

ЛЕВИЦКАЯ АННА ДМИТРИЕВНА

**ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОЧАГОВОЙ
ДЕМИНЕРАЛИЗАЦИИ ЭМАЛИ НА ОСНОВЕ КОМБИНИРОВАННОГО
ПРИМЕНЕНИЯ ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.01.14 – стоматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – д.м.н., профессор И.П. Корюкина).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Пермь)

**Гилева
Ольга Сергеевна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний, директор Института стоматологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Екатеринбург)

**Мандра
Юлия Владимировна**

доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ стоматологии и ЧЛХ, зав. кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург)

**Антонова
Ирина Николаевна**

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Защита состоится «_____» _____ 2020 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.01 при ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера Минздрава России (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера Минздрава России (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26) и на сайтах www.psma.ru и <https://vak.minobrнауки.gov.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Мудрова Ольга Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Поиск и разработка новых минимально-инвазивных методов и тканеэквивалентных биоактивных материалов для лечения ранних стадий кариеса (очаговой деминерализации эмали, ОДЭ) у взрослых и детей составляют принципиальный тренд современной клинической и фундаментальной стоматологии, соответствуют глобальным целям сохранения здоровья населения («Global Goals for Oral Health 2020; WHO») (Аврамова О.Г., 2016; Гилева О.С., 2018; Кисельникова Л.П., 2018; Леус П.А. и соавт., 2019; Кузьмина Э.М. и соавт., 2020).

Во многих экспериментальных и клинических работах убедительно продемонстрирована эстетико-функциональная состоятельность использования метода кариес-инfiltrации (К-И) для лечения идиопатической ОДЭ (ИОДЭ) и её особого клиничко-патогенетического варианта – постортодонтической деминерализации эмали (ПОДЭ) (Макеева И.М. и соавт., 2010; Антонова И.Н. и соавт., 2016; Кузьмина И.Н. и соавт., 2017, 2018; Гилева О.С. и соавт., 2018; Крихели Н.И. и соавт., 2020; Meyer-Lueckel H. et al., 2017; Kielbassa A.M. et al., 2020). Вместе с тем, обозначена проблема стабильности результатов и поздних осложнений стандартного инfiltrационного лечения (СИЛ), требующая теоретико-экспериментальной разработки с определением перспективных направлений усовершенствования технологии, связанных с достижением максимальной полноты инfiltrации очага деминерализации и защитой зон перифокальной эмали (Муравьева М.А., 2013; Севбитов А.В. и соавт., 2014; Kantovitz K.R. et al., 2010).

Механизмы развития поздних осложнений СИЛ полноценно не изучены, требуют разработки оптимальных методик создания искусственного кариеса эмали (ИКЭ) и моделирования *in vitro* процесса биodeградации особой структурно-неоднородной среды – деминерализованная эмаль, проинfiltrированная композитом, – в ходе эквивалентных циклических испытаний (ЭЦИ) в искусственной среде полости рта (ПР).

Закономерности возникновения напряжений и деформаций в твердых тканях зуба (ТТЗ) в отдаленные сроки после инfiltrационного лечения (ИЛ) кариеса эмали (КЭ) не исследованы, а прогнозируемо высокий потенциал применения современных высокоточных методов (лазерной голографической интерферометрии, ЛГИ; атомно-силовой микроскопии, АСМ и др.) для их оценки в процессе ЭЦИ не определен.

Таким образом, углубленные *in vitro* и *in vivo* исследования, направленные на повышение качества и стабильности результатов технологии К-И за счет совершенствования её алгоритма и комбинирования с современными методами реминерализирующей терапии, актуальны с позиций клинической и фундаментальной стоматологии.

Степень разработанности темы. В многочисленных публикациях обобщены данные о высокой (от 30,0 до 45,0%) частоте выявления ИОДЭ, а также ПОДЭ (от 50,0% до 97,5%) – у пациентов ортодонтического профиля после или на этапах лечения зубочелюстных аномалий с использованием брекет-систем, причем диапазон частотных показателей весьма широк (Крихели Н.И., 2016; Кузьмина Э.М., 2017, 2018; Paris S. et al., 2017).

Проблематика оптимизации лечения зубов с ОДЭ наиболее полно разработана применительно к методологии мини-инвазивных вмешательств: ремотерапии (включая биоминерализацию), глубокого фторирования, К-И, озонирования, микроабразии и др. (Ломиашвили Л.М. и соавт., 2012; Мандра Ю.В. и соавт., 2015; Соловьева Ж.В., Адамчик А.А., 2018; Маркова Г.Б. и соавт., 2019; Akhmedova Z.R., 2019).

Всесторонне, на экспериментальном, расчетно-теоретическом и клиническом уровнях исследованы патогенетические механизмы СИЛ начального кариеса, основанные на пассивной диффузии жидкотекучего композита (ЖТК) в зону деминерализованной эмали, обоснован клинический алгоритм ИЛ, обеспечивающий отличные и хорошие, непосредственные и ближайшие эстетико-функциональные результаты при достаточно высоком проценте выявления и широком спектре осложнений по прошествии 1,5 и более лет после лечения (Кобиясова И.В., 2013; Zhao X. et al., 2016; Prajapati D. et al., 2017).

Учитывая последнее, экспериментально обосновываются и апробируются в клинике различные технологические варианты оптимизации СИЛ (Шакарьянц А.А. и соавт., 2012; Муравьева М.А., 2013; Севбитов А.В. и соавт., 2014; Ekstrand K.R. et al., 2010; Rocha Gomes Torres C. et al., 2011; Kielbassa A.M. et al., 2020). В работах Bidarkar A. (2011) причины неуспеха СИЛ связывают с неполной obturацией микропространств деминерализованной эмали ЖТК. В *in vitro* исследованиях обосновывается выбор оптимальных биоактивных материалов с комплексными пролонгированными лечебными эффектами для защиты наиболее уязвимых зон эмали (Булкина Н.В. и соавт., 2012; Kumar Jena A. et al., 2015; Kannan A. et al., 2019; Scotti C.K. et al., 2019). Как правило, заключения формулируются на основе использования различных экспериментальных моделей ИКЭ, которые не всегда полностью воспроизводят многоуровневую микроструктуру, микроархитектонику поверхности, упруго-механические свойства и клинические характеристики деминерализованной эмали, впоследствии леченной тем или иным способом, а также изменение её напряженно-деформированного состояния (Н-ДС) в процессе имитации длительных функциональных нагрузок на зуб *in vivo* (Зайцев Д.В. и соавт., 2011; Загорский В.А. и соавт., 2014; Ивашов А.С. и соавт., 2016). Сказанное актуализирует разработку и аппаратурно-техническое обеспечение новых, более универсальных способов создания ИКЭ *in vitro* для изучения механизмов патогенетического действия и экспериментальной апробации новых комбинированных методов ИЛ. Изучение тонких механизмов развития КЭ и возможности ремоделирования её структурно-функциональных характеристик в процессе лечения перспективно на основе комбинирования самых современных физико-механических методов (сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), АСМ, компьютерной томографии (КТ), ультразвуковой денситометрии, интерференционной микроскопии и др.), хорошо зарекомендовавших себя в экспериментальной стоматологии и кариесологии (Антонова И.Н. и соавт., 2014, 2017; Загорский В.А. и соавт., 2014, 2017; Мандра Ю.В. и соавт., 2015, 2016, 2017; Вотяков С.Л. и соавт., 2017; Митронин А.В. и соавт., 2018, 2020).

Существующие методы проведения ЭЦИ естественных (эмаль, дентин) и искусственных (композитных) материалов не всегда адекватно отражают закономерности биодеградации и биомеханическое «поведение» особого материала - инфильтранта, отвержденного в микропорах деминерализованной эмали, в длительных наблюдениях. Оценка степени биологического износа проинфильтрированной эмали проведена в единичных зарубежных исследованиях (Arnold W.H. et al., 2016; Zhao X. et al., 2016), отечественные разработки этого направления отсутствуют.

Цель работы – на основе экспериментально-клинического исследования обосновать возможность повышения качества лечения зубов с очаговой деминерализацией эмали с помощью комбинирования технологий кариес-инфильтрации и ламинирования эмали защитным покрытием многофункционального пролонгированного действия.

