстила. Температура в виварии составляла  $18-22^{\circ}\text{C}$ , относительная влажность – 50-65%; цикл освещения – двенадцатичасовой; смена объема воздуха – десятикратная. Питание животных осуществляли комбинированным кормом для лабораторных животных в соответствии с ГОСТ Р 51849-2001 «Ветеринарно-санитарные нормы и требования к качеству кормов для непродуктивных животных» (Благушина, n.d.). В качестве воды использовали фильтрованную водопроводную воду, микробиологический статус которой соответствовал СанПиН 2.1.4.1074-01 «Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения».

Все оперативные вмешательства проводили в условиях лабораторной операционной с соблюдением правил асептики и антисептики. Перед оперативным вмешательством животных взвешивали и рассчитывали количество вводимых препаратов. Оперативное вмешательство проводили под инфльтрационной анестезией Sol. Articaini 4%-1.8 ml. (Артикаин ИНИБСА, рег.номер: П N014371/01, Испания) в условиях наркоза с применением препарата «Золетил» (Вирбак, Франция) в форме раствора для инъекций, внутримышечно из расчета 15мг/кг массы животного в соответствии с объемом оперативного вмешательства. Перед наркозом за 30 минут проводилась премедикация при помощи внутримышечного введения растворов атропина, седуксена, дроперидола.

В послеоперационном периоде животным были созданы надлежащие условия ухода и питания. Осмотр и снятие швов проводили на 14-е сутки после операции.

Основной целью экспериментальной части диссертационной работы являлось изучение прироста и особенностей формирования мягких тканей при использовании различных видов КМ при операциях по увеличению толщины слизистой оболочки в сравнении с пересадкой ССТ.

Было проведено 2 экспериментальных исследования на 15 лабораторных животных (30 операционных областей) (карликовые свиньи) светлогорской породы. Эксперименты относились к типу «split-mouth» («разделенный рот»), в котором с одной стороны челюсти животного проводили имплантацию КМ, а с противоположной стороны – ССТ (контрольная группа) или КМ другого типа.

#### *Характеристика используемых коллагеновых матриц*

**Fibro-Gide®** (Geistlich Pharma AG, Швейцария) – «матрикс №1»

Fibro-Gide представляет собой резорбируемый, объемно-стабильный, пористый КМ толщиной 6мм, полученный в результате стандартизируемых контролируемых производственных процессов и имеет поперечно-сшитую коллагеновую структуру. Материал стерилизуется при помощи  $\gamma$ -излучения. Период резорбции КМ составляет ~ 6-8 месяцев.

**FibroMATRIX®** (ООО «Кардиоплант», Россия) – «матрикс №2»

Коллагеновый матрикс FibroMATRIX – это объемный коллагеновый биоматериал толщиной от 3 до 4 мм, который представляет собой лиофилизированную, биорезорбируемую пластину белого цвета и состоит из двух разнородных по структуре слоев: плотный и пористый. Пористый (губчатый) слой обеспечивает аккумуляцию сгустка крови в реципиентной зоне, плотный слой удерживает форму мембраны, препятствует усадке и создает возможность для фиксации материала при помощи швов. Матрикс изготовлен из высокоочищенного коллагена I и III типа, полученного от соединительной ткани крупного рогатого скота, подвергнутой лиофилизации. Материал стерилизуется при помощи этиленоксида. Период резорбции КМ составляет ~3-6 месяцев.

**OSSIX® Volumax** (Datum dental LTD, Израиль) – «матрикс №3»

OSSIX® Volumax представляет собой биорезорбируемый и биосовместимый КМ, который изготавливается согласно стандартизированным и контролируемым процессам производства. Коллаген I типа экстрагируют из сухожилий свиней, проверенных ветеринарной службой, обезжиривают, лиофилизируют и стерилизуют этилен оксидом. Многоэтапный процесс очистки эффективно устраняет не коллагеновые протеины и антигенные компоненты во избежание реакции гиперчувствительности у пациентов. Полученный КМ толщиной 1-2 мм имеет пористую, трехмерную структуру, позволяющую проникать жидкостям, питательным веществам и белкам плазмы, что способствует заживлению тканей. Период резорбции КМ составляет ~ 4-8 месяцев.

**Derma®** (TecnoSS® S.r.l., Италия) – «матрикс №4»

Коллагеновый матрикс ксеногенного происхождения, полученный из свиной дермы при помощи химической обработки с сохранением коллагеновой структуры. При этом удаляются все клетки эпидермиса и дермы без повреждения базальной мембраны и каркаса соединительной ткани. Подобный метод обработки направлен на сохранение целостности коллагеновых и эластиновых волокон. После подготовки матрикса проводится его стерилизация при помощи  $\gamma$ -облучения. Таким образом КМ представляет собой трехмерную бесклеточную структуру толщиной 1,8-2 мм, который выполняет роль каркаса, с последующим прорастанием в него кровеносных сосудов, эпителиальных клеток и фибробластов из окружающих тканей. Период резорбции КМ составляет ~ 2-4 месяца.

**Mucograft®** (Geistlich Pharma AG, Швейцария) – «матрикс №5»

Коллагеновый матрикс Mucograft (Geistlich Pharma AG, Швейцария) толщиной 3мм изготовлен из свиного коллагена I и III типа без дополнительного химического сшивания коллагеновых волокон. Матрикс является двухслойным и состоит из более плотного внешнего слоя и губчатого внутреннего слоя. Последний представляет собой пористую, длиноволокнистую структуру, которая активно поглощает жидкость и обеспечивает аккумуляцию кровяного сгустка.

Стерилизация КМ производится в двойных контурных ячейковых упаковках при помощи  $\gamma$ -облучения. Период резорбции КМ составляет ~ 2-4 месяца.

**Mucoderm®** (Botis biomaterials GmbH, Германия) – «матрикс №6»

Коллагеновый матрикс представляет собой трехмерную матрицу толщиной 1,2-1,7 мм, полученную из кожи животных (свиной кориум) и состоящую из коллагеновых (I и III типа) и эластиновых волокон. При помощи многоступенчатого процесса очистки, из структуры матрикса удаются все не коллагеновые белки и клетки, а также потенциальные иммуногены, бактерии и вирусы. После имплантации коллагеновый матрикс постепенно резорбируется, обеспечивает реваскуляризацию, замещаясь собственной тканью пациента. Период резорбции КМ составляет ~ 6-9 месяцев.

Общая характеристика использованных коллагеновых матриксов представлена в Таблице 2, 3.

Таблица 2 – Общая характеристика коллагеновых матриксов

	<b>Fibro-Gide®</b>	<b>FibroMATRIX®</b>	<b>OSSIX® Volumax</b>
<b>Производитель</b>	Geistlich Pharma AG, Швейцария	ООО «Кардиоплант», Россия	Datum Dental Ltd., Израиль
<b>Происхождение</b>	свиной коллаген	бычий коллаген (перикард)	свиной коллаген (сухожилия)
<b>Толщина</b>	6 мм	3-4 мм	1-2 мм
<b>Метод изготовления</b>	поперечное-сшивание	лиофилизация	поперечное-сшивание
<b>Метод стерилизации</b>	$\gamma$ -излучение	этиленоксид	этиленоксид
<b>Срок резорбции</b>	6-8 месяцев	3-6 месяцев	4-8 месяцев

Таблица 3 – Общая характеристика коллагеновых матриц

	<b>Derma®</b>	<b>Mucograft®</b>	<b>Mucoderm®</b>
<b>Производитель</b>	Osteobiol by TecnoSS, Италия	Geistlich Pharma AG, Швейцария	Botiss biomaterials GmbH, Германия
<b>Происхождение</b>	свиной коллаген (кожа)	свиной коллаген	свиной коллаген и эластин (кожа)
<b>Толщина</b>	1.8-2 мм	3 мм	1.2-1.7 мм
<b>Метод изготовления</b>	лиофилизация	нет информации	нет информации
<b>Метод стерилизации</b>	Микроволновое и $\gamma$ -излучение	$\gamma$ -излучение	нет информации
<b>Срок резорбции</b>	2-4 месяца	2-4 месяца	6-9 месяцев

### **2.2.1. Эксперимент №1. Сравнительный анализ увеличения толщины мягких тканей при помощи различных коллагеновых матриц и свободного соединительнотканного трансплантата по данным профилометрического метода исследования**

Экспериментальное исследование было проведено на 12 лабораторных животных (24 операционных области) (карликовые свиньи) светлогорской породы. В качестве участка для аугментации была выбрана подъязычная область на нижней челюсти, где с одной стороны челюсти животного проводили имплантацию КМ, а с противоположной стороны – пересадку ССТ (контрольная сторона) или имплантацию КМ другого типа. Подъязычная область была выбрана по причине того, что у животного она представлена по большей части прикрепленными тканями, что минимизирует погрешность при дальнейшем сопоставлении 3D-моделей и проведении профилометрического анализа.

#### *Хирургический протокол*

При помощи скальпеля №15с производили поверхностный разрез слизистой оболочки длиной ~20мм с язычной стороны нижней челюсти (между клыками (С) и 2-ми резцами (I<sub>2</sub>), отступая 3-4 мм от десневой борозды зубов. Далее, при помощи

микрохирургического скальпеля расщепляли слизистую оболочку и формировали реципиентное ложе (конверт) глубиной ~15мм (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Формирование реципиентного ложа на нижней челюсти справа/слева

Для получения свободного соединительнотканного трансплантата на донорском участке в области твердого нёба производили забор полнослойного трансплантата. Затем, на стерильной марлевой салфетке, смоченной физиологическим раствором при помощи скальпеля №15с под контролем 4х-кратного увеличения удаляли эпителиальный, жировой и железистый слои, после чего трансплантат был готов к использованию и помещался в сформированный конверт (Рисунок 2). Размер трансплантата при этом составлял: 2 мм (толщина) x 15 мм (длина) x 10 мм (ширина).

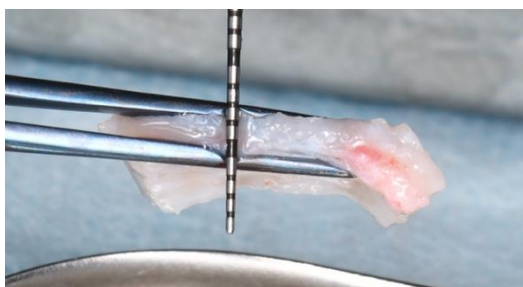


Рисунок 2 – Аугментация мягких тканей при помощи свободного соединительнотканного трансплантата

При подготовке коллагенового матрикса проводили его моделирование при помощи стерильных ножниц таким образом, чтобы его размер соответствовал размеру свободного соединительнотканного трансплантата. (Рисунок 3).

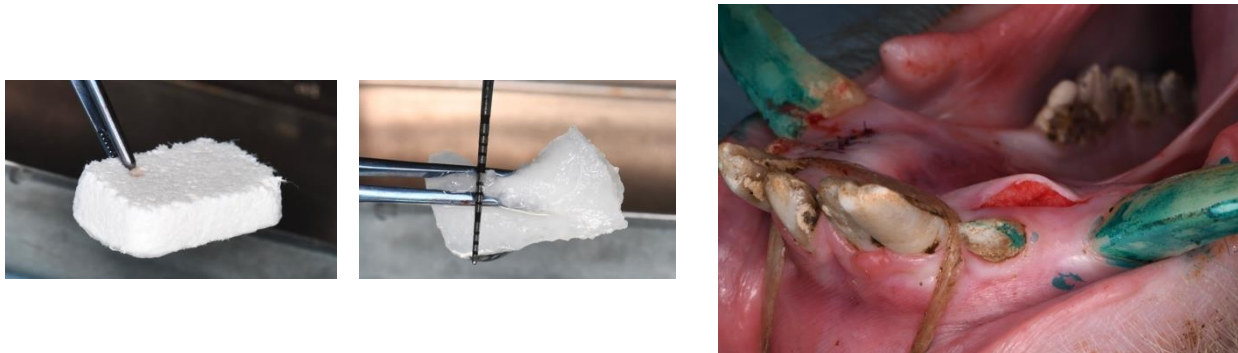


Рисунок 3 – Аугментация мягких тканей при помощи коллагенового матрикса

Далее коллагеновый матрикс помещали в сформированный конверт и проводили ушивание при помощи шовного материала Armascryl 5-0 (Армалайн, Россия) (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Внешний вид операционных областей после ушивания

### **Профилометрический анализ**

До операции и через 120 суток после операции всем животным, которым проводили пластику мягких тканей в подъязычной области выполняли сканирование челюстей при помощи внутриротового сканера Trios (3Shape, Дания)

для получения оптических оттисков. Результаты исследования экспортировали на жесткий диск в формате stl-файлов. Оценку изменения контура мягких тканей проводили в специализированном программном обеспечении GOM Inspect (GOM GmbH, Braunschweig, Германия). На первом этапе выполняли сопоставление до- и послеоперационных цифровых моделей (Рисунок 5).

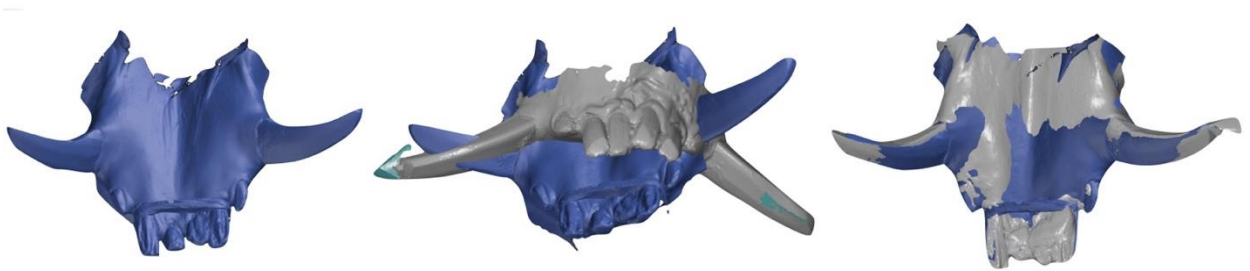


Рисунок 5 – Этапы сопоставления цифровых моделей

Далее, на виртуальных моделях проводили два последовательных сечения: во фронтальном и сагиттальном направлениях.

Сечение во фронтальном направлении проводили по линии, соединяющей мезиальную поверхность клыков (С) животного. Изменение толщины мягких тканей определяли по 4-м равноудалённым контрольным точкам (с интервалом в 2 мм) в области проведенной ранее операции (Рисунок 6).

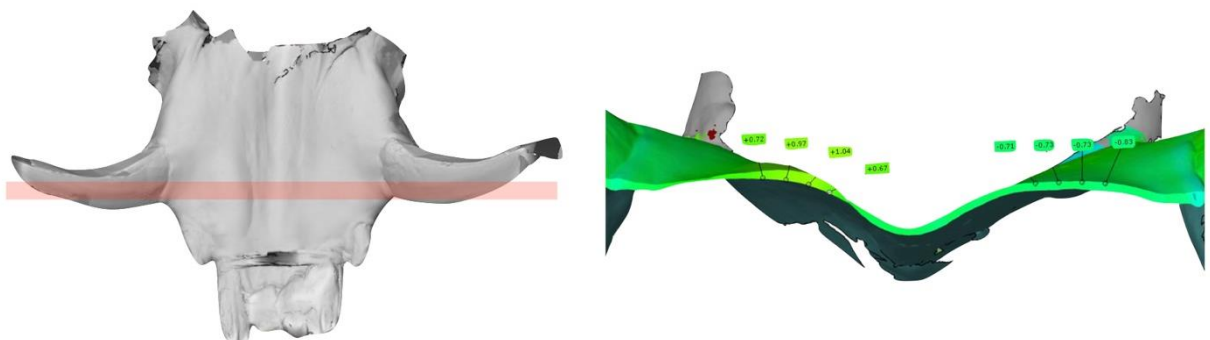


Рисунок 6 – Фронтальный срез зоны аугментации



### **2.2.2. Эксперимент №2. Сравнительный анализ регенерации мягких тканей после имплантации объемно-стабильного и двухслойного коллагеновых матриц по данным морфологического метода исследования**

Экспериментальное исследование было проведено на 3 лабораторных животных (6 операционных области) (карликовые свиньи) светлогорской породы. В качестве участка для операции была выбрана область преддверия на верхней челюсти, где с одной стороны челюсти животного проводили имплантацию коллагенового матрикса Фиброматрикс («матрикс №2»), а с противоположной стороны – коллагенового матрикса Fibro-Gide («матрикс №1»). Данные матриксы были выбраны, как представители двух различных типов коллагеновых материалов: двухслойный («матрикс №2») и объемно-стабильный («матрикс №1»), которые в дальнейшем также были использованы в клинической части исследования.

#### *Хирургический протокол*

У всех лабораторных животных за 6 месяцев до операции было проведено удаление фронтальной группы зубов на верхней челюсти в пределах клыков (С) (Рисунок 9).



Рисунок 9 – Вид верхней челюсти через 6 месяцев после проведения удаления зубов во фронтальном отделе

Далее, при помощи скальпеля №15с производили разрез слизистой оболочки по вершине альвеолярного гребня в пределах прикрепленной слизистой оболочки от центрального сосочка до клыка, послабляющие вертикальные разрезы в сторону преддверия в области дистального и мезиального краев раны с пересечением линии слизисто-десневого соединения. На вестибулярной поверхности отслаивали полнослойный слизисто-надкостничный лоскут на глубину до 15-20мм (Рисунок 10).

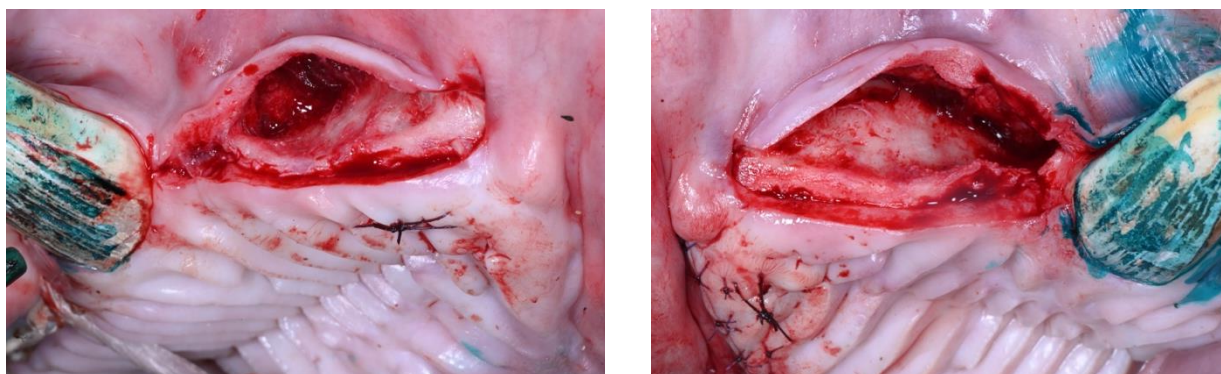


Рисунок 10 – Отслойка слизисто-надкостничного лоскута справа и слева

Полное скелетирование реципиентной области было необходимо для того, чтобы избежать в дальнейшем присутствия прослойки нативной слизистой оболочки или надкостницы между матриксом и поверхностью кости и уменьшить возможную погрешность при проведении морфологического исследования. Далее на скелетированную поверхность альвеолярного отростка верхней челюсти при помощи микровинтов фиксировали коллагеновый матрикс (Рисунок 11).

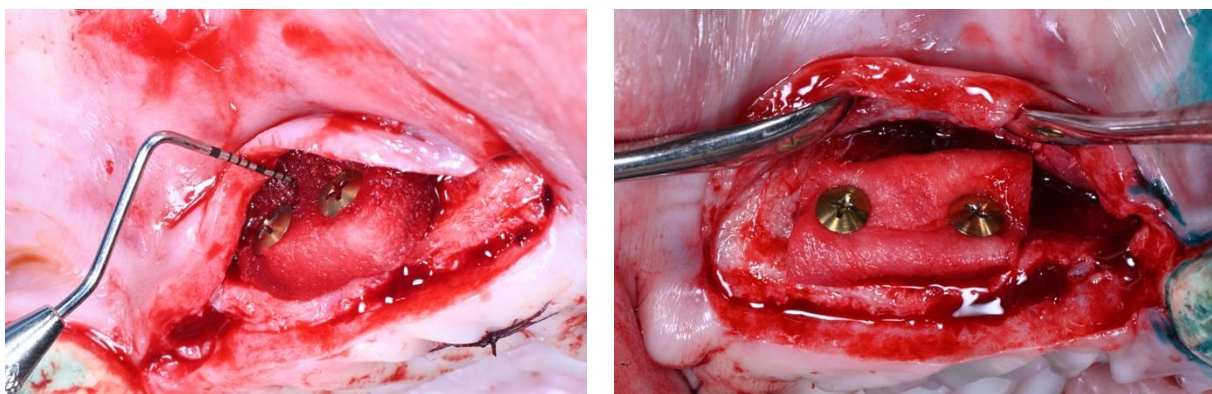


Рисунок 11 – Фиксация коллагенового матрикса при помощи микровинтов справа (Fibro-Gide) и слева (Фиброматрикс)

Использование микровинтов позволило стабилизировать КМ в определенном положении и избежать их смещение в послеоперационном периоде.

Далее проводили мобилизацию слизисто-надкостничного лоскута при помощи рассечения надкостницы и мышечных волокон у его основания. После чего слизисто-надкостничный лоскут укладывали на место и фиксировали простыми узловыми швами (Рисунок 12).



Рисунок 12 – Внешний вид раны после ушивания

### Морфологический анализ

Через 120 суток после проведения операции производили забор фрагментов слизистой оболочки в области ранее проведенной операции (Рисунок 13).

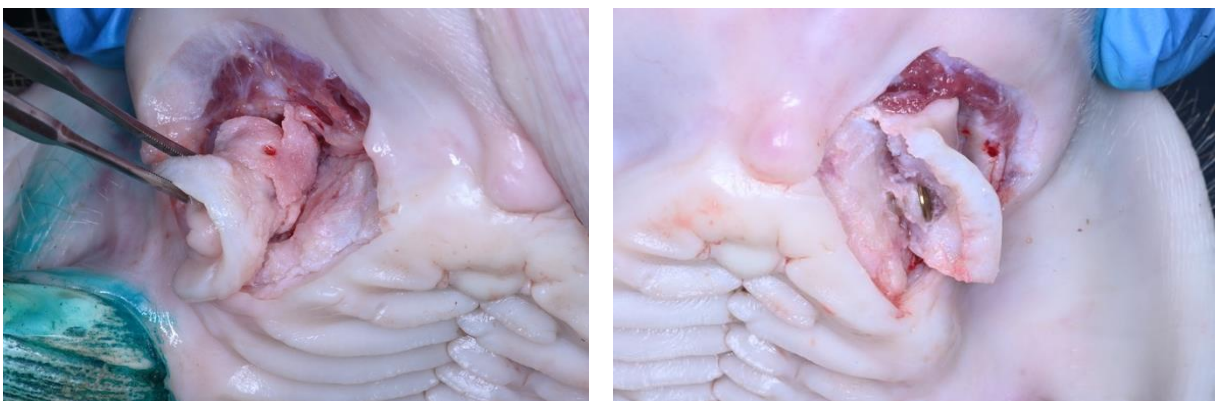


Рисунок 13 – Забор фрагментов мягких тканей в области преддверия верхней челюсти справа (Fibro-Gide) и слева (Фиброматрикс)

Препараты для морфологического исследования фиксировали в растворе 10% забуференного нейтрального формалина («Биовитрум», Россия) в течение 24 часов. Далее препараты промывали проточной водой, обезвоживали в изопропанолe (Изопреп, «Биовитрум», Россия) восходящей концентрации и заливали в парафиновые блоки по общепринятой методике с получением парафиновых блоков. Из всех образцов в ходе микротомии изготавливали поперечные срезы толщиной 3 мкм. Окрашивание препаратов производили по Маллори («Биовитрум», Россия), а также гематоксилином по Майеру и эозином («Биовитрум», Россия).

В некоторых случаях забирали образцы тканей, включающие слизистую оболочку и фрагмент кости челюсти. Образцы тканей непосредственно после извлечения также фиксировали в 10 % нейтральном формалине. После промывки в проточной воде биопсийный материал декальцинировали в растворе соляной/муравьиной кислоты (Biooptica, Italy) в течение 8 часов. Далее образцы подвергали стандартной гистологической проводке, заливали в парафин (Гистомикс Экстра, «Биовитрум», Россия). При помощи микротомы (Leica, Germany) получали гистологические срезы с шагом в 7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином по Бокку и по Массон-Голднеру [47].

Готовые препараты изучали и фотографировали с помощью микроскопа «LEICA DM4000 B LED» с цифровой видеокамерой «LEICA DFC7000 T», а также – программным обеспечением «LAS V4.8» (Leica Microsystems, Швейцария).

### **2.2.3. Статистическая обработка результатов исследования**

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений SPSS Statistics (IBM, США).

Описательные статистики для количественных переменных представлены в виде среднего и стандартного отклонения, а также 95% доверительного интервала.

Для сравнения трех групп в отношении количественных показателей использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). На первом этапе сравнивали одновременно все три группы между собой. В случае выявления статистически значимых различий на 1-м этапе проводили post-hoc анализ. При однородных дисперсиях использовали (тест Левиня  $p > 0,05$ ) использовали критерий Тьюки. При разнородных дисперсиях использовали (тест Левиня  $p < 0,05$ ) использовали критерий Геймса-Хауэлла. Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### **2.3. Клинический этап исследования**

Хирургическое лечение пациентов проводили на кафедре хирургической стоматологии Института стоматологии им. В.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Бактериологическое исследование на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии им. А.А. Воробьева ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Морфологическое исследование выполняли в лаборатории экспериментальной морфологии Института регенеративной медицины Сеченовского Университета.

#### **2.3.1. Клинические методы исследования**

На кафедре хирургической стоматологии Института стоматологии им. В.В. Боровского Сеченовского Университета было обследовано 314 пациентов с частичным отсутствием зубов, у которых на этапе диагностики был выявлен дефицит толщины мягких тканей в области планируемой установки дентальных имплантатов.

*Критерии включения в исследование:*

- 1) возраст >20 лет;
- 2) частичное отсутствие зубов (на верхней или нижней челюстях);
- 3) отсутствие выраженной вертикальной атрофии альвеолярного гребня в области адентии;
- 4) толщина мягких тканей в области адентии <2 мм, ширина прикрепленной кератинизированной слизистой в области адентии > 2 мм;
- 5) отсутствие эндопародонтальных повреждений;
- 6) высокий уровень мотивации пациентов на поддержание гигиены и участие в исследовании [256].

*Критерии не включения в исследование:*

- 1) активные курильщики (более 10 сигарет в день);
- 2) наличие сопутствующей патологии в стадии декомпенсации или обострения;
- 3) пациенты с онкологическими заболеваниями или проходившие лучевую и/или химиотерапию за последние 5 лет;
- 4) беременность, грудное вскармливание [256].

*Критериями исключения* из исследования являлись развитие декомпенсации сопутствующей патологии во время исследования, беременность, несоблюдение пациентом рекомендаций, отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

### **2.3.1.1. Распределение пациентов по группам исследования**

По критериям включения и не включения в диссертационное исследование вошли 282 пациента, у которых были показания к хирургическому лечению в амбулаторных условиях. Из 282 пациентов было 183 (64,9%) женщин и 99 (35,1%) мужчин в возрасте от 21 до 58 лет с частичным отсутствием зубов различной локализации.

Все пациенты были распределены на 4 группы в зависимости от метода проведения пластики мягких тканей: 1 группа (75 пациентов) – пересадка свободного соединительнотканного трансплантата из области твердого нёба; 2 группа (81 пациент) – пересадка свободного соединительнотканного трансплантата из области бугра верхней челюсти; 3 группа (62 пациента) – имплантация объемно-стабильного коллагенового матрикса; 4 группа (64 пациента) – имплантация двухслойного коллагенового матрикса. Статистически значимых различий в гендерном и возрастном составе пациентов между группами не выявлено (Таблица 4).

Таблица 4 – Распределение пациентов по группам исследования по возрасту (лет)

	Группы					p
	Всего n = 282	1 группа (ССТ с нёба) n = 75	2 группа (ССТ с бугра) n = 81	3 группа (объемно- стабильный КМ) n = 62	4 группа (двухслойный КМ) n = 64	
	M±SD Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )					
<b>Возраст (лет)</b>	38,3±7,8 38 (33-42)	36,71±6,1 37 (34-41)	38,3±7,2 37 (32-42)	39,9±10,5 40 (32-47)	38,5±7,2 39 (33-43)	0,124
<b>Пол</b>	n (%)					0,768
женский	183 (64,9%)	45 (60%)	54 (66,7%)	42 (67,7%)	42 (65,6%)	
мужской	99 (35,1%)	30 (40%)	27 (33,3%)	20 (32,3%)	22 (34,4%)	

*Нулевая гипотеза* заключалась в отсутствии разницы в величине прироста толщины слизистой оболочки при имплантации коллагеновых матриксов в сравнении с пересадкой свободных соединительнотканых трансплантатов [37].

### 2.3.1.2. Стандартное стоматологическое обследование

На момент обращения пациента заполняли амбулаторную медицинскую карту стоматологического больного (форма No43/у Утверждена Минздравом СССР 04.10.1980г. No1030). Стоматологическое обследование включало

паспортную часть, жалобы, анамнез жизни (аллергический анамнез, перенесенные заболевания), анамнез заболевания, зубную формулу, данные стандартного стоматологического обследования, результаты проведенных дополнительных обследований, диагноз. При сборе анамнеза обращали внимание на наличие соматических нарушений, аллергических реакций, на выявление состояний, которые могут повлиять на заживление после хирургического вмешательства и его исход. В случае необходимости пациента направляли на дополнительную консультацию к специалистам узкого профиля. Постановку стоматологического диагноза проводили на основании действующей классификации (МКБ-10).

Перед проведением оперативного вмешательства у всех пациентов оценивали пародонтологический статус и уровень гигиены полости рта. Состояние тканей пародонта оценивали с помощью пародонтологического (UNC-15) и фуркационного зондов, все данные заносили в пародонтальную карту пациента. На первом этапе оценивали *уровень краевой десны*, как расстояние от клинического десневого края до цементно-эмалевого соединения. Далее оценивали расстояние между десневым краем и дном десневой борозды - *глубину зондирования* в 6-ти точках (2 вестибулярно, 2 орально, 2 апроксимально). Кроме глубины зондирования, оценивали также присутствие зубных отложений (твердых и мягких), наличие кровоточивости после зондирования.

При помощи фуркационного зонда оценивали состояние фуркации по степеням: 0 – фуркация не определяется; 1 – фуркация с горизонтальной глубиной зондирования  $\leq 3$ мм; 2 – фуркация с горизонтальной глубиной зондирования  $> 3$ мм; 3 – сквозной дефект в области фуркации.

Подвижность зубов также оценивали по 4 степеням: 0 – физиологическая подвижность; 1 – определяемая подвижность до 1мм по горизонтали; 2 – определяемая подвижность более 1мм по горизонтали; 3 – определяемая вертикальная подвижность.

Уровень клинического прикрепления рассчитывали по формуле:

*глубина зондирования (мм) – уровень краевой десны (мм) = уровень прикрепления (мм)*

Здоровым считали пародонт, в котором цементно-эмалевая граница располагалась ниже краевой десны, без потери прикрепления.

Результаты обследования заносили амбулаторную карту стоматологического больного (форма №43/у) и пародонтальную карту. На основании данных сбора анамнеза, результатов предоперационного обследования и диагностики были исключены лица с воспалительными заболеваниями пародонта и общесоматической патологией в стадии декомпенсации.

Следующим этапом приступали к непосредственной оценке зоны адентии. Обращали внимание на наличие или отсутствие патологических изменений, рубцовых или мышечных тяжей области предполагаемого вмешательства. Измерение ширины кератинизированной прикрепленной слизистой оболочки проводили при помощи пародонтологического зонда. При этом зонд прижимали всей поверхностью к подвижной слизистой оболочке и продвигали по направлению к вершине альвеолярного гребня до образования характерного валика на границе слизисто-десневого соединения. Ширина между слизисто-десневым соединением с вестибулярной и оральной сторон являлась шириной кератинизированной прикрепленной слизистой оболочки.

Для планирования установки дентальных имплантатов всем пациентам проводили конусно-лучевую компьютерную томографию на аппарате Kodak CareStream CS 9000 3D (США). Оценивали линейные параметры альвеолярного гребня в области адентии, состояние и плотность кости, топографию различных анатомических структур.

Все манипуляции осуществляли только после подписания информированного согласия пациентом и лечащим врачом (в двух экземплярах).

### **2.3.1.3. Цифровой профилометрический анализ**

На этапе планирования лечения всем пациентам проводили компьютерную томографию (КЛКТ) на цифровом объемном дентальном томографе Kodak

CareStream CS 9000 3D (США) с полем сканирования 14x8,5 см (30,89 mAc). Также, по показаниям, проводили сужение поля сканирования до 8,5x8,5 см (16,9 mAc), что приводило к дополнительному снижению лучевой нагрузки. Результаты исследования экспортировали на жесткий диск в формате dcm-файлов.

Далее всем [256] пациентам проводили сканирование ротовой полости при помощи внутриротового сканера Primescan (Dentsply-Sirona, Германия) до операции, через 3 и через 6 месяцев после оперативного вмешательства. Результаты исследования экспортировали на жесткий диск в формате stl-файлов.

Следующим этапом выполняли сопоставление dcm-файлов, полученных при проведении КЛКТ исследования, и stl-файлов, полученных в результате внутриорального сканирования [256], в одном из 2-х программных обеспечений: 3Diagnosis (3DIEMME, Италия), Implant Studio (3Shape, Дания). Полученный таким образом 3D-объект представлял собой фрагмент челюсти с контуром мягких тканей, по которому проводили оценку исходной толщины мягких тканей в интересующей области [256]. Толщину мягких тканей определяли по 3-м точкам, которые были равноудалены друг от друга с интервалом в 1 мм в направлении от вершины альвеолярного гребня по вестибулярной поверхности (Рисунок 14) [256].

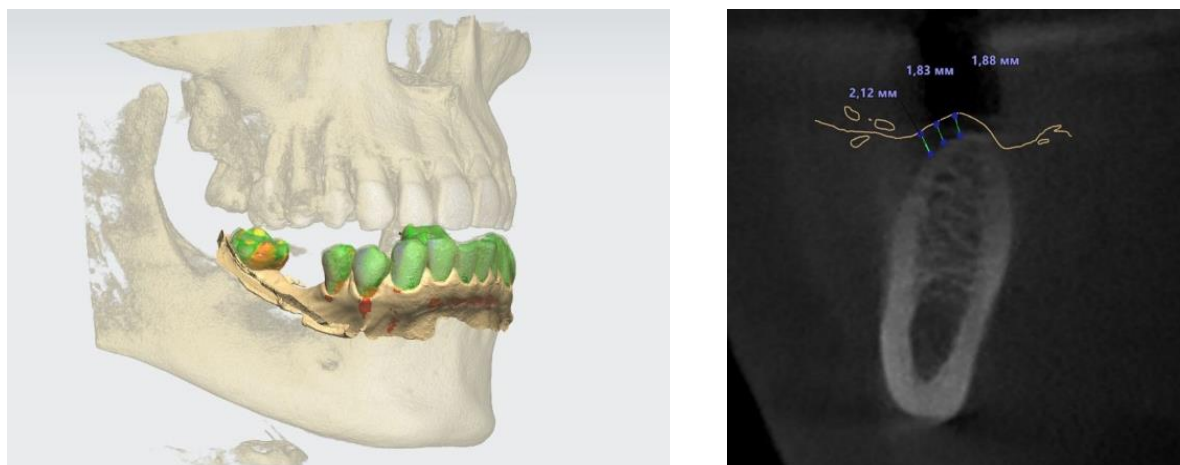


Рисунок 14 – Сопоставление данных конусно-лучевой компьютерной томографии и внутриротового сканирования

Оценку с окклюзионной поверхности также [68] проводили по 3-м равноудаленным точкам с интервалом в 1 мм по вершине альвеолярного гребня вестибулярно и орально.

Оценку прироста (изменения) толщины мягких тканей проводили в специализированном метрологическом программном обеспечении GOM Inspect (GOM GmbH, Braunschweig, Германия) [68]. В качестве эталона использовали предоперационную модель. На первом этапе выполняли предварительное сопоставление до- и послеоперационных (3 и 6 месяцев) цифровых моделей по трехточечному протоколу. Окончательное сопоставление – с использованием протокола наилучшего соответствия (Рисунок 15).

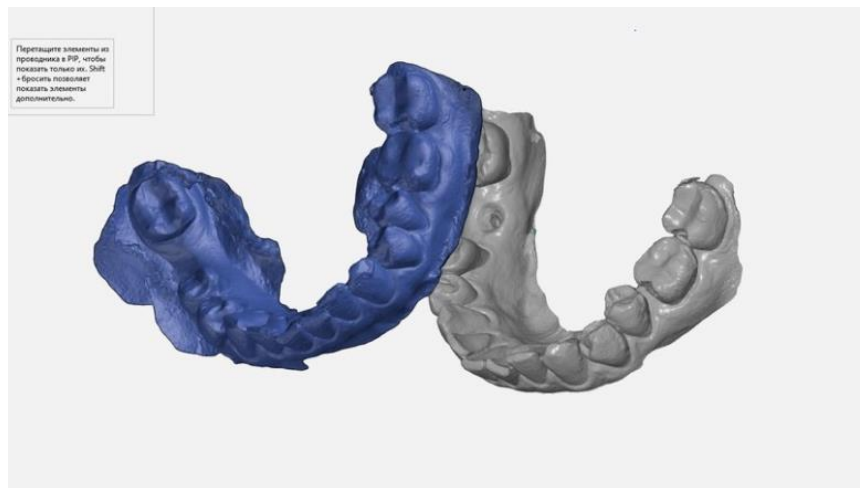


Рисунок 15 – Сопоставление цифровых моделей до операции и через 3 месяца после операции

Далее проводили поперечное сечение по центру альвеолярного гребня в области установленного дентального имплантата [68]. Изменение толщины мягких тканей определяли по 3-м равноудалённым контрольным точкам на вестибулярной поверхности с интервалом в 1 мм с вестибулярной поверхности (Рисунок 16) [68].

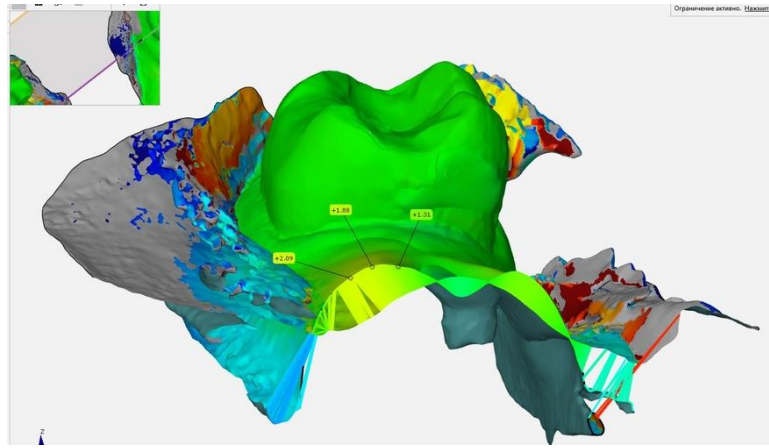


Рисунок 16 – Изменение толщины мягких тканей через 3 месяца после операции

Общую толщину мягких тканей получали путем суммирования первоначальной толщины слизистой оболочки с величиной изменения через 3 и 6 месяцев после операции [68]. Полученные результаты заносили в первичную базу данных.

#### **2.3.1.4. Оценка интенсивности послеоперационной боли, выраженности коллатерального отека в послеоперационной области в динамике, оценка качества жизни, продолжительности операции, ширины кератинизированной слизистой оболочки**

##### *Оценка интенсивности послеоперационной боли*

Для оценки интенсивности боли использовали десятибалльную визуально-аналоговую шкалу (ВАШ), которая была представлена в виде прямой линии длиной 10 см, концы которой соответствовали крайним степеням интенсивности боли («нет боли» на одном конце, «нестерпимая боль» - на другом) (Рисунок 17).



Рисунок 17 – Визуальная аналоговая шкала боли

Пациенту предлагали сделать на этой линии отметку, соответствующую интенсивности испытываемых им в данный момент болей. Расстояние между началом отрезка («боли нет») и сделанной отметкой измеряли в сантиметрах и округляли до целого. Каждый сантиметр на линии соответствовал 1 баллу. При отметке до 2 см боль классифицировалась как слабая, от 2 до 4 см – умеренная, от 4 до 6 см – сильная, от 6 до 8 см – очень сильная и до 10 см – нестерпимая. Пациенты заполняли данные по шкале в электронном виде (рассылка, привязанная к yandex-форме) на 1, 3, 5, 7 сутки, 1 месяц после проведения операции. Полученные результаты заносили в первичную базу данных.

Также обращали внимание на количество принимаемых обезболивающих препаратов (Нимисулид 100мг), которое фиксировали в первичную базу данных.

#### *Оценка выраженности послеоперационного отека*

Визуальную оценку степени выраженности коллатерального отека проводили на 1, 3, 5, 7 сутки после операции, используя бальную систему оценки, где: 0 – отсутствие видимого отека отёка, 1 – небольшой отёк (внутриротовой отек в зоне хирургического вмешательства), 2 – умеренный отек (внеротовой отек в области операции), 3 – интенсивный отек (внеротовой отек, распространяющийся от места хирургического вмешательства) и/или видимые гематомы и экхимозы. Полученные результаты заносили в первичную базу данных [266].

#### *Оценка качества жизни*

Оценку качества жизни пациентов проводили с использованием анкеты ОНП-14 (The Oral Health Impact Profile), которая позволяет измерить восприятие пациентами проведенное вмешательство с точки зрения утраты стоматологического здоровья и социального благополучия, а динамическая оценка позволяет определить адекватность проводимого лечения.

Анкета состояла из 14 вопросов, которые разделены на 7 доменов: функциональные ограничения (вопрос № 1 и 2), боль (вопрос № 3 и 4), психологический дискомфорт (вопрос № 5 и 6), физические ограничения (вопрос № 7 и 8), психологические ограничения (вопрос № 9 и 10), социальные ограничения

(вопрос № 11 и 12), общее качество жизни и нетрудоспособность (вопрос № 13 и 14) (Таблица 5).

Таблица 5 – Анкета ОНПР-14

Домены	Вопрос	0	1	2	3	4
Функциональные ограничения	1) Испытываете ли Вы затруднения при произношении слов из-за дискомфорта в полости рта ?					
	2) Ухудшились ли Ваши вкусовые ощущения из- за дискомфорта в полости рта?					
Боль	3) Испытывали ли Вы болевые ощущения в полости рта?					
	4) Вызывает ли у Вас затруднение прием пищи из- за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?					
Психологический дискомфорт	5) Испытываете ли Вы смущение из-за проблем в полости рта?					
	6) Чувствуете ли Вы себя более напряженным из- за дискомфорта, связанного с зубами или протезами?					
Физические ограничения	7) Испытывали ли Вы ощущение неудовлетворённости от пищи из-за проблем, связанных с полостью рта?					
	8) Приходилось ли Вам прерывать прием пищи из-за проблем с зубами, слизистой оболочкой полости рта или протезами?					
Психологические ограничения	9) Мешают ли проблемы, связанные с дискомфортом в полости рта, Вам отдыхать?					
	10) Испытывали ли Вы смущение из-за дискомфорта в полости рта?					
Социальные ограничения	11) Приводят ли проблемы в полости рта Вас к повышенной раздражительности при общении с людьми?					
	12) Испытывали ли Вы сложности при выполнении работы из-за дискомфорта полости рта?					

## Продолжение Таблицы 5

Общее качество жизни и нетрудоспособность	13) Отмечаете ли Вы, что качество жизни в общем ухудшилось из-за проблем в полости рта?					
	14) Чувствовали ли Вы себя полностью нетрудоспособным из-за проблем в полости рта?					

Анкета заполнялась пациентом перед операцией, через 7 суток после операции, через 3 и 6 месяцев после операции. Результаты оценивали в баллах от 0 до 4, где 0 – отсутствие признака и 4 – признак выражен максимально. Полученные результаты заносили в первичную базу данных.

*Продолжительность операции*

Продолжительность хирургической операции (от первого разреза до последнего шва) фиксировали в минутах. Полученные результаты заносили в первичную базу данных.

*Ширина кератинизированной слизистой оболочки*

Ширина кератинизированной слизистой оболочки соответствовала расстоянию от вершины центра альвеолярного гребня в области отсутствующего зуба до слизисто-десневого соединения в вестибулярном и оральном направлениях. Измерение проводили при помощи пародонтологического зонда UNC-15 до операции, через 3 и 6 месяцев после проведения вмешательства [68]. Полученные результаты заносили в первичную базу данных (Рисунок 18).



Рисунок 18 – Измерение ширины кератинизированной слизистой оболочки

### *Первичная стабильность имплантатов*

При установке имплантатов при помощи динамометрического ключа фиксировали момент силы, при котором имплантат занимал свою окончательную позицию. Также после установки имплантата проводили измерение его первичной стабильности при помощи аппарата Penguin RFA (Швеция). Данный аппарат бесконтактно измеряет магнитно-резонансную частоту колебаний многоугольного штифта, который устанавливается в имплантат. Частота отражается в единицах КСИ (коэффициент стабильности имплантата - ISQ) по шкале от 1 до 99, где 1 – наихудшая первичная стабильность, а 99 – наилучшая. Данное измерение проводили непосредственно после установки имплантата и через 3 месяца после операции. Полученные результаты заносили в первичную базу данных.

#### **2.3.1.5. Оценка эстетического результата лечения**

Для оценки эстетической составляющей проведенного лечения использовали индекс «розовой эстетики» (pink esthetic score - PES), который был предложен Fürhauser R. et al. в 2005 году. Данный индекс позволяет воспроизводимо оценить эстетический вид мягких тканей вокруг коронок, установленных в области одиночных имплантатов.

PES основан на 7 переменных: мезиальный сосочек, дистальный сосочек, уровень зенита мягких тканей, контур мягких тканей, дефицит контура альвеолярного гребня, цвет и текстура мягких тканей (Рисунок 19) [256].

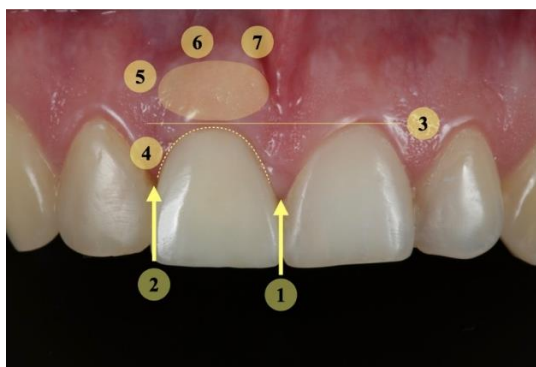


Рисунок 19 – Графическое представление переменных индекса эстетики (PES)

Для достоверной оценки состояния мягких тканей в области установленного имплантата выбирали эталонный зуб (соседний или на противоположной стороне), с которым проводили сопоставление. Затем каждый имплантат и эталонный зуб были сфотографированы цифровой камерой Cannon EOS450D (Cannon Inc., Япония) с круговой вспышкой Cannon Macro Ring Lite MR-14EX (Cannon Inc., Япония). Фотографии были увеличены в два раза по сравнению с исходным размером [256].

Каждую переменную оценивали в баллах по шкале от 0 до 2, где 0 — наихудшая оценка, 2 — наилучшая оценка. Наивысший возможный балл, отражающий идеальное соответствие мягких тканей вокруг имплантата и эталонного зуба, составлял 14 (Таблица 6). Полученные результаты заносили в первичную базу данных.

Таблица 6 – Критерии оценки переменных индекса эстетики [48]

Переменные	Баллы и интерпретация		
	0	1	2
Мезиальный сосочек	отсутствует	неполный	полный
Дистальный сосочек	отсутствует	неполный	полный
Уровень зенита	несоответствие > 2 мм	несоответствие 1-2 мм	несоответствия нет
Контур мягких тканей	не натуральный	достаточно натуральный	натуральный
Дефицит альвеолярного гребня	очевидный	незначительный	отсутствует
Цвет мягких тканей	очевидная разница	умеренная разница	нет разницы
Текстура мягких тканей	очевидная разница	умеренная разница	нет разницы

### 2.3.1.6. Характеристика коллагеновых матриц и аутогенных трансплантатов

#### *Коллагеновые матрицы*

В клинической части исследования применяли 2 вида коллагеновых матриц: децеллюляризованный (двухслойный) матрикс FibroMATRIX® (ООО «Кардиоплант», Россия) и объемно-стабильный матрикс Fibro-Gide® (Geistlich Pharma AG, Швейцария), который обладает поперечно-сшитой коллагеновой структурой.

#### **Fibro-Gide®** (Geistlich Pharma AG, Швейцария) – «матрикс №1»

Коллагеновый матрикс Fibro-Gide представляет собой резорбируемый, объемно-стабильный, пористый материал толщиной 6мм, полученный в результате стандартизуемых производственных процессов и имеющий поперечно-сшитую коллагеновую структуру. Материал стерилизуется при помощи  $\gamma$ -излучения (Рисунок 20).

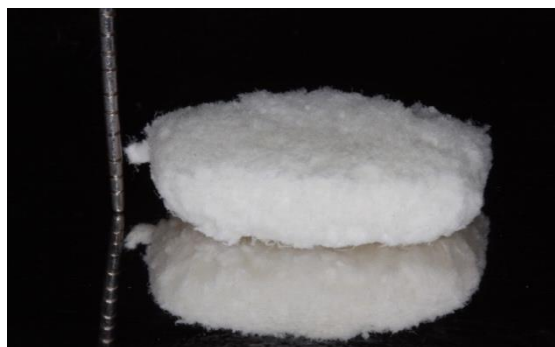


Рисунок 20 – Коллагеновый матрикс Fibro-Gide® («матрикс №1»)

#### **FibroMATRIX®** (ООО «Кардиоплант», Россия) – «матрикс №2»

Коллагеновый матрикс FibroMATRIX – это объемный коллагеновый биоматериал толщиной от 3 до 4 мм, который представляет собой лиофилизированную, биорезорбируемую пластину белого цвета и состоит из двух разнородных по структуре слоев: плотный и пористый. Пористый (губчатый) слой

обеспечивает аккумуляцию сгустка крови в реципиентной зоне, плотный слой удерживает форму мембраны, препятствует усадке и создает возможность для фиксации материала при помощи швов. Матрикс изготовлен из высокоочищенного коллагена I и III типа, полученного от соединительной ткани крупного рогатого скота, подвергнутой лиофилизации. Материал стерилизуется при помощи этиленоксида (Рисунок 21).



Рисунок 21 – Коллагеновый матрикс FibroMATRIX® («матрикс №2»)

Принципиальны отличия использованных в исследовании матриксов отражены в Таблице 7.

Таблица 7 – Отличительные особенности коллагеновых матриксов FibroMATRIX® и Fibro-Gide®

Характеристики	Коллагеновый матрикс	
	FibroMATRIX®	Fibro-Gide®
Происхождение	бычий коллаген	свиной коллаген
Толщина	3-4 мм	6 мм
Строение	двухслойная	однослойная
Метод изготовления	лиофилизация	поперечное-сшивание
Метод стерилизации	этиленоксид	γ-излучение
Срок деградации	6-3 месяцев	6-8 месяцев

### *Аутогенные трансплантаты*

В настоящем исследовании применяли 2 вида свободных соединительнотканых трансплантата в зависимости от донорской зоны: из области бугра верхней челюсти, из области твердого нёба.

#### **Трансплантат из области бугра верхней челюсти**

Трансплантаты из области бугра верхней челюсти забирали техникой 2-х параллельных разрезов при помощи лезвий №12 и №15 [256]. На первом этапе проводили разрез по центру альвеолярного отростка перпендикулярно поверхности слизистой оболочки позади коронки последнего верхнего моляра. Разрез проводили до кости в дистально-мезиальном направлении. Далее отступали 2 мм в небную сторону и проводили второй разрез параллельно первому. Затем соединяли оба разреза в дистальной и мезиальной областях и извлекали аутогенный мягкотканый трансплантат, отслаивая его основание от подлежащей кости. Таким образом получали свободный соединительнотканый трансплантат с эпителиальной полоской (Рисунок 22).



Рисунок 22 – Забор свободного соединительнотканного трансплантата с бугра верхней челюсти

Далее, трансплантат помещали на стерильную марлевую салфетку, смоченную физиологическим раствором и, при помощи лезвия №15с удаляли эпителиальную полоску.

### Трансплантат из области твердого нёба

Забор трансплантата из твердого нёба проводили при помощи техники 2-х параллельных разрезов, описанной R.Harris [164]. Для забора трансплантата использовали зону в области премоляров верхней челюсти. При помощи лезвия №15с проводили линейный разрез глубиной 1 мм в переднезаднем направлении отступя 4-5 мм от шеек зубов. Далее проводили расщепление поверхностного слоя слизистой оболочки, двигаясь по направлению к своду верхнего нёба на глубину 7-10 мм. Затем выполняли второй линейный разрез, параллельный первому, отступая от него 2 мм в сторону шеек зубов и заходя в более глубокий слой мягких тканей нёба. Оба разреза соединяли внутренними разрезами мезиально и дистально, после чего трансплантат подсекали у основания и извлекали (Рисунок 23).



Рисунок 23 – Забор свободного соединительнотканного трансплантата из области твердого нёба

Полученный аутогенный трансплантат состоял из слоя соединительной ткани и эпителиальной полоски, которую в дальнейшем иссекали при помощи лезвия №15с (Рисунок 24).

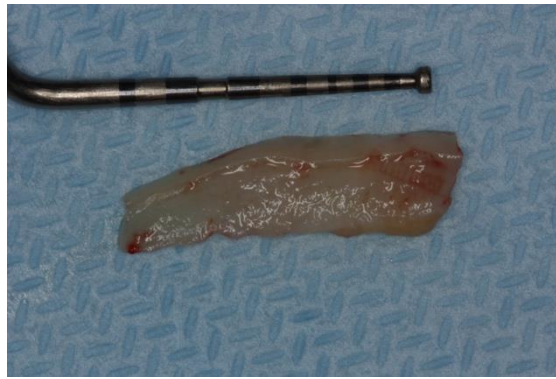


Рисунок 24 – Свободный соединительнотканый трансплантат из области твердого нёба

### 2.3.1.7. Методы проведения операций

За 1 час до проведения операции для профилактики развития инфекции пациенту назначали «Амоксиклав» 825 мг + 125мг (Sandoz, Словения) 1 таблетку внутрь. Пациентам всех групп перед проведением хирургического вмешательства проводили обработку рта 0,05% водным раствором хлоргексидина биглюконата в течении 1 минуты. В области предполагаемой инъекции анестетика выполняли аппликационную анестезию с использованием гель-анестетика «Дисилан» (DentalCombo, Россия), затем делали местную анестезию анестетиком артикаинового ряда – Ультракаин® Д-С 1:100000 1,7-3,4 мл. При помощи лезвия №15с проводили разрез по вершине альвеолярного гребня, внутрибороздковые разрезы в области соседних зубов. При помощи распатора отслаивали полнослойный слизисто-надкостничный лоскут. По стандартному хирургическому протоколу производили установку дентального имплантата системы Astra Tech (Dentsply-Sirona, США).

#### *Одноэтапная установка имплантата*

В группе, в которой применяли аутогенный трансплантат (контрольная группа) производили забор ССТ с бугра верхней челюсти или из области твердого нёба по ранее описанному методу [68] . Далее на стерильной марлевой салфетке, смоченной физиологическим раствором при помощи лезвия 15с и микрохирургических ножниц с поверхности трансплантата удаляли остатки

жировых и железистых включений, после чего его обрезали по форме реципиентного ложа.

Трансплантат фиксировали к вестибулярному покрывному лоскуту при помощи П-образных швов таким образом, чтобы край трансплантата располагался на 0,5-1 мм ниже края слизисто-надкостничного лоскута.

В группе, в которой проводили имплантацию КМ, предварительно выполняли мобилизацию слизисто-надкостничного лоскута [68]. Для этого при помощи лезвия №15с выполняли линейный разрез в основании внутренней поверхности лоскута в пределах соседних зубов. Далее извлекали из стерильной упаковки КМ и на при помощи стерильных ножниц модифицировали его форму согласно размеру реципиентного ложа. Матрикс помещали под вестибулярный лоскут в сухом или смоченном (физиологическим раствором) виде таким образом, чтобы край матрикса располагался на 0,5-1 мм ниже края слизисто-надкостничного лоскута и, при необходимости, фиксировали П-образными швами.

Далее пациентам обеих групп производили установку формирователя десневой манжеты стандартного размера (диаметр - 4,5 мм; высота - 4 мм) с последующим ушиванием раны вокруг него при помощи простых узловых швов материалом Prolen 6-0 (Рисунок 25, 26) [256].

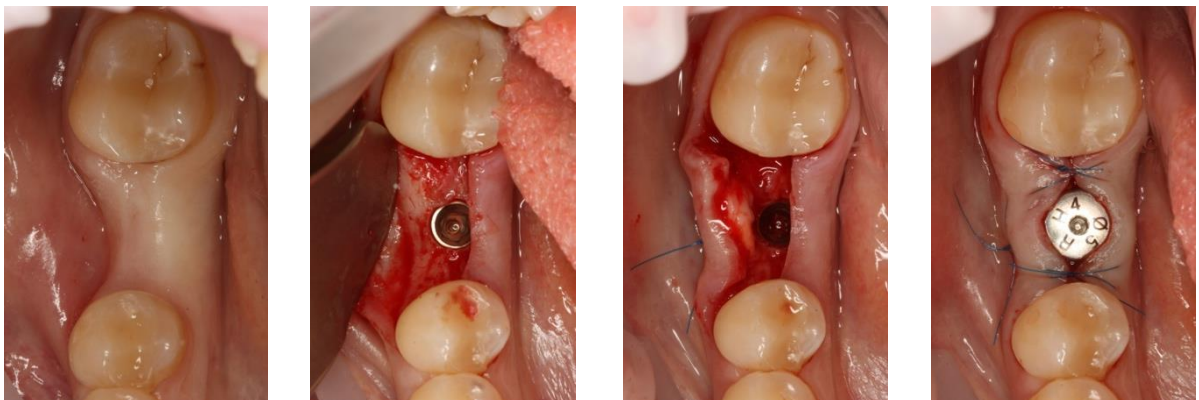


Рисунок 25 – Пластика мягких тканей при помощи ССТ (одноэтапный протокол установки имплантата)

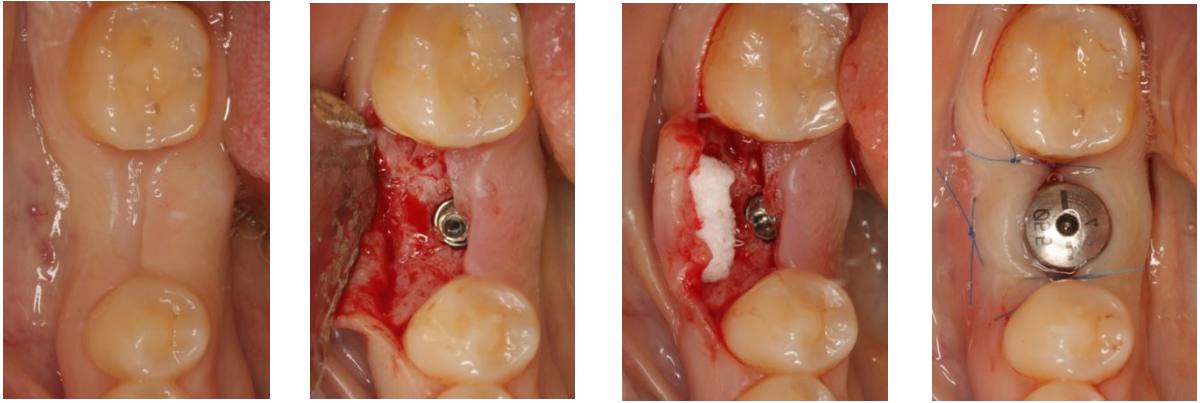


Рисунок 26 – Пластика мягких тканей при помощи КМ (одноэтапный протокол установки имплантата)

### *Двухэтапная установка имплантата*

Пациентам обеих групп после установки дентального имплантата устанавливали винт-заглушку. Далее, при помощи лезвия №15с проводили мобилизацию вестибулярного слизисто-надкостничного лоскута при помощи линейного разреза в основании внутренней поверхности лоскута в пределах соседних зубов. В зависимости от группы, ССТ или КМ помещали под вестибулярный и оральный лоскуты с перекрытием окклюзионной поверхности альвеолярного гребня и фиксировали при помощи П-образных швов. Слизисто надкостничный лоскут укладывали на место и ушивали рану без натяжения при помощи узловых швов материалом Prolen 6-0 (Рисунок 27,28).

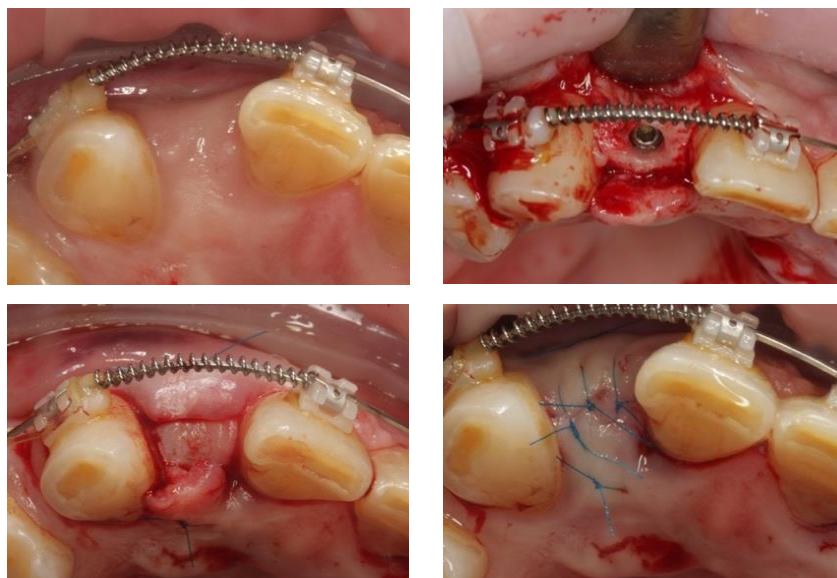


Рисунок 27 – Пластика мягких тканей при помощи ССТ (двухэтапный протокол установки имплантата)

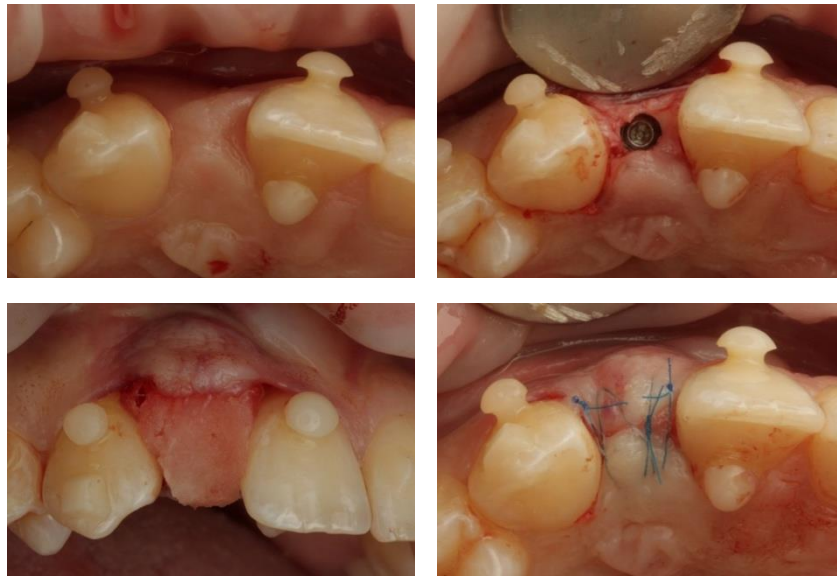


Рисунок 28 – Пластика мягких тканей при помощи КМ (двухэтапный протокол установки имплантата)

В послеоперационном периоде пациентам назначали антибактериальную терапию («Амоксиклав» 825 мг + 125мг по 1 таблетке 2 раза в день в течение 5 суток), противовоспалительную терапию («Нимесил» в дозе 100 мг при болях), ротовые ванночки с антисептиком (раствор хлоргексидина биглюконат водный 0,05% по 1 минуте 3 раза в день). Местное наложение холода назначали для профилактики развития отека. На контрольных осмотрах оценивали заживление мягких тканей в целевом и донорском участках. Любое расхождение швов, отек, кровотечение, экспозиция аугментационного материала регистрировали в первичной базе данных. Швы снимали на 14 сутки после операции.

#### **2.3.1.8. Статистическая обработка результатов исследования**

Статистическую обработку проводили с помощью статистических программ IBM® SPSS® Statistics 27.0.1.0; Microsoft Office Excel 2019, GraphPad Prism v10.1.1 (GraphPad Software, LLC).

Нормальность распределения оценивали при помощи критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса в сочетании с оценкой

показателя акссесса и ассиметрии. Также применяли метод визуального анализа гистограммы. Описательные статистики для категориальных переменных представлены в виде абсолютной и относительной частот, для количественных переменных – в виде среднего и стандартного отклонения, а также медианы (1-й и 3-й квартили).

При сравнении групп в отношении категориальных переменных в зависимости от предполагаемого числа наблюдений на первом этапе использовали или  $\chi^2$  Пирсона или точный критерий Фишера с оценкой связи по V Крамера. Post-hoc анализ проводили с помощью многопольных таблиц сопряженности в сочетании с поправкой на множественность сравнений Бенджамини-Хохберга.

При нормальном распределении количественных показателей сравнение средних проводили при помощи дисперсионного анализа. На первом этапе проводили сравнение одновременно всех групп между собой: при однородности дисперсии (Levene's test;  $p > 0,05$ ) использовали F-критерий Фишера; при разнородности дисперсии (Levene's test;  $p < 0,05$ ) использовали F-критерий Уэлча. При наличии статистически значимых различий на первом этапе проводили второй этап (post-hoc анализ) апостериорного сравнения групп попарно. Учитывая разный размер выборок при однородности дисперсии использовали критерий Шеффе; при разнородности дисперсии – критерий Геймса-Хауэлла.

При отсутствии нормального распределения количественных показателей сравнение средних проводили с использованием критерия Краскела-Уоллиса для независимых выборок. На первом этапе проводили сравнение одновременно всех групп между собой, затем апостериорное парное сравнение каждой отдельной группы. Для снижения вероятности ошибки 1-го рода использовали поправку на множественность сравнений Бонферрони.

Для сравнения связанных совокупностей (анализ «до-после») при оценке количественных данных использовали критерий Фридмана, при оценке номинальных данных – критерий Кохрена.

Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента Спирмена, включая оценку силы и статистической значимости связи.

Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### 2.3.2. Морфологические методы исследования

При проведении операций с использованием свободных соединительнотканых трансплантатов у 30 пациентов проводили фрагментацию ССТ для последующего проведения сравнительного гистоморфометрического анализа трансплантатов из различных донорских зон. На первом этапе необходимо было стандартизировать процесс забора трансплантатов для получения трансплантатов одинаковой толщины (2 мм). Для этой цели использовали ручку скальпеля с 2-мя параллельными лезвиями (Nu-Fready 10-130-5DE). При заборе ССТ из области бугра на верхней челюсти использовали лезвие 12d, при помощи которых проводили 2 параллельных разреза в дисто-мезиальном направлении до коронки последнего моляра в зубном ряду. Далее оба разреза соединяли при помощи дополнительных перпендикулярных разрезов с использованием лезвия 15с [48].

