

На правах рукописи

Зекий Ангелина Олеговна

**ОПТИМИЗАЦИЯ КОНТРОЛЯ ОСТЕОИНТЕГРАЦИИ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ
У ПАЦИЕНТОВ С НЕСЪЕМНЫМИ КОНСТРУКЦИЯМИ
С ОПОРОЙ НА ДЕНТАЛЬНЫЕ ИМПЛАНТАТЫ**

14.01.14 - стоматология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва - 2018

Работа выполнена в ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Адмакин Олег Иванович

доктор медицинских наук, профессор

Новочадов Валерий Валерьевич

Официальные оппоненты:

Вагнер Владимир Давыдович – Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России, отдел организации стоматологической службы, лицензирования и аккредитации, заведующий отделом;

Дубова Любовь Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра ортопедической стоматологии, заведующая кафедрой;

Копецкий Игорь Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра терапевтической стоматологии, заведующий кафедрой.

Ведущая организация: ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства».

Защита состоится « ____ » _____ 2018 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.14 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации www.sechenov.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2018 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Дикопова Наталья Жоржевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Успехи ортопедической стоматологии, обусловленные появлением новых диагностических и лечебных технологий, привели к тому, что дентальная имплантация претендует на роль «золотого стандарта» в восстановлении целостности зубных рядов. Число операций в крупных стоматологических клиниках исчисляется тысячами в год с эффективностью свыше 95%. В отдельных возрастных группах городского населения развитых стран доля людей с дентальными имплантатами приближается к 20% [Miller C.S., 2010; Derks J., 2015; Singh A. et al., 2018]. Возрастающий интерес врачей и пациентов к использованию имплантатов в качестве опоры для ортопедических конструкций способствовал появлению на рынке огромного количества различных систем дентальных имплантатов, в мире на настоящий момент ежегодно устанавливается более 2 млн. имплантатов [Pye A.D. et al., 2009; Jang H.W. et al., 2011].

Неудовлетворительные результаты дентальной имплантации (порядка 5% случаев) специалистами в основном объясняется недостаточной остеоинтеграцией имплантатов, для мониторинга и прогноза которой разработан адекватный набор диагностических методик [Поройский С.В. с соавт., 2015; Tonetti M., 2012; Muller F., 2013; Chang H.Y. et al., 2015; Moraschini V., 2015; Thoma D.S., 2015].

Смешанная слюна (ротовая жидкость, РЖ) в настоящее время широко используется в качестве биоматериала для неинвазивного определения различных состояний, как в полости рта, так и в организме в целом [Постнова М.В. с соавт., 2011; Syndergaard B., 2014]. Поскольку наличие дополнительных секреторирующих тканей в области имплантации может оказывать влияние на состав и свойства РЖ, нам представилось целесообразным исследовать ее на этот предмет у пациентов с различной длительностью и успешностью функционирования дентальных имплантатов.

Степень разработанности темы. В настоящее время имеется определенный разрыв между лучевой диагностикой, достаточно информативной в отношении состояния тканей в области имплантации, и методиками оценки общих результатов лечения, где доминируют различные балльные шкалы и индексы. В итоге частота неудовлетворительных результатов и/или осложнений в клинических группах, сходных по составу и использованным лечебным мероприятиям, может различаться в несколько раз (от 3-4% до 12-15%) [Костенко Е.Я. с соавт., 2016; Gupta J., Ali S.P., 2013; Ann H.R. et al., 2016].

Исследование ротовой жидкости как источника информации о состоянии дентальных имплантатов получило определенное распространение в отечественной стоматологической практике. В то же время, такие информативные биохимические методики, как определение биоактивных молекул, связанных с воспалением, остеогенезом и остеорезорбцией,

оказываются достаточно дорогими, в связи с чем не могут быть широко использованы в клинике [Соловых Е.А., 2013, Malamud D., 2011, Ebersole J.L., 2015; Syndergaard B. et al., 2014]. Имеется потребность в менее ресурсоемких, но чувствительных методиках для мониторинга остеоинтеграции уже в процессе функционирования стоматологических ортопедических конструкций. Для более точной диагностики ряд исследователей предложили анализировать жидкость непосредственно вблизи расположения имплантата (десневой борозды) [Bhardwaj S.K., Prabhuji M.L., 2013].

Адекватная профилактика поздних воспалительных осложнений привели к тому, что на настоящий момент имеют клиническое значение лишь те из них, что ассоциированы с потерей костной ткани вокруг имплантатов, которые, в свою очередь, преимущественно обусловлены прогрессированием воспаления мягких тканей [Соловых Е.А. с соавт., 2013; Даутов Х.Р., 2015; Bordin D. et al., 2015]. Путь решения проблемы бактериального обсеменения внутреннего интерфейса имплантата - герметизация его содержимого в момент фиксации. В зарубежных литературных источниках есть информация о возможности использования для этой цели специальных матриц с антисептическим действием, но внедрения в клиническую практику в России данная методика до настоящего времени не получила [Chang P.-C. et al., 2010; Elias C.N. et al., 2012].

Необходимо учитывать, что организация зубочелюстной системы обладает всеми признаками генетической детерминированности, имеет гендерную и возрастную специфику [Наумович С.С., 2011, Шемонаев В.И., 2012]. Оклюзионные поверхности зубов являются важнейшим элементом этой системы. Вопрос о детальной функциональной специализации окклюзионной морфологии боковых зубов и возможности построения на этой основе какой-либо типологии, до конца не разработан. При восстановлении утраченных зубов протезами с опорой на внутрикостные имплантаты, возникает функционирующий участок жевательного аппарата, в котором имеются новые нагрузки, передающиеся непосредственно в костную ткань, минуя рефлекторные зоны пародонта [Машков А.А., 2013; Shah F.K., 2012]. Следовательно, необходимым компонентом протоколов в реставрационной стоматологии должен стать индивидуально-типологический подход, основанный на предварительном определении типа окклюзионной морфологии зубов с последующей корректировкой стоматологических манипуляций на этапах лечения.

Цель исследования: Повышение эффективности лечения и профилактики осложнений при частичном отсутствии зубов путем оптимизации неинвазивного, диагностического мониторинга остеоинтеграции у пациентов с несъемными конструкциями с опорой на дентальные имплантаты.

Задачи исследования:

1. Разработать диагностический комплекс, позволяющий улучшить неинвазивный мониторинг остеоинтеграции внутрикостных имплантатов при лечении пациентов с частичным отсутствием зубов несъемными зубными протезами.

2. Оценить эффективность диагностического комплекса для неинвазивного мониторинга остеоинтеграции в профилактике осложнений при лечении пациентов с частичным отсутствием зубов несъемными зубными протезами на имплантатах.

3. Разработать концептуальную модель управления остеоинтеграции в функциональной системе «имплантат – кость» и прогнозировать на ее основе потенциальную эффективность отдельных модификаций лечения несъемными конструкциями с опорой на внутрикостные имплантаты.

4. Оценить роль наноструктурированных покрытий и антисептических герметизирующих матриц в обеспечении стабильной остеоинтеграции внутрикостных имплантатов и последующем функционировании несъемных конструкций на их основе.

5. Выявить особенности течения адаптации к протезам и общие результаты протезирования несъемными стоматологическими конструкциями на имплантатах в зависимости от сезона, на который приходился основной период остеоинтеграции.

6. Включить элементы индивидуально-типологического подхода к изготовлению несъемных стоматологических конструкций с опорой на внутрикостные имплантаты и оценить эффективность разработанных мероприятий.

7. Разработать алгоритм внедрения диагностического комплекса и индивидуально-типологического подхода к лечению пациентов с частичным отсутствием зубов как мер профилактики поздних осложнений дентальной имплантации.

Научная новизна исследования.

В представленной работе впервые:

- обоснован и разработан диагностический комплекс, обеспечивающий мониторинг остеоинтеграции в динамике эксплуатации несъемных зубных протезов с опорой на внутрикостные имплантаты, дополненный исследованием ротовой жидкости и/или микрообъемов жидкости периимплантационной борозды;

- показана эффективность экспресс-метода на основе компьютерной кристаллографии ротовой жидкости, определения ее вязкости и коэффициента трения скольжения, а также коэффициентов MMP-8/TIMP-2 и IL-1 β /MIP-1 α в отношении выявления риска поздних воспалительных осложнений дентальной имплантации;

- разработана математическая модель остеоинтеграции, на основании которой потенциально эффективными в отношении обеспечения стабильной остеоинтеграции прогнозированы воздействия, направленные на индивидуализацию ФОР и мероприятия, направленные на снижение воспалительных процессов в периимплантационной области;

- показана эффективность герметизации внутреннего интерфейса имплантата с помощью специальных матриц с антисептиком в отношении уменьшения обсемененности периимплантационной области и риска поздних воспалительных осложнений дентальной имплантации, а также дополнительный профилактический эффект от использования имплантатов с наноструктурированной поверхностью;

- обоснован и разработан индивидуальный подход к формированию окклюзионных поверхностей ортопедических стоматологических конструкций с опорой на внутрикостные имплантаты, обеспечивающий лучшие показатели в период адаптации к протезам и меньший риск поздних воспалительных осложнений дентальной имплантации.

Практическая значимость исследования. Разработанные методы мониторинга остеоинтеграции и подходы к улучшению результатов лечения пациентов с частичным отсутствием зубов расширяют теоретическую базу для дальнейшего прогресса в области оказания стоматологической ортопедической помощи в современных условиях.

Разработанный комплекс диагностики на этапах лечения несъемными ортопедическими конструкциями с опорой на внутрикостные имплантаты и их последующей эксплуатацией (дополняющий исследование стоматологического статуса и рентгенологическую картину данными рентгеноденситометрии, физико-химического и биохимического исследования ротовой жидкости с расчетом прогностических коэффициентов) позволяет клиницисту эффективно оценивать стабильность остеоинтеграции и прогнозировать риск поздних осложнений дентальной имплантации у этого контингента пациентов.

Использование имплантатов с наноструктурированными покрытиями, внедрение технологии герметизации внутреннего интерфейса имплантата, а также учета индивидуальных функциональных показателей окклюзии при формировании окклюзионного рельефа несъемных зубных протезов позволяют, в совокупности, существенно улучшить результаты лечения пациентов. Это обеспечивается за счет более быстрой и полноценной адаптации к стоматологическим ортопедическим конструкциям и снижения риска поздних осложнений дентальной имплантации.

Использование материалов работы на кафедрах стоматологического профиля медицинских университетов повышает качество подготовки специалистов и может быть использовано в системе последиplomного образования врачей-стоматологов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Включение в диагностический комплекс для оценки состояния дентальных имплантатов и несъемных протезов таких методов, как денситометрия костной ткани и экспрессный или биохимический анализ ротовой жидкости, позволяет наиболее точно оценить возможность поздних воспалительных осложнений дентальной имплантации.

2. Оригинальная математическая модель остеоинтеграции оптимизирует выбор воздействий и дает возможность прогнозировать результат в течение 12 месяцев.

3. Выбор имплантатов с наноструктурированной поверхностью, герметизация внутреннего интерфейса имплантата позволяют уменьшить риск поздних воспалительных осложнений у пациентов с несъемными зубными протезами с опорой на внутрикостные имплантаты.

4. Включение индивидуального подхода к формированию окклюзионного рельефа несъемных протезов с опорой на внутрикостные имплантаты в протокол лечения приводит к улучшению результатов лечения за счет более высоких показателей адаптации к изготовленным конструкциям, адекватного распределения нагрузок на жевательное звено зубочелюстной системы и уменьшения риска поздних воспалительных осложнений дентальной имплантации.

Личный вклад автора. Автором самостоятельно и в полном объеме проведен анализ литературных данных по теме исследования; проанализирован клинико-лабораторный статус у 446 пациентов с несъемными протезами на имплантатах на ортопедическом этапе лечения и в течение 12 месяцев последующей эксплуатации протезов; осуществлен ортопедический этап лечения у 196 пациентов с частичным отсутствием зубов с последующим мониторингом в течение 12 месяцев. Автор самостоятельно осуществил и оценил результаты лабораторно-инструментального исследования ротовой жидкости пациентов, а также аппаратного исследования жевательной функции зубочелюстной системы, проанализировал субъективную оценку результатов протезирования и уровень качества жизни у пациентов клинических групп в начале ортопедического этапа лечения и в течение последующих 12 месяцев. С участием автора разработана математическая модель остеоинтеграции и выявлены наиболее перспективные воздействия, улучшающие результаты приживления имплантатов. Автор самостоятельно провел необходимую математическую обработку полученных

результатов, подготовил публикации и выступления на научных и конференциях и форумах по теме исследования.

Апробация работы. Результаты исследования доложены на XVII и XVIII Международных конгрессах «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2016, 2017); Нижневолжском стоматологическом форуме и 16-й Всероссийской специализированной выставке «Дентал-Экспо Волгоград» (Волгоград, 2017); VI международной научно-практической конференции «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования» (Москва, 2017); Международной научно-практической конференции «Основные проблемы в современной медицине» (Волгоград, 2017); XI Международной научно-практической конференции «Современные технологии в мировом научном пространстве» (Уфа, 2017); X международной научно-практической конференции «Advances in Science and Technology» (Москва, 2017); XI международной научно-практической конференции «EurasiaScience» (Москва, 2017); XII международной научно-практической конференции «Российская наука в современном мире» (Москва, 2017); Всероссийской конференции с международным участием «Исследование живых систем в постгеномную эру» (Волгоград, 2018); XV Всероссийской школе-конференции «Управление большими системами» (Воронеж, 2018); Международной конференции «Управление развитием крупномасштабных систем» (MLSD'2018, Москва, 2018); VII Международном молодежном медицинском конгрессе Санкт-Петербургские научные чтения (Санкт-Петербург, 2017), IV Международной научно-практической конференции «Проблемы современной медицины: актуальные вопросы» (Красноярск, 2017), Ежегодной научной конференции университета (Рязань, 2017), IV Международной научно-практической конференции «Перспективы развития современной медицины» (Воронеж, 2017), Science and Practice: new Discoveries (Прага, 2017), III Международной научно-практической конференции «Инновационные внедрения в области медицины и фармакологии» (Москва, 2018), V Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной медицины» (Екатеринбург, 2018); III Международной научно-практической конференции «Новации в медицине и фармакологии» (Рязань, 2018); XI Международной научно-практической конференции «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования» (Москва, 2018); в рамках Лекторских дней Института стоматологии ПМГМУ имени И.М. Сеченова (Москва, 2013-2018 г.г.).

Апробация диссертации проведена на расширенной межкафедральной конференции с участием сотрудников кафедр ортопедической стоматологии, пропедевтики стоматологических заболеваний, стоматологии детского возраста и ортодонтии,

терапевтической стоматологии, хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России 22 мая 2018 года.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в практику работы отделения ортопедической и общей стоматологии с зуботехнической лабораторией, отделения хирургической стоматологии Стоматологического центра Клинического центра ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва), в учебный процесс на кафедре ортопедической стоматологии, на кафедре хирургической стоматологии ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва), в ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России (Хабаровск), в работу стоматологических организаций министерства здравоохранения Хабаровского края, на кафедре стоматологии №1 ФГБОУ ВО САГМА Минздрава России (Владикавказ), в практику работы врачей стоматологов Стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России (Владикавказ), в лекционный материал и на практические занятия кафедр стоматологии ФГБОУ ВО «Уральский Государственный Медицинский Университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Екатеринбург), в практику работы врачей стоматологов Муниципального автономного учреждения «Стоматологическая поликлиника №12» (Екатеринбург), в практику ГАУЗ «Стоматологическая поликлиника №9» (Волгоград), в учебную работу кафедры ортопедической стоматологии с курсом клинической стоматологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (Волгоград), в практику Волгоградской областной клинической стоматологической поликлинике (Волгоград), в практику Консультативной поликлиники Клинической больницы им. С.Р.Миротворцева (Саратов), в учебный процесс на кафедре ортопедической стоматологии и ортодонтии с курсом пропедевтики стоматологических заболеваний и кафедры хирургической стоматологии Рязанского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова. (Рязань), в учебный процесс на кафедре ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ (Казань), в лечебный процесс Стоматологической поликлинике ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ (Казань), в учебный процесс Московского Медицинского университета «Реавиз», в лекционный материал и на практические занятия кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии с курсом детской стоматологии БелМАПО (Минск).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Научные положения диссертации соответствуют шифрам и формулам специальности: 14.01.14 – стоматология. Результаты проведенного исследования соответствуют пунктам 2,4 области исследования паспорта специальности «Стоматология».