Для реализации цели исследования в работе поставлены следующие задачи:

1. В ретроспективном исследовании проанализировать отдаленные результаты качества лечения очаговой деминерализации эмали с использованием стандартной методики кариес-инфильтрации (по технологии Icon);
2. Разработать инструментально-технологическое обеспечение и методику экспериментального моделирования кариеса эмали для оценки *in vitro* эффективности и безопасности применения различных методов его лечения. В серии многоуровневых исследований определить соответствие структурно-функциональных параметров оригинальной экспериментальной модели характеристикам очаговой деминерализации эмали *in vivo*;
3. Изучить физико-механические свойства эмали: интактной; деминерализованной; деминерализованной и впоследствии проинфильтрированной жидкотекучим композитом, в том числе до и после покрытия биоактивным гибридным стеклоиономером; по результатам сравнительных экспериментальных исследований обосновать направления оптимизации технологии стандартной кариес-инфильтрации, разработать, апробировать и оценить *in vitro* новую комбинированную методику лечения кариеса эмали;
4. Разработать и научно обосновать методологию эквивалентных циклических испытаний биопрепаратов зубов в искусственной среде полости рта, и на её основе в сравнительном аспекте охарактеризовать состояние деминерализованной эмали в отдаленные сроки после проведения комбинированного инфильтрационного лечения;
5. Представить сравнительную клиничко-функциональную оценку непосредственных, ближайших и отдаленных результатов клинического применения комбинированного инфильтрационного лечения зубов у пациентов с очаговой деминерализацией эмали.

Научная новизна исследования.

Научно обоснован, разработан, защищен патентом РФ и внедрен в стоматологическую практику новый, более эффективный, в сравнении с традиционным, комбинированный способ ИЛ зубов с ОДЭ, основанный на проведении стандартной К-И, модифицированной по временному режиму кондиционирования эмали, в сочетании с технологией финишного ламинирования проинфильтрированного кариозного пятна и прилежащей к нему зоны перифокальной эмали защитным биоактивным гибридным стеклоиономером (БГС) многофункционального пролонгированного действия, обеспечивающий стабильно высокие ближайшие и отдаленные результаты лечения.

Разработан новый, отличающийся существенными преимуществами перед существующими аналогами, способ экспериментального моделирования ИКЭ, реализуемый с помощью оригинальных конструкторско-технологических и материаловедческих решений, защищенных 2-мя патентами на полезную модель и рацпредложением. Валидность методики подтверждена соответствием выявляемых в очаге ИКЭ структурно-функциональных изменений таковым при ОДЭ *in vivo* по данным высокоточных многоуровневых экспериментальных исследований.

По результатам капиллярометрии с использованием цветоиндикаторной смеси (ЦИС) оригинальной рецептуры, имитирующей физико-механические свойства инфильтранта, получены новые объективные показатели недостаточно полной obturации деминерализованной эмали ЖТК при проведении СИЛ. В сравнительных *in vitro* исследованиях получены новые факты о формировании оптимально пористой, обеспечивающей полноценную диффузию ЖТК, структуры эмали при 4-х мин.

кондиционировании, что обосновало одно из направлений модификации СИЛ, реализованное *in vitro* в методиках модифицированного (МСИЛ) и комбинированного ИЛ (КИЛ), впоследствии экстраполированных в клиническую практику. Целесообразность изменения временного режима кондиционирования для полноценной obturации микропорозной эмали подтверждена методами стереомикроскопии (СМС), КТ, АСМ- и СЭМ. Установлены ранее не изученные физико-механические параметры эмали (интактной, деминерализованной, проинфильтрированной ЖТК) - ползучесть, релаксация и упругая составляющая работы индентирования, расширяющие существующие представления о физико-механических свойствах самой твердой ткани организма.

Впервые определены критические нагрузки разрушения проинфильтрированной эмали, продемонстрировано образование трещин на границе с интактной эмалью, экспериментально обосновывающее один из механизмов развития вторичного кариеса как позднего осложнения СИЛ.

Разработана, научно обоснована, технологически обеспечена, интеллектуально защищена 4-мя патентами РФ и 8-ью рацпредложениями и внедрена в экспериментальную практику новая методика ЭЦИ зубов на осевое сжатие в искусственной среде, имитирующей условия длительного функционирования биоматериалов в физиологических условиях ПР.

Впервые в экспериментальной кариесологии использован оригинальный методический подход к оценке Н-ДС эмали, основанный на синхронизации качественных показателей ЛГИ с количественными параметрами АСМ в процессе ЭЦИ образцов зубов. Впервые, для качественной оценки поверхностного Н-ДС эмали при осевом сжатии зуба до и после ЭЦИ, использована методика ЛГИ, реализованная с помощью оригинальной установки и комплекта приспособлений для обработки фотопластин, восстановления и фотосъемки голограмм, защищенная 4-мя рацпредложениями.

Теоретическая и практическая значимость работы. Задачи экспериментально-конструкторского блока определены по результатам ретроспективного клинического исследования и данных, указывающих на частоту и спектр поздних осложнений СИЛ.

На основе высокоточных многоуровневых исследований, всесторонне проанализированы физико-химические механизмы К-И деминерализованной эмали, определены проблемные точки СИЛ и преимущества модифицированной / комбинированной методик ИЛ, заключающиеся в формировании высокопористой поверхности очага поражения, обеспечении полноценного объема и глубины его заполнения инфильтрантом, более значимым, в сравнении с СИЛ, улучшением прочностных характеристик эмали.

На основе расчетно-теоретических изысканий, данных ретроспективного клинического анализа качества СИЛ, сформулирована и впоследствии подтверждена результатами экспериментальных и проспективных клинических исследований рабочая гипотеза о ключевых направлениях повышения его эффективности и стабильности отдаленных результатов за счет проведения 2-х этапного комбинированного лечения, включающего базовый этап - инфильтрацию очага КЭ с 4-х мин. режимом кондиционирования и заключительный этап - ламинирование поверхности эмали биоактивным гибридным материалом многофункционального (реминерализующее, защитно-механическое, гипосенситивное и др.) пролонгированного (до 6 мес.) действия.

Имеющиеся в арсенале современного врача-стоматолога методики лечения зубов с ОДЭ (ПОДЭ) дополнены новым, более эффективным, в сравнении с традиционной К-И, комбинированным методом ИЛ, способным обеспечить высокие ближайшие и стабильные

во времени отдаленные результаты, профилактику прогрессирования кариеса при отсутствии иных осложнений; метод эргономичен, легко выполним на поликлиническом приеме.

По результатам экспериментального блока существенно расширена технологическая база современной фундаментальной стоматологии (кариесологии): предложены новые высокоинформативные методы исследования микроструктуры и физико-механических свойств эмали (ЛГИ, синхронизированная с АСМ, и др.); усовершенствованы и адаптированы к специфике изучения структуры и свойств тканей зубов как малогабаритных объектов, методы (АСМ, КТ, ЛГИ и др.); разработаны, технологически обеспечены, защищены патентами РФ и рацпредложениями оригинальные способы экспериментального моделирования ИКЭ и ЭЦИ зубов в искусственной среде ПР, перспективные для материаловедческих исследований в стоматологии. Внедрение оригинальной методики ЭЦИ зубов в комплексе с применением специально разработанных и аттестованных устройств позволит оценить эксплуатационную живучесть практически любых материалов для лечения заболеваний ПР. Оригинальная модель ИКЭ, использованная в заданных экспериментом целях, может быть востребована для *in vitro* оценки эффективности и безопасности применения новых лечебно-профилактических материалов и технологий в стоматологии.

Методология и методы исследования. На экспериментальном и клинических этапах работы последовательно применены средства и методы научного познания. Экспериментальные исследования выполнены на аппаратурно-технологической платформе мирового уровня (АСМ, СЭМ с микрорентгеноспектральным анализом, КТ, кинетическое микроиндентирование (МИ) и скретч-тестирование, ЛГИ и др.), с использованием высокоточной зарубежной и отечественной аппаратуры, современного аналитического аппарата, оригинальных методов регистрации и анализа сигналов / изображений. Выполнен необходимый объем конструкторской и рационализаторской работы по адаптации измерительных устройств к задачам многоуровневой аттестации структуры и свойств малогабаритных образцов ТТЗ и стоматологических материалов. Совместно со специалистами инженерно-технического профиля выполнены расчетно-экспериментальные работы по созданию нового отечественного симуляционного оборудования для тестирования трибологических свойств стоматологических материалов и лечебно-профилактических технологий, имеющие преимущества перед зарубежными аналогами при сохранении необходимых квалификационных требований и уровня валидности. Научные положения и выводы сформулированы по итогам ретро- и проспективных рандомизированных клинических исследований, экспериментальных исследований высокоуровневого дизайна.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Углубленный клинический анализ отдаленных результатов стандартного инфильтрационного лечения зубов с очаговой деминерализацией эмали, дополненный критическим разбором случаев неуспеха, обосновывает необходимость изучения механизмов развития и путей профилактики ранних и поздних осложнений, экспериментального обоснования перспективных направлений совершенствования лечебной технологии на основе высокоточных физико-механических методов, комплексных расчетно-экспериментальных, конструкторских и методологических решений.
2. Разработанные экспериментальные методики (создание искусственного кариеса эмали и моделирование *in vitro* процесса биодеградации стоматологического материала / биоматериала зубов при эквивалентных циклических испытаниях в искусственной среде полости рта) позволяют с высокой достоверностью прогнозировать характер изменений

состава, свойств и биомеханического поведения тканей зуба и стоматологических материалов (инфильтранта и ламинирующего покрытия) в условиях длительного функционирования в физиологических условиях полости рта.