Забор ССТ из области твердого неба выполняли по методу, описанному R.Harris [164], который подразумевает получение трансплантата в зоне от первого премоляра до первого моляра, отступя 2 мм от шеек зубов к своду неба.

Донорскую ткань аккуратно извлекали для предупреждения ее разрывов или повреждений. Далее от трансплантата отсекали фрагмент, который соответствовал следующим требованиям:

- размер: 2мм толщина x 5мм ширина x 5мм длина;
- стандартная локализация ССТ из области твердого неба – 2 мм апикальнее зенита 1-го премоляра с небной поверхности; ССТ с бугра верхней челюсти – зона позади середины коронки последнего зуба в зубном ряду);

- фрагменты должны были включать в себя неповрежденную эпителиальную полосу (Рисунок 29).

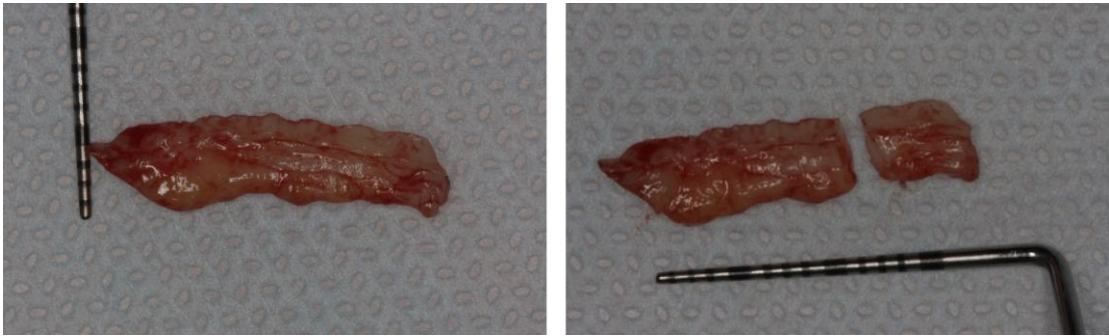


Рисунок 29 – Свободный соединительнотканый трансплантат с твёрдого нёба (слева); отсечение фрагмента трансплантата для морфологического исследования (справа)

Материал фиксировали в забуференном растворе 10% формалина, без примесей крови, фрагментов слюны и тд. Далее, ткани заливали в парафиновые блоки в строгой ориентации, обеспечивающей получение срезов в перпендикулярной поверхности десны или неба плоскости. Срезы толщиной 3-4 микрометра окрашивали гематоксилином и эозином и пикросириусом красным. Образцы были изучены методами стандартной оптической и поляризационной микроскопий с помощью универсального микроскопа LEICA DM4000 B, оснащенного видеокамерой LEICA DFC7000 T и программным обеспечением LAS V4.8 (Leica Microsystems, Германия). Для иммуногистохимического анализа срезы толщиной 4 мкм депарафинировали, инкубировали с 3% перекисью водорода ( $H_2O_2$ ) в течение 15 мин, дополнительно блокировали с помощью 10%-ной козьей сыворотки (G9023, Sigma) и инкубировали с первичными кроличьими поликлональными антителами против  $\alpha$ -гладкомышечного актина ( $\alpha$ -SMA) (ACTa2, PAB342Mi01, Cloud-Clone, разведение 1:50) и детектировали с помощью вторичных козьих антител, конъюгированных с пероксидазой хрена (ab205718, Abscam, разведение 1:20000) и диаминобензидина (DAB) с контрокрашиванием гематоксилином.

В каждом препарате количественно оценивались толщины эпителия, собственной пластинки и подслизистого слоя (без и с включением жировой ткани), а также рассчитывалась плотность кровеносных сосудов внутри собственной пластинки как среднее значение количества сосудов в 5 регионах 100 мкм на 100 мкм.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 8.00 для Windows (GraphPad Software, США). Толщины оценивали t-тестом, их различия были представлены в виде столбчатых графов с средними значениями  $\pm$  95%ДИ. Р-значения  $\leq 0,05$  считались статистически значимыми [34].

### **2.3.3. Микробиологические методы исследования**

В данной части исследования приняли участие пациенты, которые были случайным образом отобраны из общей базы клинической части диссертационной работы. В итоговую выборку были включены 52 пациента, которым не менее 3-х месяцев назад была проведена установка дентальных имплантатов в сочетании с пластикой мягких тканей при помощи пересадки ССТ (28 пациентов) или имплантации КМ (24 пациента). Для всех пациентов, включённых в исследование, было характерно отсутствие эндопародонтальных повреждений и удовлетворительный уровень гигиены полости рта.

Также, для проверки гипотезы о разности микробиологического состава в зависимости от глубины десневой манжеты 52 отобранных пациента были разделены на 3 группы: 1 группа (18 пациентов) – глубина  $< 3$ мм; 2 группа (20 пациентов) - глубина 3-5мм; 3 группа (14 пациентов) - глубина  $> 5$ мм (И. П. Ашурко, n.d.). Измерение глубины десневой манжеты проводили при помощи пародонтологического зонда UNC-15 в 4-х точках от платформы имплантата до края слизистой оболочки: вестибулярно, орально, мезиально, дистально. Среднее от 4-х измерений являлось глубиной десневой манжеты и измерялось в мм.

Материал для микробиологического исследования забирали со стенок десневой манжеты имплантата после снятия супраструктуры. В предшествующий период (не менее 2-х месяцев) исключали применение пациентом каких-либо антибактериальных препаратов и обработку полости рта антисептическими препаратами. Мазки в области слизистой оболочки, выстилающей внутреннюю поверхность десневой манжеты производили стерильными стоматологическими аппликаторами (Euronda, Италия), не касаясь поверхности внутренней шахты имплантата (Рисунок 30).

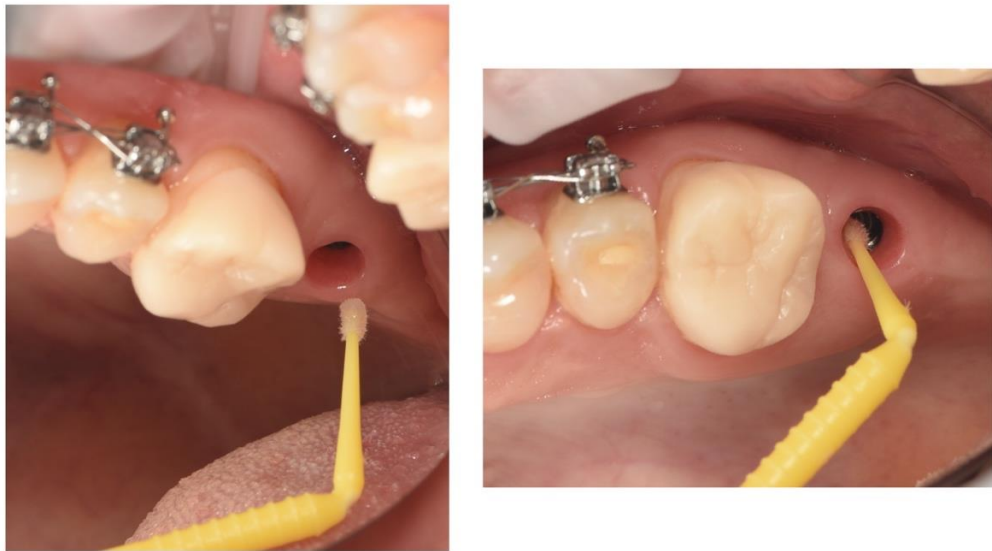


Рисунок 30 – Забор материала для микробиологического исследования

После мазка рабочую часть аппликатора отрезали стерильными ножницами и помещали в транспортную среду Эймса (НУОВА АПТАКА С.Р.Л., Италия). Далее, образцы доставляли в лабораторию, где проводили посевы на чашки Петри с плотными селективными средами: питательная среда № 10 ГРМ для выделения стафилококков с добавлением яичного желтка; агар [233]. Эндо-ГРМ для выделения энтеробактерий; УриСелект 4 для выделения уропатогенных бактерий; питательная среда № 2 ГРМ, Сабуро, для выделения грибов (ГНЦ ПМБ, Оболенск); питательный ГРМ-агар (ГНЦ ПМБ, Оболенск) с добавлением 5% стерильной дефибринированной лошадиной крови (ЗАО «Эколаб»). Чашки Петри

с посевами инкубировали в течение 1–2 суток в зависимости от среды при 37°C в аэробных и анаэробных (анаэростат с газогенерирующим пакетом «АНАЭРОГАЗ» (НИКИ-МЛТ, РФ)) условиях. Далее колонии подсчитывали и проводили идентификацию аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов с помощью стандартных физиолого-биохимических тестов. Далее путем пересевов получали чистые культуры микроорганизмов. Идентификацию чистых культур микроорганизмов проводили с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии на приборе MALDI Biotyper Sirius RUO System фирмы BRUKER, Германия. Для этого одну изолированную колонию свежей чистой культуры микроорганизма наносили одноразовой микробиологической петлей на лунку мишени специальной пластины (MSP-чипа), BRUKER, Германия. Сразу после высыхания биомассы для экстракции микробных белков мишени обрабатывали 1-2 мкл 70% муравьиной кислотой (Sigma-Aldrich, США). Далее на мишени наносили 1-2 мкл матрицы (альфа-циано-4-гидроксикоричной кислоты в водном растворе ацетонитрила 50% и трифторуксусной кислоты 2.5%, Riedel-de Haën (Honeywell), Германия) для ионизации микробных пептидов, после чего пластину помещали в прибор и проводили MS-идентификацию. Результат идентификации считали достоверным, если коэффициент соответствия с базой данных (Score) был более или равен 2,0 [233].

Исследование проводили с использованием научного оборудования центра коллективного пользования ФГБУ НИИВС им. И.И. Мечникова.

### **Определение экспрессии генов TNF $\alpha$ и IL17 $\alpha$**

Для оценки экспрессии генов TNF $\alpha$  и IL17 $\alpha$  также проводили соскоб со стенок десневой манжеты при помощи стерильного стоматологического ёршика (Placcontrol, INC, США) (Рисунок 31).

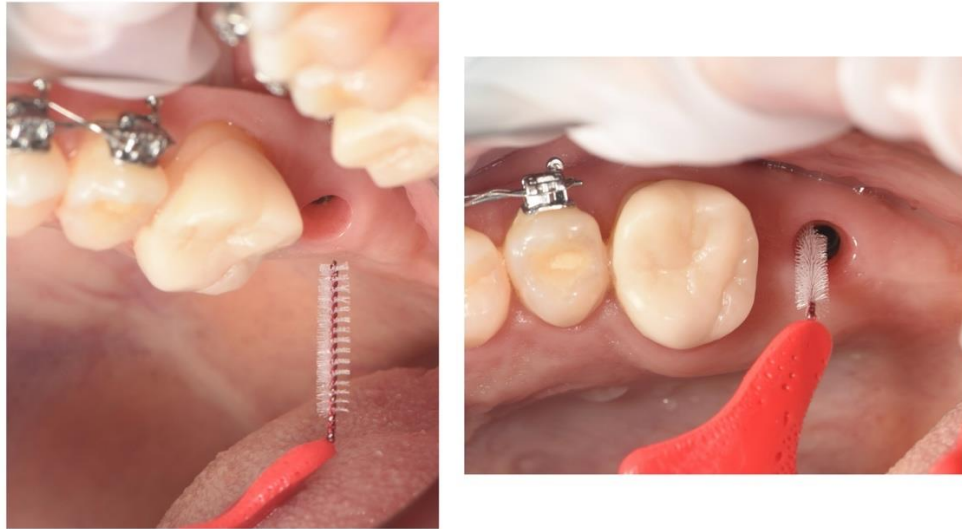


Рисунок 31 – Соскоб материала для оценки экспрессии генов TNF $\alpha$  и IL17 $\alpha$

Из материалов соскобов в соответствии с инструкцией к коммерческому набору "РИБО-сорб" (AmpliSens, Россия) была выделена мРНК. Реакция обратной транскрипции была проведена с использованием набора ОТ-1 фирмы «Синтол» (Россия). Полученные фрагменты комплементарной ДНК (кДНК) использовали для определения уровня экспрессии генов TNF- $\alpha$ , IL17- $\alpha$  (праймеры и реагенты фирмы «Синтол», Россия) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) на термоциклере ДТ-96 фирмы «ДНК-технология» (Россия). Использованный режим: 1) 95 °С (или 94 °С) – 3 мин – 1 цикл; 2) 95 °С (или 94 °С) – 20 с, 62 °С – 40 с – 40 циклов. Обработка полученных величин порогового цикла амплификации (Ct) проводилась методом  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  относительно уровня экспрессии гена домашнего хозяйства  $\beta$ -актина (АСТВ).

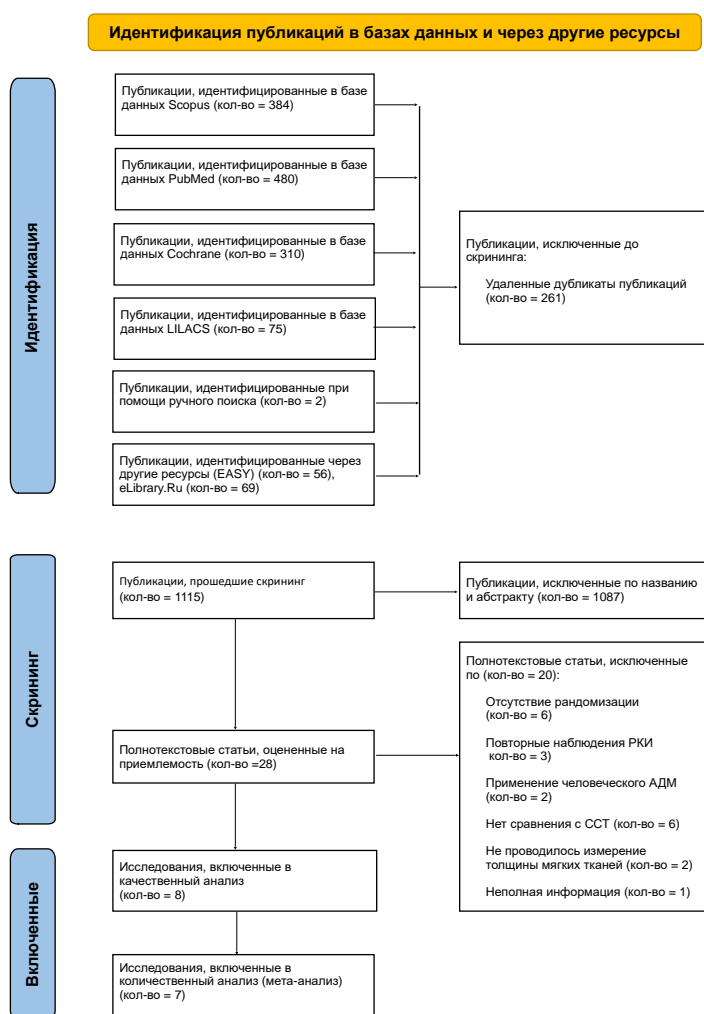
Результаты выражали в относительных единицах (отн.ед.). Статистический анализ проводили в несколько этапов в программе Microsoft Office Excel 2019 и в SPSS Statistics 27.0.1.0 (IBM, США). Количественные данные описаны с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Статистическую достоверность между группами данных рассчитывали при помощи непараметрического H-теста Краскела–Уоллиса ( $p < 0,05$ ). Парные сравнения групп проводили при помощи U-критерия Манна–Уитни, при этом критический

уровень значимости был принят  $p < 0,017$ , рассчитанный по формуле  $p = 1 - 0.95^{1/3}$ , где 3-количество производимых попарных сравнений.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Статистический мета-анализ результатов исследований других авторов

При первичном поиске в данном анализе было обнаружено 1376 публикаций. После удаления дубликатов были проверены заголовки и тезисы 1115 исследований, из которых были отобраны полнотекстовые версии 28 статей, соответствующих требованиям. После исключения статей, которые не соответствовали критериям включения, 8 исследований [75, 122, 244, 261, 262, 327, 344, 343] были включены в качественный синтез, а 7 исследований [75, 122, 244, 261, 262, 327, 343] были включены в мета-анализ (Рисунок 32, Таблица 8).



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Рисунок 32 – Диаграмма PRISMA процесса поиска исследований

Таблица 8 - Причины исключения исследований [116, 256]

	Причины исключения	Исследования
Систематический обзор	Отсутствие рандомизации	De Angelis et al. [108], Schmitt et al.[333], Zafiropoulos et al. [106], Schallhorn et al. [145], Eeckhout et al. [70], Verardi et al. [119].
	Использование аллогенного материала (ADM)	Liu et al., Amin et al.
	Отсутствие контрольной группы с ССТ	Lai et al.[106], Tavelli et al.[129], Froum et al.[320], Maiorana et al.[329], Artzi et al.[167], Zafiropoulos et al.[106]
	Отсутствие измерения толщины мягких тканей	Santagata et al.[111], Sanz et al.[111]
	Не интервенционное исследование	Thoma et al.[281], Huber et al. [230], Puzio et al.
	Неполные данные о времени проведения измерений (нет измерений непосредственно перед аугментацией мягких тканей)	Zuiderveld et al. [132]
Мета-анализ	Неполные данные об измерении толщины мягких тканей	Baldi et al. [344]

### *Характеристики исследования*

Все включенные исследования имели дизайн рандомизированных клинических исследований (РКИ). Операции по пластике мягких тканей в области дентальных имплантатов были описаны в исследованиях с участием 306 пациентов и 325 имплантатов. Все исследования включали как минимум две параллельные группы, сравнивающие использование ССТ и КМ. Сроки наблюдения составили от 1 до 12 месяцев. Более подробные характеристики включенных исследований приведены в Таблицах 9 и 10.

Таблица 9 – Характеристики исследования и выводы (РКИ: рандомизированное клиническое исследование, КМ: коллагеновый матрикс, ССТ: соединительнотканый трансплантат, PROM: данные анкетирования, КТ: кератинизированная ткань, ФДМ: формирователь десневой манжеты)

Тип исследования	Группы	Время аугментации	Однометная установка супраструктуры (да/нет) и ее характеристика	Область установки имплантатов	Пациенты/имплантаты (анализ)	Курение	Возраст (лет)	Срок наблюдения	Исходы	Общие выводы	
Cairo et al. 2017[343]	Одноцентровое РКИ	КМ /ССТ	Этап установки ФДМ	Да (нет информации)	КМ 17 – верхняя челюсть 13 – нижняя челюсть  ССТ 27 – верхняя челюсть 3 – нижняя челюсть	58/58  2 пациента с 2 имплантатами выбыли (КМ)	Да (<10 сигарет в день)	КМ 50.3±12.4  ССТ 48.3±11.8	3, 6 месяцев	1)Ширина КТ 2) Толщина вестибулярной слизистой оболочки 3) Длительность операции 4) PROMs 5) Перимплантные индексы	ССТ был более эффективен, чем КМ, для увеличения горизонтальной толщины мягких тканей. КМ связан с более короткой продолжительностью вмешательства, более низкой послеоперационной болью, меньшим потреблением НПВС и более высокой степенью удовлетворенности пациентов, чем ССТ.
Cosyn et. al. 2021[75]	Мультицентровое РКИ	КМ/ ССТ	Этап установки имплантата	Да 45 пациентов (CAD/CAM временная коронка)  15 пациентов ФДМ	Premaxilla (15-25)  КМ 9 – центральный резец 7 – латеральный резец 2 – клык 12 – премоляр  ССТ 8 – центральный резец 8 – латеральный резец 3 – клык 11 – премоляр	59/59  1 имплантат в ССТ был утерян через 1 неделю после операции	Нет	КМ 48.2±16.3  ССТ 50.1±17	3 месяца	1) Вестибулярный контур 2) Длительность операции 3) PROMs 4) Перимплантные индексы 5) Оценка эстетики	Применение КМ продемонстрировало большую усадку на ранней стадии заживления, чем ССТ. В области применения КМ выявлена большая потеря маргинальной кости, более глубокие карманы и большая рецессия мягких тканей, чем ССТ.
Puzio et al. 2017[327]	Одноцентровое РКИ	Без графта (I)/ КМ (до (IIa) и после (IIIa) установки имплантата а)/ ССТ до (IIb) и после (IIIb) установки имплантата а)	3 месяца до или 3 месяца после установки имплантата	Нет	Без графта 15– верхняя челюсть  КМ 24 – верхняя челюсть 4 – нижняя челюсть  ССТ 29 – верхняя челюсть 1 – нижняя челюсть	Без графта I: 15/15  КМ IIa: 13/15 IIIa: 12/15  ССТ IIb: 14/15 IIIb: 14/15	Да (<10 сигарет в день)	Без графта I: 43.3±17.4  КМ IIa: 43.7±13.7 IIIa: 42.1±15.3  ССТ IIb: 38.1±16.5 IIIb: 41.1 ±11.9	3, 12 месяцев	1) Толщина мягких тканей 2) Десневой биотип	КМ является альтернативой пересадке ССТ, но с более низким значением увеличения толщины мягких тканей.

## Продолжение Таблицы 9

Thoma et al. 2016[262]	Одноцентровое РКИ	КМ/ССТ	Второй этап без установки ФДМ	Нет	КМ 10 – верхняя челюсть ССТ 9 – верхняя челюсть 1 – нижняя челюсть	20/20	Да (<10 сигарет в день)	КМ 43.8±13.2 ССТ 42.7±19.1	1,3 месяца	1) Толщина мягких тканей 2) Ширина КТ 3) Длительность операции 4) PROMs 5) Перимплантные индексы 6) Гистология и морфометрия	Использование КМ и ССТ для аугментации мягких тканей продемонстрировало одинаковый результат в обеих группах. PROMs не выявили существенных различий между двумя группами.
Zeltner et al. 2017[261]	Одноцентровое РКИ	КМ/ССТ	Второй этап без установки ФДМ	Нет	КМ 10 – верхняя челюсть ССТ 9 – верхняя челюсть 1 – нижняя челюсть	20/20	Да (<10 сигарет в день)	КМ 43.8±13.2 ССТ 42.7±19.1	1,3 месяца	1) Объемные изменения мягких тканей	Использование КМ для аугментации мягких тканей привело к не меньшему увеличению объема мягких тканей по сравнению с использованием ССТ.
Baldi et al. 2020[344]	Мультицентровое РКИ	Без графта/ КМ/ ССТ	Этап установки ФДМ	ДА (ФДМ)	Без графта 3 – верхняя челюсть 9 – нижняя челюсть КМ 9 – верхняя челюсть 3 – нижняя челюсть ССТ 6 – верхняя челюсть 6 – нижняя челюсть	33/31 2 имплантата были утеряны (ССТ)	Да	Без графта 53.9±7.8 КМ 51.1±8.2 ССТ 47.5±5.2	1,5, 6 месяцев	1) Ширина КТ 2) Вестибулярный уровень мягких тканей 3) PROMs 4) Уровень пришеечной кости	С помощью ССТ можно добиться значительного увеличения высоты мягких тканей лица и ширины КТ по сравнению с контролем без трансплантата.
Ashurko et al. 2022 [122]	Одноцентровое РКИ	КМ/ССТ	Этап установки имплантата	Нет	Дистальные отделы верхней и нижней челюстей	30/30	Да (<10 сигарет в день)	КМ 38.67±4.88 ССТ 38.67±6.99	3 месяца	1) Прирост толщины мягких ткней 2) Ширина КТ 3) PROMs 4) Гистология и морфометрия	Использование ССТ обеспечивает большее увеличение толщины мягких тканей, чем применение КМ.
Hélio et al. 2019 [244]	Одноцентровое РКИ	КМ/ССТ	Этап установки имплантата	Нет	Дистальные отделы нижней челюсти	12/24	Да (<10 сигарет в день)	46 (28-68)	2-3 месяца	1) Толщина мягких тканей 2) Ширина КТ 3) Гистология и морфометрия	Применение КМ и ССТ позволяют увеличить толщину мягких тканей и ширину КТ.

Таблица 10 – Характеристики хирургического вмешательства

Хирургическая техника	Время аугментации	Формирование покрывного лоскута	Тип	Характеристика аугментационного материала			
				КМ	ССТ	Донорская область	Техника забора
				Размер/Объем/Толщина			Размер/Объем/Толщина
<p>Cairo et al. 2017</p> <p>Разрез: по вершине гребня или смещенный в язычную сторону. КМ: двойной слой КМ. Оба слоя ушиты подшиты к надкостнице расщепленного ложа рассасывающимися швами. ССТ: Стандартный ССТ толщиной 1 мм фиксировался к покрывному лоскуту П-образными швами. Расщепленный лоскут был ушит с полным перекрытием КМ или ССТ.</p>	Этап установки ФДМ	Расщепленный	Mucograft® (Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland)	Толщина: 6 mm	Palate/tuber	23 cases - trap door approach 4 cases – single incision technique 2 cases - de-epithelized free gingival graft 1 case – graft from maxillary tuberosity	Thickness: 1 mm
<p>Cosyn et al. 2021</p> <p>Разрез: по вершине гребня и внутрибороздковые разрезы в области соседних зубов. ССТ: забор ССТ осуществляли в области твердого нёба. Трансплантат адаптировался к дефекту по размеру и форме. КМ: Толщина трансплантата адаптировалась к дефекту при помощи скальпеля. После поверхностного разреза надкостницы для устранения натяжения КМ помещали под покрывной лоскут и фиксировали двумя одиночными швами.</p>	Этап установки имплантата	Полнослойный	Fibro-Gide® (Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland)	Ширина: 9.67 mm (8.29-11.04) Длина: 6.73 mm (5.96-7.51) Толщина: 3.25 mm (2.83-3.67)	Твердое нёбо	Техника одного разреза	Width: 9.62 (8.24-11.00) Length: 6.62 (5.84-7.39) Thickness: 2.40 (1.98-2.82)
<p>Puzio et al. 2017</p> <p>Разрез: «техника конверта» без вертикальных разрезов. КМ: КМ вырезали по форме и размеру, которые соответствовали операционному ложу, и стабилизировали с помощью рассасывающихся нитей. Покрывной слокут ушивали с полным перекрытием матрикса. ССТ: забор ССТ проводили с твердого нёба в области между первым премоляром и первым моляром. Фиксировали ССТ к реципиентному ложу при помощи периостальных швов. Трансплантат полностью перекрывался покрывным лоскутом.</p>	3 месяца до или 3 месяца после установки имплантата	Расщепленный	Mucograft® (Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland)	Нет данных	Твердое нёбо	Техника одного разреза	Нет данных
<p>Thoma et al. 2016</p> <p>Разрез: по вершине альвеолярного гребня без отслойки надкостницы. КМ: произведено формирование матрикса по форме реципиентного ложа. ССТ: забор ССТ проводился из области твердого нёба. КМ/ССТ располагали под покрывным лоскутом и фиксировали швами.</p>	Второй этап без установки ФДМ	Расщепленный	Fibro-Gide® (Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland)	Толщина: 8 mm	Твердое нёбо	Техника одного разреза	Нет данных
<p>Zeltner et al. 2017</p> <p>Разрез: по вершине альвеолярного гребня без отслойки надкостницы. КМ: матрице была придана форма, соответствующая размеру реципиентного ложа. ССТ: забор ССТ осуществлялся по стандартной методике из области твердого нёба. КМ/ССТ помещали под покрывной лоскут и фиксировали горизонтальным матрацным швом. Первичное закрытие раны осуществляли горизонтальным матрацным швом и одиночными узловыми швами.</p>	Второй этап без установки ФДМ	Расщепленный	Fibro-Gide® (Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland)	Толщина: 8 mm	Твердое нёбо	Техника одного разреза	Нет данных

## Продолжение Таблицы 10

Baldi et al. 2020	<p>Разрез: по вершине гребня и формированием лоскута на вестибулярной поверхности.</p> <p>КМ: адаптировали по форме и размеру, согласно реципиентному ложу.</p> <p>ССТ: забор ССТ проводили из области твердого нёба, трансплантат модифицировали и адаптировали согласно реципиентному ложу;</p> <p>Без трансплантата: мягкие ткани были смещены щечно и стабилизированы формирователем десны без трансплантата.</p> <p>Трансплантаты стабилизировали к надкостнице горизонтальным швом. Мягкие ткани подшивали к язычно-нёбному лоскуту рассасывающимися швами 5-0/4-0.</p>	Этап установки ФДМ	Расщепленный	Derma® (Osteobiol, Tecnos, Coazze, Torino, Italy)	Толщина: 2 mm	Твердое нёбо	Нет данных	Толщина: 2 mm
Ashurko et.al. 2022	<p>Разрез: по вершине альвеолярного гребня с рассечением надкостницы с вестибулярной поверхности.</p> <p>ССТ: забор ССТ проводили из области бугра верхней челюсти методом двойного разреза, трансплантат модифицировали и адаптировали согласно реципиентному ложу.</p> <p>КМ: коллагеновый матрикс был смоделирован в соответствии с формой реципиентного ложа.</p> <p>КМ/ССТ располагали с перекрытием альвеолярного гребня под покрывные лоскуты с окклюзионной и щечной сторон. Фиксацию проводили к вестибулярному и оральному лоскутам горизонтальными матрацными швами.</p>	Этап установки имплантата	Полнослойный	FibroMATRIX® (LLC "Cardioplant", Russia)	Толщина: 1.5 mm Объем: 572.3±166 mm³	Бугор верхней челюсти	Техника двойного разреза	Толщина: 1.5 mm
Hélio et al. 2019	<p>Разрез: стандартный разрез по вершине альвеолярного гребня.</p> <p>ССТ: для забора трансплантата использовали мукотом диаметром 8 мм и маркировкой глубины 4 мм.</p> <p>КМ: размер КМ был таким же, как и при ССТ.</p> <p>ССТ/КМ фиксировали двумя простыми швами мононейлоном 5.0, один к вестибулярному лоскуту, а другой к язычному лоскуту. Лоскуты ушивали преимущественно простыми узловыми швами, с полным перекрытием трансплантатов.</p>	Этап установки имплантата	Полнослойный	Mucograft Seal® (Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland)	Толщина: 4 mm	Твердое нёбо	Мукотом	Толщина: 4 mm

### Качественный анализ

Пять включенных исследований [122, 262, 261, 327, 343] были сочтены имеющими низкий риск систематической ошибки, одно исследование [75] классифицировано с умеренным риском систематической ошибки, а два исследования [244, 344] имели высокий риск систематической ошибки (Рисунок 33).

Study	Risk of bias							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Cairo et al. 2017	+	+	+	+	+	+	+	+
Cosyn et al. 2021	+	+	+	-	+	+	-	-
Puzio et al. 2017	+	+	+	+	+	+	+	+
Thoma et al. 2016	+	+	+	+	+	+	+	+
Zeltner et al. 2017	+	+	+	+	+	+	+	+
Baldi et al. 2020	+	+	X	+	+	+	+	X
Ashurko et al. 2022	+	+	+	+	+	+	+	+
Helio et al. 2019	X	X	X	X	-	-	-	X

D1: Random sequence generation  
 D2: Allocation concealment  
 D3: Blinding of participants and personnel  
 D4: Blinding of outcome assessment  
 D5: Incomplete outcome data  
 D6: Selective reporting  
 D7: Other sources of bias

Judgement  
 X High  
 - Unclear  
 + Low

Рисунок 33 – Оценка риска систематической ошибки

### Оценка изменения толщины мягких тканей

Результаты систематического обзора демонстрируют, что применение КМ, так же, как и ССТ, приводит к увеличению толщины мягких тканей в области имплантатов (Таблица 11).

Таблица 11 – Оценка изменения толщины мягких тканей

Срок наблюдения		Техника измерения	Толщина мягких тканей/объем (мм/мм³)					Прирост толщины мягких тканей/объема (мм/мм³)								
<i>Аналоговый метод</i>																
Cairo et al. 2017	3,6 месяцев	1,0 мм коронально к мукогингивальной линии с помощью инъекционной иглы с силиконовым стоппером и цифрового штангенциркуля с точностью 0,01 мм.	Исходная	КМ (мм)		ССТ (мм)			3 месяца	КМ (мм)	ССТ (мм)					
			3 месяца	2.1 ±0.63		2.1 ±0.59										
			6 месяцев	2.8 ±0.7		3.1 ±0.5						6 месяцев	0.9±0.2	1.2±0.3		
<i>Цифровой метод (интраоральный сканер)</i>																
Cosyn et al. 2021	3 месяца	Релевантная для исследования область: 0,5 мм ниже края мягких тканей до 4 мм в апикальном направлении. В мезио-дистальном направлении область распространяется от мезиального до дистального угла линии коронки в области имплантата.	Исходная	КМ (мм³)		ССТ (мм³)			После операции 3 месяца	КМ (мм, 95% ДИ)	ССТ (мм, 95% ДИ)					
			Сразу после операции	28.07		28.63										
			3 месяца	50.93		39.85						Усадка графта	1.05 (0.79-1.31)	0.27 (0.01-0.53)		
	22.55		30.86													
<i>Физический метод (ультразвуковой аппарат (Pigor®, Echoson))</i>																
Puzio et al. 2017	3,12 месяцев	1) Точка 1: на линии, соединяющей цементно-эмалевые границы обоих соседних зубов по десневому краю. 2) Точка 2: на слизисто-десневом соединении по оси будущего имплантата.	Исходная	Точка 1	I (мм)	Па (мм)	Пб (мм)	Ша (мм)	Шб (мм)	3 месяца	Точка 1	I (мм)	Па (мм)	Пб (мм)	Ша (мм)	Шб (мм)
				Точка 2	±0.65	±0.46	±0.23	±0.49	±0.40							
			3 месяца	Точка 1	±0.44	±0.47	±0.26	±0.41	±0.30	Точка 2	±0.6	±0.6	±0.6	±0.9	±0.7	
				Точка 1	1.10	1.04	0.75	1.01	0.90	Точка 2	0.21	0.38	0.64	0.48	1.01	
				Точка 1	±0.50	±0.37	±0.55	±0.83	±0.77	Точка 2	±0.4	±0.5	±0.5	±0.4	±0.7	
				Точка 2	1.62	1.74	2.19	1.83	2.10	Точка 1	0.7	1.16	1.76	0.89	1.52	
			12 месяцев	Точка 1	±0.41	±0.56	±0.48	±0.44	±0.78	Точка 2	±0.8	±0.7	±0.7	±0.6	±1.0	
				Точка 1	2.10	2.46	3.06	2.10	2.68	Точка 1	0.35	1.0	1.36	0.57	1.15	
				Точка 1	±0.66	±0.75	±0.61	±0.50	±0.96	Точка 2	±0.6	±0.7	±0.6	±0.6	±0.5	
				Точка 2	1.46	2.04	2.11	1.57	2.05							
				Точка 2	±0.34	±0.61	±0.70	±0.52	±0.56							
			<i>Аналоговый метод</i>													
Thoma et al. 2016	1,3 месяца	По технологии CAD/CAM был изготовлен индивидуальный стент с тремя стандартизированными отверстиями (окклюзионным, вестибулярным, апикальным). Эндодонтический инструмент вводили в отверстия в двух местах: проникая в слизистую оболочку до кости.	Исходная	Окклюзионно Вестибулярно Апикально	КМ (мм)		ССТ (мм)			1 месяц	Окклюзионно Вестибулярно	КМ (мм)	ССТ (мм)			
					3.4 ±1.0		4.2 ±1.9							Апикально	2.5±1.6	1.5±2.6
					2.9 ±1.5		4.1 ±2.0							Окклюзионно	1.4±1.4	0.8±1.8
					2.6 ±2.3		3.4 ±1.8							Вестибулярно	1.1±1.4	0.8±2.2
														Апикально	0.9±1.9	1.6±2.6
														Окклюзионно	0.5±1.9	0.1±1.4
										1 to 3 месяца	Вестибулярно Апикально	0.4±1.4 1.7±1.7	0.4±2.0 0.6±2.0			

## Продолжение Таблицы 11

		<i>Цифровой метод</i> (с аналоговыми оттисками)						KM (мм)	CCT (мм)	
Zeltner et al. 2017	1,3 месяца	Исходная	Окклюзионно Вестибулярно	KM (мм <sup>2</sup> , Q1; Q3) 24.8 (23.8; 26.9) 32.2 (31.6; 33.1)	CCT (мм <sup>2</sup> , Q1; Q3) 23.7 (21.2; 26.2) 29.2 (24.6; 31.4)	1 месяц	Окклюзионно	0.56 ±0.41	0.66 ±0.68	
						3 месяца	Вестибулярно	1.16 ±0.72	1.05 ±0.61	
							Окклюзионно	0.27 ±0.26	0.42 ±0.74	
							Вестибулярно	0.77 ±0.74	0.79 ±0.45	
с 1 по 3 месяц	Окклюзионно	-0.29 ±0.24	-0.24 ±0.33							
							Вестибулярно	-0.39 ±0.22	-0.25 ±0.26	
<i>Аналоговый метод</i>										
Baldi et al. 2020	1.5, 6 месяцев	Вестибулярный уровень мягких тканей по отношению к контрольной линии, соединяющей вестибулярный контур мягких тканей соседних зубов.				Нет данных				
										1.5 месяца
	6 месяцев							0.32 ±0.21 (SE) (95% CI -0.13; 0.78)	0.35 ±0.30 (SE) (95% CI -0.44; 1.34)	-0.95 ±0.42 (SE) (95% CI -1.8; -0.02)
<i>Цифровой метод</i> (с аналоговыми оттисками)										
Ashurko et.al. 2022	3 месяца	Исходная	3 месяца	KM (мм) 1.61±0.07 2.81 ±0.11	CCT (мм) 1.63±0.07 3.16 ±0.11	3 месяца	KM (мм) 1.18 ±0.11	CCT (mm) 1.55 ± 0.11		
<i>Аналоговый метод</i>										
Hélio et al. 2019	2 – 3 месяца	Исходная	3 месяца	KM (мм) 2.12±0.33 2.61 ±0.43	CCT (мм) 2.06±0.33 2.98 ±0.5	Нет данных				

### ***Вторичные исходы***

Анализируя результаты включенных исследований, можно отметить, что большинство клиницистов выявляют достоверное увеличение ширины кератинизированных тканей при использовании КМ и ССТ, но не указывают на статистически значимые различия по этому показателю между группами [262, 343, 344].

В некоторых представленных РКИ, которые были включены в этот систематический обзор, оценивали также стандартные параметры, которые используются в пародонтологической практике: уровень кости, глубина зондирования, кровоточивость при зондировании, зубной налет, уровень клинического прикрепления. Следует отметить, что большинство клиницистов сходятся во мнении об отсутствии статистически значимой разницы по этим параметрам между группами [108, 230, 262, 343, 344].

В большинстве проанализированных исследованиях авторы отмечают менее выраженную послеоперационную боли и сниженное количество принимаемых обезболивающих препаратов пациентами при имплантации КМ в сравнении с пересадкой ССТ [108, 109, 111, 262, 343]. Несмотря на разницу в методах оценки эстетических результатов, в большинстве исследований пациенты были высоко удовлетворены результатами лечения, что подтверждается приведенными данными в Таблице 12. Объективные методы оценки эстетических результатов (PES, MSI) также не показали статистически значимых различий между группами КМ и ССТ.

Таблица 12 – Вторичные исходы (BL: уровень кости, PD: глубина зондирования, BoP: кровотечение при зондировании, CAL: уровень клинического прикрепления, PI: зубной налет, PES: розовая эстетическая оценка, MSI: индекс рубцевания слизистой оболочки)

	Ширина кератинизированных тканей (мм)				Длительность операции (мин.)	Данные анкетирования (PROMs)	Оценка эстетики (PES/MSI)	Пародонтологические индексы	Осложнения
	Исходная	3 месяца	6 месяцев	Δ 6 месяцев					
Cairo et al. 2017		KM 3.1±1.2 3.7±1.1 4.3±1.2 1.1±0.8	CCT 3.5±1.1 4.0±1.7 4.4±1.5 0.9±0.8		KM 35.5±9.4  CCT 51.7±7.0	В группе KM наблюдалась значительно более низкая интенсивность послеоперационной боли, чем в группе CCT (13,0 ± 10 против 37,0 ± 15), и меньшее количество дискомфортных дней (1,2 ± 0,7 против 2,4 ± 0,7). Более выраженный отек у пациентов в группе CCT.	Через 6 месяцев все пациенты были удовлетворены эстетическими результатами без различий между группами.	BL, PD, BoP – нет статистически значимой разницы	1 случай 1мм рецессии мягких тканей через 6 месяцев после операции
Cosyn et al. 2021	Нет данных				Нет данных	Существенных различий между группами в отношении послеоперационной боли и отека не было. Отмечалась статистически значимая разница в послеоперационном кровотечении и формировании гематомы (10,23 в группе CCT и 3,67 в группе KM). Достоверной разницы между группами по количеству приема обезболивающих препаратов не отмечалось (5,24 и 4,47 в группе CCT и KM соответственно).	Средняя рецессия мягких тканей с вестибулярной поверхности составила 0,16 мм в группе CCT и 0,91 мм в группе KM через 3 месяца. PES и MSI без статистически значимой разницы между группами.	BL KM (95% ДИ) 0.72 0.34 (0.01-1.04) PD 3.66 3.36 (2.99-3.73) PI, BoP нет статистически значимой разницы	В группе CCT: 1) 1 пациент - нестерпимая боль и отек; 2) 1 имплантат был удален из-за подвижности; 3) 2 пациента - расхождение швов в 1 неделю.  В группе KM: 1) 1 пациент - обильное кровотечение; 2) 1 пациент расхождение швов в 1 неделю.
Puzio et al. 2017	Нет данных				Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Thoma et al. 2016	Нет статистически значимой разницы (данные не предоставлены)				Нет данных	У пациентов с CCT отмечалась более выраженная послеоперационная боль между 1-м и 3-м сутками после операции. Определялась тенденция к большему снижению качества жизни у пациентов группы CCT, без статистически значимой разницы.	Нет данных	PD, BoP, CAL, PI - нет статистически значимой разницы	У 2 пациентов (по 1 в каждой группе) не отмечалось или отмечалось минимальный прирост мягких тканей.
Zeltner et al. 2017	Нет данных				Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет
Baldi et al. 2020		KM Исходная 1.5 месяца 2.80±1.2 6 месяцев 3.05±1.3 Δ 1.5 месяца 0.08±0.36 (SE) Δ 6 месяцев 1.05±0.35 (SE)	CCT 3.87±1.1 4.66±0.5 4.91±0.8 0.5±0.56 (SE) 0.8±0.67 (SE)	Без графта 1.84±1.0 2.00±1.0 2.08±1.2 0.08±0.31 (SE) 0.16±0.45 (SE)	Нет данных	Статистически значимых различий между группами по эстетическим результатам не было.	Нет существенных различий в PES между группами.	BL - нет статистически значимой разницы	Нет
Ashurko et al. 2022	Нет статистически значимой разницы				Нет данных	Нет статистически значимых различий между группами по выраженности послеоперационной боли и качеству жизни. Отек на 1 сутки был статистически значимо больше в группе KM, к 3 суткам значимой разницы не отмечалось.	Нет данных	Нет данных	У 2 пациентов группы KM определялось расхождение краев раны с обнажением коллагенового матрикса.
Hélio et al. 2019		KM Исходная 3 месяца 3.0±0.65 3.67±0.79	CCT 3.21±0.71 4.41±0.55		Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных

### *Данные гистологический исследований*

В настоящем систематическом обзоре среди включенных исследований только три [122, 244, 262] сообщили о гистологических данных.

В большинстве включённых в анализ исследований в обеих группах через 3 месяца наблюдалась васкуляризация во всех образцах с ограниченным количеством воспалительных клеток. В биоптатах группы ССТ была относительно рыхлая сеть коллагеновых волокон с отсутствием дифференциации между пересаженной и новообразованной соединительной тканью. В группах, где применялся КМ определялась плотная сеть коллагеновых волокон с фрагментами аугментационного материала, которые находились в процессе ремоделирования.

### *Мета-анализ*

Мета-анализ включенных исследований [75, 122, 244, 261, 262, 327, 343] показал, что в группе, где применялся ССТ суммарное среднее увеличение толщины мягких тканей с вестибулярной поверхности (subgroup buccal) за 3 месяца составило  $\mu=1,0704$  мм [95%ДИ: 0,8325–1,3084;  $I^2=53,1\%$ ]. В исследованиях была обнаружена неоднородность. Сводное среднее значение увеличения толщины мягких тканей с окклюзионной поверхности (subgroup crestal) в группе ССТ за 3 месяца составило  $\mu=0,7428$  мм [95 %ДИ: 0,0280–1,4577;  $I^2=41,8 \%$ ]. Различий между подгруппами не наблюдали ( $\text{Chi}^2 = 2,90$ ;  $\text{df}=1$ ;  $\text{p-value}=0,0888$ ). Общее объединенное среднее значение ССТ составило  $\mu=0,9881$  [95%ДИ: 0,7803–1,1959] с неоднородностью  $I^2=54,8 \%$  [95%ДИ: 8,0–77,8 %;  $\text{Chi}^2=19,92$ ;  $\text{df}=9$ ;  $\text{p-value}=0,0184$ ] (Рисунок 34).

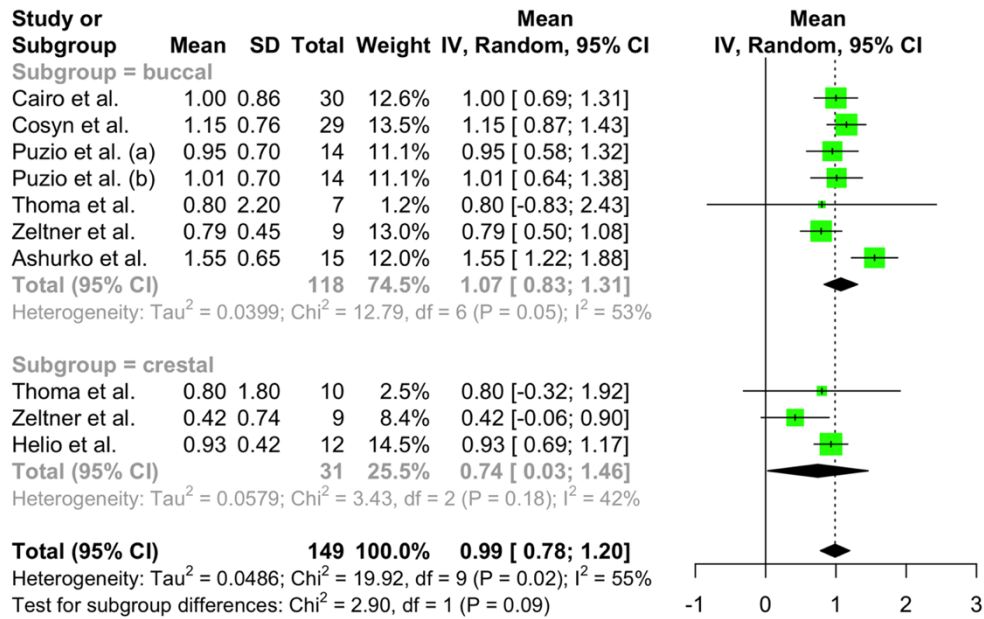


Рисунок 34 – Анализ объединенного среднего прироста толщины мягких тканей через 3 месяца после операции в группе ССТ, мета-анализ модели случайных эффектов; значимость при  $p < 0,05$

Мета-анализ показал, что совокупное среднее увеличение толщины мягких тканей за 3 месяца с вестибулярной поверхности (subgroup buccal) группы КМ составило  $\mu = 0,7778$  мм [95%ДИ: 0,5446–1,0109;  $I^2 = 55,3\%$ ]. В исследованиях была обнаружена неоднородность. Сводное среднее значение увеличения толщины мягких тканей с окклюзионной поверхности (subgroup crestal) за 3 месяца в группе КМ составило  $\mu = 0,5661$  мм [95 %ДИ: -0,676–1,8084;  $I^2 = 75,2\%$ ]. Различий между подгруппами не наблюдали ( $Chi^2 = 0,48$ ;  $df = 1$ ;  $p\text{-value} = 0,4864$ ). Общее объединенное среднее значение КМ составило  $\mu = 0,6972$  [95%ДИ: 0,4659–0,9284] с неоднородностью  $I^2 = 76,2\%$  [95%ДИ: 55,9–87,1%;  $Chi^2 = 37,76$ ;  $df = 9$ ;  $p\text{-value} < 0,0001$ ] (Рисунок 35).

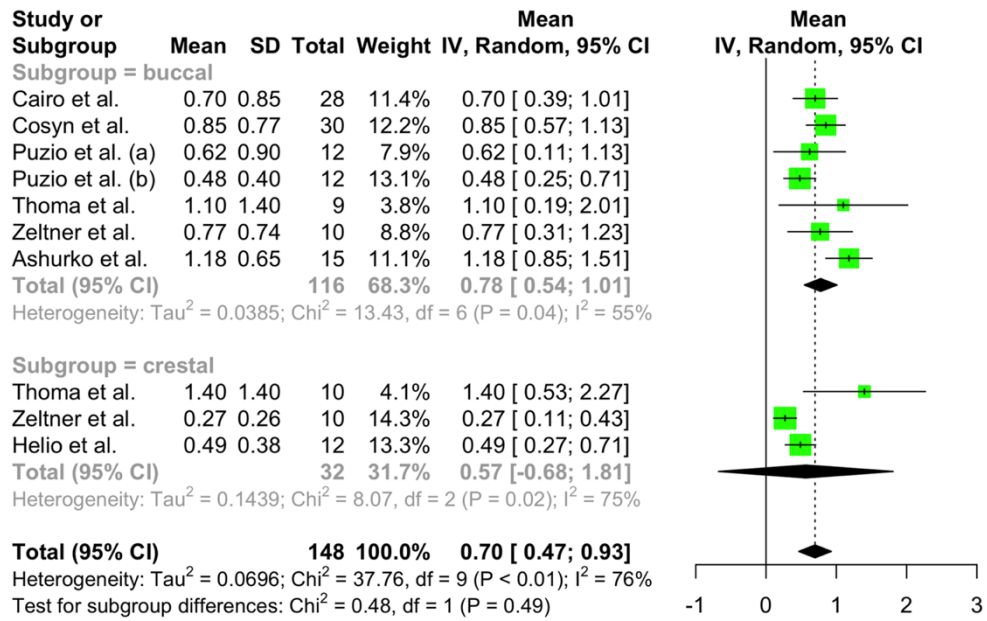


Рисунок 35 – Анализ объединенного среднего прироста толщины мягких тканей через 3 месяца после операции в группе КМ, мета-анализ модели случайных эффектов; значимость при  $p < 0,05$

При сравнении групп выявлено, что средняя разница (MD) между приростом толщины мягких тканей с вестибулярной поверхности (subgroup buccal) в группах КМ и ССТ за 3 месяца составила  $-0,3187\text{мм}$  [95%ДИ:  $-0,5080 - -0,1295$ ;  $I^2=0\%$ ]. Разница (MD) в приросте с окклюзионной поверхности (subgroup crestal) составила  $-0,3026\text{мм}$  [95%ДИ:  $-0,6074 - 0,0021$ ,  $I^2=22,6\%$ ]. Различий между подгруппами не наблюдали ( $\text{Chi}^2=0,01$ ;  $\text{df}=1$ ;  $p\text{-value}=0,9299$ ).

Общая разница прироста толщины мягких тканей между ССТ и КМ за 3 месяца составила  $-0,3199\text{мм}$  [95%ДИ:  $-0,4746 - -0,1653$ ;  $z=-4,06$ ;  $p\text{-value}<0,0001$ ]. Неоднородность в исследованиях не была обнаружена  $I^2=0\%$  [95%ДИ:  $0,0-62,4\%$ ;  $\text{Chi}^2=5,15$ ;  $\text{df}=9$ ,  $p\text{-value}=0,8212$ ] (Рисунок 36).

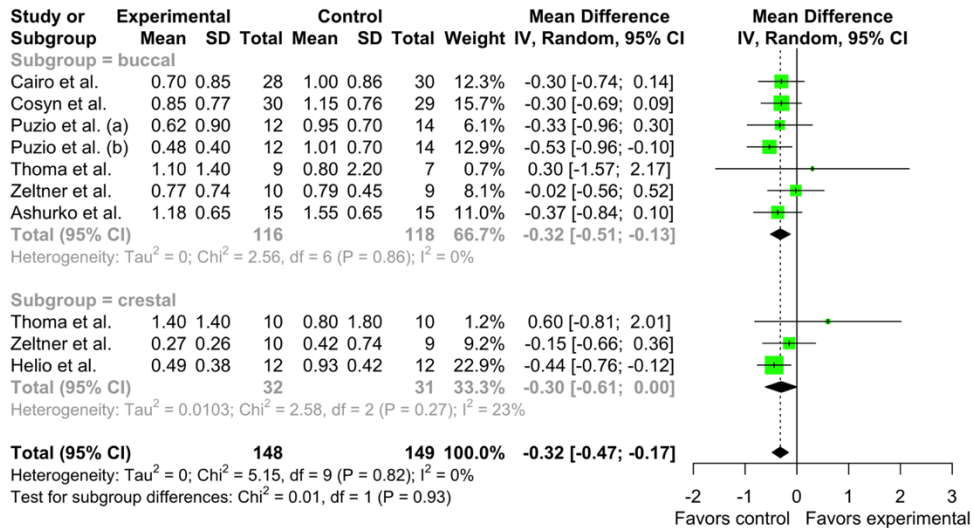


Рисунок 36 – Анализ средней разницы прироста толщины мягких тканей через 3 месяца в группах ССТ и КМ, мета-анализ модели случайных эффектов; значимость при  $p < 0,05$

Чтобы оценить влияние и неоднородность методов измерения (аналоговых, цифровых) на увеличение толщины мягких тканей в исследованиях, был проведен также дополнительный мета-анализ, который показал, что в группе ССТ совокупное среднее увеличение толщины мягких тканей через 3 месяца в аналоговой подгруппе составило  $\mu = 0.9501$  мм [95 % CI: 0.8668–1.0334,  $I^2 = 0.0$  %]. В цифровой подгруппе группы ССТ объединенное среднее увеличение толщины мягких тканей за 3 месяца составило  $\mu = 0.9992$  мм [95 % CI: 0.6173 – 1.3811,  $I^2 = 73.9$  %]. В ходе исследований была выявлена гетерогенность. Между подгруппами не наблюдалось существенных различий ( $\text{Chi}^2 = 0.11$ ,  $\text{df} = 1$ ,  $p\text{-value} = 0.7450$ ) (Рисунок 37).

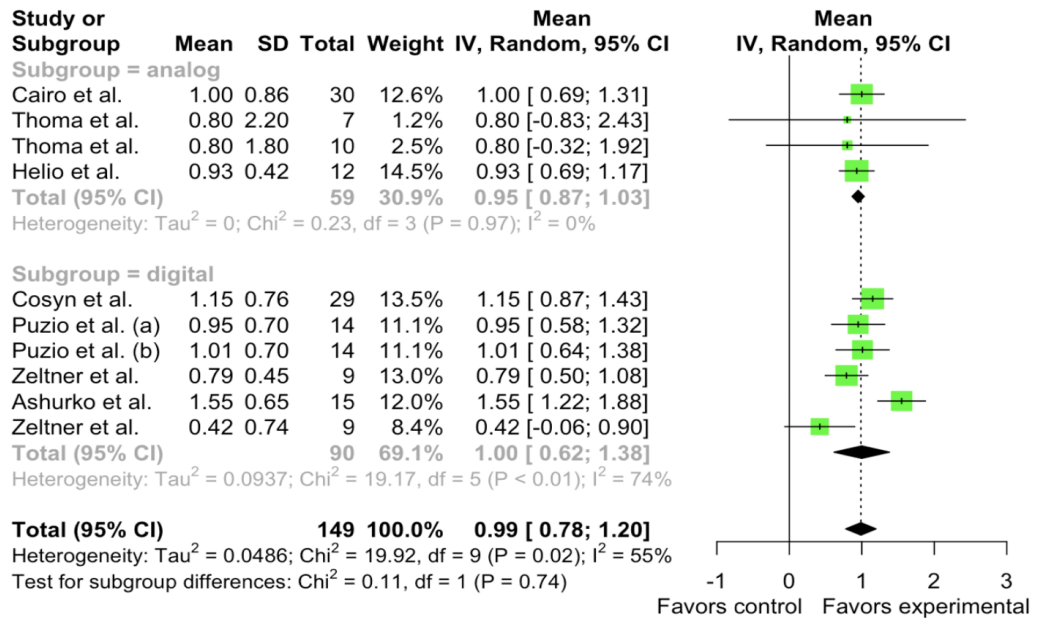


Рисунок 37 – Результаты анализа объединенных средних значений увеличения толщины мягких тканей в группе ССТ (контрольной), мета-анализ модели случайных эффектов (подгруппа по методологии), значимость при  $p < 0,05$

Мета-анализ показал, что объединенное среднее увеличение толщины мягких тканей через 3 месяца в аналоговой подгруппе группы КМ составило  $\mu = 0.7208$  мм [95 % CI: 0.1804 – 1.2611,  $I^2 = 48.1$  %]. В исследованиях была обнаружена гетерогенность. Объединенное среднее значение в цифровой подгруппе группы КМ прироста толщины мягких тканей за 3 месяца составило  $\mu = 0.6771$  мм [95 % CI: 0.3321 – 1.0221,  $I^2 = 84.1$  %]. Между подгруппами не наблюдалось существенных различий ( $Chi^2 = 0.04$ ,  $df = 1$ ,  $p\text{-value} = 0.8402$ ) (Рисунок 38).

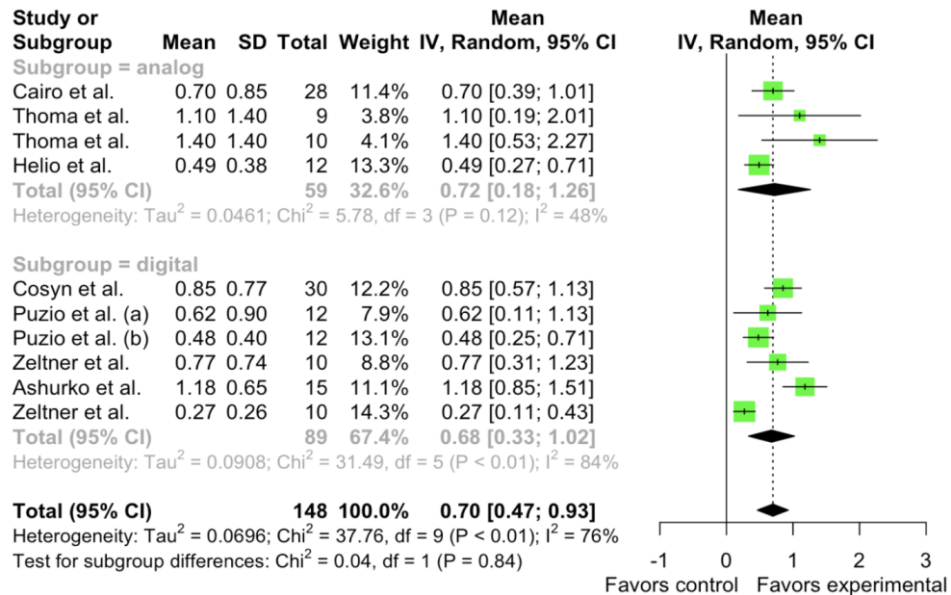


Рисунок 38 – Результаты анализа объединенных средних значений увеличения толщины мягких тканей в группе КМ (экспериментальная), мета-анализ модели случайных эффектов (подгруппа по методологии), значимость при  $p < 0,05$

Кроме того, при сравнении исследуемых групп было выявлено, что в аналоговой подгруппе средняя разница (MD) в приросте мягких тканей между КМ (экспериментальная) и ССТ (контрольная) через 3 месяца составил -0.3463 мм [95 % CI: -0.6001; -0.0924– -0.1295,  $I^2 = 0$  %]. В цифровой подгруппе MD составил -0.3044 мм [95 % CI: -0.4994 – -0.1095,  $I^2 = 0.0$  %]. В исследованиях не было обнаружено гетерогенности, и между подгруппами не наблюдалось существенных различий ( $Chi^2 = 0.07$ ,  $df = 1$ ,  $p\text{-value} = 0.7979$ ) (Рисунок 39).

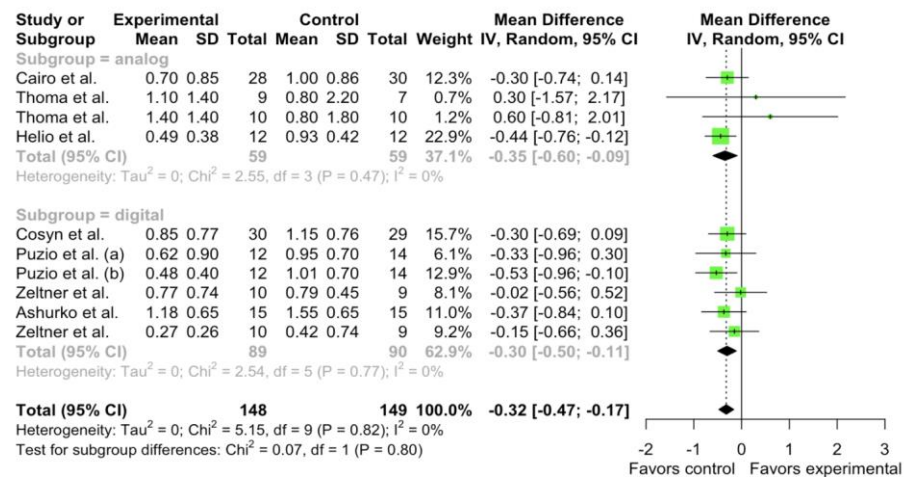


Рисунок 39 – Результаты анализа разницы в приросте толщины мягких тканей через 3 месяца между группами, мета-анализ модели случайных эффектов (подгруппа по методологии), значимость при  $p < 0,05$

Анализ систематической ошибки публикаций в исследованиях, в которых сообщалось о разнице в увеличении толщины мягких тканей за 3 месяца в группах ССТ и КМ, выполняли с помощью воронкообразной диаграммы. Значимого асимметричного распределения обнаружено не было. Статистическая оценка систематической ошибки публикации не проводили из-за ограниченного количества исследований в подгруппах (Рисунок 40).

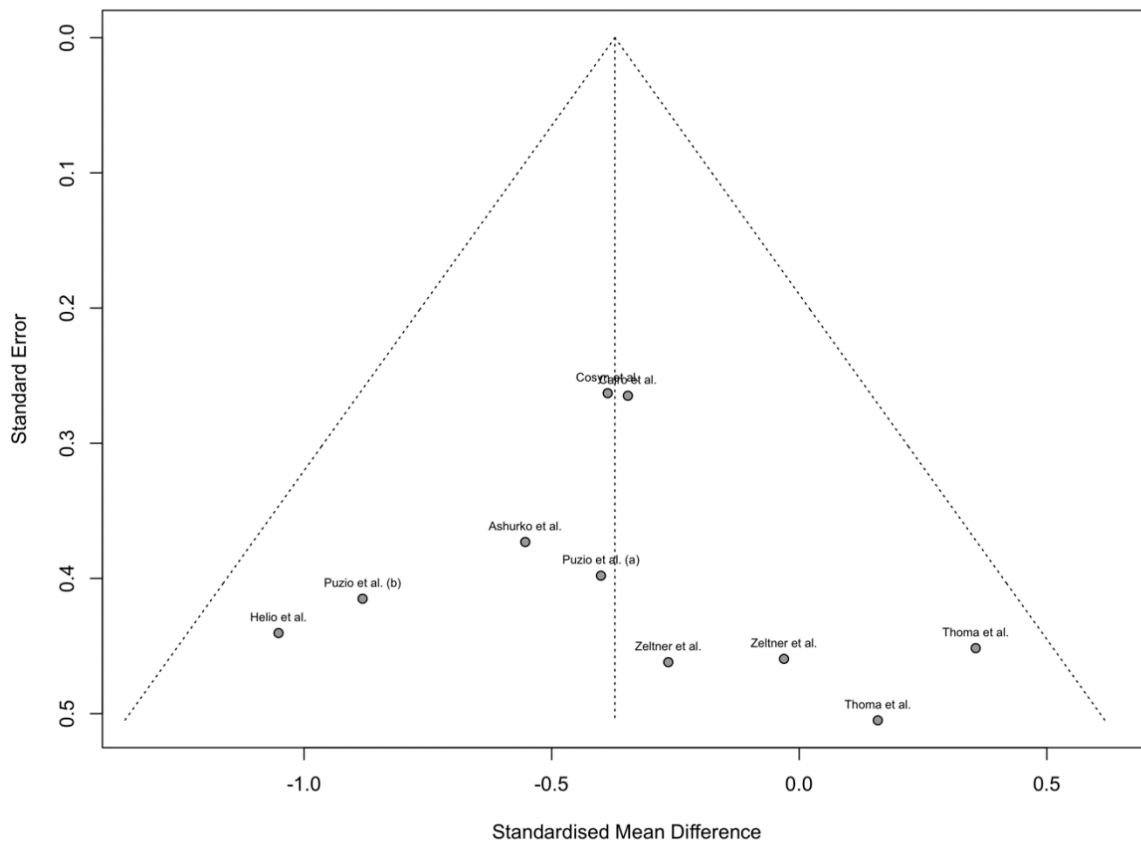


Рисунок 40 – Воронкообразный график SMD (Standard Mean Difference) увеличения толщины мягких тканей через 3 месяца в группах ССТ и КМ по сравнению со стандартной ошибкой (SE)

### **3.2. Результаты сравнительного анализа увеличения толщины мягких тканей лабораторных животных при помощи коллагеновых матриксов и свободного соединительнотканного трансплантата по данным профилометрического метода исследования (Эксперимент №1)**

Заживление операционных ран у всех экспериментальных животных, за исключением двух, протекало схожим образом. На момент осмотра (через 14 суток) слизистая оболочка в области аугментации имела бледно-розовый цвет, была умеренно увлажнена слюной, без патологических изменений. Визуализировали раневую поверхность, которая заживала первичным натяжением. У двух животных, которым проводили аугментацию с применением «матрикса №1» и «матрикса №4» через 2 недели после операции отмечали частичный некроз покрывного лоскута на стороне имплантации коллагенового матрикса. В обоих случаях коллагеновые матриксы в области некротизированного лоскута частично («матрикс №4») либо полностью («матрикс №1») отсутствовали, дно и края раны были покрыты налетом фибрина. Всем животным провели антисептическую обработку раневых поверхностей, произведено снятие швов. Дальнейшее заживление протекало без особенностей. Через 1 месяц после операции наблюдали полную эпителизацию ран.

По данным профилометрического анализа через 120 суток после операции наибольшее увеличение контура мягких тканей наблюдали в областях, где проводили аугментацию при помощи свободного соединительнотканного трансплантата ( $1,07 \pm 0,21$  мм) (Рисунок 41, Рисунок 42, Рисунок 43, Рисунок 44).

Наилучшие результаты среди коллагеновых матриксов продемонстрировали «матрикс №3» и «матрикс №5». Увеличение контура мягких тканей при имплантации данных матриксов составило соответственно  $0,61 \pm 0,06$  мм и  $0,72 \pm 0,08$  мм. При этом статистически значимой разницы между данными группами выявлено не было ( $p=0,976$ ) (Рисунок 45, Рисунок 46, Рисунок 47, Рисунок 48).

В областях, где применяли «матрикс №1» и «матрикс №4» определяли уменьшение толщины мягких тканей на  $0,59 \pm 0,11$  мм и  $0,31 \pm 0,11$  мм соответственно, что, по-видимому, обусловлено некрозом покрывного лоскута и потерей имплантационного материала (Рисунок 41, Рисунок 42, Рисунок 45, Рисунок 46).