Публикации.

По теме диссертации опубликованы 52 работы, из них 15 в изданиях, включенных ВАК при Минобрнауки России в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 2 в журналах Scopus; 3 учебно-методических пособия.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 259 страницах машинописного текста, содержит 38 таблиц, иллюстрирована 32 рисунками. Она состоит из введения, обзора литературы, главы описания организации и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения (выводов), практических рекомендаций и указателя литературы. Список литературы содержит 383 источника (125 на русском и 258 – на иностранных языках).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа выполнена на клинических базах кафедры ортопедической стоматологии ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского университета) в соответствии с Перспективным планом научно-исследовательских работ университета. Клиническая часть исследований проводилась на базе Института стоматологии ПМГМУ имени И.М. Сеченова и в 5 негосударственных медицинских организациях (МО) стоматологического профиля, в соответствии с лицензией, разрешающей оказание стоматологических услуг, в том числе - по установке внутрикостных имплантатов и стоматологической ортопедической помощи в период 2007-2018 г.г.

Основное (клиническое) исследование проведено в три этапа. Первый этап предусматривал попытку усовершенствовать процедуру неинвазивного мониторинга остеоинтеграции в комплексе лечебных и профилактических мероприятий у пациентов, которым установлены несъемные ортопедические конструкции на имплантатах (146 пациентов в клинических группах и 48 волонтеров в референтной группе). На втором этапе было проведено сравнение двух способов профилактики поздних осложнений ортопедического лечения (96 клинических наблюдений в проспективном дизайне). Третий этап предусматривал получение доказательств эффективности использования

индивидуально-типологического подхода (конкретно - особенностей функционального окклюзионного рельефа боковых зубов) в суммарном успехе результатов дентальной имплантации и ортопедического лечения с опорой на эти имплантаты (100 пациентов в клинических группах и 56 волонтера в референтной группе).

Общий дизайн клинических исследований представлен в (табл. 1).

Таблица 1 – Общий объем и характер исследований, структурированный по этапам и используемым методам

Характер исследований	Группы методик	Обследовано, чел.
Первый этап исследования – 146 пациентов и 48 волонтеров		
Оптимизация мониторинга остеоинтеграции	Определение физико-химических свойств и биохимический анализ РЖ в референтной группе	48
	То же в группе с установкой имплантатов ADIN Dental implant systems Ltd, Израиль) или SPI (Alpha-Bio. Tec. Ltd, Израиль), абатментов и несъемных конструкций. Динамическая оценка остеоинтеграции, стоматологического статуса, адаптации к конструкциям.	102
	То же в группе с риском развития периимплантитов и нарушения остеоинтеграции.	44
Второй этап исследования – 96 пациентов		
Профилактика поздних воспалительных осложнений остеоинтеграции	Установка имплантатов Touareg Alpha-Bio (Израиль), абатментов и несъемных конструкций. Динамическая оценка остеоинтеграции, стоматологического статуса, адаптации к конструкциям.	32
	То же, при использовании герметизирующего препарата с антисептиком GapSeal® (Hager & Werken, Германия).	32
	То же, при использовании имплантатов с нанокристаллическим покрытием ASTRA TECH BioManagement Complex™ (Швеция).	32
Третий этап исследования – 100 пациентов и 56 волонтеров		
Индивидуально-типологический подход к стратегии и тактике стоматологической ортопедической	Определение окклюзионного рельефа и функциональных показателей окклюзии боковых зубов в референтной группе. Окклюдзография. Электромиография. Гнатодинамометрия.	56
	То же в группе с установкой имплантатов, абатментов и несъемных конструкций. Динамическая оценка остеоинтеграции,	50

помощи	стоматологического статуса, адаптации к конструкциям.	
	То же при воспроизведении индивидуальной типологии окклюзионного рельефа боковых зубов при изготовлении несъемных конструкций.	50
Всего включено в работу и обследовано		446

При включении в клинические группы обследуемые информировались об условиях проведения, используемых методиках, сообщалось о гарантиях неразглашения полученной информации с письменным подписанием информированного согласия.

Методы контроля остеоинтеграции включали в себя частотно-резонансный метод (RFA), и рентгенографические методы - ортопантомографию (ОПТГ), прицельную дентальную рентгенографию (аппарат Orthophos XG 3 DS, Sirona Dental Systems, Германия) и трехмерную дентальную компьютерную томографию (Hyperion X9, MyRay, Франция). Используя локальную денситометрию, получали распределение плотности костной ткани в вертикальном сечении, альвеолярном и глубоком внутрикостном горизонтальных сечениях, в промежутке между зубом и имплантатом (двумя имплантатами).

Методы исследования стоматологического статуса и адаптации к несъемным конструкциям на имплантатах включали в себя определение упрощенного индекса гигиены полости рта (УИГ, индекс Грина-Вермилиона), модифицированного гингивального индекса периимплантационной борозды (ГИ, индекс Loe и Silness), пробы Мюллермана (индекс SBI), субъективного теста адаптации - визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) и объективного опросника «Прогноз адаптации к ортопедическим конструкциям» [Шемонаев В.И. с соавт., 2012] с расчетом коэффициента дизадаптации (КДА).

Исследование ротовой жидкости (РЖ) заключалось в определении ее физико-химических свойств (рН, буферная емкость, плотность, вязкость, поверхностное натяжение, коэффициент трения скольжения), показателей компьютерной кристаллографии после клиновидной дегидратации (радиальная толщины и гомогенность краевой зоны фации, белково-кристаллический коэффициент и коэффициент структуропостроения). Часть определений физико-химических свойств проводили в микрообъемах РЖ и жидкости периимплантационной борозды с помощью видеографического метода [Novochadov V.V., Krylov P.A., 2016]. Биохимические исследования проводили на анализаторе «SINOWA BS-300», с помощью наборов фирмы «DiaSys» (Германия). Определяли концентрации альбумина, ионов кальция, фосфатов, активности α -амилазы и щелочной фосфатазы (мкКат/л). Концентрации TNF α , IL-1b, MIP-1a, MMP-8 и TIMP-2 определяли на автоматическом ридере для микропланшет Bio-Rad (iMark, Japan) с использованием наборов

Quantikine®, R&D Systems (США) и Cloud-Clone Corp. (США). Исследование пародонтопатогенов в жидкости периимплантационной борозды с помощью наборов ООО «Генлаб» (Россия) методом Real-time ПЦР. Рассчитывали число копий в 1 мл и показатель обсемененности для каждого из 5 пародонтогенов [Шибеева А.В., 2015].

Для комплексной оценки биометрических характеристик рельефа окклюзионных поверхностей использовали метод компьютерной окклюдозографии. Определяли площади окклюзионных контактов, околоконтактных зон, рассчитывали для каждого зуба функциональные площади дробления, перетирания и коэффициент функциональной способности, как их отношение. Используя методику В.И. Шемонаева (2012, 2017), на этой основе определяли тип функционального окклюзионного рельефа (ФОР) каждого зуба и тип ФОР пациента, по которому и моделировали необходимый окклюзионный рельеф на изготавливаемой несъемной конструкции.

Исследование жевательного звена зубочелюстной системы включало в себя гнатодинамометрию (аппарат «Визир Э 1000», ЦНИИ «Электроприбор», Россия) и поверхностную электромиографию (комплекс Синапсис, НМФ «Нейротех», Россия). Рассчитывали максимальную силу сдвжения, абсолютное значение максимальной амплитуды ЭМГ и максимальное усилие сокращения жевательных мышц. Измерения проводили раздельно на функционально доминирующей и не доминирующей сторонах [Команцев В.Н., 2006].

Математическую обработку результатов проводили из единого массива данных с помощью программного пакета Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Были использованы непараметрические показатели и критерии: медиана, интервал между первым и третьим квартилем (Ме [Q1÷Q3]), критерии Манна-Уитни и Фридмана.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1 этап. Неинвазивный мониторинг остеоинтеграции в период адаптации к несъемным конструкциям на имплантатах

Контроль остеоинтеграции перед началом ортопедической стадии лечения с помощью Osstell mentor-метрии у пациентов клинических групп выявил достаточный уровень первичной остеоинтеграции. Рентгенологическое исследование показало, что процент рентгенологических признаков замедленной или неполной остеоинтеграции возрастал за 12 месяцев эксплуатации несъемных конструкций в первой клинической группе с 7,8% до 12,8%, а во второй – с 13,6% до 29,5%, что достоверно больше.

При сравнении результатов рентгеноденситометрии видно, что для пациентов второй клинической группы характерны относительно более низкие значения плотности костной ткани (табл. 2). Все эти данные можно расценивать как потенциальные риски остеорезорбции и угрозу остеоинтеграции у пациентов второй клинической группы.

Таблица 2 – Средняя плотность костной ткани в динамике эксплуатации несъемных конструкций на имплантатах в клинических группах первого этапа исследования (Ме [Q1÷Q3])

Локализация	Сроки	Первая клиническая группа	Вторая клиническая группа
Промежуток «корень зуба – имплантат»	Начало	0,38 [0,29 ÷ 0,48]	0,34 [0,25 ÷ 0,39]
	2-4 мес.	0,37 [0,26 ÷ 0,45]	0,28 [0,23 ÷ 0,32] *
	5-8 мес.	0,35 [0,28 ÷ 0,45]	0,26 [0,22 ÷ 0,30] *
	9-12 мес.	0,40 [0,31 ÷ 0,52]	0,29 [0,24 ÷ 0,34] *
Ткань под имплантатом	Начало	0,42 [0,35 ÷ 0,47]	0,33 [0,28 ÷ 0,35]
	2-4 мес.	0,34 [0,30 ÷ 0,38]	0,31 [0,27 ÷ 0,35]
	5-8 мес.	0,39 [0,33 ÷ 0,42]	0,36 [0,30 ÷ 0,41]
	9-12 мес.	0,44 [0,39 ÷ 0,49]	0,38 [0,32 ÷ 0,43]
Компактная пластинка челюсти	Начало	0,61 [0,50 ÷ 0,68]	0,54 [0,46 ÷ 0,62]
	2-4 мес.	0,58 [0,49 ÷ 0,66]	0,55 [0,43 ÷ 0,63]
	5-8 мес.	0,59 [0,52 ÷ 0,67]	0,60 [0,49 ÷ 0,69]
	9-12 мес.	0,58 [0,50 ÷ 0,65]	0,57 [0,47 ÷ 0,65]

* – здесь и далее в таблицах, $p < 0,01$ по критерию Манна-Уитни

Исследование гигиенических индексов и показателей адаптации к несъемным конструкциям в те же сроки показало наличие менее удовлетворительных показателей по индексам УИГ, ГИ, шкалам ВАШ и КДА у пациентов второй клинической группы (табл. 3).

Таблица 3 – Индексы гигиены полости рта и показатели адаптации к несъемным конструкциям в клинических группах на первом этапе исследования

Показатель	Сроки	Первая клиническая группа	Вторая клиническая группа
УИГ, баллов	Начало	1,4 [0,9 ÷ 1,8]	1,9 [1,5 ÷ 2,4] *
	2-4 мес.	1,1 [0,8 ÷ 1,6]	1,8 [1,4 ÷ 2,2] *
	5-8 мес.	0,8 [0,5 ÷ 1,2]	1,3 [0,8 ÷ 1,6] *
	9-12 мес.	0,8 [0,4 ÷ 1,0]	1,1 [0,7 ÷ 1,5]
ГИ, баллов	Начало	0,6 [0,4 ÷ 0,9]	0,7 [0,5 ÷ 1,1]
	2-4 мес.	1,2 [0,8 ÷ 1,6]	1,7 [1,4 ÷ 1,9] *
	5-8 мес.	1,1 [0,7 ÷ 1,4]	1,9 [1,6 ÷ 2,2] *
	9-12 мес.	0,8 [0,6 ÷ 1,0]	1,7 [1,2 ÷ 2,1] *
ВАШ, см	Начало	7,0 [6,5 ÷ 7,8]	7,2 [6,6 ÷ 7,9]
	2-4 мес.	6,4 [5,8 ÷ 7,0]	5,8 [5,1 ÷ 6,4]

	5-8 мес.	8,0 [6,6 ÷ 8,8]	6,2 [5,6 ÷ 7,1]
	9-12 мес.	8,1 [6,9 ÷ 9,0]	7,2 [6,1 ÷ 8,0]
КДА, ед.	2-4 мес.	8,0 [4,7 ÷ 12,8]	14,8 [10,5 ÷ 17,2] *
	5-8 мес.	6,3 [3,3 ÷ 8,0]	11,4 [8,8 ÷ 16,2] *
	9-12 мес.	3,8 [2,1 ÷ 6,0]	7,5 [3,9 ÷ 11,6] *

Исследование физико-химических свойств РЖ показало, во-первых, крайне низкую специфичность и информативность использования таких показателей, как рН, буферная емкость, плотность и поверхностное натяжение. В связи с этим, в последующих исследованиях были отобраны показатели: вязкость и коэффициент трения скольжения.

Снижение вязкости РЖ и увеличение коэффициента трения скольжения в первой клинической группе имели тенденцию к нормализации к 5-8 месяцам с момента установки ортопедических конструкций, тогда как во второй клинической группе – лишь к 9-12 месяцам. Это свидетельствовало о менее интенсивном и более медленном процессе адаптации к стоматологическим конструкциям у лиц с наличием риска со стороны патологии пародонта (табл. 4).

Таблица 4 – Физико-химические характеристики РЖ пациентов клинических групп первого этапа исследования и у лиц группы сравнения (Ме [Q1÷Q3])

Сроки	Первая клиническая группа	Вторая клиническая группа
Вязкость: в группе сравнения 0,18 [0,13 ÷ 0,21] Па·с		
2-4 мес.	0,11 [0,07 ÷ 0,16] *	0,07 [0,04 ÷ 0,11] *
5-8 мес.	0,20 [0,12 ÷ 0,27]	0,11 [0,05 ÷ 0,14] *
9-12 мес.	0,18 [0,13 ÷ 0,22]	0,16 [0,09 ÷ 0,24]
Коэффициент трения скольжения: в группе сравнения 0,24 [0,20 ÷ 0,27]		
2-4 мес.	0,31 [0,25 ÷ 0,36] *	0,33 [0,28 ÷ 0,39] *
5-8 мес.	0,24 [0,20 ÷ 0,28]	0,35 [0,29 ÷ 0,41] *
9-12 мес.	0,22 [0,17 ÷ 0,26]	0,23 [0,18 ÷ 0,28]

Используя микрометоды, показаны различия по этим двум показателям на небольших выборках пациентов первой и второй (22 и 10 случаев) клинических групп (рис. 1).

В первой группе значение вязкости РЖ оказывалось на сроках 2-4 месяца в 1,72 раза выше значения во второй группе, при исследовании жидкости периимплантационной борозды это превышение составило 2,44 раза. Различия в значении коэффициента трения скольжения выявлялись только при исследовании жидкости периимплантационной борозды: сохранялось превышение значений в первой группе над значениями во второй в 1,87 раза.

Исследование микрокристаллизации РЖ показало, что у пациентов первой группы краевая зона фации была умеренно выражена, имела мелкозернистое строение, переход к

центральной зоне был волнообразным и размытым. В противовес этому, у пациентов второй группы наблюдали расширение периферической зоны, она приобретала внутреннюю структурность, в ней обнаруживали тела лейкоцитов и эпителиальных клеток, переход к центральной зоне был сложно организован. Структура центральной зоны фаций РЖ существенно не различалась у пациентов клинических групп (рис. 2).