3. Новая методика лечения зубов с очаговой деминерализацией эмали, основанная на комбинировании усовершенствованной технологии инфильтрации с финишным ламинированием эмали защитным покрытием многофункционального пролонгированного действия, обеспечивает, в сравнении со стандартной кариес-инфильтрацией, более высокие непосредственные, ближайшие и отдаленные результаты, эффективно предупреждает развитие ранних и поздних осложнений.

Связь диссертационной работы с научными программами. Работа выполнена в рамках комплексной темы НИР ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (№ государственной регистрации 115030310055), поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований №17-48-590562-р_урал_a «Исследование физических механизмов повреждения зубной эмали и разработка новых методических подходов к профилактике и лечению очаговой деминерализации эмали при использовании несъемных ортодонтических конструкций (брекет-систем)», одобрена решением ЛЭК университета.

Специальность, которой соответствует диссертация. Область и способы исследования относятся к специальности «Стоматология», соответствуют п.1 паспорта специальности 14.01.14 – стоматология (медицинские науки).

Степень достоверности и апробация результатов. Степень достоверности полученных результатов определяется репрезентативным объемом выборок материала экспериментального и клинического блока, использованием высокоуровневых методов исследования, сертифицированных материалов и высокоточного оборудования, построением выверенного научного дизайна, применением адекватного аппарата статистического анализа. Основные положения диссертации обсуждены на: Международном конгрессе «Стоматология Большого Урала» (Екатеринбург, 2014), IV Всероссийском с международным участием рабочем совещании по проблемам фундаментальной стоматологии (Екатеринбург, 2015), Молодежной научной школе по проблемам фундаментальной стоматологии (Екатеринбург, 2015, 2016), XI Всероссийском конгрессе «Стоматология Большого Урала на рубеже веков. К 100-летию ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера», III Стоматологическом конгрессе «Актуальные вопросы стоматологической службы ПФО» (Пермь, 2015), V Междисциплинарном конгрессе «Эффективное здравоохранение - залог здоровья общества» (Пермь, 2016), Средневолжской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Молодая наука – практическому здравоохранению» (Пермь, 2017), Научной сессии ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера (Пермь, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019), Зимней школе по механике сплошных сред (Пермь, 2017, 2018, 2019), Научно-практической конференции «Функциональная патология зубочелюстной системы» (Пермь, 2019).

Ход работы обсуждался на заседаниях кафедры, научно-координационного совета по стоматологии, ученого совета стоматологического факультета, совета по аспирантуре.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 22 печатные работы: 8 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, из которых 4 – в изданиях международной реферативной базы данных (Scopus и др.); получено 7 патентов РФ: два - на изобретения, пять - на полезные модели; 12 удостоверений на рацпредложение.

Внедрение результатов исследования. Клиническая часть выполнена на кафедре терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний (зав.

кафедрой – Заслуженный работник здравоохранения РФ, д.м.н., профессор О.С. Гилева) ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (ректор – д.м.н., профессор И.П. Корюкина). Экспериментальная часть работы выполнена на базах: лабораторий микромеханики структурно-неоднородных сред (зав. – д.ф.-м.н. А.Л. Свистков), гидродинамической устойчивости (зав. – к.ф.-м.н. К.Г. Костарев) Института механики сплошных сред Уральского отделения Российской академии наук – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук (директор – д.т.н., профессор, академик РАН, член президиума РАН и президиума Уро РАН, лауреат Государственной премии Российской Федерации в области науки и техники В.П. Матвеевко); лабораторий фундаментальных исследований в материаловедении (руководитель - д.т.н., профессор Ю.Н. Симонов) и петрофизики кафедры «Геология нефти и газа» (руководитель - д.г.-м.н., профессор В.И. Галкин) Пермского национального исследовательского политехнического университета (ректор – д.ф.-м.н., профессор А.А. Ташкинов); лабораторий сканирующей зондовой микроскопии кафедры радиоэлектроники и защиты информации (руководитель – к.ф.-м.н., доцент И.В. Лунегов) и физико-химических методов исследования кафедры общей физики (руководитель - к.ф.н. С.А. Жданов) Пермского государственного национального исследовательского университета (ректор – д.ф.-м.н., профессор И.Ю. Макарихин). Устройства для проведения экспериментальных работ (ЭЦИ; ЛГИ) разработаны в специализированных лабораториях авиационного предприятия АО «ОДК-СТАР» (управляющий директор – С.В. Остапенко) г. Перми в рамках договора (№104-77/2019 от 22.01.2019).

Материалы исследования внедрены в работу клинического многопрофильного медицинского центра ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера (гл. врач стоматологической клиники – О.В. Поздеева), КОГБУЗ «Кировская клиническая стоматологическая поликлиника» (гл. врач – Заслуженный врач РФ, к.м.н. И.Н. Халявина) и учебный процесс ряда стоматологических кафедр ПГМУ, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (г. Екатеринбург), ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (г. Новосибирск), ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (г. Омск).

Личный вклад диссертанта в исследование. Автором проанализирована медико-техническая литература по изучаемой проблеме, совместно с руководителем определены направления, объем и методология работ; самостоятельно проведено обследование и лечение 90 пациентов с ОДЭ (K02.0), проанализированы ближайшие и отдаленные результаты. Самостоятельно проведены набор и подготовка к *in vitro* испытаниям 126 биопрепаратов зубов; в соавторстве разработаны и интеллектуально защищены способ создания ИКЭ и его аппаратурно-инструментальное обеспечение.

Автором освоены методики и разработана (в соавт.) аппаратура для многоуровневой аттестации структуры и свойств малогабаритных образцов, предложена оптимальная рецептура ЦИС; разработан метод КТ-контроля минеральной плотности в зонах ОДЭ; в соавторстве разработан и запатентован комплекс устройств для проведения ЭЦИ зубов на осевое сжатие, а также методика ЛГИ эмали.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 184 страницах машинописи, состоит из введения, обзора литературы, 3-х глав, отражающих материал, методы и результаты экспериментально-клинических исследований, заключения и

обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы (118 отечественных и 124 зарубежных статей), проиллюстрирована 13 таблицами и 91 рисунком.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал, методы и дизайн исследования

На первом этапе клинических исследований проведен ретроспективный анализ отдаленных результатов и поздних (через 12, 18 и 24 мес.) осложнений СИЛ у 67 пациентов с ОДЭ, определивший направления, цель и методологию экспериментального блока.

В ходе экспериментальных исследований разработана и технологически обеспечена оригинальная *in vitro* модель ИКЭ, основанная на создании эмалевого окна на вестибулярной поверхности коронки интактного зуба, удаленного по ортодонтическим показаниям, и деминерализующего геля оригинального состава. Проведены экспертно-клинические и многоуровневые экспериментальные исследования по определению соответствия структурно-функциональных параметров модели ИКЭ характеристикам ОДЭ *in vivo* (K02.0 по МКБ-10, код 2 по ICDAS), осуществленные методами: СМС (Olympus SZX-16 с камерой высокого разрешения Olympus DP-73), СЭМ (TESCAN MIRA3 XMN с камерой для микрорентгеноспектрального анализа X-MAX 80), КТ (Nikon Metrology XT H 225), АСМ (Интегра Прима – НаноЛаборатория) и кинетического МИ (Micro-combi tester).

На модели ИКЭ: методами СМС и капиллярометрии, модифицированной по рецептуре ЦИС, проведен поиск оптимальной временной экспозиции протравливания эмали для её полноценной обтурации ЖТК; экспериментально воспроизведены технологии СИЛ (К-И), МСИЛ и КИЛ; методом МИ и скретч-тестирования в сравнительном аспекте изучены физико-механические свойства эмали: интактной, деминерализованной, проинфильтрированной ЖТК, а также покрытой БГС после инфльтрации.

Проведены расчетно-теоретические и конструкторские работы по созданию комплекса устройств и методологии ЭЦИ для оценки эксплуатационного «износа» исследуемого биоматериала (демнерализованная эмаль, проинфильтрированная методами СИЛ, МСИЛ или КИЛ). На базе созданного отечественного симуляционного оборудования методом ЛГИ, синхронизированным с АСМ, изучено Н-ДС проинфильтрированной и пограничной интактной эмали в условиях, имитирующих физиологическую среду ПР.