Фронтальный срез

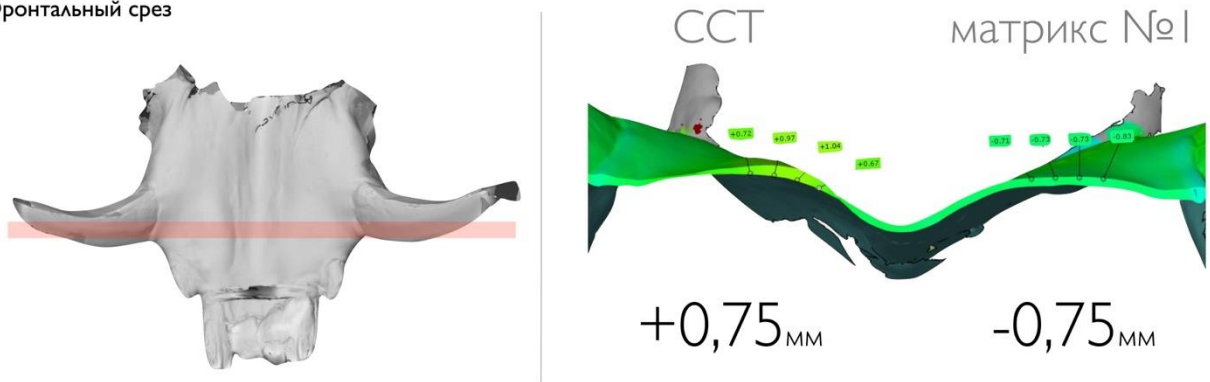


Рисунок 41 – Результат изменения контура мягких тканей (мм) через 4 месяца после аугментации коллагеновым матриксом «матрикс №1» и свободным соединительнотканым трансплантатом; фронтальный срез

Сагиттальный срез

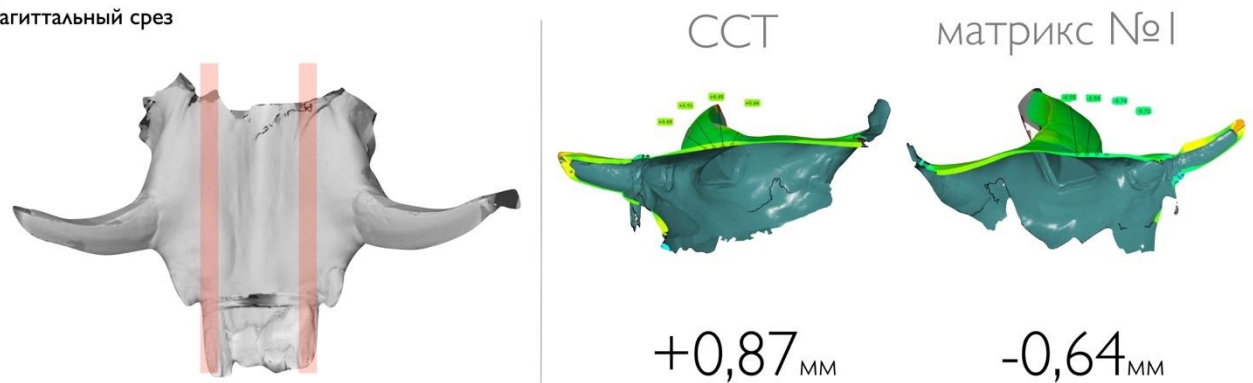
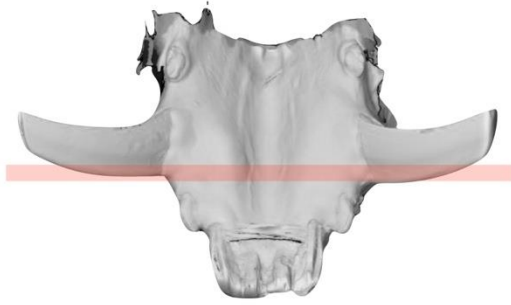


Рисунок 42 – Результат изменения контура мягких тканей (мм) через 4 месяца после аугментации коллагеновым матриксом «матрикс №1» и свободным соединительнотканым трансплантатом; сагиттальный срез

Фронтальный срез



CCT

матрикс №2

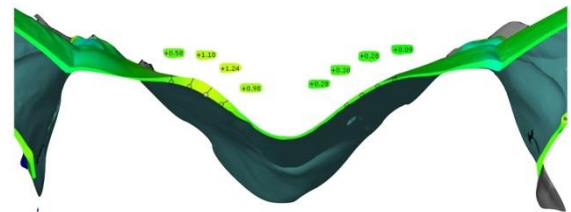
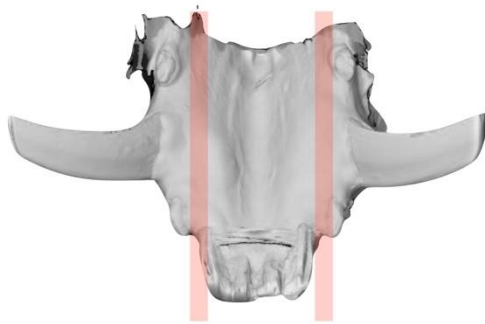
 $+0,98_{\text{мм}}$  $+0,26_{\text{мм}}$ 

Рисунок 43 – Результат изменения контура мягких тканей (мм) через 4 месяца после аугментации коллагеновым матриксом «матрикс №2» и свободным соединительнотканым трансплантатом; фронтальный срез

Сагиттальный срез



CCT

матрикс №2

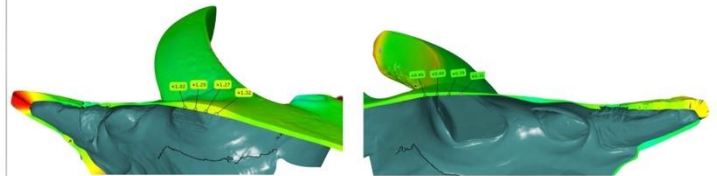
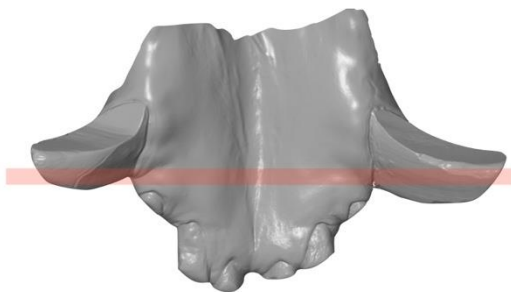
 $+1,2_{\text{мм}}$  $+0,39_{\text{мм}}$ 

Рисунок 44 – Результат изменения контура мягких тканей (мм) через 4 месяца после аугментации коллагеновым матриксом «матрикс №2» и свободным соединительнотканым трансплантатом; сагиттальный срез

Фронтальный срез



матрикс №4

матрикс №3

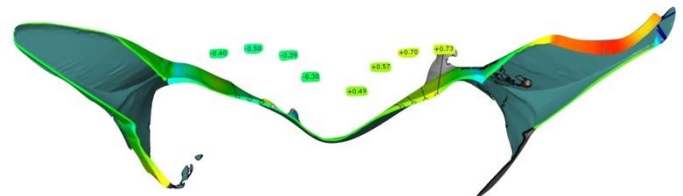
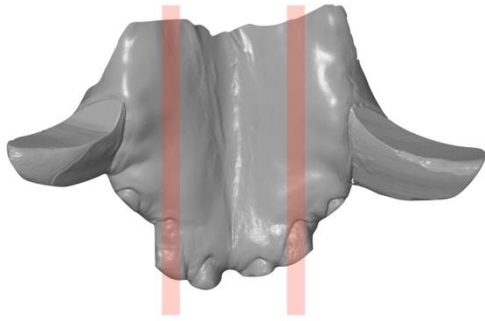
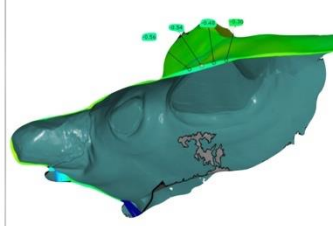
 $-0,40_{\text{мм}}$  $+0,62_{\text{мм}}$ 

Рисунок 45 – Результат изменения контура мягких тканей (мм) через 4 месяца после аугментации коллагеновыми матриксами «матрикс №3» и «матрикс №4»; фронтальный срез

Сагиттальный срез



матрикс №4

 $-0,47_{\text{мм}}$ 

матрикс №3

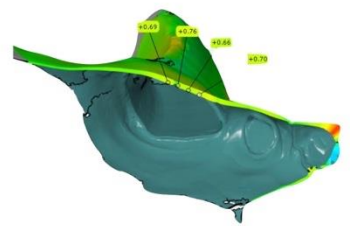
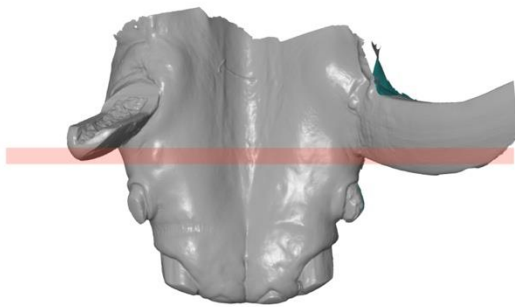
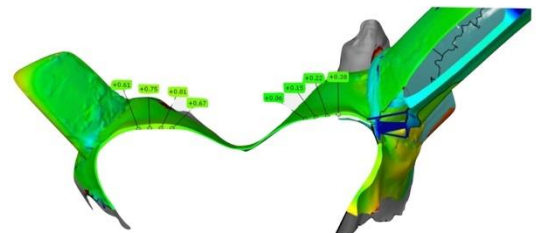
 $+0,70_{\text{мм}}$ 

Рисунок 46 – Результат изменения контура мягких тканей (мм) через 4 месяца после аугментации коллагеновыми матриксами «матрикс №3» и «матрикс №4»; сагиттальный срез

Фронтальный срез



матрикс №5

 $+0,71_{\text{мм}}$ 

матрикс №6

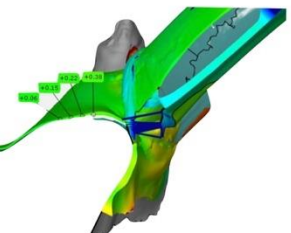
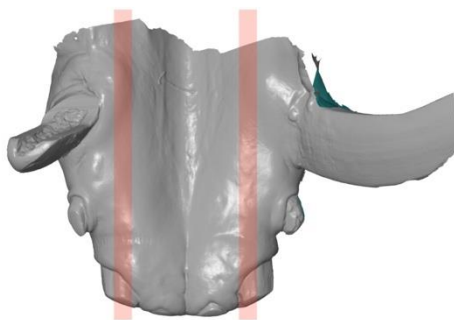
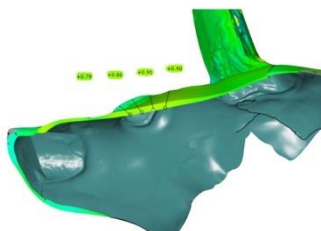
 $+0,20_{\text{мм}}$ 

Рисунок 47 – Результат изменения контура мягких тканей (мм) через 4 месяца после аугментации коллагеновыми матриксами «матрикс №5» и «матрикс №6»; фронтальный срез

Сагиттальный срез



матрикс №5

 $+0,87_{\text{мм}}$ 

матрикс №6

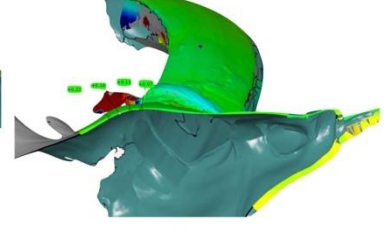
 $+0,14_{\text{мм}}$ 

Рисунок 48 – Результат изменения контура мягких тканей (мм) через 4 месяца после аугментации коллагеновыми матриксами «матрикс №5» и «матрикс №6»; сагиттальный срез

При сравнительном анализе отмечаются статистически значимые различия в величине изменения контура мягких тканей через 4 месяца после операции у животных в зависимости от использованных коллагеновых матриксов и свободного соединительнотканного трансплантата ( $p < 0,001$ ). С помощью апостериорного критерия Тьюки была установлена статистически значимая разница между группами, в которых применяли ССТ и группами, в которых применяли КМ при сравнении результатов попарно. Более подробные результаты и сравнительный анализ приведены в Таблице 13 и Рисунке 49.

Таблица 13 – Сравнительный анализ изменения контура мягких тканей (мм) через 4 месяца после аугментации при помощи различных коллагеновых матриксов и свободных соединительнотканых трансплантатов

Материал	Изменение толщины контура мягких тканей, мм (M±SD)			p
	фронтальный срез	сагиттальный срез	общее	
ССТ	1,09±0,22	1,05±0,22	1,07±0,21	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>ССТ-1</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>ССТ-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>ССТ-3</sub>=0,016</b> <b>p<sub>ССТ-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>ССТ-5</sub>=0,036</b> <b>p<sub>ССТ-6</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,003</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> p <sub>1-4</sub> =0,430 <b>p<sub>1-5</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-6</sub>=0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,013</b> p <sub>2-4</sub> =0,156 <b>p<sub>2-5</sub>=0,002</b> p <sub>2-6</sub> =1,000 <b>p<sub>3-4</sub>&lt;0,001</b> p <sub>3-5</sub> =0,976 <b>p<sub>3-6</sub>&lt;0,026</b> <b>p<sub>4-5</sub>&lt;0,001</b> p <sub>4-6</sub> <0,086 <b>p<sub>5-6</sub>&lt;0,005</b>
матрикс №1	-0,63±0,14	-0,55±0,09	-0,59±0,11	
матрикс №2	0,06±0,26	0,06±0,33	0,06±0,29	
матрикс №3	0,6±0,03	0,61±0,1	0,61±0,06	
матрикс №4	-0,16±0,21	-0,46±0,02	-0,31±0,11	
матрикс №5	0,66±0,16	0,79±0,08	0,72±0,08	
матрикс №6	0,19±0,05	0,02±0,16	0,11±0,1	

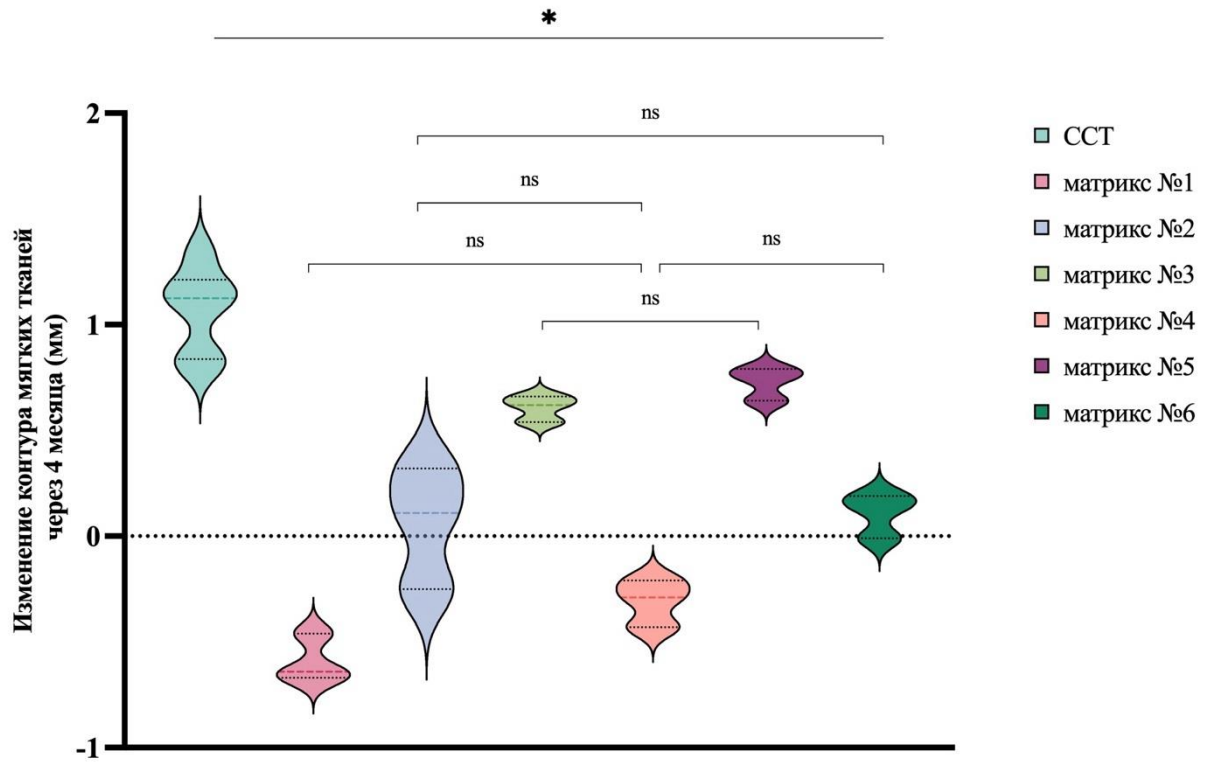


Рисунок 49 – Сравнительный анализ изменения контура мягких тканей (мм) через 4 месяца после аугментации при помощи различных коллагеновых матриц и свободных соединительнотканых трансплантатов; \* –  $p < 0,05$ ; ns – не является статистически значимым

Также был проведен объединительный статистический анализ результатов изменения контура мягких тканей после проведения операции в зависимости от типов коллагеновых матриц: двухслойные (матрицы №2,4,5,6) и объёмно-стабильные (матрицы №1,3). При анализе статистически значимая разница была выявлена только при сравнении группы, где применяли ССТ с группами, где проводили имплантацию двухслойных ( $p=0,001$ ) и объёмно-стабильных ( $p=0,002$ ) коллагеновых матриц. При сравнении групп, где применяли коллагеновые матрицы различных типов статистически значимой разницы выявлено не было ( $p=0,822$ ) (Таблица 14).

Таблица 14 – Сравнительный анализ изменения контура мягких тканей (мм) через 4 месяца после аугментации при помощи двухслойных и объемно-стабильных коллагеновых матриц и свободных соединительнотканых трансплантатов

Материал	Изменение толщины контура мягких тканей, мм (M±SD)			p
	фронтальный срез	сагиттальный срез	общее	
ССТ	1,09±0,22	1,05±0,22	1,07±0,21	<b>&lt;0,001</b> $p_{\text{сст-1}}=0,001$ $p_{\text{сст-2}}=0,002$ $p_{1-2}=0,822$
двухслойные КМ (1)	0,19±0,35	0,1±0,49	0,14±0,4	
объемно-стабильные КМ (2)	-0,02±0,68	0,03±0,64	0,01±0,67	

При вычислении изменения всего объема (в мм<sup>3</sup>) в области аугментации было выявлено увеличение контура мягких тканей при использовании ССТ (164,2±24,9 мм<sup>3</sup>), «матрикс №2» (4,1±17,4 мм<sup>3</sup>), «матрикс №3» (111,0±26,1 мм<sup>3</sup>), «матрикс №5» (110,6±11,34 мм<sup>3</sup>) и «матрикс №6» (3,0±13,8 мм<sup>3</sup>). При этом при имплантации «матрикс №1» и «матрикс №4» было обнаружено уменьшение объема тканей в области операции на 112,7±22,1 мм<sup>3</sup> и 11,1±12,8 мм<sup>3</sup> соответственно (Рисунок 50, Рисунок 51).

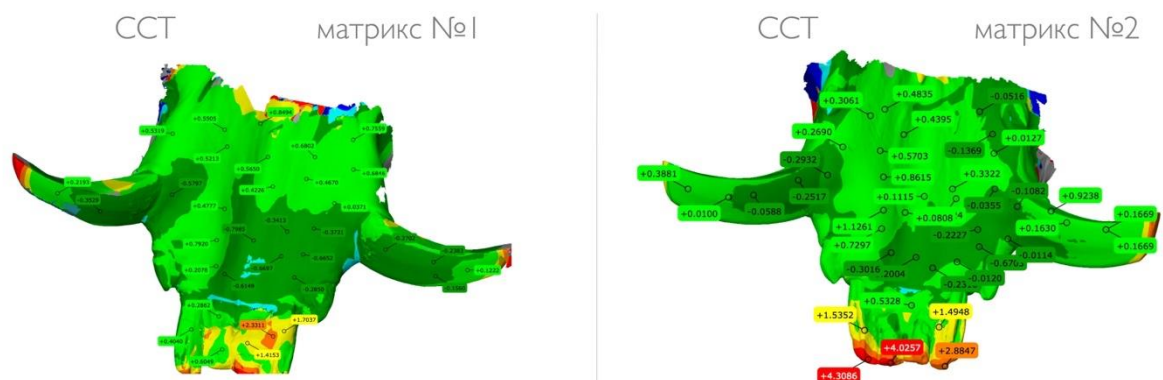


Рисунок 50 – Результат изменения объема в области аугментации через 4 месяца после применения свободных соединительнотканых трансплантатов и коллагеновых матриц «матрикс №1» и «матрикс №2»



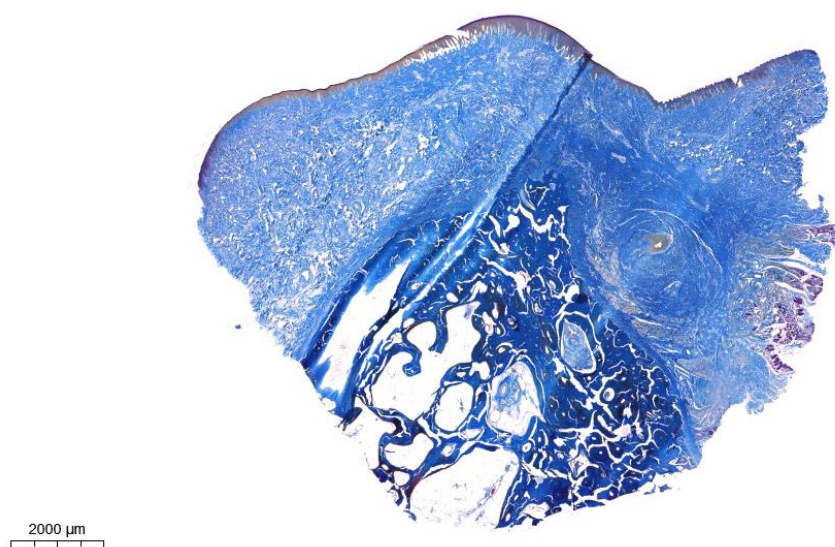


Рисунок 53 – Деформация кортикальной пластинки и краевой реактивный остеогенез

При этом кортикальная пластинка несколько уплотнена, на момент забора не имела выраженных признаков остеокластической резорбции, за исключением фокуса активации функционального слоя надкостницы по краю аугментации (Рисунок 54, Рисунок 55).

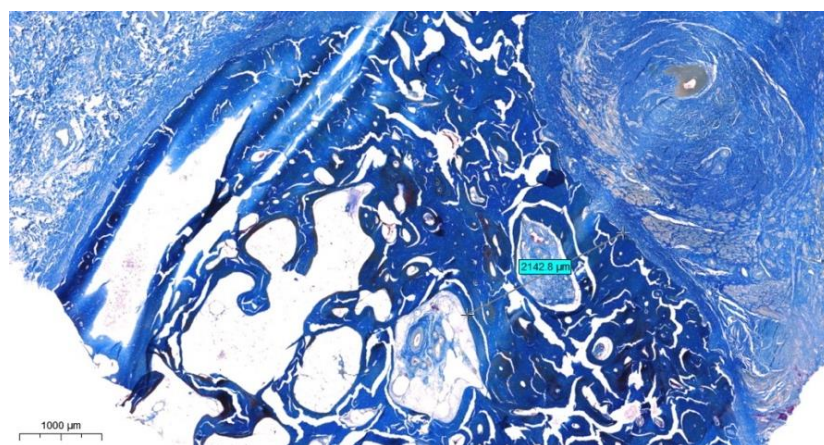


Рисунок 54 – Уплотнение кортикальной пластинки в области аугментации

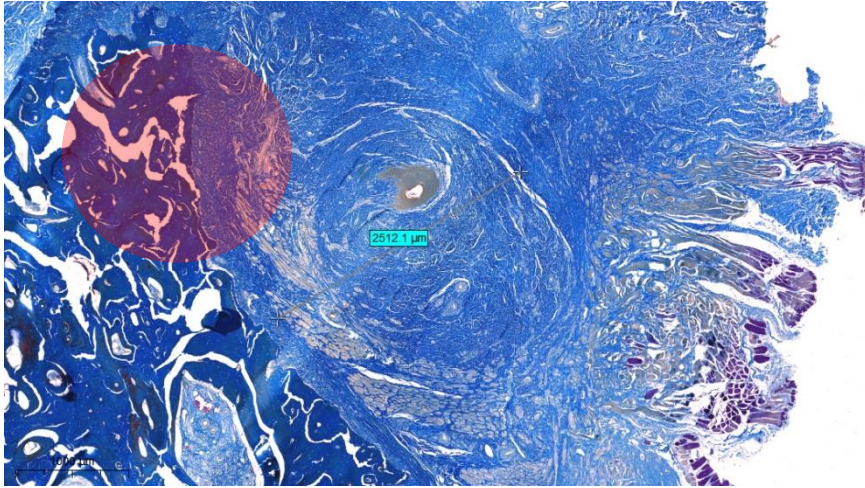


Рисунок 55 – Фокус активации надкостницы помечен красным кругом.  
Толщина ССТ на момент исследования порядка 2,5 мм

Деформация кортикальной пластинки в том числе может объяснять причину, по которой мы наблюдали уменьшение объема и толщины мягких тканей в области операции. Так как оценку изменений проводили при помощи сопоставления предоперационных и послеоперационных 3D-моделей, наличие “вдавления” в кортикальной пластинке может создавать эффект уменьшения объема тканей в зоне операции. Этот факт необходимо учитывать в дальнейшем при проведении подобных исследований с применением цифровых методов профилометрии.

### **3.3. Результаты морфологического исследования регенерации слизистой оболочки у лабораторных животных после аугментации мягких тканей при помощи коллагеновых матриц (Эксперимент №2)**

Фрагменты мягких тканей, взятые из области имплантации двухслойных и объемно-стабильных КМ визуально отличались между собой. Фрагмент тканей из области аугментации двухслойного КМ («матрикс №2») представлял собой единую структуру, плотноэластической консистенции. Граница между нативной тканью и тканью, сформированной на месте коллагенового матрикса, определялась с трудом. Фрагмент слизистой оболочки из области аугментации объемно-стабильного КМ

(«матрикс №1») также был представлен единой структурой, однако прикрепление нативной ткани к тканям, сформированным на месте КМ было значительно слабее. Вновь сформированные ткани отличались более рыхлой консистенцией и более яркой окраской (Рисунок 56).

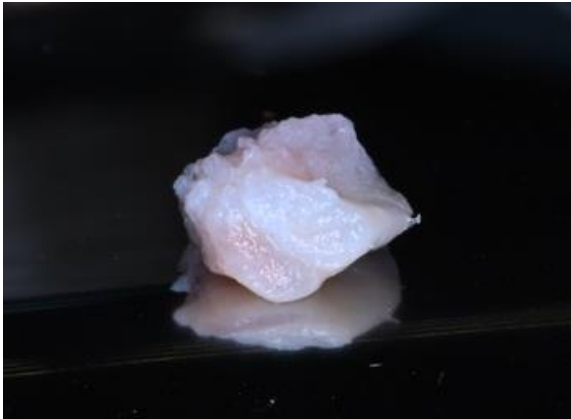


Рисунок 56 – Фрагменты слизистой оболочки из области аугментации при помощи двухслойного КМ (слева) и объемно-стабильного КМ (справа)

При морфологическом исследовании фрагментов мягких тканей во всех образцах слизистая оболочка была представлена многослойным плоским эпителием различной толщины с ороговением. Эпителий отграничен от подлежащего сосочкового слоя базальной мембраной. Глубокие отделы многослойного плоского ороговевающего эпителия формируют гребни, вдающиеся вглубь сосочкового слоя. В то же время, сосочковый слой формирует соединительнотканые сосочки - выросты, направленные к поверхности эпителиального пласта. Количество эпителиальных гребней и сосочков, которые придают базальной мембране неровный контур и значительную длину во всех образцах не отличалось значительной вариабельностью. Их длина значительно превышала длину эпителиального слоя, что увеличивало площадь соприкосновения эпителия и подэпителиальных отделов слизистой оболочки. В слизистой оболочке отмечали неравномерную воспалительную инфильтрацию

разной степени выраженности (нейтрофильные лейкоциты, лимфоциты). Большинство клеток воспалительного инфильтрата в подэпителиальных отделах располагалось вокруг кровеносных сосудов (периваскулярно) (Рисунок 57, Рисунок 58).

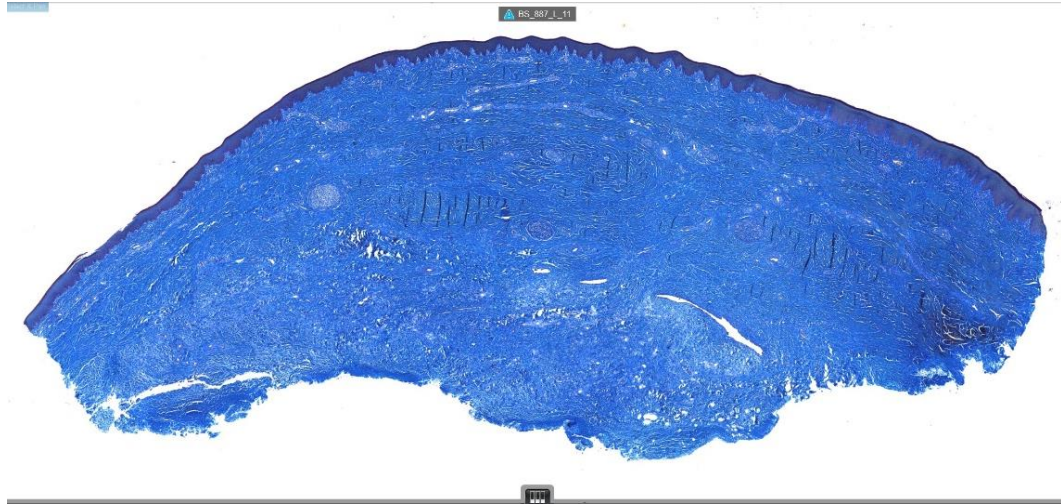


Рисунок 57 – Эпителий и подэпителиальные отделы слизистой оболочки. Гистологический препарат фрагмента слизистой оболочки из области аугментации при помощи двухслойного КМ («матрикс №2»)

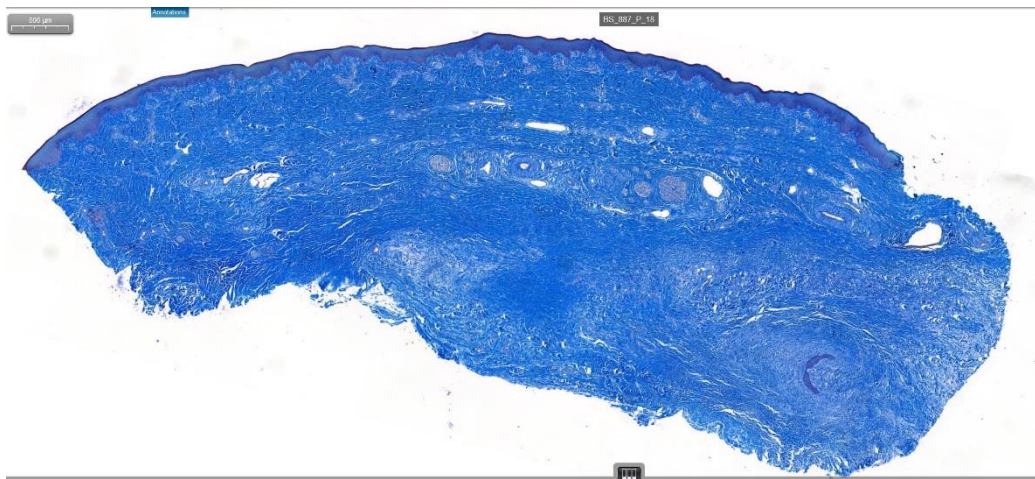


Рисунок 58 – Эпителий и подэпителиальные отделы слизистой оболочки. Гистологический препарат фрагмента слизистой оболочки из области аугментации при помощи объемно-стабильного КМ («матрикс №1»)

*Двухслойный коллагеновый матрикс («матрикс №2»)*

Под собственной пластинкой слизистой оболочки расположена соединительная ткань с чередующимися плотными и рыхлыми пучками утолщенных коллагеновых волокон, между которыми имеются сосуды различного диаметра и увеличенное количество мелких капилляров (Рисунок 59).

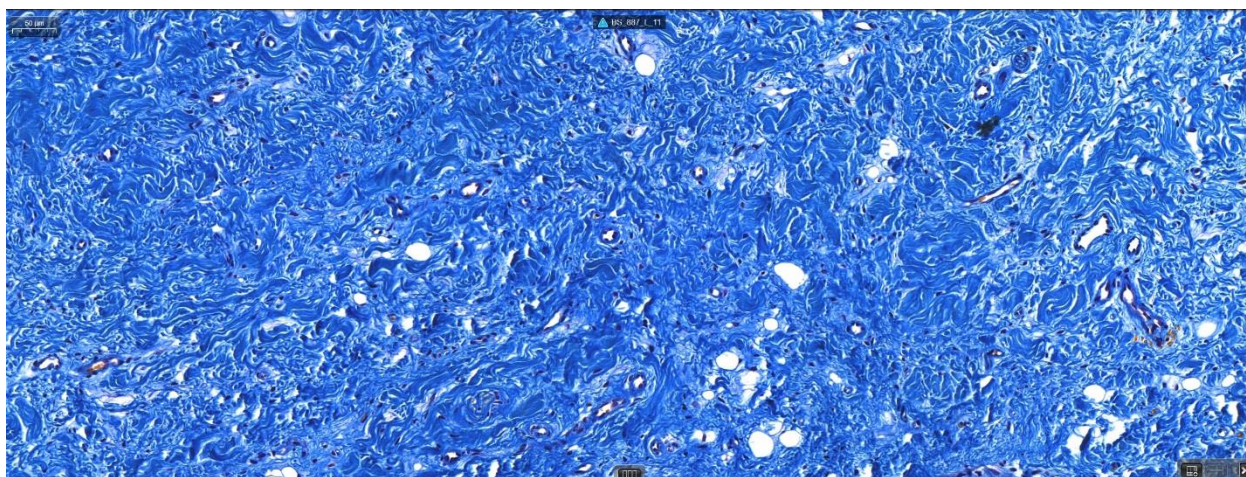


Рисунок 59 – Гистологический препарат фрагмента слизистой оболочки из области аугментации при помощи двухслойного КМ («матрикс №2»)

Коллагеновые волокна имеют строгую ориентацию, собраны в пучки. Область характеризуется более высокой клеточностью, чем в собственной пластинке слизистой оболочки. При этом фрагменты коллагенового матрикса не были обнаружены ни в одном из образцов, что указывает на его полную резорбцию на момент забора фрагмента тканей (Рисунок 60).

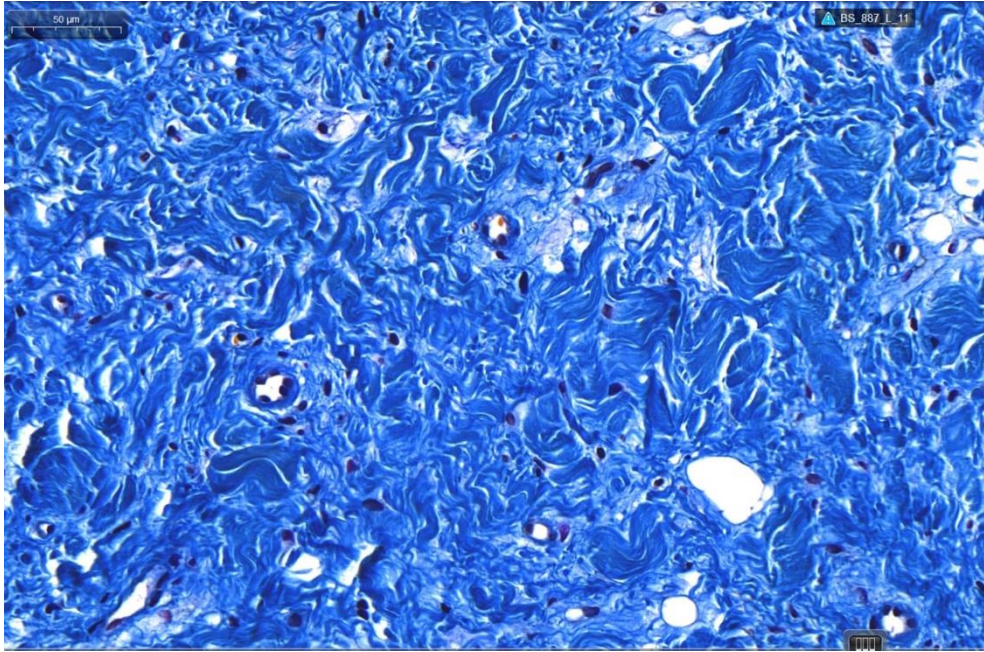


Рисунок 60 – Распределение и ориентация коллагеновых волокон. Гистологический препарат фрагмента слизистой оболочки из области аугментации («матрикс №2»)

*Объемно-стабильный коллагеновый матрикс («матрикс №1»)*

В сосочковом слое соединительной ткани пучки коллагеновых волокон имеют упорядоченность, объединены в волокна. В более глубоких слоях определяется разрыхление коллагеновых волокон, которое чередуется с областями полного отсутствия оформленных пучков. Присутствующие фибриллы тонкие и рыхлые окружены фибробластами с увеличенным, разбухшим ядром, что свидетельствует о происходящих процессах активного синтеза коллагена. Также в сетчатом слое отмечаются относительно рыхлые волокнистые фрагменты коллагенового матрикса. Фрагменты имеют псевдотрабекулярную структуру, представленную толстыми и редкими пучками коллагеновых волокон, между которыми располагается сеть тонких, вновь сформированных коллагеновых фибрилл, не имеющих ориентацию. Определяется диффузно-очаговая лимфомакрофагальная инфильтрация (в том числе гигантские многоядерные клетки инородных тел). Все это свидетельствует о продолжающейся резорбции коллагенового матрикса, который постепенно заменяется собственной соединительной тканью (Рисунок 61, Рисунок 62, Рисунок 63).

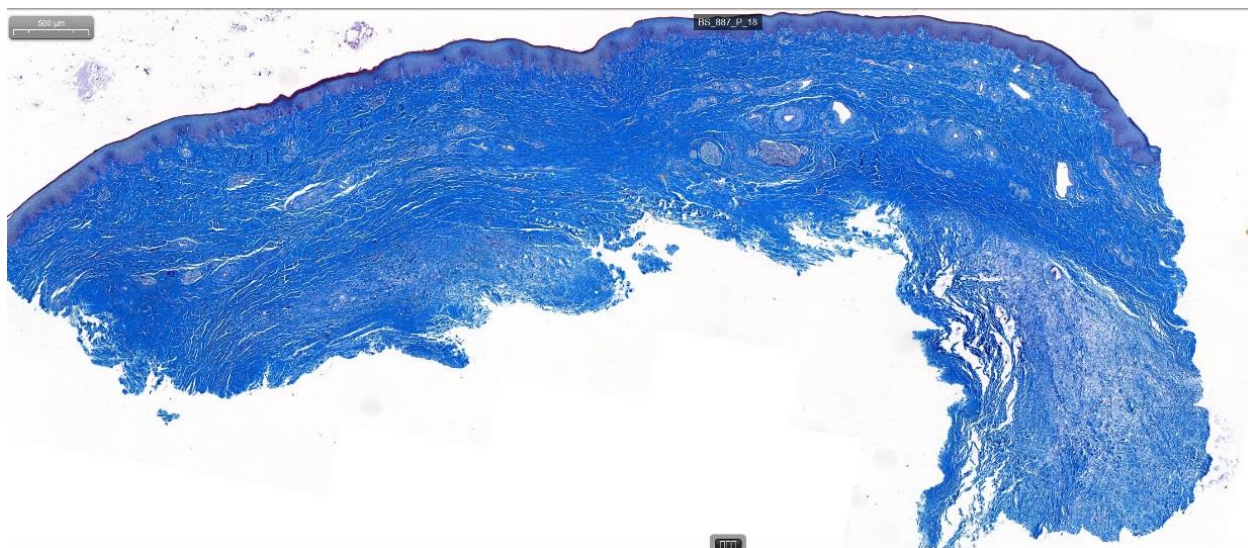


Рисунок 61 – Гистологический препарат фрагмента слизистой оболочки из области аугментации при помощи объемно-стабильного КМ («матрикс №1»)

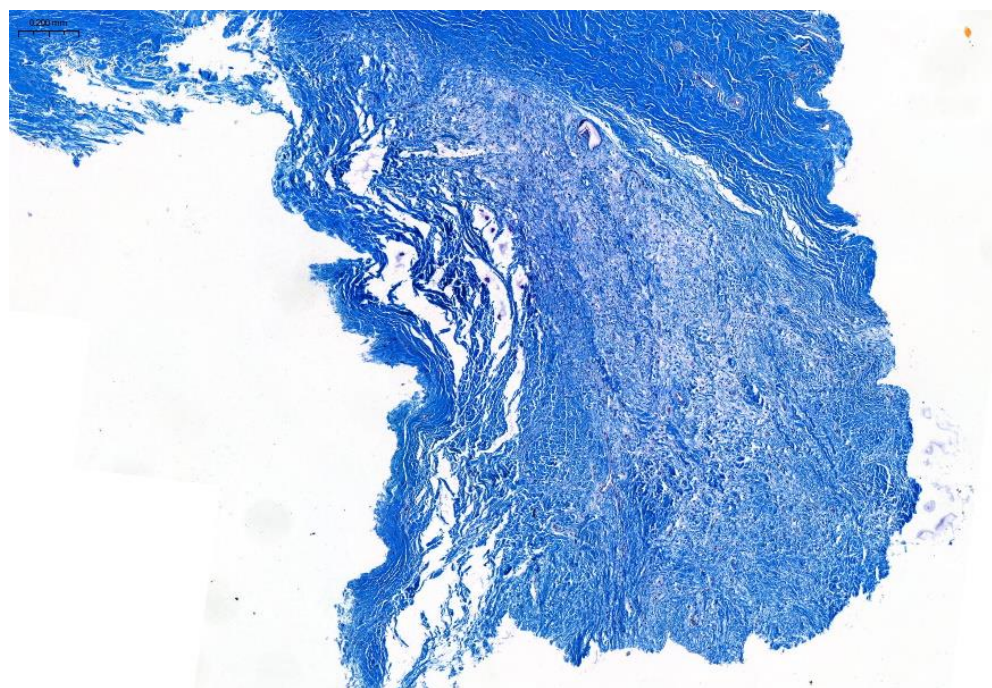


Рисунок 62 – Структура ткани в области аугментации объемно-стабильного КМ («матрикс №1»). Распределение и ориентация коллагеновых волокон и фибрилл на границе нативной слизистой оболочки (верхняя часть микрофотографии) и области имплантации коллагенового матрикса (нижняя часть микрофотографии)

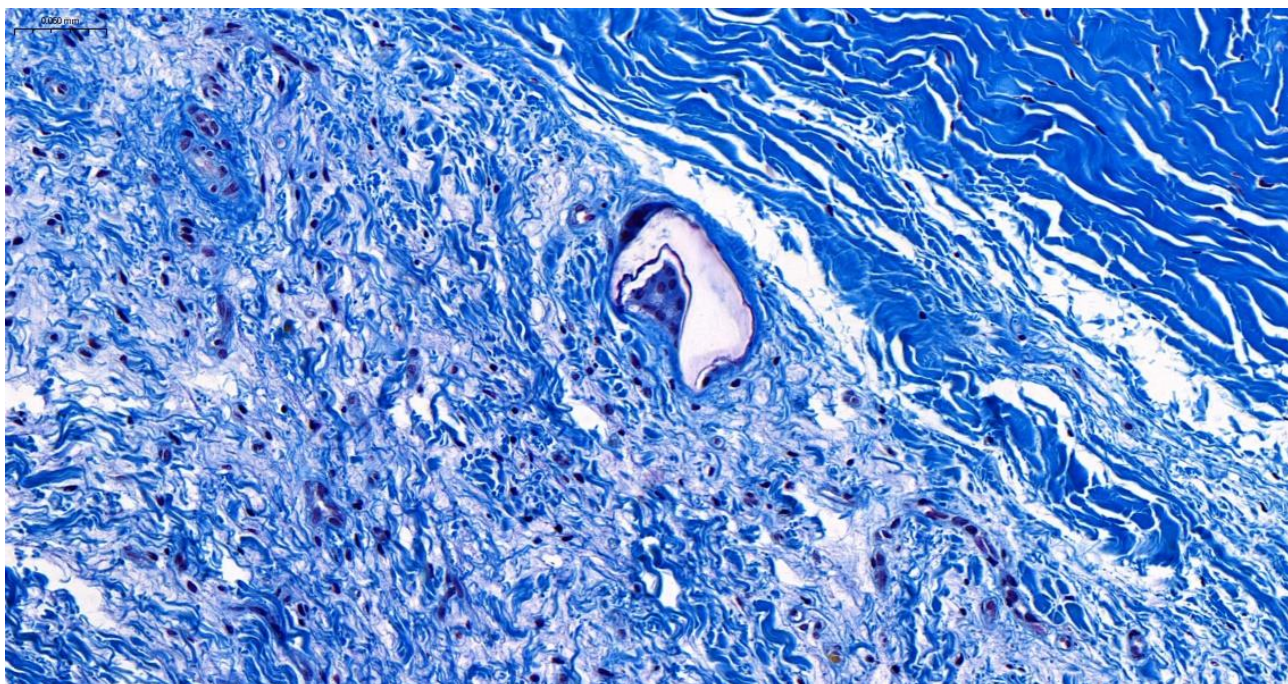


Рисунок 63 – Структура ткани в области аугментации объемно-стабильного КМ («матрикс №1»). В верхней правой части препарата визуализируется нормальная ориентация коллагеновых волокон, объединенных в пучки. В нижней левой части препарата определяется разрыхление коллагеновых волокон, хаотичное их расположение. В центре микрофотографии – гигантская клетка инородных тел.

### **3.4. Результаты клинического исследования**

#### **3.4.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование**

По критериям включения и невключения в наше исследование вошли 282 пациента с частичным отсутствием зубов, у которых в ходе осмотра и планирования дентальной имплантации был выявлен дефицит толщины мягких тканей в области планируемого вмешательства. Из них было 183 (64,9%) женщин и 99 (35,1%) мужчин в возрасте от 21 до 58 лет.

Наиболее распространенной группой зубов, в области которых устанавливали дентальные имплантаты являлись 1-й моляр (30,1%), 2-й премоляр (21,7%) и центральный резец (12,4%) (Таблица 15).

Таблица 15 – Позиция имплантата в зависимости от групповой принадлежности отсутствующего зуба по группам исследования (n, %)

	Группы					p
	Всего n = 282	1 группа (ССТ с нёба) n = 75	2 группа (ССТ с бугра) n = 81	3 группа (объемно- стабильный КМ) n = 62	4 группа (двухслойный КМ) n = 64	
<b>Позиция имплантата</b>	n (%)					0,443
центральный резец	35 (12,4%)	14 (18,7%)	10 (12,3%)	5 (11,3%)	6 (9,4%)	
латеральный резец	33 (11,7%)	13 (17,3%)	8 (9,9%)	6 (9,7%)	6 (9,4%)	
клык	21 (7,4%)	7 (9,3%)	5 (6,2%)	4 (6,5%)	5 (7,8%)	
1-й премоляр	27 (9,6%)	7 (9,3%)	4 (4,9%)	6 (9,7%)	10 (15,6%)	
2-й премоляр	61 (21,7%)	15 (20 %)	19 (23,5%)	12 (19,4%)	15 (23,4%)	
1-й моляр	85 (30,1%)	14 (18,6%)	29 (35,8%)	23 (37,1%)	19 (29,7%)	
2-й моляр	20 (7,1%)	5 (6,8%)	6 (7,4%)	6 (9,7%)	3 (4,7%)	

Чаще всего проводили установку имплантатов диаметром 4,0 мм (32,3%) и длиной 9 мм (47,2%) (Таблица 16).

Таблица 16 – Распределение установленных дентальных имплантатов в зависимости от длины и диаметра по группам исследования (n, %)

	Группы					p
	Всего	1 группа (ССТ с нёба) n = 75	2 группа (ССТ с бугра) n = 81	3 группа (объемно- стабильный КМ) n = 62	4 группа (двухслойный КМ) n = 64	
<b>Диаметр имплантата (мм)</b>	n (%)					0,443
3,0	52 (18,4%)	13 (17,3%)	12 (14,8%)	13 (21%)	14 (21,9%)	
3,5	74 (26,2%)	20 (26,7%)	21 (25,9%)	13 (21%)	20 (31,2%)	
4,0	91 (32,3%)	27 (36%)	21 (25,9%)	23 (37%)	20 (31,3%)	
4,5	65 (23,1%)	15 (20%)	27 (33,3%)	13 (21%)	10 (15,6%)	
<b>Длина имплантата (мм)</b>	n (%)					<0,001
8,5	20 (7,1%)	0	6 (7,4%)	0	14 (21,9%)	
9	133 (47,2%)	36 (48%)	57 (70,4%)	34 (54,8%)	6 (9,4%)	
10	40 (14,2%)	0	12 (14,8%)	2 (3,2%)	26 (40,6%)	
11	73 (25,9%)	36 (48%)	3 (3,7%)	22 (35,6%)	12 (18,8%)	
13	16 (5,8%)	3 (2%)	3 (3,7%)	4 (6,4%)	6 (9,4%)	

Средняя высота и ширина кости альвеолярного гребня составила  $12,7 \pm 2,1$  мм и  $7,5 \pm 1,7$  мм соответственно (Таблица 17).

Таблица 17 – Параметры высоты и ширины кости альвеолярного гребня по группам исследования (мм)

Параметры кости	Группы					p
	Всего	1 группа (ССТ с нёба)	2 группа (ССТ с бугра)	3 группа (объемно-стабильный КМ)	4 группа (двухслойный КМ)	
	M±SD Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )					
Высота (мм)	12,7±2,1	13,6±2,2	11,8±1,7	13,3±1,7	12,3±2,1	<0,001
Ширина (мм)	7,5±1,7	6,9±0,99	7,6±1,9	7,8±1,7	7,9±1,7	0,001

Статистически значимой разницы в отношении коэффициента стабильности имплантата (КСИ) между группами пациентов не было выявлено как в момент проведения операции ( $p=0,512$ ), так и через 3 месяца ( $p=0,482$ ). Было установлено статистически значимое увеличение коэффициента стабильности имплантата во всех исследуемых группах ( $p<0,001$ ) (Таблица 18).

Таблица 18 – Показатели коэффициента стабильности имплантата (КСИ) по группам исследования (условные единицы)

Показатель коэффициента стабильности имплантата (КСИ)	Группы				p
	1 группа (ССТ с нёба)	2 группа (ССТ с бугра)	3 группа (объемно-стабильный КМ)	4 группа (двухслойный КМ)	
	M±SD Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )				
до операции	73,7±6,2 71 (70-78)	73,4±4,4 72 (71-77)	73,7±4,3 73 (71-77)	73,6±4,5 72 (71-76,5)	0,512
через 3 месяца	79,6±4,8 79 (75-83)	80,3±4,3 80 (78-82)	80,3±4,1 79 (77-84)	80,4±4,0 79 (77,5-83,5)	0,482
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

При оценке параметров аутотрансплантатов и коллагеновых матриц, которые применяли при проведении пластики мягких тканей наблюдали

статистически значимые различия в их толщине ( $p < 0,001$ ), ширине ( $p < 0,001$ ) и длине ( $p < 0,001$ ). Разница отсутствовала только в ширине ( $p_{3-4} = 0,583$ ) и длине ( $p_{3-4} = 0,126$ ) коллагеновых матриксов (Таблица 19).

Медианы объема ССТ из области твердого нёба и бугра верхней челюсти статистически значимо не отличались ( $p_{1-2} = 0,335$ ) и составили соответственно 72 (55-96) мм и 90 (67,5-110) мм. Объем применяемого коллагенового матрикса у пациентов 3 группы составил 420 (300-588)мм, что в 2 раза превышало аналогичный у пациентов 4 группы ( $p_{3-4} < 0,001$ ) (Таблица 19, Рисунок 64).

Таблица 19 – Параметры аутотрансплантатов и коллагеновых матриксов при проведении операции по группам исследования (мм; мм<sup>3</sup>)

	Группы				p
	1 группа (ССТ с нёба)	2 группа (ССТ с бугра)	3 группа (объемно-стабильный КМ)	4 группа (двухслойный КМ)	
	M±SD Me (Q1-Q3)				
<b>Толщина (мм)</b>	1,94±1,25 1,5 (1,5-2)	2,11±0,46 2 (2-2)	6±0,0 6 (6-6)	2,81±0,53 3 (2,25-3)	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,002</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3-4</sub>&lt;0,001</b>
<b>Ширина (мм)</b>	4,52±0,7 4 (4-5)	4,81±0,61 5 (4-5)	5,97±0,9 6 (5-7)	5,84±0,91 6 (5-6)	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,032</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3-4</sub>=0,583</b>
<b>Длина (мм)</b>	9,88±1,9 10 (8-12)	9,22±1,38 9 (8-10)	11,94±3,02 13 (9-14)	11,97±1,89 13 (11-14)	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,069</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3-4</sub>=0,126</b>
<b>Объем (мм<sup>3</sup>)</b>	89,92±72,8 72 (55-96)	94,13±27,85 90 (67,5-110)	431,61±139,33 420 (300-588)	205,17±61,73 210 (156-252)	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,335</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3-4</sub>&lt;0,001</b>

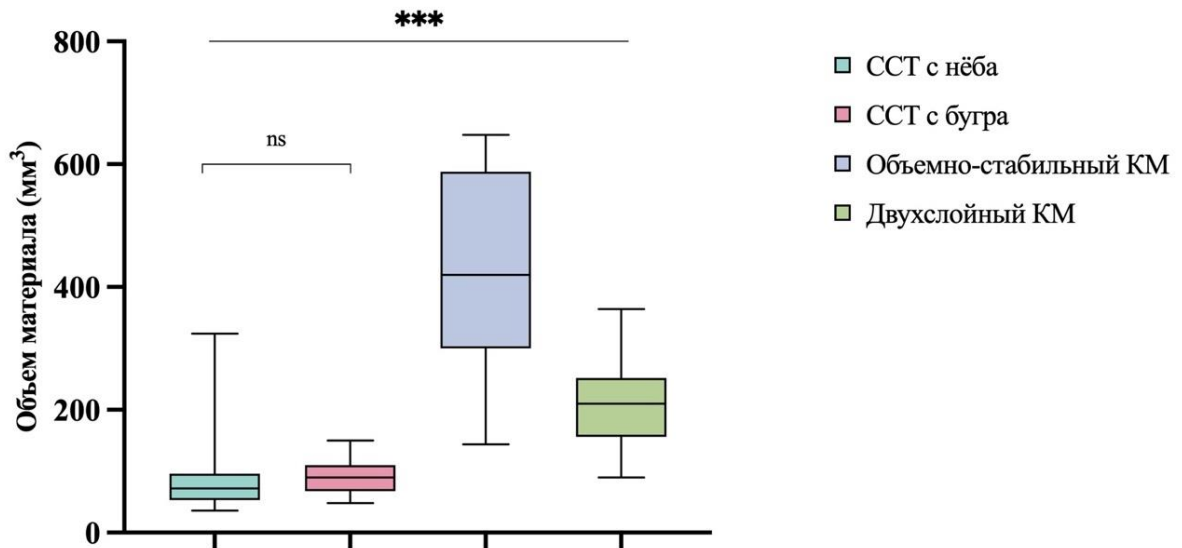


Рисунок 64 – Объем свободных соединительнотканых трансплантатов и коллагеновых матриц у пациентов по группам исследования (мм<sup>3</sup>); \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; ns – не является статистически значимым

### 3.4.2. Результаты оценки прироста толщины мягких тканей в области проведения операции

При анализе толщины слизистой оболочки до операции были выявлены статистически значимые различия в 1-й и 2-й контрольных точках измерения при сравнении одновременно всех групп между собой ( $p < 0,001$ ). Тем не менее, медианные показатели средней толщины мягких тканей по всем контрольным точкам с вестибулярной поверхности были сопоставимы ( $p = 0,447$ ) во всех группах и составили: 1,51 (1,31-1,67) мм у пациентов 1 группы; 1,6 (1,25-1,86) мм у пациентов 2 группы; 1,53 (1,35-1,9) мм у пациентов 3 группы и 1,54 (1,2-2) мм у пациентов 4 группы (Таблица 20).

Таблица 20 – Вестибулярная толщина мягких тканей у пациентов до операции по группам исследования (мм)

Точки измерения	Группы				P
	1 группа (ССТ с нёба)	2 группа (ССТ с бугра)	3 группа (объемно-стабильный КМ)	4 группа (двухслойный КМ)	
	M±SD Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )				
1 точка	1,65±0,5 1,6 (1,44-1,74)	1,5±0,38 1,45 (1,21-1,67)	1,83±0,46 1,8 (1,4-2,07)	1,67±0,54 1,56 (1,18-2,05)	<b>&lt;0,001</b>
2 точка	1,56±0,45 1,5 (1,3-1,77)	1,59±0,4 1,61 (1,34-1,85)	1,53±0,41 1,4 (1,2-1,83)	1,56±0,52 1,45 (1,19-1,94)	0,562
3 точка	1,41±0,41 1,36 (1,2-1,66)	1,7±0,38 1,69 (1,4-1,97)	1,48±0,54 1,3 (1,1-1,8)	1,6±0,56 1,38 (1,21-2,1)	<b>&lt;0,001</b>
средняя	1,54±0,43 1,51 (1,31-1,67)	1,6±0,35 1,6 (1,25-1,86)	1,61±0,38 1,53 (1,35-1,9)	1,61±0,49 1,54 (1,2-2)	0,447

Через 3 месяца после операции наблюдали увеличение толщины мягких тканей с вестибулярной поверхности во всех исследуемых точках у пациентов всех групп. Медиана прироста по всем контрольным точкам составила 1,08 (0,99-1,18) мм у пациентов 1 группы; 1,32 (1,17-1,77) мм у пациентов 2 группы; 1,22 (0,76-1,73) мм у пациентов 3 группы и 0,93 (0,77-1,16) мм у пациентов 4 группы. При сравнении групп попарно не было установлено статистически значимой разницы в приросте толщины мягких тканей у пациентов после пересадки ССТ с области твёрдого нёба (1 группа) и имплантации объемно-стабильного коллагенового матрикса (3 группа) ( $p=0,403$ ), а также при пересадке ССТ с области твёрдого нёба (1 группа) и имплантации двухслойного КМ (4 группа) ( $p=0,321$ ). При этом разница в приросте мягких тканей между пациентами 3 и 4 групп была статистически значима ( $p=0,041$ ) (Таблица 21; Рисунок 65) [68, 122].

Таблица 21 – Показатели прироста мягких тканей с вестибулярной поверхности через 3 месяца после операции по группам исследования (мм)

Точки измерения	Группы				p
	1 группа (ССТ с нёба)	2 группа (ССТ с бугра)	3 группа (объемно-стабильный КМ)	4 группа (двухслойный КМ)	
	M±SD Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )				
1 точка	1,1±0,21 1,04 (0,98-1,22)	1,53±0,54 1,36 (1,09-1,77)	1,26±0,65 1,21 (0,72-1,8)	1,0±0,49 0,91 (0,62-1,22)	<b>&lt;0,001</b>
2 точка	1,07±0,17 1,11 (0,92-1,2)	1,61±0,52 1,45 (1,23-1,88)	1,35±0,69 1,25 (0,76-1,84)	1,06±0,31 0,95 (0,78-1,18)	<b>&lt;0,001</b>
3 точка	1,09±0,2 1,07 (0,93-1,2)	1,42±0,54 1,34 (1,06-1,55)	1,32±0,77 1,18 (0,7-1,73)	0,96±0,41 0,92 (0,68-1,23)	<b>&lt;0,001</b>
средняя	1,08±0,15 1,08 (0,99-1,18)	1,52±0,48 1,32 (1,17-1,77)	1,31±0,68 1,22 (0,76-1,73)	0,99±0,32 0,93 (0,77-1,16)	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,403</b> <b>p<sub>1-4</sub>=0,321</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,003</b> <b>p<sub>2-4</sub>=0,001</b> <b>p<sub>3-4</sub>=0,041</b>

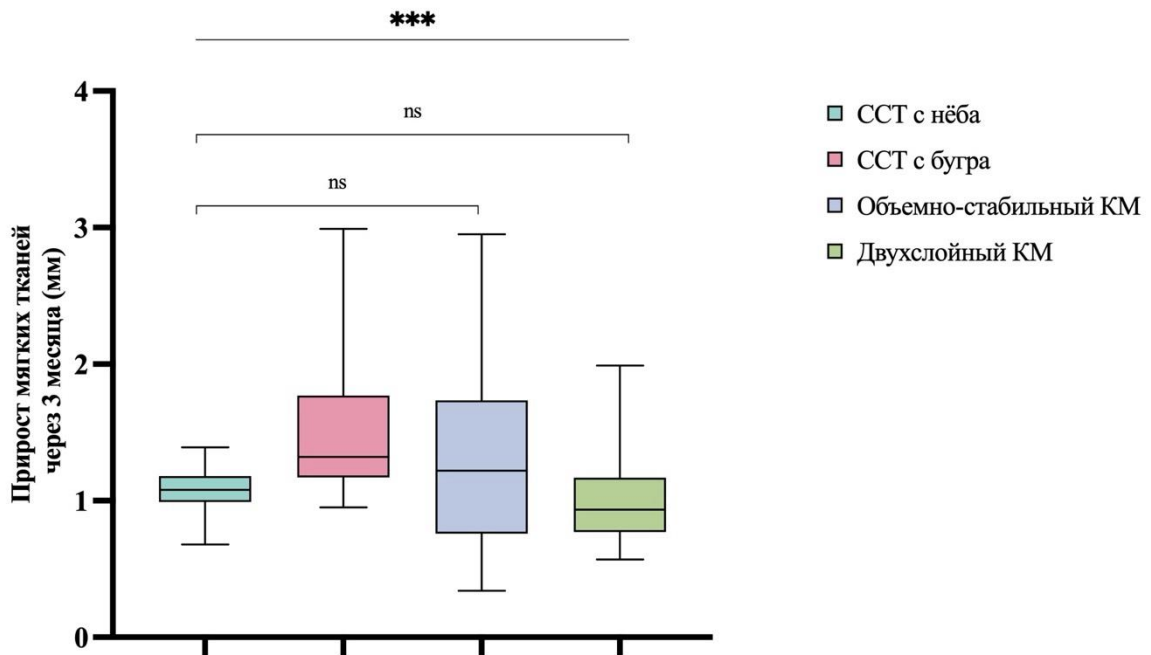


Рисунок 65 – Показатели прироста мягких тканей с вестибулярной поверхности через 3 месяца после операции по группам исследования (мм); \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001; ns – не является статистически значимым

Через 6 месяцев после операции прирост вестибулярной толщины мягких тканей, в сравнении с начальным уровнем, составил 1,07 (0,95-1,16) мм у пациентов 1 группы; 1,36 (1,22-1,94) мм у пациентов 2 группы; 0,88 (0,75-1,02) мм у пациентов 3 группы и 0,87 (0,74-1,04) мм у пациентов 4 группы. При попарном сравнении разница в приросте толщины мягких тканей между пациентами 3 и 4 групп не была статистически значимой ( $p=0,689$ ) (Таблица 22, Рисунок 6б).

Таблица 22 – Показатели прироста мягких тканей с вестибулярной поверхности через 6 месяцев после операции по группам исследования (мм)

Точки измерения	Группы				P
	1 группа (ССТ с нёба)	2 группа (ССТ с бугра)	3 группа (объемно-стабильный КМ)	4 группа (двухслойный КМ)	
	M±SD Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )				
1 точка	1,14±0,17 1,13 (0,96-1,17)	1,71±0,54 1,53 (1,27-2,06)	0,89±0,19 0,93 (0,74-1,04)	0,88±0,32 0,89 (0,65-1,1)	<b>&lt;0,001</b>
2 точка	1,16±0,2 1,17 (0,92-1,24)	1,62±0,44 1,37 (1,27-2,06)	0,91±0,19 0,9 (0,74-1,04)	0,93±0,22 0,9 (0,65-1,1)	<b>&lt;0,001</b>
3 точка	1,18±0,2 1,18 (0,95-1,2)	1,46±0,53 1,24 (1,06-2,08)	0,85±0,23 0,82 (0,73-1,01)	0,88±0,29 0,9 (0,67-1,11)	<b>&lt;0,001</b>
средняя	1,16±0,14 1,17 (0,95-1,16)	1,6±0,47 1,36 (1,22-1,94)	0,88±0,15 0,88 (0,75-1,02)	0,89±0,2 0,87 (0,74-1,04)	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,033</b> <b>p<sub>1-4</sub>=0,013</b> <b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3-4</sub>=0,689</b>

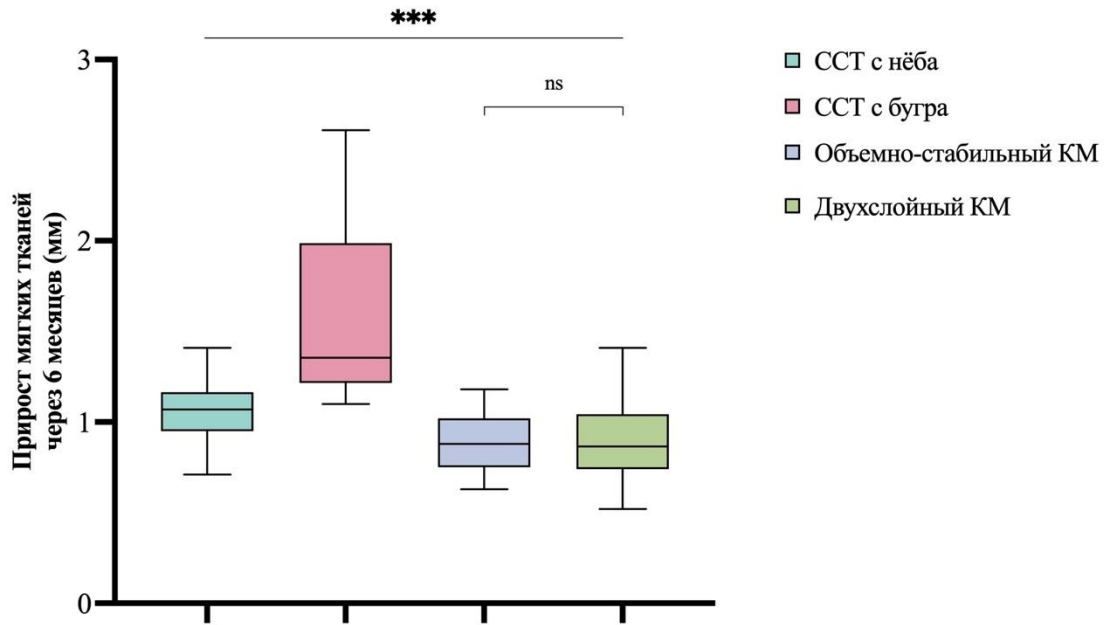


Рисунок 66 – Показатели прироста мягких тканей с вестибулярной поверхности через 6 месяцев после операции по группам исследования (мм); \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; ns – не является статистически значимым

При анализе данных нами было отмечено, что наибольший прирост толщины мягких тканей был характерен в основном для дистальных областей челюстей и наименьший – для фронтальных. Для установления связи был проведен корреляционный анализ по двум признакам: *групповая принадлежность зуба*, в области которого устанавливался дентальный имплантат с проведением пластики мягких тканей и *величина прироста слизистой оболочки через 6 месяцев* после проведения операции. Для увеличения достоверности результатов оценку проводили в объединённых группах: «ССТ группа», в которую вошли пациенты 1 и 2 групп и «КМ группа», в которую вошли пациенты 3 и 4 групп.