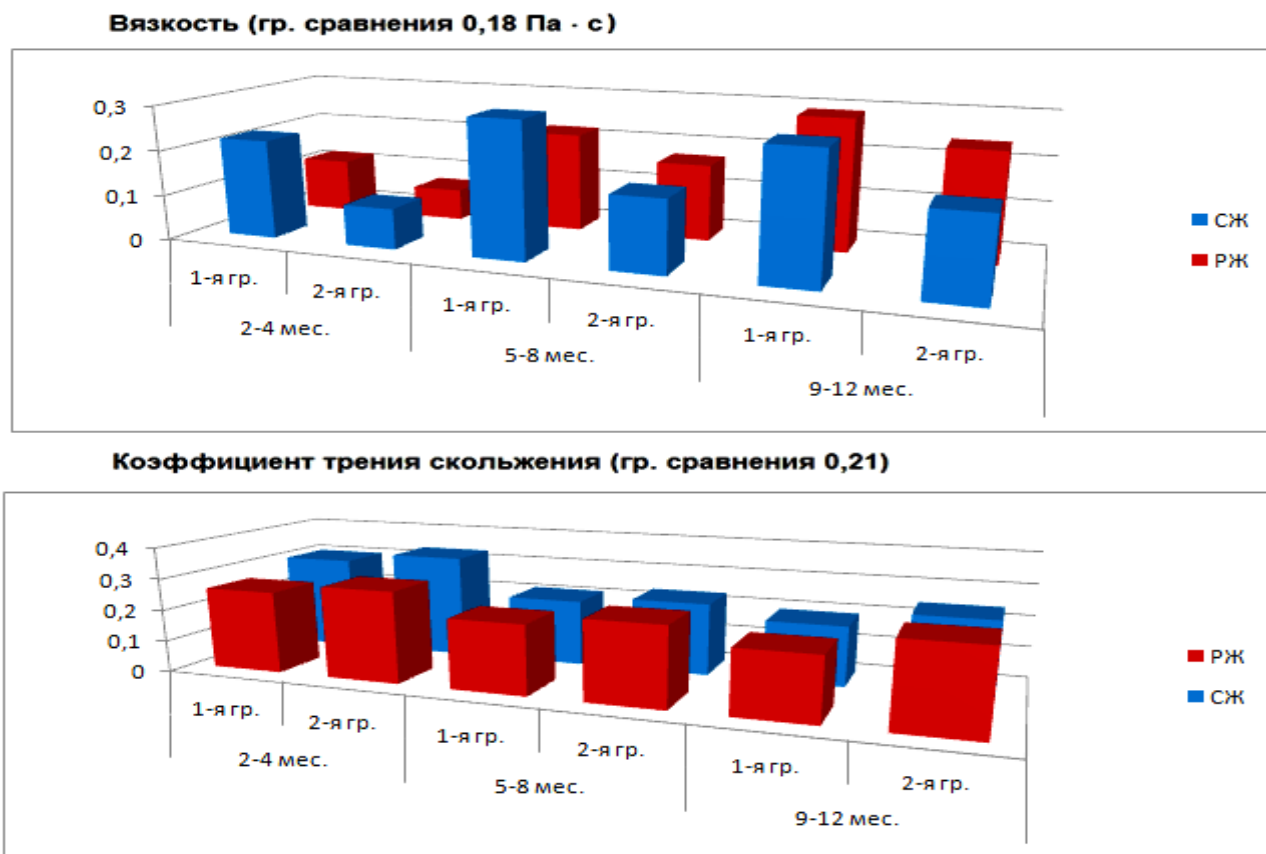


Рисунок 1 – Показатели физико-химических свойств РЖ и жидкости периимплантационной борозды у пациентов клинических групп первого этапа исследования

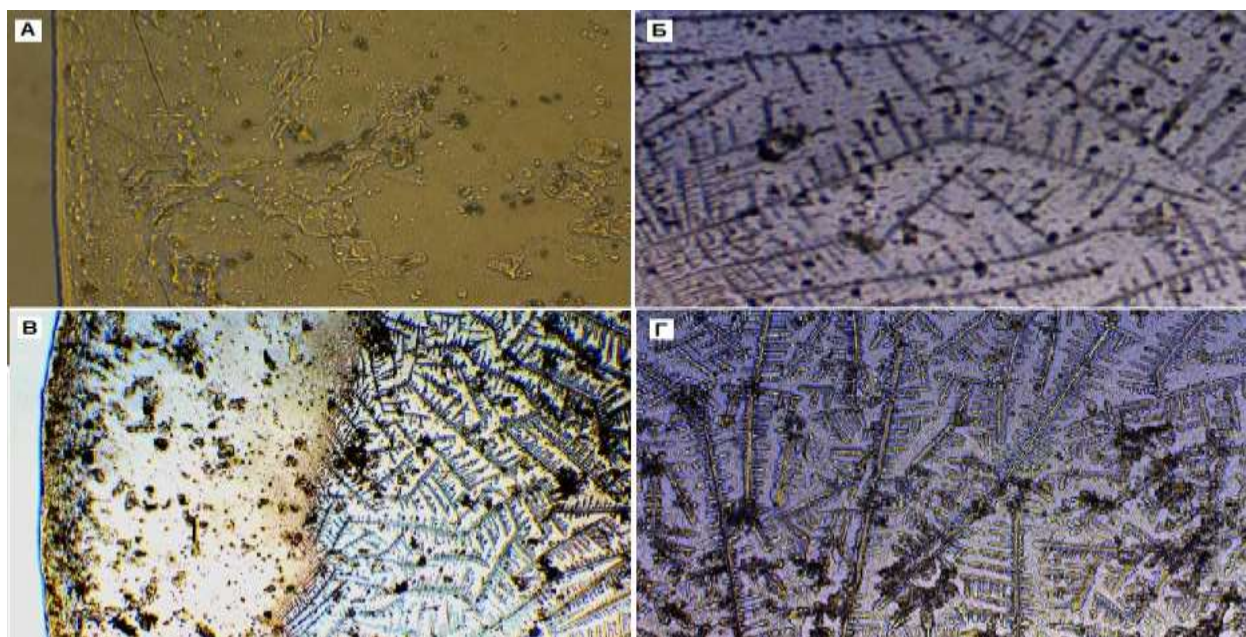


Рисунок 2 – Морфологическая картина фаций РЖ

А. Периферическая зона фации РЖ пациента первой клинической группы. Б. То же, центральная зона фации. В. Периферическая зона фации РЖ пациента второй клинической группы. Г. То же, центральная зона фации x 10

При количественном исследовании эти различия подтвердились, в этом смысле были более информативными различия в радиальной высоте краевой зоны и значении белково-кристаллического коэффициента (табл. 5).

Таблица 5 – Показатели компьютерной морфометрии фаций РЖ пациентов клинических групп на первом этапе исследования (Me [Q1÷Q3])

Сроки	Группа сравнения	1-я клиническая группа	2-я клиническая группа
Радиальная толщина краевой зоны, мкм			
2-4 мес.	155 [104 ÷ 218]	195 [132 ÷ 242]	427 [379 ÷ 484] *
5-8 мес.		205 [149 ÷ 251]	540 [452 ÷ 605] *
9-12 мес.		184 [126 ÷ 227]	383 [339 ÷ 422] *
Гомогенность краевой зоны, %			
2-4 мес.	18,4 [15,2 ÷ 20,1]	14,0 [11,4 ÷ 18,0]	9,6 [6,3 ÷ 11,4] *
5-8 мес.		12,5 [10,2 ÷ 15,3]	10,2 [7,8 ÷ 13,1]
9-12 мес.		17,9 [14,7 ÷ 20,6]	10,6 [8,2 ÷ 13,3]
Белково-кристаллический коэффициент			
2-4 мес.	0,25 [0,17 ÷ 0,34]	0,36 [0,31 ÷ 0,40]	0,45 [0,38 ÷ 0,50] *
5-8 мес.		0,41 [0,37 ÷ 0,45]	0,46 [0,40 ÷ 0,53] *
9-12 мес.		0,38 [0,34 ÷ 0,42]	0,48 [0,41 ÷ 0,55] *
Коэффициент интенсивности структуропостроения			

2-4 мес.		38 [32 ÷ 44]	24 [19 ÷ 30] *
5-8 мес.	55 [38 ÷ 68]	30 [28 ÷ 35]	27 [22 ÷ 32]
9-12 мес.		24 [21 ÷ 27]	23 [18 ÷ 29]

Динамика отдельных биохимических показателей в РЖ прослежена для пациентов первой клинической группы в зависимости от числа имплантатов. Концентрация альбуминов варьировала в группе сравнения от 0,47 до 0,68 г/л, в подгруппах первой клинической группы – от 0,36 до 0,72 г/л. Для периода 2-4 месяца в подгруппе с множественной имплантацией было характерно более низкое значение показателя – в 1,4 раза меньше, чем в группе сравнения ($p < 0,01$). К 9-12 месяцам с момента постановки несъемных конструкций эти величины практически не отличались от нормы. Концентрация ионов кальция в РЖ у пациентов основной группы через 2-4 месяца с момента нагрузки на протезы была ниже, чем у пациентов группы сравнения, в 1,7-2,2 раза ($p < 0,01$), и тем ниже, чем больше имплантатов было установлено. Это снижение нормализовалось на сроках 9-12 месяцев.

Содержание фосфатов в РЖ снижалось в гораздо меньшей степени, достоверные изменения зарегистрированы лишь при множественной дентальной имплантацией на сроках 2-4 месяца. Активность α -амилазы у большинства пациентов основной группы была значительно ниже, чем у пациентов группы сравнения, достоверные различия выявлялись во всех подгруппах. В противовес этому, при наличии 3 имплантатов и более, фиксировали повышенные значения активности костной фракции щелочной фосфатазы, что могло отражать достаточно высокую активность остеорезорбции костной ткани.

Концентрация MMP-8 в РЖ пациентов первой клинической группы была на всех сроках наблюдения выше, чем у пациентов группы сравнения, в 2,1-2,4 раза. Это сопровождалось высоким уровнем TIMP-2. Во второй клинической группе повышенная концентрация MMP-8 в РЖ регистрировалась на 2-4 мес. с момента начала нагрузки на имплантаты, концентрация TIMP-2 на всех сроках наблюдения была 2,4 – 4,1 раза выше, чем в группе сравнения.

Содержание TNF α в РЖ, хотя и было по медиане выше, чем в группе сравнения, на любом сроке наблюдения в обеих клинических группах, значительный разброс значений не позволял получить достоверных сведений о динамике этого показателя. Концентрация IL-1 β имела те же тенденции, но варьировала в несколько меньшей степени.

Концентрация MIP-1 α у пациентов первой клинической группы было в 6,8-8,7 раза выше, чем в группе сравнения, на всех сроках наблюдения. Во второй клинической группе,

концентрация МР-1 α в РЖ была к 2-4 мес. наблюдения была повышена незначительно, а в дальнейшем не отличалась от величин в группе сравнения.

Данное исследование лишний раз показало, что попытки определения отдельных цитокинов в биологических жидкостях, если речь не идет непосредственно о секретах отдельных клеток, вовлеченных в процесс, ввиду разброса значений и быстрой инактивации в тканях, не имеет высокой диагностической значимости. Учитывая разнонаправленные изменения в двух клинических группах, мы отдельно проанализировали динамику и информативность двух расчетных коэффициентов – соотношений MMP-8/TIMP-2 и IL-1 β /MIP-1 α . Как видно, эти коэффициенты позволяют наблюдать достоверные отличия между пациентами I и II клинических групп (рис. 3).

Смысл первого заключается в оценке соотношения сил резорбции кости к силам сопротивления ей. Чем больше значение коэффициента, тем потенциально вероятнее расшатывание и отторжение имплантата. Смысл коэффициента IL-1 β /MIP-1 α – оценка соотношения неспецифических и специфических факторов воспаления вблизи кости. Чем меньше значение коэффициента, тем вероятнее развитие периимплантита.

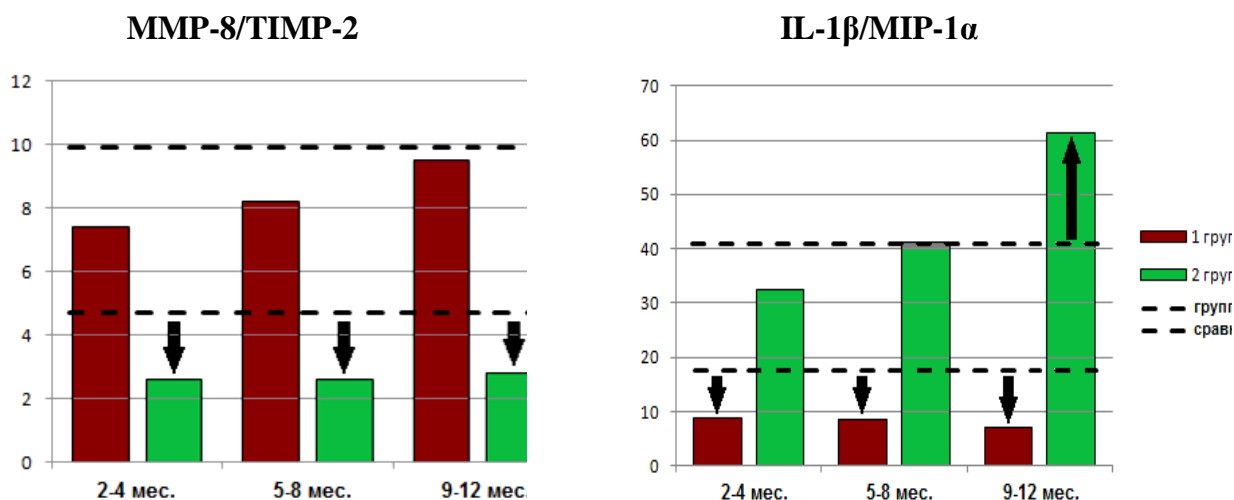


Рисунок 3 – Динамика коэффициентов MMP-8/TIMP-2 и IL-1 β /MIP-1 α в клинической группах первого этапа исследования. Для группы сравнения показаны интервалы между первым и третьим квартилем. Стрелками показаны достоверные отличия

Анализируя полученные результаты необходимо, прежде всего, остановимся на том, что РЖ имеет комплексное происхождение, и поэтому локальные изменения в полости рта отражаются в ней в достаточно сглаженной форме [Malamud D., 2011].

Основной фактор, определяющий изученные физико-химические свойства РЖ – ее белки. Они имеют различное происхождение, причем основным источником альбуминов в РЖ являются жидкость десневых борозд и, при их наличии, десневых карманов или периимплантационных борозд [Gupta G., 2012; Bhardwaj S.K., Prabhuji M.L., 2013]. Понятно, что ввиду высокой стоимости, широкое внедрение подобной методики в стоматологическую практику на настоящий момент маловероятно, но может оказаться реальным в ближайшем будущем при прогрессе диагностических технологий.

Полученные данные дают возможность клиницисту использовать простой тест для оценки изменений физико-химических свойств РЖ и этим дополнить сведения о состоянии полости рта у пациентов. Исследование целесообразно проводить по следующей схеме (рис. 4).

У пациентов спустя 2-4 месяца после установки несъемных конструкций на имплантатах проводят исследование вязкости методом ротационной вискозиметрии. Вязкость ниже 0,12 Па·с расценивают как высокую вероятность наступления неполной и/или замедленной адаптации к несъемным конструкциям. В случае отсутствия ротационного вискозиметра можно использовать определения буферной емкости (результаты 6,0 мг-экв./л и менее) и коэффициента трения скольжения (результаты 0,28 и более). Исследование повторяют через 2 месяца и при наличии положительной динамики прогнозируют только замедленную адаптацию с минимальным риском осложнений.