На втором клиническом этапе, по результатам проведенных экспериментальных исследований, проведено проспективное рандомизированное сравнительное контролируемое клиническое исследование по оценке непосредственных (через 7 дней), ближайших (через 3, 6 мес.) и отдаленных (через 12, 18 и 24 мес.) результатов лечения пациентов с ОДЭ: по стандартной (СИЛ), модифицированной по времени кондиционирования эмали (МСИЛ) или по методике комбинированного инфльтрационного лечения, защищенной патентом РФ.

Целевую группу наблюдения формировали поэтапно (2014 - 2018 гг.), по результатам профилактических стоматологических осмотров 743 студентов учебных заведений г. Перми, у 214 (28,8%) из которых был выявлен КЭ (K02.0; код 1-2 ICDAS). Методом стратифицированной рандомизации, на условиях добровольного информированного согласия сформирована группа динамического наблюдения из 90 пациентов (41 муж. и 49 жен. 18 - 34 лет), методом случайной выборки составивших: основную (ОГ) - лечение ОДЭ проведено по методу КИЛ (31); группу сравнения (ГС), представленную 2-мя подгруппами:

ГС (I) – лечение ОДЭ по методу СИЛ с 2-х мин. кондиционированием эмали (30);

ГС (II) – лечение ОДЭ по методу МСИЛ с 4-х мин. кондиционированием эмали (29).

Пациенты ОГ и ГС были сопоставимы по возрастно-половым и клиническим показателям.

Клинико-функциональное обследование включало характеристику основных показателей стоматологического статуса по индексам КПУ, РМА, ОНI-S, а также прицельный визуально-люминесцентный анализ состояния эмали зубов с ОДЭ (собственно очагов поражения) по цвето-текстурным и топографическим параметрам, степени деминерализации по Л.А. Аксамит.

У лиц с ИОДЭ рассчитывали индекс Gorelick et. al. (1982), для оценки площади и топографии ОДЭ на зубах после снятия брекетов использовали усовершенствованную нами цветоцифровую шкалу «декальцификации» эмали – EDI Score mod. (2018). Для дифференциации степени тяжести цвето-текстурных нарушений эмали в области пятна использовали классификацию ПОДЭ по Tufekci et al. (2011) с расчетом индекса WSL (I-III).

СИЛ проводили в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя, МСИЛ осуществляли с модификацией времени (4 мин.) травления эмали, оригинальную методику КИЛ – по 3-х этапному алгоритму (подготовительный этап с проведением первичной фотосъемки и профессиональной гигиены полости рта; базовый – инфильтрация эмали ЖТК с 4-х мин. кондиционированием; финишный – покрытие проинфильтрированной и интактной перифокальной эмали слоем БГС). Мониторировали непосредственные, ближайшие и отдаленные результаты лечения, используя интегральные критерии качества.

Достоверность результатов оценивали параметрически (с расчетом t-критерия Стьюдента для независимых выборок и t-критерия Стьюдента для парных выборок при нормальности распределения данных) и непараметрически (с расчетом U критерия Манна-Уитни для независимых выборок и критерия Вилкоксона для парных выборок при ненормальности распределения данных); рассчитывали среднеарифметическое значение (M) и стандартную ошибку (m).

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам ретроспективного клинико-статистического анализа подтверждены данные о высокой (28,8%) частоте выявления ОДЭ у лиц молодого возраста, преимущественно (68,0%) в варианте ПОДЭ (код 2 по ICDAS – 81,5%; WSL-II – 77,3%). В период от 12 до 24 месяцев по завершению лечения ОДЭ, на фоне сохранения хороших и отличных результатов СИЛ ($73,8 \pm 2,1\%$) пациентов, нарастает (до 23,9%) число случаев неуспеха с развитием поздних осложнений (вторичного кариеса и рецидива кариеса с переходом в кариес дентина) (рисунок 1).

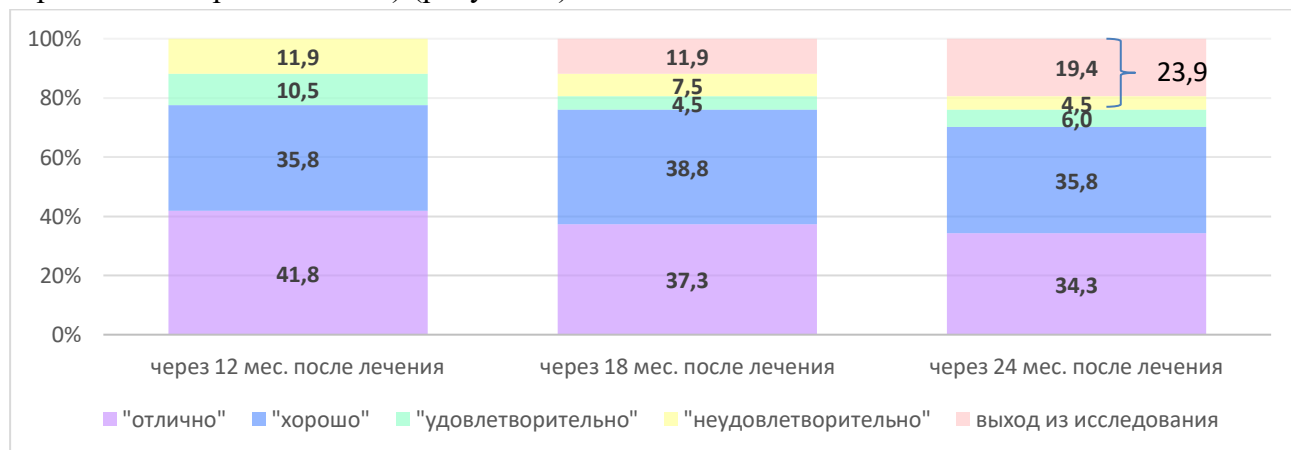


Рисунок 1 – Динамика отдаленных результатов СИЛ зубов у пациентов с ОДЭ

В экспериментальном блоке, данными клинической экспертизы, СМС-, КТ-, АСМ-, СЭМ- и микрорентгеноспектрального анализа, микроструктура, топология поверхности и минеральная насыщенность эмали в моделируемом очаге ИКЭ соответствовали типичным характеристикам ОДЭ *in vivo*: код K02.0 МКБ-10; код 2 ICDAS; зоны деструкции эмали, с неоднородным, сильно шероховатым рельефом поверхности, типичной треугольной формы, с толщиной поверхностного слоя $43,1 \pm 31,2$ мкм и глубиной $423,8 \pm 107,4$ мкм; рентгенопрозрачные темные участки с неравномерной оптической плотностью и разноуровневым (зональным) снижением минеральной плотности от $1,47 \pm 0,17$ – в темной, до $2,03 \pm 0,15$ г/см³ – в прозрачной зоне (на 53,1% и 73,4% от плотности интактной эмали) (рисунок 2, 3).

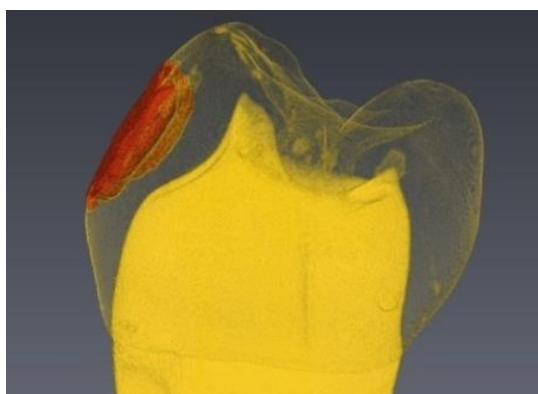


Рисунок 2 - 3D-изображение 1.4 зуба с очагом ИКЭ в центре коронки (КТ)

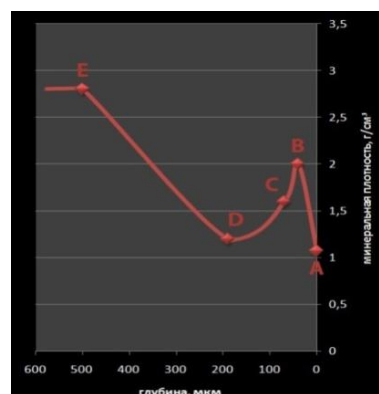


Рисунок 3 - Показатели минеральной плотности эмали (г/см³) на различной глубине (мкм) очага ИКЭ (КТ): АВ – поверхностная зона; ВС – «тело» очага ИКЭ; CD – темная зона; DE – прозрачная зона

Многоуровневый (КТ, СЭМ, капиллярометрия) анализ структуры и свойств деминерализованной эмали после экспериментального воспроизведения СИЛ вскрывает недостатки 2-х мин. режима кондиционирования классической технологии: неполное (до $70,4 \pm 9,8\%$) заполнение объема очага ЖТК; недостаточно высокая пористость структуры кондиционированной эмали, необходимая для придания свойств полупроницаемой мембраны и, соответственно, полноценной диффузии ЖТК (рисунок 4, 5). Данные КТ-анализа объективизируют факт, что модификация режима протравливания эмали до 4-х мин. обеспечивает формирование высокопористой поверхности очага ИКЭ, полноценный объем и глубину его заполнения ЖТК, что реализовано в методах МСИЛ и КИЛ.