В ходе анализа с применением коэффициента корреляции Спирмена была установлена статистически значимая корреляционная связь между изучаемыми признаками ( $r_{xy} 0,732$ ;  $p < 0,001$ ) в «ССТ группе». Выявленная связь имела высокую частоту по шкале Чеддока. В «КМ группе» также была выявлена статистически значимая корреляционная связь ( $r_{xy} 0,720$ ;  $p < 0,001$ ) с высокой частотой по шкале Чеддока.

Через 3 месяца после операции общая толщина мягких тканей составила 2,61 (2,42-2,77) мм у пациентов 1 группы; 2,97 (2,74-3,48) мм у пациентов 2 группы; 2,94 (2,14-3,41) мм у пациентов 3 группы и 2,38 (2,14-2,69) мм у пациентов 4 группы. Толщина мягких тканей после пересадки ССТ с нёба (1 группа) была сопоставима с аналогичной после имплантации объемно-стабильного КМ (3 группа) ( $p=0,122$ ) и двухслойного КМ (4 группа) ( $p=0,786$ ). Толщина мягких тканей после пересадки ССТ с бугра верхней челюсти (2 группа) статистически значимо превышала аналогичную после пересадки ССТ с нёба (1 группа) ( $p<0,001$ ) и применении двухслойного КМ (4 группа) ( $p<0,001$ ). В то же время разница в общей толщине мягких тканей между 2 и 3 группами не была статистически значимой ( $p=0,072$ ).

Через 6 месяцев после операции общая толщина мягких тканей составила 2,72 (2,63-2,83) мм у пациентов 1 группы; 3,21 (2,83-3,78) мм у пациентов 2 группы; 2,48 (2,29-2,64) мм у пациентов 3 группы и 2,38 (2,14-2,69) мм у пациентов 4 группы. При попарном сравнении результатов во всех группах было выявлено, что толщина мягких тканей после пересадки ССТ с бугра верхней челюсти статистически значимо превышала аналогичную после применения всех остальных методов пластики мягких тканей. При этом толщина мягких тканей, полученная после применения объемно-стабильного КМ (3 группа) и двухслойного КМ (4 группа) была сопоставимой и не имела статистически значимых различий ( $p=0,618$ ).

При оценке динамики толщины мягких тканей после проведения операции статистически значимые изменения у пациентов 1, 2 и 4 групп в период наблюдения от 3 до 6 месяцев не выявлены ( $p=0,297$ ;  $p=0,590$ ;  $p=0,190$ ). В группе пациентов, которым проводили имплантацию объемно-стабильного КМ (3 группа) статистически значимые изменения наблюдали на всех отрезках наблюдения: уменьшение толщины мягких тканей было существенным как в первой половине срока наблюдения ( $p=0,001$ ), так и во второй половине ( $p=0,001$ ) (Таблица 23, Рисунок 67-70).

Таблица 23 – Показатели вестибулярной толщины мягких тканей до операции, через 3 и 6 месяцев после операции по группам исследования (мм)

Этапы наблюдения	Группы				P
	1 группа (ССТ с нёба)	2 группа (ССТ с бугра)	3 группа (объемно-стабильный КМ)	4 группа (двухслойный КМ)	
	M±SD Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )				
до операции	1,54±0,43 1,51 (1,31-1,67)	1,6±0,35 1,6 (1,25-1,86)	1,61±0,38 1,53 (1,35-1,9)	1,61±0,49 1,54 (1,2-2)	0,447
через 3 месяца	2,62±0,43 2,61 (2,42-2,77)	3,11±0,56 2,97 (2,74-3,48)	2,92±0,83 2,94 (2,14-3,41)	2,6±0,58 2,51 (2,15-2,96)	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> p <sub>1-3</sub> =0,122 p <sub>1-4</sub> =0,786 p <sub>2-3</sub> =0,072 <b>p<sub>2-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3-4</sub>=0,013</b>
через 6 месяцев	2,78±0,41 2,72 (2,63-2,83)	3,25±0,56 3,21 (2,83-3,78)	2,48±0,37 2,48 (2,29-2,64)	2,43±0,48 2,38 (2,14-2,69)	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,045</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,030</b> <b>p<sub>1-4</sub>=0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,001</b> <b>p<sub>2-4</sub>=0,001</b> p <sub>3-4</sub> =0,618
P	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>0-3</sub>=0,001</b> p <sub>3-6</sub> =0,297 <b>p<sub>0-6</sub>=0,001</b>	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>0-3</sub>=0,001</b> p <sub>3-6</sub> =0,590 <b>p<sub>0-6</sub>=0,001</b>	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>0-3</sub>=0,001</b> <b>p<sub>3-6</sub>=0,001</b> <b>p<sub>0-6</sub>=0,001</b>	<b>=0,001</b> <b>p<sub>0-3</sub>=0,001</b> p <sub>3-6</sub> =0,190 <b>p<sub>0-6</sub>=0,001</b>	

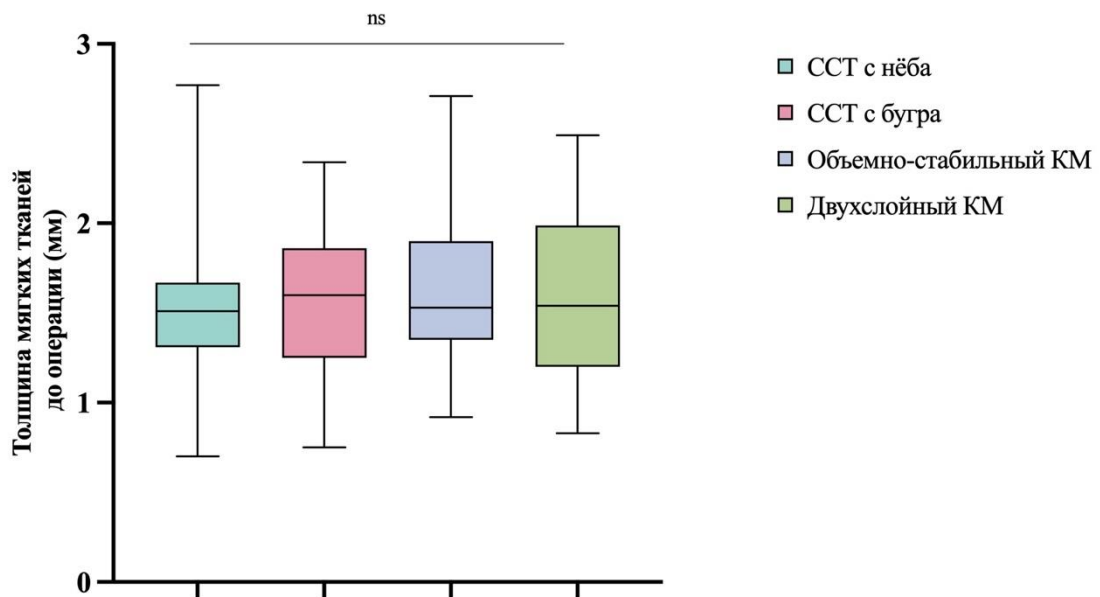


Рисунок 67 – Вестибулярная толщина мягких тканей до операции по группам исследования (мм); ns – не является статистически значимым

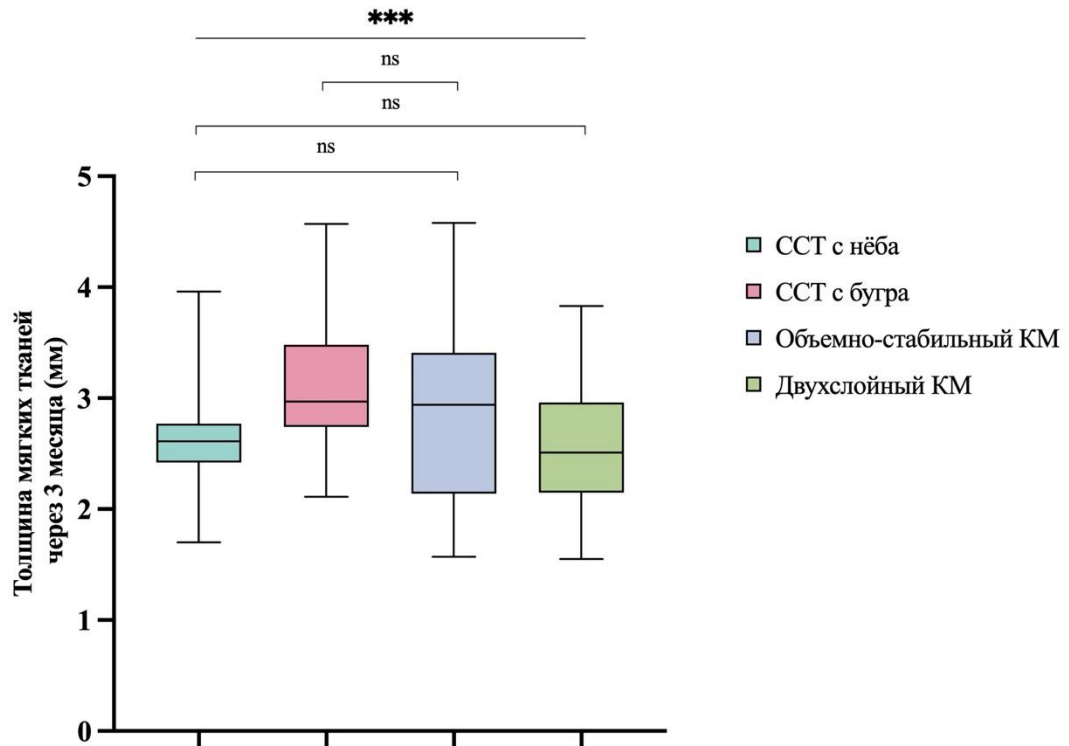


Рисунок 68 – Вестибулярная толщина мягких тканей через 3 месяца после операции (мм); \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; ns – не является статистически значимым

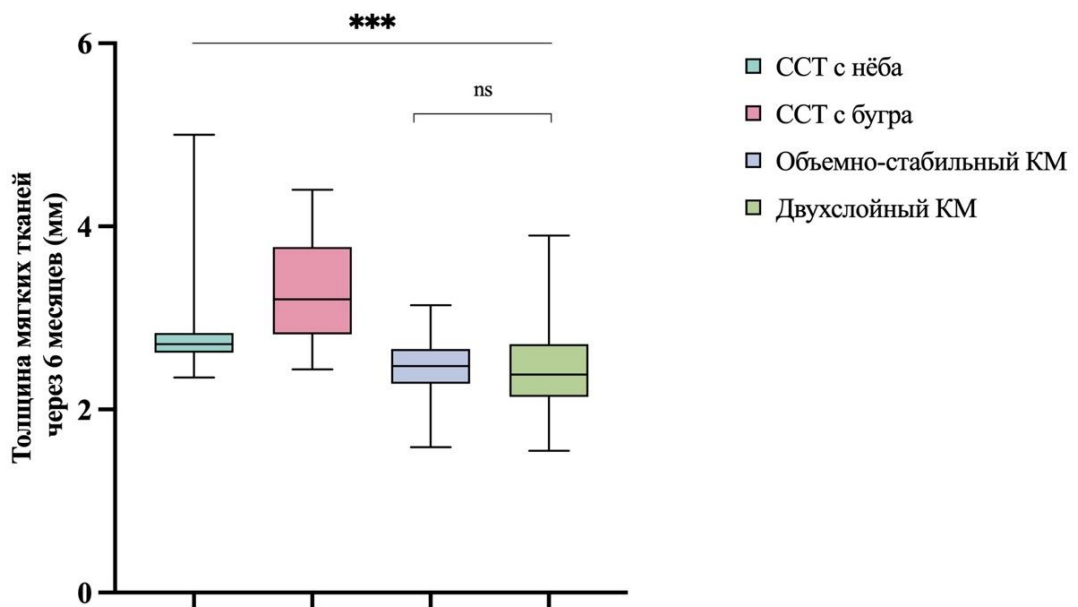


Рисунок 69 – Вестибулярная толщина мягких тканей через 6 месяцев после операции (мм); \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; ns – не является статистически значимым



Таблица 24 – Распределение пациентов в зависимости от итоговой толщины мягких тканей в динамике (n, %)

Этапы наблюдения	Группы				
	Всего	1 группа (ССТ с нёба) n = 75	2 группа (ССТ с бугра) n = 81	3 группа (объемно- стабильный КМ) n = 62	4 группа (двухслойный КМ) n = 64
<b>через 3 месяца</b>	n (%)				
<2 мм	18 (6,4%)	5 (6,7%)	0	6 (9,8%)	7 (10,0%)
≥2 мм	238 (84,4%)	70 (93,3%)	81(100%)	45 (72,6%)	42 (65,6%)
≥3 мм	88 (31,2%)	4 (5,3%)	50 (61,7%)	28 (45,16%)	6 (9,3%)
<b>через 6 месяцев</b>	n (%)				
<2 мм	7 (2,48%)	0	0	2 (3,3%)	5 (7,8%)
≥2 мм	275 (97,5%)	75 (100%)	81 (100%)	60 (96,8%)	59 (92,2%)
≥3 мм	73 (25,9%)	5 (6,67%)	61 (75,3%)	3 (4,84%)	4 (6,25%)

### 3.4.3. Результаты оценки выраженности послеоперационной боли

На 1, 3 и 5 сутки после проведения операции наиболее интенсивную боль испытывали пациенты, которым проводили забор и пересадку свободных соединительнотканых трансплантатов. Несмотря на то, что средний показатель выраженности послеоперационной боли у пациентов 1 группы был выше, чем у пациентов 2 группы, непараметрические методы анализа данных продемонстрировали отсутствие статистически значимых различий между группами на 1 ( $p=0,373$ ), 3 ( $p=0,593$ ) и 5 ( $p=0,795$ ) сутки после операции. При этом важно продемонстрировать распределение внутри групп доли пациентов с разной выраженностью послеоперационной боли. Так, на 1 сутки после операции 16%, 8% и 60% пациентов 1 группы [68, 122] а и 3,7%, 11,1% и 81,5% пациентов 2 группы испытывали очень сильную, сильную и умеренную боль соответственно. При этом большинство пациентов 3 и 4 групп испытывали умеренную, слабую боль или ее отсутствие.

На 3 сутки определялась тенденция к снижению послеоперационной боли во всех исследуемых группах. Тем не менее, у 56% пациентов 1 группы и у 59,3%

пациентов 2 группы сохранялась боль в диапазоне от умеренной до очень сильной. При этом аналогичная доля пациентов в 3 и 4 группах составила 25,8% и 25,0% соответственно.

На 5 сутки после операции отсутствие боли было характерно для 44% пациентов 1 группы; 44,4% пациентов 2 группы; 71,0% пациентов 3 группы и 65,6% пациентов 4 группы.

На 7 сутки после операции большинство пациентов всех групп не отмечали признаков боли. При сравнении связанных совокупностей (анализ «до-после») было выявлено статистически значимое снижение выраженности послеоперационной боли на всех этапах наблюдения у пациентов всех групп ( $p < 0,001$ ) (Таблица 25, Рисунок 71-72).

Таблица 25 – Выраженность послеоперационной боли у пациентов по группам исследования в динамике (балл.)

Этапы наблюдения	Группы				P
	1 группа (ССТ с нёба)	2 группа (ССТ с бугра)	3 группа (объемно-стабильный КМ)	4 группа (двухслойный КМ)	
	M±SD Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )				
1 сутки	3,2±1,95 3 (2-3)	2,9±1,1 3 (2-3)	1,8±1,2 2 (1-2)	1,5±0,9 2 (1-2)	<b>&lt;0,001</b> p <sub>1-2</sub> =0,373 p <sub>1-3</sub> <b>&lt;0,001</b> p <sub>1-4</sub> <b>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> <b>&lt;0,001</b> p <sub>2-4</sub> <b>&lt;0,001</b> p <sub>3-4</sub> =0,423
3 сутки	2,1±1,7 2 (1-2)	1,7±1,2 2 (1-2)	1,2±0,9 1 (1-2)	1±0,7 1 (1-1,5)	<b>&lt;0,001</b> p <sub>1-2</sub> =0,593 p <sub>1-3</sub> <b>&lt;0,001</b> p <sub>1-4</sub> <b>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> = <b>0,005</b> p <sub>2-4</sub> = <b>0,001</b> p <sub>3-4</sub> =0,636
5 сутки	1±1,2 1 (0-1)	0,7±0,8 1 (0-1)	0,4±0,8 0 (0-1)	0,3±0,5 0 (0-1)	<b>&lt;0,001</b> p <sub>1-2</sub> =0,795 p <sub>1-3</sub> = <b>0,003</b> p <sub>1-4</sub> = <b>0,010</b> p <sub>2-3</sub> = <b>0,006</b> p <sub>2-4</sub> = <b>0,020</b> p <sub>3-4</sub> =0,727

## Продолжение Таблицы 25

7 сутки	0,2±0,6 0 (0-0)	0,04±0,2 0 (0-0)	0,1±0,4 0 (0-0)	0,06±0,2 0 (0-0)	<b>0,026</b> p <sub>1-2</sub> = <b>0,025</b> p <sub>1-3</sub> =0,241 p <sub>1-4</sub> =0,181 p <sub>2-3</sub> =0,526 p <sub>2-4</sub> =0,590 p <sub>3-4</sub> =0,925
1 месяц	0	0	0	0	1
<b>p</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	

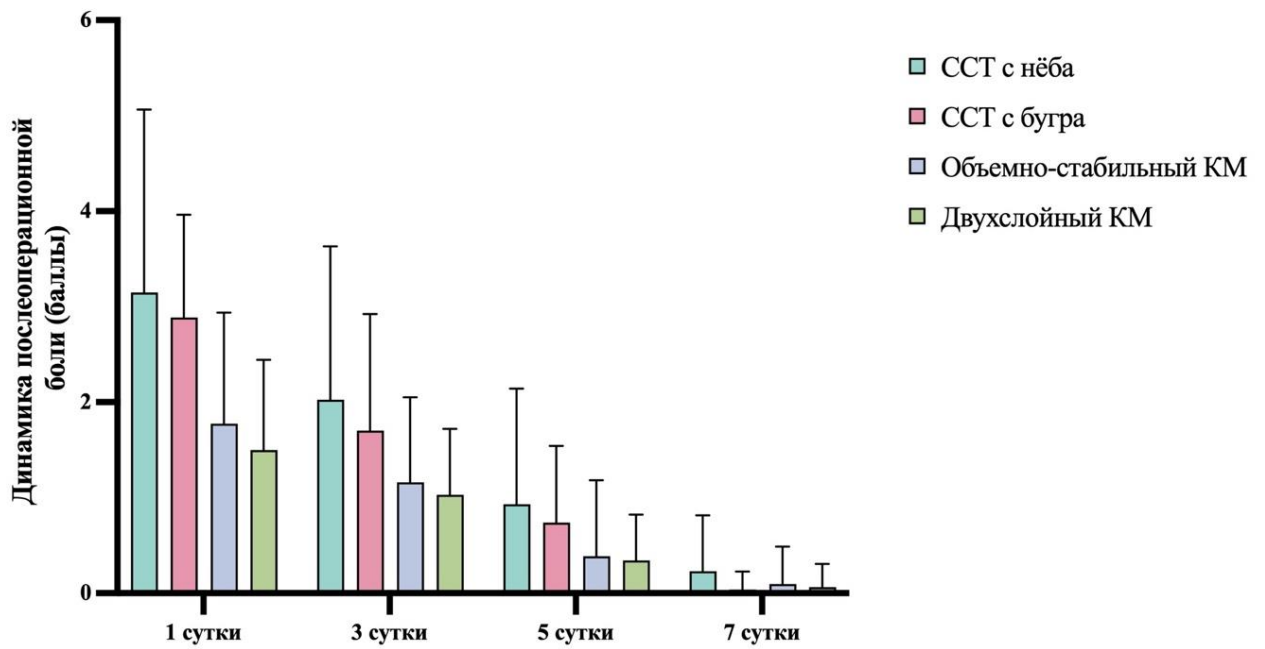


Рисунок 71 – Динамика выраженности послеоперационной боли по группам исследования (баллы)

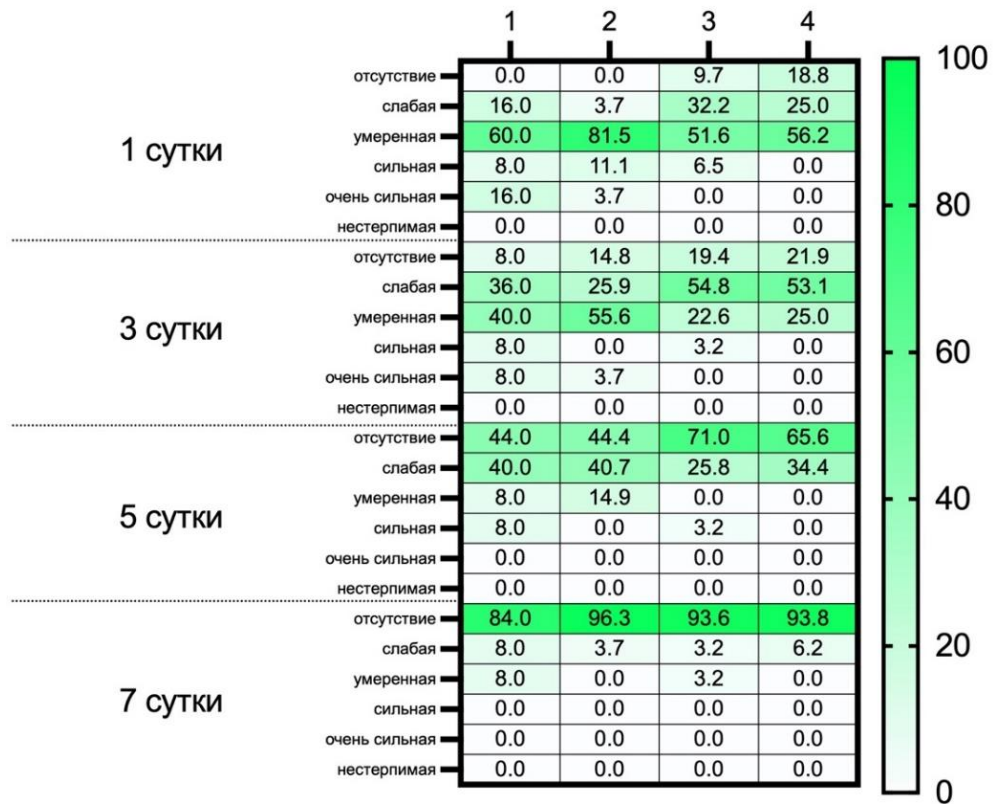


Рисунок 72 – Динамика выраженности послеоперационной боли по группам исследования (% от общего количества в группе)

#### 3.4.4. Результаты оценки количества принимаемых обезболивающих препаратов

Наибольшее количество обезболивающего препарата (1 упаковка/100мг Нимесулида) принимали пациенты 1 и 2 групп, которым проводили забор и пересадку свободных соединительнотканых трансплантатов. Так, в 1 сутки после операции пациенты 1 группы принимали в среднем  $2,4 \pm 0,6$  упаковки препарата, в то время как пациенты 2 группы –  $2,2 \pm 0,9$ . При дальнейшем наблюдении определялась тенденция к уменьшению количества принимаемого препарата, которое составило  $1,7 \pm 0,8$  и  $1,5 \pm 1,1$  на 3 сутки;  $0,9 \pm 0,7$  и  $0,8 \pm 0,9$  на 5 сутки после операции у пациентов 1 и 2 групп соответственно. Разница между данными группами на 1, 3 и 5 сутки не была статистически значимой ( $p=0,266$ ;  $p=0,961$ ;  $p=0,725$ ).

Пациенты, которым проводили имплантацию коллагеновых матриц, принимали меньшее количество обезболивающего препарата. Так, число упаковок Нимесулида, принимаемого пациентами 3 и 4 групп составило соответственно  $1,3 \pm 0,7$  и  $1,1 \pm 0,7$  на 1 сутки после операции;  $0,6 \pm 0,7$  и  $0,6 \pm 0,0$  на 3 сутки после операции. К 5 суткам практически все пациенты 3 и 4 групп не принимали обезболивающего препарата. Разница между группами на 1, 3 и 5 сутки не была статистически значимой ( $p=0,286$ ;  $p=0,940$ ;  $p=0,656$ ).

При сравнении связанных совокупностей (анализ «до-после») было выявлено статистически значимое уменьшение количества принимаемых обезболивающих препаратов на всех этапах наблюдения у пациентов 1 и 2 группы ( $p < 0,001$ ). У пациентов, которым в качестве материала для проведения пластики мягких тканей использовали коллагеновые матрицы (3 и 4 группа) количество принимаемых НПВС статистически значимо снижалось только в первые 5 суток после операции. Далее, большинство пациентов не принимали обезболивающего препарата (Таблица 26, Рисунок 73).

Таблица 26 – Количество принимаемых обезболивающих препаратов у пациентов по группам исследования в динамике (уп.)

Период наблюдения	Группы				P
	1 группа (ССТ с нёба)	2 группа (ССТ с бугра)	3 группа (объемно-стабильный КМ)	4 группа (двухслойный КМ)	
	M±SD Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )				
1 сутки	$2,4 \pm 0,6$ 2 (2-3)	$2,2 \pm 0,9$ 2 (2-3)	$1,3 \pm 0,7$ 1 (1-2)	$1,1 \pm 0,7$ 1 (1-2)	<b>&lt;0,001</b> $p_{1-2}=0,266$ <b><math>p_{1-3}&lt;0,001</math></b> <b><math>p_{1-4}&lt;0,001</math></b> <b><math>p_{2-3}&lt;0,001</math></b> <b><math>p_{2-4}&lt;0,001</math></b> $p_{3-4}=0,286$
3 сутки	$1,7 \pm 0,8$ 2 (1-2)	$1,5 \pm 1,1$ 2 (0-2)	$0,6 \pm 0,7$ 0 (0-1)	$0,6 \pm 0,0$ 0 (0-1)	<b>&lt;0,001</b> $p_{1-2}=0,961$ <b><math>p_{1-3}&lt;0,001</math></b> <b><math>p_{1-4}&lt;0,001</math></b> <b><math>p_{2-3}&lt;0,001</math></b> <b><math>p_{2-4}&lt;0,001</math></b> $p_{3-4}=0,940$

## Продолжение Таблицы 26

5 сутки	0,9±0,7 1 (0-1)	0,8±0,9 1 (0-2)	0,1±0,3 0 (0-0)	0,0±0,0 0 (0-0)	<b>&lt;0,001</b> p <sub>1-2</sub> =0,725 <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-4</sub>&lt;0,001</b> p <sub>3-4</sub> =0,656
7 сутки	0,2±0,4 0 (0-0)	0,0±0,2 0 (0-0)	0,0±0,2 0 (0-0)	0,0±0,0 0 (0-0)	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,001</b> <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b> p <sub>2-3</sub> =0,912 p <sub>2-4</sub> =0,389 p <sub>3-4</sub> =0,481
<b>p</b>	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,010</b> <b>p<sub>3-5</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>5-7</sub>=0,001</b>	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3-5</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>5-7</sub>=0,021</b>	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3-5</sub>=0,008</b> p <sub>5-7</sub> =0,835	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,001</b> <b>p<sub>3-5</sub>=0,002</b> p <sub>5-7</sub> =0,999	

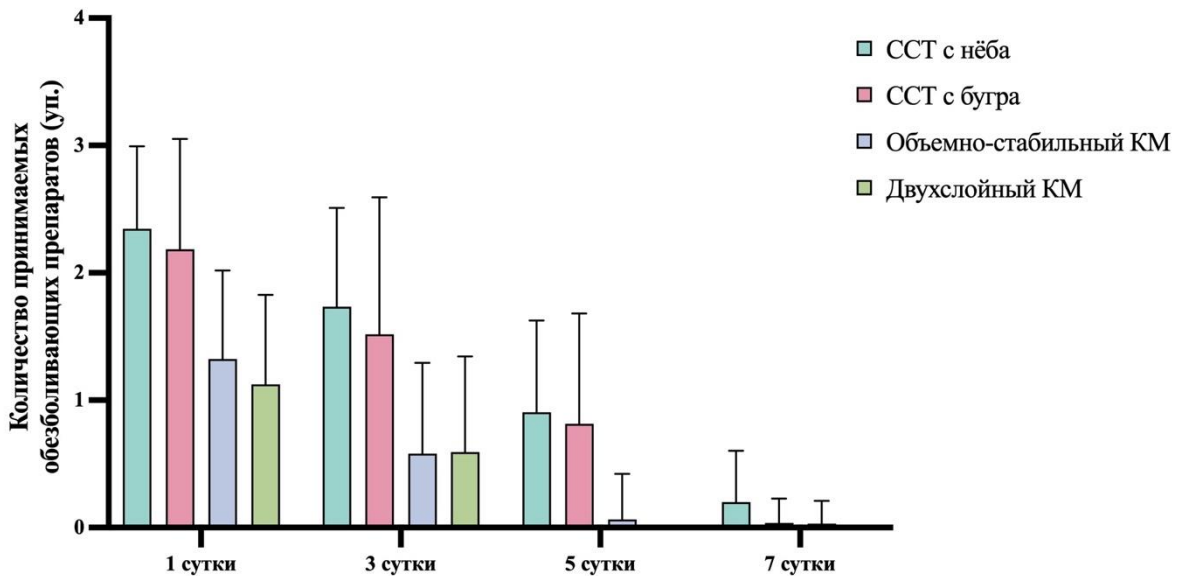


Рисунок 73 – Динамика количества принимаемых обезболивающих препаратов по группам исследования (упаковок)

### 3.4.5. Результат оценки выраженности коллатерального отека в послеоперационной области

На 1 сутки после проведения операции наиболее выраженный коллатеральный отек мягких тканей был характерен для пациентов, которым проводили имплантацию коллагеновых матриц [68, 122]. Так, у 88,7%

пациентов 3 группы и 76,6% пациентов 4 группы наблюдали умеренный отёк мягких тканей, в том время как у 80% пациентов 1 группы и 77,8% пациентов 2 группы наблюдали лишь небольшой отек мягких тканей. При дальнейшем наблюдении отмечали статистически значимое снижение показателя коллатерального отёка во всех изучаемых группах. На 5 сутки 92% пациентов 1 группы и 87,7% пациентов 2 группы демонстрировали полное отсутствие отёка, в том время как у 37,1% пациентов 3 группы и 37,5% пациентов 4 группы сохранялся небольшой отёк мягких тканей (Таблица 27, Рисунок 74-75).

Таблица 27 – Оценка динамики выраженности коллатерального отёка мягких тканей у пациентов по группам исследования (балл.)

Период наблюдения	Группы				P
	1 группа (ССТ с нёба)	2 группа (ССТ с бугра)	3 группа (объемно-стабильный КМ)	4 группа (двухслойный КМ)	
	M±SD Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )				
1 сутки	1,0±0,4 1 (1-1)	0,9±0,5 1 (1-2)	1,9±0,4 2 (2-2)	1,8±0,4 2 (2-2)	<b>&lt;0,001</b> p <sub>1-2</sub> =0,320 <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-4</sub>&lt;0,001</b> p <sub>3-4</sub> =0,305
3 сутки	0,6±0,6 1 (0-1)	0,5±0,6 0 (0-1)	1,3±0,5 1 (1-2)	1,3±0,5 1 (1-2)	<b>&lt;0,001</b> p <sub>1-2</sub> =0,303 <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-4</sub>&lt;0,001</b> p <sub>3-4</sub> =0,572
5 сутки	0,1±0,3 0 (0-0)	0,1±0,3 0 (0-0)	0,4±0,5 0 (0-1)	0,4±0,5 0 (0-1)	<b>&lt;0,001</b> p <sub>1-2</sub> =0,520 <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,001</b> <b>p<sub>2-4</sub>=0,002</b> p <sub>3-4</sub> =0,834
7 сутки	0,0±0,0 0 (0-0)	0,0±0,0 0 (0-0)	0,1±0,3 0 (0-0)	0,1±0,2 0 (0-0)	<b>0,026</b> p <sub>1-2</sub> =0,999 p <sub>1-3</sub> =0,095 p <sub>1-4</sub> =0,463 p <sub>2-3</sub> =0,085 p <sub>2-4</sub> =0,433 p <sub>3-4</sub> =0,525
<b>P</b>	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,002</b> <b>p<sub>3-5</sub>&lt;0,001</b> p <sub>5-7</sub> =0,704	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,001</b> <b>p<sub>3-5</sub>=0,001</b> p <sub>5-7</sub> =0,346	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,002</b> <b>p<sub>3-5</sub>&lt;0,001</b> p <sub>5-7</sub> =0,457	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,037</b> <b>p<sub>3-5</sub>&lt;0,001</b> p <sub>5-7</sub> =0,450	

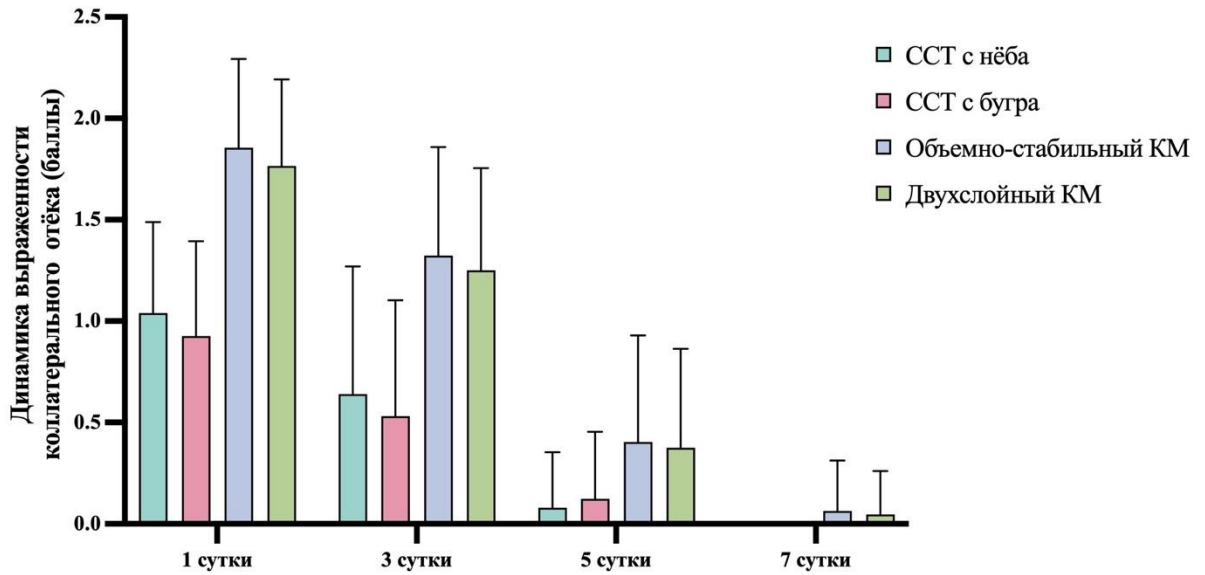


Рисунок 74 – Динамики выраженности коллатерального отека мягких тканей по группам исследования (баллы)

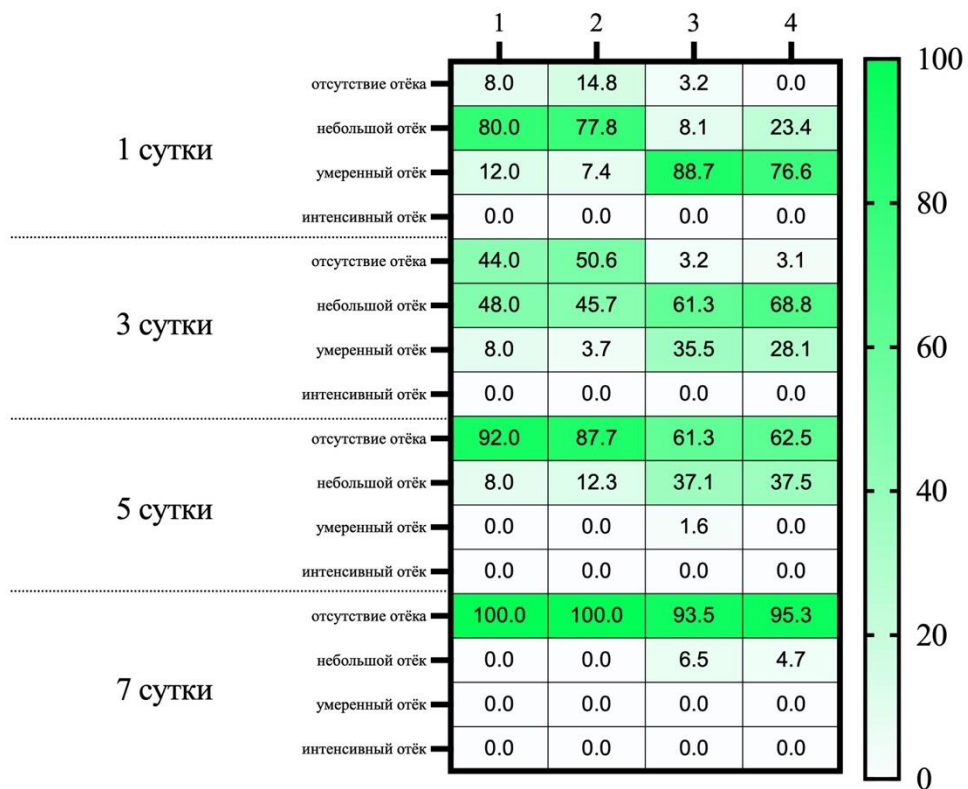


Рисунок 75 – Динамика коллатерального отека мягких тканей по группам исследования (% от общего количества в группе)

### 3.4.6. Результат оценки качества жизни пациентов

Перед проведением операции оценка качества жизни пациентов была сопоставима по большинству изучаемых доменов.

На 7 сутки после операции наибольшее количество баллов было характерно для пациентов 1 группы ( $19,6 \pm 7,2$ ), которым проводили забор ССТ с области твердого нёба. Значительное снижение качества жизни для пациентов данной группы было характерно по таким доменам как «функциональные ограничения», «боль», «психологический дискомфорт», «физические ограничения» и «социальные ограничения». У пациентов 2, 3 и 4 групп также наблюдали увеличение общего количества баллов, что свидетельствует об общем снижении качества жизни пациентов после проведения операции. Общая сумма баллов составила:  $11,5 \pm 6,9$  для пациентов 2 группы;  $10,4 \pm 6,0$  для пациентов 3 группы и  $9,7 \pm 5,8$  для пациентов 4 группы без статистически значимой разницы между группами.

При оценке суммарного балла через 3 месяца после операции была выявлена статистически значимая разница на первом этапе сравнения ( $p=0,045$ ), однако при попарном сравнении групп между собой статистически значимых различий не было выявлено ни в одном сочетании групп между собой. При оценке динамики качества жизни при помощи анализа «до-после» наблюдали статистически значимое снижение показателя ( $p<0,001$ ) во всех группах по сравнению с предыдущим измерением.

Через 6 месяцев у большинства пациентов всех групп улучшилось качество жизни, о чем свидетельствует минимальный показатель по данным анкетирования (Таблица 28, Рисунок 76).

Таблица 28 – Результаты анкетирования пациентов по данным опросника ОНП-14 по группам исследования (баллы)

Характеристика	Группы				P
	1 группа (ССТ с нёба)	2 группа (ССТ с бугра)	3 группа (объемно-стабильный КМ)	4 группа (двухслойный КМ)	
	M±SD Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )				
<b>до операции</b>					
Функциональные ограничения	0,9±1,1 0 (0-1)	0,5±0,9 0 (0-1)	0,9±1,0 0 (0-2)	1,0±1,0 1 (0-2)	<b>0,006</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,005</b>
Боль	1,0±0,7 1 (1-2)	0,6±0,8 0 (1-2)	0,9±1,0 1 (0-2)	1±0,9 1 (0-2)	<b>0,002</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,006</b> <b>p<sub>2-4</sub>=0,008</b>
Психологический дискомфорт	0,9±0,9 1 (0-1,5)	1,2±1,1 1 (0-2)	1,1±1,1 1 (0-2)	0,9±0,8 1 (0-1)	0,487
Физические ограничения	1,2±0,9 1 (0-2)	1,1±1,0 1 (0-2)	1,1±1,2 1 (0-2)	0,8±1,0 0 (0-2)	0,127
Психологические ограничения	1,0±0,8 1 (0-1,5)	1,0±1,0 1 (0-2)	0,8±1,0 0 (0-2)	0,6±0,8 0 (0-1)	0,059
Социальные ограничения	0,8±1,0 0 (0-2)	0,6±0,8 0 (0-1)	0,4±0,6 0 (0-1)	0,5±0,8 0 (0-1)	0,141
Общее качество жизни	1,3±1,0 1 (0-1)	1,1±0,9 1 (0-2)	1,0±1,4 1 (0-2)	1±1,3 1 (0-1)	0,079
Сумма баллов	7,4±4,1 8 (4-11)	7,0±3,8 7 (4-10)	7,5±6,3 8 (2-11)	6,7±4,9 7 (2,5-9)	0,57
<b>7 сутки после операции</b>					
Функциональные ограничения	3,3±1,4 3 (3-4)	1,0±1,5 0 (0-2)	1,5±1,2 1 (1-2)	1,5±0,9 2 (1-2)	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-4</sub>=0,006</b>
Боль	3,4±1,0 4 (2-4)	2,8±1,4 3 (2-4)	2,4±1,1 2 (2-3)	2,1±0,9 2 (1-3)	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b>
Психологический дискомфорт	3,1±1,6 4 (2-4)	2,1±1,8 2 (0-3)	1,9±1,6 1 (1-3)	1,6±1,0 1 (1-2)	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b>
Физические ограничения	2,8±1,8 2 (2-4)	1,6±1,8 1 (0-3)	1,2±1,3 1 (0-2)	1,2±1,3 1 (0-2)	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b>
Психологические ограничения	2,7±1,3 2 (2-4)	1,9±1,3 2 (1-3)	1,4±1,0 1 (1-2)	1,2±1,0 1 (0-2)	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,003</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,041</b>

## Продолжение Таблицы 28

Социальные ограничения	2,0±1,2 2 (1-3)	0,6±0,9 0 (0-1)	0,7±0,9 0 (0-2)	0,6±1,0 0 (0-1)	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b>
Общее качество жизни	2,4±1,7 2 (1,5-3)	1,5±1,1 2 (0-2)	1,3±1,2 1 (0-2)	1,5±1,5 1 (0-2)	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,002</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b>
Сумма баллов	19,6±7,2 19 (17-23)	11,5±6,9 11 (6-17)	10,4±6,0 8,5 (6-14)	9,7±5,8 8 (5,5-14)	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,262</b> <b>p<sub>2-4</sub>=0,075</b> <b>p<sub>3-4</sub>=0,537</b>
<b>3 месяца после операции</b>					
Функциональные ограничения	0,45±0,7 0 (0-1)	1,0±1,5 0 (0-0)	0±0 0 (0-0)	0,2±0,5 0 (0-0)	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,004</b>
Боль	0,3±0,5 0 (0-1)	0,7±0,8 1 (0-1)	0,4±0,6 0 (0-1)	0,3±0,6 0 (0-0)	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,003</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,003</b> <b>p<sub>2-4</sub>=0,001</b>
Психологический дискомфорт	0,6±0,9 0 (0-1)	0,4±0,7 0 (0-1)	0,6±1,0 0 (0-1)	1,7±1,3 0 (0-1)	0,906
Физические ограничения	0,3±0,6 0 (0-1)	0,4±1,7 0 (0-1)	0,2±0,7 0 (0-0)	0,1±0,5 0 (0-0)	<b>0,005</b> <b>p<sub>1-4</sub>=0,045</b> <b>p<sub>2-4</sub>=0,034</b>
Психологические ограничения	0,4±0,6 0 (0-1)	0,4±0,8 0 (0-1)	0,3±0,5 0 (0-0)	0,3±0,6 0 (0-0)	0,588
Социальные ограничения	0,3±0,6 0 (0-0)	0,1±0,2 0 (0-0)	0,1±0,2 0 (0-0)	0,1±0,3 0 (0-0)	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b>
Общее качество жизни	0,5±0,7 0 (0-1)	0,4±0,6 0 (0-1)	0,1±0,4 0 (0-0)	0,2±0,5 0 (0-0)	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,003</b> <b>p<sub>1-4</sub>=0,018</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,011</b>
Сумма баллов	2,9±3,2 2 (0-5)	2,3±2,3 2 (0-4)	1,8±2,4 0 (0-3)	1,8±2,9 0 (0-3)	<b>0,045</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,746</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,417</b> <b>p<sub>1-4</sub>=0,105</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,742</b> <b>p<sub>2-4</sub>=0,211</b> <b>p<sub>3-4</sub>=0,604</b>
<b>6 месяцев после операции</b>					
Функциональные ограничения	0,1±0,3 0 (0-0)	0±0,1 0 (0-0)	0,1±0,3 0 (0-0)	0±0,3 0 (0-0)	<b>0,041</b>
Боль	0,3±0,5 0 (0-0)	0,1±0,3 0 (0-0)	0±0 0 (0-0)	0±0,2 0 (0-0)	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,035</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-4</sub>=0,001</b>

## Продолжение Таблицы 28

Психологический дискомфорт	0,2±0,4 0 (0-0)	0±0,1 0 (0-0)	0±0 0 (0-0)	0±0 0 (0-0)	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b>
Физические ограничения	0±0,2 0 (0-0)	0±0,2 0 (0-0)	0±0 0 (0-0)	0±0,2 0 (0-0)	0,360
Психологические ограничения	0±0,2 0 (0-0)	0±0 0 (0-0)	0±0 0 (0-0)	0±0 0 (0-0)	0,136
Социальные ограничения	0±0,1 0 (0-0)	0±0 0 (0-0)	0±0 0 (0-0)	0±0 0 (0-0)	0,430
Общее качество жизни	0±0,1 0 (0-0)	0±0 0 (0-0)	0±0 0 (0-0)	0±0 0 (0-0)	0,245
Сумма баллов	0,6±1 0 (0-1)	0,1±0,4 0 (0-0)	0,1±0,3 0 (0-0)	0,2±0,6 0 (0-0)	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,001</b> <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,766</b> <b>p<sub>2-4</sub>=0,538</b> <b>p<sub>3-4</sub>=0,764</b>
<b>p</b>	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>0-7</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>7-90</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>90-180</sub>=0,036</b>	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>0-7</sub>=0,023</b> <b>p<sub>7-90</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>90-180</sub>=0,001</b>	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>0-7</sub>=0,032</b> <b>p<sub>7-90</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>90-180</sub>=0,309</b>	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>0-7</sub>=0,039</b> <b>p<sub>7-90</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>90-180</sub>=0,756</b>	

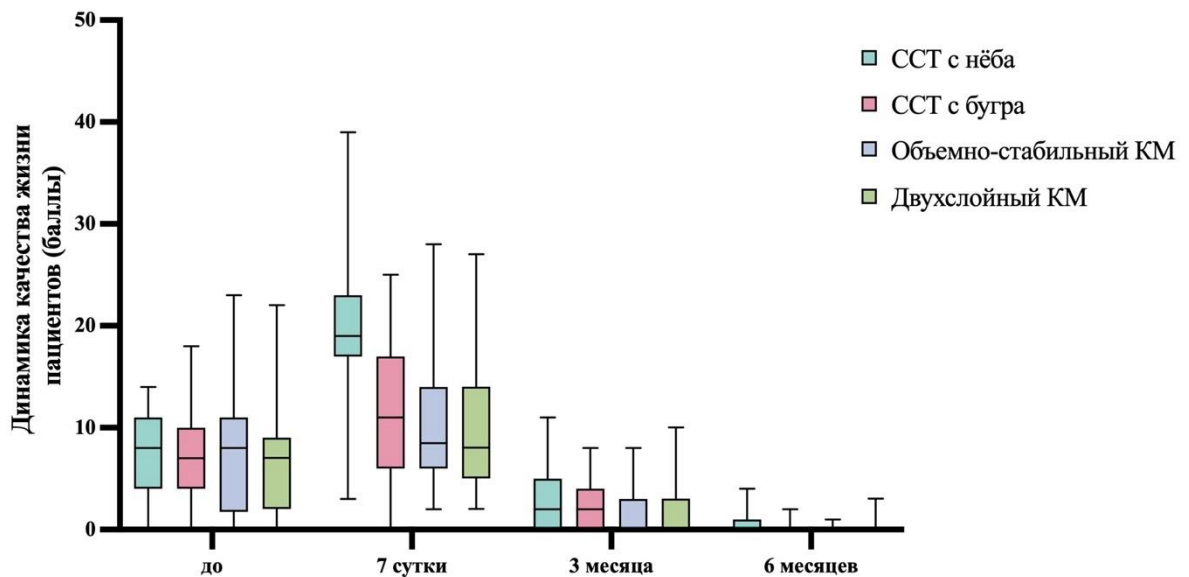


Рисунок 76 – Динамика качества жизни пациентов по данным опросника ОНПР-14 по группам исследования (баллы)

### 3.4.7. Результаты оценки продолжительности оперативного вмешательства

Наиболее продолжительное оперативное вмешательство наблюдали при лечении пациентов 1 группы. Так, медиана продолжительности операции с использованием свободного соединительнотканного трансплантата с твердого неба составила 39 (30–42) минут. При этом разница, наблюдаемая в 1 группе при сравнении с каждой из остальных групп попарно, была статистически значимой. В то же время при сравнении 2, 3 и 4 групп между собой статистически значимой разницы в продолжительности операции выявлено не было (Таблица 29, Рисунок 77).

Таблица 29 – Продолжительность операции по группам исследования (мин.)

	Группы				p
	1 группа (ССТ с нёба)	2 группа (ССТ с бугра)	3 группа (объемно- стабильный КМ)	4 группа (двухслойный КМ)	
	M±SD Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )				
<b>Продолжительность операции (мин.)</b>	35,84±7,86 39 (30-42)	31,26±8,3 28 (23-38)	31,06±7,87 30 (25-39)	32,03±7,75 31 (27-39)	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,003</b> <b>p<sub>1-4</sub>=0,017</b> p <sub>2-3</sub> =0,743 p <sub>2-4</sub> =0,364 p <sub>3-4</sub> =0,588

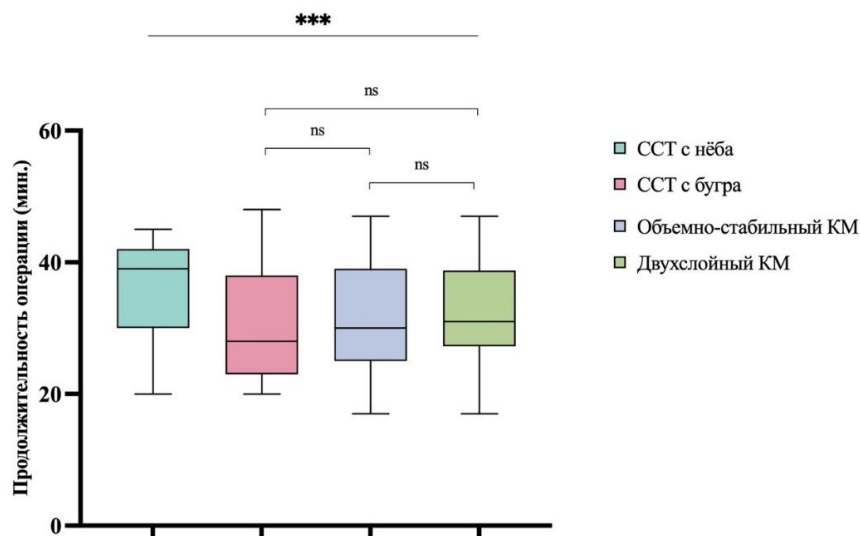


Рисунок 77 – Продолжительность операции в зависимости от метода пластики мягких тканей (мин.); \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; ns – не является статистически значимым

### 3.4.8. Результаты оценки ширины кератинизированной слизистой оболочки

На этапе предоперационной оценки статистически значимых различий в ширине кератинизированной слизистой оболочки с вестибулярной поверхности у пациентов не выявлено ( $p=0,262$ ). В послеоперационном периоде у пациентов 1 группы не выявили статистически значимых изменений данного параметра ни на одном из этапов лечения. У пациентов, которым проводили пересадку ССТ с бугра верхней челюсти (2 группа) на отдельных этапах лечения (от 0 до 3 месяцев и от 3 до 6 месяцев) статистически значимых изменений не отмечали ( $p_{0-3}=0,061$ ;  $p_{3-6}=0,061$ ), однако при оценке всего периода лечения (от 0 до 6 месяцев) было выявлено статистически значимое увеличение ширины кератинизированной слизистой оболочки ( $p_{0-6}<0,001$ ).

У пациентов 3 и 4 групп, у которых применяли коллагеновые матрицы наблюдали уменьшение ширины кератинизированной слизистой оболочки на первом этапе лечения (от 0 до 3 месяцев) и при оценке всего периода лечения (от 0 до 6 месяцев). При этом на сроке от 3 до 6 месяцев статистически значимых изменений не происходило ни в одной из групп.

Таким образом, через 6 месяцев после проведения операции ширина кератинизированной слизистой оболочки составила:  $3,59\pm 0,72$  мм у пациентов 1 группы;  $4,07\pm 0,93$  мм у пациентов 2 группы;  $2,71\pm 0,64$  мм у пациентов 3 группы и  $2,91\pm 0,87$  мм у пациентов 4 группы (Таблица 30, Рисунок 78).

Таблица 30 – Показатели ширины вестибулярной кератинизированной слизистой оболочки по группам в динамике (мм)

Этапы наблюдения	Группы				p
	1 группа (ССТ с нёба)	2 группа (ССТ с бугра)	3 группа (объемно-стабильный КМ)	4 группа (двухслойный КМ)	
	M±SD Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )				
до операции	$3,47\pm 0,72$ 3 (3-4)	$3,54\pm 1,01$ 3 (3-4)	$3,69\pm 0,84$ 4 (3-4)	$3,58\pm 0,97$ 4 (3-4)	0,262

## Продолжение Таблицы 30

через 3 месяца	3,61±0,77 3 (3-4)	3,8±0,99 4 (3-4)	2,84±0,61 3 (2-3)	3±0,82 3 (2-4)	<0,001 p <sub>1-2</sub> =0,381 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>1-4</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> <0,001 p <sub>2-4</sub> <0,001 p <sub>3-4</sub> =0,206
через 6 месяцев	3,59±0,72 3 (3-4)	4,07±0,93 4 (3,5-5)	2,71±0,64 3 (2-3)	2,91±0,87 3 (2-4)	<0,001 p <sub>1-2</sub> =0,025 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>1-4</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> <0,001 p <sub>2-4</sub> <0,001 p <sub>3-4</sub> =0,161
<b>p</b>	p <sub>0-3</sub> =0,270 p <sub>3-6</sub> =1,000 p <sub>0-6</sub> =0,270	<0,001 p <sub>0-3</sub> =0,061 p <sub>3-6</sub> =0,061 p <sub>0-6</sub> <0,001	<0,001 p <sub>0-3</sub> <0,001 p <sub>3-6</sub> =0,369 p <sub>0-6</sub> <0,001	=0,001 p <sub>0-3</sub> <0,001 p <sub>3-6</sub> =0,536 p <sub>0-6</sub> <0,001	

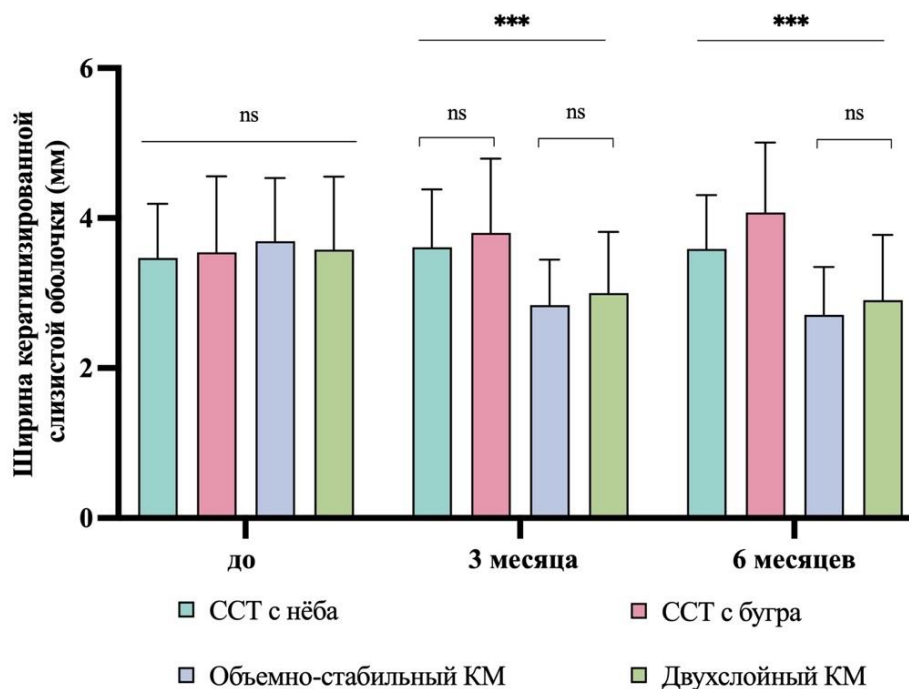


Рисунок 78 – Динамика показателей ширины вестибулярной кератинизированной слизистой оболочки по группам исследования (мм); \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; ns – не является статистически значимым

### 3.4.9. Оценка эстетического результата лечения

При оценке индекса эстетики (PES) было выявлено, что наибольший суммарный балл был характерен для пациентов 2 группы и составил 14 (13-14)

баллов, что статистически значимо отличалось при сравнении с каждой из остальных групп попарно. У пациентов 1 группы медиана суммарного балла составила 13 (11,5-14) и была меньше по сравнению с результатами во 2 группе за счет увеличения количества пациентов с несоответствием уровня зенита (24%) и незначительным дефицитом альвеолярного гребня (38,7%). Наименьший суммарный индекс эстетики был характерен для пациентов 3 группы (11 (10-11)) и пациентов 4 группы (11 (9,5-11)). При этом разница между данными группами не была статистически значимой ( $p=0,922$ ). Уменьшение суммарного балла в обеих группах происходило за счет увеличения количества пациентов с несоответствием уровня зенита (58,1% у пациентов 3 группы и 60,9% у пациентов 4 группы), незначительным дефицитом альвеолярного гребня (80,6% у пациентов 3 группы и 82,8% у пациентов 4 группы) и менее натуральным контуром мягких тканей (90,3% у пациентов 3 группы и 87,5% у пациентов 4 группы). У большинства пациентов всех групп цвет и текстура слизистой оболочки в области установленных имплантатов не отличалась от окружающих тканей (Таблица 31, Рисунок 79-80).

Таблица 31 – Результаты оценки индекса эстетики (PES) у пациентов по группам исследования (баллы)

Переменные	Группы				P
	1 группа (ССТ с нёба)	2 группа (ССТ с бугра)	3 группа (объемно-стабильный КМ)	4 группа (двухслойный КМ)	
	M±SD Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )				
Мезиальный сосочек	1,7±0,5 2 (1-2)	1,8±0,4 2 (2-2)	1,5±0,5 2 (1-2)	1,6±0,5 2 (1-2)	<b>0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,002</b> <b>p<sub>2-4</sub>=0,016</b>
Дистальный сосочек	1,8±0,4 2 (2-2)	1,8±0,4 2 (2-2)	1,7±0,5 2 (1-2)	1,7±0,5 2 (1-2)	<b>0,031</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,045</b>
Уровень зенита	1,8±0,4 2 (2-2)	1,9±0,2 2 (2-2)	1,4±0,5 1 (1-2)	1,4±0,5 1 (1-2)	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-4</sub>&lt;0,001</b>
Контур мягких тканей	1,7±0,5 2 (1-2)	1,9±0,3 2 (2-2)	0,9±0,3 1 (1-1)	0,9±0,3 1 (1-1)	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,037</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-4</sub>&lt;0,001</b>

## Продолжение Таблицы 31

Дефицит альвеолярного гребня	1,6±0,5 2 (1-2)	1,9±0,3 2 (2-2)	0,9±0,4 1 (1-1)	0,9±0,4 1 (1-1)	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,015</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-4</sub>&lt;0,001</b>
Цвет мягких тканей	2,0±0,0 2 (2-2)	2,0±0,1 2 (2-2)	2,0±0,0 2 (2-2)	2,0±0,1 2 (2-2)	0,583
Текстура мягких тканей	2,0±0,0 2 (2-2)	1,8±0,4 2 (2-2)	1,5±0,5 2 (2-2)	1,6±0,5 2 (2-2)	0,051
Сумма баллов	12,5±1,7 13 (11,5-14)	13,3±1,3 14 (13-14)	10,3±1,5 11 (10-11)	10,3±1,6 11 (9,5-11)	<b>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>=0,039</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-4</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3-4</sub>=0,922</b>

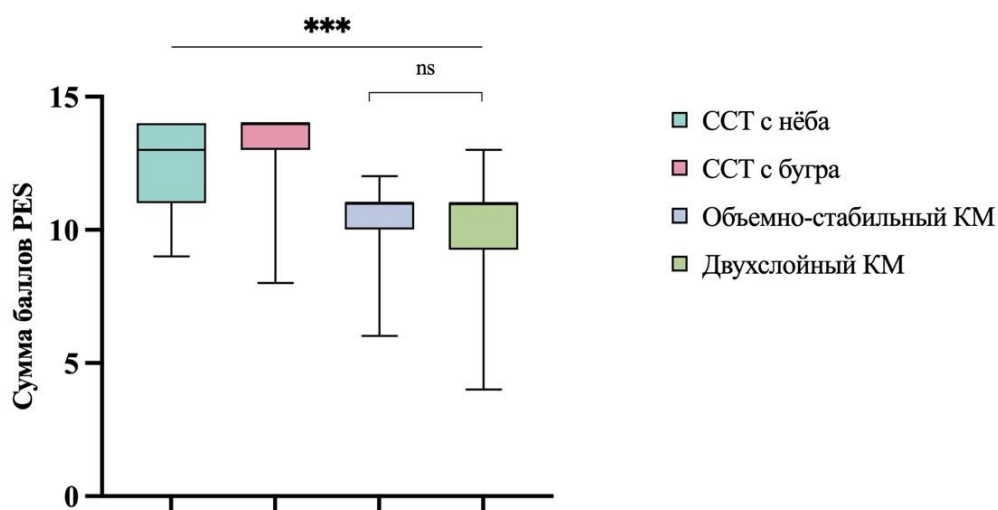


Рисунок 79 – Суммарные показатели индекса эстетики (PES) у пациентов по группам исследования (баллы); \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; ns – не является статистически значимым

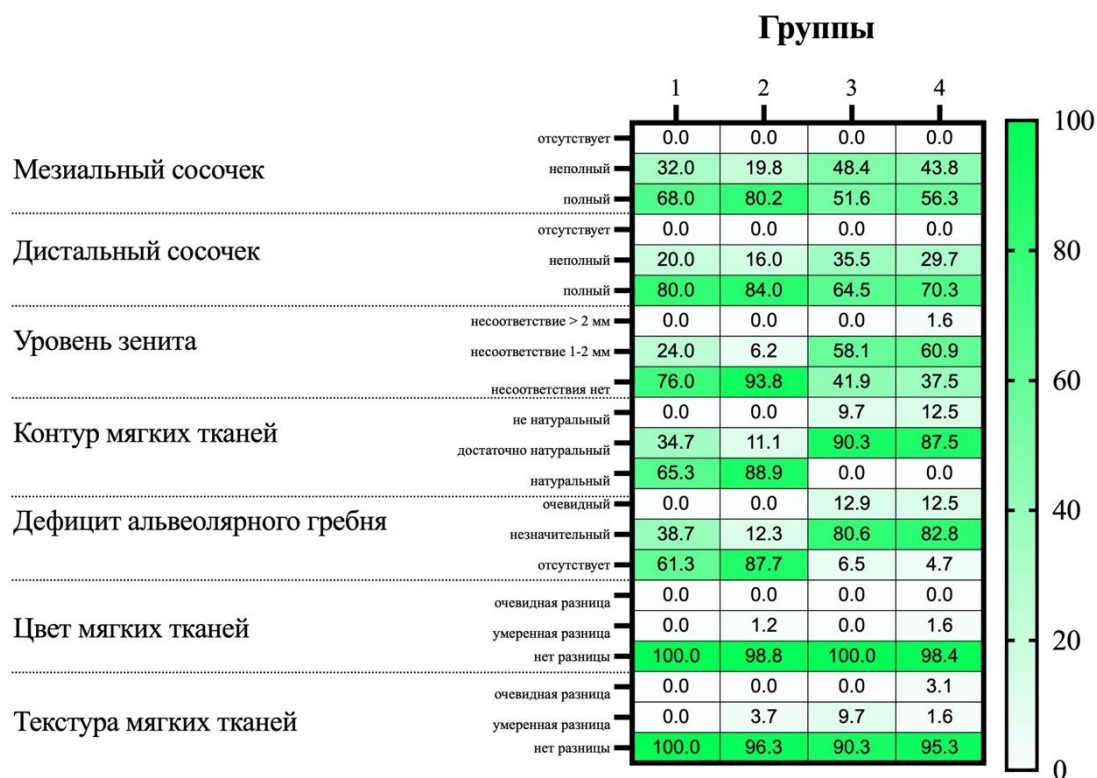


Рисунок 80 – Показатели эстетики мягких тканей по группам исследования (% от общего количества в группе)

### 3.5. Анализ причин, частоты и структуры осложнений после проведения операций

При проведении операций у 5 (6,7%) пациентов 1 группы при заборе свободного соединительнотканного трансплантата в области твердого нёба возникло кровотечение, которое было купировано при помощи наложения компрессионных швов на всю толщу мягких тканей донорской области (Рисунок 81).