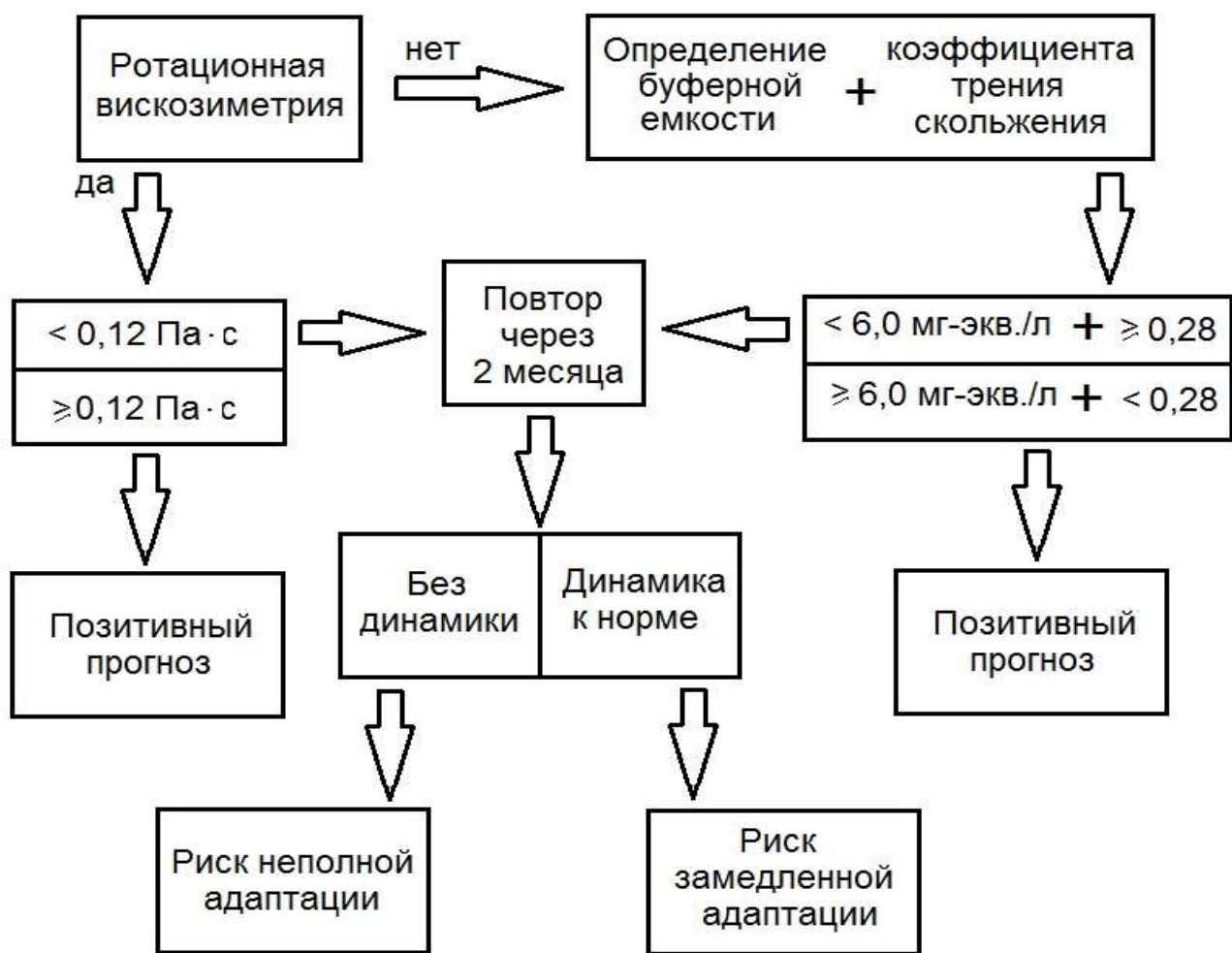


Рисунок 4 – Схема исследования физико-химических свойств РЖ у пациентов в динамике эксплуатации несъемных конструкций на имплантатах

В итоге показано, что тактика обследования пациентов с несъемными конструкциями на имплантатах с целью более точного мониторинга остеоинтеграции может быть дополнена, как минимум, двумя методиками:

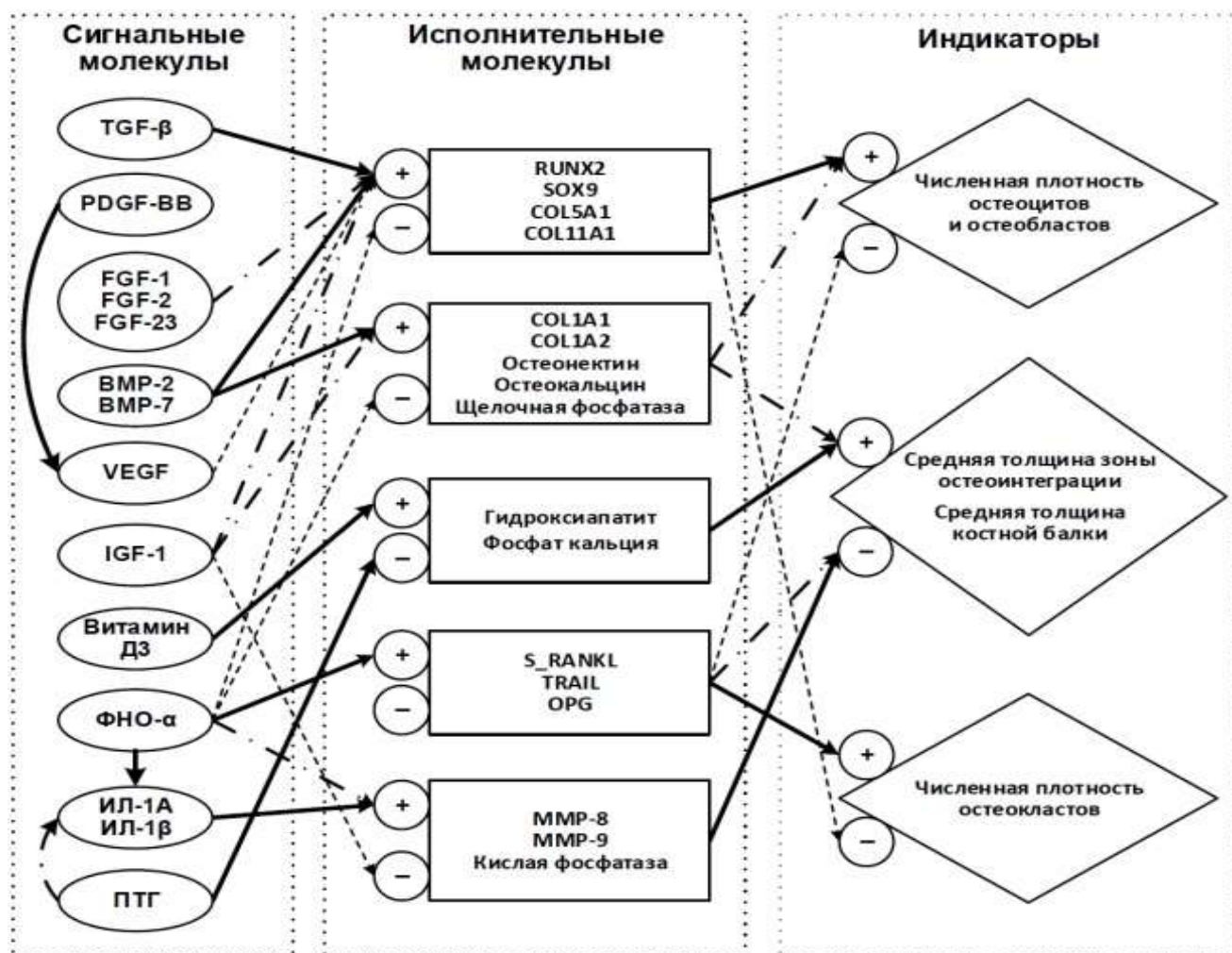
- прицельной рентгеноденситометрией в области имплантации;
- анализом физико-химических свойств и биохимических коэффициентов (ММР-8/TIMP-2 и IL-1 β /MIP-1 α).

При наличии лабораторных возможностей можно значительно повысить информативность применяемых тестов за счет использования в качестве биоматериала микрообъемов жидкости периимплантационной борозды.

Этап 2. Профилактика поздних воспалительных осложнений и адаптации к несъемным конструкциям на имплантатах

Концептуальная модель остеointеграции в системе «имплантат – кость» была создана перед началом этого клинического этапа для обоснованного выбора направлений, в которых можно совершенствовать профилактические мероприятия у пациентов с несъемными конструкциями на имплантатах. Для создания блок-схемы системы были проанализированы и обобщены известные данные о механизмах остеогенеза и остеорезорбции. Как промежуточный итог, сформирован необходимый объем сигнальных молекул, реакций ткани на них и маркеров состояния системы (рис. 5).

Рисунок 5 – Диаграмма соответствия управляющих воздействий и результатов деятельности. Толщина стрелок отражает силу воздействия



Далее, последовательно используя принципы импульсного управления, а также критерии оптимальности (минимизация времени остеоинтеграции и числа стимулирующих факторов), были созданы уравнения, описывающие динамику остеоинтеграции в зависимости от значений концентраций сигнальных молекул. В итоге, после выделения шести ключевых молекул, участвующих в остеогенезе и остеорезорбции, были выведены ранговые значения их влияния друг на друга и на показатели остеоинтеграции (табл. 6).

Полученная система уравнений после подстановки численных или интервальных значений коэффициентов становится пригодной для динамического прогноза в состоянии системы «имплантат-кость».

Таблица 6 – Взаимное влияние управлений на скорость процессов при остеоинтеграции

Управление и сигнальная молекула		$u_1(t)$ TGF- β	$u_2(t)$ BMP-2	$u_3(t)$ Вит. ДЗ	$u_4(t)$ ФНО- α	$u_5(t)$ ИЛ-1 α	$u_6(t)$ ПТГ
Связанная фазовая переменная		$\beta +$	$\beta +$ $\delta +$	$\delta +$	$\delta -$ $\kappa +$	$\delta -$	$\delta -$
Дополнительные молекулы и их влияние	TGF- β		+				
	Вит. ДЗ		+				--
	ФНО- α	++	--			+++	
	ИЛ-1 α				+++		++
	ПТГ			-			

Ключевая система уравнений модели имеет вид:

$$\begin{cases} \dot{\beta}(t) = k_1(u_4)u_1(t) + k_2(u_1, u_3, u_4)u_2(t); \\ \dot{\kappa}(t) = k_4(u_5)u_4(t); \\ \dot{\delta}(t) = k_3(u_6)u_3(t) + k_5(u_4)u_5(t) + k_6(u_3, u_5)u_6(t). \end{cases}$$

Интерпретация этих параметров в формате экспертных критериев состояния системы позволяет использовать её в дентальной имплантологии и ортопедической стоматологии. Результаты предпринятого поиска легли в основу выбора тактики диагностики и лечения пациентов в клинических группах второго этапа исследования.

Контроль остеоинтеграции. На момент постановки ортопедических конструкций ISQ, картина на ОПТГ и прицельных рентгенограммах у всех пациентов клинических групп второго этапа исследования соответствовали требуемой степени остеоинтеграции (табл. 7).

Таблица 7 – Средняя плотность костной ткани в динамике эксплуатации несъемных конструкций на имплантатах в клинических группах на втором этапе исследования (Ме [Q1÷Q3])

Сроки	1-я клиническая группа	2-я клиническая группа	Группа сравнения
Промежуток «корень зуба – имплантат»			
Начало	0,42 [0,33 ÷ 0,51]	0,44 [0,35 ÷ 0,50] *	0,35 [0,28 ÷ 0,40]
2-4 мес.	0,47 [0,38 ÷ 0,55] *	0,51 [0,42 ÷ 0,56] *	0,37 [0,31 ÷ 0,43]
5-8 мес.	0,46 [0,35 ÷ 0,53] *	0,50 [0,39 ÷ 0,55] *	0,34 [0,27 ÷ 0,39]
9-12 мес.	0,44 [0,33 ÷ 0,50] *	0,52 [0,44 ÷ 0,56] *	0,33 [0,26 ÷ 0,37]
Ткань под имплантатом			
Начало	0,44 [0,35 ÷ 0,51]	0,48 [0,41 ÷ 0,54] *	0,38 [0,30 ÷ 0,43]
2-4 мес.	0,50 [0,41 ÷ 0,55] *	0,53 [0,47 ÷ 0,59] *	0,35 [0,27 ÷ 0,40]
5-8 мес.	0,47 [0,38 ÷ 0,53] *	0,52 [0,46 ÷ 0,57] *	0,35 [0,28 ÷ 0,41]
9-12 мес.	0,45 [0,37 ÷ 0,51] *	0,50 [0,44 ÷ 0,54] *	0,34 [0,26 ÷ 0,39]
Компактная пластинка			
Начало	0,66 [0,57 ÷ 0,71] *	0,68 [0,60 ÷ 0,74] *	0,55 [0,44 ÷ 0,62]
2-4 мес.	0,64 [0,55 ÷ 0,69] *	0,66 [0,58 ÷ 0,71] *	0,55 [0,43 ÷ 0,63]
5-8 мес.	0,64 [0,54 ÷ 0,68] *	0,65 [0,56 ÷ 0,70] *	0,53 [0,41 ÷ 0,59]
9-12 мес.	0,62 [0,51 ÷ 0,66] *	0,63 [0,53 ÷ 0,70] *	0,47 [0,33 ÷ 0,54]

Данные рентгеноденситометрии показывали, что, для пациентов первой и второй клинических групп, практически на всех сроках наблюдения, были характерны более высокие значения плотности кости, чем для пациентов группы сравнения

Это подтверждало предположение об эффективности герметизации интерфейса имплантатов, а также сочетания этого метода с применением имплантатов с наноструктурированной поверхностью, чтобы обеспечить полноценную остеоинтеграцию имплантатов и их стабильное функционирование.

Оценка гигиенических индексов УИГ, РМА и ГИ показала, что состояние полости рта у пациентов первой и второй клинических групп было ближе к нормальному, чем у пациентов группы сравнения (рис. 6).

Эти результаты свидетельствуют о том, что у этих пациентов группы сравнения уровень гигиены снижался настолько, что появлялся высокий риск развития воспаления десны и периимплантита.

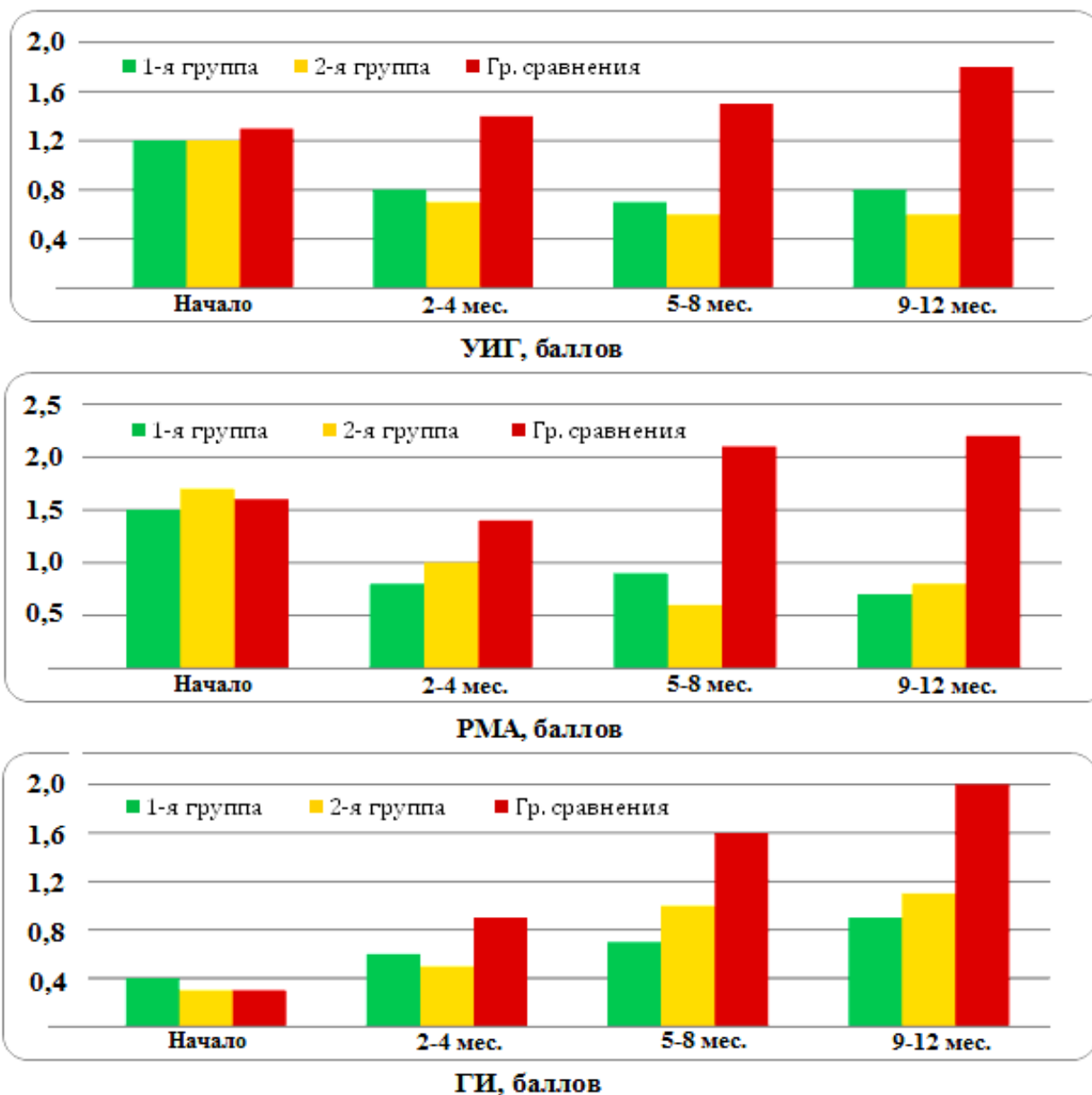


Рисунок 6 – Динамика индексов состояния полости рта у пациентов клинических групп на втором этапе исследования. По оси абсцисс – сроки от начала ортопедического этапа лечения; по оси ординат – значение показателя в баллах.