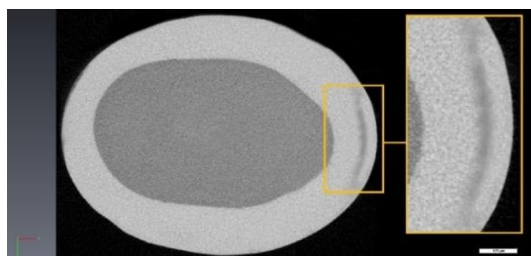


Рисунок 4 - Аксиальная томограмма 2.4d с непроинфильтрированной зоной эмали

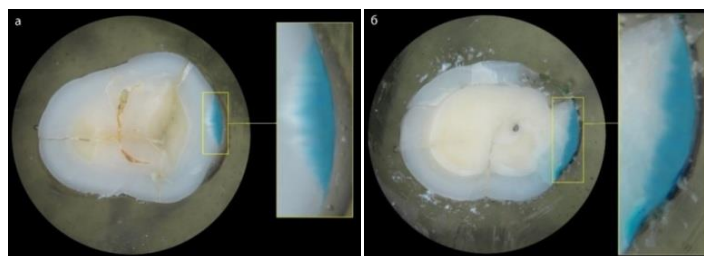


Рисунок 5 – Поперечные шлифы эмали, с зонами проинфильтрированными ЦИС: а – после СИЛ; б – МСИЛ

По результатам МИ эмали получены новые данные об изменении микромеханических свойств эмали на ранних стадиях кариеса. Факт развития ОДЭ *in vitro*, а также

необходимость защиты перифокальных зон эмали при ИЛ отражают следующие данные: 5-ти кратное снижение показателя микротвердости (до $0,956 \pm 0,015$ ГПа), более выраженное в перифокальных зонах эмали; 8-ми кратное снижение модуля упругости (до $10,345 \pm 1,35$ ГПа) как в перифокальных, так и отдаленных от ОДЭ зонах эмали; 11-12-ти кратное нарастание показателя ползучести эмали ($23,675 \pm 1,7\%$) в перифокальных и отдаленных от ОДЭ ее зонах; 2-х кратное снижение показателя релаксации (до $-0,17 \pm 0,18\%$) и упругой составляющей работы индентирования эмали (до $26,836 \pm 0,90\%$) во всех ее исследуемых зонах.

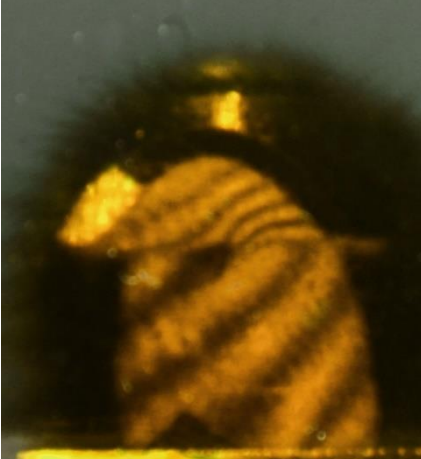
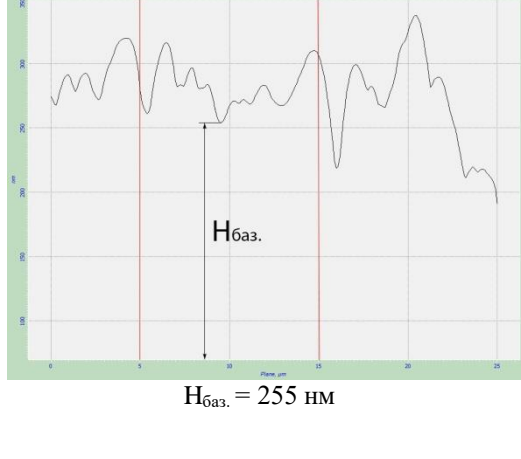
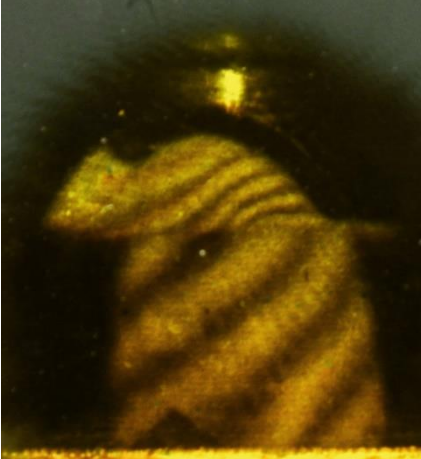
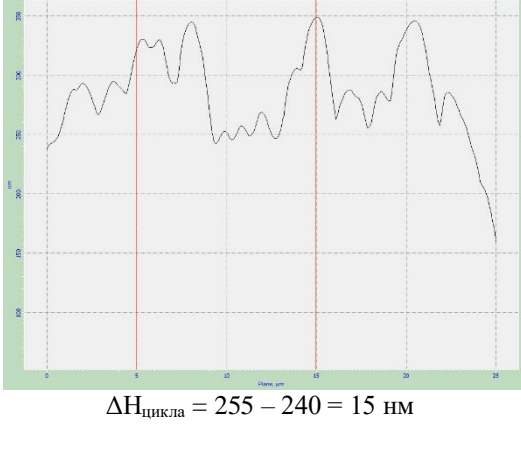

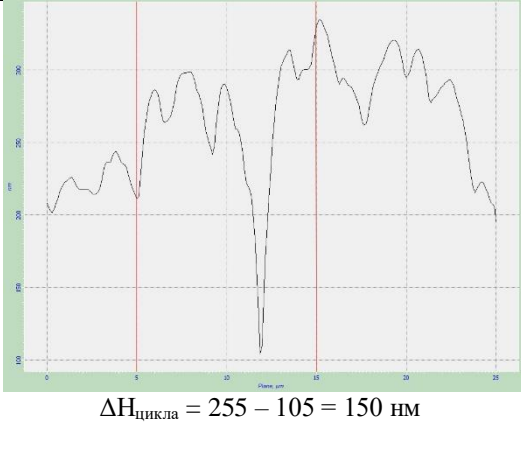
Показатели микротвердости подповерхностного слоя эмали при *in vitro* воспроизведении методики СИЛ и МСИЛ достоверно не отличались, однако на глубине 85% от вестибулярной поверхности в сторону эмалево-дентинной границы микротвердость эмали после проведения МСИЛ была достоверно более высокой ($HIT=1,930 \pm 0,40$ ГПа), чем после проведения СИЛ ($HIT=1,210 \pm 0,36$ ГПа), что подтверждает выявленные факты неполной obturации порозной системы эмали на этой глубине и ниже, указывает на отсутствие в межпризмных пространствах упрочняющей матрицы из инфильтранта и, в конечном счете, объективизирует преимущества МСИЛ с учетом динамики микротвердости, создаваемой в эмали структурно-неоднородной среды.

Установлено также, что критическая нагрузка образования микротрещин в эмали, проинфильтрированной по методу МСИЛ, достоверно не отличалась от таковой у интактной ($8,23 \pm 0,61$ N против $9,82 \pm 0,81$ N); критическая нагрузка образования шевронных трещин эмали после МСИЛ ниже, чем у интактной эмали ($10,1 \pm 0,30$ N против $18,21 \pm 0,68$ N); критическая нагрузка образования сколов эмали после МСИЛ ниже, чем у интактной эмали ($22,43 \pm 0,44$ N против $15,73 \pm 0,73$ N); у БГС-покрытия (КИЛ) критическая нагрузка начала образования микротрещин значительно ниже показателей интактной эмали ($0,82 \pm 0,17$ N), показатели критической нагрузки образования шевронных трещин отсутствуют, а критические нагрузки образования сколов минимальны ($2,21 \pm 0,12$ N).

Таким образом, экспериментальные данные, указывающие на существенные различия физико-механических свойств интактной и проинфильтрированной по методу СИЛ эмали, указывают на неизбежность возрастания напряжений в зоне раздела материалов в процессе функционирования зубочелюстной системы *in vivo*, что обозначило необходимость проведения ЭЦИ зубов для определения «эксплуатационной живучести» ЖТК в структуре деминерализованной эмали в отдаленные сроки после лечения (СИЛ, МСИЛ, КИЛ).