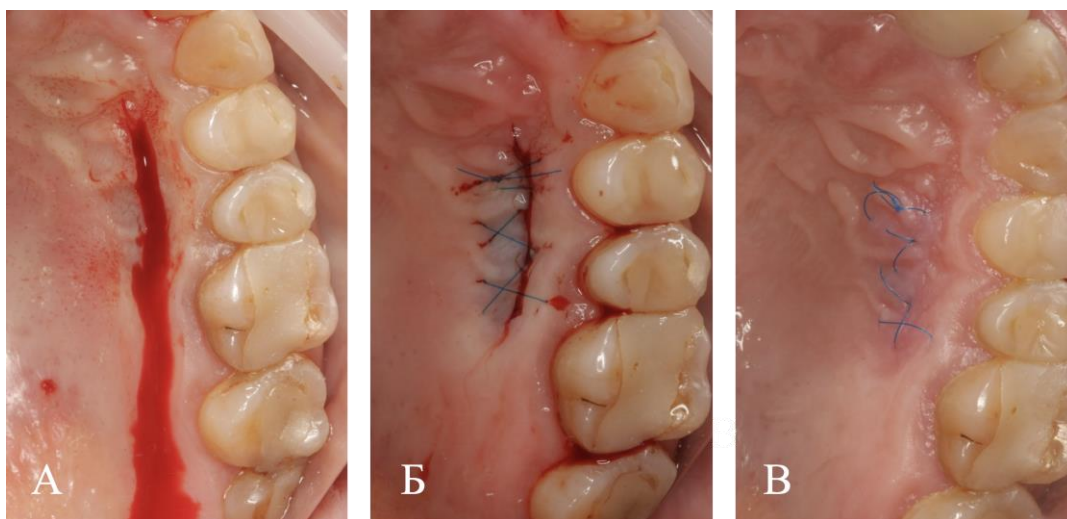


Рисунок 81 – Кровотечение после забора свободного соединительнотканного трансплантата из области твёрдого нёба (А), наложение компрессионных швов (Б), внешний вид раны на 14 сутки (В)

На этапе послеоперационного наблюдения у 4 (5,3%) пациентов 1 группы было обнаружено расхождение краёв раны в области забора трансплантата. На момент осмотра отмечали отек и гиперемию краев раны, заполнение дна раневой поверхности налётом фибрина. Во всех случаях производили снятие швов, антисептическую обработку раны водным раствором хлоргексидина биглюконата 0,05%. Пациентам дополнительно назначали продолжение антисептической обработки в домашних условиях (ротовые ванночки с водным раствором антисептика хлоргексидина биглюконат водный 0,05% по 1 минуте 3 раза в день), местную аппликацию препаратов для ускорения эпителизации раны («Солкосерил дентальная адгезивная паста», Meda Pharma GmbH & Co, Германия). К концу 1 месяца после проведения операции у всех пациентов отмечали окончание эпителизации раны (Рисунок 82).

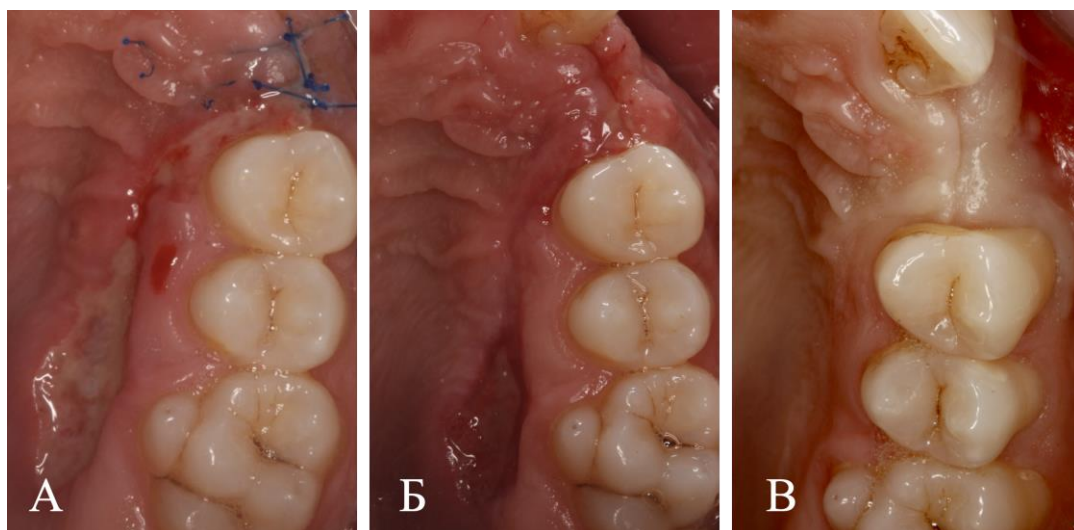


Рисунок 82 – Расхождение краев раны в донорской области на твёрдом нёбе: А – внешний вид на 7 суток; Б – на 14 суток; В – через 1 месяц после операции

После забора свободных соединительнотканых трансплантатов из области бугра верхней челюсти у 3 (3,7%) пациентов [68, 122] также отмечали расхождение краев раны. Тактика лечения данных пациентов соответствовала описанной ранее (Рисунок 83).



Рисунок 83 – Расхождение краев раны в области бугра верхней челюсти: внешний вид после ушивания раны (слева), 7 суток после операции (справа)

Расхождение краёв ран может быть связано с чрезмерным истончением (менее 1 мм) покрывного лоскута при формировании доступа для забора трансплантата, ошибками при наложении швов, несоблюдением рекомендаций пациентом.

Также у 1 (1,3%) пациента отмечали частичную потерю чувствительности в области твёрдого нёба после забора свободного соединительнотканного трансплантата. Чувствительность полностью восстановилась к концу 1 месяца после операции.

Послеоперационный период в реципиентной области у большинства пациентов протекал без особенностей. На 3 сутки после операции у 1 (1,62%) пациента 3 группы, которому проводили имплантацию объёмно-стабильного коллагенового матрикса в области латерального резца верхней челюсти произошла экспозиция матрикса, что привело к апикальной миграции покрывного слизисто-надкостничного лоскута. На момент осмотра слизистая оболочка в области операции была отёчна, гиперемирована, умеренно болезненна при пальпации. Было произведено снятие швов, антисептическая обработка раны водным раствором хлоргексидина биглюконата 0,05%. Так как подвижность коллагенового матрикса отсутствовала, его удаление не проводили. При последующих наблюдениях отмечали постепенную деградацию коллагенового матрикса, его замещение грануляционной тканью с последующей эпителизацией раны (Рисунок 84).



Рисунок 84 – Обнажение коллагенового матрикса на 3 сутки после операции (А); состояние через 1 месяц после операции: деградация матрикса с замещением его грануляционной тканью (Б); состояние через 2 месяца после операции: завершение эпителизации раны (В)

На контрольном осмотре через 3 месяца у данного пациента был выявлен дефицит толщины мягких тканей с вестибулярной и окклюзионной поверхностями альвеолярного гребня. Была произведена повторная пластика мягких тканей при

помощи свободного соединительнотканного трансплантата из области бугра верхней челюсти (Рисунок 85) [68, 122].



Рисунок 85 – Состояние через 3 месяца после операции: А – дефицит толщины мягких тканей; Б – пересадка свободного соединительнотканного трансплантата; В – внешний вид области операции после наложения швов

Через 1 месяц после проведения повторной операции был установлен формирователь десневой манжеты с последующим изготовлением постоянной реставрации на имплантате (Рисунок 86,87).



Рисунок 86 – Состояние мягких тканей на этапе протезирования: А – вестибулярный вид; Б – окклюзионный вид; В – постоянная реставрация на имплантате



Рисунок 87 – Состояние мягких тканей через 2 года после завершения лечения

Развитие подобного осложнения у пациента может быть обусловлено двумя причинами: натяжение краёв раны после ушивания; чрезмерный объём, коллагенового матрикса, помещенного под покрывной лоскут.

Другим осложнением, с которым мы столкнулись в процессе работы с коллагеновыми матриксами являлось его инфицирование. Так, у 2 (3,2%) пациентов 3 группы, которым проводили имплантацию коллагенового матрикса по одноэтапному хирургическому протоколу (одновременно с установкой формирователя десны) на момент снятия швов (14 сутки) было выявлено отсутствие заживления первичным натяжением по линии разреза между вестибулярным и язычным лоскутами. В одном случае при пальпации данной области определялось небольшое серозное отделяемое и отсутствие плотного контакта мягких тканей между вестибулярным лоскутом и формирователем десневой манжеты (Рисунок 88, Рисунок 89) [116, 256].

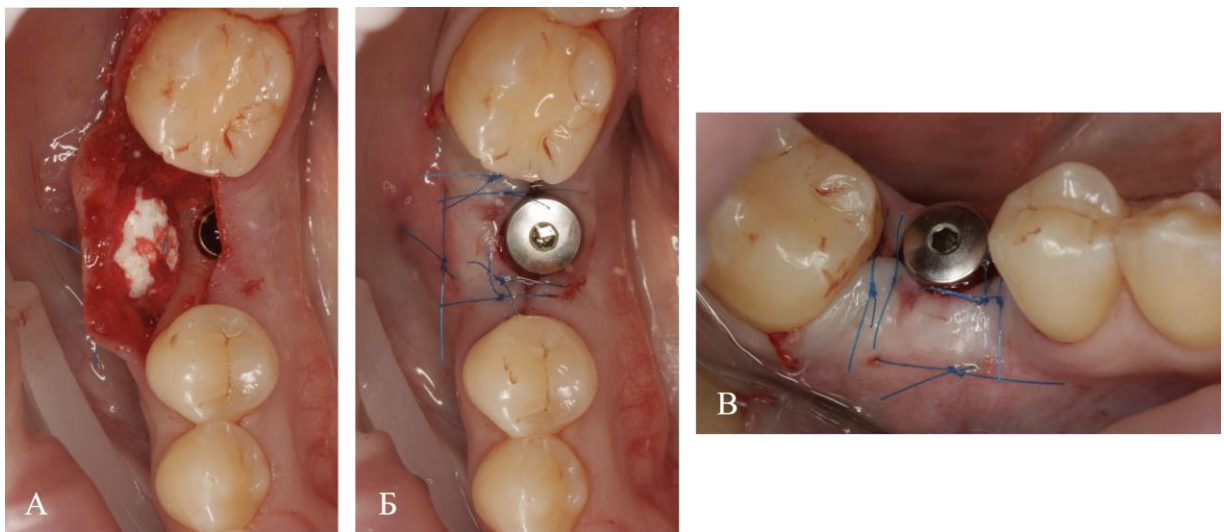


Рисунок 88 – Пластика мягких тканей при помощи объемно-стабильного коллагенового матрикса (3 группа): А – коллагеновый матрикс уложен под вестибулярный слизисто-надкостничный лоскут; Б, В – установка формирователя десны и ушивание раны

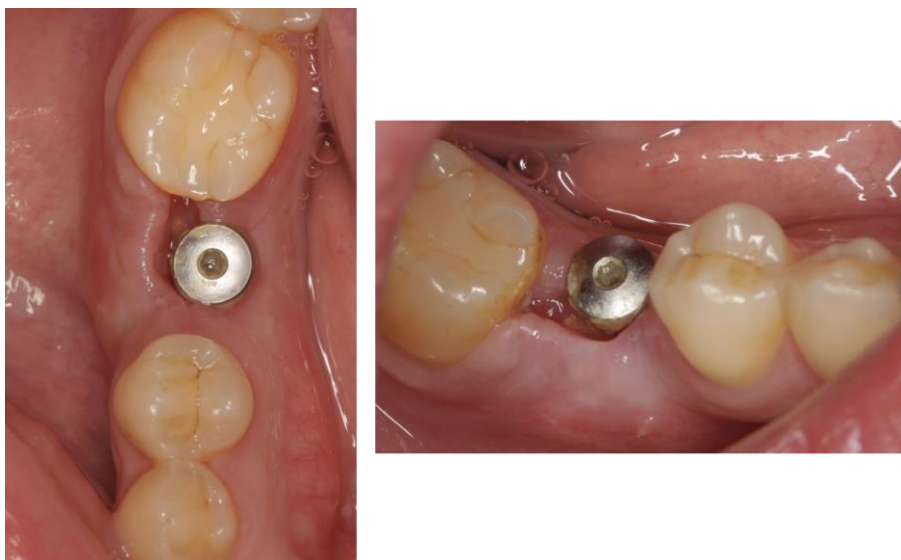


Рисунок 89 – Состояние через 14 суток после операции: отсутствие заживления мягких тканей первичным натяжением (между имплантатом 4.6. и зубом 4.7.)

Было произведено снятие швов, антисептическая обработка раны. В дальнейшем наблюдали постепенное заживление данной области вторичным натяжением, которое в обоих случаях сопровождалось значительной потерей вестибулярного объема мягких тканей. Возможной причиной осложнения также являлось чрезмерное натяжение тканей после наложения швов, что привело к экспозиции коллагенового матрикса и его инфицированию. Также, одной из возможных причин могло быть недостаточно герметичное ушивание тканей вокруг формирователя десневой манжеты, что могло спровоцировать контаминацию матрикса микрофлорой полости рта.

В группе, в которой проводили имплантацию двухслойного коллагенового матрикса (4 группа) у 2 (3,1%) пациентов после снятия швов на 14 сутки также наблюдали постепенное расхождение краев раны. В зоне расхождения визуализировали участок коллагенового матрикса, который находился в процессе деградации и замещения вновь образованной соединительной тканью. При дальнейшем наблюдении в обоих случаях происходило заживление раны вторичным натяжением с полной ее эпителизацией (Рисунок 90, Рисунок 91).

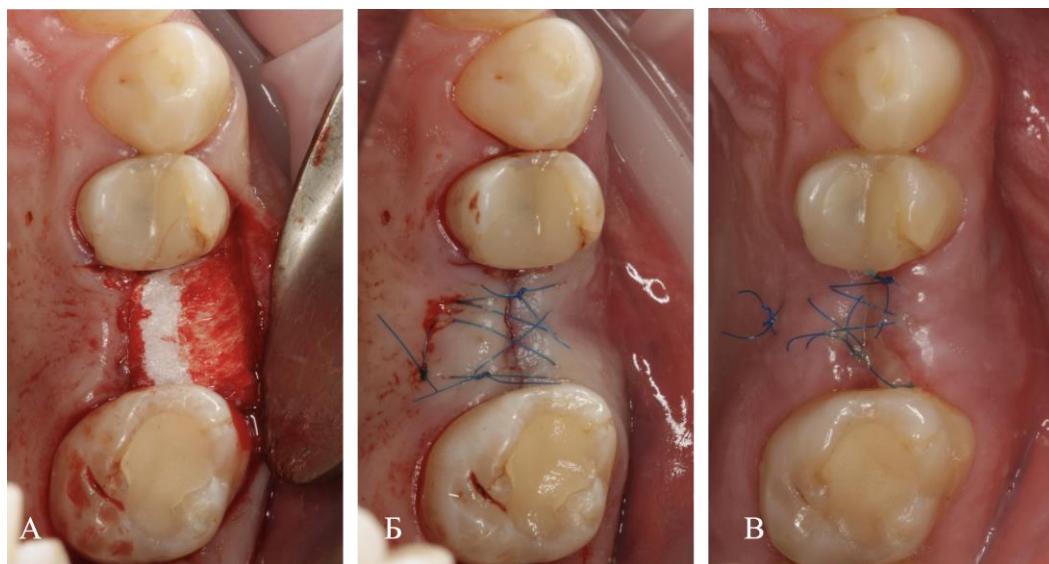


Рисунок 90 – Пластика мягких тканей при помощи двухслойного коллагенового матрикса (4 группа): А – коллагеновый матрикс уложен окклюзионно и вестибулярно; Б – ушивание раны; В – состояние через 14 суток

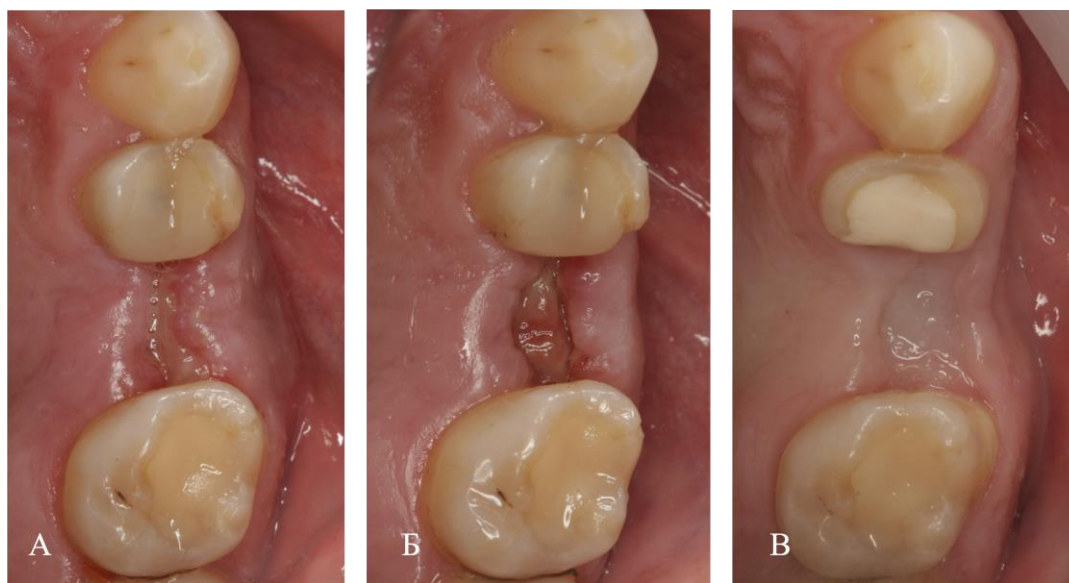


Рисунок 91 – Динамическое наблюдение: А – снятие швов на 14 сутки после операции; Б – расхождение краёв раны на 21 сутки после операции; В – состояние через 3 месяца

Причиной подобных осложнений также может является чрезмерное натяжение слизисто-надкостничного лоскута при ушивании раны, что является следствием недостаточной мобилизации покрывного лоскута.

При анализе отдаленных наблюдений мы столкнулись с двумя видами осложнений. У 3 (3,69%) пациентов 2 группы, которым проводили пластику мягких

тканей при помощи пересадки свободного соединительнотканного трансплантата с бугра верхней челюсти после завершения лечения была выявлена деформация вестибулярного контура мягких тканей (гиперконтур), которая в одном случае сочеталась с нарушением архитектоники слизистой оболочки (наличие неестественных борозд) (Рисунок 92).



Рисунок 92 – Деформация мягких тканей с вестибулярной поверхностью в области имплантата 4.б.; состояние через 2,5 года после операции

Так как со стороны пациентов подобные деформации жалоб не вызывали, а клинические и рентгенологические признаки указывали на отсутствие воспаления в области имплантата и окружающих тканей, хирургического лечения ни в одном случае не проводили. Подобное осложнение может быть связано с недостаточным удалением эпителия с поверхности свободного соединительнотканного трансплантата, помещенного под покрывной слизисто-надкостничный лоскут, особенностями строения мягкотканых трансплантатов из области бугра верхней челюсти. Необходимо упомянуть, что у пациентов, которым проводили пересадку ССТ из области бугра верхней челюсти достаточно часто наблюдали увеличение объёма тканей в зоне аугментации на отдаленных сроках наблюдения. Однако в большинстве случаев контур альвеолярного гребня не выходил за рамки естественного, что не считалось осложнением лечения.

Другим осложнением являлся недостаточный контур альвеолярного гребня после завершения лечения. С подобным осложнением мы сталкивались у пациентов, которым проводили имплантацию коллагеновых матриц: 5 (8,1%) пациентов 3 группы и 4 (6,3%) пациента 4 группы. Необходимо отметить, что по

данным настоящего исследования после проведения пластики мягких тканей при помощи коллагеновых матрицсв недостаточно натуральный контур альвеолярного гребня у пациентов встречался часто. Однако, осложнением мы считали только те случаи, когда пациент предъявлял на жалобы на эстетическую составляющую лечения. В подобных случаях мы проводили повторную пластику мягких тканей при помощи пересадки ССТ из области твёрдого нёба или бугра верхней челюсти (Рисунок 93-96).

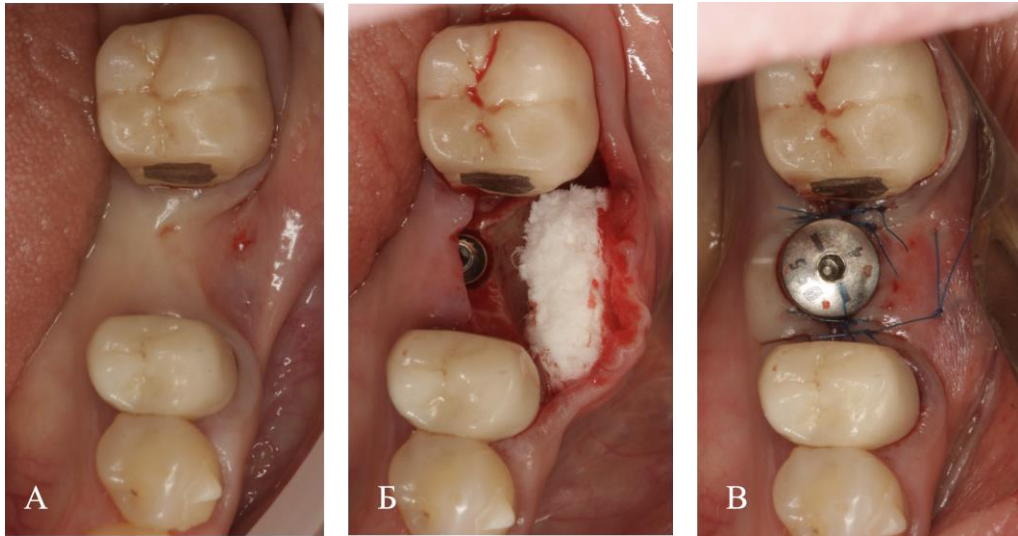


Рисунок 93 – Пластика мягких тканей при помощи объёмно-стабильного коллагенового матрикса (4 группа): А – состояние до операции; Б – коллагеновый матрикс уложен под вестибулярный слизисто-надкостничный лоскут; В – ушивание раны

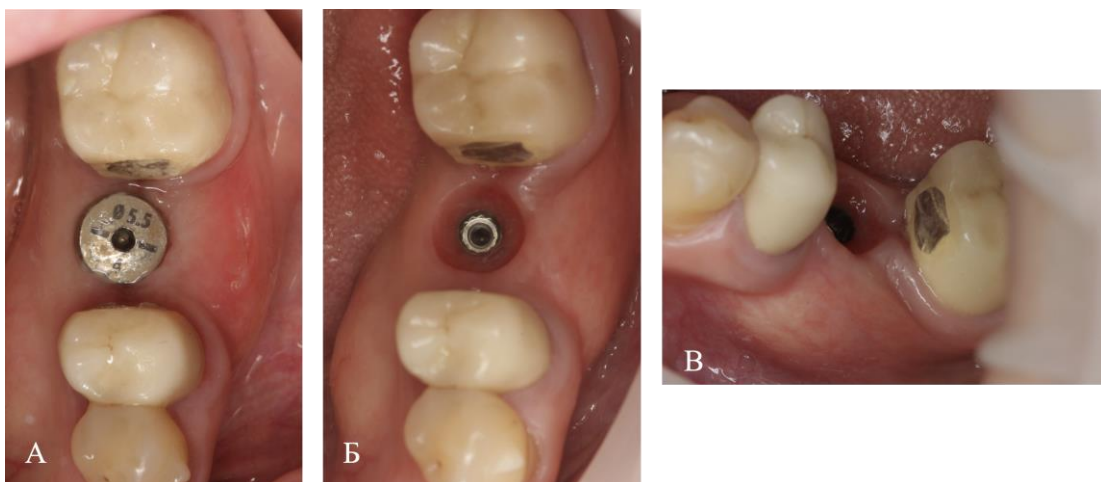


Рисунок 94 – Динамическое наблюдение после проведения пластики мягких тканей при помощи объёмно-стабильного коллагенового матрикса (4 группа): А – состояние через 14 суток; Б, В – состояние через 3 месяца после операции

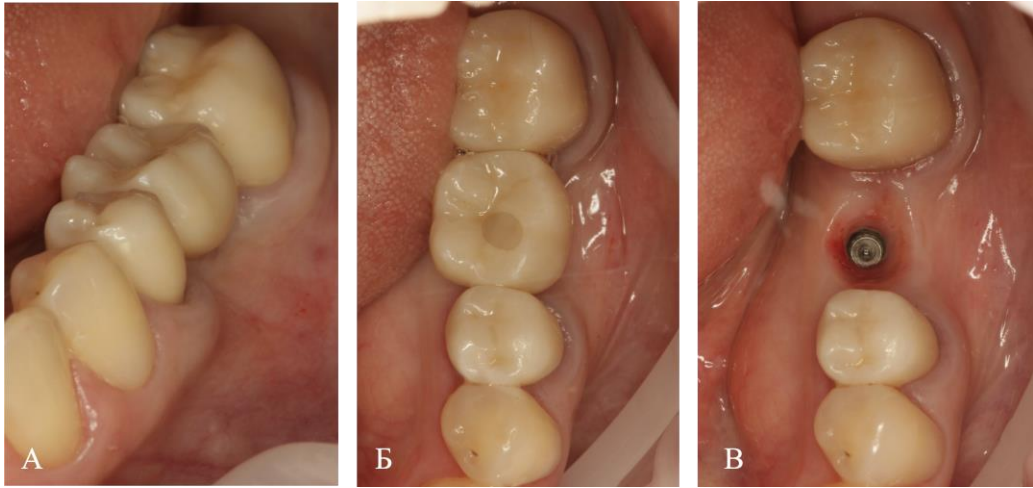


Рисунок 95 – Недостаточный контур альвеолярного гребня с вестибулярной поверхности после проведения пластики мягких тканей при помощи объёмно-стабильного коллагенового матрикса (4 группа): А, Б– состояние через 1 год после завершения протезирования; В – состояние после снятия коронки

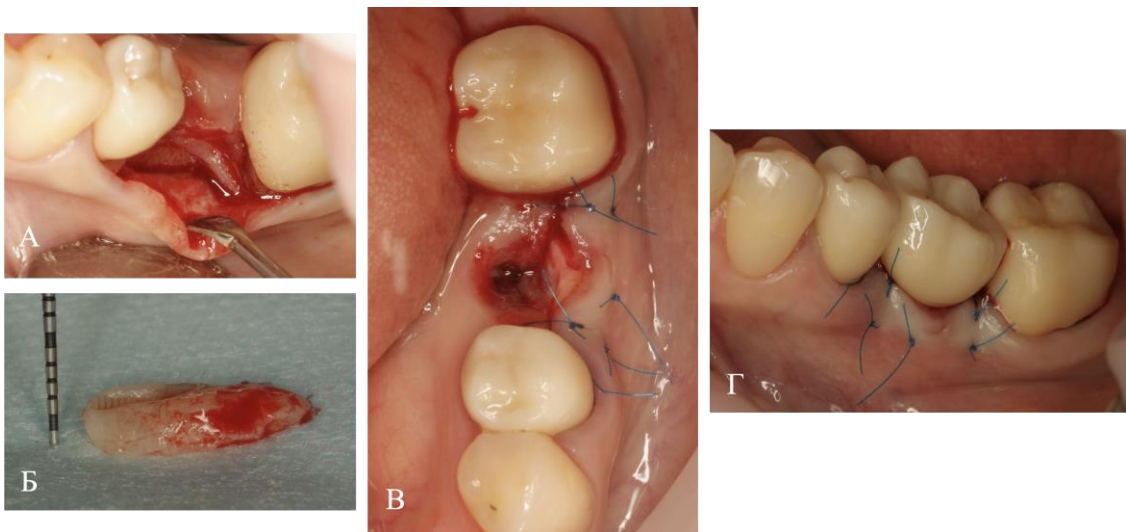


Рисунок 96 – Повторное проведение пластики мягких тканей: А – формирование вестибулярного «конверта»; Б – забор свободного соединительнотканного трансплантата с бугра верхней челюсти; В – трансплантат уложен под вестибулярный покрывной лоскут, наложение швов; Г – фиксация коронки

Таким образом, при проведении данного исследования в 11,1% случаев возникло какое-либо осложнение. Чаще всего осложнения наблюдали у пациентов 1 группы (3,9%), при этом все осложнения были связаны с донорской областью: на этапе забора ССТ или в раннем послеоперационном периоде. Наименьшее количество осложнений выявлено в группе пациентов, которым проводили

пересадку ССТ из области бугра верхней челюсти. Более подробное распределение осложнений по группам исследования представлено в Таблице 32.

Таблица 32 – Распределение осложнений по группам исследования (% от общего количества в группе; % от общего количества в исследовании)

Осложнения	Группы				
	Общее n = 282	1 группа (ССТ с нёба) n = 75	2 группа (ССТ с бугра) n = 81	3 группа (объемно- стабильный КМ) n = 62	4 группа (двухслойный КМ) n = 64
<b>интраоперационные</b>					
кровотечение в донорской области	5 (1,8%)	5 (6,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
		1,8%			
<b>ранние послеоперационные</b>					
расхождение краёв раны в донорской области	7 (2,5%)	4 (5,3%)	3 (3,7%)	0 (0%)	0 (0%)
		1,4%	1,1%		
нарушение чувствительности в донорской области	1 (0,4%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
		0,4%			
расхождение краев раны в реципиентной области	6 (2,1%)	1 (1,3%)	0 (0%)	3 (4,8%)	2 (3,1%)
		0,3%		1,1%	0,7%
<b>поздние послеоперационные</b>					
избыточный контур альвеолярного гребня	3 (1,1%)	0 (0%)	3 (3,63%)	0 (0%)	0 (0%)
			1,1%		
недостаточный контур альвеолярного гребня	9 (3,2%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (8,1%)	4 (6,3%)
				1,8%	1,4%
<b>ВСЕГО</b>	29 (11,1%)	11 (14,6%)	6 (7,5%)	8 (12,9%)	6 (9,4%)
		3,9%	2,1%	2,8%	2,1%

### 3.6. Результаты морфологического исследования

В исследованных образцах аутотрансплантатов из области бугра верхней челюсти определялись все компоненты слизистого и подслизистого слоев слизистой оболочки. Многослойный ороговевающий эпителий покрывает собственную пластинку слизистого слоя, состоящую из разнонаправленных пучков коллагеновых волокон. Эта зона является наиболее богато васкуляризированной в образцах (104,4 кровеносных сосуда на 1 мм<sup>2</sup>). В некоторых образцах собственная

пластинка слабо инфильтрирована иммунными клетками, преимущественно нейтрофилами. Глубже определяется подслизистый слой, состоящий из параллельных эпителию пучков коллагеновых волокон, в которых определялись редкие сосуды.

В исследованных образцах аутотрансплантатов из области твердого нёба определялись все компоненты слизистого и подслизистого слоев слизистой оболочки. Эпителий имеет менее выраженный роговой слой, чем в трансплантатах из области бугра.

При окраске гематоксилином и эозином наиболее значительные отличия отмечались именно в собственной пластинке слизистого слоя, в которой в трансплантате с бугра верхней челюсти была значительно выше клеточность за счет богатой сети кровеносных сосудов. При окраске пикросириусом красным в собственной пластинке трансплантатов с бугра верхней челюсти коллагеновые волокна (красные) были умеренно толстыми, окружали преимущественно вертикальные сосудистые петли, а в препаратах трансплантатов с области твердого нёба коллагеновые волокна были более толстыми и плотно упакованными. При исследовании препаратов, окрашенных пикросириусом красным, в поляризованном свете, более выраженная анизотропия определялась именно в области трансплантатов с нёба, что подтверждает плотную и однонаправленную упаковку волокон. В поляризованном свете образцы трансплантатов из области бугра имели желто-зеленое окрашивание, что указывало на их разнонаправленность и, вероятно, менее плотную упаковку волокон в пучки (Рисунок 97).

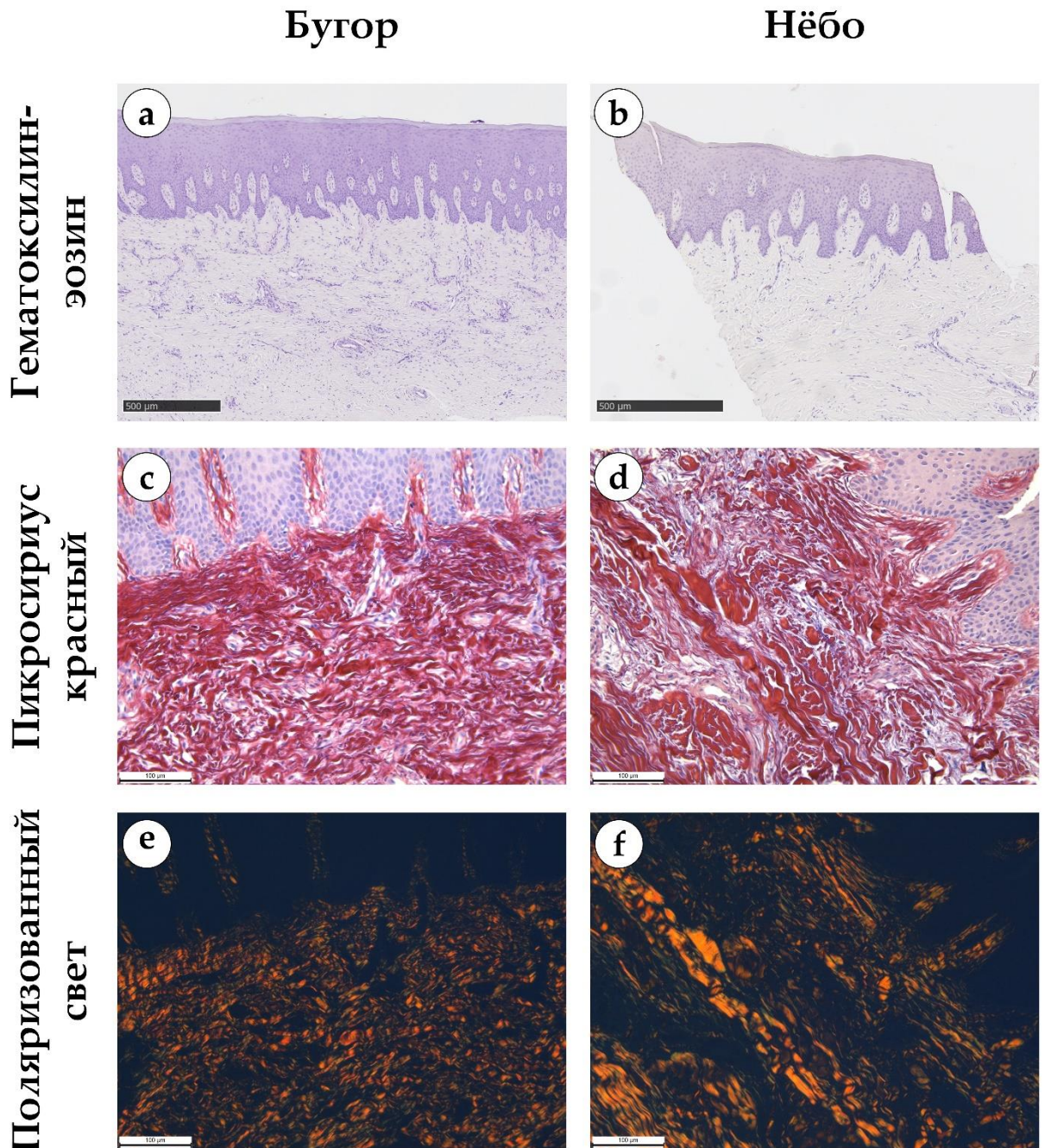


Рисунок 97 – Морфологический анализ препаратов аутотрансплантатов из областей бугра и нёба: a,b – окраска гематоксилином и эозином; c,d – пикросириусом красным; e,f – пикросириусом красным в поляризованном свете

Также в собственной пластинке трансплантатов твердого нёба определялось статистически значимо меньше кровеносных сосудов, чем в трансплантатах из области бугра (55,0 кровеносных сосудов на 1 мм<sup>2</sup>,  $p = 0,0462$ ). В подслизистом слое

около половины толщины занимала жировая ткань (Рисунок 98, Рисунок 99, Рисунок 100).

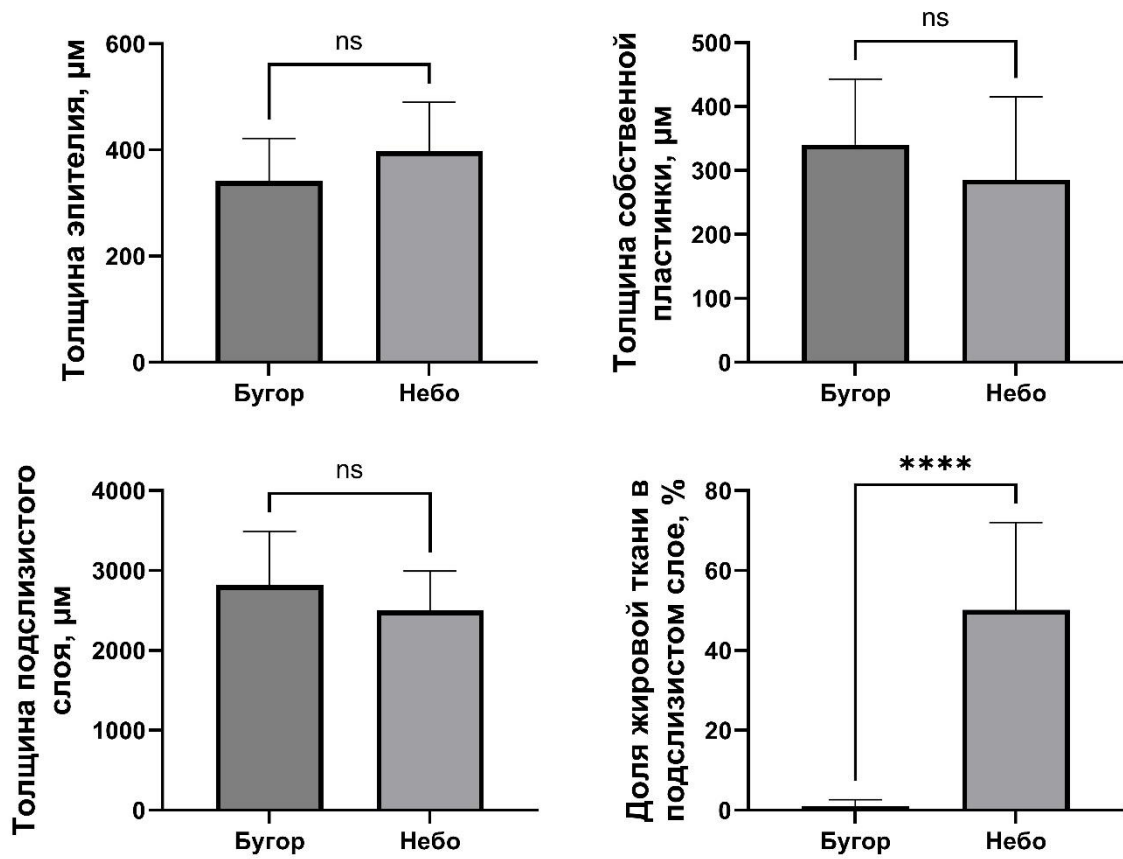


Рисунок 98 – Морфометрический анализ гистологических структур, t-тест. Значительные отличия были определены только в доле жировой ткани в подслизистом слое

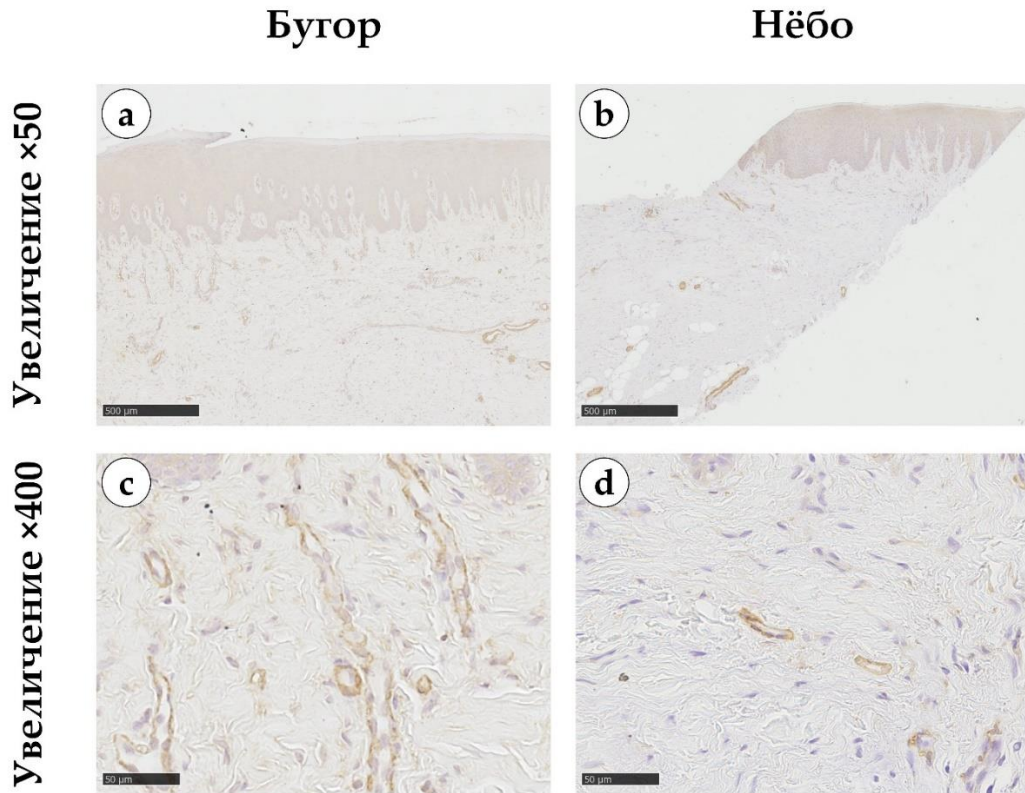


Рисунок 99 – Кровеносные сосуды в биоптатах из бугра и нёба, иммуногистохимическое окрашивание антителами к  $\alpha$ -гладкомышечному актину. Плотность кровеносных сосудов была значительно выше в образцах из бугра. В образцах из бугра под базальной мембраной эпителия отмечались вертикальные сосудистые петли с позитивно окрашенными стенками. Внутри образцов нёба определялись единичные тонкостенные кровеносные сосуды. В некоторых образцах нёба плотность коллагеновых волокон была такой высокой, что кровеносные сосуды не определялись вовсе

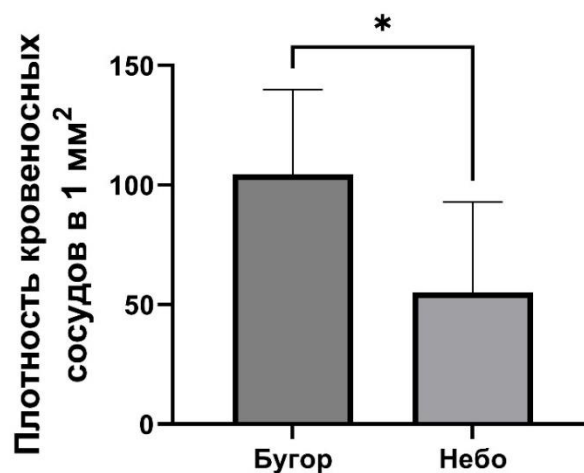


Рисунок 100 – Морфометрический анализ плотности кровеносных сосудов, t-тест. Были определены достоверные отличия между группами сравнения, что указывает на значительно большую васкуляризацию собственной пластинки в биоптатах трансплантатов из области бугра верхней челюсти

### 3.7. Результаты микробиологического исследования

В данной части исследования приняли участие 52 пациента с диагнозом частичное отсутствие зубов, которым была ранее проведена установка дентальных имплантатов в сочетании с проведением пластики мягких тканей. Все пациенты находились на этапе изготовления постоянных коронок в области установленных имплантатов [116, 256].

Из 52 пациентов было получено 52 образца, 262 изолята – представителей 46 видов из 15 родов микроорганизмов.

При анализе структуры микробиоты, в зависимости от метода пластики мягких тканей (ССТ или КМ) достоверной разницы в распределении микроорганизмов не выявлено (Рисунок 101).

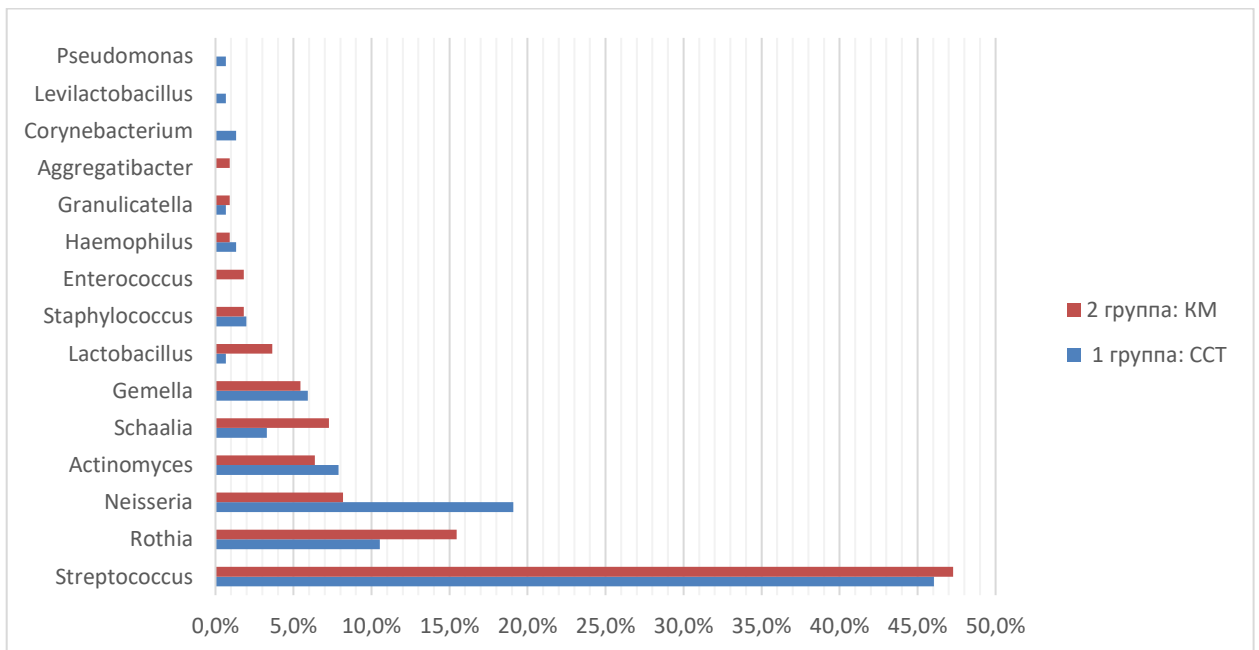


Рисунок 101 – Структура микробиома в зависимости от метода пластики мягких тканей, %

В зависимости от глубины десневой манжеты пациенты были разделены на 3 группы: 1 группа (18 пациентов) – глубина <3мм; 2 группа (20 пациентов) - глубина 3-5мм; 3 группа (14 пациентов) - глубина >5мм.

Средняя глубина десневой манжеты у пациентов 1, 2 и 3 групп составила  $1,98 \pm 0,49$  мм;  $3,55 \pm 0,48$  мм и  $5,55 \pm 1,15$  мм соответственно. Статистически значимые различия в глубине десневой манжеты отмечали, как при одновременном сравнении трех групп пациентов между собой ( $p < 0,001$ ), так и при апостериорном сравнении (критерий Тьюки) групп попарно (Таблица 33).

Таблица 33 – Показатели глубины десневой манжеты у пациентов

Глубина десневой манжеты (мм)	Группы			p
	1 группа ( $<3$ мм) n = 18	2 группа (3-5мм) n = 20	3 группа ( $>5$ мм) n = 14	
	M $\pm$ SD Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	M $\pm$ SD Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	M $\pm$ SD Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	
вестибулярно	$1,36 \pm 0,48$ 1 (1-2)	$3,2 \pm 0,61$ 3 (3-3,25)	$5,2 \pm 1,13$ 5 (4,75-6)	<b>p&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b>
орально	$1,92 \pm 0,88$ 2 (1-2,13)	$3,3 \pm 0,5$ 3 (3-4)	$5,0 \pm 1,15$ 5 (4-6)	<b>p&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b>
дистально	$2,25 \pm 0,39$ 2 (2-2,5)	$3,77 \pm 0,69$ 4 (3-4)	$5,6 \pm 1,26$ 5,5 (5-7)	<b>p&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,003</b>
мезиально	$2,39 \pm 0,50$ 2 (2-3)	$3,86 \pm 0,77$ 4 (3-4,5)	$6,4 \pm 1,58$ 6 (6-7,25)	<b>p&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,001</b>
средняя	$1,98 \pm 0,49$ 1,81 (1,5-2,5)	$3,55 \pm 0,48$ 3,5 (3,22-3,88)	$5,55 \pm 1,15$ 5,25 (5,19-6,56)	<b>p&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b>

Средний возраст исследуемых пациентов составил  $51,5 \pm 6,6$  лет. При сравнении всех групп между собой по гендерно-возрастным характеристикам статистически значимой разницы выявлено не было ( $p = 0,705$ ). Базовые характеристики групп пациентов представлены в Таблице 34.

Таблица 34 – Распределение пациентов по группам исследования по возрасту (лет), полу (n, %), методу пластики мягких тканей (n, %)

Характеристика	Все пациенты n = 52	Группы			p
		1 группа (<3мм) n = 18	2 группа (3-5мм) n = 20	3 группа (>5мм) n = 14	
<b>Возраст (лет)</b>					0,705
	<b>M±SD</b> <b>Me (Q1-Q3)</b>	<b>M±SD</b> <b>Me (Q1-Q3)</b>	<b>M±SD</b> <b>Me (Q1-Q3)</b>	<b>M±SD</b> <b>Me (Q1-Q3)</b>	
	51,5±6,6 53 (46–55)	50,1±6,4 53 (43–55)	52,6±7,0 55 (46–58,5)	51,9±6,3 52 (48–56)	
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Пол</b>					0,054
женский	29 (55,8%)	10 (55,6%)	12 (60%)	7 (50%)	
мужской	23 (44,2%)	8 (44,4%)	8 (40%)	7 (50%)	
<b>Метод пластики мягких тканей</b>					0,061
ССТ	28 (54,9%)	7 (38,9%)	12 (63,2%)	9 (64,3%)	
КМ	23 (45,1%)	11 (61,1%)	7 (46,8%)	5 (35,7%)	

Вертикальная резорбции кости в области установленных имплантатов у пациентов 1, 2 и 3 групп составила  $0,71 \pm 0,81$  мм;  $0,28 \pm 0,5$  мм и  $0,17 \pm 0,48$  мм соответственно. При этом различия по данному показателю при одновременном сравнении трех групп пациентов между собой и при попарном сравнении были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ) (Таблица 35).

Таблица 35 – Вертикальная резорбция кости у пациентов

Величина резорбции кости (мм)	Группы			p
	1 группа (<3мм)	2 группа (3-5мм)	3 группа (>5мм)	
	M±SD Me (Q1-Q3)	M±SD Me (Q1-Q3)	M±SD Me (Q1-Q3)	
дистально	0,64±0,77 0,2 (0-1,5)	0,35±0,63 0 (0-0,53)	0,19±0,5 0 (0-0,1)	<0,001
мезиально	0,79±0,89 0,65 (0-1,4)	0,21±0,46 0 (0-0)	0,16±0,47 0 (0-0)	<0,001
средняя	0,71±0,81 0,43 (0-1,3)	0,28±0,5 0 (0-0,43)	0,17±0,48 0 (0-0)	<0,001

Продолжительность между датой последнего демонтажа супраструктуры на имплантате и датой проведения забора материала считалась длительностью формирования микробиома, которую измеряли в сутках. Средняя продолжительность формирования микробиома у пациентов всех 3-х групп составила 65,5±48,8 суток. При сравнении трех групп между собой статистически значимых различий в продолжительности формирования микробиомы не выявлено (p=0,276) (Таблица 36).

Таблица 36 – Длительность формирования микробиома

	Группы			p
	1 группа (<3мм)	2 группа (3-5мм)	3 группа (>5мм)	
	M±SD Me (Q1-Q3)	M±SD Me (Q1-Q3)	M±SD Me (Q1-Q3)	
Длительность формирования микробиома (сут.)	65,9±48,0 46 (33-104)	74,4±55,2 62 (31-93)	44,50±26,9 41,5 (25-75)	p=0,276

Распределение всех выделенных микроорганизмов представлено на Рисунке 102.

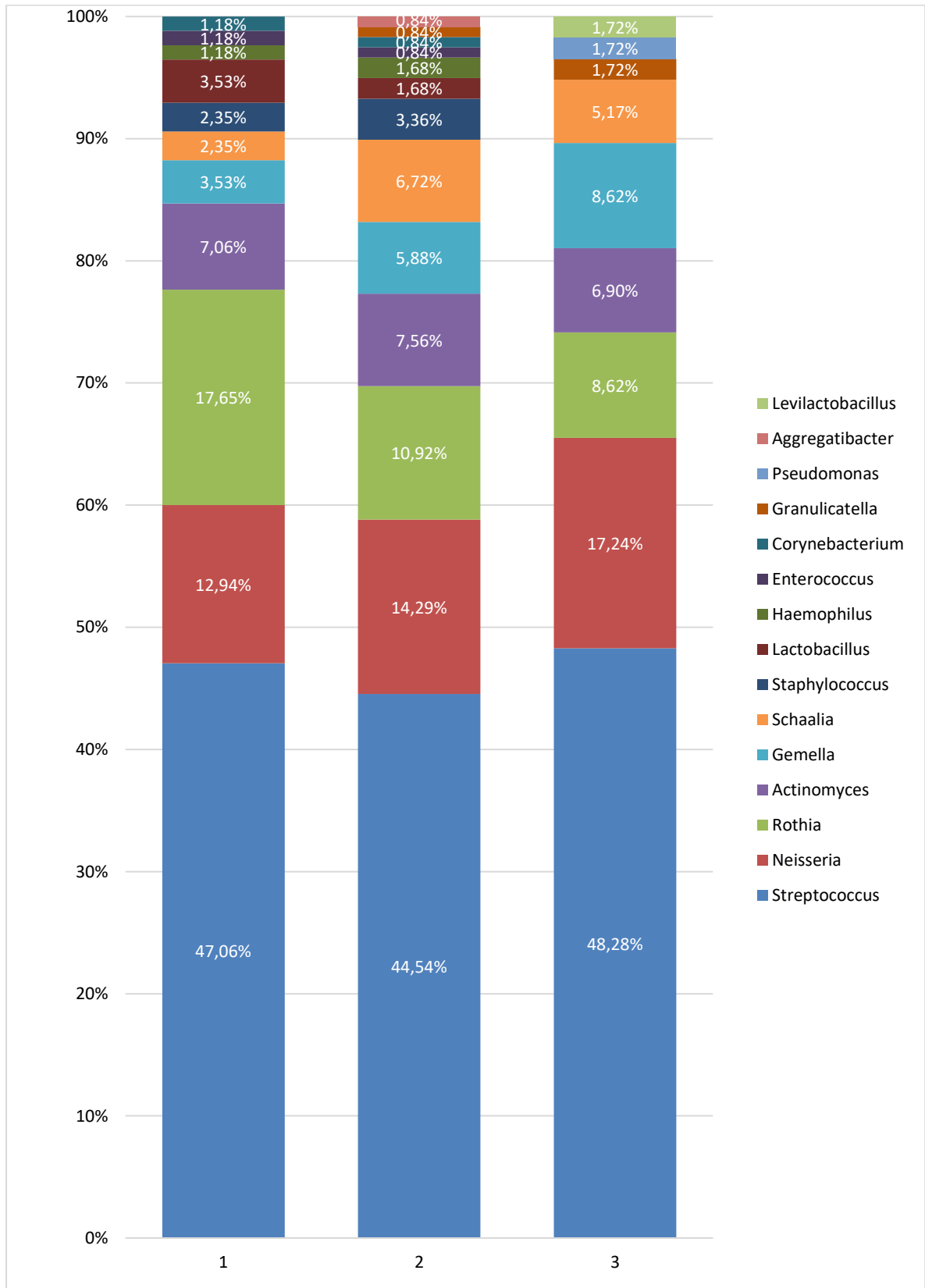


Рисунок 102 – Структура микробиома в каждой группе, %

Разнообразие видов с клинически значимым ростом ( $\text{КОЕ/мл} \geq 10^5$ ) по мере увеличения глубины десневой манжеты достоверно отличалось (Рисунок 2). Так, наибольший индекс биоразнообразия Шеннона (H) отмечали во 2 группе (H - 0.847), в то время как в 1 группе индекс был значительно меньше (H – 0.672). При этом клинически значимый рост в образцах 3 группы имели исключительно стрептококки (H – 0.00). Флора на данной глубине (>5 мм) была дополнена лишь единичными колониями представителей других родов (Рисунок 103).

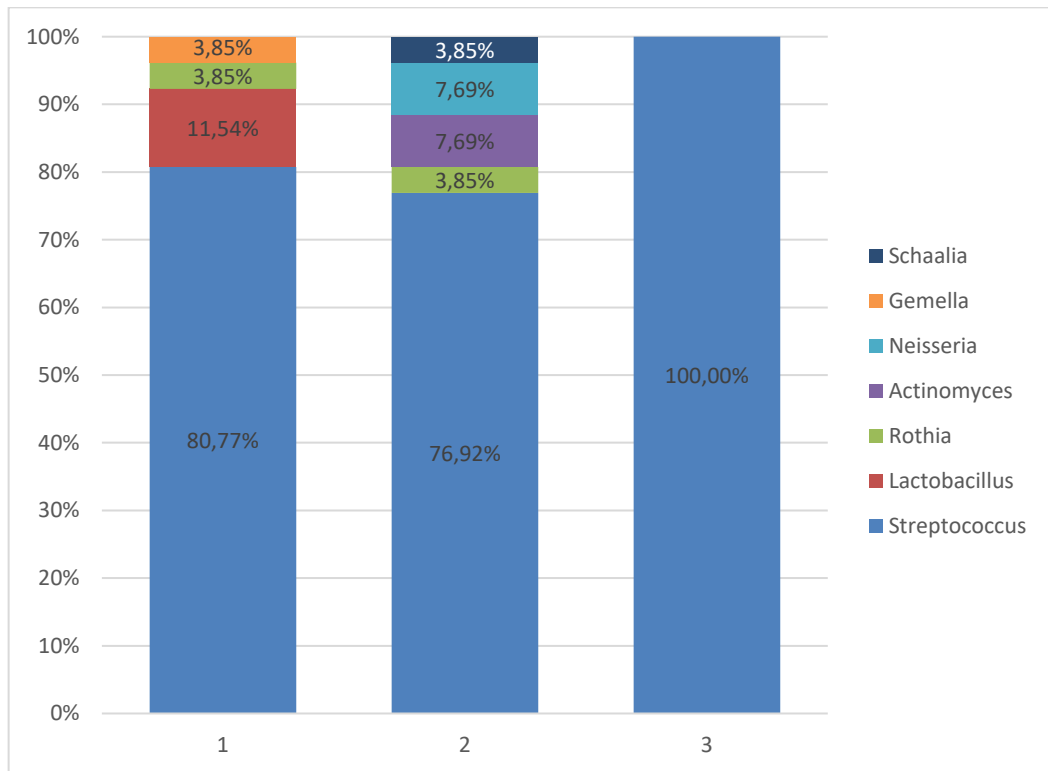


Рисунок 103 – Распределение микроорганизмов с обсемененностью  $\geq 10^5$  КОЕ/мл (клинически значимый рост), %

Выделенная культура из всех образцов была представлена, в основном, анаэробной флорой (81,68%), доля аэробной составила 18,32%. Анализ внутри групп подтвердил данное распределение (Таблица 37).

Таблица 37 – Распределение аэробных и анаэробных микроорганизмов, %

	Общий итог	Группы		
		1 группа (<3мм)	2 группа (3-5мм)	3 группа (>5мм)
Аэробы	18,32%	16,47%	18,49%	20,69%
Анаэробы	81,68%	83,53%	81,51%	79,31%

Характер роста микроорганизмов статистически значимо зависел от глубины десневой манжеты. С увеличением глубины уменьшалась доля микроорганизмов со сплошным ростом (КОЕ/мл  $\geq 10^7$ ), которая составила 11,76% в 1 группе и 1,72% в 3 группе ( $p=0.0284$ ). Процентные доли характера роста в каждой группе указаны на Рисунке 104; медиана общей обсемененности по родам представлена на Рисунке 105; обсемененность по группам – на Рисунке 106.

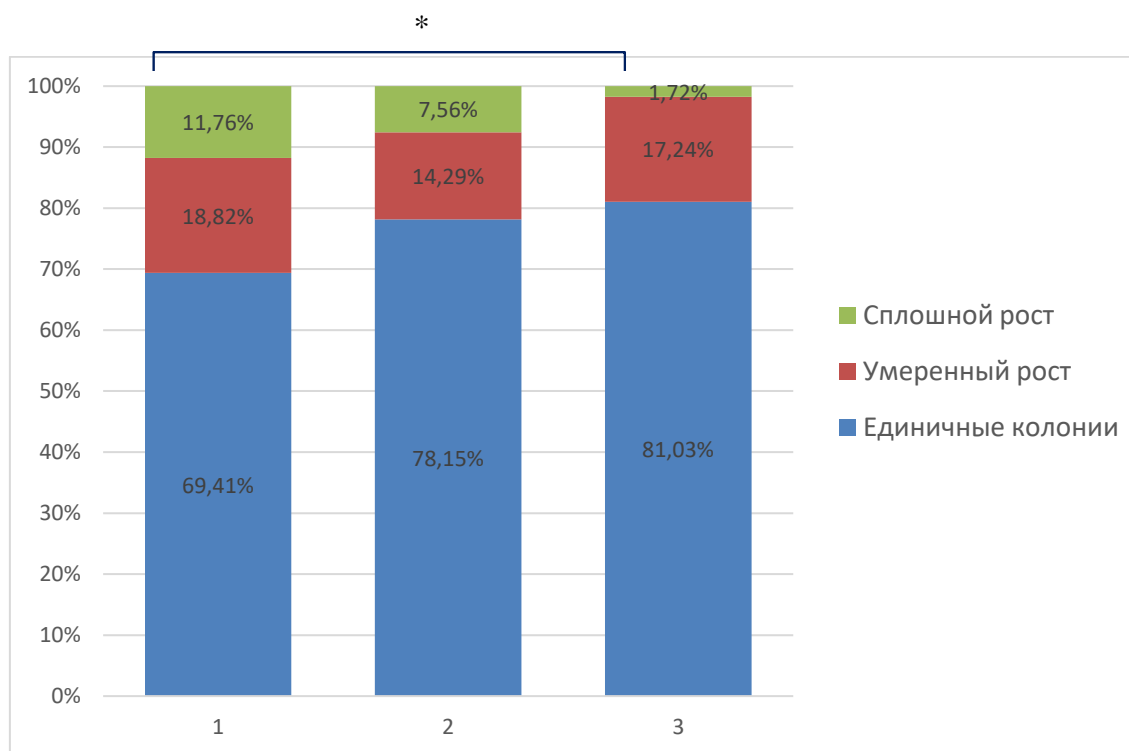


Рисунок 104 – Характер роста микроорганизмов в зависимости от глубины десневой манжеты; \* –  $p<0,017$

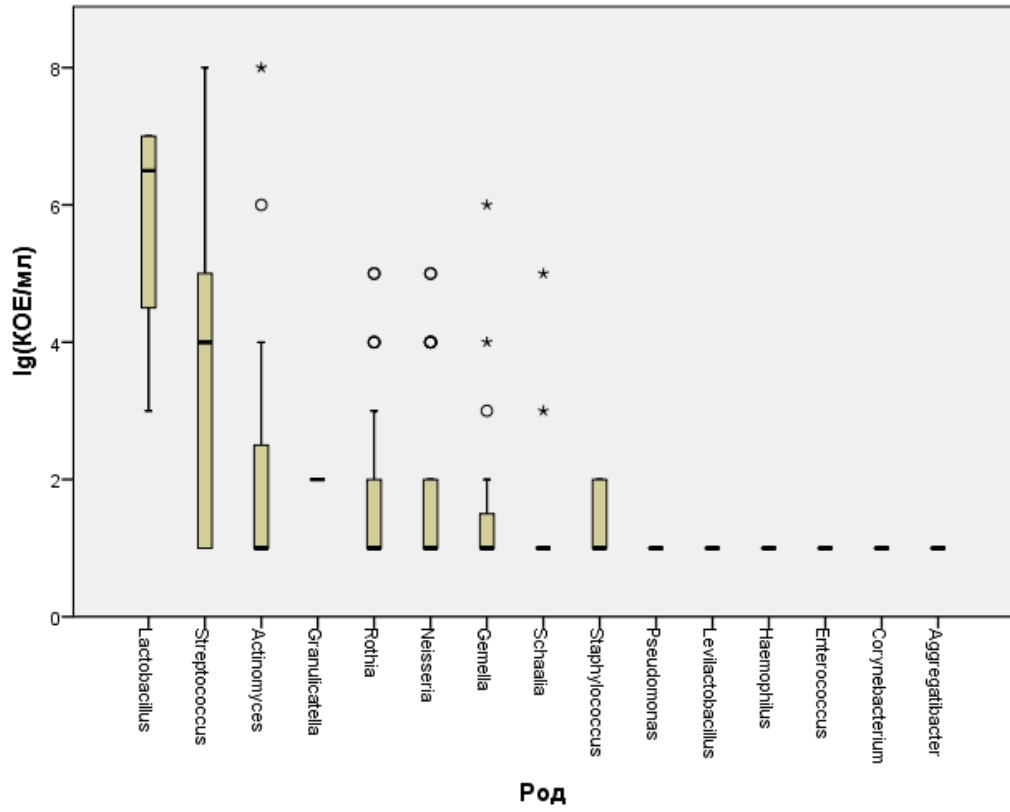


Рисунок 105 – Обсемененность общая (медиана), lg (КОЕ/мл)

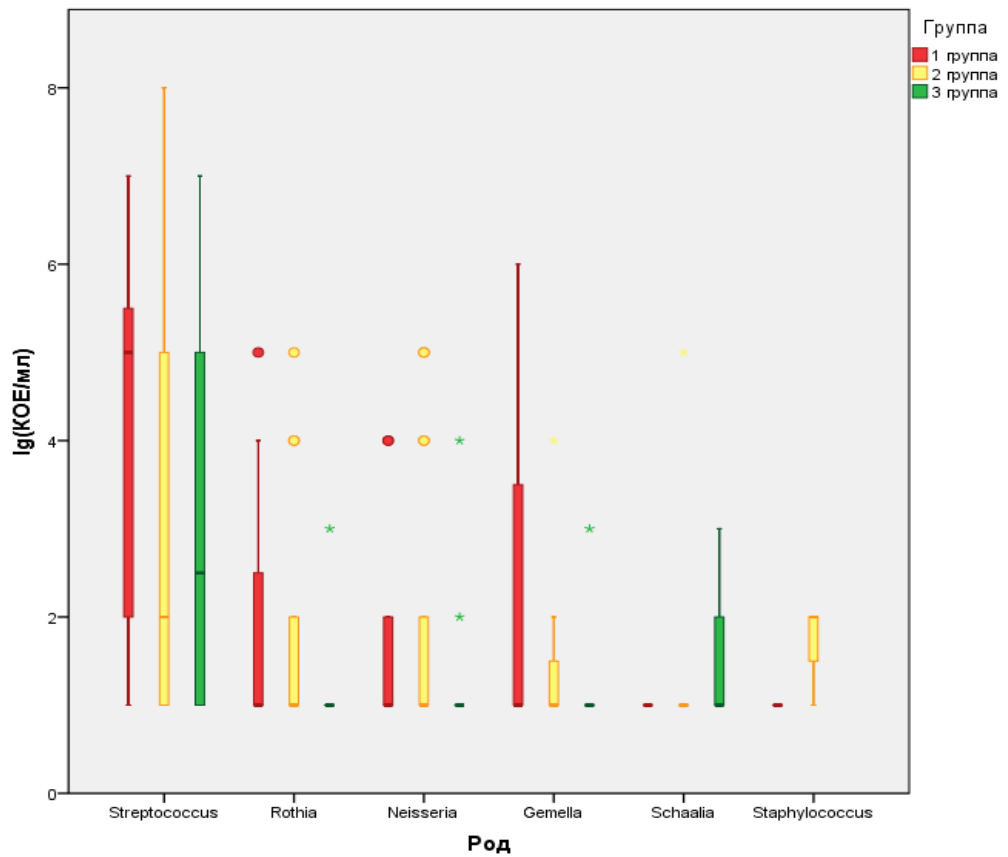


Рисунок 106 – Обсемененность по группам (медиана), lg (КОЕ/мл)

В таблице 38 и на Рисунке 107 представлены частоты встречаемости микроорганизмов. Следует отметить, что представители рода *Streptococcus* были высеяны во всех образцах вне зависимости от глубины десневой манжеты. При этом частота встречаемости *Gemella spp.* была достоверно выше в 3 группе (40.0%) по сравнению с 1 группой (11.1%) ( $p=0.0410$ ).