Оценка адаптационных показателей подтвердила удовлетворительное течение адаптации у пациентов I и II клинических групп (табл. 8).

Определение физико-химических свойств РЖ. Начало эксплуатации несъемных конструкций сопровождалось повышением вязкости РЖ с постепенным ее снижением по мере увеличения сроков эксплуатации (рис. 7).

Таблица 8 – Показатели адаптации к несъемным конструкциям на имплантатах в клинических группах на втором этапе исследования (Me [Q1÷Q3])

Сроки	1-я клиническая группа	2-я клиническая группа	Группа сравнения
ВАШ, см			
Начало	7,0 [6,6 ÷ 7,5]	7,3 [6,8 ÷ 7,7]	7,1 [6,6 ÷ 7,6]
2-4 мес.	6,5 [6,0 ÷ 7,1]	6,8 [6,2 ÷ 7,0]	5,5 [5,2 ÷ 6,4]
5-8 мес.	8,2 [7,2 ÷ 8,7] *	8,4 [7,6 ÷ 8,9] *	6,2 [5,8 ÷ 6,8]
9-12 мес.	8,4 [7,5 ÷ 9,0] *	8,5 [7,7 ÷ 9,1] *	7,3 [6,7 ÷ 7,8]
КДА, ед.			
2-4 мес.	8,1 [4,9 ÷ 12,5]	7,8 [4,6 ÷ 11,6]	11,5 [8,9 ÷ 15,9]
5-8 мес.	5,7 [3,1 ÷ 7,5] *	6,3 [3,8 ÷ 8,1] *	10,2 [7,7 ÷ 14,1]
9-12 мес.	2,9 [2,6 ÷ 3,3] *	2,8 [2,5 ÷ 3,2] *	5,7 [3,2 ÷ 7,4]

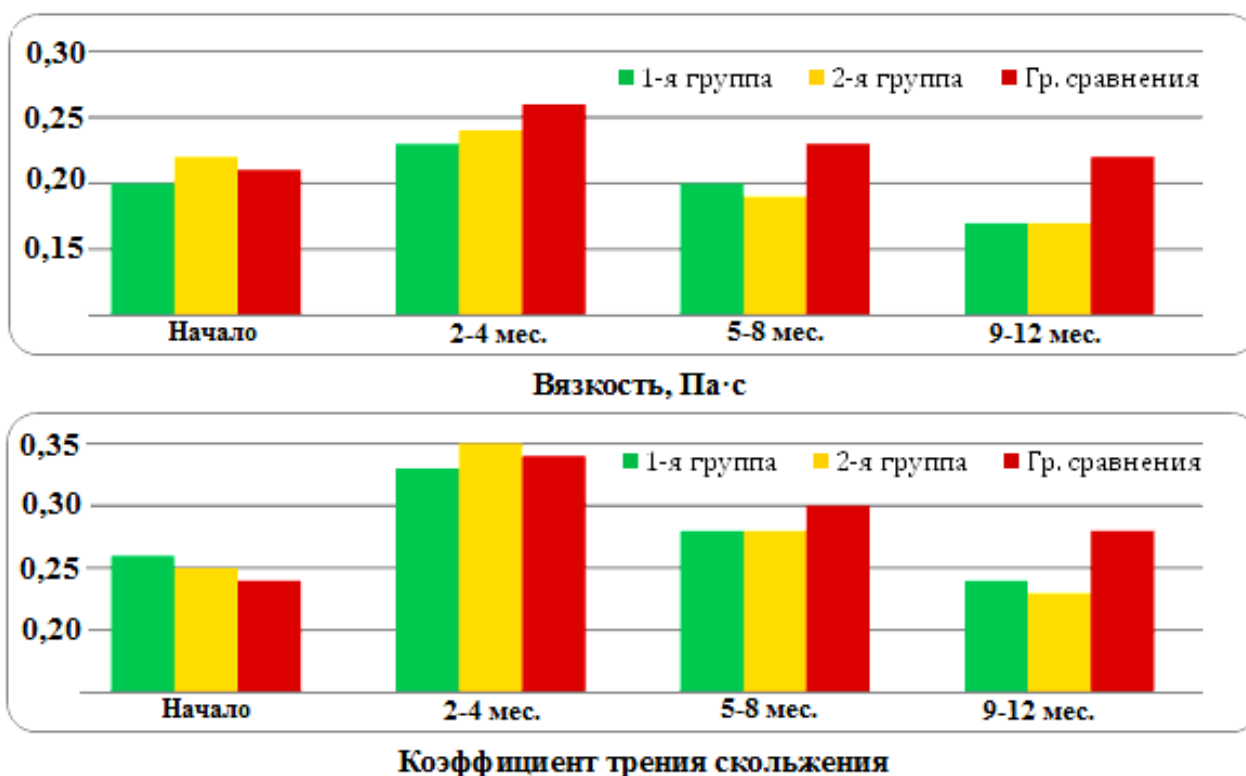


Рисунок 7 – Динамика физико-химических свойства РЖ в области локализации имплантата у пациентов клинических групп на втором этапе исследования. По оси абсцисс – сроки от начала ортопедического этапа лечения; по оси ординат – значение показателя.

Эта динамика значительно сглаживалась в первой и второй клинических группах при сопоставлении с группой сравнения. Аналогичная картина была характерна для коэффициента трения скольжения.

Полученные результаты можно расценивать как подтверждение сохранения слабо выраженной воспалительной реакции тканей десны в области имплантации у пациентов группы сравнения и практическое их отсутствие в первой и второй клинической группах.

Результаты компьютерной кристаллографии фаций РЖ у пациентов трех клинических групп представлены в табл. 9.

Эти данные свидетельствуют о нарушениях белково-электролитных взаимоотношениях в РЖ на этапах адаптации к несъемным зубным протезам.

Таблица 9 – Показатели компьютерной морфометрии фаций РЖ пациентов клинических групп на втором этапе исследования (Me [Q1÷Q3])

Сроки	1-я клиническая группа	2-я клиническая группа	Группа сравнения
Радиальная толщина краевой зоны, мкм			
Начало	176 [142 ÷ 204]	180 [146 ÷ 211]	203 [157 ÷ 241]
2-4 мес.	184 [150 ÷ 216] *	195 [162 ÷ 220] *	245 [193 ÷ 307]
5-8 мес.	215 [162 ÷ 250] *	204 [150 ÷ 239] *	323 [256 ÷ 419]
9-12 мес.	168 [138 ÷ 191] *	161 [133 ÷ 186] *	340 [268 ÷ 450]
Гомогенность краевой зоны, %			
Начало	15,0 [12,8 ÷ 16,9]	14,8 [12,7 ÷ 16,6]	14,6 [11,5 ÷ 16,2]
2-4 мес.	13,5 [11,4 ÷ 15,5]	13,4 [11,3 ÷ 15,3]	12,3 [9,0 ÷ 14,1]
5-8 мес.	15,1 [13,0 ÷ 17,1] *	15,4 [13,3 ÷ 17,5] *	11,6 [8,6 ÷ 13,4]
9-12 мес.	18,0 [14,8 ÷ 19,6] *	18,2 [15,0 ÷ 21,0] *	9,9 [7,9 ÷ 12,0]
Белково-кристаллический коэффициент			
Начало	0,26 [0,23 ÷ 0,30]	0,25 [0,21 ÷ 0,28]	0,25 [0,22 ÷ 0,29]
2-4 мес.	0,33 [0,29 ÷ 0,37]	0,31 [0,27 ÷ 0,34]	0,39 [0,31 ÷ 0,44]
5-8 мес.	0,36 [0,32 ÷ 0,41] *	0,33 [0,30 ÷ 0,38] *	0,43 [0,35 ÷ 0,50]
9-12 мес.	0,29 [0,26 ÷ 0,35] *	0,24 [0,22 ÷ 0,27] *	0,44 [0,37 ÷ 0,51]
Коэффициент структуропостроения			
Начало	40 [31 ÷ 49]	44 [35 ÷ 54]	42 [33 ÷ 52]
2-4 мес.	35 [28 ÷ 42]	36 [28 ÷ 43]	34 [29 ÷ 40]
5-8 мес.	46 [38 ÷ 53] *	48 [40 ÷ 55] *	30 [27 ÷ 34]
9-12 мес.	50 [42 ÷ 57] *	52 [45 ÷ 61] *	24 [21 ÷ 26]

Они менее выражены у пациентов первой и второй клинических групп. По всей вероятности, часть этих изменений вызвана влиянием внутрикостных имплантатов, но низкая специфичность метода позволяет отнести его лишь к скринговым тестам при выявлении патологии зубочелюстной системы.

Биохимический анализ РЖ. В этом фрагменте исследования использовали только определение в РЖ четырех биологически активных веществ, относящихся к маркерам воспаления, остеорегенерации и остеорезорбции: ММР-8, TIMP-2, IL-1 β и MIP-1 α .

Результат представляли в виде коэффициентов ММР-8/TIMP-2 и IL-1 β /MIP-1 α), для которых ранее была показана диагностическая эффективность (рис. 8).

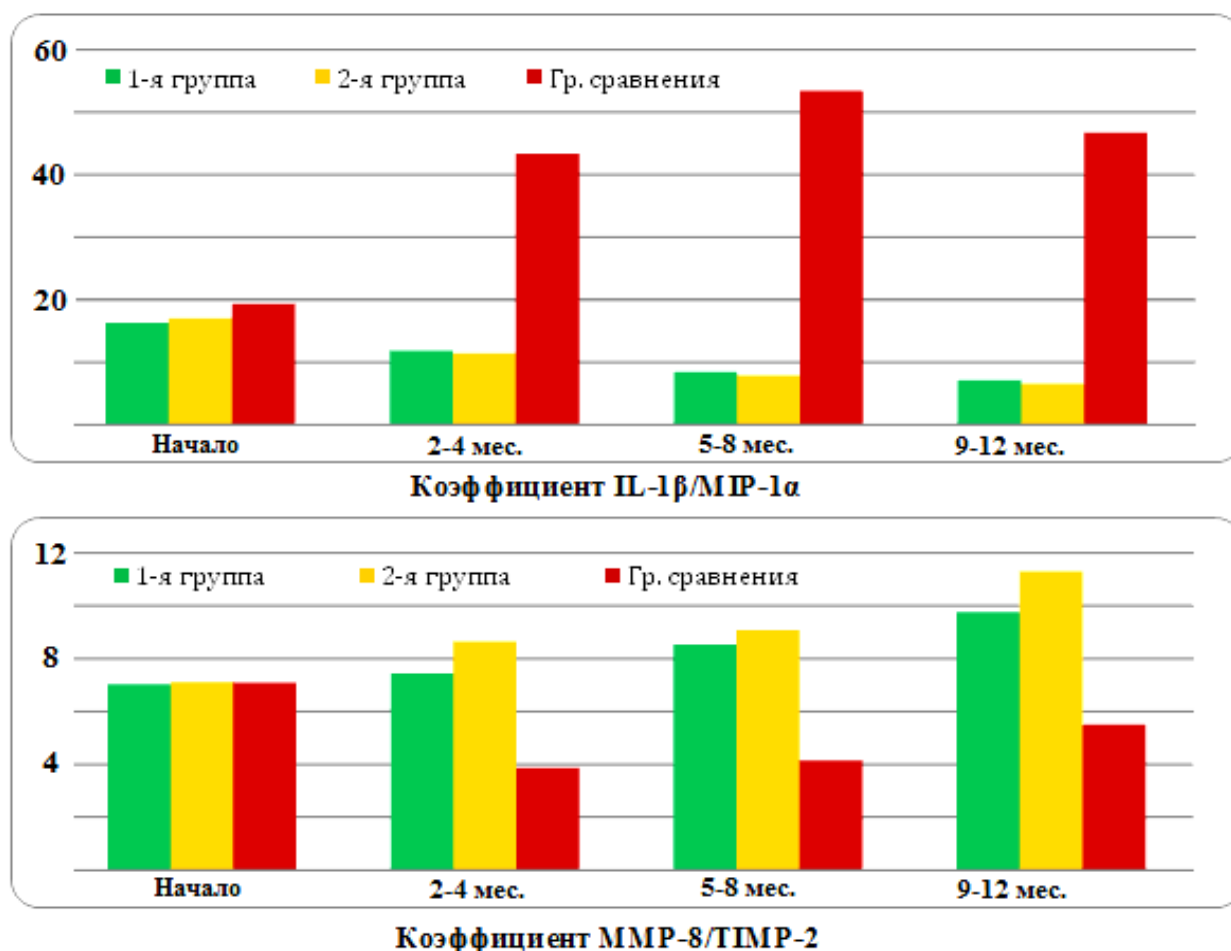


Рисунок 8 – Динамика коэффициентов, отражающих процессы воспаления и остеорезорбции, в РЖ пациентов клинических групп на втором этапе исследования. По оси абсцисс – сроки от начала ортопедического этапа лечения; по оси ординат – значение показателя.

Эти результаты можно расценивать как дополнительное подтверждение того, что выбранные способы профилактики достаточно эффективно дополняют общепринятый комплекс мероприятий по профилактике поздних воспалительных осложнений дентальной имплантации.

Определение пародонтопатогенов в РЖ. Перед установкой ортопедических конструкций во всех клинических группах выявляли умеренную обсемененность основными

пародонтопатогенами. Наиболее многочисленными были популяции *P. gingivalis* и *T. denticola*, остальные патогены составляли менее 1% в общей микробной ассоциации.

В первой клинической группе в течение 5-8 месяцев с момента наложения и фиксации несъемных стоматологических конструкций происходило постепенное нарастание количества и доли ключевых пародонтопатогенов в жидкости периимплантационной борозды: *A. actinomycetemcomitans* – в 3,5 раза, *P. gingivalis* – в 1,8 раза, *P. intermedia* – в 2,0 раза, *B. forsythii* – в 3,7 раза, *T. denticola* – в 2,3 раза. Сходная по интенсивности динамика зафиксирована во второй клинической группе, где обсемененность основными пародонтопатогенами жидкости периимплантационной борозды возрастала несколько менее интенсивно. В те же сроки в группе сравнения увеличение доли патогенов происходило заметно более интенсивно: *A. actinomycetemcomitans* – в 8,0 раз, *P. gingivalis* – в 6,8 раза, *P. intermedia* – в 2,8 раза, *B. forsythii* – в 5,7 раза, *T. denticola* – в 3,2 раза. Как следует из приведенных данных, более интенсивно в отсутствие герметизирующей силиконовой матрицы с антисептиком в жидкости периимплантационной борозды нарастало количество наиболее активных патогенов: *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* и *B. forsythii*.

Полученные данные подтверждают, во-первых, известный факт о неизбежности ухудшения микрофлоры в полости рта после наложения и фиксации несъемных конструкций. Очевидно, что мы имеем дело с ассоциацией микроорганизмов, факторы патогенности которых дополняют друг друга [Николаева Е.Н., 2011., Ito T., 2014]. При наличии дентальных имплантатов этот фактор негативно влияет на состояние остеоинтеграции, что отражается на сроках эксплуатации протеза и имплантата [Каламкар А.Э., 2014].

Оценка значения сезонного фактора. Целью этого фрагмента работы стала оценка сезонных различий в динамике остеоинтеграции и адаптации пациентов к несъемным конструкциям на имплантатах. Для этого оценены результаты предшествующих наблюдений (всего – 178 пациентов) в зависимости от периода, на который приходился наиболее интенсивный период остеоинтеграции. Учитывая, что процесс остеоинтеграции занимает несколько месяцев, сезон определяли по дате, приходящейся у пациента на середину между датами установки имплантата и формирования десневой манжеты (табл. 10).

Сезонные изменения, наиболее вероятно, связаны с цирканулярными ритмами секреции ряда гормонов и биологически активных веществ. В частности, известно, что концентрация мелатонина максимальна в зимнее время у жителей Северного полушария, известны доказательства того, что мелатонин усиливает и ускоряет остеоинтеграцию [Cengiz M.I., 2012]. Он позитивно влияет на синтез коллагена и формирование костной ткани, а также предотвращать повреждение тканей полости рта при воспалении [Liu J., 2013]. В связи с

этим, можно предположить, что его использование будет эффективно для оптимизации остеоинтеграции в летний период, когда физиологический уровень мелатонина в организме человека минимален.