Результаты ЭЦИ пораженных кариесом зубов после СИЛ, проанализированные синхронно по качественным показателям ЛГИ и количественным АСМ-данным, указывают на прогрессивное нарастание напряжений в проинфильтрированной эмали, начиная с 10 мин. цикловых нагрузок (6 мес. функционирования) - нарастание кривизны, интерференционных полос, занижение / утонение поверхности эмали с $\Delta H=15$ нм при $0,6 \times 10^6$ циклах до $\Delta H=150$ нм при $1,8 \times 10^6$ циклах), т.е. через 1,5 года на границе здоровой и проинфильтрированной эмали образуется микротрещина с ответвлениями в виде утонения, что в условиях *in vivo* привело бы к развитию вторичного кариеса (таблица 1). Формирование микротрещины обнаружено в 11,2% на сроке 9 мес., в 55% - через 12 мес., в 33,3% - через 18 мес. после СИЛ.

Таблица 1 - Изменение напряженно-деформированного состояния и микроархитектоники поверхности деминерализованной эмали после стандартного инфильтрационного лечения до и в процессе ЭЦИ на осевое сжатие

Время испытания (мин.) (эквивалентное кол-во циклов)	Интерферограммы (ЛГИ)	График среднего профиля (АСМ)
До испытания (базовая)		 $H_{\text{баз.}} = 255 \text{ нм}$
10 мин. ЭЦИ ($0,6 \times 10^6$) эквивалент 6 мес. функционирования in vivo		 $\Delta H_{\text{цикла}} = 255 - 240 = 15 \text{ нм}$
30 мин. ЭЦИ ($1,8 \times 10^6$) эквивалент 18 мес. функционирования in vivo		 $\Delta H_{\text{цикла}} = 255 - 105 = 150 \text{ нм}$

При воспроизведении метода МСИЛ, на фоне полного заполнения пористой эмали ЖТК, на неё действовали только растягивающие напряжения. По данным ЛГИ, изменений в интерференционной картине Н-ДС поверхности эмали не наблюдалось до этапа $5,7 \times 10^6$ (эквивалент 4-х лет и 9 мес. функционирования), а, по данным АСМ, прирост утонения эмали при цикловых нагрузках происходил плавно. Только к этому этапу отмечен

скачкообразный рост утонения до $112,0 \pm 5,0$ нм, не сопровождающийся, однако, разрушением с образованием трещин. Через $6,0 \times 10^6$ циклов - $\Delta H = 132,0 \pm 4,0$ нм, разрушения с образованием трещины отсутствовали. Таким образом, эмаль, проинфильтрированная ЖТК по методу МСИЛ, демонстрировала более продолжительную «эксплуатационную живучесть», чем после проведения стандартной К-И.

Закономерности изменения Н-ДС и микроархитектоники поверхности эмали при проведении КИЛ, в целом, аналогичны описанным при циклах ЭЦИ зубов после МСИЛ. Оценка «живучести» защитного БГС-покрытия эмали (КИЛ) в процессе ЭЦИ указывала на его растрескивание через 10 мин. первого цикла (эквивалент 6 мес. эксплуатации), что свидетельствовало о необходимости повторного, через 6 мес., нанесения БГС на проинфильтрированную эмаль, что учитывали в разработанном нами способе КИЛ. По данным проведенного динамического эксперимента, через $6,0 \times 10^6$ циклов в образцах эмали, леченной методом КИЛ, образования дефектов на границе проинфильтрированной и перифокальной эмали не наблюдали, что указывало на очевидные преимущества и показания клинического применения КИЛ в расчете на высокие эксплуатационные свойства ЖТК, оптимально obtурирующего всю порозную систему деминерализованной эмали.

Эффективность использования МСИЛ, КИЛ при ОДЭ после 200 мин. ($12,0 \times 10^6$ циклов) ЭЦИ очевидна по минимальному (5,6%) числу тестируемых образцов с образовавшимися трещинами, что подтверждало стабильность сохранения высоких результатов разработанного метода комбинированного инфильтрационного лечения.

Разработка, экспериментальное обоснование преимуществ, клиническая апробация и внедрение нового, защищенного патентом РФ метода лечения ОДЭ предопределили целесообразность проведения 2-го этапа клинических исследований.

Результаты первичного клинико-инструментального обследования свидетельствовали, что у 90 пациентов выявлены 142 зуба с признаками ОДЭ (в ГС-I – 45; ГС-II – 39; ОГ – 58) и 271 очаг деминерализации эмали: в ГС-I – 88; ГС-II – 79; ОГ – 104, что послужило показанием к проведению ИЛ. ИОДЭ выявлена на 85 зубах (59,9% случаев) (169 очагов; 62,4%), при этом статистически значимых межгрупповых различий по частоте встречаемости не обнаружено. ПОДЭ диагностировали реже ($p < 0,01$), в 40,1% случаев. Начальная её стадия ПОДЭ - WSL-I диагностирована в 2 раза реже (28,1% зубов и 29,4% очагов), чем развившаяся WSL-II (71,9% зубов и 70,6% очагов, $p < 0,01$). Соотносительно кодам ICIDAS чаще ($p < 0,001$) у пациентов выявляли код 2 (72,5% зубов; 77,5% очагов), реже код 1 (27,5% зубов, 22,5% очагов). Статистически значимые ($p < 0,05$) различия установлены между пациентами ГС-I и ГС-II по частоте выявления кода 1, визуально определяемого по появлению белых пятен на поверхности эмали. Аналогичная закономерность прослежена по частоте зубов с кодом 2 в сравниваемых подгруппах (26,0% и 17,6% зубов, соответственно). Зубов с ОДЭ, соответствующих коду 1 по индексу Gorelick, не выявлено; достоверно ($p < 0,001$) чаще выявляли зубы с кодом 3 (77,6%), причем этот код достоверно чаще ($p > 0,05$) выявляли на зубах пациентов всех 3-х групп (27,0%, 23,5%, 27,1%). По шкале EDI Score mod. ни один зуб с ПОДЭ не кодировали белым и красным цветами; желтым (пятно, занимающее по площади до 15-49% вестибулярной поверхности) кодировали 54,4% зубов; синим (пятно/а, занимающие больше 50% площади поверхности) – 45,6% зубов.

По результатам сравнительного проспективного рандомизированного клинического исследования, получены убедительные данные о преимуществах использования для лечения ОДЭ комбинированного ИЛ, сочетающего в себе последовательное проведение

модифицированной инфильтрационной методики с финишным ламинированием поверхности проинфильтрированной и интактной эмали БГС многофункционального (защитного, реминерализующего, гипосенситивного) пролонгированного действия. По данным 2-х летнего периода клинических наблюдений, качество и стабильность результатов КИЛ проявляется достоверно более высоким числом «отличных» непосредственных (71,0% и 87,1%), ближайших (80,6% и 87,1%) и отдаленных (64,5% - 12 мес., 71,0% - 18/24 мес.) эстетико-функциональных результатов при минимальном ($p < 0,001$) числе осложнений в виде вторичного / рецидивного кариеса, в единичных случаях развивающихся после 18 мес. «эксплуатации» материалов (эмаль, ЖТК, БГС) в полости рта (рисунок 6).

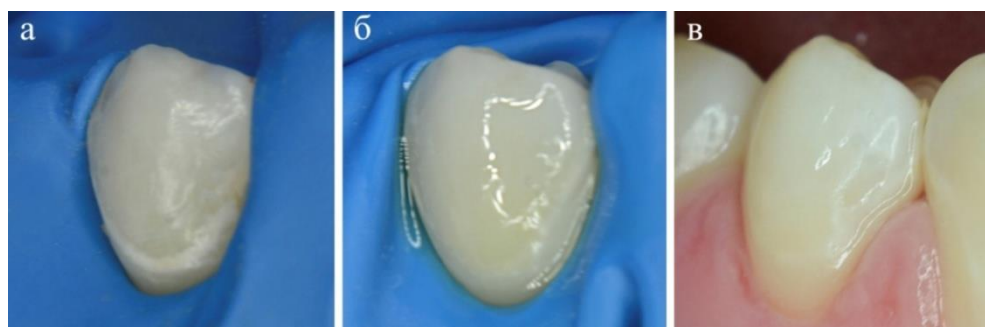


Рисунок 6 - Пациентка П-ва, 18 лет, кариес эмали 4.4d (ПОДЭ): а – до лечения; б, в – «отличный» результат после модифицированного этапа инфильтрации и финишного ламинирования эмали (КИЛ)

Соблюдение регламента повторного (через 6 мес.) нанесения на проинфильтрированную эмаль финишного БГС-покрытия по методике КИЛ обеспечивало его длительную сохранность на поверхности зуба. Начиная с 18 мес. наблюдения в единичных случаях фиксируются начальные признаки нарушения целостности защитного покрытия, а при прогрессировании, с развитием кариеса дентина – почти полная его фрагментация. Случаев аллергического, раздражающего и иного побочного действия стоматологических материалов (инфильтранта, БГС и иных компонентов технологии КИЛ) в ходе 2-х летнего периода наблюдения не выявлено, что говорит о необходимом уровне безопасности новой лечебной методики. Стабильно высокая результативность комбинированного метода лечения ОДЭ на протяжении 2-х лет отмечена в 90,4% клинических случаев (93,0% зубов) (рисунок 7).