Частота встречаемости *Schaalia odontolytica* была выше во 2 группе (40.0%) по сравнению с 1 группой (11.1%) ( $p=0,0673$ ). Примечательно, что по мере углубления десневой манжеты, частота встречаемости представителей рода *Rothia* уменьшалась с 77.7% в 1 группе, до 60.0% и 40,0% во 2 и 3 группах соответственно.

Таблица 38 – Количество наиболее часто встречающихся микроорганизмов по группам исследования (% от общего количества в группе), КОЕ/мл

Микроорганизмы	Обсемененность, КОЕ/мазок Ме (Q1-Q3)		
	1 группа (<3 мм)	2 группа (3-5 мм)	3 группа (>5 мм)
Actinomyces	10 (4-10) x 10 <sup>5</sup>	10 (2-50) x 10 <sup>5</sup>	6 (5-7,75) x 10 <sup>5</sup>
Gemella	8 (5-245) x 10 <sup>5</sup>	10 (3,5-12.5) x 10 <sup>5</sup>	5 (5-10) x 10 <sup>5</sup>
Neisseria	3 (2-20) x 10 <sup>5</sup>	3 (1-20) x 10 <sup>5</sup>	8 (4,5-10) x 10 <sup>5</sup>
Rothia	10 (5,5-26,5) x 10 <sup>5</sup>	4 (2-15) x 10 <sup>5</sup>	8 (4-10) x 10 <sup>5</sup>
Schaalia	5,5 (3,25-7,75) x 10 <sup>5</sup>	3.5 (1-6,25) x 10 <sup>5</sup>	5 (4-17,5) x 10 <sup>5</sup>
Streptococcus	100 (20-275) x 10 <sup>5</sup>	25 (10-100) x 10 <sup>5</sup>	25 (7-162,5) x 10 <sup>5</sup>

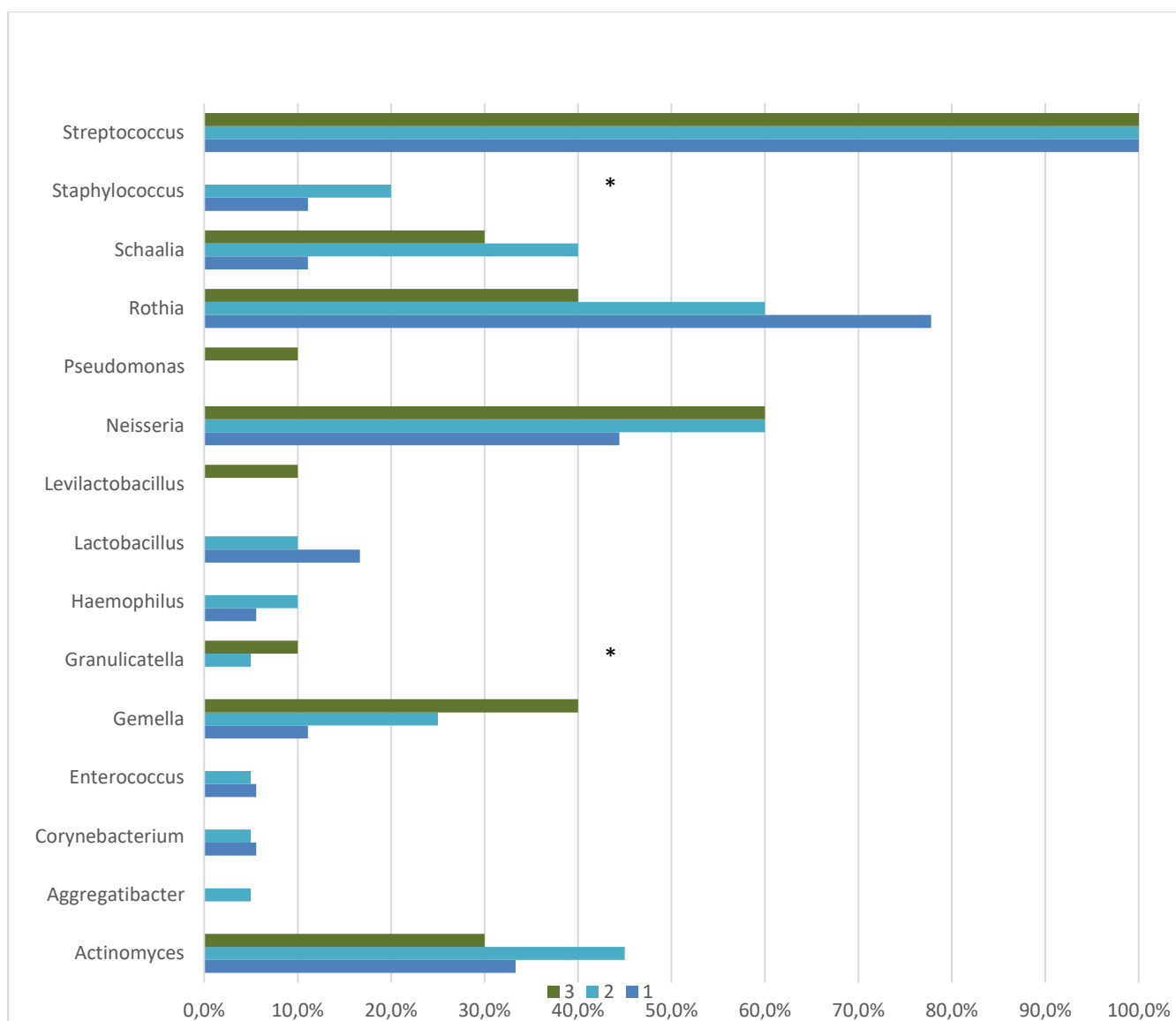


Рисунок 107 – Частоты встречаемости микроорганизмов, распределение по группам исходя из глубины десневой манжеты (% от общего количества в группе)

Было проведено более детальное изучение видового разнообразия представителей рода *Streptococcus* (Рисунок 108). В областях с более глубокой десневой манжетой определяли больший процент встречаемости следующих видов: *Str.anginosus* (28,57%), *Str.oralis* (21,43%), *Str.gordonii* (14,29%). Однако статистически значимой разницы между группами выявлено не было. Следует отметить, что *Str.infantis* была обнаружена только в образцах 1 группы. При этом на глубине >5 мм не были обнаружены *Str.parasanguinis*, на глубине >3 мм не обнаружены *Str.pneumoniae*

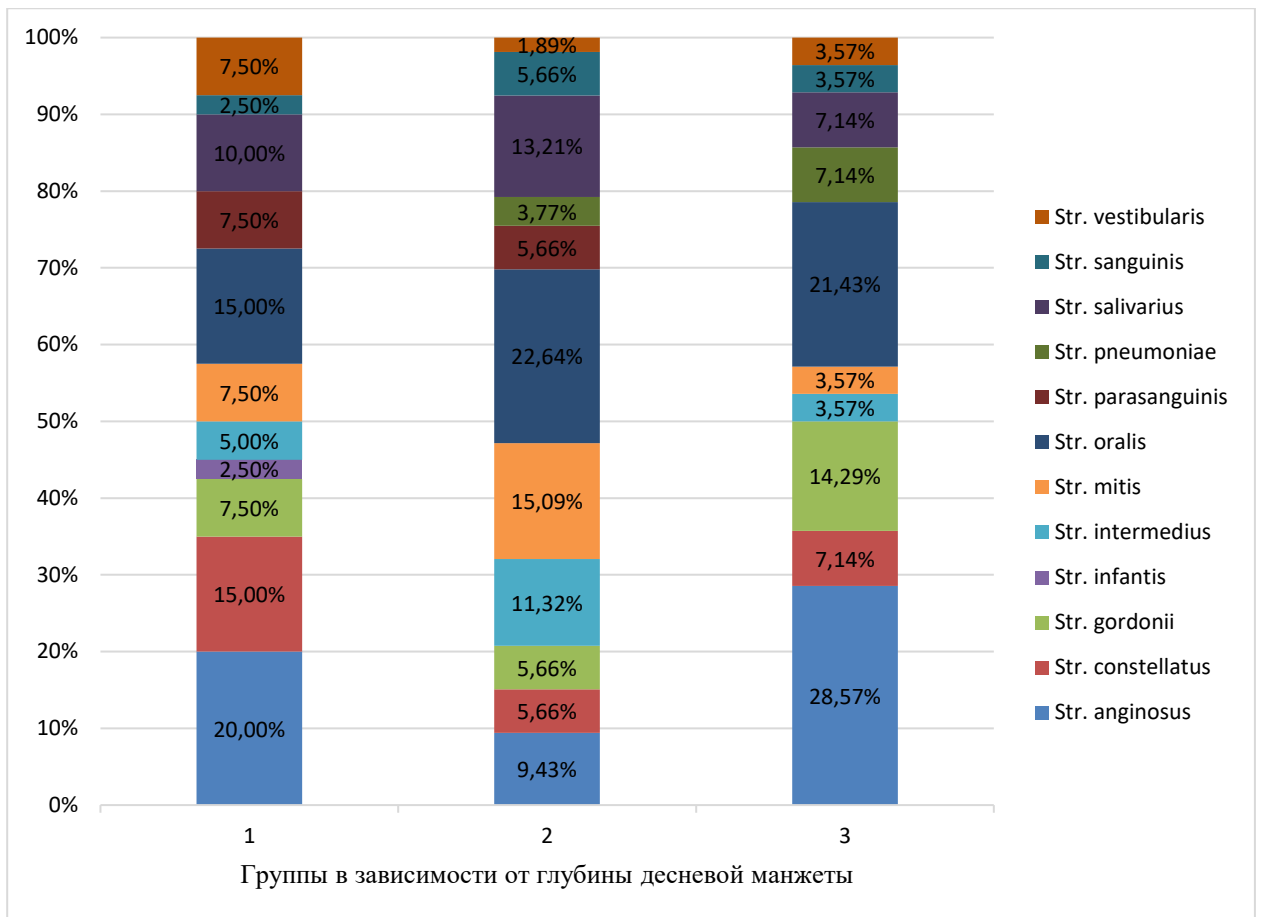


Рисунок 108 – Видовое разнообразие *Streptococcus spp.*, распределение по группам в зависимости от глубины десневой манжеты, %

Характер роста микроорганизмов статистически достоверно зависел от длительности формирования микробиома. С увеличением данного периода времени увеличивалась и доля микроорганизмов со сплошным ростом (КОЕ/мл  $\geq 10^7$ ): 1.59% в 1 группе, 10.39% в 3 группе ( $p=0,04131$ ). Процентные доли каждой подгруппы указаны на Рисунке 109.

Аналогичной тенденцией характеризуется и биоразнообразие микробиома. Индексы Шеннона (H) составили: 1 группа – 0 (представлена только стрептококками); 2 группа – 0,58928; 3 группа – 0,97611.

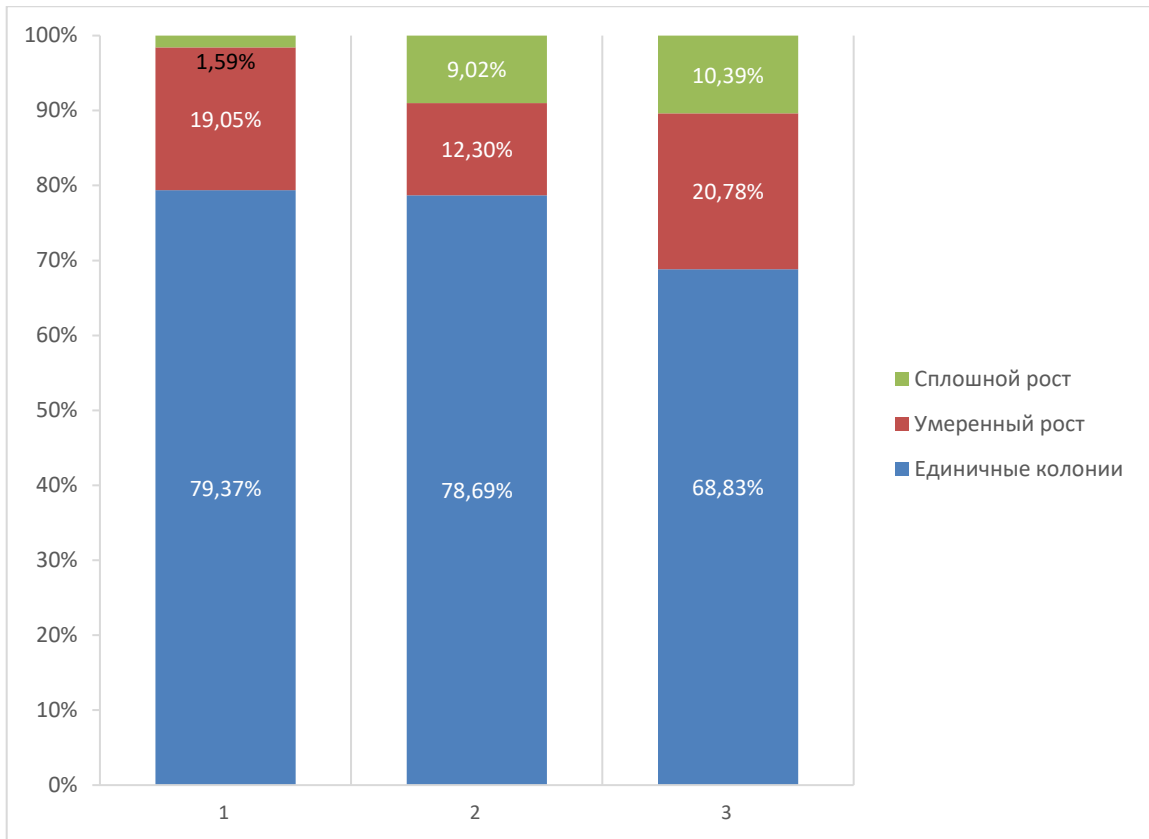


Рисунок 109 – Характер роста микроорганизмов, распределение в зависимости от длительности формирования микробиома (% от общего количества в группе)

### Результаты анализа цитокинового профиля

Цитокины семейства ФНО обладают провоспалительной активностью, являются медиаторами межклеточных взаимодействий, участвуют в индукции апоптоза и морфогенезе. Их активность в большинстве случаев связана с развитием иммунного ответа по Th1-типу, инициированного условно-патогенными бактериями и их фрагментами. Каскад воспалительных реакций ведет к увеличению остеокластной активности, ведущей к разрушению кости [166].

Наибольший уровень относительной экспрессии гена TNF $\alpha$  был характерен для пациентов, которым проводили пластику мягких тканей при помощи коллагеновых матриц. В данной группе пациентов наблюдали рост относительной экспрессии практически в 42 раза ( $p < 0,01$ ), а медиана при этом составила 123,71 (11,98-269,78) отн. ед. В группе, где пластику мягких тканей выполняли при помощи пересадки, ССТ медиана относительной экспрессии составила 2,93 (1,23-14,44) отн. ед. (Рисунок 110).

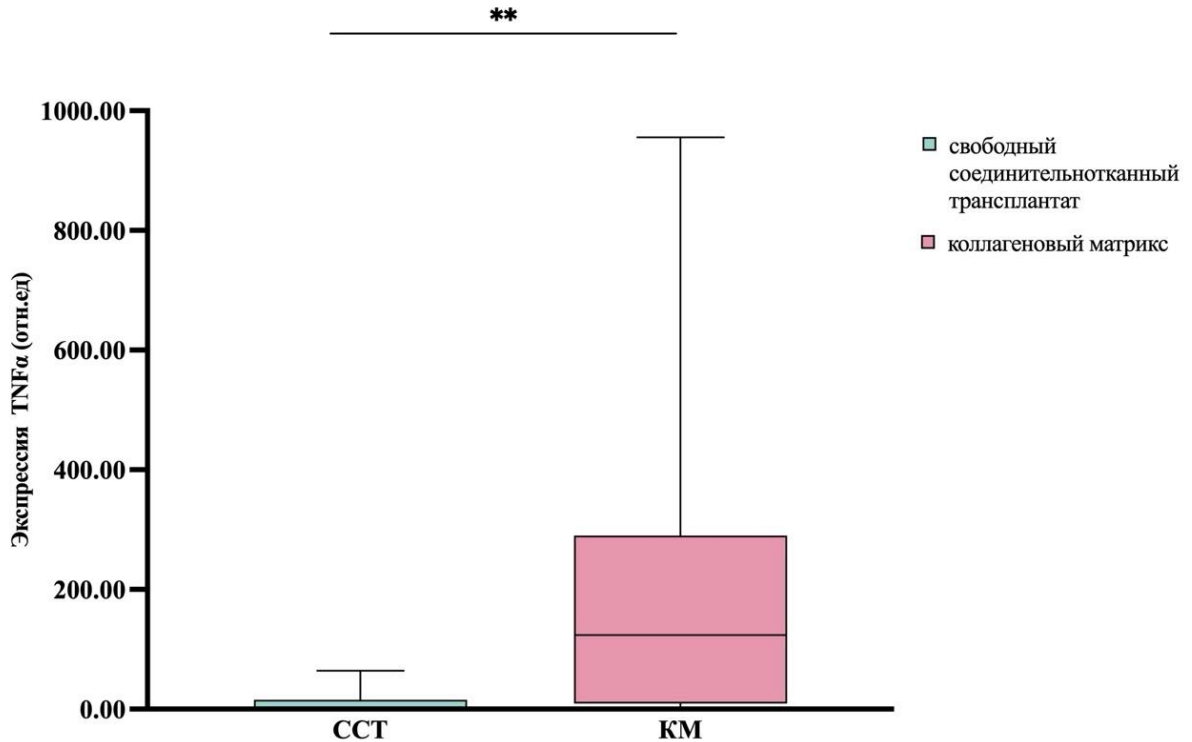


Рисунок 110 – Медианные значения уровня экспрессии гена *TNFα* (отн. ед.) в зависимости от метода пластики мягких тканей; ССТ – свободный соединительнотканый трансплантат, КМ – коллагеновый матрикс; \*\* –  $p < 0,01$

Как видно из Рисунка 111 также регистрируется последовательный рост экспрессии данного цитокина в зависимости от глубины десневой манжеты. Так, в группе 2 наблюдали рост относительной экспрессии практически в 7 раз ( $p < 0,017$ ). Медиана 1 и 2 группы составила 1,15 (0,53 – 2,42) и 7,73 (3,5 – 39,4) соответственно. Больше увеличение экспрессии наблюдали в 3 группе по сравнению с 1 группой в 38 раз ( $p < 0,017$ ; медиана составила 43,86 (13,23 – 610,66)).

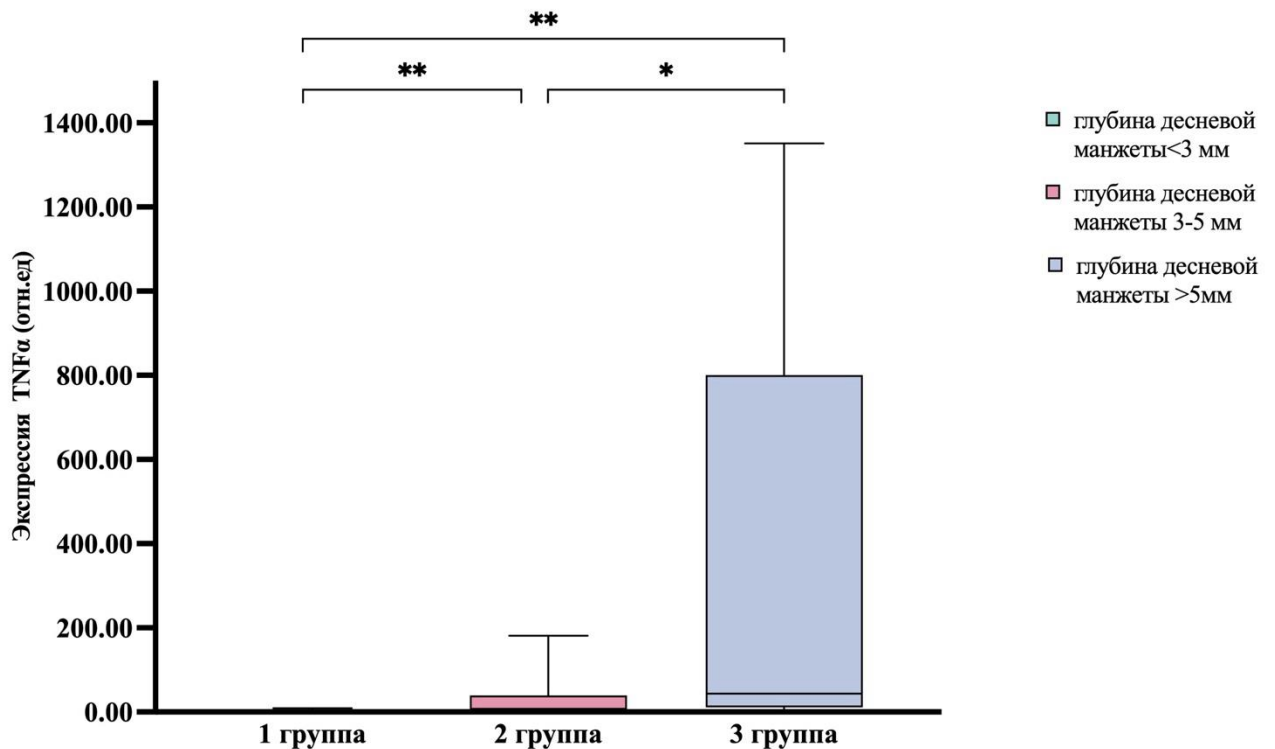


Рисунок 111 – Медианные значения уровня экспрессии гена *TNFα* (отн. ед.), соответствующие глубине десневой шахты; \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,017$

Вторым цитокином, у которого оценивали экспрессионную активность, был  $IL17\alpha$ , который относится к семейству Th17-цитокинов. Эти цитокины обладают функциями медиатора хронического воспаления, а также способны привлекать нейтрофилы к очагу воспаления. По данным литературы  $IL17$  усиливает воспаление при заболеваниях пародонта и напрямую связан с патогенезом пародонтита [151].

Между пациентами, которым проводили пластику мягких тканей при помощи соединительнотканых трансплантатов и коллагеновых матриц статистически значимой разницы в уровне относительной экспрессии  $IL17\alpha$  выявлено не было. Медиана в группе ССТ составила 14,93 (4-27,86) отн. ед., в группе ССТ – 11,34 (6,61-24,25) отн. ед. (Рисунок 112).

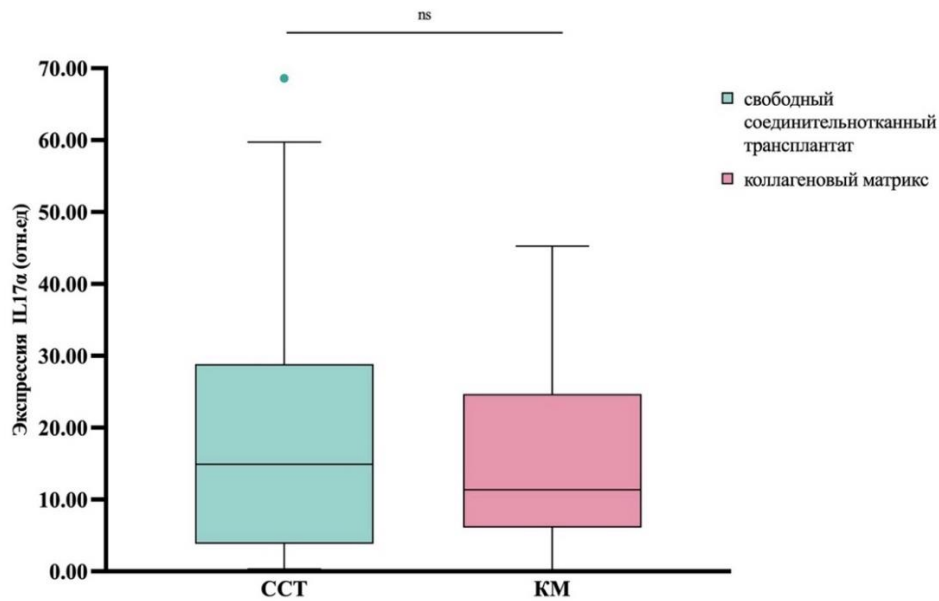


Рисунок 112 – Медианные значения уровня экспрессии гена *IL17α* (отн. ед.), в зависимости от метода пластики мягких тканей; ССТ – свободный соединительнотканый трансплантат, КМ – коллагеновый матрикс; ns – не является статистически значимым

При оценке уровня экспрессии гена *IL17α* в зависимости от глубины десневой манжеты наибольший показатель регистрировали во 2 группе пациентов. Он достоверно превышал значения относительно 1 группы (в 2,8 раз) и 3 группы (в 9,5 раз). Медиана для 1 группы составила 3,38 (1,68 – 5,19), для 2 группы – 9,52 (3,93 – 26,76), для 3 группы – 1 (0,81 – 2,46) (Рисунок 113).

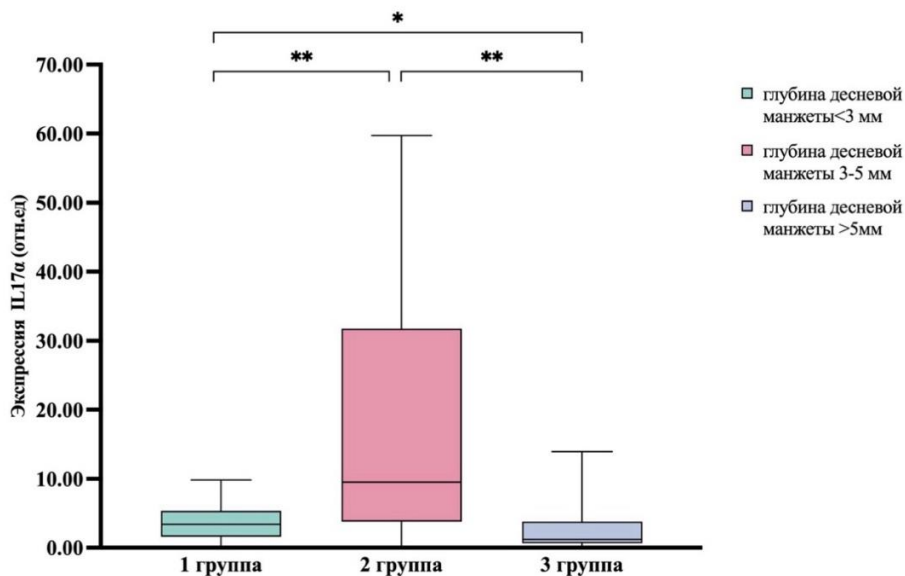


Рисунок 113 – Медианные значения уровня экспрессии гена *IL17α* (отн. ед.), соответствующие глубине десневой манжеты; \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$

#### **ГЛАВА 4. МЕТОДОЛОГИЯ ПЛАСТИКИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ В ОБЛАСТИ ДЕНТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЧАСТИЧНЫМ ОТСУТСТВИЕМ ЗУБОВ И ДЕФИЦИТОМ ТОЛЩИНЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ В ОБЛАСТИ ПЛАНИРУЕМОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА**

Протезирование с опорой на дентальные имплантаты является одним из распространенных методов лечения частичного и полного отсутствия зубов. Систематические обзоры и мета-анализы подтверждают высокие показатели выживаемости дентальных имплантатов [12, 19, 21, 32, 49, 50, 126, 127, 175, 256].

В течение длительного времени фундаментом успешного функционирования дентального имплантата являлось состояние окружающей кости. При этом не уделялось должного внимания состоянию мягких тканей вокруг имплантата, от которого также зависит поддержание здоровья всего периимплантатного комплекса. Сравнительно недавно в ряде клинических исследований проведена оценка значения состояния мягких тканей как с биологической, так и с эстетической точек зрения [20, 23, 35, 64, 134, 140, 226, 246, 240, 254, 271, 302]. Соответственно, были предложены различные методы пластики мягких тканей и определены показания к ним [16, 24, 54, 65, 66, 68, 77, 122, 230, 261, 263].

Настоящая диссертационная работа посвящена одной из самых актуальных проблем современной дентальной имплантологии – дефициту толщины мягких тканей в области имплантатов. В результате анализа доступной литературы становится ясно, что толщина слизистой оболочки оказывает влияние на стабильность пришеечной кости и эстетический результат лечения. При этом частота проведения пластики мягких тканей в области имплантатов увеличивается с каждым годом.

Предлагаемая методология пластики мягких тканей в области дентальных имплантатов включает в себя: оценку состояния слизистой оболочки в области планируемого вмешательства с применением современных адекватных точных методов; определение показаний и противопоказаний к проведению пластики

мягких тканей; алгоритм выбора метода операции и протокол ее проведения; оценка эффективности лечения.

### *Диагностика состояния мягких тканей*

Выбор метода операции и времени хирургического вмешательства зависит от клинических особенностей каждого случая, а также пожеланий и потребностей пациента. Перед любой операцией на мягких тканях в области имплантатов следует собрать полный анамнез заболевания, оценить пародонтальный статус пациента, качество и количество окружающей кости, а также мотивацию пациента на проведение лечения. Особое внимание необходимо уделять оценке состояния мягких тканей, которая включает в себя определение ширины кератинизированной слизистой оболочки и ее толщины.

Для определения ширины кератинизированной слизистой оболочки рекомендуется использовать пародонтологический зонд, который прижимают всей поверхностью к подвижной слизистой оболочке (вестибулярно и орально) и продвигают по направлению к вершине альвеолярного гребня до образования характерного валика на границе слизисто-десневого соединения. Ширина отрезка мягких тканей между слизисто-десневым соединением и вершиной альвеолярного гребня будет являться шириной кератинизированной слизистой оболочки, которая в норме должна составлять не менее 2-3 мм с вестибулярной и оральной сторон.

Для оценки толщины слизистой оболочки рекомендуется применять метод, описанный в настоящей диссертационной работе. Основой метода является сопоставление данных КЛКТ исследования (dcm-файлы) и 3D модели челюсти (stl-файл), полученной в результате внутриорального сканирования (или при помощи снятия оттиска с последующим лабораторным сканированием гипсовой модели челюсти) в любом программном обеспечении, позволяющим планировать виртуальную постановку дентальных имплантатов. Полученный в результате сопоставления 3D-объект, представляет собой фрагмент кости челюсти с контуром мягких тканей. Расстояние между поверхностью кости и контуром мягких тканей будет являться толщиной слизистой оболочки, которая в норме должна составлять не менее 2-3 мм. При оценке толщины мягких тканей необходимо проводить ее

измерение как в горизонтальном, так и в вертикальном направлениях. Подобный подход в анализе толщины мягких тканей является точным, неинвазивным методом исследования, позволяющим предварительно оценить необходимость проведения пластики мягких тканей, а также спланировать объем предстоящей операции.

Несмотря на то, что современные цифровые технологии позволяют получить объективные данные относительно толщины слизистой оболочки, решение о необходимости проведения пластики мягких тканей должно приниматься с учетом данных объективного осмотра полости рта и эстетических требований со стороны пациента.

Таким образом, рациональным алгоритмом диагностики состояния мягких тканей перед проведением вмешательства являются 3 последовательных этапа:

1 этап – клинический прием (оценка ширины кератинизированной слизистой оболочки и эстетических требований пациента; снятие цифровых или аналоговых оттисков)

2 этап – лучевая диагностика (КЛКТ исследование)

3 этап – цифровая диагностика (оценка толщины мягких тканей).

### ***Показания и противопоказания к проведению пластики мягких тканей***

Показаниями к проведению пластики мягких тканей в области дентальных имплантатов будут являться:

1. Ширина кератинизированной слизистой оболочки менее 2 мм с вестибулярной и оральной сторон.

2. Горизонтальная толщина мягких тканей менее 2 мм.

3. Вертикальная толщина мягких тканей менее 2 мм.

4. Высокие эстетические требования пациента.

Необходимо отметить, что, удовлетворительные показатели толщины мягких тканей не являются маркером получения удовлетворительного результата с точки зрения эстетики. Даже у пациентов с толстым фенотипом слизистой оболочки (более 2 мм), без проведения пластики мягких тканей восстановить корректную анатомическую форму альвеолярного гребня, зачастую, невозможно. Поэтому, при наличии минимально необходимых параметров мягких тканей, показаниями к

проведению вмешательства будут являться только высокие эстетические требования со стороны пациента.

### *Алгоритм выбора метода операции*

Исходя из результатов настоящей диссертационной работы становится очевидно, что применение коллагеновых матриксов демонстрирует менее благоприятные результаты лечения с точки зрения эстетики в сравнении с пересадкой свободных соединительнотканых трансплантатов. Поэтому алгоритм принятия решения при увеличении толщины мягких тканей в области дентальных имплантатов строится на основании эстетических требований пациента.

При высоких требованиях к эстетике и дефиците толщины мягких тканей рекомендовано применение свободных соединительнотканых трансплантатов. По данным проведенного нами исследования пересадка ССТ из области бугра верхней челюсти обеспечивает наибольший прирост толщины мягких тканей, а также характеризуется достаточно комфортным послеоперационным периодом и лучшими результатами лечения с точки зрения эстетики, что позволяет рекомендовать данный метод, как основной. При отсутствии достаточного объема мягких тканей в донорской области (область бугра не выражена), рекомендована пересадка ССТ из области твёрдого нёба. Имплантацию коллагеновых матриксов у данной категории пациентов проводить не рекомендовано.

При отсутствии высоких требований к эстетике следующим шагом в «дереве принятия решений» является ответ на вопрос: какая толщина мягких тканей у пациента в области планируемой операции? Если толщина мягких тканей составляет менее 1 мм, то рекомендованы методы, позволяющие увеличить толщину мягких тканей более, чем на 1 мм таким образом, чтобы общая толщина слизистой оболочки составила не менее 2 мм, что минимально необходимо для предотвращения развития осложнений. К подобным методам относится только пересадка свободных соединительнотканых трансплантатов. Далее алгоритм принятия решения аналогичен ранее описанному для лечения пациентов с высокими эстетическими ожиданиями.

При отсутствии высоких требований к эстетике и толщине мягких тканей более 1 мм может быть рекомендован любой метод пластики мягких тканей, включая имплантацию коллагенового матрикса. Тем не менее, у данной категории пациентов мы ввели дополнительный вопрос в «дерево принятия решений»: какой уровень болевого порога у пациента? При высоком уровне болевого порога для улучшения эстетического результата лечения может быть рекомендована пересадка свободного соединительнотканного трансплантата. В этом случае алгоритм принятия решения будет аналогичен ранее описанному для лечения пациентов с высокими эстетическими ожиданиями. При низком уровне болевого порога может быть рекомендована имплантация коллагенового матрикса, как метода, обеспечивающего наиболее комфортный послеоперационный период. Подробный алгоритм принятия решений представлен на Рисунке 114.

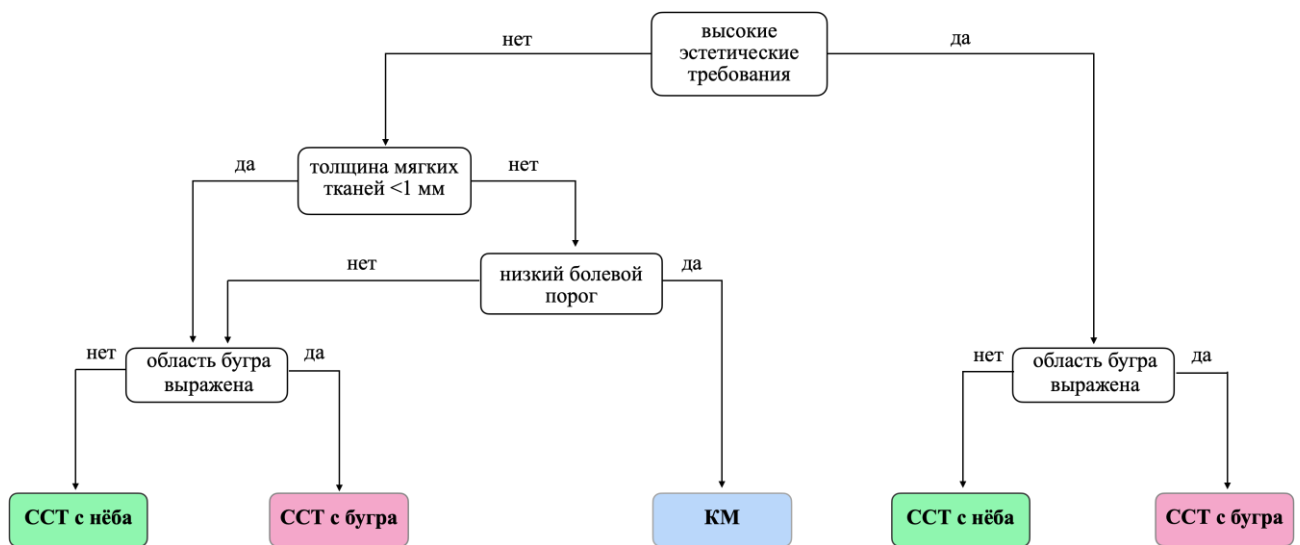


Рисунок 114 – Алгоритм выбора метода увеличения толщины мягких тканей в области дентальных имплантатов

### *Протоколы операций*

Несмотря на то, что клиническая часть настоящей диссертационной работы построена на увеличении толщины мягких тканей, которую проводили на этапе установки дентального имплантата, подобные реконструктивные операции также допустимо проводить до установки имплантата, на этапе установки формирователя

десны, после фиксации супраструктуры на имплантат. Кроме того, пластика мягких тканей может быть проведена в любом отрезке времени на протяжении всего периода реабилитации, но не ранее чем через 3 месяца после предыдущей операции. Влияние сроков проведения вмешательства на результат лечения в литературе отражено недостаточно. Однако при этом понятно, что прогноз более благоприятный при проведении операции на более ранних этапах лечения. Напротив, при установке супраструктуры на имплантат любое оперативное лечение усложняется, а предсказуемость желаемого результата снижается. Наименее предсказуемым считается лечение осложнений. Кроме того, предсказуемость результатов реконструкции мягких тканей уменьшается по мере увеличения количества операций. Данные обстоятельства также необходимо учитывать при планировании лечения.

На основании нескольких клинических случаев продемонстрировано применение на практике разработанной методологии пластики мягких тканей в области дентальных имплантатов при использовании, с одной стороны, стандартных протоколов операций, с другой стороны – персонифицированного подхода с учетом эстетических требований пациентов и анализом результатов лечения.

***Клинический случай №1.*** Пациент П. (35 лет) обратился с целью лечения на кафедру хирургической стоматологии Института стоматологии им. Е. В. Боровского с жалобами на отсутствие зубов 1.2., 1.5., 2.2., нарушение эстетики, затруднения при приеме пищи. Из анамнеза выявлено, что зачатки зубов 1.2., 2.2. отсутствовали, зуб 1.5. был удалён около 2-х лет назад по причине кариеса и его осложнений. На протяжении последнего года пациент находился на ортодонтическом лечении. Был направлен лечащим врачом стоматологом-ортодонтом для установки имплантатов в области отсутствующих зубов. При осмотре конфигурация лица не изменена, кожа и видимые слизистые нормальной окраски, без патологических изменений. Регионарные лимфатические узлы не пальпируются. В полости рта определяется отсутствие зубов 1.2., 1.5., 2.2., деформация вестибулярного контура альвеолярного гребня в области

отсутствующих зубов 1.2., 2.2. Фенотип слизистой оболочки в области фронтальной группы зубов тонкий. По данным КЛКТ очагов хронической инфекции в области отсутствующих зубов не выявлено, высота альвеолярного гребня в области отсутствующего зуба 1.2. – 14,7 мм; ширина – 5,3 мм; высота альвеолярного гребня в области отсутствующего зуба 1.5. – 13,3 мм; ширина – 7,2 мм; высота альвеолярного гребня в области отсутствующего зуба 2.2. – 15,0 мм; ширина – 6,6 мм. Эстетические требования пациента высокие.

Рекомендовано: установка денальных имплантатов в области отсутствующих зубов 1.2., 1.5., 2.2., в сочетании с пластикой мягких тканей в области отсутствующих зубов 1.2., 2.2., по окончании ортодонтического лечения – рациональное протезирование (Рисунок 115). Учитывая высокие эстетические ожидания пациента, рекомендована пластика мягких тканей в объеме пересадки ССТ с бугра верхней челюсти. Однако, при проведении осмотра полости рта был выявлен дефицит мягких тканей в области бугров верхней челюсти, в связи с чем было принято решение о пересадке ССТ с нёба.

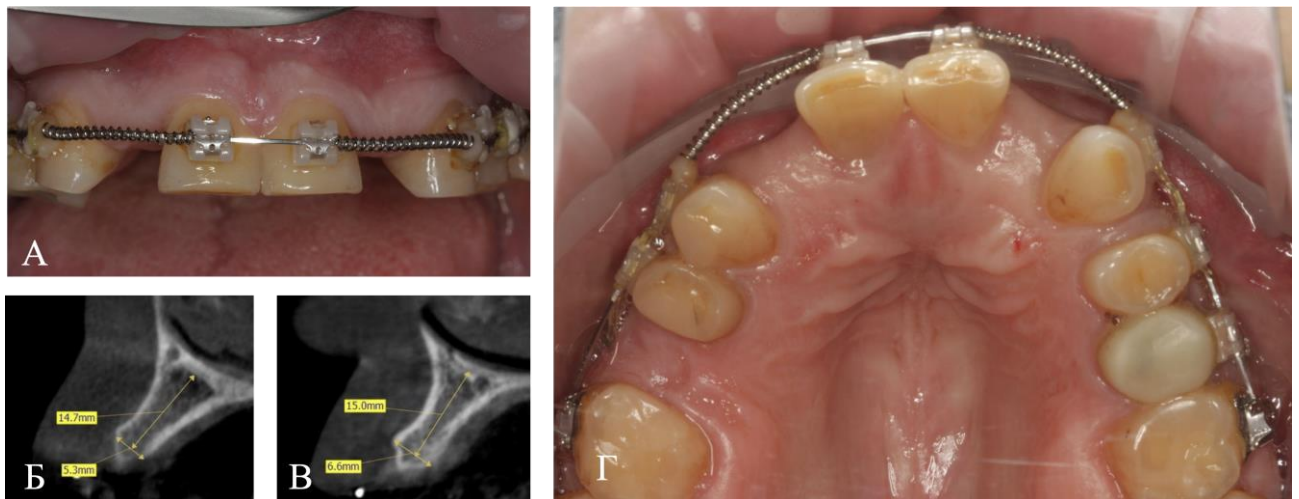


Рисунок 115 – Пациент П.: А – отсутствие зубов 1.2, 1.5., 2.2.;  
 Б, В – достаточный объём кости для установки имплантатов 1.2, 2.2;  
 Г – вестибулярная деформация альвеолярного гребня в области отсутствующих  
 зубов

Лечение: под инфильтрационной анестезией Ультракаин® Д-С 1:100000-1,7 мл х 3 при помощи лезвия 15с и 12d выполнили разрезы по вершине альвеолярного гребня в пределах зубов 1.3–1.1., 2.1.–2.3., внутрибороздковые разрезы в области соседних с отсутствующими зубов. Отслоили вестибулярные и нёбные слизисто-надкостничные лоскуты. По стандартному протоколу в условиях гидроохлаждения произвели установку дентальных имплантатов Astra Tech (Dentsply-Sirona, США) в позиции зубов 1.2. (3 x 11 мм), 2.2. (3 x 11 мм). Коэффициент стабильности (КСИ) в области имплантатов 1.2., 2.2. составил соответственно 73 у.е. и 76 у.е. В области отсутствующего зуба 1.5. был установлен дентальный имплантат по стандартному одноэтапному протоколу (одномоментно с формирователем десневой манжеты). Далее в области твёрдого нёба справа и слева произвели забор свободных соединительнотканых трансплантатов. С поверхности трансплантатов удалили жировые и железистые включения, а также фрагменты эпителия. Размеры трансплантатов после обработки составили: ширина – 5 мм; длинна – 13 мм; толщина – 1,5 мм в области имплантата 1.2. и ширина – 4 мм; длинна – 11 мм; толщина – 1,5 мм в области имплантата 2.2. Затем трансплантаты поместили под вестибулярные и нёбные лоскуты, зафиксировали при помощи П-образных швов. Для сопоставления краёв ран и ушивания без натяжения выполнили мобилизацию слизисто-надкостничных лоскутов при помощи рассечения надкостницы. Слизисто-надкостничные лоскуты уложили на место, зафиксировали П-образными и простыми узловыми швами (Рисунок 116-118).



Рисунок 116 – Установка имплантата в области отсутствующего зуба 1.2 (А); забор свободного соединительнотканного трансплантата из области твёрдого нёба (Б); позиционирование трансплантата под вестибулярный и нёбный лоскуты (В)

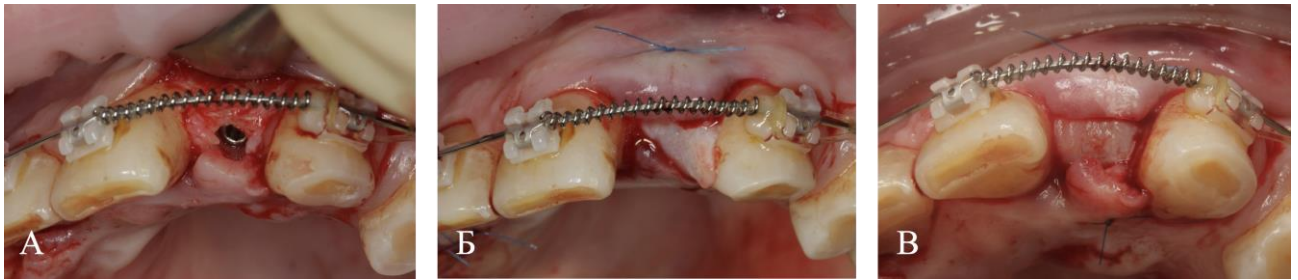


Рисунок 117 – Установка имплантата в области отсутствующего зуба 2.2 (А); забор свободного соединительнотканного трансплантата из области твёрдого нёба и позиционирование трансплантата под вестибулярный и нёбный лоскуты (Б,В)



Рисунок 118 – Герметичное ушивание раны П-образными и простыми узловыми швами

Послеоперационный период протекал без особенностей. На 14 сутки после операции было обнаружено частичное расхождение краёв раны в области отсутствующего зуба 2.2. Рана в месте расхождения швов была покрыта налетом фибрина, под которым определялась поверхность свободного соединительнотканного трансплантата. Отделяемого из раны, подвижности трансплантата и других признаков некроза трансплантата выявлено не было. Произвели снятия швов и антисептическую обработку раны водным раствором хлоргексидина биглюконата 0,05%. Через 2 месяца после операции наблюдали полную эпителизацию раны без визуальных признаков потери объёма мягких тканей. Через 3 месяца после операции провели установку формирователей десны и направили пациента на завершение ортопедического этапа лечения (Рисунок 119-120).



Рисунок 119 – Динамическое наблюдение: А – состояние на 14 сутки после операции; Б – через 2 месяца; В – через 3 месяца после операции



Рисунок 120 – Финальный вид зубных рядов после окончания ортопедического этапа лечения

Основные показатели, по которым проводили оценку течения послеоперационного периода отражены в Таблице 39, 40.

Таблица 39 – Значения показателей оценки течения послеоперационного периода в динамике в области отсутствующего зуба 1.2.

Показатели	Срок наблюдения						
	до операции	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	3 месяца	6 месяцев
Δ толщины мягких тканей, мм						0,98	1,02
ширина керат. слиз. оболочки, мм	4					4	4
оценка боли (VAS), балл.		3	2	1	0		
кол-во НПВС, уп.		3	1	0	0		
оценка отёка, балл.		2	1	0	0		
Σ качество жизни (ОНП-14), балл.	2				7	1	0
Σ индекс эстетики (PES), балл.							12

Таблица 40 – Значения показателей оценки течения послеоперационного периода в динамике в области отсутствующего зуба 2.2.

Показатели	Срок наблюдения						
	до операции	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	3 месяца	6 месяцев
Δ толщины мягких тканей, мм						0,72	0,65
ширина керат. слиз. оболочки, мм	4					4	4
оценка боли (VAS), балл.		3	2	1	0		
кол-во НПВС, уп.		3	1	0	0		
оценка отёка, балл.		2	1	0	0		
Σ качество жизни (ОНП-14), балл.	2				7	1	0
Σ индекс эстетики (PES), балл.							10

**Клинический случай №2.** Пациентка Б. (38 лет) обратилась с целью лечения на кафедру хирургической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского с жалобами на отсутствие зуба 3.6., затруднения при приеме пищи. Из анамнеза выявлено, что зуб 3.6. был удален около 2-х лет назад. При осмотре конфигурация лица не изменена, кожа и видимые слизистые нормальной окраски, без патологических изменений. Регионарные лимфатические узлы не пальпируются. В полости рта определяется отсутствие зуба 3.6., деформация вестибулярного контура альвеолярного гребня. Фенотип слизистой оболочки тонкий. Ширина зоны кератинизированной слизистой оболочки с вестибулярной поверхности – 4 мм. По данным КЛКТ очагов хронической инфекции в области отсутствующего зуба не выявлено, высота альвеолярного гребня – 14,9 мм; ширина – 6,9 мм. Эстетические требования пациента высокие (Рисунок 121).

Рекомендовано: установка дентального имплантата в сочетании с пластикой мягких тканей, рациональное протезирование. Учитывая высокие эстетические ожидания пациента, рекомендована пластика мягких тканей в объеме пересадки ССТ с бугра верхней челюсти.

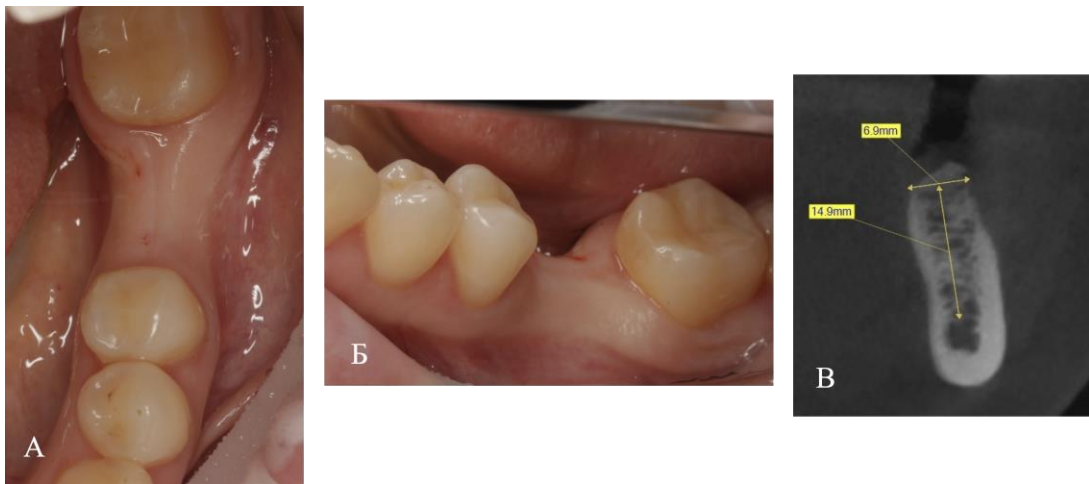


Рисунок 121 – Пациент Б.: А, Б – отсутствие зуба 3.6., вестибулярная деформация альвеолярного гребня в области отсутствующего зуба; В – достаточный объём кости для установки имплантата

Лечение: под инфильтрационной анестезией Ультракаин® Д-С 1:100000-1,7 мл x 2 при помощи лезвия 15с был произвели разрез по вершине альвеолярного гребня в пределах зубов 3.5., 3.7., внутрибороздковые разрезы в области зубов 3.5., 3.7. Отслоили вестибулярный и язычный слизисто-надкостничные лоскуты. По стандартному протоколу, в условиях гидроохлаждения сформировали остеотомическое ложе в области отсутствующего зуба 3.6., произвели установку дентального имплантата Astra Tech (Dentsply-Sirona, США) размером 4 x 9 мм. Коэффициент стабильности имплантата составил 71 у.е. (Рисунок 122).

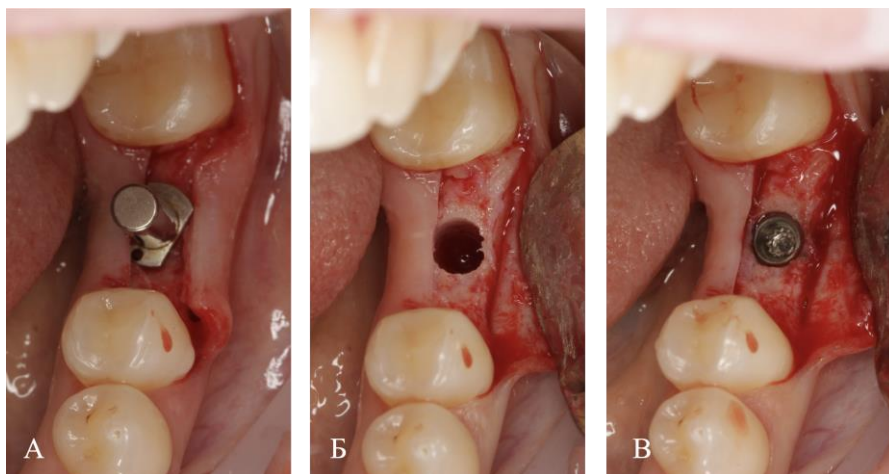


Рисунок 122 – Установка имплантата в области отсутствующего зуба 3.6.: А – пилотное препарирование, установка пина параллельности; Б – окончательное формирование ложа; В – установка имплантата

Далее, в области бугра верхней челюсти слева при помощи лезвия 15с произвели забор свободного соединительнотканного трансплантата размером: ширина – 5 мм; длинна – 12 мм; толщина – 1,5 мм. Рану в донорской области ушили при помощи компрессионного непрерывного шва (Рисунок 123).



Рисунок 123 – Забор свободного соединительнотканного трансплантата в области твёрдого нёба: А – формирование доступа и забор трансплантата; Б – ширина трансплантата – 5мм, длинна – 12мм, толщина – 1,5 мм; В – ушивание донорской области

Свободный соединительнотканый трансплантат зафиксировали к вестибулярному слизисто-надкостничному лоскуту при помощи П-образных швов таким образом, чтобы край трансплантата располагался на 1мм ниже края слизисто-надкостничного лоскута. Затем установили формирователь десневой манжеты стандартного размера и наложили простые узловые швы в области апроксимальных поверхностей до полного контакта раневых поверхностей друг с другом (Рисунок 124).

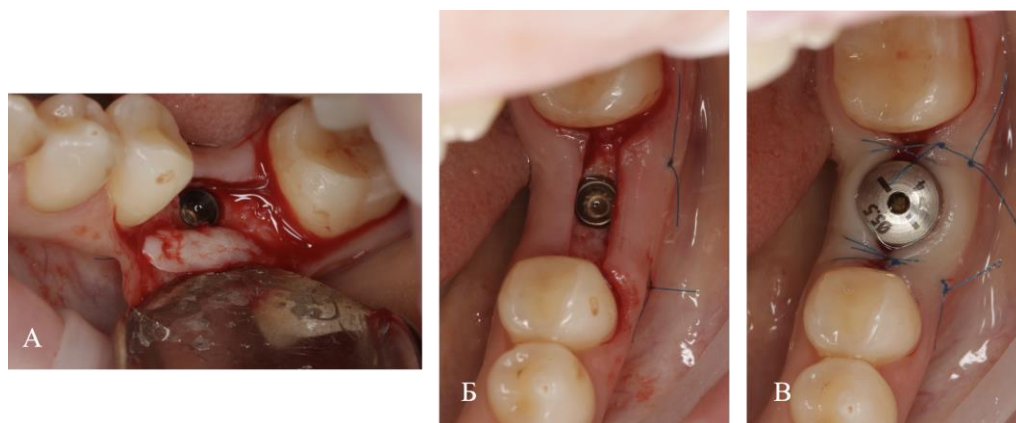


Рисунок 124 – Проведение пластики мягких тканей: А – трансплантат уложен под вестибулярный слизисто-надкостничный лоскут; Б – фиксация трансплантата при помощи П-образных швов; В – установка формирователя десны и ушивание

В послеоперационном периоде назначили стандартную антибактериальную и противовоспалительную терапию, а также дали рекомендации по уходу за раной (подробно описано в главе «Материалы и методы»). Снятие швов выполнили на 14 сутки. Через 3 месяца провели снятие оттиска с уровня имплантата, изготовили и зафиксировали постоянную коронку (Рисунок 125).

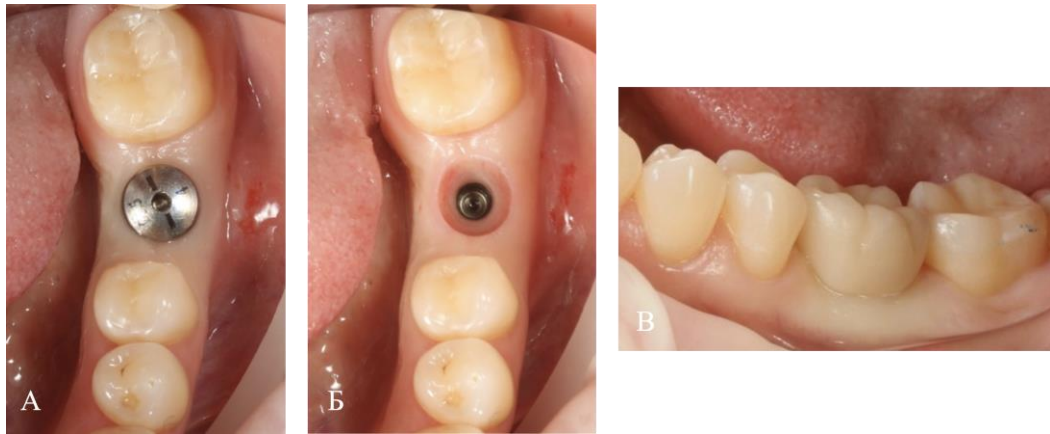


Рисунок 125 – Состояние мягких тканей через 3 месяца после операции: А,Б – отсутствие вестибулярной деформации альвеолярного гребня; В – фиксация постоянной коронки

Основные показатели, по которым проводили оценку течения послеоперационного периода представлены на Рисунке 126 и отражены в Таблице 41.

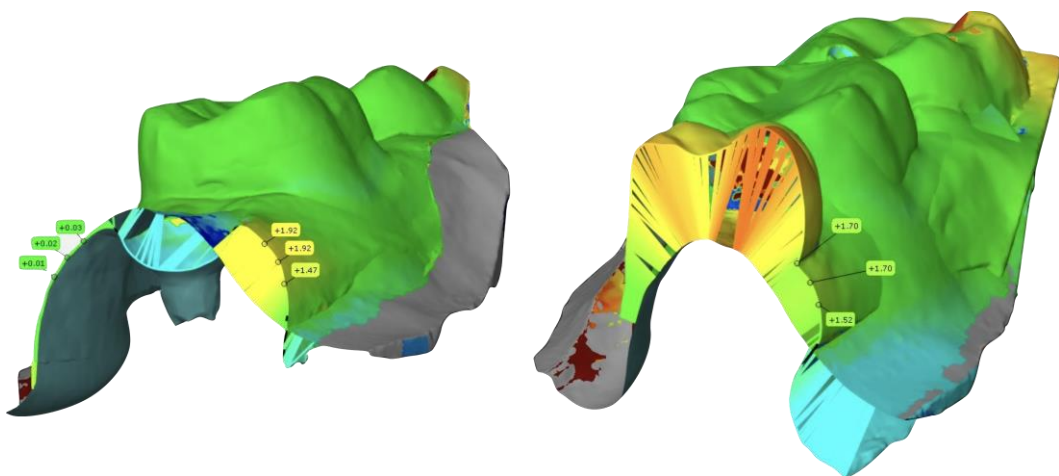


Рисунок 126 – Цифровой профилометрический анализ через 3 месяца после операции (слева) и через 6 месяцев после операции (справа)

Таблица 41 – Значения показателей оценки течения послеоперационного периода в динамике

Показатели	Срок наблюдения						
	до операции	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	3 месяца	6 месяцев
Δ толщины мягких тканей, мм						1,77	1,64
ширина керат. слиз. оболочки, мм	4					4	4
оценка боли (VAS), балл.		3	1	1	0		
кол-во НПВС, уп.		3	2	1	0		
оценка отёка, балл.		1	1	0	0		
Σ качество жизни (ОНIP-14), балл.	5				11	2	0
Σ индекс эстетики (PES), балл.							12

Через 5 лет после завершения лечения жалоб пациент не предъявляет. При осмотре определяется удовлетворительное состояние мягких тканей в области установленного имплантата: слизистая оболочка бледно-розового цвета, без патологических изменений, контур альвеолярного гребня соответствует естественному. На контактной рентгенограмме наблюдается отсутствие пришеечной резорбции кости в области имплантата (Рисунок 127).

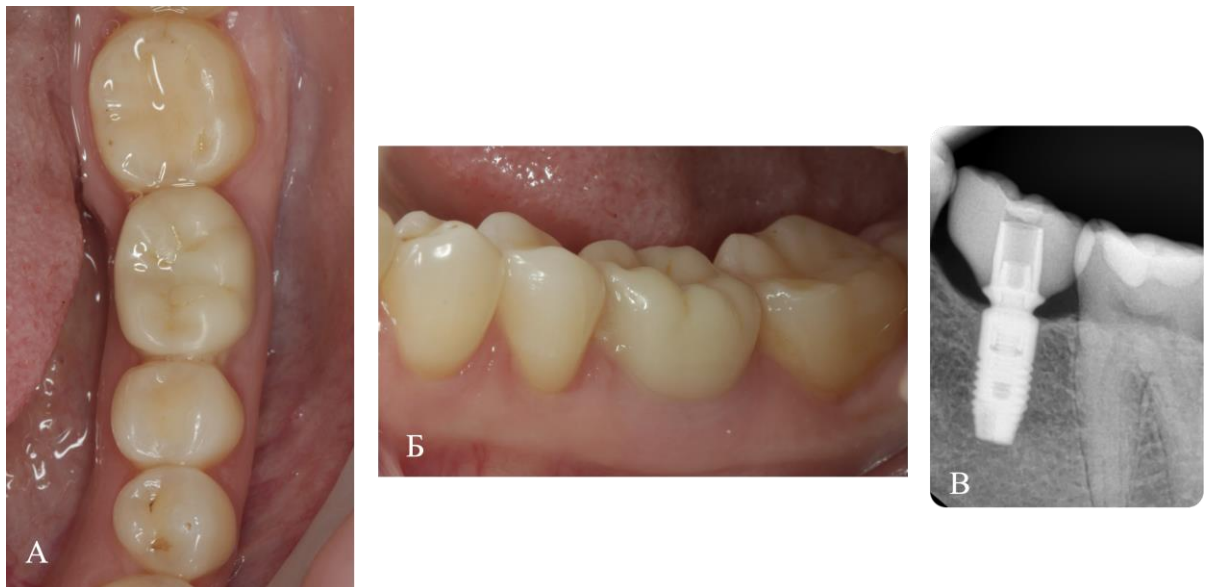


Рисунок 127 – Состояние через 5 лет после операции: А,Б – удовлетворительное состояние мягких тканей в области имплантата; В – отсутствие пришеечной резорбции кости

**Клинический случай №3.** Пациент М. (21 год) обратился с целью лечения на кафедру хирургической стоматологии Института стоматологии им. Е. В. Боровского с жалобами на отсутствие зубов 2.1., 2.2., нарушение эстетики, затруднения при приеме пищи. Из анамнеза выявлено, что зубы 2.1., 2.2. были утрачены в результате травмы (удар шайбой при игре в хоккей) около 5 лет назад. До завершения роста костей скелета пациент использовал временный съёмный протез. По достижении совершеннолетия обратился за помощью в частную клинику с целью установки дентальных имплантатов. Со слов пациента в течение 2 лет ему последовательно было проведено 5 операций: костная пластика (направленная костная регенерация), установка дентальных имплантатов, удаление дентальных имплантатов ввиду их несостоятельности, повторная костная пластика (пересадка костных блоков). Последняя операция также закончилась неудачно, и пациент принял решение «сделать перерыв» в лечении. Через 2 года после последней операции пациент обратился на кафедру хирургической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского, где ему была проведена костная пластика (направленная костная регенерация с нерезорбируемой мембраной). Послеоперационный период протекал без особенностей и через 8 месяцев, перед проведением этапа установки дентальных имплантатов пациент был включен в настоящее исследование. При осмотре конфигурация лица не изменена, кожа и видимые слизистые нормальной окраски, без патологических изменений. Регионарные лимфатические узлы не пальпируются. В полости рта определяется отсутствие зубов 2.1., 2.2. Ширина зоны кератинизированной слизистой оболочки с вестибулярной поверхности – 2 мм. По данным КЛКТ очагов хронической инфекции в области отсутствующих зубов не выявлено, высота альвеолярного гребня в области отсутствующего зуба 2.1. – 11,2 мм; ширина – 8,6 мм; высота альвеолярного гребня в области отсутствующего зуба 2.2. – 12,1 мм; ширина – 8,6 мм. При сопоставлении данных КЛКТ и 3D-модели верхней челюсти была определена горизонтальная и вертикальная толщина мягких тканей в области отсутствующих зубов, которая находилась в диапазоне от 1,2 мм до 2,3 мм.

Эстетические требования пациента невысокие. Болевой порог низкий (Рисунок 128).

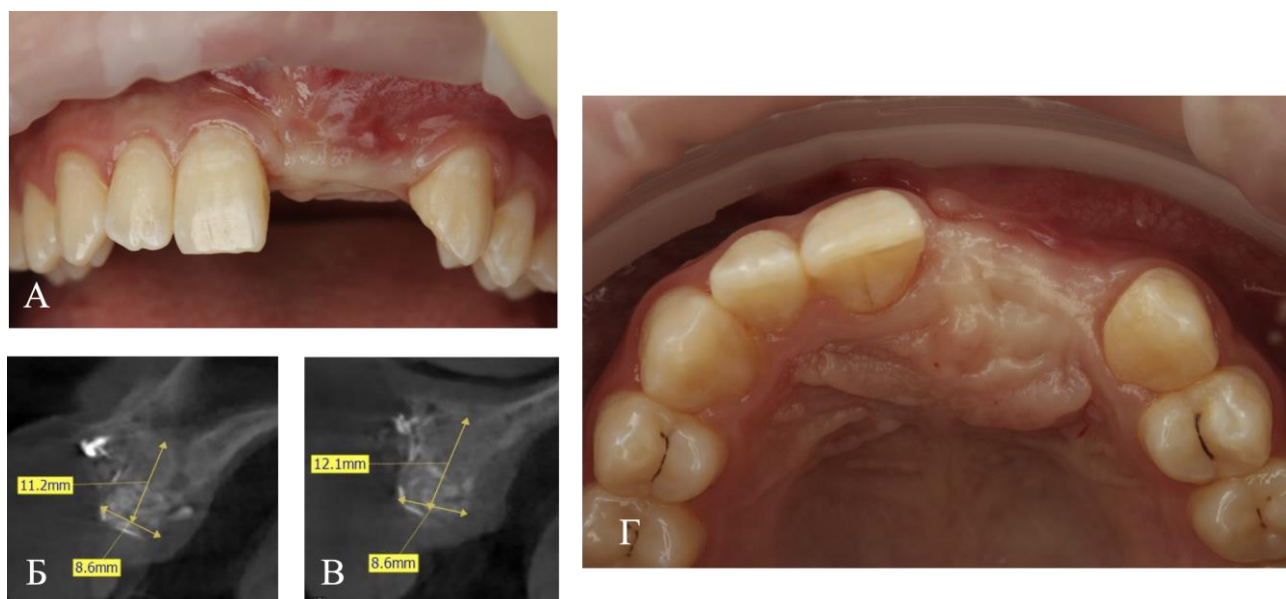


Рисунок 128 – Пациент М.: А – отсутствие зубов 2.1, 2.2.; Б, В – достаточный объём кости для установки имплантатов; Г – дефицит толщины мягких тканей с вестибулярной поверхностью в области отсутствующих зубов

Рекомендовано: установка дентальных имплантатов в области отсутствующих зубов 2.1., 2.2., в сочетании с пластикой мягких тканей и последующее рациональное протезирование. Учитывая невысокие эстетические требования пациента, вертикальную и горизонтальную толщину мягких тканей более 1 мм в качестве метода пластики мягких тканей была рекомендована имплантация коллагенового матрикса.