Подводя итог второму этапу исследования, следует подчеркнуть, что выбранные нами подходы к оптимизации протезирования на данном этапе исследования оказались достаточно эффективными. Выбор периода установки и первичной остеоинтеграции имплантата, и, в особенности, мероприятия по профилактике обсеменения имплантата условно-патогенной микрофлорой, в период изготовления ортопедической конструкции, улучшают общие результаты ортопедического лечения частичного отсутствия зубов путем изготовления несъемных конструкций с опорой на внутрикостные имплантаты.

Таблица 10 – Физико-химические характеристики РЖ и показатели адаптации к несъемным конструкциям на имплантатах в зависимости от сезона (Ме [Q1÷Q3])

Сезон	Сроки от начала ортопедического этапа лечения		
	Начало	2-4 месяцев	5-8 месяцев
Вязкость: в группе сравнения 0,18 [0,13 ÷ 0,21] Па·с			
Весна	0,08 [0,05÷0,11] *	0,10 [0,06÷0,13] *	0,18 [0,10÷0,25]
Лето	0,07 [0,05÷0,10] *	0,09 [0,05÷0,03]	0,16 [0,11÷0,21]
Осень	0,08 [0,06÷0,12] *	0,13 [0,07÷0,17]	0,20 [0,13÷0,24]
Зима	0,10 [0,07÷0,13] *	0,16 [0,10÷0,21]	0,21 [0,15÷0,27]
Коэффициент трения скольжения: в группе сравнения 0,24 [0,20 ÷ 0,27]			
Весна	0,26 [0,20÷0,31] *	0,20 [0,26÷0,38]	0,16 [0,14÷0,23]
Лето	0,25 [0,19÷0,30] *	0,26 [0,18÷0,31] *	0,16 [0,13÷0,25]
Осень	0,25 [0,18÷0,29]	0,21 [0,17÷0,26]	0,17 [0,12÷0,21]
Зима	0,23 [0,16÷0,28]	0,19 [0,16÷0,24]	0,15 [0,10÷0,18]
ВАШ, см: в группе сравнения – 9,6 [9,2÷9,8]			
Весна	9,0 [8,5÷9,3]	7,8 [7,5÷8,2] *	8,7 [8,2÷9,3]
Лето	8,4 [7,9÷8,8] *	6,5 [6,1÷7,0] *	8,2 [7,7÷8,5] *
Осень	8,7 [8,2÷9,1]	7,2 [6,8÷7,5] *	8,6 [8,2÷9,0] *
Зима	9,2 [8,6÷9,5]	8,3 [7,8÷8,6] *	9,4 [8,9÷9,6]
КДА, ед.: в группе сравнения не определяется			
Весна	18,2 [17,0÷19,0]	11,5 [9,0 ÷ 14,1]	6,3 [5,0 ÷ 7,8]
Лето	22,7 [19,4÷23,6]	15,2 [11,8 ÷ 18,0]	7,9 [6,8 ÷ 9,4]
Осень	20,1 [18,3÷22,5]	14,8 [12,3 ÷ 17,5]	7,4 [6,1 ÷ 8,2]
Зима	16,3 [14,9÷18,1]	11,2 [8,0 ÷ 13,7]	5,2 [4,0 ÷ 6,3]

* - $p < 0,01$ с группой сравнения по критерию Манна-Уитни

Этап. 3. Результаты внедрения индивидуально-типологического подхода к лечению несъемными конструкциями на имплантатах

Влияние смены доминирующей стороны жевания. В первой клинической группе перед началом лечения с помощью функциональной пробы устанавливали доминирующую сторону жевания по А.П. Кибкало (2015), которая у 33 (66%) пациентов была правой, у 17 (34%) – левой. После наложения и фиксации несъемных конструкций у 31 (62%) пациентов в течение первых шести месяцев происходило изменение доминирующей стороны жевания, расцененное нами как возвращение к статусу, существовавшему до образования дефектов зубных рядов. По результатам исследования динамики силы жевательного давления, амплитуды и среднего усилия сокращения ЭМГ, определения ВАШ и КДА было установлено, что адаптация к несъемным конструкциям сопровождается периодом относительно высоких и непривычных нагрузок на имплантаты и протезы за счет повышенной функциональной активности жевательной мускулатуры. Это сопровождается временным снижением удовлетворенности результатами лечения, как с точки зрения врача-стоматолога, так и пациента и может расцениваться как риск поздних осложнений дентальной имплантации.

Разработка протокола лечения пациентов с учетом типа ФОР.

Общий алгоритм возможных изменений, при котором необходимый с точки зрения рельеф отличается от очевидного на основании общепринятого моделирования (табл. 11).

Таблица 11 – Особенности восстановления окклюзионной поверхности боковых зубов в зависимости от типа функционального окклюзионного рельефа пациента

Зубы	Тип ФОР *	Особенности	Зубы	Тип ФОР *	Особенности
14, 24	II	ТП	37, 47	II	ТП
	III	ТП		III	ТП
	IV	ТП		IV	ТП
15, 25	II	→ Смешанный	36, 46	II	ТП
	III	ТП		III	→ Перетирающий
	IV	ТП		IV	ТП
16, 26	II	→ Дробящий	35, 45	II	→ Смешанный
	III	ТП		III	→ Смешанный
	IV	→ Дробящий		IV	ТП
17, 27	II	ТП	34, 44	II	ТП
	III	ТП		III	→ Смешанный
	IV	→ Перетирающий		IV	ТП

* II – преимущественно дробящий; III – преимущественно перетирающий;
IV – аморфный. При основном типе ФОР – по традиционному протоколу (ТП)

Основное технологическое правило заключалось в том, чтобы воссоздать при изготовлении конструкции отсутствующего зуба, рельеф поверхности, в максимальной степени соответствующий типу ФОР зубных рядов пациента.

Интересны данные, полученные при сопоставлении реально изготовленных рельефов поверхностей боковых зубов высококласными специалистами (врачи стоматологи-ортопеды и зубные техники высшей категории) в сравнении с машинным прогнозом, выработанным на основании изучения гипсовых моделей этих же пациентов (табл. 12).

Таблица 12 – Распределение типов ФОР, предложенного для восстановления отсутствующих боковых зубов при машинном и экспертном прогнозе

Зубы	Число дефектов	Прогноз ФОР (машинный/экспертный)			Процент совпадений
		Дробящий	Смешанный	Перетирающий	
14,24	9	9/9	-	-	100%
15, 25	22	22/18	0/4	-	82%
16, 26	30	27/20	3/10	-	74%
17,27	12	-	-	12/12	100%
37, 47	11	-	-	11/11	100%
36, 46	31	-	4/3	27/28	96%
35, 45	24	6/4	16/13	2/7	79%
34, 44	7	2/0	5/7	-	71%
ВСЕГО	73	8/4	25/23	40/46	89%

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что при изготовлении конструкции специалисты формируют несколько более пологий окклюзионный рельеф, чем это следует из концепции восстановления адекватного соотношения окклюзионных поверхностей, характерных для данного пациента. Для моляров это оказывается приемлемым, тогда для премоляров в 20-30% случаев формируются окклюзионные соотношения, не соответствующие типу ФОР данного пациента.

Разработанный протокол лечения с учетом типа ФОР.

Проводили необходимый комплекс диагностики, определяли план лечения. Целнолитые и металлокерамические коронки были изготовлены у 42 пациентов, «безметалловые» коронки – у 13 пациентов, мостовидные конструкции – у 28 пациентов (у части пациентов возникала необходимость в применении различных конструкций). Посещения, связанные с проведением диагностических процедур или специальных

мероприятий, направленных на подготовку тканей протезного ложа, в учет количества посещений не включали.

Отсчет посещений вели от этапа получения рабочих оттисков. В первое посещение, при изготовлении металлокерамических конструкций, получали рабочие оттиски с уровня имплантата методом «открытой» или «закрытой» ложкой массой «Impregum» (3М - ESPE, США - Германия). В зуботехнической лаборатории техник изготавливал гипсовые модели челюстей и сканировал их для переноса их в виртуальную среду, используя программное обеспечение и оборудование фирмы “ZirkonZahn” (рис. 9).

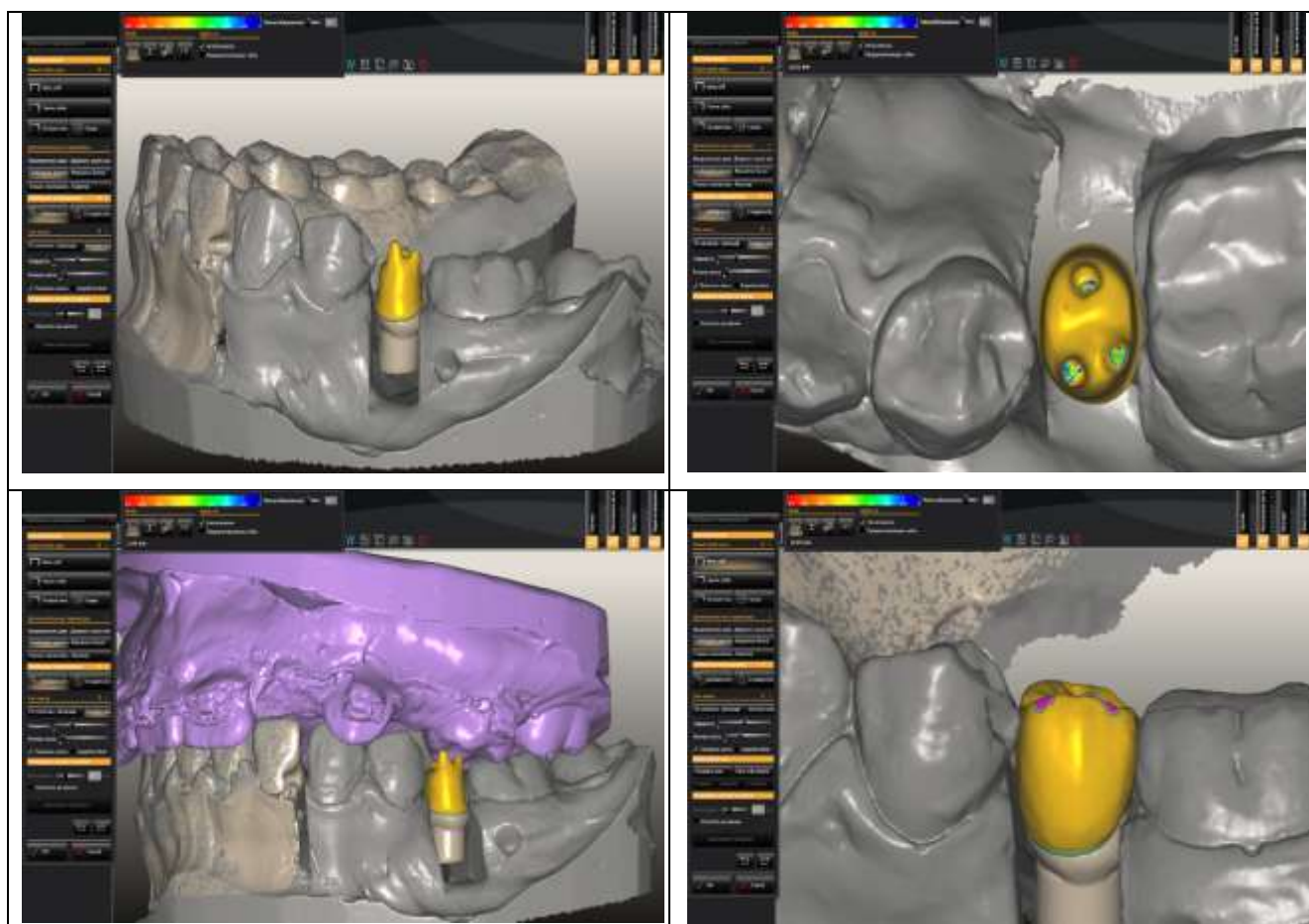


Рисунок 9 – Компьютерное моделирование окклюзионных поверхностей протеза на примере 35 зуба

Изготавливали временные (провизорные) конструкции (коронки, мостовидные протезы) методом CAD/CAM. Временные конструкции припасовали на модели, накладывая их на стандартные абатменты. Одновременно с этим, техник изготавливал по этой же технологии каркасы постоянных несъемных стоматологических конструкций.

Во второе посещение (на 3-й день лечения) проводили контрольный осмотр полости рта, фиксировали на имплантатах абатменты; на них припасовывали последовательно каркасы постоянных и временные конструкции. С временных конструкций получили силиконовый ключ, для передачи его зубному технику. Силиконовый ключ необходим технику для контроля выполнения окклюзионного рельефа керамической облицовки. Временные конструкции фиксировали на материал для временной фиксации. Завершали посещение полным комплексом диагностики.

В третье посещение (на 7-й день протезирования) проводили припасовку и фиксацию постоянных несъемных постоянных конструкций на материал для временной фиксации. Посещение завершали определением показателей по опросникам ВАШ и КДА.

В четвертое посещение (на 28-30 день лечения) проводили фиксацию постоянных несъемных конструкций на материал для постоянной фиксации и комплекс обследования, получали контрольные оттиски и отливали контрольные модели по предложенной нами методике. При наличии жалоб или объективных признаков нарушений окклюзии проводили коррекцию окклюзионно-артикуляционных взаимоотношений зубов методом избирательного сошлифовывания с сохранением созданного ФОР.

Во время контрольных посещений в сроки через 6 и 12 месяцев после завершения лечения осуществляли осмотр полости, проводили полный комплекс обследования, включая опросники ВАШ и КДА. При необходимости осуществляли коррекцию окклюзионно-артикуляционных взаимоотношений зубов методом избирательного сошлифовывания с сохранением созданного ФОР.

Контроль остеointеграции.

Перед началом ортопедического этапа лечения ISQ у пациентов первой клинической группы составлял в среднем 57,7 [55,8÷59,4] усл. ед., во второй клинической группе – 58,0 [56,1÷59,8], что свидетельствовало о полноценной остеointеграции имплантатов. В течение 12 месяцев эксплуатации несъемных конструкций у 8,0% пациентов первой клинической группы и у 6% пациентов второй клинической группы появлялись отдельные рентгенологические признаки патологии костной ткани челюстей в периимплантационной области.

Данные рентгеноденситометрии свидетельствовали о том, что у пациентов обеих клинических групп к 9-12 месяцам наблюдения сохранялись признаки полноценной остеointеграции имплантатов, причем во второй группе уменьшение плотности кости шло несколько менее интенсивными темпами, чем в первой клинической группе (табл. 13).

Таблица 13 – Плотность костной ткани в динамике адаптации к несъемным конструкциям на имплантатах в клинических группах на третьем этапе исследования (Ме [Q1÷Q3])

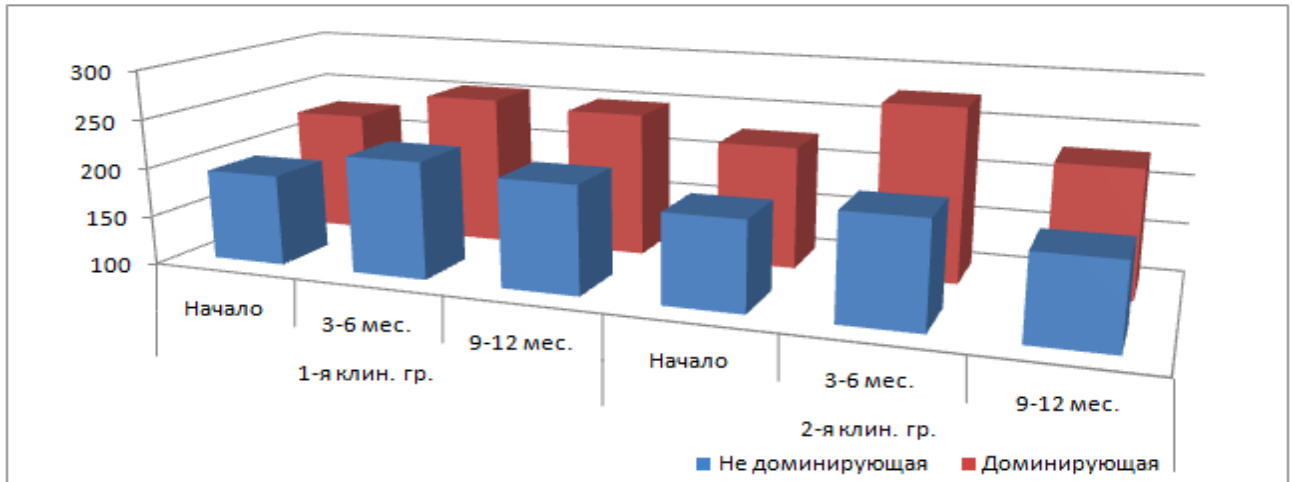
Сроки	1-я клиническая группа	2-я клиническая группа
Промежуток «корень зуба – имплантат»		
Начало	0,40 [0,31 ÷ 0,48]	0,41 [0,33 ÷ 0,50]
3-6 мес.	0,45 [0,35 ÷ 0,51]	0,47 [0,37 ÷ 0,54]
9-12 мес.	0,46 [0,34 ÷ 0,53]	0,51 [0,45 ÷ 0,59]
Ткань под имплантатом		
Начало	0,42 [0,33 ÷ 0,51]	0,44 [0,36 ÷ 0,54]
3-6 мес.	0,49 [0,39 ÷ 0,56]	0,55 [0,49 ÷ 0,64]
9-12 мес.	0,44 [0,35 ÷ 0,54]	0,52 [0,46 ÷ 0,61] *
Компактная пластинка		
Начало	0,67 [0,58 ÷ 0,73]	0,68 [0,59 ÷ 0,74]
3-6 мес.	0,63 [0,54 ÷ 0,69]	0,67 [0,58 ÷ 0,72]
9-12 мес.	0,60 [0,49 ÷ 0,67]	0,66 [0,56 ÷ 0,71] *

Таким образом, использование индивидуального подхода к формированию окклюзионного рельефа изготавливаемых зубных протезов обеспечивало более стабильную остеоинтеграцию имплантатов в процессе их функционирования.