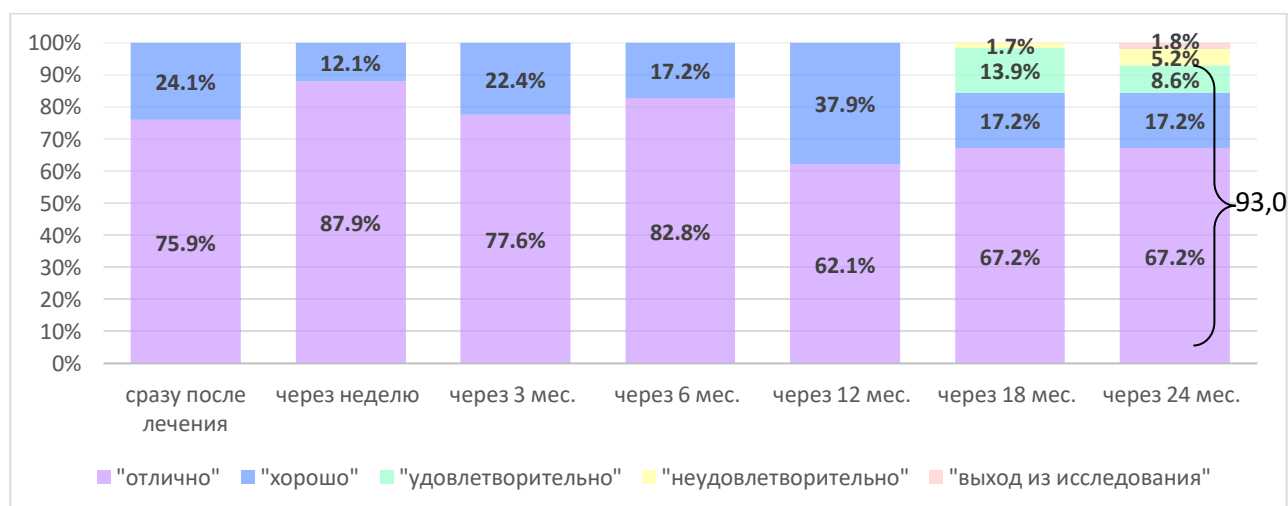


Рисунок 7 - Критериальная оценка результатов лечения зубов с ОДЭ по методу КИЛ (%)

Результаты динамических наблюдений указывают и на достоинства МСИЛ, прежде всего, соотносительно с СИЛ-методом. В сравнении с результатами комбинированного лечения, методика МСИЛ достоверно ($p < 0,001$) «уступала» по большей частоте «удовлетворительных» оценок сразу после лечения, через неделю и через 6-12 мес. по его завершению, по меньшему числу «отличных» эстетико-функциональных результатов по прошествии 6 мес., по срокам выявления (через 12 мес.) и клинической структуре ранних осложнений в виде окрашивания (пигментирования) участков проинфильтрированной эмали, дисколорита зубов с развитием цветового диссонанса, появления гиперэстезии зубов, признаков гингивита, частоте (13,8%) развития рецидивного кариеса (K02.1, код 3 по ICDAS). Стабильный клинический эффект методики МСИЛ отмечен у 79,3% пациентов.

Динамика сравнительных проспективных оценок качества и стабильности результатов лечения ОДЭ методом стандартной К-И уступает по основным показателям как комбинированной, так и модифицированной методике, причем как по числу «отличных» результатов практически на всех этапах наблюдения, так и по частоте, скорости клинического проявления осложнений и их выраженности (прогрессирование ОДЭ с развитием рецидива кариеса или вторичного кариеса), требующих смены лечебной тактики, формирования особого отношения пациента к поддержанию гигиены полости рта, дополнительных финансовых затрат. В целом, стабильно «отличные» и «хорошие» результаты на протяжении 2-х лет сохраняются только у 70,0% пациентов (73,2% зубов), завершивших инфильтрационное лечение ОДЭ по классической методике.

Сравнительный анализ данных проведенного про- и ретроспективного клинического исследования по оценке непосредственных, ближайших и отдаленных результатов классической К-И выявил сходные тенденции.

ВЫВОДЫ

1. По данным ретроспективного анализа отдаленных результатов лечения ОДЭ по классической методике К-И, в период 12-24 мес. у большинства пациентов молодого возраста, на фоне сохранения стабильно-высоких «отличных» и «хороших» показателей прогрессивно (до 23,9% ко второму году наблюдения) нарастает число случаев «неуспеха» лечения, клинически проявляющихся развитием осложнений, преимущественно в виде вторичного / рецидива кариеса, что требует углубленного экспериментального анализа причин возникновения и направлений профилактики в условиях *in vitro*, имитирующих функциональное нагружение зубов с ОДЭ в искусственной среде полости рта.
2. Многоуровневый анализ структурно-функциональных параметров разработанной модели ИКЭ устанавливает её соответствие характеристикам ОДЭ *in vivo* по данным клинического, СМС-, КТ-, АСМ-, СЭМ, микрорентгеноспектрального анализа и микроиндентирования, обосновывая возможность воспроизведения, тестирования и сравнительной *in vitro* оценки различных методик инфильтрационного лечения КЭ.
3. Экспериментально обоснована целесообразность двукратного увеличения стандартного временного режима протравливания деминерализованной эмали для обеспечения полноценной диффузии ЖТК и obturation им микропорозной системы эмали, что подтверждено результатами СМС, КТ, АСМ, СЭМ и капиллярного метода с использованием цветоиндикаторной смеси инфильтранта оригинального состава; полученные экспериментальные данные обеспечивают целесообразность применения инфильтрационных методик лечения кариеса эмали с модифицированным режимом

кондиционирования (модифицированной и комбинированной методики). Преимущества модифицированной / комбинированной методики инфильтрационного лечения объективизированы результатами сравнительной оценки упруго-прочностных свойств эмали – интактной и деминерализованной, проинфильтрированной различными режимами кондиционирования; использование 4-х мин. режима приводит к более значимому ($1,930 \pm 0,40$ ГПа) повышению микротвердости деминерализованной эмали. Фиксируемые *in vitro* различия физико-механических характеристик исследуемых материалов создают предпосылки для возникновения напряжений на границах их раздела в отдаленные сроки инфильтрационного лечения кариеса эмали *in vivo*.

4. Результаты ЭЦИ, проведенных по оригинальной методике с использованием разработанного комплекса технических устройств, объективизируют преимущества комбинированного инфильтрационного лечения по динамике напряженно-деформированного состояния по данным лазерной голографической интерферометрии и изменений микроархитектоники поверхности эмали АСМ-методом, указывают на высокие эксплуатационные свойства нового структурно-неоднородного биоматериала – проинфильтрированной по модифицированной методике деминерализованной эмали. По данным ЭЦИ, в отдаленные сроки (через 12 мес.) после стандартной инфильтрации прогнозируется развитие дефектов на границе неповрежденной и проинфильтрированной эмали (вторичного кариеса), объективизируемое фактом обнаружения подобных трещин у 55% тестируемых образцов на 20-ой мин. испытаний ($1,2 \times 10^6$ циклов), эквивалентных году функционирования *in vivo*.

5. Применение для лечения кариеса эмали нового способа комбинированного инфильтрационного лечения, обоснованного технологически результатами физико-механических исследований и эквивалентных циклических испытаний *in vitro*, обеспечило достижение более высоких и стабильных в сравнении с традиционной кариес-инфильтрацией клинических результатов - 100% в ближайшие (3-6 мес.) до 90,4% в отдаленные (18-24 мес.) сроки наблюдения при отсутствии ранних и минимума (9,6% на 24 мес.) поздних осложнений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения качества и стабильности результатов лечения пациентов с ОДЭ, рекомендуется применение оригинального способа 2-х этапного КИЛ, включающего этап инфильтрации кариозного пятна жидкотекучим композитом Ison после 4-х мин. кондиционирования эмали и финишный этап ламинирования проинфильтрированной перифокальной эмали защитным биоактивным гибридным стеклоиономером (патент на изобретение №2571334 от 23.11.15).

2. Для определения площади поражения эмали у пациентов с ПОДЭ рекомендуется использовать цветоцифровую шкалу «декальцификации» эмали EDI Score mod. (рацпредложение №2774 от 13.11.2018).