Лечение: под инфильтрационной анестезией Ульттракаин® Д-С 1:100000-1,7 мл х 2 при помощи лезвия 15с и 12d выполнили разрез по вершине альвеолярного гребня в пределах зубов 1.1. – 2.3., внутрибороздковые разрезы в области зубов 1.1.–2.3. Отслоили вестибулярный и нёбный слизисто-надкостничные лоскуты. По стандартному протоколу в условиях гидроохлаждения произвели установку дентальных имплантатов Astra Tech (Dentsply-Sirona, США) в позиции зубов 2.1. (3,5 х 9 мм), 2.2. (3,5 х 9 мм). Коэффициент стабильности (КСИ) в области имплантатов 1.2., 2.2. составил соответственно 69 у.е. и 66 у.е. (Рисунок 129).



Рисунок 129 – Установка имплантатов в области отсутствующих зубов 2.1., 2.2.

Далее, при помощи стерильных ножниц смоделировали форму коллагенового матрикса, согласно геометрии дефекта. Коллагеновый матрикс смочили стерильным физиологическим раствором и поместили под вестибулярный и небный лоскуты. Затем, при помощи стерильного, сухого марлевого тампона отжали матрикс для обеспечения его пропитывания кровью из окружающих тканей. Дополнительную фиксацию коллагенового матрикса при помощи швов не проводили (Рисунок 130).

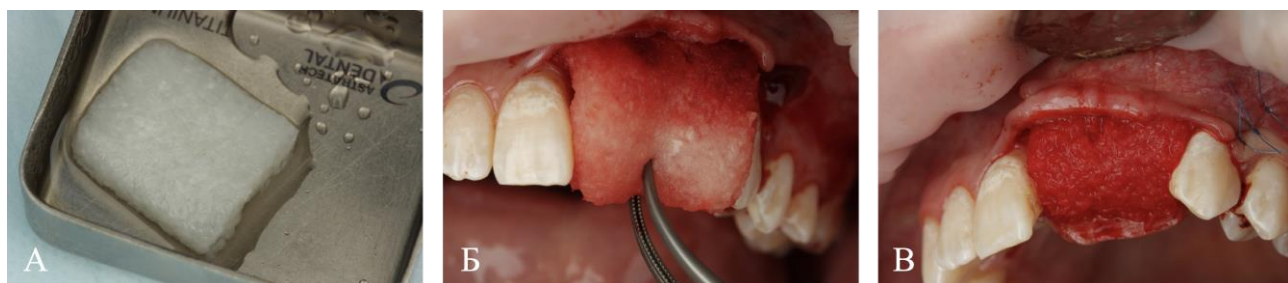


Рисунок 130 – Внешний вид коллагенового матрикса (А); коллагеновый матрикс, смоченный физиологическим раствором уложен под вестибулярный лоскут (Б); пропитывание коллагенового матрикса кровью (В)

Для сопоставления краёв ран и ушивания без натяжения выполнили мобилизацию вестибулярного слизисто-надкостничного лоскута при помощи рассечения надкостницы. Слизисто-надкостничный лоскут уложили на место, зафиксировали непрерывным и узловыми швами (Рисунок 131).



Рисунок 131 – Наложение непрерывного шва (А); наложение простых узловых швов (Б); окклюзионный вид раны после ушивания (В)

В послеоперационном периоде назначили стандартную антибактериальную и противовоспалительную терапию, а также дали рекомендации по уходу за раной (подробно описано в главе «Материалы и методы»). Снятие швов выполнили на 14 сутки. Через 3 месяца установили формирователи десневой манжеты, после чего направили пациента на протезирование (Рисунок 132).



Рисунок 132 – Финальный вид зубных рядов после окончания ортопедического этапа лечения

Основные показатели, по которым проводили оценку течения послеоперационного периода представлены в Таблице 42, 43.

Таблица 42 – Значения показателей оценки течения послеоперационного периода в динамике в области отсутствующего зуба 2.1.

Показатели	Срок наблюдения						
	до операции	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	3 месяца	6 месяцев
Δ толщины мягких тканей, мм						0,93	0,57
ширина керат. слиз. оболочки, мм	2					2	2
оценка боли (VAS), балл.		2	1	0	0		

## Продолжение Таблицы 42

кол-во НПВС, уп.		2	1	0	0		
оценка отёка, балл.		3	2	1	0		
Σ качество жизни (ОНП-14), балл.	7				10	5	0
Σ индекс эстетики (PES), балл.							10

Таблица 43 – Значения показателей оценки течения послеоперационного периода в динамике в области отсутствующего зуба 2.2.

Показатели	Срок наблюдения						
	до операции	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	3 месяца	6 месяцев
Δ толщины мягких тканей, мм						0,75	0,41
ширина керат. слиз. оболочки, мм	2					2	2
оценка боли (VAS), балл.		2	1	0	0		
кол-во НПВС, уп.		2	1	0	0		
оценка отёка, балл.		3	2	1	0		
Σ качество жизни (ОНП-14), балл.	7					10	5
Σ индекс эстетики (PES), балл.							9

Через 3 года после завершения лечения жалоб пациент не предъявляет. При осмотре определяется удовлетворительное состояние мягких тканей в области установленных имплантатов: слизистая оболочка бледно-розового цвета, без патологических изменений, контур альвеолярного гребня близок к естественному. На контактной рентгенограмме наблюдается отсутствие пришеечной резорбции кости в области установленных имплантатов (Рисунок 133).

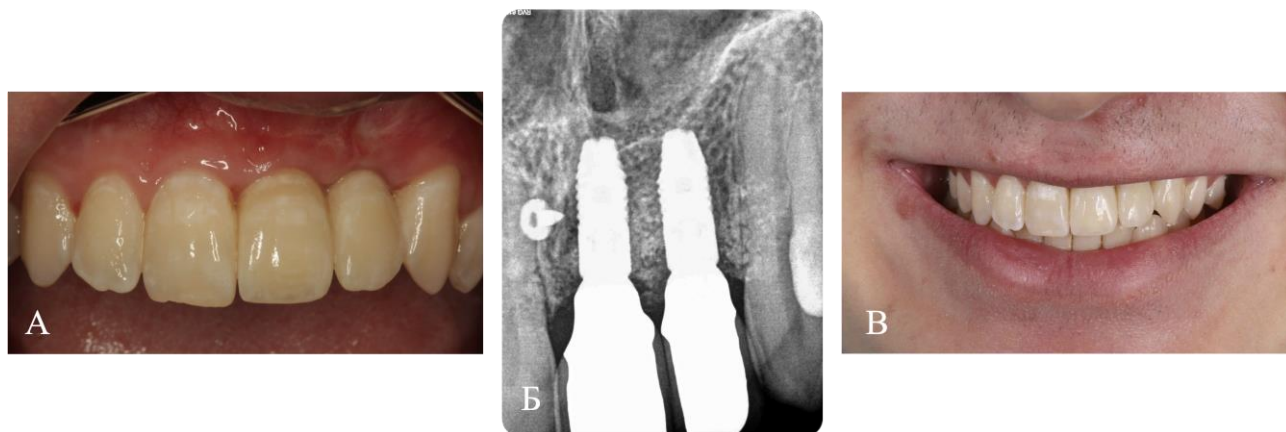


Рисунок 133 – Состояние через 3 года после завершения лечения:  
 А –удовлетворительное состояние мягких тканей в области имплантатов;  
 Б – отсутствие пришеечной резорбции кости; В – внешний вид улыбки пациента

### *Оценка эффективности лечения*

Оценка и интерпретация результатов лечения являются важными компонентами, как клинических исследований, так и практического здравоохранения. Наиболее значимым показателем для оценки эффективности увеличения толщины мягких тканей в области дентальных имплантатов является величина прироста. Согласно данным настоящего исследования минимальный срок, на котором допустимо проводить оценку прироста толщины мягких тканей составляет не менее 3-х месяцев при пересадке ССТ или имплантации двухслойного КМ и не менее 6-ти месяцев при имплантации объемно-стабильного КМ.

На протяжении десятилетий для измерения величины прироста толщины мягких тканей использовались традиционные, аналоговые методы: пародонтальный зонд, штангенциркуль, эндодонтический файл, инъекционная игла и тд. Технологические достижения привели к внедрению методов цифровой оценки, таких как линейный и трехмерный анализ. Исходя из результатов настоящей диссертационной работы данный метод зарекомендовал себя, как надежный, легко воспроизводимый и не инвазивный. Цифровая профилометрия позволяет обнаружить даже небольшие изменения контура альвеолярного гребня. Это особенно важно для оценки эффективности применения заменителей

аутогенных мягкотканых трансплантатов, при имплантации которых прирост толщины мягких тканей может быть сравнительно небольшим. В ближайшие годы следует ожидать прогрессивного перехода от клинических методов оценки к методам цифровой визуализации и результаты настоящей работы послужат прочным фундаментом для дальнейших исследований и разработок.

Таким образом, широкое внедрение в практику здравоохранения разработанной методологии пластики мягких тканей в области дентальных имплантатов будет способствовать повышению эффективности лечения пациентов с частичным отсутствием зубов и дефицитом толщины мягких тканей в области дентальных имплантатов, что имеет важное значение для теории и практики стоматологии.

## ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наряду с эволюцией подходов к лечению с использованием дентальных имплантатов меняются и ожидания пациентов. Если еще несколько лет назад основным критерием качества имплантологического лечения являлась успешная остеоинтеграция имплантата и его функциональная состоятельность, то сегодня все больше пациентов рассчитывают на удовлетворительный результат и с точки зрения эстетики. Причем современные эстетические требования пациентов определяются не только формой и цветом коронок на имплантатах, но и архитектурой альвеолярного гребня, текстурой и цветом окружающих мягких тканей [140, 178, 282]. В действительности, состояние мягких тканей в области дентальных имплантатов является важным не только с точки зрения эстетики, но и с точки зрения поддержания здорового состояния всей периимплантатной области. Именно поэтому в последние годы значительная роль отводится комплексу мероприятий, направленных на создание благоприятного мягкотканого окружения в области дентальных имплантатов, одним из которых является проведение пластики мягких тканей.

На сегодняшний день определены наиболее важные компоненты мягких тканей в области имплантатов: ширина кератинизированной слизистой оболочки и ее толщина. В литературе достаточно подробно описаны различные методы увеличения ширины кератинизированной слизистой оболочки, проведены многочисленные экспериментальные и клинические исследования, оценивающие их эффективность [38, 115, 142, 282, 332]. В тоже время исследований, оценивающих эффективность методов увеличения толщины мягких тканей в области имплантатов встречается гораздо меньше.

Применение свободных соединительнотканых трансплантатов в реконструктивных операциях на мягких тканях в области имплантатов до сих пор считается «золотым стандартом» [68, 90, 122, 205, 263, 281]. Однако послеоперационный дискомфорт, связанный с необходимостью забора

трансплантата, побудил исследователей разработать альтернативные материалы-заменители. В настоящее время в клинической практике чаще используются коллагеновые матриксы животного происхождения, продемонстрировавшие высокую эффективность в доклинических и клинических исследованиях. Среди наиболее распространенных являются КМ на основе несшитого коллагена, обладающие естественной структурой (называемые двухслойными матрицами, децеллюляризованными) и матриксы, имеющие поперечно-сшитую структуру (объемно-стабильные).

Постоянное совершенствование КМ, требует изучения их влияния на ткани организма, особенности интеграции данных биоматериалов у пациентов, эффективности их применения и особенности оперативного вмешательства при работе с ними. Именно это и являлось обоснованием для выполнения настоящей работы, которая, в итоге, позволила разработать комплексную методологию проведения пластики мягких тканей в области дентальных имплантатов, что, несомненно, позволит повысить эффективность лечения пациентов с дефицитом толщины мягких тканей в области дентальных имплантатов и будет являться фундаментальным основанием для дальнейших разработок в области реконструктивной хирургии мягких тканей полости рта с формированием новой научной школы.

На первом этапе настоящего исследования необходимо было выяснить насколько эффективно применение КМ в сравнении с пересадкой ССТ для увеличения толщины мягких тканей в области дентальных имплантатов. Для этого нами была поставлена задача провести систематический обзор и мета-анализ доступных рандомизированных клинических исследований других авторов с отдаленными результатами не менее 3 месяцев. Исследование было зарегистрировано в международном проспективном реестре систематических обзоров (PROSPERO) и выполнялось в соответствии с рекомендациями кокрейновского сообщества.

На основании результатов систематического обзора и мета-анализа можно утверждать, что применение ССТ (0,99 мм), как и КМ (0,70 мм), приводит к

увеличению толщины мягких тканей в области имплантатов, однако ССТ является более эффективным. Полученные данные согласуются с результатами других систематических обзоров и мета-анализов. Так, в исследовании Vallecillo et al. (2021) авторы также выявили больший прирост толщины мягких тканей при использовании ССТ (1,17 мм), чем при имплантации КМ (0,81 мм) [114]. В сетевом мета-анализе, который проводили Tavelli et al. (2020) также были продемонстрированы преимущества в увеличении толщины мягких тканей при пересадке ССТ (1,13 мм) по сравнению с КМ (0,76 мм) [245]. В более поздних систематических обзорах данный вывод также находит подтверждение [89, 116, 256].

При этом нами было отмечено, что эффективность увеличения толщины мягких тканей [116, 256] выше с вестибулярной поверхности, чем с окклюзионной, независимо от применяемого материала. Есть предположение, что это может быть связано с повышенным давлением на аугментационный материал с окклюзионной поверхности, вызванным ушиванием раны. Известно, что КМ обладают высокой эластичностью и не так устойчивы к механическим нагрузкам, как ССТ. Это объясняет более выраженную разницу в приросте толщины мягких тканей между вестибулярной и окклюзионной поверхностями. Кроме того, некоторые авторы утверждают, что меньший прирост на окклюзионной поверхности может быть обусловлен более частыми расхождениями краёв раны, так как именно в этой области располагаются швы [262].

Также, на основании мета-анализа ранее проведенных клинических исследований других авторов мы поставили задачу определить влияние и неоднородность методов измерения (аналоговых, цифровых) на оценку увеличения толщины мягких тканей в области дентальных имплантатов. Для решения данной задачи мы сопоставили результаты всех отобранных исследований, предварительно разделив их по методу оценки результата на аналоговые и цифровые. В ходе статистической обработки данных мы пришли к выводу, что современные цифровые методы оценки прироста толщины мягких тканей демонстрируют сопоставимы с аналоговыми результаты, без статистически

значимой разницы между группами. Решение данной задачи позволило понять какой метод оценки результата является предпочтительным, что позволило нам спланировать дальнейшие этапы диссертационного исследования.

На следующем этапе работы мы поставили перед собой задачу оценить эффективность применения различных видов ксеногенных КМ, представленных на отечественном рынке. Для решения данной задачи была выбрана экспериментальная модель, которая находится наиболее близко к человеку по филогенетическому положению – карликовая свинья (светлогорской породы) (12 животных; 24 операционных области). В качестве материала мы использовали 6 различных КМ, которые укладывали в сформированный конверт в подъязычной области на нижней челюсти. В качестве контроля использовали пересадку ССТ из области твёрдого нёба. Необходимо отметить, что предложенная нами область для проведения эксперимента у свиньи представлена неподвижными тканями, что позволило максимально точно сопоставлять цифровые оттиски и проводить дальнейший анализ. После проведения эксперимента можно утверждать, что предложенная модель и сам протокол вмешательства являются уникальными и могут быть рекомендованы для дальнейших исследований, посвященных пластике мягких тканей.

Проведенный эксперимент подтвердил наш вывод о том, что применение ССТ является более эффективным методом увеличения толщины мягких тканей в сравнении с имплантацией КМ. При этом предположение различных авторов [88, 108, 263], что более современные КМ с поперечно-сшитой коллагеновой структурой (объёмно-стабильные) обеспечивают больший прирост толщины мягких тканей нами не нашло подтверждения. Более того, наилучший результат в нашем исследовании продемонстрировал метод с применением одного из двухслойных коллагеновых матриксов. Можно предполагать, что вывод некоторых авторов о преимуществах объёмно-стабильных КМ перед двухслойными основывается на результатах исследований с коротким периодом наблюдения (до 3 месяцев). В настоящем экспериментальном исследовании финальный профилометрический анализ проводили через 120 суток после операции, что с

учетом активного метаболизма у свиней является большим сроком. При этом объединительный статистический анализ результатов изменения контура мягких тканей после проведения операции в зависимости от типов коллагеновых матриксов [68, 122] (двухслойные и объёмно-стабильные) продемонстрировал отсутствие статистически значимой разницы между ними.

В ходе эксперимента нами мы обратили внимание, что при скелетировании области аугментации в некоторых случаях была выявлена деформация кости в месте проведения операции. Причем наиболее выраженная деформация была характерна для области, где применяли ССТ. В дальнейшем, при морфологическом изучении данной области мы выявили, что изменение контура кости происходило за счет сдавления ее трансплантатом (коллагеновым матриксом), расположенным на ее поверхности и краевым реактивным остеогенезом за счет функционального слоя надкостницы. Подобная деформация кости может объяснять причину, по которой в некоторых случаях мы наблюдали уменьшение контура мягких тканей в области имплантации коллагеновых матриксов: наличие “вдавления” в кортикальной пластинке может создавать эффект уменьшения объема тканей в зоне аугментации.

На следующем этапе диссертационного исследования мы поставили задачу выявить особенности регенерации слизистой оболочки при имплантации объёмно-стабильного и двухслойного КМ в сравнительном аспекте в условиях эксперимента. Для решения данной задачи была проведена имплантация двух типов КМ в области преддверия на верхней челюсти 3-м лабораторным животным (карликовые свинью) в 6-ти операционных областях. Исследование носило характер «split mouth», что позволило создать одинаковые условия заживления обоих КМ. Матриксы фиксировали на скелетированную поверхность верхней челюсти при помощи минивинтов, после чего перекрывали область имплантации покрывным слизисто-надкостничным лоскутом с последующим герметичным ушиванием. Через 4 месяца проводили забор фрагментов тканей из области имплантации. Фрагменты мягких тканей визуально отличались между собой. Фрагмент тканей из области аугментации двухслойного КМ («матрикс №2»)

представлял собой единую структуру, плотноэластической консистенции, без четко различимой границы. Фрагмент слизистой оболочки из области аугментации объемно-стабильного КМ («матрикс №1») также был представлен единой структурой, однако прикрепление нативной ткани к тканям, сформированным на месте коллагенового матрикса, было значительно слабее, а сформированные ткани отличались более рыхлой консистенцией и яркой окраской. Морфологическая картина также имела различия. В препаратах из области аугментации двухслойного КМ («матрикс №2») коллагеновые волокна имели строгую ориентацию, собраны в пучки, без каких-либо признаков наличия фрагментов самого коллагенового матрикса, что указывало на его полную резорбцию. Напротив, в образцах имплантации объемно-стабильного КМ («матрикс №1») оформленные пучки коллагеновых волокон практически отсутствовали, а имеющиеся волокна имели разрыхление. По большей части в области имплантации матрикса присутствовали тонкие и рыхлые коллагеновые фибриллы, окружены фибробластами с увеличенным, разбухшим ядром. Кроме того, в большинстве препаратов мы обнаружили рыхлые волокнистые фрагменты самого коллагенового матрикса с признаками диффузно-очаговой лимфо-макрофагальной инфильтрации. Полученная морфологическая картина свидетельствовала о продолжающихся процессах деградации коллагенового матрикса и активного синтеза нового коллагена.

Необходимо отметить, что метаболизм у экспериментальных животных (карликовые свиньи) происходит гораздо интенсивнее, чем у людей, но, несмотря на это полной резорбции объемно-стабильного матрикса мы не наблюдали ни в одном из образцов.

Можно предполагать, что помимо структуры матрикса, на срок его деградации могут также влиять различные другие факторы: размер (толщина) коллагенового матрикса, область имплантации (расположение матрикса на поверхность кости или в расщепленной слизистой оболочке), толщина покрывного лоскута, протокол операции (полное отслаивание лоскута или тоннельный доступ) и др. Тем не менее, идентичные условия эксперимента для обоих типов матриксов

позволяют нам сделать однозначный вывод о более длительном периоде резорбции объемно-стабильных коллагеновых матриксов в сравнении с двухслойными, что имеет важное практическое значение.

Следующим этапом диссертационной работы была поставлена задача оценить эффективность применения свободных соединительнотканых трансплантатов (из области твёрдого нёба и бугра верхней челюсти) и коллагеновых матриксов (объемно-стабильных и двухслойных) в условиях клинического применения на пациентах (Загорский С. В. 2023).

В представленной части исследования через 3 месяца после проведения операции все материалы привели к увеличению толщины мягких тканей по сравнению с исходным уровнем. Наибольший прирост был получен в группе, в которой пациентам проводили пересадку ССТ с бугра верхней челюсти (2 группа) [68, 122, 146]. Несмотря на то, что прирост толщины мягких тканей при использовании объемно-стабильного КМ (3 группа) был больше, чем при пересадке ССТ с твёрдого нёба (1 группа) разница между группами не была статистически значимой [68, 122, 146]. В то же время разница между имплантацией объемно-стабильного КМ (3 группа) и двухслойного КМ (4 группа) была значимой в пользу объемно-стабильного КМ. Полученные результаты применения объемно-стабильного КМ не согласуются с исследованием, проведенным Thoma et al., в котором авторы продемонстрировали большее увеличение толщины мягких тканей у пациентов в группе, где применяли КМ по сравнению с ССТ из области твердого нёба [263]. В то же время ряд исследований выявил либо сопоставимое [108, 141], либо меньшее [75] увеличение толщины мягких тканей при использовании объемно-стабильного КМ по сравнению с ССТ [116, 256] через 3 месяца после пластики мягких тканей.

Расхождение в точных цифровых результатах 3-месячного наблюдения в настоящем исследовании по сравнению с результатами других авторов можно объяснить методологическими различиями. В нашем исследовании анализ прироста мягких тканей проводили у всех пациентов, независимо от метода установки имплантата (одноэтапная или двухэтапная). В исследование вошли как

пациенты, которым проводили полное перекрытие аугментационного материала лоскутом с последующим ушиванием раны наглухо, так и пациенты, которым аугментацию мягких тканей проводили одновременно с установкой формирователя десны. Напротив, в аналогичных исследованиях авторы проводили анализ увеличения толщины мягких тканей или на этапе установки имплантата с полным ушиванием раны [108]; или через 1,5–6 месяцев после установки имплантата, но до его раскрытия [141]; или на этапе установки имплантата с немедленной установкой временной коронки [75]. Различные положения покрывного лоскута могли повлиять на результат.

Через 6 месяцев после проведения операции наибольший прирост толщины мягких тканей также был получен в группе, в которой пациентам проводили пересадку ССТ с бугра верхней челюсти (2 группа). При этом показатель прироста у пациентов при применении объёмно-стабильного КМ (3 группа) значительно сократился, что в итоге привело к сопоставимому результату с группой, в которой применяли двухслойный КМ (4 группа), без статистически значимых различий. При пересадке ССТ с твёрдого нёба был продемонстрирован больший прирост толщины мягких тканей, чем в группах при применении КМ обоих типов, но меньший, чем при пересадке ССТ с бугра верхней челюсти.

Уменьшение величины прироста толщины мягких тканей с 3 по 6 месяц после операции в группе, в которой применяли объёмно-стабильный КМ можно объяснить продолжающейся усадкой матрикса, что согласуется с полученными нами данным в результате экспериментального исследования. При этом в группе, где проводили имплантацию двухслойного КМ статистически значимых изменений мы не наблюдали.

Вывод о продолжающейся усадке объёмно-стабильного КМ находит своё подтверждение в исследовании Cosyn et al. (2021), в котором автор наблюдал уменьшение объёма мягких тканей в области имплантации КМ через 1 год по сравнению с результатом через 3 месяца после операции [74, 75]. Кроме того, в исследовании автора также продемонстрировано уменьшение объёма мягких тканей в группе, где проводилась пересадка ССТ из области твёрдого нёба, что не

согласуется с данными нашего исследования [68, 122, 146]. Мы связываем данное различие с техникой забора трансплантата из области твёрдого нёба. В настоящем исследовании мы использовали технику двух параллельных разрезов, в то время как в исследовании Cosyn et al. (2021) применяли технику одного разреза. Получаемые разными техниками трансплантаты могут отличаться по своим морфологическим характеристикам и демонстрировать различную усадку.

Область забора ССТ, как продемонстрировало настоящее исследование также влияет на величину прироста толщины мягких тканей. Преимущества трансплантатов с бугра верхней челюсти по сравнению с областью твёрдого нёба объясняются отсутствием жировых и железистых включений, что делает подобные трансплантаты более устойчивыми к усадке [347]. Данный тезис был нами подтвержден в ходе проведенного морфологического исследования фрагментов ССТ из различных донорских областей. Кроме того, в собственной пластинке трансплантатов с бугра нами было выявлено статистически значимо большее количество кровеносных сосудов, чем в трансплантатах из области твердого нёба. Данный факт также может объяснять меньшую усадку подобных трансплантатов за счет более быстрого процесса реперфузии трансплантатов в тканях после трансплантации.

Однако недавние публикации предполагают, что при определенных обстоятельствах эти трансплантаты могут вызывать гиперпластические реакции в месте аугментации [172, 174]. Подобные проявления мы также наблюдали и в настоящем исследовании. Тем не менее, независимо от донорской области методы пересадки ССТ продемонстрировали наибольшую эффективность по сравнению с имплантацией КМ. Полученные данные также согласуются с недавними систематическими обзорами, в которых было показано превосходство соединительнотканного трансплантата по сравнению с коллагеновым матриксом [114, 116, 134, 256].

Необходимо отметить, что оценку через 6 месяцев проводили после фиксации постоянной коронки на имплантат. Этот факт нужно учитывать, так как за счет коронки может происходить изменение положения мягких тканей (но не их

толщина), что может влиять на данные цифрового профилометрического анализа. Мы не можем быть уверены, что произошедшие изменения отражают действительное состояние толщины мягких тканей, а полученная информация позволяет понять лишь определенную тенденцию. Однако, учитывая, что все пациенты находились в равных условиях и выборка была достаточно большая, данная тенденция может иметь большую практическую значимость.

Также необходимо отметить, что в нашем исследовании в некоторых случаях мы проводили пластику мягких тканей с одномоментной установкой формирователя десны в области дентального имплантата, что предполагает возможность контакта ССТ или КМ с внешней средой. Известно, что объёмно-стабильный коллагеновый матрикс не предназначен для заживления в открытом виде. В случае его контакта с окружающей средой полости рта возникающие в результате усиленные процессы резорбции матрикса могут привести к значительной потере его объёма. Похожее явление наблюдал в своем исследовании Nämmerle et al. (2023) в случаях частичного расхождения швов на окклюзионной поверхности, что приводило к более выраженной разнице в приросте толщины мягких тканей, по сравнению с областью, где проводили пересадку ССТ [141]. Однако в настоящем исследовании не было выявлено какой-либо статистически значимой разницы между величиной прироста при имплантации КМ у пациентов при проведении одноэтапной установки имплантата в сравнении с двухэтапной.

В настоящем исследовании пациенты, которым проводили пересадку ССТ, независимо от донорской области, сообщали о более выраженной боли на 1,3 и 5 сутки, что также подтверждалось более высоким потреблением обезболивающих препаратов по сравнению пациентами в группах, где применяли КМ обоих типов [116, 256]. В литературе имеются различные данные относительно выраженности послеоперационной боли при сравнении применения ССТ и КМ. Несмотря на то, что в литературе описываются исследования, демонстрирующие, что восприятие боли между данными группами существенно не отличается [75, 143], большинство исследований, включая систематические обзоры, сообщают о более выраженном послеоперационном дискомфорте у пациентов после забора ССТ [108, 141, 284,

343]. Следует отметить, что выраженность послеоперационного дискомфорта и боли у пациентов, которым проводится пересадка ССТ в любом случае зависит от расположения донорской области и техники забора трансплантата [293]. Отсутствие статистически значимой разницы в оценке выраженности послеоперационной боли между пациентами 1 и 2 группы в настоящем исследовании объясняется комфортным заживлением донорской области на твердом нёбе, так как техника забора трансплантата подразумевает герметичное ушивание тканей после его забора. Напротив, в исследовании De Angelis et al. (2021) забор ССТ проводили с использованием метода, который подразумевает наличие открытой раны на твёрдом нёбе. Рана, после забора подобного ССТ заживает вторичным натяжением и сопровождается выраженной послеоперационной болью [68, 108, 117, 122, 146].

Послеоперационный коллатеральный отек в нашем исследовании был более выраженным у пациентов, которым проводили имплантацию КМ без статистически значимой разницы между группами. По нашему мнению, это могло быть следствием необходимости мобилизации слизисто-надкостничного лоскута для его ушивания без натяжения, что связано с большим объемом используемого матрикса по сравнению с ССТ [68, 117, 122, 146].

На 7 сутки после операции в настоящем исследовании мы наблюдали снижение качества жизни у всех пациентов, однако наиболее выраженное снижение демонстрировали пациенты 1 группы, которым проводили пересадку ССТ из области твёрдого нёба. Данное наблюдение интересно в контексте того, что выраженность послеоперационной боли между пациентами 1 и 2 групп не была статистически значима, в то время как качество жизни у пациентов 2 группы ухудшалось незначительно [256]. Мы это связываем с тем, что после забора ССТ из области твёрдого нёба пациенты испытывали больший психологический дискомфорт, функциональные и физические ограничения из-за присутствия швов на твёрдом нёбе, нежели интенсивную послеоперационную боль.

Наиболее продолжительное оперативное вмешательство наблюдали при лечении пациентов 1 группы, что может быть связано с большим количеством

времени, которое требуется для забора трансплантата из области твёрдого нёба и ушиванием донорской зоны. Разница в продолжительности операции у пациентов, которым проводили пересадку ССТ из области бугра верхней челюсти и пациентами, которым проводили имплантацию КМ обоих типов не была статистически значимой, что может быть связано с необходимостью в дополнительных временных затратах на подготовку КМ к работе (придание нужной толщины и формы) [256]. Это также подтверждается данными систематического обзора, проведенного Valles et al. (2022) [143]. Со слов автора, для работы с заменителями мягких тканей необходимо пройти специализированный курс подготовки, который позволит сократить продолжительность операции в сравнении с использованием ССТ [116, 256].

При оценке изменения ширины кератинизированной слизистой оболочки после операции нами было отмечено, что у пациентов, которым проводили пересадку ССТ с бугра верхней челюсти (2 группа) на отдельных этапах лечения (от 0 до 3 месяцев и от 3 до 6 месяцев) статистически значимых изменений не выявлено, однако при оценке всего периода лечения (от 0 до 6 месяцев) ширина кератинизированной слизистой оболочки статистически значимо увеличивалась.

Полученные нами данные согласуются с исследованием Hélio et al. (2019), где авторы также отметили увеличение ширины кератинизированной слизистой оболочки после пересадки ССТ [244]. Однако, результаты ряда других исследователей противоречат нашим выводам. Так, Cairo et al. (2017), обнаружили статистически значимое увеличение ширины кератинизированной слизистой оболочки по сравнению с исходным уровнем как в группе, где применялся ССТ, так и в группе, где проводилась имплантация КМ, но статистически значимой разницы между группами [343]. Аналогичные результаты были также получены в исследовании Baldi et al. (2020) [344].

Напротив, в нашем исследовании у пациентов, которым проводили имплантацию КМ обоих типов наблюдали уменьшение ширины кератинизированной слизистой оболочки на первом этапе лечения (от 0 до 3 месяцев) и при оценке всего периода лечения (от 0 до 6 месяцев). При этом на сроке

от 3 до 6 месяцев статистически значимых изменений не происходило ни в одной из групп. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что наибольшее уменьшение ширины кератинизированной слизистой оболочки после имплантации КМ происходит в первые 3 месяца после операции. Уменьшение данного параметра может быть обусловлено необходимостью проведения мобилизации слизисто-надкостничного лоскута при работе с КМ.

Известно, что утрата вестибулярного контура после удаления зуба неизбежна, что приводит к образованию вогнутости альвеолярного гребня. Эти изменения происходят не только в эстетически значимых областях, но и в дистальных отделах челюстей [86, 87, 251]. Убедительные данные свидетельствуют о том, что немедленная имплантация должна всегда сочетаться не только с увеличением твердых тканей (аугментация лунки), но и с увеличением толщины мягких тканей. Этот подход позволяет компенсировать изменения контура альвеолярного гребня [71, 132]. Аугментация при помощи ССТ или КМ в области зажившей лунки на этапе установки дентального имплантата позволяет «замаскировать» вестибулярную деформацию. Подобная возможность подчеркивает значимость мягкотканного компонента в достижении эстетического результата [77, 78].

Несмотря на то, что эстетические результаты во всех исследуемых группах в настоящей диссертационной работе были удовлетворительными, результаты в группах, где применяли КМ в некоторых аспектах уступали результатам в группах, в которых проводили пересадку ССТ. Причем наилучшие результаты с точки зрения эстетики были продемонстрированы в группе, где проводили пересадку ССТ из области бугра верхней челюсти, что согласуется с результатами исследования Загорского С.В. (2023) [17]. Напротив, в исследовании Cosyn et al. (2022) авторы не выявили существенных различий между группами ССТ и КМ с точки зрения результатов оценки показателей PES через 1 год после операции [74, 75]. Что также находит подтверждение в недавнем систематическом обзоре, проведенным Thoma et al. (2023) и многоцентровое исследование под руководством Hämmerle et al. (2023) [141, 220]. Однако стоит отметить, что в

последнем применялся объемно-стабильный КМ и само исследование относится к краткосрочным (3-месячным), что не может являться объективным вследствие продолжающейся усадки КМ.

Достаточный объем мягких тканей позволяет «замаскировать» металлические компоненты супраструктуры на имплантате и обеспечить пространство для моделирования анатомической формы коронки зуба. Таким образом формируется туннель слизистой оболочки (десневая манжета) между платформой имплантата и коронарным краем мягких тканей. Современные данные указывают на то, что расположение платформы имплантата относительно уровня мягких тканей взаимосвязаны с биологическими осложнениями [137, 193, 302]. Есть мнение, что при чрезмерном увеличении глубины десневой манжеты создаются неблагоприятные условия для удаления поддесневой биопленки вокруг коронки на имплантате [137, 193, 302]. По мнению ряда авторов доступность для удаления биопленки вокруг коронки на имплантате имеет решающее значение для предотвращения и лечения воспалительных заболеваний [243, 302]. Различными клинико-экспериментальными исследованиями была установлена причинно-следственная связь между накоплением зубного налета вокруг имплантатов и возникновением воспаления – мукозита и периимплантита [113, 149, 150]. Учитывая, что основная роль в развитии данных заболеваний отводится микроорганизмам есть предположение, что увеличение глубины десневой манжеты влияет на состав поддесневой микробиомы, изменяя ее в сторону преобладания пародонтопатогенных штаммов. В доступной литературе нет научных данных о сходствах и различиях в составе микробиомы периимплантной области в зависимости от глубины десневой манжеты. Тем не менее, данный вопрос широко обсуждается учеными и практикующими врачами и, на наш взгляд, является важным, так как ответ на него поможет определить стратегию лечения пациентов, особенно в случаях проведения пластики мягких тканей.

Для проведения сравнительного анализ микробиомы периимплантатной области из общей базы данных клинического исследования случайным образом было выбрано 52 пациент с установленными дентальными имплантатами. Все

пациенты были распределены на 3 группы в зависимости от глубины десневой манжеты (1 группа – <3мм; 2 группа – 3-5мм; 3 группа – >5мм).

Анализ микробиомы показал, что разнообразие видов с клинически значимым ростом у пациентов с различной глубиной десневой манжеты достоверно отличалось. При этом характер роста микроорганизмов статистически значимо зависел от глубины десневой манжеты - с увеличением глубины уменьшалась доля микроорганизмов со сплошным ростом. Учитывая, что забор материала проводили в области дна десневой манжеты можно предполагать, что данная зона является менее контаминированной микроорганизмами. Выделенная культура была представлена, в основном, анаэробной флорой (81,68%).

Результаты исследования демонстрируют, что клинически значимый рост в образцах из наиболее глубокой десневой манжеты (3 группа) имели исключительно стрептококки. Значительная часть представителей этого рода, согласно классификации Socransky S. (1998) входят в так называемый «желтый» кластер, который играет наименее значимую роль в развитии заболеваний пародонта. Ученые сходятся во мнении, что большинство представителей данного рода не являются маркером воспаления в периимплантной области и обнаруживаются в сопоставимых количествах как на имплантатах, так и на зубах без признаков воспаления [7, 214, 215].

Флора на глубине >5 мм была дополнена лишь единичными колониями представителей других родов. Так, частота встречаемости *Gemella spp.* была достоверно выше в 3 группе по сравнению с 1 группой. Несмотря на то, что в литературе встречаются единичные публикации, указывающие на более высокую численность *Gemella* в областях с периимплантитом [294], большинство ученых не относят данный род к бактериям, способным принимать участие в воспалительных процессах.

Таким образом, результаты данного микробиологического исследования не подтвердили гипотезу о том, что в более глубокой десневой манжете преобладает пародонтопатогенная микробиома, способствующая развитию воспаления в области дентального имплантата.

Важным моментом является тот факт, что все пациенты, включённые в настоящее исследование, имели удовлетворительный уровень самостоятельной гигиены полости рта. Данные литературы демонстрируют, что у пациентов с удовлетворительной гигиеной полости рта клинические и биохимические маркеры воспаления слизистой оболочки не наблюдаются даже в случае наличия глубокой десневой манжеты [302]. При нарушении индивидуальной гигиены происходит формирование биопленки вокруг имплантата, причем в области глубокой десневой манжеты даже при возобновлении чистки зубов ее самостоятельное удаление затруднено, что увеличивает риск развития воспалительных заболеваний – мукозита и периимплантита. Удаление биопленки в подобном случае возможно только после полного демонтажа ортопедической конструкции и проведения профессиональной гигиены периимплантного пространства [302].

На основании результатов микробиологического исследования и имеющихся научных данных можно сделать заключение, что наличие глубокой десневой манжеты (>5мм) в области дентального имплантата само по себе не является фактором риска развития мукозита и периимплантита. Однако может быть предрасполагающим условием для возникновения воспаления при нарушении индивидуальной гигиены полости рта. Последний тезис необходимо учитывать особенно при лечении пациентов с отягощенным пародонтологическим анамнезом.

Также нами был проведен анализ структуры микробиома, в зависимости от метода пластики мягких тканей (ССТ и КМ), однако достоверной разницы в распределении микроорганизмов в обеих группах не выявлено. Данные результаты представляются интересными в контексте опасений, описанных в литературе по поводу клинических последствий использования коллагена в качестве материала для направленной тканевой регенерации. В частности, было показано, что пародонтопатогенные бактериальные штаммы, такие как *T.denticola*, *S.mutans*, *A.actinomycetemcomitans* и *P.gingivalis*, демонстрируют сродство к коллагеновым каркасам, которое проявляется в способности связывать коллаген I типа с последующим формированием к нему прикрепления/адгезии [173, 339, 345]. Как только бактерии успешно прикрепляются к коллагену и создают биопленку, они

начинают разрушать опорные ткани вокруг зубов/имплантатов, посредством ферментативной активности [91]. Таким образом, сам коллагеновый матрикс может выступать в роли благоприятной среды для адгезии пародонтопатогенных штаммов. Это особенно актуально при проведении пластики мягких тканей с одномоментной установкой супраструктуры (формирователь десневой манжеты), так как такой подход предполагает наличие контакта коллагенового матрикса с полостью рта, что может быть связано с потенциальным риском инфицирования биоматериала.

В настоящем исследовании не было выявлено пародонтопатогенных штаммов микроорганизмов ни в одной из групп исследования или их количество было представлено единичными колониями. Необходимо отметить, что на момент проведения забора материала прошло не менее 3 месяцев после проведения пластики мягких тканей и большая часть коллагенового матрикса уже резорбировалась. Из чего можно сделать вывод, что прикрепление микроорганизмов к коллагеновому матриксу имеет важное значение только в раннем послеоперационном периоде.

Новые исследования признают необходимость потенциальной разработки новых материалов на основе коллагена с антибактериальными или антибиопленочными свойствами [339]. В литературе встречаются исследования по использованию коллагеновых мембран с интегрированными противомикробными агентами, включая наночастицы серебра, хитозан и тд. [46, 153, 339]. Кроме того, будущие стратегии создания новых коллагеновых матриксов потенциально могут включать модуляцию участков связывания коллагена для ингибирования прикрепления патогенных штаммов.

В попытке дополнить клинические и лучевые методы исследования состояния тканей в области дентальных имплантатов, рядом исследователей были предложены альтернативные диагностические неинвазивные методы [190, 199, 232]. Микробная контаминация или инфекция вокруг дентального имплантата вызывает иммунный ответ, регулируемый ключевыми цитокинами, которые контролируют прогрессирование и/или подавление воспалительной реакции.

Цитокины играют существенную роль в патогенезе заболеваний пародонта и выступают посредниками при периимплантите [278]. Эти медиаторы вызывают деструкцию тканей и резорбцию кости путем стимуляции коллагеназы и лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL), который индуцирует дифференцировку остеокластов [236, 278]. Избыточная продукция провоспалительных цитокинов, высвобождаемых моноцитами/макрофагами и Т-клетками в ответ на микробное воздействие может привести к разрушению тканей пародонта или тканей вокруг имплантата [297].

Мониторинг уровней цитокинов и интерлейкинов может способствовать выявлению периимплантита на ранней стадии, еще до появления клинических проявлений. Именно поэтому одной из задач данного исследования являлась оценка цитокинового профиля десневой манжеты имплантата при различной ее глубине. Нами проводилась оценка двух провоспалительных цитокина разного механизма действия: фактор некроза опухоли-альфа TNF- $\alpha$  и интерлейкин IL17 $\alpha$ .

TNF- $\alpha$  считается важнейшим цитокином, оказывающим множество различных эффектов, но в первую очередь он известен своей провоспалительной активностью, участием в регуляции ремоделирования кости, а также во врожденном ответе против пародонтопатогенных бактерий [216, 326, 346].

В настоящем исследовании, несмотря на отсутствие пародонтопатогенных микроорганизмов в области дентальных имплантатов нами был выявлен последовательный рост экспрессии цитокина ФНО $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) в зависимости от глубины десневой манжеты. Рост относительной экспрессии во 2 группе в 7 раз превышал аналогичный в 1 группе. При этом рост в области имплантатов с наиболее глубокой десневой манжетой (3 группа) в 38 раз превышал результаты в 1 группе.

С одной стороны, повышенный уровень TNF- $\alpha$  может свидетельствовать как о начале воспалительного процесса в тканях вокруг имплантата без наличия клинических симптомов, так и являться индикатором продолжающихся процессов ремоделирования кости [83, 118, 125, 326, 345]. С другой стороны, есть предположения, что имплантат действует как инородный объект, химические

компоненты которого стимулируют секрецию цитокинов [135, 198, 318]. Растворение титана/титанового сплава и ионов, высвобождаемых в результате данного процесса, может частично объяснить присутствие цитокинов там, где микробные патогены не были обнаружены. Данные настоящего исследования свидетельствуют о том, что уровни цитокинов вокруг имплантатов могут увеличиваться не только как ответная реакция на присутствие пародонтопатогенных микроорганизмов, но и при их отсутствии. В целом, данные литературы свидетельствуют о тенденции к большей экспрессии цитокинов вокруг имплантатов, в отличие от естественных зубов, но конкретного объяснения этому факту не существует.

IL-17 представляет собой еще один вид провоспалительной молекулы, которая принимает активное участие в рекрутировании макрофагов и нейтрофилов, а также стимуляции некоторых других провоспалительных механизмов, одним из которых является индукция остеокластов [136]. Интерлейкин IL-17 может играть как защитную роль [328], так и принимать участие в деструкции тканей [229]. Результаты различных исследований цитокинового профиля в области дентальных имплантатов демонстрируют, что экспрессия и секреция провоспалительных цитокинов может быть связана с нарушением остеоинтеграции или наличием воспаления в области имплантата [171, 125].

В настоящем исследовании наибольший уровень экспрессии регистрировался у пациентов 2 группы. Он достоверно превышал значения в 1 группе (в 2,8 раз) и в 3 группе (в 9,5 раз). Полученные результаты совпадают с данными литературы, которые сообщают об отсутствии прямой корреляционной связи между уровнем TNF- $\alpha$  и IL-17 в области установленных дентальных имплантатов. Независимо от состояния пациента, с потерей кости (резорбцией) или без нее, уровни цитокинов при воспалении могут быть одинаковыми (Teixeira et al. 2017). Более того, ряд исследований доказывают, что уровень IL-17 снижается при наличии большей глубины пародонтального кармана в области зубов, а также при переходе мукозита в периимплантит [154, 191].

Таким образом, существующие на сегодняшний день методы увеличения толщины мягких тканей с использованием аутотрансплантатов слизистой оболочки полости рта и их коллагеновых аналогов характеризуются высокой эффективностью и предсказуемостью, а разработанная и научно обоснованная методология пластики мягких тканей у пациентов с частичным отсутствием зубов и дефицитом толщины слизистой оболочки в области установленных дентальных имплантатов позволяет повысить качество оказания стоматологической помощи.

## ВЫВОДЫ

1. По данным систематического обзора и мета-анализа рандомизированных клинических исследований применение свободного соединительнотканного трансплантата при проведении пластики мягких тканей в области дентальных имплантатов демонстрирует общее объединенное увеличение толщины мягких тканей с вестибулярной и окклюзионной поверхности на 0,99 мм [95%ДИ: 0,7803–1,1959;  $I^2=54,8\%$ ], применение коллагенового матрикса – на 0,7 мм [95%ДИ: 0,4659–0,9284;  $I^2=76,2\%$ ].

2. По данным мета-анализа между аналоговыми и цифровыми методами измерения увеличения толщины мягких тканей в области дентальных имплантатов не наблюдалось существенных различий ( $Chi^2 = 0.07$ ,  $df = 1$ ,  $p\text{-value} = 0.7979$ ). При аналоговом измерении средняя разница (MD) в приросте мягких тканей между группой, в которой применяли коллагеновый матрикс и группой, в которой применяли свободный соединительнотканый трансплантат составила -0.3463 мм [95 % CI: -0.6001; -0.0924– -0.1295,  $I^2 = 0 \%$ ]; при цифровом измерении средняя разница (MD) составила -0.3044 мм [95 % CI: -0.4994 – -0.1095,  $I^2 = 0.0 \%$ ].

3. По данным профилометрического метода исследования в эксперименте на животных наибольшая эффективность увеличения толщины мягких тканей выявлена при пересадке свободного соединительнотканного трансплантата ( $1,07\pm 0,21$  мм /  $164,2\pm 24,9$  мм<sup>3</sup>). Наилучшие результаты среди коллагеновых матриксов продемонстрировали «матрикс №3» ( $0,61\pm 0,06$  мм /  $111,0\pm 26,1$  мм<sup>3</sup>) и «матрикс №5» ( $0,72\pm 0,08$  мм /  $110,6\pm 11,34$  мм<sup>3</sup>) ( $p=0,976$ ). При объединенном сравнении групп различных типов коллагеновых матриксов между собой статистически значимой разницы не выявлено ( $p=0,822$ ).

4. В эксперименте на животных по данным морфологического метода исследования через 120 дней после проведения аугментации мягких тканей выявлено формирование новой соединительной ткани под собственной пластинкой слизистой оболочки в месте имплантации коллагеновых матриксов при полной

деградации двухслойного коллагенового матрикса и частичной деградации объемно-стабильного коллагенового матрикса.

5. По данным цифровой профилометрии наибольшую эффективность увеличения толщины мягких тканей в области дентальных имплантатов продемонстрировал метод пересадки свободного соединительнотканного трансплантата с бугра верхней челюсти (2 группа), наименьшую – имплантация коллагеновых матриксов (3 и 4 группы). Прирост толщины слизистой оболочки через 6 месяцев после операции составил: 1,07 (0,95-1,16) мм у пациентов 1 группы; 1,36 (1,22-1,94) мм у пациентов 2 группы; 0,88 (0,75-1,02) мм у пациентов 3 группы и 0,87 (0,74-1,04) мм у пациентов 4 группы. При попарном сравнении разница в приросте толщины мягких тканей между пациентами 3 и 4 групп не была статистически значимой ( $p=0,689$ ).

6. На основании корреляционного анализа установлена статистически значимая связь между областью установки дентального имплантата (фронтальный и дистальный отделы) и величиной прироста слизистой оболочки через 6 месяцев после проведения пластики мягких тканей ( $r_{xy} 0,732$ ;  $p<0,001$  – в объединённых группах 1 и 2;  $r_{xy} 0,720$ ;  $p<0,001$  – в объединённых группах 3 и 4). Наибольший прирост толщины мягких тканей характерен для дистальных областей челюстей, наименьший – для фронтальной области.

7. По данным клинических методов исследования между пациентами 3 и 4 групп не было выявлено статистически значимых различий в характере течения послеоперационного периода по большинству изучаемых показателей. В сравнении с пересадкой свободных соединительнотканых трансплантатов имплантация коллагеновых матриксов характеризуется менее интенсивной болью на 1, 3 и 5 сутки после операции, меньшим снижением качества жизни пациентов на 7 сутки после операции, однако их применение демонстрирует более выраженный коллатеральный отек мягких тканей на 1, 3 и 5 сутки после операции и сопровождается уменьшением ширины зоны кератинизированной слизистой оболочки.

8. Данные оценки индекса эстетики мягких тканей (PES) в области имплантатов после завершения лечения демонстрируют лучшие результаты при использовании свободных соединительнотканых трансплантатов. Наибольший суммарный балл был характерен для пациентов 2 группы 14 (13-14), что статистически значимо отличалось от результатов в 1 группе (13 (11,5-14) баллов), в 3 группе (11 (10-11)) и в 4 группе (11 (9,5-11)) при попарном сравнении. Между пациентами 3 и 4 групп не было выявлено статистически значимых различий.

9. По данным клинических методов исследования в 11,1% случаев при проведении пластики мягких тканей в области имплантатов существует риск развития следующих осложнений: кровотечение (1,8%), расхождение краёв раны (2,5%) и нарушение чувствительности (0,4%) в донорской области; расхождение краёв раны в области аугментации (2,1%); избыточный (1,1%) или недостаточный (3,2%) контур альвеолярного гребня после завершения лечения.

10. Аутотрансплантаты с бугра верхней челюсти отличие от трансплантатов с твердого нёба характеризуются богатой васкуляризацией и рыхлостью собственной пластинки слизистого слоя, а также содержат меньшую долю жировой ткани в подслизистом слое.

11. По данным микробиологического метода исследования глубина десневой манжеты влияет на разнообразие и характер роста микроорганизмов: с увеличением глубины десневой манжеты уменьшается доля микроорганизмов со сплошным ростом ( $\text{КОЕ/мл} \geq 10^7$ ), которая составила 11,76% в группе с глубиной десневой манжеты  $< 3\text{мм}$  и 1,72% в группе с глубиной десневой манжеты  $> 5\text{мм}$  ( $p=0.0284$ ). Клинически значимый рост в группе с глубиной десневой манжеты  $> 5\text{мм}$  имели исключительно стрептококки ( $H - 0.00$ ) и единичные колонии представителей других родов.

12. Анализ цитокинового профиля в области установленных дентальных имплантатов демонстрирует последовательный рост экспрессии цитокина  $\text{TNF}\alpha$  при увеличении глубины десневой манжеты: медианное значение показателя экспрессии в 1, 2 и 3 группах группы составило 1,15 (0,53 – 2,42); 7,73 (3,5 – 39,4) и 43,86 (13,23 – 610,66) условных единиц соответственно. Уровень экспрессии

цитокина *IL17 $\alpha$*  в группе пациентов со средней глубиной десневой манжеты (3-5 мм) в 2,8 раз превышал значения показателя относительно пациентов 1 группы и в 9,5 раз относительно пациентов 3 группы.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Метод цифровой профилометрии может быть рекомендован к использованию в практическом здравоохранении для проведения оценки изменений контура (профиля) альвеолярного гребня после проведения реконструктивных операций на мягких тканях в области зубов и дентальных имплантатов.

2. При проведении пластики мягких тканей вокруг дентальных имплантатов во фронтальной области верхней челюсти предпочтение необходимо отдавать пересадке свободных соединительнотканых трансплантатов, так как их применение способствует большему приросту толщины слизистой оболочки и получению лучшего результата с точки зрения эстетики.

3. При необходимости применения свободного соединительнотканного трансплантата при проведении пластики мягких тканей в области дентальных имплантатов предпочтение следует отдавать трансплантатам с бугра верхней челюсти, так как работа с ними характеризуется меньшим по продолжительности вмешательством, большим приростом толщины слизистой оболочки и лучшими эстетическими результатами.

4. При заборе трансплантата из области твердого нёба следует принимать во внимание возможность значительного снижения качества жизни пациента по следующим доменам: «функциональные ограничения», «боль», «психологический дискомфорт», «физические ограничения» и «социальные ограничения».

5. Оценка результата после проведения пластики мягких тканей с использованием коллагеновых матриц должна осуществляться не ранее чем через 3 месяца после применения двухслойного коллагенового матрикса и не ранее, чем через 6 месяцев после применения объёмно-стабильного коллагенового матрикса.

6. При имплантации коллагеновых матриц необходимо тщательно выполнять мобилизацию слизисто-надкостничного лоскута во избежание натяжения краев раны при ушивании.

7. При работе с коллагеновыми матриксами необходимо принимать во внимание потерю ширины кератинизированной слизистой оболочки (до 1 мм), так как имплантация матрикса требует проведения мобилизации слизисто-надкостничного лоскута.

8. Для профилактики возникновения чрезмерной деформации альвеолярного гребня в области проведения пересадки свободного соединительнотканного трансплантата необходимо полностью удалять эпителий с поверхности трансплантата.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ССТ	– свободный десневой трансплантат
СДТ	– свободный соединительнотканый трансплантат
ДСДТ	– деэпителизированный свободный десневой трансплантат
КМ	– коллагеновый матрикс
VCMX	– volume stable collagen matrix (объемно-стабильный коллагеновый матрикс)
PRISMA	– preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses
ВАШ	– визуальная аналоговая шкала
VAS	– visual analogue scale
КСИ	– коэффициент стабильности имплантата
PES	– pink esthetic score (индекс розовой эстетики)
MSI	– mucosal scarring index
КЛКТ	– конусно-лучевая компьютерная томография
НКР	– направленная костная регенерация
РКИ	– рандомизированное контролируемое исследование
STH	– the peri-implant supracrestal tissue height
BSTD	– buccal soft tissue dehiscence

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Амхадова, М. А. Динамическая оценка метаболизма в мягких тканях при дентальной имплантации у пациентов с тонким биотипом десны / М. А. Амхадова, А. М. Фролов // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 3. – Т. 361. – № 24. – С. 6-11.
2. Амхадова, М. А. Концепция коротких имплантатов: за и против / М. А. Амхадова, А. В. Мохов, А. С. Микоян // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2017. – Т. 36. – № 2. – С. 35-38.
3. Амхадова, М. А. Роль мягких тканей в формировании функциональной эстетики вокруг цельных и разбозных дентальных имплантатов, установленных по одноэтапному протоколу Сравнительный анализ / М. А. Амхадова, А. М. Фролов // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2021. – Т. 53-54. – № 3-4. – С. 71-78.
4. Анализ негативных исходов ортопедического лечения с опорой на дентальные имплантаты / С. Л. Лец [и др.] // Медицинский алфавит. – 2022. – Т. 22. – С. 18-20.
5. Баулин, И. М. Экспериментальное исследование коллагеновой матрицы для увеличения объема десны с использованием 3D-моделирования / И. М. Баулин, В. А. Бадалян, А. Н. Ряховский // Стоматология. – 2015. – Т. 94. – № 5. – С. 8-10.
6. Буланов, С. И. Обоснование использования соединительнотканного аутооттрансплантата при дентальной имплантации / С. И. Буланов, А. Д. Лысов, М. В. Софронов // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. – 2017. – Т. 29. – № 5.
7. Быкова, Н. И. Роль микробной флоры в патогенезе периимплантита и воспалительных заболеваний тканей пародонта / Н. И. Быкова, Н. Э. Будзинский, Е. М. Максимова // Научный альманах. – 2017. – Т. 28. – № 2-3. – С. 319-325.
8. Взаимосвязь толщины мягких тканей и состояния костной ткани вокруг дентального имплантата / С. С. Юсупова [и др.] // Тенденции развития науки и образования. – 2023. – Т. 93-7. – С. 82-83.

9. Влияние геля на основе рекомбинантного ангиогенина человека на заживление донорских ран твердого неба / А. М. Горячкин [и др.] // Стоматология. – 2019. – Т. 98.
10. Возможности пластической хирургии мягких тканей полости рта в профилактике периимплантита / Е. А. Дурново [и др.] // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2017. – Т. 37-3. – № 3-4. – С. 42-52.
11. Гистологические результаты использования коллагенового матрикса для увеличения ширины кератинизированной прикрепленной десны в области дентальных имплантатов / С. В. Тарасенко, А. Б. Шехтер, И. П. Ашурко [и др.] // Российская стоматология. – 2015. – № 2. – С. 4-9.
12. Девятилетний опыт проведения социальных общественных мероприятий по дентальной имплантации / В. А. Путь [и др.] // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2018. – Т. 45-4. – № 3-4.
13. Дезинтеграция имплантатов: поверхность и микрофлора / А. С. Романов, В. Н. Олесова, Р. С. Заславский [и др.] // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2021. – Т. 53-54. – № 3-4. – С. 99-106.
14. Динамика микрофлоры слизистой оболочки рта и внутриротового содержимого в области дентального имплантата у пациентов на хирургическом этапе лечения, включающем разные схемы антибиотикопрофилактики / В. Р. Габидуллина [и др.] // Клиническая стоматология. – 2023. – Т. 26. – № 4. – С. 116-126.
15. Едранов, С. С. Морфогенез свободного десневого трансплантата / С. С. Едранов, Р. А. Керзиков // Российский стоматологический журнал. – 2017. – Т. 21. – № 2.
16. Есаян, А. В. Сравнительный анализ эффективности применения ксеногенных коллагеновых матриксов и свободного соединительнотканного трансплантата у пациентов с установленными дентальными имплантатами : специальность 3.1.7 «Стоматология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Есаян Александр Валерьевич ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2022. – 130 с.

17. Загорский, С. В. Сравнительный анализ методов контурной пластики десны при дентальной имплантации имплантатами : специальность 3.1.7 «Стоматология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Загорский Станислав Валерьевич ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2023. – 174 с.
18. Исследование микрофлоры в области соединения дентального имплантата с абатментом / А. Т. Яковлев [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 46-49.
19. Клинико-рентгенологическая оценка состояния имплантатов с несъемными конструкциями в динамике за 20 лет / Е. Е. Олесов [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. – 2021. – Т. 23. – № 4. – С. 29-33.
20. Клинико-термографический анализ эффективности нового способа моделирования десневого контура в зоне имплантации / Е. А. Дурново [и др.] // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2021. – Т. 51-52. – № 1-2. – С. 50-56.
21. Кулаков, А. А. Факторы, влияющие на остеоинтеграцию и применение ранней функциональной нагрузки для сокращения сроков лечения при дентальной имплантации / А. А. Кулаков, А. С. Каспаров, Д. А. Порфенчук // Стоматология. – 2019. – Т. 98. – № 4. – С. 107-115.
22. Лосев, Ф. Ф. Использование дентальных имплантатов при ортопедической реабилитации пациентов в эстетически значимой зоне / Ф. Ф. Лосев, Т. В. Брайловская, Р. В. Калинин // Стоматология. – 2022. – Т. 101. – № 1. – С. 84-88.
23. Маркова, Г. Б. Влияние кератинизированной десны на костную ремодуляцию вокруг дентальных имплантатов / Г. Б. Маркова, С. А. Алишпалов // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2020. – Т. 49-50. – № 3-4. – С. 55-58.
24. Мележечкина, И. А. Сравнительная оценка эффективности аугментации мягких тканей десны при использовании сшитых и несшитых ксеногенных материалов / И. А. Мележечкина, В. Г. Атрушкевич // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21 – № S2. – С. 41-42.

25. Мележечкина, И. А. Сравнительная морфологическая оценка качества биоинтеграции сшитых и несшитых ксеногенных материалов / И. А. Мележечкина, В. Г. Атрушкевич, Г. Н. Берченко // Пародонтология. – 2022. – Т. 27. – № 4. – С. 288-297.
26. Методики и материалы, используемые для оптимизации размера прикрепленной десны: обзор литературы / З. С. Хабадзе [и др.] // Медицинский алфавит. – 2021. – Т. 12. – С. 42-47.
27. Механические осложнения дентальных имплантатов и методы их устранения (обзор) / В. А. Бадалян [и др.] // Клиническая стоматология. – 2018. – Т. 86. – № 2. – С. 54-57.
28. Морозова, Е. А. Применение неабляционной фракционной обработки лазером с длиной волны 1,55 мкм для увеличения ширины кератинизированной десны / Е. А. Морозова, С. В. Тарасенко, Г. М. Шумилин // Лазерная медицина. – 2019. – Т. 23. – № S3. – С. 75-76.
29. Морфологический анализ местной тканевой реакции на подкожную имплантацию фрагментов ацеллюлярного дермального матрикса / К. И. Мелконян [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2022. – Т. 21. – № 2. – С. 97-104.
30. Морфология коллагеновых матриксов для тканевой инженерии в урологии (биосовместимость, биodeградация, тканевая реакция) / А. Б. Шехтер [и др.] // Архив патологии. – 2015. – Т. 77. – № 6. – С. 29.
31. Опыт применения резорбируемых коллагеновых мембран для восстановления уровня кератинизированной прикрепленной десны (пилотное исследование) / Е. А. Дурново [и др.] // Dental Forum. – 2020. – Т. 79. – № 4. – С. 17-18.
32. Отдаленные результаты анализа состояния периимплантатных тканей в зависимости от условий дентальной имплантации / В. Н. Олесова [и др.] // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2017. – Т. 35. – № 1.
33. Пешков, М. В. Ортопедическая реабилитация с использованием дентальной имплантации в государственной системе здравоохранения / М. В. Пешков, Л. Н. Тишкина, И. В. Успенская // Наука молодых–Eruditio Juvenium. – 2023. – Т. 11. – № 2. – С. 281–288.

34. Применение коллагенового матрикса для аугментации мягких тканей во фронтальном отделе верхней челюсти / И. П. Ашурко, Д. А. Крылова, А. Б. Шехтер [и др.] // Актуальные проблемы медицины. – 2023. – Т. 46. – № 3. – С. 261-273. – DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-3-261-273.
35. Применение свободного десневого лоскута с бугра верхней челюсти для увеличения зоны кератинизированной десны у пациента с установленным дентальным имплантатом до этапа протезирования (клиническое наблюдение) / А. Б. Шехтер [и др.] // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2019. – Т. 43-4. – № 1-2. – С. 43-47.
36. Проведение мукогингивальной хирургии в области дентальных имплантатов / Т. В. Брайловская [и др.] // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2020. – Т. 47-48. – № 1-2. – С. 62-71.
37. Профилометрический анализ применения поперечно-сшитого коллагенового матрикса при операциях, направленных на увеличение толщины мягких тканей в области имплантатов: рандомизированное контролируемое клиническое исследование / И. П. Ашурко, А. И. Галяс, М. Л. Магдалянова [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2023. – Т. 27. – №5. – С. 457-465. – DOI: 10.17816/dent419111.
38. Пути достижения стабильности мягких тканей в области зубов и имплантатов / Н. А. Беспалова [и др.] // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2016. – Т. 33. – № 1.
39. Результаты применения коллагенового матрикса при менеджменте мягких тканей в области дентальных имплантатов во фронтальном отделе верхней челюсти / И. П. Ашурко, Д. А. Крылова, В. О. Белкин [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2023. – Т. 19. – № 4. – С. 69-76. – DOI: 10.18481/2077-7566-2023-19-4-69-76.
40. Романов, А. С. Периодичность профессиональной гигиены рта в динамике протетического лечения на дентальных имплантатах / А. С. Романов, З. У. Сакаева, В. Н. Олесова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2022. – Т. 18. – № 2.

41. Синергия аутогенных и ксеногенных трансплантатов при устранении дефицита прикрепленной кератинизированной десны: гистологическое и иммуногистохимическое исследование / Е. А. Дурново [и др.] // Пародонтология. – Т. 29. – № 1. – С. 35-44.
42. Современное представление о профилактике и лечении периимплантита: обзор литературы / А. Потривайло [и др.] // Медицинский алфавит. – 2020. – Т. 1. – № 12. – С. 8-11.
43. Современные представления о хирургических методах увеличения толщины слизистой оболочки при проведении дентальной имплантации / И. П. Ашурко [и др.] // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2021. – Т. 51-52. – № 1-2. – С. 82-88.
44. Современные подходы увеличения объема мягких тканей в области зубов и имплантатов с использованием соединительнотканых ауто трансплантатов / А. А. Кулаков [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2020. – Т. 2. – С. 69-73.
45. Сравнительный анализ методов увеличения кератинизированной прикрепленной десны в области дентальных имплантатов / И. П. Ашурко, С. В. Тарасенко, А. Б. Шехтер, А. А. Ананьева // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2019. – Т. 43-44. – № 1-2. – С. 48-59.
46. Сравнительный анализ роста условно-патогенных микроорганизмов полости рта на поверхности коллагеновых мембран: экспериментальное исследование / О. А. Свитич [и др.] // Пародонтология. – 2023. – Т. 28. – № 4. – С. 337–346.
47. Сравнительный гистоморфометрический анализ мягких тканей, сформировавшихся в области дентальных имплантатов после пересадки соединительнотканного трансплантата и коллагенового матрикса / И. П. Ашурко, С. В. Тарасенко, А. В. Есян [и др.] // Российская стоматология. – 2022. – Т. 15. – № 2. – С. 22-30.
48. Сравнительный анализ эффективности применения различных методов аугментации мягких тканей в области дентальных имплантатов / И. П. Ашурко,

М. Л. Магдалянова, А. И. Галяс [и др.] // Пародонтология. – 2023. – Т. 28. – № 3. – С. 286-295. – DOI: 10.33925/1683-3759-2023-783.

49. Статистика осложнений при эксплуатации в течение 10 лет протезов на имплантатах / В. Н. Олесова [и др.] // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія». – Киев, 2017. – С 184-187.

50. Структура протетических конструкций с опорой на дентальные имплантаты в динамике за 20 лет / А. С. Иванов [и др.] // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2021. – Т. 53-5. – № 3-4.