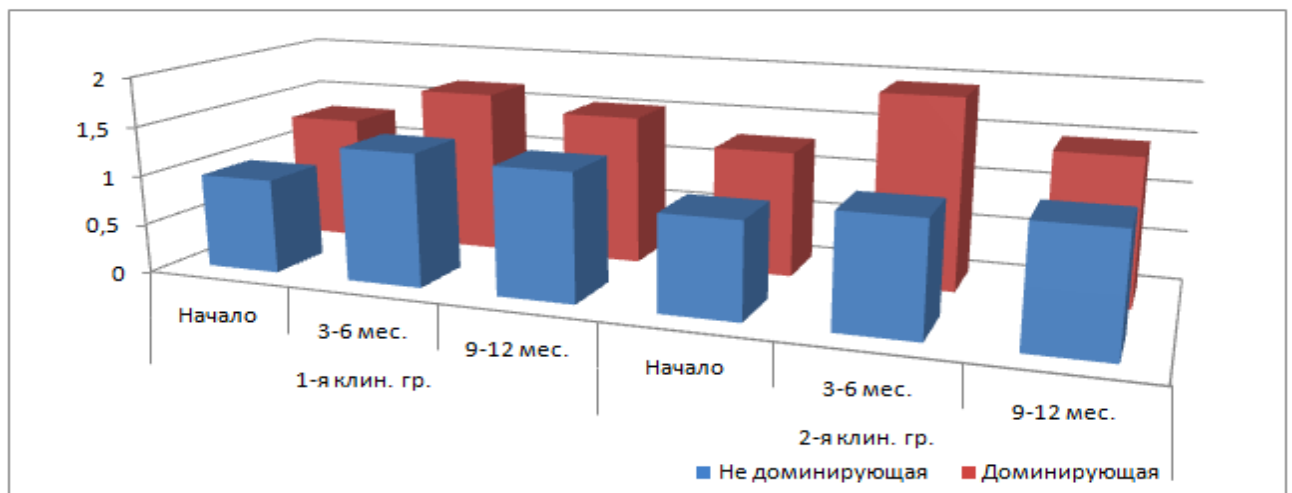
Данные ГДМ и ЭМГ подтверждали это заключение (рис. 10).

Использование индивидуально-типологического подхода, судя по результатам аппаратного исследования, сопровождалось более интенсивной перестройкой жевательной мускулатуры, в том числе – в виде выявленного ранее феномена смены (возвращения) доминирующей стороны жевания.

Сила жевательного давления мышц: гр. сравнения - 233,0 и 196,7 Н



Амплитуда ЭМГ: гр. сравнения 1,42 и 1,19 мВ



Усилие сокращения: гр. сравнения 151,4 и 98,6 мкВ·с

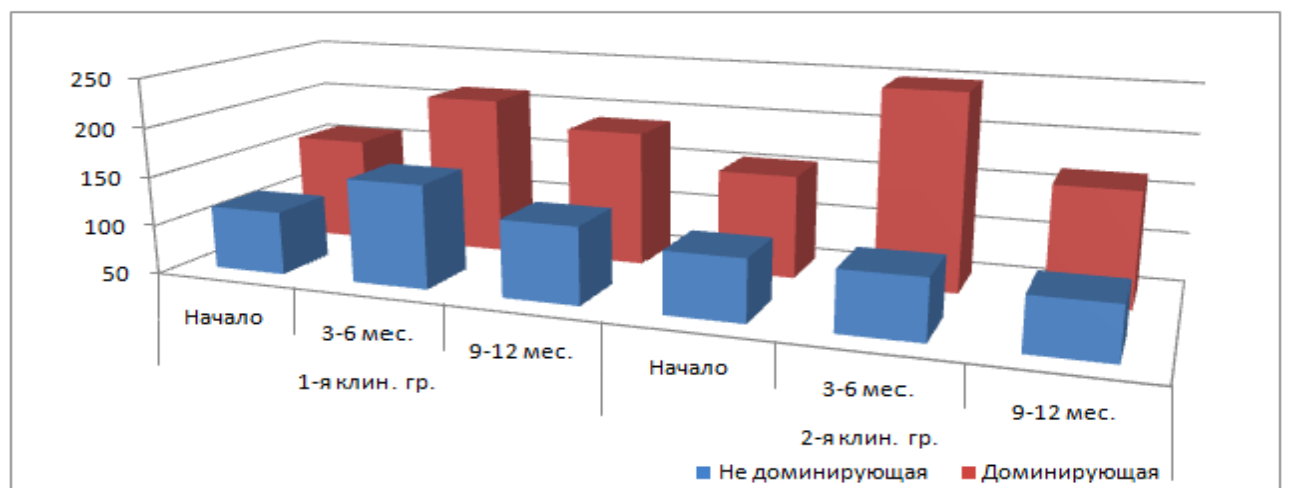


Рисунок 10 – Функциональные показатели жевательного звена зубочелюстной системы у пациентов клинических групп на третьем этапе исследования

После 6 месяцев эксплуатации несъемных стоматологических конструкций у этих пациентов происходило возвращение показателей ГДМ и ЭМГ к нормальным. В первой клинической группе в те же сроки сохранялись признаки адаптации жевательного звена зубочелюстной системы к установленным конструкциям.

Показатели адаптации к зубным протезам. Перестройка зубочелюстной системы в первые месяцы после фиксации несъемных конструкций на имплантатах временно ухудшала показатели оценки качества лечения по данным ВАШ и шкалы КДА, но к 9-12 месяцев практически у всех пациентов эти оценки свидетельствовали о полной адаптации к конструкциям. Динамика в группе с использованием индивидуального подхода к формированию окклюзионного рельефа оказывалась несколько более благоприятной, в сравнении с группой традиционного протокола лечения (табл. 14).

Таблица 14 – Показатели адаптации к несъемным протезам с опорой на внутрикостные имплантаты у пациентов клинических групп на третьем этапе исследования (Me [Q1÷Q3])

Показатель	Группа сравнения	Сроки	Первая клиническая группа	Вторая клиническая группа
ВАШ, см	9,6 [9,2 ÷ 9,8]	Начало	7,3 [6,6 ÷ 7,6] *	7,1 [6,5 ÷ 7,4] *
		3-6 мес.	6,0 [6,4 ÷ 7,5] *	6,6 [6,1 ÷ 7,3] *
		9-12 мес.	8,2 [7,6 ÷ 8,8]	8,7 [7,6 ÷ 9,0]
КДА, ед.	-	3-6 мес.	9,5 [9,1 ÷ 11,0]	7,5 [6,7 ÷ 8,4]
		9-12 мес.	5,9 [5,5 ÷ 6,4]	3,0 [2,6 ÷ 3,4]

* – $p < 0,01$ с группой сравнения, # – $p < 0,01$ между группами

Таким образом, технология изготовления индивидуального окклюзионного рельефа коронок, основанная на результатах компьютерной окклюдозографии с определением ФОР протезируемого зуба на основании типа ФОР пациента, оказалась эффективной в плане обеспечения общих результатов лечения. В сравнении с экспертными оценками, компьютерная окклюдозография точнее прогнозирует необходимый окклюзионный рельеф премоляров. Использование подобного подхода в клинической практике позволяет получить лучшие показатели адаптации к ортопедическим стоматологическим конструкциям на имплантатах и обеспечить их стабильную остеоинтеграцию, по результатам 12-месячного периода наблюдения.

ВЫВОДЫ

1. Включение в диагностический комплекс контроля остеоинтеграции и адаптации пациентов к несъемным стоматологическим конструкциям с опорой на внутрикостные имплантаты таких методик, как исследование физико-химических (вязкость и коэффициент трения скольжения), кристаллографических (исследование морфологии фации после краевого высушивания) и биохимических (определение коэффициентов MMP-8/TIMP-2 и IL-1 β /MIP-1 α) свойств ротовой жидкости позволяет более точно прогнозировать риск возникновения поздних осложнений дентальной имплантации. Для дополнительного повышения диагностической ценности исследования в качестве объекта анализа могут использоваться микрообъемы (до 0,2 мл) жидкости периимплантационной борозды и микрометоды, основанные на высокоточной видеофиксации физико-химических процессов.

2. При анализе ротовой и периимплантационной жидкости у пациентов с повышенным риском развития поздних воспалительных осложнений дентальной имплантации после установки стоматологических ортопедических конструкций, выявляются характерные изменения в виде увеличения вязкости в 1,72–2,44 раза, коэффициента трения скольжения – в 1,24–1,87 раза. Значение вязкости ниже 0,12 Па·с расценивается как прогностическое, в плане наступления неполной и/или замедленной адаптации к несъемным стоматологическим конструкциям. Результаты компьютерной кристаллографии свидетельствуют об увеличении радиальной высоты периферической зоны фации более, чем в 2 раза, белково-кристаллического коэффициента – в 1,25 раза, снижении коэффициента структуропостроения в 1,26 раза.

3. На основании биохимического исследования выявлены признаки неполной адаптации и высокого риска развития поздних осложнений дентальной имплантации в виде снижения концентрации ионов кальция, активности α -амилазы, коэффициента IL-1 β /MIP-1 α (более, чем в 1,8 раза) и увеличения коэффициента MMP-8/TIMP-2 (более, чем в 1,6 раза). Эти изменения находятся во взаимосвязи с классическими признаками воспалительных процессов в периимплантационных тканях при анализе результатов гигиенических индексов и рентгенологического обследования, в том числе – при гистотопографическом определении плотности костной ткани вокруг имплантатов.

4. Математическое моделирование позволяет прогнозировать создание новой технологии дентальной имплантации и изготовления несъемных зубных протезов на имплантатах с заранее заданными и контролируемыми свойствами. Наиболее перспективными направлениями, по данным машинного прогноза, являются увеличение

остеоиндуктивной и остеокондуктивной активности поверхности имплантатов за счет формирования нано-рельефа и ограничение воспалительных процессов в периимплантационной области.

5. Герметизация внутреннего интерфейса имплантата с помощью специальных матриц с антисептиком в период установки и последующих провизорных мероприятий на этапе изготовления ортопедических стоматологических конструкций позволяет уменьшить обсеменение основными пародонтопатогенами в периимплантационной области в отношении *A. actinomycetemcomitans* – в 2,3 раза, *P. gingivalis* – в 3,8 раза, *B. forsitus* – в 1,5 раза. Это сопровождается адекватным улучшением показателей гигиенических индексов, рентгенологической картины костной ткани, окружающей имплантаты, и результатов оценки результатов лечения по шкалам визуально-аналоговой шкалы и КДА.

6. Использование внутрикостных имплантатов с нано-структурированной биоактивной поверхностью, обеспечивающей интенсивное новообразование костной ткани на начальных сроках остеоинтеграции, позволяет улучшить прогноз ее стабильности и дополнительно снизить обсемененность области остеоинтеграции в отношении основных пародонтопатогенов: *A. actinomycetemcomitans* – в 2,7 раза, *P. gingivalis* – в 3,8 раза, *B. forsitus* – в 1,9 раза. Это данные находятся в соответствии с доказательными признаками стабильной остеоинтеграции и адаптации к несъемным зубным протезам на имплантатах по результатам исследования гигиенических индексов, рентгенологической картины костной ткани, окружающей имплантаты, и оценки результатов лечения по данным визуально-аналоговой шкалы и КДА.

7. Если лечебная тактика позволяет планировать сроки протезирования несъемными конструкциями на имплантатах по согласованию с пациентом, наиболее благоприятные результаты остеоинтеграции, при прочих равных, следует ожидать в случае постановки имплантатов в конце осени – начале зимы. В этом случае процесс остеоинтеграции, по данным рентгенологического контроля, оценки гигиенических индексов и комплексного анализа ротовой жидкости в максимально степени соответствует признакам стабильной остеоинтерации и обеспечивает полноценную адаптацию пациента к несъемным ортопедическим конструкциям.

8. Адаптация к несъемным зубным протезам с опорой на внутрикостные имплантаты в 62% случаев сопровождается сменой (возвратом) доминирующей стороны жевания, что влечет за собой период относительно высоких и непривычных нагрузок на установленные конструкции за счет повышенной функциональной активности жевательной мускулатуры. В течение 3-6 месяцев с момента установки конструкции, этот процесс сопровождается

временным снижением удовлетворенности результатами лечения по данным визуально-аналоговой шкалы и КДА.

9. При изготовлении несъемных стоматологических конструкций на имплантатах целесообразно в случае сохранения одного из нижнего второго премоляра, верхнего и нижнего первых моляров использовать индивидуально-типологический подход к формированию функционального окклюзионного рельефа изготавливаемой ортопедической конструкции. Сущность подхода заключается в планировании, на основании данных компьютерной окклюдозграфии, искусственного увеличения или уменьшения площади околоконтактных зон окклюзии на этапе моделирования конструкций, что позволяет получать протезы с заранее заданным функциональным окклюзионным рельефом, соответствующим таковому у ранее утраченного зуба с учетом типа ФОР зубных рядов пациента.

10. Индивидуальный подход к изготовлению окклюзионной поверхности ортопедических конструкций с опорой на внутрикостные имплантаты, предусматривающий воссоздание окклюзионного рельефа с учетом типологии пациента, позволяет, по результатам исследования рентгенологических показателей, в том числе плотности костной ткани в периимплантационной области, функциональных показателей жевательного звена зубочелюстной системы, а также субъективной шкалы ВАШ и объективной врачебной шкалы КДА достичь показателей адаптации к несъемным стоматологическим конструкциям на имплантатах и стабильности остеоинтеграции в течение 12 месяцев эксплуатации не ниже, чем при использовании традиционного протокола лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью мониторинга остеоинтеграции и прогнозирования риска развития поздних воспалительных осложнений дентальной имплантации у пациентов с несъемными конструкциями на имплантатах целесообразно использовать в качестве неинвазивной методики анализ ротовой жидкости. Использование компьютерной кристаллографии фаций ротовой жидкости рекомендуется в качестве скринингового исследования, которое в случае получения данных об увеличении радиальной высоты краевой зоны и других признаков нарушения физико-химических свойств ротовой жидкости целесообразно дополнить исследованием вязкости и/или коэффициента трения скольжения, а при наличии лабораторных возможностей - исследованием содержания в ротовой жидкости MMP-8, TIMP-2, IL-1 β и MIP-1 α с расчетом прогностических коэффициентов MMP-8/TIMP-2 и IL-

1β/MP-1α. В случае возможности получения микрообъемов жидкости периимплантационной борозды ее физико-химические свойства и биохимические показатели точнее отражают состояние периимплантационных тканей.

2. Для обеспечения стабильной остеоинтеграции дентальных имплантатов в процессе изготовления несъемных конструкций необходимо добиваться герметизации внутреннего интерфейса имплантата и абатмента на всех этапах изготовления конструкции вплоть до ее постоянной фиксации, используя специальные силиконовые матрицы с антисептиком.

3. Для снижения риска развития поздних воспалительных осложнений дентальной имплантации целесообразно использовать имплантаты с доказанной наноструктурированной модификацией поверхности, которые обеспечивают более быстрое и полноценное наступление остеоинтеграции и, тем самым, обеспечивают лучшее течение адаптации при изготовлении несъемных стоматологических ортопедических конструкций на их основе.

4. В лечении пациентов несъемными стоматологическими конструкциями с опорой на дентальные имплантаты целесообразно использовать индивидуально-типологический подход. Для этого в комплекс лечебно-диагностических мероприятий у пациентов с частичным отсутствием зубов и патологией твердых тканей зубов необходимо включить процедуру компьютерной окклюдозаграфии, предусматривающей последовательное получение оцифрованного изображения рельефа окклюзионных поверхностей зубов, расчет функциональных показателей окклюзии и определения типа ФОР пациента. На основании предложенных таблиц и нормативов в этом случае планируется изготовление рельефа окклюзионной поверхности искусственного зуба, соответствующего ФОР пациента, чем осуществляется более точное воссоздание жевательного соотношения в ротовой полости пациента, обеспечиваются более высокие показатели адаптации к изготовленным конструкциям, адекватное распределения нагрузок на жевательное звено зубочелюстной системы и уменьшение риска поздних воспалительных осложнений дентальной имплантации.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Мамедов А.А., Зекий А.О., Бондарюк Т.Н. Электронная медицинская карта пациента - основной этап внедрения автоматизированных информационных технологий в стоматологии // **Российский стоматологический журнал**. 2008. № 4, С. 39-41.

2. **Зекий А.О.**, Севбитов А.В. К созданию концептуальной модели АИС стоматологической клиники // Сборник статей Материалы VIII Всероссийского конгресса «Современные технологии педиатрии и детской хирургии». Москва, 2009. С.406.
3. Севбитов А.В., **Зекий А.О.**, Ремизова А.А. Сравнительный анализ эстетических результатов с помощью системного подхода при комбинированном протезировании дефектов зубных рядов // Сборник статей Материалы VIII Всероссийского конгресса «Современные технологии педиатрии и детской хирургии» Москва, 2009. С. 414.
4. Севбитов А.В., **Зекий А.О.**, Самохлиб Я.В. Средства защиты орофациальной области, учитывая особенности строения зубочелюстного аппарата // Сборник статей Материалы VIII Всероссийского конгресса «Современные технологии педиатрии и детской хирургии». Москва, 2009. С. 406.
5. Севбитов А.В., **Зекий А.О.**, Загорский В.В. Протезирование при полной потере зубов // Руководство к практическим занятиям по ортопедической стоматологии Москва, 2010. С. 142-200.
6. Севбитов А.В., Загорский В.А., Разуменко Г.П., Ремизова А.А., Утюж А.С., Юмашев А.В., Браго А.С., **Зекий А.О.**, Новиков Е.Ю., Старков А.С., Федоров О.А. Протезирование при полной потере зубов: Руководство к практическим занятиям по ортопедической стоматологии. Москва, 2010.
7. Макаров А.Л., **Зекий А.О.**, Клинический анализ окклюзии и артикуляции при заболеваниях тканей пародонта. // Ортопедическое лечение пародонта. Москва, 2010. С. 181-201.
8. Утюж А.С., Юмашев А.В., Разуменко Г.П., **Зекий А.О.**, Макаров А.Л., Кудасова Е.О. Оттисковые материалы: Учебно-методическое пособие для студентов стоматологических факультетов медицинских высших учебных заведений / Москва, 2013.
9. **Зекий А.О.**, Зекий О.Е. Остеопороз и состояние костного ремоделирования нижней челюсти // Справочник врача общей практики. 2014. № 5. С. 54-58.
10. **Зекий А.О.** Физико-химическая и биохимическая характеристика смешанной слюны на различных сроках после дентальной имплантации // Вестник Волгоградского государственного университета. Серия 11: Естественные науки. 2015. № 4 (14). С. 22-29.
11. **Зекий А.О.** Анализ маркеров воспаления и остеорезорбции в ротовой жидкости для оценки адаптации к дентальным имплантатам // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2015. № 4 (56). С. 63-66.

12. **Zekiy A.O.** Molecular approaches to functionalization of dental implant surfaces // **European Journal of Molecular Biotechnology**. 2015. № 4 (10). С. 228-240.
13. **Зекий А.О.**, Широкий А.А. Исследование структуры взаимодействий в системе «имплантат-кость» // **Вестник новых медицинских технологий**. 2016. Т. 23. № 4. С. 18-23.
14. Novochadov V.V., Krylova A.S., Anikeev N.A., Shemonaev V.I., **Zekiy A.O.** The functionalizing bioactive surface of screw titanium implants with chitosan: fabrication and surface features // **European Journal of Molecular Biotechnology**. 2016. № 4 (14). С. 139-147.
15. **Зекий А.О.** Аппаратная оценка жевательной функции в прогнозе адаптации к ортопедическим конструкциям с опорой на дентальные имплантаты // **Институт стоматологии**. 2017. № 2 (75). С. 28-29.
16. **Зекий А.О.** Улучшение остеоинтеграции дентальных имплантатов с помощью наноразмерных покрытий // **Институт стоматологии**. 2017. № 2 (75). С. 46-49.
17. Шемонаев В.И., Новочадов В.В., **Зекий А.О.** Типология функционального окклюзионного рельефа боковых зубов практически здоровых лиц первого и второго периодов зрелого возраста // **Журнал анатомии и гистопатологии**. 2017. Т. 6. № 3. С. 91-98.
18. **Зекий А.О.** Исследование физико-химических свойств ротовой жидкости с использованием техники микровидеовизуализации в практике дентальной имплантологии // **Институт стоматологии**. 2017. № 3 (76). С. 104-106.
19. **Зекий А.О.** Мониторинг жевательной функции в динамике адаптации к зубным протезам с опорой на внутрикостные имплантаты // **Здоровье и образование в XXI веке**. 2017. Т. 19. № 11. С. 122-126.
20. **Зекий А.О.**, Адмакин О.И., Новочадов В.В. Физико-химические свойства смешанной слюны у пациентов в период адаптации к ортопедическим конструкциям с опорой на внутрикостные имплантаты // **Здоровье и образование в XXI веке**. 2017. Т. 19. № 11. С. 239-243.
21. **Зекий А.О.** Оценка физико-химических свойств жидкости периимплантационной борозды в прогнозе адаптации к стоматологическим ортопедическим конструкциям // **Институт стоматологии**. 2017. № 4 (77). С. 62-63.
22. **Зекий А.О.**, Шемонаев В.И., Новочадов В.В., Зекий О.Е. Тип функционального окклюзионного рельефа и его использование при определении характеристик несъемных зубных протезов // **Институт стоматологии**. 2017. № 4 (77). С. 36-37.

23. **Зекий А.О.**, Патогенная микрофлора и состояние периимплантационных тканей у пациентов с несъемными ортопедическими конструкциями с опорой на внутрикостные имплантаты при использовании герметизирующего геля // **Институт стоматологии**. 2018. № 1 (78). С. 37-39.
24. **Зекий А.О.**, Утюж А.С., Юмашев А.В. Наноразмерные покрытия в дентальной имплантологии // Основные проблемы в современной медицине // Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. 2017. С. 36-39.
25. **Зекий А.О.**, Айдинян А.Э. Электромиография и гнатодинамометрия в оценке адаптации пациента к стоматологическим ортопедическим конструкциям с опорой на дентальные имплантаты // Современные технологии в мировом научном пространстве : сборник статей Международной научно-практической конференции: в 3 частях. 2017. Уфа. С. 101-105.
26. **Зекий А.О.**, Кишкань А.А. Оптимизация мониторинга остеоинтеграции и процесса адаптации к ортопедическим стоматологическим конструкциям посредством оценки физико-химических свойств ротовой жидкости // Advances in Science and Technology : Сборник статей X международной научно-практической конференции. 2017. С. 13-14.
27. **Зекий А.О.**, Айдинян А.Э. Мониторинг адаптации пациента к стоматологическим ортопедическим конструкциям с опорой на внутрикостные имплантаты // EurasiaScience: Сборник статей XI международной научно-практической конференции. 2017. С. 38-39.
28. **Зекий А.О.**, Айдинян А.Э. Зависимость влияния сезона на адаптацию к несъемным ортопедическим конструкциям с опорой на дентальные имплантаты // EurasiaScience: Сборник статей XI международной научно-практической конференции. 2017. С. 40-41.
29. **Зекий А.О.**, Кишкань А.А. Скрининговый тест для оценки адаптации ортопедических стоматологических конструкций // Российская наука в современном мире: Сборник статей XII международной научно-практической конференции. 2017. С. 28-29.
30. **Зекий А.О.**, Айдинян А.Э. Взаимосвязь процесса адаптации и показателей жидкости периимплантационной борозды при протезировании с опорой на дентальные имплантаты // Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования сборник статей по материалам VI международной научно-практической конференции. Москва, 2017. С. 70-74.

31. Гаценко С.М., **Зекий А. О.** Компаративный анализ удовлетворенности качеством деятельности по оказанию стоматологической ортопедической помощи в системе «пациент-врач-руководитель» // Экономика и менеджмент в стоматологии. 2017. №2 (52)
32. Юмашев А.В., Кудасова Е.О., Разуменко Г.П., Кочурова Е.В., **Зекий А.О.**, Макаров А.Л., Онянова А.С., Соловых Е.А., Утюж А.С. Литейное дело в ортопедической стоматологии: Учебно-методическое пособие для студентов стоматологических факультетов медицинских высших учебных заведений. Москва, 2017.
33. **Зекий А.О.**, Айдинян А.Э. Диагностика адаптации мышечного комплекса зубочелюстной системы при лечении ортопедическими конструкциями с опорой на дентальные имплантаты // Сборник статей VII Международный молодежный медицинский конгресс Санкт-Петербургские научные чтения. 2017. С. 339-340.
34. **Зекий А.О.**, Айдинян А.Э. К обоснованию сезонных различий в динамике остеоинтеграции и адаптации при лечении стоматологическими несъемными протезами // Сборник статей IV Международная научно-практическая конференция «Проблемы современной медицины: актуальные вопросы». 2017. С. 80-82.
35. **Зекий А.О.**, Айдинян А.Э. Мониторинг адаптации к стоматологическим ортопедическим конструкциям посредством диагностики жидкости периимплантационной борозды // Сборник статей. Ежегодная научная конференция университета. Рязань. 2017. С. 152-155.
36. **Зекий А.О.**, Айдинян А.Э. Диагностика окклюзионных контактов и определение типов функционального окклюзионного рельефа жевательных зубов для лиц различных периодов зрелого возраста // Сборник статей IV Международная научно-практическая конференция «Перспективы развития современной медицины» Выпуск IV. Красноярск. 2017. С.57-58.
37. Юмашев А.В., **Зекий А.О.**, Ахмедов А.Н. Роль мезодиэнцефальной модуляции в лечении пациентов с ортопедическими конструкциями в раннем постимплантационном периоде // Сборник статей IV Международная научно-практическая Международная научно-практическая конференция «Перспективы развития современной медицины» Выпуск IV времени года конференция «Перспективы развития современной медицины» Выпуск IV. Воронеж. 2017. С.69-71.
38. **Зекий А.О.**, Кишкань А.А. Влияние физико-химических свойств смешанной слюны на внутрикостные имплантаты в период адаптации к ортопедическим конструкциям //

Сборник статей X Международная научно-практическая телеконференция. Пенза. 2017.С. 32-33.

39. **Зекий А.О.**, Кишкань А.А. Роль исследования вязкости и коэффициента трения скольжения в оценке адаптации к ортопедическим конструкциям // Сборник статей Конференция РязГМУ. 2017. С.175-177.

40. **Зекий А.О.**, Айдинян А.Э. Особенности адаптации к стоматологическим несъемным конструкциям с опорой на внутрикостные имплантаты // Science and Practice: new Discoveries. 2017. Прага. CD диск. С. 310-314.

41. **Зекий А.О.**, Макаров А.Л., Зекий О.Е. Особенности адаптации к несъемным протезам с опорой на внутрикостные имплантаты, в зависимости от сезона, на который пришелся основной период остеоинтеграции // **Институт стоматологии**. 2018. № 1 (78). С. 46-49.

42. **Зекий А.О.**, Айдинян А.Э. Исследование окклюзионного рельефа жевательных зубов и определение их преобладающей функции // Сборник статей III международная научно-практическая конференция «Инновационные внедрения в области медицины и фармакологии» Выпуск 3. Москва. 2018. С. 40-42.

43. **Зекий А.О.**, Айдинян А.Э. Применение компьютерной окклюдзиографии в оценке количественных характеристик и индивидуального рельефа окклюзионной поверхности боковых зубов // Сборник статей Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования. Москва. 2018. С. 103-107.

44. **Зекий А.О.**, Айдинян А.Э. Эффективность применения герметизации внутреннего интерфейса дентальных имплантатов для сохранения удовлетворительной обсемененности периимплантационной борозды у пациентов с несъемными ортопедическими конструкциями с опорой на внутрикостные имплантаты.// Сборник статей V Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы современной медицины» Екатеринбург. 2018. С. 61-64.

45. **Зекий А.О.** Опыт применения герметизации внутреннего интерфейсадентальных имплантатов для сохранения удовлетворительной обсемененности периимплантационной борозды у пациентов с несъемными ортопедическими конструкциями с опорой на внутрикостные имплантаты // Москва. 2018. Сборник статей «Стоматологическая помощь работникам предприятий с вредными и опасными условиями труда» Москва. 2018.

46. **Зекий А.О.**, Айдинян А.Э. Исследование жидкости периимплантационной борозды в первые 2-4 месяца после установки несъемных ортопедических конструкций с опорой на дентальные имплантаты // Сборник статей Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования. Москва. 2018. С. 86-89.

47. **Зекий А.О.**, Айдинян А.Э. Мониторинг адаптации к несъемным ортопедическим конструкциям с опорой на дентальные имплантаты с применением оценки физико-химических свойств жидкости периимплантационной борозды // Сборник статей III Международная научно-практическая конференция «Новации в медицине и фармакологии» Рязань. 2018. С. 45-47.

48. **Зекий А.О.**, Айдинян А.Э. Мониторинг адаптации к ортопедическим конструкциям с опорой на дентальные имплантаты при герметизации внутреннего интерфейса с помощью Gap Seal // Сборник статей XI Международная научно-практическая конференция «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования» Москва. 2018. С. 85-90.

49. **Зекий А.О.**, Крылова А.С., Новочадов В.В. Использование ротовой жидкости для диагностики проблем остеоинтеграции в дентальной имплантологии // Вестник Волгоградского государственного университета. Серия 11: Естественные науки. 2018. № 2. С. 11-16.

50. Широкий А.А., **Зекий А.О.**, Крылова А.С. Модификация лечения несъемными протезами на имплантатах На основе модели управления процессом остеоинтеграции // Материалы XV Всероссийской школы-конференции «Управление большими системами». - Воронеж, 2018.

51. Широкий А.А., **Зекий А.О.**, Крылова А.С. модификация лечения несъемными протезами на имплантатах На основе модели управления процессом остеоинтеграции: Труды Международной конференции «Управление развитием крупномасштабных систем». - Москва, 2018. **Scopus**.

52. Утюж А.С. Юмашев **А.В.** **Зекий А.О.** Comprehensive Treatment and Rehabilitation of Patients With Osteosarcoma of the Mandible // Implant Dentistry. 2018. Vol. 27, № 3. **Scopus**.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАШ – визуально-аналоговая шкала;

ГА – гидроксиапатит;

ГДМ – гнатодинамометрия;

КДА – индекс дизадаптации;

КФС – коэффициент функциональной способности;

РЖ – ротовая жидкость;

ОПТГ – ортопантограмма;

СЖ – сулькулярная жидкость (периимплантационной борозды);

СОПР – слизистая оболочка полости рта;

ТК – трифосфат кальция;

ФОР – функциональный окклюзионный рельеф;

ЭМГ – электромиография;

IL-1 β /MIP-1 α – отношение концентраций интерлейкина IL-1 β и макрофагального белка воспаления 1 α ;

ISQ – коэффициент стабильности имплантата;

MMP-8/TIMP-2 – отношение концентраций матричной металлопротеиназы 8 и тканевого ингибитора матричных протеиназ 2;

RFA – резонансный частотный анализ.