51. Тарасенко, С. В. Гистологическая оценка использования биорезорбируемых коллагеновых мембран при закрытии раневых дефектов слизистой оболочки рта в эксперименте / С. В. Тарасенко, Н. А. Благушина // Вятский медицинский вестник. – 2022. – Т. 73. – № 1.

52. Тарасенко, С. В. Коллагеновый матрикс, как альтернатива свободной аутотрансплантации при увеличении ширины кератинизированной прикрепленной десны / С. В. Тарасенко, И. П. Ашурко, С. И. Бокарева // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2013. – Т. 27. – № 1. – С. 44-49.

53. Тарасенко, С. В. Состояние микрогемодинамики и оксигенации в слизистой оболочке альвеолярного гребня после контурной пластики десны при дентальной имплантации / С. В. Тарасенко, Е. К. Кречина, С. В. Загорский // Стоматология. – 2020. – Т. 99. – № 5. – С. 46-49.

54. Тарасенко, С. В. Сравнительная характеристика применения аутогенных и ксеногенных материалов для аугментации десны / С. В. Тарасенко, С. В. Загорский, Е. Ю. Дьячкова // Российская стоматология. – 2019. – Т. 12. – № 1.

55. Ткаченко, Э. Д. Разработка и клиническая апробация конструкции хирургического навигационного шаблона для мягкотканной трансплантации у пациентов с заболеваниями пародонта / Э. Д. Ткаченко, С. В. Апресян, А. Г. Степанов // Российский стоматологический журнал. – 2022. – Т. 26. – № 2.

56. Толмачев, Р. В. Методика свободного соединительнотканного трансплантата для увеличения объема десны в эстетически значимой зоне / Р. В. Толмачев, В. И. Щербина // Современная ортопедическая стоматология. – 2017. – № 27.
57. Трунин, Д. А. Опыт применения лазеров для вестибулопластики в периимплантатной зоне / Д. А. Трунин, С. И. Вырмаскин, В. В. Афанасьев // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2021. – Т. 23. – № 6. – С. 87-92.
58. Увеличение ширины кератинизированной прикрепленной десны у пациентов при проведении дентальной имплантации / Т. В. Брайловская [и др.] // Сеченовский вестник. – 2018. – Т. 34. – № 4. – С. 5-15.
59. Утюж, А. С. Концепция выбора ортопедической конструкции с опорой на дентальные имплантаты как метод профилактики периимплантита у пациентов с полной и частичной вторичной адентией : специальность 14.01.14 «Стоматология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Утюж Анатолий Сергеевич ; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2017. – 280 с.
60. Царев, В. Н. Пародонтопатогенные бактерии-основной фактор возникновения и развития пародонтита / В. Н. Царев, Е. Н. Николаева, Е. В. Ипполитов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2017. – № 5. – С. 101-112.
61. Цициашвили, А. М. Успешность лечения и выживаемость дентальных имплантатов при различных подходах к лечению пациентов с использованием дентальных имплантатов в условиях ограниченного объема костной ткани / А. М. Цициашвили, А. М. Панин, Е. В. Волосова // Российский стоматологический журнал. – 2020. – Т. 24. – № 1. – С. 32-38.
62. Частота и субъективные причины отказов от повторного протезирования на имплантатах / В. Н. Олесова, А. С. Романов, Р. С. Заславский [и др.] // Клинический вестник ФМБЦ им А. И. Бурназяна. – 2022. – № 1. – С. 27-30.

63. Частота развития воспалительных осложнений в периимплантатных тканях по данным отдаленного клинического анализа / В. Н. Олесова, Д. А. Бронштейн, А. Ф. Степанов [и др.] // *Стоматолог. Минск.* – 2017. – Т. 24. – № 1. – С. 35-37.
64. Шевела, Т. Л. Прогноз имплантологического лечения с учетом структуры мягких тканей, окружающих дентальный имплантат / Т. Л. Шевела, И. О. Походенько-Чудакова // *Стоматолог. Минск.* – 2022. – Т. 45. – № 2. – С. 27-30.
65. Экспериментально-клиническое исследование функционального действия коллагенового 3D-матрикса / А. А. Долгалев [и др.] // *Пародонтология.* – 2020. – Т. 25. – № 3. – С. 238–244.
66. Экспериментальное обоснование применения различных методов закрытия раневых дефектов слизистой оболочки рта / С. В. Тарасенко [и др.] // *Российский стоматологический журнал.* – 2021. – Т. 25. – № 3.
67. Юмашев, А. В. Влияние мезодиэнцефальной модуляции на течение раннего послеоперационного периода и качество остеоинтеграции при внутрикостной стоматологической имплантации / А. В. Юмашев, А. С. Утюж, И. В. Нефедова // *Российский вестник дентальной имплантологии.* – 2017. – № 1. – С. 18–22.
68. 3D volumetric analysis at implant sites after soft tissue augmentation / I. P. Ashurko [et al.] // *Medical alphabet.* – 2022. – № 7. – P. 79-85.
69. 5-year outcomes after coverage of soft tissue dehiscence around single implants: a prospective cohort study / G. Zucchelli [et al.] // *Eur J Oral Implantol.* – 2018. – Vol. 11. – № 2. – P. 215–224.
70. A 3-year prospective study on a porcine-derived acellular collagen matrix to re-establish convexity at the buccal aspect of single implants in the molar area: A volumetric analysis / C. Eeckhout [et al.] // *Journal of Clinical Medicine.* – 2020. – Vol. 9. – № 5.
71. A 5-year prospective study on single immediate implants in the aesthetic zone / J. Cosyn [et al.] // *Journal of clinical periodontology.* – 2016. – Vol. 43. – № 8. – P. 702-709.
72. A 5-year prospective study on the clinical and aesthetic outcomes of alveolar ridge preservation and connective tissue graft at the buccal aspect of single implants / A.

Eghbali [et al.] // Journal of clinical periodontology. – 2018. – Vol. 45. – № 12. – P. 1475-1484.

73. A long-term retrospective analysis of survival rates of implants in the mandible / T. J. Balshi [et al.] // Int J Oral Maxillofac Implants. – 2015. – Vol. 30. – № 6. – P. 1348-1354.

74. A multi-centre randomized controlled trial comparing connective tissue graft with collagen matrix to increase soft tissue thickness at the buccal aspect of single implants: 1-year results / J. Cosyn [et al.] // Journal of clinical periodontology. – 2022. – Vol. 49. – № 9. – P. 911-921.

75. A multi-centre randomized controlled trial comparing connective tissue graft with collagen matrix to increase soft tissue thickness at the buccal aspect of single implants: 3-month results / J. Cosyn [et al.] // J Clin Periodontol. – 2021. – Vol. 48. – № 12. – P. 1502-1515.

76. A novel surgical–prosthetic approach for soft tissue dehiscence coverage around single implant / G. Zucchelli [et al.] // Clinical oral implants research. – 2013. – Vol. 24. – № 9. – P. 957-962.

77. A randomized controlled study comparing guided bone regeneration with connective tissue graft to re-establish buccal convexity: One-year aesthetic and patient-reported outcomes / T. De Bruyckere [et al.] // Clinical oral implants research. – 2020. – Vol. 31. – № 6. – P. 507-516.

78. A randomized controlled trial comparing guided bone regeneration to connective tissue graft to re-establish buccal convexity at dental implant sites: Three-year results / E. Bouckaert [et al.] // Clinical Oral Implants Research. – 2022. – Vol. 33. – № 5. – P. 461-471.

79. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Influence of Abutment Material on Peri-implant Soft Tissue Color Measured Using Spectrophotometry / J. Pitta [et al.] // The International Journal of Prosthodontics. – 2020. – Vol. 33. – № 1. – P. 39-47.

80. A systematic review of post-extractional alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans / W. L. Tan [et al.] // Clinical oral implants research. – 2012. – Vol. 23. – Suppl 5. – P. 1–21.

81. Abutment Material Effect on Peri-implant Soft Tissue Color and Perceived Esthetics / A. Kim [et al.] // *Journal of prosthodontics : official journal of the American College of Prosthodontists*. – 2016. – Vol. 25. – № 8. – P. 634-640.
82. Albrektsson, T. Implant survival and complications. The Third EAO consensus conference 2012 / T. Albrektsson, N. Donos // *Clinical oral implants research*. – 2012. – Vol. 23. – Suppl 6. – P. 63-65.
83. Analysis of IL-1 $\beta$ , CXCL8, and TNF- $\alpha$  levels in the crevicular fluid of patients with periodontitis or healthy implants / P. Aleksandrowicz [et al.] // *BMC Oral Health*. – 2021. – Vol. 21. – P. 1-9.
84. Analysis of the subgingival microbiota in implant-supported full-arch rehabilitations / M. Menini [et al.] // *Dentistry Journal*. – 2020. – Vol. 8. – № 3. – P.104.
85. Anti-infective treatment of peri-implant mucositis: a randomised controlled clinical trial / L. J. A. Heitz-Mayfield [et al.] // *Clinical oral implants research*. – 2011. – Vol. 22. – № 3. – P. 237-241.
86. Araújo, M. G. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog / M. G. Araújo, J. Lindhe // *Journal of clinical periodontology*. – 2005. – Vol. 32. – № 2. – P. 212-218.
87. Araújo, M. G. Ridge alterations following tooth extraction with and without flap elevation: an experimental study in the dog / M. G. Araújo, J. Lindhe // *Clinical oral implants research*. – 2009. – Vol. 20. – № 6. – P. 545-549.
88. Augmentation of soft tissue volume at pontic sites: a comparison between a cross-linked and a non-cross-linked collagen matrix / N. Naenni [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. – 2021. – Vol. 25. – № 3. – P. 1535-1545.
89. Autogenous graft versus collagen matrices for peri-implant soft tissue augmentation. A systematic review and network meta-analysis / G. Tommasato [et al.] // *Clinical oral investigations*. – 2024. – Vol. 28. – № 5. – P. 300.
90. Autogenous soft tissue grafting for periodontal and peri-implant plastic surgical reconstruction / G. Zucchelli [et al.] // *Journal of Periodontology*. – 2020. – Vol. 91. – № 1. – P. 9-16.

91. Bacterial adhesion to collagens: implications for biofilm formation and disease progression in the oral cavity / S. Álvarez [et al.] // *Critical reviews in microbiology*. – 2022. – Vol. 48. – № 1. – P. 83-95.
92. Bartold, P. M. Turnover in periodontal connective tissues: dynamic homeostasis of cells, collagen and ground substances / P. M. Bartold // *Oral diseases*. – 1995. – Vol. 1. – № 4. – P. 238-253.
93. Berglundh, T. Dimension of the periimplant mucosa Biological width revisited / T. Berglundh // *Journal of Clinical Periodontology*. – 1996. – Vol. 23. – № 10. – P. 971-973.
94. Biodegradation pattern and tissue integration of native and cross-linked porcine collagen soft tissue augmentation matrices—an experimental study in the rat / D. Rothamel [et al.] // *Head & Face Medicine*. – 2014. – Vol. 10. – № 1. – P. 1-9.
95. Biologic width around titanium implants. A histometric analysis of the implantogingival junction around unloaded and loaded nonsubmerged implants in the canine mandible / D. L. Cochran [et al.] // *Journal of periodontology*. – 1997. – Vol. 68. – № 2. – P. 186-197.
96. Bruno, J. F. Connective tissue graft technique assuring wide root coverage / J. F. Bruno // *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. – 1994. – Vol. 14. – № 2.
97. Buccal soft tissue dehiscence defects at dental implants—associated factors and frequency of occurrence: A systematic review and meta-analysis / I. Sanz-Martín [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. – 2022. – Vol. 33. – P. 109-124.
98. Burkhardt, R. Biology RGOST (2015) Self-reported pain perception of patients after mucosal graft harvesting in the palatal area / R. Burkhardt, C. H. F. Hammerle, N. P. Lang // *J Clin Periodontol*. – Vol. 42. – P. 281-287.
99. Burkhardt, R. Psychological and social effects of implant supported reconstructions / R. Burkhardt, C. Andreoni, C. Marinello // *ACTA Medicinae Dentium Helvetica*. – 2000. – Vol. 5. – P. 1-8.
100. Burkhardt, R. Soft tissue dehiscence coverage around endosseous implants: a prospective cohort study / R. Burkhardt, A. Joss, N. P. Lang // *Clinical oral implants research*. – 2008. – Vol. 19. – № 5. – P. 451-457.

101. Buser, D. Modern implant dentistry based on osseointegration: 50 years of progress, current trends and open questions / D. Buser, L. Sennerby, H. De Bruyn // *Periodontology* 2000. – 2017. – Vol. 73. – № 1. – P. 7-21.
102. Cairo, F. Periodontal plastic surgery of gingival recessions at single and multiple teeth / F. Cairo // *Periodontology* 2000. – 2017. – Vol. 75. – № 1. – P. 296-316.
103. Cell population kinetics of collagen scaffolds in ex vivo oral wound repair / H. Agis [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9. – № 11. – P. e112680.
104. Chambrone, L. Long-term outcomes of untreated buccal gingival recessions: a systematic review and meta-analysis / L. Chambrone, D. N. Tatakis // *Journal of periodontology*. – 2016. – Vol. 87. – № 7. – P. 796-808.
105. Chambrone, L. Periodontal soft tissue root coverage procedures: a systematic review from the AAP Regeneration Workshop / L. Chambrone, D. N. Tatakis // *Journal of periodontology*. – 2015. – Vol. 86. – P. S8-S51.
106. Changes of the peri-implant soft tissue thickness after grafting with a collagen matrix / G.-G. Zafiroopoulos [et al.] // *Journal of Indian Society of Periodontology*. – 2016. – Vol. 20. – № 4. – P. 441-445.
107. Clinical and Aesthetic Outcome with Post-Extractive Implants with or without Soft Tissue Augmentation: A 2-Year Randomized Clinical Trial / M. Migliorati [et al.] // *Clinical implant dentistry and related research*. – 2015. – Vol. 17. – № 5. – P. 983-995.
108. Clinical comparison of a xenogeneic collagen matrix versus subepithelial autogenous connective tissue graft for augmentation of soft tissue around implants / P. De Angelis [et al.] // *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2021. – Vol. 50. – № 7. – P. 956-963.
109. Clinical efficacy of a xenogeneic collagen matrix in augmenting keratinized mucosa around implants: A randomized controlled prospective clinical trial / R. Lorenzo [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. – 2012. – Vol. 23. – № 3. – P. 316-324.
110. Clinical efficacy of xenogeneic collagen matrix in augmenting keratinized mucosa round dental implants: a systematic review and meta-analysis/ V. Moraschini [et al.] // *Clin Oral Investig*. – 2020. – Vol. 24. – №7. – P. 2163-2174.

111. Clinical evaluation of a new collagen matrix (Mucograft® prototype) to enhance the width of keratinized tissue in patients with fixed prosthetic restorations: A randomized prospective clinical trial / M. Sanz [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2009. – Vol. 36. – № 10. – P. 868-876.
112. Clinical Evaluation of platelet rich fibrin versus subepithelial connective tissue graft, for soft tissue augmentation around implant in the aesthetic zone: A randomized control clinical trial / W. Elbattawy [et al.] // *Egyptian Dental Journal*. – 2020. – Vol. 66. – № 4. – P. 2187-2195.
113. Clinical, immune, and microbiome traits of gingivitis and peri-implant mucositis / G. P. Schincaglia [et al.] // *Journal of Dental Research*. – 2017. – Vol. 96. – № 1. – P. 47-55.
114. Collagen matrix vs. Autogenous connective tissue graft for soft tissue augmentation: A systematic review and meta-analysis / C. Vallecillo [et al.] // *Polymers*. – 2021. – Vol. 13. – № 11. – P. 1810
115. Comparative analysis of methods to increase the amount of keratinized mucosa before stage-two surgery: a randomized controlled study / S. Tarasenko, I. Ashurko, S. Taschieri [et al.] // *Quintessence Int*. – 2020. – Vol. 51. – № 5. – P. 374-387.
116. Comparative analysis of xenogeneic collagen matrix and autogenous subepithelial connective tissue graft to increase soft tissue volume around dental implants: a systematic review and meta-analysis / I. Ashurko [et al.] // *BMC Oral Health*. – 2023. – Vol. 23. – № 1. – P. 741.
117. Comparative histomorphometric analysis of peri-implant soft tissue formed after the augmentation with connective tissue graft and collagen matrix / I. P. Ashurko [et al.] // *Rossiiskaya stomatologiya*. – 2022. – Vol. 15. – № 2. – P. 22.
118. Comparison between inflammation-related markers in peri-implant crevicular fluid and clinical parameters during osseointegration in edentulous jaws / A. M. Bielemann [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. – 2018. – Vol. 22. – P. 531-543.
119. Comparison between two different techniques for peri-implant soft tissue augmentation: Porcine dermal matrix graft versus tenting screw / S. Verardi [et al.] // *Journal of Periodontology*. – 2020. – Vol. 91. – № 8. – P. 1011-1017.

120. Comparison of Maxillary Tuberosity and Palatal Donor Sites for Soft Tissue Augmentation at Implant Placement / E. A. Kotsailidi [et al.] // *Int J Oral Implantol (Berl)*. – 2022. – Vol. 15. – № 4. – P. 353-365.
121. Comparison of two different surgical approaches to increase peri-implant mucosal thickness: A randomized controlled clinical trial / C. G. Hutton [et al.] // *Journal of periodontology*. – 2018. – Vol. 89. – № 7. – P. 807-814.
122. Connective tissue graft versus xenogeneic collagen matrix for soft tissue augmentation at implant sites: a randomized-controlled clinical trial / I. Ashurko [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. – 2022. – Vol. 26. – № 12. – P. 7191-7208.
123. Current concepts of surgical methods to increase mucosal thickness during dental implantation / I. Ashurko, A. Esayan, M. Magdalyanova, S. Tarasenko // *Journal of Advanced Pharmacy Education and Research*. – 2021. – T. 11. – № 3-2021. – C. 37-41. – DOI: 10.51847/bY9xiuZKJf.
124. Daubert, D. M. Biofilm as a risk factor in implant treatment / D. M. Daubert, B. F. Weinstein // *Periodontology 2000*. – 2019. – Vol. 81. – № 1. – P. 29-40.
125. Dental implant surfaces treated with phosphoric acid can modulate cytokine production by blood MN cells / F. L. França [et al.] // *Brazilian Oral Research*. – 2019. – Vol. 33. – P. e040.
126. Differences in dental implant survival between immediate vs. delayed placement: a systematic review and meta-analysis / R. Patel [et al.] // *Dentistry Journal*. – 2023. – Vol. 11. – № 9. – P. 218.
127. Dimensions of buccal bone and mucosa at immediately placed implants after 7 years: a clinical and cone beam computed tomography study / G. I. Benic [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. – 2012. – Vol. 23. – № 5. – P. 560-566.
128. Does the dimension of the graft influence patient morbidity and root coverage outcomes? A randomized controlled clinical trial / G. Zucchelli [et al.] // *Journal of clinical periodontology*. – 2014. – Vol. 41. – № 7. – P. 708-716.
129. Early soft tissue changes following implant placement with or without soft tissue augmentation using a xenogeneic cross-link collagen scaffold: A volumetric comparative

study / L. Tavelli [et al.] // Journal of Esthetic and Restorative Dentistry. – 2022. – Vol. 34. – № 1. – P. 181-187.

130. Edel, A. Clinical evaluation of free connective tissue grafts used to increase the width of keratinised gingiva / A. Edel // Journal of clinical periodontology. – 1974. – Vol. 1. – № 4. – P. 185-196.

131. Effect of abutment height on interproximal implant bone level in the early healing: A randomized clinical trial / J. Blanco [et al.] // Clinical oral implants research. – 2018. – Vol. 29. – № 1. – P. 108-117.

132. Effect of connective tissue grafting on peri-implant tissue in single immediate implant sites: a RCT / E. G. Zuiderveld [et al.] // Journal of clinical periodontology. – 2018. – Vol. 45. – № 2. – P. 253-264.

133. Effect of Peri-implant Keratinized Tissue Width on Tissue Health and Stability: Systematic Review and Meta-analysis / S. Longoni [et al.] // Int J Oral Maxillofac Implants. – 2019. – № 6. – P. 1307-1317.

134. Effect of peri-implant mucosal thickness on esthetic outcomes and the efficacy of soft tissue augmentation procedures: Consensus report of group 2 of the SEPA/DGI/OF workshop / R. E. Jung [et al.] // Clinical Oral Implants Research. – 2022. – Vol. 33. – № S23. – P. 100-108.

135. Effect of the size of titanium particles released from dental implants on immunological response / J. A. Callejas [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23. – № 13. – P. 7333.

136. Effect of the keratinized mucosa width on the health status of periimplant and contralateral periodontal tissues: a cross-sectional study / D. Ueno [et al.] // Implant dentistry. – 2016. – Vol. 25. – № 6. – P. 796-801.

137. Effectiveness of implant therapy analyzed in a Swedish population: prevalence of peri-implantitis / J. Derks [et al.] // Journal of dental research. – 2016. – Vol. 95. – № 1. – P. 43-49.

138. Effectiveness of soft tissue augmentation procedures for coverage of buccal soft tissue dehiscence around dental implants: A systematic review / M. Soetebeer [et al.] // Clinical Oral Implants Research. – 2022. – Vol. 33. – P. 125-136.

139. Effects of connective tissue grafting on the facial gingival level following single immediate implant placement and provisionalization in the esthetic zone: a 1-year randomized controlled prospective study / S. Yoshino [et al.] // The International journal of oral & maxillofacial implants. – 2014. – Vol. 29. – № 2. – P. 432-440.
140. Effects of soft tissue augmentation procedures on peri-implant health or disease: A systematic review and meta-analysis/ D. S. Thoma [et al.] // Clinical Oral Implants Research. – 2018. – Vol. 29. – P. 32-49.
141. Efficacy of a collagen matrix for soft tissue augmentation after implant placement compared to connective tissue grafts: A multicenter , noninferiority , randomized controlled trial / C. H. F. Hämmerle [et al.] // Clin Oral Implants Res. – 2023. – Vol. 34. – № 9. – P. 999-1013.
142. Efficacy of soft tissue augmentation around dental implants and in partially edentulous areas: A systematic review / D. S. Thoma [et al.] // Journal of Clinical Periodontology. – 2014. – Vol. 41. – P. S77-S91.
143. Efficacy of soft tissue augmentation procedures on tissue thickening around dental implants: A systematic review and meta-analysis / C. Valles [et al.] // Clinical Oral Implants Research. – 2022. – Vol. 33. – P. 72-99.
144. Efficacy of Xenogeneic Collagen Matrix to Augment Peri-implant Soft Tissue Thickness Compared with Autogenous Connective Tissue Graft: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. Gargallo-Albiol [et al.] // The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants. – 2019. – Vol. 34. – № 5. – P. 1059-1069.
145. Evaluation of a Porcine Collagen Matrix Used to Augment Keratinized Tissue and Increase Soft Tissue Thickness Around Existing Dental Implants / R. Schallhorn [et al.] // International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry. – 2015. – Vol. 35. – № 1. – P. 99-103.
146. Evaluation of free connective tissue graft and collagen matrix clinical effectiveness to increase soft tissue thickness around dental implants / I. P. Ashurko [et al.] // Parodontologiya. – 2022. – Vol. 27. – № 2. – P. 117-125.

147. Evaluation of the tissue reaction to a new bilayered collagen matrix in vivo and its translation to the clinic / S. Ghanaati [et al.] // *Biomedical materials*. – 2011. – Vol. 6. – № 1. – P. 15010.
148. Experimental breakdown of peri-implant and periodontal tissues. A study in the beagle dog / J. Lindhe [et al.] // *Clinical oral implants research*. – 1992. – Vol. 3. – № 1. – P. 9-16.
149. Experimental mucositis and experimental gingivitis in persons aged 70 or over. Clinical and biological responses / Meyer S. [et al.] // *Clinical oral implants research*. – 2017. – Vol. 28. – № 8. – P. 1005-1012.
150. Experimental peri-implant mucositis in man / N. U. Zitzmann [et al.] // *Journal of clinical periodontology*. – 2001. – Vol. 28. – № 6. – P. 517-523.
151. Expression of Interleukin 17A and 17B in Gingival Tissue in Patients with Periodontitis / M. Mazurek-Mochol [et al.]. // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12. – № 14. – P. 4614.
152. Extracellular matrix-based scaffolding technologies for periodontal and peri-implant soft tissue regeneration / L. Tavelli [et al.] // *Journal of Periodontology*. – 2020. – Vol. 91. – № 1. – P. 17-25.
153. Fabrication of a silver nanoparticle-coated collagen membrane with anti-bacterial and anti-inflammatory activities for guided bone regeneration / P. Chen [et al.] // *Biomedical materials*. – 2018. – Vol. 13. – № 6. – P. 065014.
154. Farhad, S. Z. Interleukin–17 and interleukin-10 as inflammatory and prevention biomarkers in periimplant diseases / S. Z. Farhad, F. Rezazadeh, M. Mohammadi // *International journal of preventive medicine*. – 2019. – Vol. 10. – № 1. – P. 137.
155. Farnoush, A. Techniques for the protection and coverage of the donor sites in free soft tissue grafts / A. Farnoush // *Journal of periodontology*. – 1978. – Vol. 49. – № 8. – P. 403-405.
156. Full versus partial thickness flap to determine differentiation and over keratinization of non-keratinized mucosa. A 3-year split mouth randomized pilot study / A. Puisys [et al.] // *Clinical and Experimental Dental Research*. – 2021. Vol. 6. – № 7. – P. 1061-1068.

157. Giannobile, W. V. Osteology guidelines for oral and maxillofacial regeneration: clinical research / W. V. Giannobile, N. P. Lang, M. S. Tonetti. – Quintessence Publishing, 2014. – URL: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:70683237>.
158. Gilbert, T. W. Decellularization of tissues and organs / T. W. Gilbert, T. L. Sellaro, S. F. Badylak // *Biomaterials*. – 2006. – Vol. 27. – № 19. – P. 3675-3683.
159. Gingiva thickening with a porcine collagen matrix in a preclinical dog model: Histological outcomes / C. M. Schmitt [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2019. – Vol. 46. – № 12. – P. 1273-1281.
160. Gingival biotype revisited – novel classification and assessment tool / K. R. Fischer [et al.] // *Clinical oral investigations*. – 2018. – Vol. 22. – № 1. – P. 443-448.
161. Hard and soft tissue alterations during the healing stage of immediate implant placement and provisionalization with or without connective tissue graft: A randomized clinical trial / X. Jiang [et al.] // *Journal of clinical periodontology*. – 2020. – Vol. 47. – № 8. – P. 1006-1015.
162. Hard and Soft Tissue Augmentation with Single-Implant Restoration in the Esthetic Zone / I. Ashurko, N. Blagushina, A. Borodiy, M. Magdalyanova // *Case Reports in Dentistry*. – 2021. – Vol. 2021. – № 1. – P. 5737665. – DOI: 10.1155/2021/5737665.
163. Harris R. J. Histologic evaluation of connective tissue grafts in humans / R. J. Harris // *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. – 2003. – Vol. 23. – № 6. – P. 575-583.
164. Harris, R. J. The connective tissue and partial thickness double pedicle graft: A predictable method of obtaining root coverage / R. J. Harris // *Journal of periodontology*. – 1992. – Vol. 63. – № 5. – P. 477-486.
165. Harris, R. J. The connective tissue with partial thickness double pedicle graft: The results of 100 consecutively-treated defects / R. J. Harris // *Journal of periodontology*. – 1994. – Vol. 65. – № 5. – P. 448-461.
166. Hegde, R. Effects of periodontal disease on systemic health / R. Hegde, K. H. Awan // *Disease-a-month*. – 2019. – Vol. 65. – № 6. – P. 185-192.
167. Histologic composition of marginal mucosal tissue augmented by a resorbable volume-stable collagen matrix in soft tissue thickening procedures in humans: a

morphometric observational study / Z. Artzi [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. – 2022. – Vol. 26. – № 1. – P. 427-435.

168. Histological assessment of the palatal mucosa and greater palatine artery with reference to subepithelial connective tissue grafting / K.-H. Cho [et al.] // *Anatomy & cell biology*. – 2013. – Vol. 46. – № 3. – P. 171-176.

169. Histomorphometric analysis of the palatal mucosa associated with periodontal plastic surgery on cadavers / S.-K. Yu [et al.] // *Surgical and Radiologic Anatomy*. – 2013. – Vol. 35. – № 6. – P. 463–469.

170. Horizontal stability of connective tissue grafts at the buccal aspect of single implants: A 1-year prospective case series / T. De Bruyckere [et al.] // *Journal of clinical periodontology*. – 2015. – Vol. 42. – № 9. – P. 876-882.

171. Host response and peri-implantitis / M. G. Corrêa [et al.] // *Brazilian oral research*. – 2019. – Vol. 33. – P. e066.

172. Human palatal and tuberosity mucosa as donor sites for ridge augmentation / C. Dellavia [et al.] // *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. – 2014. – Vol. 34. – № 2.

173. Human pathogens utilize host extracellular matrix proteins laminin and collagen for adhesion and invasion of the host / B. Singh [et al.] // *FEMS microbiology reviews*. – 2012. – Vol. 36. – № 6. – P. 1122–1180.

174. Hyperplastic response following soft tissue augmentation in the esthetic zone / H. Gluckman [et al.] // *Clinical Advances in Periodontics*. – 2019. – Vol. 9. – № 2. – P. 50-54.

175. Immediate implant placement in molar extraction sockets: a systematic review and meta-analysis / G. M. Ragucci [et al.] // *International journal of implant dentistry*. – 2020. – Vol. 6. – P. 1-12.

176. Impact of maintenance therapy for the prevention of peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis / Monje A. [et al.] // *Journal of dental research*. – 2016. – № Vol. 95. – № 4. – P. 372-379.

177. Impact of Soft Tissue Grafts to Reduce Peri-implant Alterations After Immediate Implant Placement and Provisionalization in Compromised Sockets / F. Frizzera [et al.] //

The International journal of periodontics & restorative dentistry. – 2019. – Vol. 39. – № 3. – P. 381-389.

178. Implant placement in the esthetic area: criteria for positioning single and multiple implants / T. Testori [et al.] // Periodontology 2000. – 2018. – Vol. 77. – № 1. – P. 176-196.

179. In vitro and in vivo characterization of porcine acellular dermal matrix for gingival augmentation procedures/ A. M. Pabst et al.] // Journal of periodontal research. – 2014. – Vol. 49. – № 3. – P. 371-381.

180. In vitro color changes of soft tissues caused by restorative materials / R. Jung [et al.] // Int J Periodontics Restorative Dent. – 2007. – Vol. 27. – № 3. – P. 251-257.

181. Influence of abutment material on peri-implant soft tissues in anterior areas with implants research. – 2017. – Vol. 28. – № 10. – P. 1263-1268.

182. Influence of implant neck design on facial bone crest dimensions in the esthetic zone analyzed by cone beam CT: A comparative study with a 5-to-9-year follow-up / V. Chappuis [et al.] // Clinical oral implants research. – 2016. – Vol. 27. – № 9. – P. 1055-1064.

183. Influence of soft tissue augmentation procedures around dental implants on marginal bone level changes – A systematic review / S. Fickl [et al.] // Clinical Oral Implants Research. – 2021. – Vol. 32. – Suppl. 21. – P. 108-137.

184. Influence of Soft Tissue Thickness on Peri-Implant Marginal Bone Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis / F. Suárez-López del Amo [et al.] // Journal of Periodontology. – 2016. – Vol. 87. – № 6. – P. 690-699.

185. Influence of titanium base, lithium disilicate restoration and vertical soft tissue thickness on bone stability around triangular-shaped implants: A prospective clinical trial T. Linkevicius [et al.] // Clinical Oral Implants Research. – 2018. – Vol. 29. – № 7. – P. 716-724.

186. Influence of the keratinized mucosa on the stability of peri-implant tissues and brushing discomfort: a 4-year follow-up study / J. Perussolo [et al.] // Clinical oral implants research. – 2018. – Vol. 29. – № 12. – P. 1177-1185.

187. Influence of vertical soft tissue thickness on crestal bone changes around implants with platform switching: a comparative clinical study / T. Linkevicius [et al.] // *Clinical implant dentistry and related research*. – 2015. – Vol. 17. – № 6. – P. 1228-1236.
188. Influence of vertical soft tissue thickness on occurrence of peri-implantitis in patients with periodontitis: a prospective cohort study / Z. Zhang [et al.] // *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. – 2020. – Vol. 22. – № 3. – P. 292-300.
189. Interim tissue changes following connective tissue grafting and two-stage implant placement. A randomized clinical trial / D. Papapetros [et al.] // *Journal of clinical periodontology*. – 2019. – Vol. 46. – № 9. – P. 958-968.
190. Interleukins IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 and periimplant disease. An update / M.-E. Candel-Martí [et al.] // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. – 2011. – Vol. 16. – № 4. – P. e518-521.
191. Johnson, R. B. Interleukin-11 and IL-17 and the pathogenesis of periodontal disease / R. B. Johnson, N. Wood, F. G. Serio // *Journal of periodontology*. – 2004. – Vol. 75. – № 1. – P. 37-43.
192. Jung, U. Histologic observation of soft tissue acquired from maxillary tuberosity area for root coverage / U. Jung, Y. Um, S. Choi // *Journal of periodontology*. – 2008. – Vol. 79. – № 5. – P. 934-940.
193. Katafuchi, M. Restoration contour is a risk indicator for peri-implantitis: A cross-sectional radiographic analysis / M. Katafuchi [et al.] // *Journal of clinical periodontology*. – 2018. – Vol. 45. – № 2. – P. 225-232.
194. Keratinized attached gingiva around dental implants: the role, structure, increasing techniques / I. P. Ashurko [et al.] // *Indo Am. JP Sci*. – 2018. – Vol. 5. – № 10.
195. Khalil, D. Peri-implantitis microbiota / D. Khalil, M. Hultin // *An Update of Dental Implantology and Biomaterial*. – 2018. – № 5. – P. 81-93.
196. Lang, N. P. The relationship between the width of keratinized gingiva and gingival health / N. P. Lang, H. Löe // *Journal of periodontology*. – 1972. – Vol. 43. – № 10. – P. 623–627.
197. Langer, B. Subepithelial connective tissue graft technique for root coverage / B. Langer, L. Langer // *Journal of periodontology*. – 1985. – Vol. 56. – № 12. – P. 715-720.

198. Lechner J. Titanium implants and silent inflammation in jawbone—a critical interplay of dissolved titanium particles and cytokines TNF- $\alpha$  and RANTES/CCL5 on overall health? / J. Lechner, S. Noubbissi, V. von Baehr // EPMA Journal. – 2018. – Vol. 9. – P. 331-343.
199. Leonhardt, A. Microbial findings at failing implants / A. Leonhardt., S. Renvert, G. Dahlén // Clinical oral implants research. – 1999. – Vol. 10. – № 5. – P. 339-345.
200. Li, J. Y. Biomarkers associated with periimplant diseases / J. Y. Li, H.-L. Wang // Implant dentistry. – 2014. – Vol. 23. – № 5. – P. 607-611.
201. Lin, G.-H. The Significance of Keratinized Mucosa on Implant Health: A Systematic Review / G.-H. Lin, H.-L. Chan, H.-L. Wang // Journal of Periodontology. – 2013. – № 12. – P. 1755-1767.
202. Local tolerance and efficiency of two prototype collagen matrices to increase the width of keratinized tissue /R. E. Jung [et al.] // Journal of Clinical Periodontology. – 2011. – Vol. 38. – № 2. – P. 173-179.
203. Long-standing plaque and gingivitis at implants and teeth in the dog / I. Ericsson [et al.] // Clinical oral implants research. – 1992. – Vol. 3. – № 3. – P. 99-103.
204. Long-term (10-year) dental implant survival: A systematic review and sensitivity meta-analysis / M.-S. Howe, W. Keys, D. Richards // Journal of dentistry. – 2019. Vol. 84. – P. 9-21.
205. Long-Term Effectiveness of Extra-Short ( $\leq 6$  mm) Dental Implants: A Systematic Review / A. Ravidà [et al.] // International Journal of Oral & Maxillofacial Implants. – 2019. – Vol. 34. – № 1.
206. Long-term outcomes of soft tissue augmentation around dental implants on soft and hard tissue stability: a systematic review / R. Rotundo [et al.] // Clinical oral implants research. – 2015. – Vol. 26. – P. 123-138.
207. Lorenzana, E. R. The single-incision palatal harvest technique: a strategy for esthetics and patient comfort / E. R. Lorenzana, E. P. Allen // International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry. – 2000. – Vol. 20. – № 3. – P. 297-306.
208. Management and prevention of soft tissue complications in implant dentistry / D. S. Thoma [et al.] // Periodontology 2000. – 2022. – Vol. 88. – № 1. C. 116-129.

209. Marginal tissue reactions at osseointegrated titanium fixtures:(I). A 3-year longitudinal prospective study / R. Adell [et al.] // International journal of oral and maxillofacial surgery. – 1986. – Vol. 15. – № 1. – P. 39-52.
210. Masticatory mucosa in subjects with different periodontal phenotypes/ H. Müller [et al.] // Journal of clinical periodontology. – 2000. – Vol. 27. – № 9. – P. 621-626.
211. Measurement of epithelial thickness within the oral cavity using optical coherence tomography / Prestin S. [et al.] // Head & neck. – 2012. – Vol. 34. – № 12. – P. 1777–1781.
212. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing clinical and patient-reported outcomes between extra-short ( $\leq 6$  mm) and longer ( $\geq 10$  mm) implants / A. Ravidà [et al.] // Journal of clinical periodontology. – 2019. – Vol. 46. – № 1. – P. 118-142.
213. Microbial complexes in subgingival plaque/ S. S. Socransky [et al.] // Journal of clinical periodontology. – 1998. – Vol. 25. – № 2. – P. 134–144. (293
214. Microbiological findings in early and late implant loss: An observational clinical case-controlled study / M. Korsch [et al.] // BMC Oral Health. – 2021. – Vol. 21. – P. 1-11.
215. Microbiological profile and human immune response associated with peri-implantitis: a systematic review / A. Kensara [et al.] // Journal of Prosthodontics. – 2021. – Vol. 30. – № 3. – P. 210-234.
216. Microbiology and cytokine levels around healthy dental implants and teeth / H. Nowzari [et al.] // Clinical implant dentistry and related research. – 2008. – Vol. 10. – № 3. – P. 166-173.
217. Microbiome and microbial biofilm profiles of peri-implantitis: a systematic review / G. I. Lafaurie [et al.] // Journal of periodontology. – 2017. – Vol. 88. – № 10. – P. 1066–1089.
218. Microbiota and crevicular fluid collagenase activity in the osseointegrated dental implant sulcus: a comparison of sites in edentulous and partially edentulous patients / P. Apse [et al.] // Journal of periodontal research. – 1989. – Vol. 24. – № 2. – P. 96-105.

219. Microbiota associated with peri-implantitis – A systematic review with meta-analyses / É. B. S. Carvalho [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. – 2023. – Vol. 34. – № 11. – P. 1176-1187.
220. Minimal invasiveness in soft tissue augmentation at dental implants: A systematic review and meta-analysis of patient-reported outcome measures / D. S. Thoma [et al.] // *Periodontology 2000*. – 2023. – Vol. 91. – № 1. – P. 182-198.
221. Molecular analysis of microbiota associated with peri-implant diseases / A. S. D. Al-Radha [et al.] // *Journal of Dentistry*. – 2012. – Vol. 40. – № 11. – P. 989-998.
222. Mombelli, A. Colonization of osseointegrated titanium implants in edentulous patients. Early results / A. Mombelli, D. Buser, N. P. Lang // *Oral microbiology and immunology*. – 1988. – Vol. 3. – № 3. – P. 113-120.
223. Mombelli, A. Microbiological features of stable osseointegrated implants used as abutments for overdentures/ A. Mombelli, R. Mericske-ster // *Clinical Oral Implants Research*. – 1990. – Vol. 1. – № 1. – P. 1-7.
224. Mombelli, A. Microbiology of the dental implant /A. Mombelli // *Advances in dental research*. – 1993. – Vol. 7. – № 2. – P. 202-206.
225. Monje, A. Impact of peri-implant soft tissue characteristics on health and esthetics / A. Monje, O. González-Martín, G. Ávila-Ortiz // *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*. – 2023. – Vol. 35. – № 1. – P. 183-196.
226. Monje, A. Significance of keratinized mucosa/gingiva on peri-implant and adjacent periodontal conditions in erratic maintenance compliers / A. Monje, G. Blasi // *Journal of periodontology*. – 2019. – Vol. 90. – № 5. – P. 445-453.
227. Morphogenesis of the peri-implant mucosa: an experimental study in dogs / T. Berglundh [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. – 2007. – Vol. 18. – № 1. – P. 1-8.
228. Nelson, S. W. The subpedicle connective tissue graft: A bilaminar reconstructive procedure for the coverage of denuded root surfaces / S. W. Nelson // *Journal of periodontology*. – 1987. – Vol. 58. – № 2. – P. 95-102.
229. Ndong-Thiam, N. A cell-based bioassay for circulating bioactive IL-17: application to destruction in rheumatoid arthritis / N. Ndong-Thiam, P. Miossec // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2015. – Vol. 74. – № 8. – P. 1629-1631.

230. Non-interventional 1-year follow-up study of peri-implant soft tissues following previous soft tissue augmentation and crown insertion in single tooth gaps / S. Huber [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2018. – Vol. 45. – № 4. – P. 504-512.
231. Occurrence, associated factors and soft tissue reconstructive therapy for buccal soft tissue dehiscence at dental implants: Consensus report of group 3 of the DGI/SEPA/Osteology Workshop / A. Guerrero [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. – 2022. – Vol. 33. – № S23. – P. 137-144.
232. On site noninvasive assessment of peri-implant inflammation by optical spectroscopy / G. Nogueira-Filho [et al.] // *Journal of Periodontal Research*. – 2011. – Vol. 46. – № 3. – P. 382-388.
233. Opportunistic microbiota of breast milk and antimicrobial activity of milk whey at different periods of lactation / V. G. Arzumanyan [et al.] // *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. – 2023. – Vol. 100. – № 1. – P. 74-83.
234. Options to avoid the second surgical site: a review of literature / S. S. Ramachandra [et al.] // *Cell and tissue banking*. – 2014. – Vol. 15. – № 3. – P. 297-305.
235. Overgrowth of soft tissues after transplantation of a connective tissue graft for the treatment of gingival recession / I. Ashurko [et al.] // *BMJ Case Reports*. – 2020. – Vol. 13. – № 12. – P. e238816.
236. Pan, W. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis / W. Pan, Q. Wang, Q. Chen // *International journal of oral science*. – 2019. – Vol. 11. – № 3. – P. 30.
237. Parenteau-Bareil, R. Collagen-based biomaterials for tissue engineering applications / R. Parenteau-Bareil, R. Gauvin, F. Berthod // *Materials*. – 2010. – Vol. 3. – № 3. – P. 1863-1887.
238. Patient morbidity and root coverage outcome after subepithelial connective tissue and de-epithelialized grafts: a comparative randomized-controlled clinical trial / G. Zucchelli [et al.] // *Journal of clinical periodontology*. – 2010. – Vol. 37. – № 8. – P. 728-738.

239. Patient satisfaction 8-14 years after dental implant therapy - a questionnaire study / L. Adler [et al.] // *Acta odontologica Scandinavica*. – 2016. – Vol. 74. – № 5. – P. 423-429.
240. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions / T. Berglundh [et al.] // *Journal of periodontology*. – 2018. – Vol. 89. – P. S313-S318.
241. Peri-implant disease in subjects with and without preventive maintenance: a 5-year follow-up / F. O. Costa [et al.] // *Journal of clinical periodontology*. – 2012. – Vol. 39. – № 2. – P. 173-181.
242. Peri-implant diseases: consensus report of the sixth European workshop on periodontology / J. Lindhe, J. Meyle [et al.] // *Journal of clinical periodontology*. – 2008. – Vol. 35. – Suppl. 8. – P. 282–285.
243. Peri-implant mucositis / L. J. A. Heitz-Mayfield, G. E. Salvi // *Journal of clinical periodontology*. – 2018. – Vol. 45. – P. S237-S245.
244. Peri-implant soft tissue augmentation with palate subepitelial connective tissue graft compared to porcine collagen matrix: A randomized controlled clinical study and histomorphometric analysis / M. Hélio [et al.] // *International Journal of Applied Dental Sciences*. – 2019. – Vol. 5. – № 3. – P. 319-325.
245. Peri-implant soft tissue phenotype modification and its impact on peri-implant health: A systematic review and network meta-analysis / L. Tavelli [et al.] // *Journal of Periodontology*. – 2021. – Vol. 92. – № 1. – P. 21-44.
246. Peri-implantitis: Summary and consensus statements of group 3. The 6th EAO Consensus Conference 2021 / F. Schwarz [et al.] // *Clinical oral implants research*. – 2021. – Vol. 32. – Suppl. 2. – P. 245-253.
247. Periodontal Conditions of Sites Treated With Gingival Augmentation Surgery Compared With Untreated Contralateral Homologous Sites: An 18- to 35-Year Long-Term Study / G. Agudio [et al.] // *Journal of periodontology*. – 2016. – Vol. 87. – № 12. – P. 1371-1378.

248. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions / S. Jepsen [et al.] // *Journal of periodontology*. – 2018. – № 89. – C. S237-S248.
249. Plaque-induced peri-implantitis in the presence or absence of keratinized mucosa. An experimental study in monkeys / K. Warrer [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. – 1995. – Vol. 6. – № 3. – P. 131-138.
250. Porcine dermal matrix in the treatment of dehiscence-type defects – an experimental split-mouth animal trial / S. Fickl [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. – 2015. – Vol. 26. – № 7. – P. 799-805.
251. Post-extraction dimensional changes: A systematic review and meta-analysis / E. Couso-Queiruga [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2021. – Vol. 48. – № 1. – P. 127-145.
252. Presland, R. B. Making sense of the epithelial barrier: what molecular biology and genetics tell us about the functions of oral mucosal and epidermal tissues / R. B. Presland, R. J. Jurevic // *Journal of dental education*. – 2002. – Vol. 66. – № 4. – P. 564–574.
253. Prevalence and risk/protective indicators of buccal soft tissue dehiscence around dental implants / M. Romandini [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2021. – Vol. 48. – № 3. – P. 455-463.
254. Prevalence of peri-implant disease and risk indicators in a Japanese population with at least 3 years in function – A multicentre retrospective study / M. Wada [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. – 2019. – Vol. 30. – № 2. – P. 111-120.
255. Prevalences of peri-implantitis and peri-implant mucositis: systematic review and meta-analysis / C.-T. Lee [et al.] // *Journal of dentistry*. – 2017. – Vol. 6. – P. 1-12.
256. Profilometric analysis of cross-linked collagen matrix for soft tissue thickness augmentation in dental implants: A randomized controlled clinical trial / I. P. Ashurko [et al.] // *Russian Journal of Dentistry*. – 2023. – Vol. 27. – № 5. – P. 457-465.
257. Profilometric changes of peri-implant tissues over 5 years: A randomized controlled trial comparing a one-and two-piece implant system / V. M. Sapata [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. – 2018. – Vol. 29. – № 8. – P. 864-872.

258. Puisys, A. The influence of mucosal tissue thickening on crestal bone stability around bone-level implants. A prospective controlled clinical trial / A. Puisys, T. Linkevicius // *Clinical oral implants research*. – 2015. – Vol. 26. – № 2. – P. 123-129.
259. Rajasekar, A. Microbiological profile in periodontitis and peri-implantitis: A systematic review / A. Rajasekar, S. S. Varghese // *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants*. – 2022. – Vol. 32. – № 4. – P. 83-94.
260. Ramanauskaite, A. Influence of width of keratinized tissue on the prevalence of peri-implant diseases: A systematic review and meta-analysis / A. Ramanauskaite, F. Schwarz, R. Sader // *Clinical Oral Implants Research*. – 2022. – Vol. 33. – № S23. – P. 8-31.
261. Randomized controlled clinical study comparing a volume-stable collagen matrix to autogenous connective tissue grafts for soft tissue augmentation at implant sites: linear volumetric soft tissue changes up to 3 months / M. Zeltner [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2017. – Vol. 44. – № 4. – P. 446-453.
262. Randomized controlled clinical study evaluating effectiveness and safety of a volume-stable collagen matrix compared to autogenous connective tissue grafts for soft tissue augmentation at implant sites / D. S. Thoma [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2016. – Vol. 43. – № 10. – P. 874-885.
263. Randomized controlled clinical trial comparing implant sites augmented with a volume-stable collagen matrix or an autogenous connective tissue graft: 3-year data after insertion of reconstructions / D. S. Thoma [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2020. – Vol. 47. – № 5. – P. 630-639.
264. Randomized controlled pilot study comparing small buccal defects around dental implants treated with a subepithelial connective tissue graft or with guided bone regeneration / A. N. Zuercher, F. Strauss, D. S. Thoma [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. – 2023. – Vol. 34. – № 3. – P. 1-12.
265. Relative composition of fibrous connective and fatty/glandular tissue in connective tissue grafts depends on the harvesting technique but not the donor site of the hard palate / K. Bertl [et al.] // *Journal of periodontology*. – 2015. – Vol. 86. – № 12. – P. 1331-1339.

266. Relevant domains, core outcome sets and measurements for implant dentistry clinical trials: The Implant Dentistry Core Outcome Set and Measurement (ID-COSM) international consensus report / M. S. Tonetti [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. – 2023. – Vol. 34. – P. 4-21.
267. Renvert S. Periodontitis as a potential risk factor for peri-implantitis / S. Renvert, G. R. Persson // *Journal of clinical periodontology*. – 2009. – Vol. 36. – P. 9-14.
268. Retrospective assessment of clinical and microbiological factors affecting periimplant tissue conditions / A. Rutar [et al.] // *Clinical oral implants research*. – 2001. – Vol. 12. – № 3. – P. 189-195.
269. Reversibility of experimental peri-implant mucositis compared with experimental gingivitis in humans / G. E. Salvi [et al.] // *Clinical oral implants research*. – 2012. – Vol. 23. – № 2. – P. 182-190.
270. Ridge alterations post-extraction in the esthetic zone: a 3D analysis with CBCT / V. Chappuis [et al.] // *Journal of dental research*. – 2013. – Vol. 92. – № 12. – P. 195S-201S.
271. Risk indicators for marginal bone resorption around implants in function for at least 4 years: A retrospective longitudinal study / T. Mameno [et al.] // *Journal of periodontology*. – 2020. – Vol. 91. – № 1. – P. 37-45.
272. Rocuzzo, M. Keratinized mucosa around implants in partially edentulous posterior mandible: 10-year results of a prospective comparative study / M. Rocuzzo, G. Grasso, P. Dalmaso // *Clinical Oral Implants Research*. – 2016. – Vol. 27. – № 4. – P. 491-496.
273. Said, K. N. Anatomic factors influencing dimensions of soft tissue graft from the hard palate. A clinical study / K. N. Said, A. S. Abu Khalid, F. F. Farook // *Clinical and Experimental Dental Research*. – 2020. – Vol. 6. – № 4. – P. 462-469.
274. Sala, L. Impact of abutment material on peri-implant soft tissue color. An in vitro study / L. Sala, A. Bascones-Martínez, A. Carrillo-de-Albornoz // *Clinical oral investigations*. – 2017. – Vol. 21. – № 7. – P. 2221-2233.
275. Santagata, M. Clinical and histologic comparative study of subepithelial connective tissue graft and extracellular matrix membrane. A preliminary split-mouth

- study in humans / M. Santagata, G. Tartaro, S. D'Amato // *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*. – 2015. – Vol. 35. – № 1. – P. 85-91.
276. Sculean, A. Soft tissue wound healing around teeth and dental implants / A. Sculean, R. Gruber, D. D. Bosshardt // *Journal of clinical periodontology*. – 2014. – Vol. 41. – P. S6-22.
277. Serino, G. Peri-implantitis in partially edentulous patients: association with inadequate plaque control / G. Serino, C. Ström // *Clinical oral implants research*. – 2009. – Vol. 20. – № 2. – P. 169-174.
278. Seymour, G. J. Cytokines in periodontal disease: where to from here? / G. J. Seymour, E. Gemmell // *Acta Odontologica Scandinavica*. – 2001. – Vol. 59. – № 3. – P. 167-173.
279. Seyssens, L. Immediate implant placement with or without connective tissue graft: a systematic review and meta-analysis / L. Seyssens, L. De Lat, J. Cosyn // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2021. – Vol. 48. – № 2. – P. 284-301.
280. Soft tissue augmentation applying a collagenated porcine dermal matrix during second stage surgery: A prospective multicenter case series / K. R. Fischer [et al.] // *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. – 2019. – Vol. 21. – № 5. – P. 923-930.
281. Soft tissue augmentation around dental implants with connective tissue graft (CTG) and xenogenic collagen matrix (XCM). 1-year randomized control trail / M. Puzio [et al.] // *Annals of Anatomy*. – 2020. – Vol. 230. – P. 151484.
282. Soft tissue augmentation around osseointegrated and uncovered dental implants: a systematic review / R. G. Bassetti [et al.] // *Clinical oral investigations*. – 2017. – Vol. 21. – № 1. – P. 53-70.
283. Soft tissue augmentation procedures at second-stage surgery: a systematic review / R. G. Bassetti [et al.] // *Clinical oral investigations*. – 2016. – Vol. 20. – № 7. – P. 1369-1387.
284. Soft tissue augmentation with a volume-stable collagen matrix or an autogenous connective tissue graft at implant sites: Five-year results of a randomized controlled trial post implant loading / D. S. Thoma [et al.] // *J Periodontol*. – 2023. – Vol. 94. – № 2. – P. 230-243.

285. Soft-tissue dehiscence coverage at peri-implant sites / C. Mazzotti [et al.] // *Periodontology* 2000. – 2018. – Vol. 77. – № 1. – P. 256-272.
286. Soft tissue reactions to non-submerged unloaded titanium implants in beagle dogs / D. Buser [et al.] // *Journal of periodontology*. – 1992. – Vol. 63. – № 3. – P. 225-235.
287. Soft tissue stability around dental implants after soft tissue grafting from the lateral palate or the tuberosity area—A randomized controlled clinical study / E. Rojo [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2020. – Vol. 47. – № 7. – P. 892-899.
288. Soft tissue stability related to mucosal recession at dental implants: A systematic review / V. Iorio-Siciliano [et al.] // *Quintessence International*. – 2020. – Vol. 51. – № 1. – P. 28-36.
289. Soft tissue volume alterations after connective tissue grafting at teeth: the subepithelial autologous connective tissue graft versus a porcine collagen matrix—a pre-clinical volumetric analysis/ C. M. Schmitt [et al.] // *Journal of clinical periodontology*. – 2016. – Vol. 43. – № 7. – P. 609-617.
290. Soft tissue volume augmentation at dental implant sites using a volume stable three-dimensional collagen matrix – histological outcomes of a preclinical study/ D. S. Thoma [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2017. – Vol. 44. – № 2. – P. 185-194.
291. Soft tissue volume gain around dental implants using autogenous subepithelial connective tissue grafts harvested from the lateral palate or tuberosity area. A randomized controlled clinical study / E. Rojo [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2018. – Vol. 45. – № 4. – P. 495-503.
292. Stefanini, M. Porcine-Derived Acellular Dermal Matrix for Buccal Soft Tissue Augmentation at Single Implant Sites: A 1-Year Follow-up Case Series / M. Stefanini, A. Rendon, G. Zucchelli // *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. – 2020. – Vol. 40. – № 1. – P.121-128.
293. Structural and histological differences between connective tissue grafts harvested from the lateral palatal mucosa or from the tuberosity area / I. Sanz-Martín [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. – 2019. – Vol. 23. – № 2. – P. 957-964.

294. Subgingival microbiome in patients with healthy and ailing dental implants / H. Zheng [et al.] // *Scientific reports*. – 2015. – Vol. 16. – № 5. – P. 10948.
295. Sullivan, H. C. Free autogenous gingival grafts. III. Utilization of grafts in the treatment of gingival recession / H. C. Sullivan // *Periodontics*. – 1968. – Vol. 6. – P. 152-160.
296. Surgical treatment of buccal soft tissue recessions around single implants: 1-year results from a prospective pilot study / M. Rocuzzo [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. – 2014. – Vol. 25. – № 6. – P. 641-646.
297. T-cell contributions to alveolar bone loss in response to oral infection with *Porphyromonas gingivalis* / P. J. Baker [et al.] // *Acta Odontologica Scandinavica*. – 2001. – Vol. 59. – № 4. – P. 222-225.
298. The amount of keratinized mucosa may not influence peri-implant health in compliant patients: A retrospective 5-year analysis / H. Lim [et al.] // *Journal of clinical periodontology*. – 2019. – Vol. 46. – № 3. – P. 354-362.
299. The barrier between the keratinized mucosa and the dental implant: An experimental study in the dog / I. Moon [et al.] // *Journal of clinical periodontology*. – 1999. – Vol. 26. – № 10. – P. 658-663.
300. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials / J. P. T. Higgins [et al.] // *Bmj*. – 2011. – Vol. 343. – d5928.
301. The connective tissue graft: A comparative clinical evaluation of wound healing at the palatal donor site: A preliminary study / M. Del Pizzo [et al.] // *Journal of clinical periodontology*. – 2002. – Vol. 29. – № 9. – P. 848-854.
302. The depth of the implant mucosal tunnel modifies the development and resolution of experimental peri-implant mucositis: A case-control study / D. Chan [et al.] // *Journal of clinical periodontology*. – 2019. – Vol. 46. – № 2. – P. 248-255.
303. The effect of all-ceramic and porcelain-fused-to-metal restorations on marginal peri-implant soft tissue color: a randomized controlled clinical trial / R. E. Jung [et al.] // *The International journal of periodontics & restorative dentistry*. – 2008. – Vol. 28. – № 4. – P. 357-365.

304. The effect of keratinized mucosa width on peri-implant outcome under supportive postimplant therapy / E. Frisch [et al.] // *Clinical implant dentistry and related research*. – 2015. – Vol. 17. – P. e236-e244.
305. The effect of time on root coverage outcomes: a network meta-analysis/ L. Tavelli [et al.] // *Journal of Dental Research*. – 2019. – Vol. 98. – № 11. – P. 1195-1203.
306. The effect of zirconia and titanium implant abutments on light reflection of the supporting soft tissues / R. van Brakel [et al.] // *Clinical oral implants research*. – 2011. – Vol. 22. – № 10. – P. 1172-1178.
307. The influence of initial mucosal thickness on crestal bone change in similar macrogeometrical implants: a prospective randomized clinical trial / P. van Eekeren [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. – 2017. – Vol. 28. – № 2. – P. 214-218.
308. The influence of initial soft tissue thickness on peri-implant bone remodeling / S. Vervaeke [et al.] // *Clinical implant dentistry and related research*. – 2014. – Vol. 16. – № 2. – P. 238-247.
309. The influence of peri-implant keratinized mucosa on brushing discomfort and peri-implant tissue health / A. B. Souza [et al.] // *Clinical oral implants research*. – 2016. – Vol. 27. – № 6. – P. 650-655.
310. The influence of soft tissue thickness on crestal bone changes around implants: a 1-year prospective controlled clinical trial / T. Linkevicius [et al.] // *The International journal of oral & maxillofacial implants*. – 2009. – Vol. 24. – № 4. – P. 712-719.
311. The influence of thin as compared to thick peri-implant soft tissues on aesthetic outcomes: A systematic review and meta-analysis / S. P. Bienz [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. – 2022. – Vol. 33. – P. 56-71.
312. The peri-implant hard and soft tissues at different implant systems. A comparative study in the dog / I. Abrahamsson [et al.] // *Clinical oral implants research*. – 1996. – Vol. 7. – № 3. – P. 212-219.
313. The peri-implant phenotype / G. Avila-Ortiz [et al.] // *Journal of Periodontology*. – 2020. – Vol. 91. – № 3. – P. 283-288.

314. The role of attached gingiva in the health of peri-implant tissue in dogs. 1. Clinical findings / J. Strub [et al.] // *Int J Periodontics Restorative Dent.* – 1991. – Vol. 11. – № 4. – P. 317-33
315. The soft tissue barrier at implants and teeth / T. Berglundh [et al.] // *Clinical oral implants research.* – 1991. – Vol. 2. – № 2. – P. 81-90.
316. The thickness of masticatory mucosa in the human hard palate and tuberosity as potential donor sites for ridge augmentation procedures / S. P. Studer [et al.] // *Journal of periodontology.* – 1997. – Vol. 68. – № 2. – P. 145-151.
317. The topography of the vascular systems in the periodontal and peri-implant tissues in the dog / T. Berglundh [et al.] // *Journal of clinical periodontology.* – 1994. – Vol. 21. – № 3. – P. 189-193.
318. The unfavorable role of titanium particles released from dental implants / Z. Zhou [et al.] // *Nanotheranostics.* – 2021. – Vol. 5 – № 3 – P. 321.
319. The use of acellular dermal matrix membrane for vertical soft tissue augmentation during submerged implant placement: A case series / A. Puisys [et al.] // *Clinical Oral Implants Research.* – 2015. – Vol. 26. – № 4. – P. 465-470.
320. The Use of a Xenogeneic Collagen Matrix at the Time of Implant Placement to Increase the Volume of Buccal Soft Tissue / S. Froum [et al.] // *The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry.* – 2015. – Vol. 35. – № 2. – P. 179-189.
321. The use of mucograft collagen matrix to augment the zone of keratinized tissue around teeth: a pilot study / M. Nevins [et al.] // *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry.* – 2011. – Vol. 31. – № 4. – P. 367-373.
322. Thick free gingival and connective tissue autografts for root coverage / P. V. Jahnke [et al.] // *Journal of periodontology.* – 1993. – Vol. 64. – № 4. – P. 315-322.
323. Thickness of palatal masticatory mucosa associated with age / N. Wara-aswapati [et al.] // *Journal of periodontology.* – 2001. – Vol. 72. – № 10. – P. 1407-1412.
324. Thickness of posterior palatal masticatory mucosa: the use of computerized tomography / J. Song [et al.] // *Journal of periodontology.* – 2008. – Vol. 79. – № 3. – P. 406-412.

325. Tissue changes at implant sites in the anterior maxilla with and without connective tissue grafting: A five-year prospective study / M. Hosseini [et al.] // *Clinical oral implants research*. – 2020. – Vol. 31. – № 1. – P. 18-28.
326. TNF- $\alpha$  directly enhances osteocyte RANKL expression and promotes osteoclast formation / A. Marahleh [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 2925.
327. Ultrasound assessment of soft tissue augmentation around implants in the aesthetic zone using a connective tissue graft and xenogeneic collagen matrix – 1-year randomised follow-up / M. Puzio [et al.] // *Annals of Anatomy*. – 2018. – Vol. 217. – P. 129-141.
328. Unexpected role for IL-17 in protective immunity against hypervirulent *Mycobacterium tuberculosis* HN878 infection / R. Gopal [et al.] // *PLoS pathogens*. – 2014. – Vol. 10. – № 5. – P. e1004099.
329. Use of a collagen matrix as a substitute for free mucosal grafts in pre-prosthetic surgery: 1 year results from a clinical prospective study on 15 patients / C. Maiorana [et al.] // *Open Dentistry Journal*. – 2016. – Vol. 10. – № 1. – P. 395-410.
330. Use of a new cross-linked collagen membrane for the treatment of dehiscence-type defects at titanium implants: a prospective, randomized-controlled double-blinded clinical multicenter study / J. Becker [et al.] // *Clinical oral implants research*. – 2009. – Vol. 20. – № 7. – P. 742-749.
331. Use of a new cross-linked collagen membrane for the treatment of peri-implant dehiscence defects: a randomised controlled double-blinded clinical trial / B. M. Annen [et al.] // *Eur J Oral Implantol*. – 2011. – Vol. 4. – № 2. – P. 87-100.
332. Vestibuloplasty: porcine collagen matrix versus free gingival graft: a clinical and histologic study/ C. M. Schmitt [et al.] // *Journal of periodontology*. – 2013. – Vol. 84. – № 7. – P. 914-923.
333. Volumetric soft tissue alterations in the early healing phase after peri- implant soft tissue contour augmentation with a porcine collagen matrix versus the autologous connective tissue graft: A controlled clinical trial / C. M. Schmitt [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2021. – Vol. 48. – № 1. – P. 145-162.
334. Waerhaug, J. Effect of toothbrushing on subgingival plaque formation / J. Waerhaug // *Journal of periodontology*. – 1981. – Vol. 52. – № 1. – P. 30-34.

335. Wennström, J. L. Is there a need for keratinized mucosa around implants to maintain health and tissue stability? / J. L. Wennström, J. Derks // *Clinical oral implants research*. – 2012. – Vol. 23. – Suppl. 6. – P. 136-146.
336. Wennström, J. L. The influence of the masticatory mucosa on the peri-implant soft tissue condition / J. L. Wennström, F. Bengazi, U. Lekholm // *Clinical oral implants research*. – 1994. – Vol. 5. – № 1. – P. 1-8.
337. Width of keratinized gingiva and the health status of the supporting tissues around dental implants / Jr A. Bouri [et al.] // *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. – 2008. – Vol. 23. – № 2.
338. What is the effect of soft tissue thickness on crestal bone loss around dental implants? A systematic review / A. Akcal [et al.] // *Clinical oral implants research*. – 2017. – Vol. 28. – № 9. – P. 1046-1053.
339. Which substances loaded onto collagen scaffolds influence oral tissue regeneration? – an overview of the last 15 years / M. Edelmayer [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. – 2020. – Vol. 24. – P. 3363-3394.
340. WHO's global oral health status report 2022: Actions, discussion and implementation / N. Jain, U. Dutt, I. Radenkov, S. Jain // *Oral Dis*. – 2024. – Vol. 30. – № 2. – P. 73-79.
341. Winning, T. A. Oral mucosal embryology and histology / T. A. Winning, G. C. Townsend // *Clinics in dermatology*. – 2000. – Vol. 18. – № 5. – P. 499-511.
342. Xenogenic collagen matrix or autologous connective tissue graft as adjunct to coronally advanced flaps for coverage of multiple adjacent gingival recession: Randomized trial assessing non-inferiority in root coverage and superiority in oral health-related / M. S. Tonetti [et al.] // *Journal of clinical periodontology*. – 2018. – Vol. 45. – № 1. – P. 78-88.
343. Xenogeneic collagen matrix versus connective tissue graft for buccal soft tissue augmentation at implant site. A randomized, controlled clinical trial / F. Cairo [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2017. – Vol. 44. – № 7. – P. 769-776.
344. Xenogeneic dermal matrix versus autologous connective tissue graft versus no graft at abutment connection for improving aesthetics: 6-month outcomes of a

randomised controlled trial / N. Baldi [et al.] // *Clinical Trials in Dentistry*. – 2020. – Vol. 2. – № 2. – P. 49-62.

345. Yost, S. The contribution of Tannerella forsythia dipeptidyl aminopeptidase IV in the breakdown of collagen/ S. Yost, A. E. Duran-Pinedo // *Molecular oral microbiology*. – 2018. – Vol. 33. – № 6. – P. 407-419.

346. Zhao, B. TNF and bone remodeling / B. Zhao // *Current osteoporosis reports*. – 2017. – Vol. 15. – C. 126-134.

347. Zuhr, O. The addition of soft tissue replacement grafts in plastic periodontal and implant surgery: critical elements in design and execution/ O. Zuhr, D. Bäumer, M. Hürzeler // *Journal of clinical periodontology*. – 2014. – Vol. 41. – Suppl. 15.– P. S123-S142.