3. В экспериментальной стоматологии для изучения микроструктуры, топологии поверхности, физико-механических, трибологических свойств эмали в процессе апробации новых технологий / методов лечения ОДЭ рекомендуется использовать оригинальный способ экспериментального моделирования ИКЭ, основанный на создании «эмалевого окна» на вестибулярной поверхности коронки и использовании деминерализующего геля

(патенты на полезную модель №172561 от 17.07.2017 и №171409 от 30.05.2017; рацпредложение №2757 от 17.05.2018).

4. Для адаптации высокоточной аппаратуры для АСМ-анализа микроархитектоники поверхности эмали зубов рекомендуется использовать оригинальную силиконовую «подложку» для плотной, строго параллельной фиксации и иммобилизации биопрепарата (рацпредложение № 2662 от 25.11.2014).

5. Для *in vitro* оценки проникающей способности инфильтранта с оценкой глубины и полноты его проникновения в деминерализованную эмаль на шлифах биопрепаратов зубов рекомендуется использовать оригинальную рецептуру цветоиндикаторной смеси (рацпредложение №2801 от 01.07.19).

6. Для исследования функционирования зубочелюстной системы, определения усредненного усилия сжатия на зуб и временных параметров сжатия челюстей при приеме пищи рекомендуется оригинальная методика определения усилия на осевое сжатие на зуб во время жевания (рацпредложение № 2789 от 15.04.19) с применением оригинального корпуса тензодатчика (рацпредложение №2788 от 15.04.19).

7. Для экспериментальной оценки стабильности отдаленных результатов лечения ОДЭ с расчетом коэффициентов экспрессии по усилию и времени сжатия образцов зубов рекомендуется оригинальная методика ЭЦИ на осевое сжатие, а также комплекс специально разработанных устройств для исследования и апробации различных методик лечения зубов (патент на изобретение №2704208 от 24.10.2019, патенты на полезную модель №191894 от 26.08.19, №190383 от 28.06.2019, №191943 от 28.08.19).

8. Для оценки поверхностного Н-ДС эмали при осевом сжатии зуба до и после ЭЦИ рекомендуется проведение оригинальной методики ЛГИ (рацпредложение № 2785 от 15.04.19), использование специальной установки (рацпредложение №2784 от 15.04.19) и приспособлений для безопасной химической обработки голографических фотопластинок (рацпредложение №2799 от 01.07.19), восстановления и фотосъемки голограмм оригинальной конструкции (рацпредложение №2786 от 15.04.19).

9. Для наноуровневого АСМ-анализа изменений поверхности эмали в зоне перехода интактной эмали в зону инфильтрации в процессе ЭЦИ рекомендуется использовать оригинальное приспособление (рацпредложение №2800 от 01.07.19) для точной установки образца на микрометрический столик.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Левицкая А.Д. Экспериментально-клиническая оценка эффективности применения различных методов лечения очаговой деминерализации эмали / О.С. Гилева, А.Д. Левицкая, Е.С. Сюткина, С.В. Коротин, Н.В. Гибадуллина, А.Л. Свистков // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. – С.99. (из перечня ВАК)
2. Левицкая А.Д. Многоуровневый анализ микроструктуры эмали в обосновании микроинвазивных технологий лечения очаговой деминерализации эмали у пациентов ортодонтического профиля / О.С. Гилева, А.Д. Левицкая, Е.С. Сюткина, И.Н. Халявина // Эндодонтия Today. – 2019. – Т.17. – №3. – С.17-20. (из перечня ВАК)
3. Левицкая А.Д. Экспериментальная оценка проникающей способности жидкотекучего композита в деминерализованную эмаль / А.Д. Левицкая, О.С. Гилева, Р.И. Изюмов, Е.С. Сюткина // Dental Forum. – 2019. – №4. – С.56-57. (из перечня ВАК)

4. Левицкая А.Д. Эффективность комбинированного метода при лечении кариеса эмали путем инфильтрации у лиц молодого возраста / А.Д. Левицкая, О.С. Гилева, Л.В. Степанова, С.В. Коротин // *Dental Forum*. – 2019. – №4. – С.57-58. (из перечня ВАК)
5. Левицкая А.Д. Биомеханическое моделирование процедуры кариес-инфильтрации фотополимера в зубную эмаль / Р.И. Изюмов, А.Л. Свистков, О.С. Гилева, М.А. Шакуля, А.Д. Левицкая // *Российский журнал биомеханики*. – 2017. – Т. 21. – № 4. – С. 351-364. (из перечня ВАК, Scopus)
6. Левицкая А.Д. Оценка микроструктуры и минеральной плотности очага искусственного кариеса эмали по данным рентгеновской компьютерной микротомографии / А.Д. Левицкая, Е.С. Сюткина, О.С. Гилева, С.В. Галкин, А.А. Ефимов, Я.В. Савицкий // *Российский журнал биомеханики*. – 2018. – Т. 22. – № 4. – С.485-502. (из перечня ВАК, Scopus)
7. Левицкая А.Д. Лазерная голографическая интерферометрия для контроля напряженно-деформированного состояния деминерализованной эмали в процессе лечения / А.Д. Левицкая, О.С. Гилева // *Стоматология*. – 2019. – С.35-36. (из перечня ВАК, Scopus)
8. Levitskaya A. The combined approach to evaluation of mechanical behavior of tooth enamel in artificially induced caries lesions / S. Galkin, A. Levitskaya, O. Gileva, T. Libik, L. Lomiashvili // *BIO Web of Conferences*. – 2020. – V.22. – P. 2-9. (из перечня ВАК, Web of Science)
9. Левицкая А.Д. Методологические особенности *in vitro* исследования структурно-функциональных характеристик эмали зубов на макро-, мезо- и микроскопическом уровнях / О.С. Гилева, М.А. Шакуля, А.Д. Левицкая, Я.В. Сарвилина // *Стоматология Большого Урала. III Всероссийское рабочее совещание по проблемам фундаментальной стоматологии*. – 2015. – С.113-115.
10. Левицкая А.Д. Клиническая оценка эффективности применения CLINPRO™ ХТ VARNISH для лечения очаговой деминерализации эмали зубов / О.С. Гилева, М.А. Шакуля, А.Д. Левицкая, Я.В. Сарвилина, Т.Н. Овчинникова, А.С. Юндт // *Стоматология Большого Урала. III Всероссийское рабочее совещание по проблемам фундаментальной стоматологии*. – 2015. – С. 24-27.
11. Левицкая А.Д. Оценка эффективности лечения очаговой деминерализации эмали с применением материалов Clinpro / О.С. Гилева, М.А. Шакуля, А.Д. Левицкая, Т.В. Либик // *Espertise Magazine*. – 2015. – №3 (18). – С.18-20.
12. Левицкая А.Д. Экспериментально-клиническая оценка механических и топологических свойств поверхности эмали, проинфильтрированной жидкотекучим светокомпозитом и покрытой гибридным стеклоиономерным материалом / О.С. Гилева, М.А. Шакуля, А.Д. Левицкая, А.Ю. Беляев, Р.И. Изюмов, С.В. Галкин, А.А. Ефимов // *XIX Зимняя школа по механике сплошных сред*. – 2015. – С.81-82.
13. Левицкая А.Д. Постортодонтическая деминерализация эмали: клинические особенности и эффективность лечения / О.С. Гилева, М.А. Муравьева, Е.С. Сюткина, А.Д. Левицкая // *Маэстро стоматологии № 4 (60)*. – 2015. – С.38-44.
14. Левицкая А.Д. Возможности применения сканирующего электронного микроскопа TESCAN модели MIRA3 ХМН для изучения микроструктуры интактной и деминерализованной эмали зуба на мезоскопическом уровне / А.Д. Левицкая // *Стоматология Большого Урала. IV Всероссийское рабочее совещание по проблемам фундаментальной стоматологии*. – 2016. – С.172-175.

15. Левицкая А.Д. Математическое моделирование процесса кариес-инфильтрации зубной эмали светополимером / Р.И. Изюмов, А.Л. Свистков, О.С. Гилева, М.А. Шакуля, А.Д. Левицкая // Научные биомедицинские технологии: от фундаментальных исследований до внедрения. Тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – 2016. – С.46.
16. Левицкая А.Д. Математическая модель процедуры кариес-инфильтрации зубной эмали светополимером / Р.И. Изюмов, А.Л. Свистков, О.С. Гилева, М.А. Шакуля, А.Д. Левицкая // Механика композиционных материалов и конструкций, сложных и гетерогенных сред. Сборник трудов 6-й Всероссийской научной конференции с международным участием им. И.Ф. Образцова и Ю.Г. Яновского: в 2-х томах. – 2016. – С.150-159.
17. Левицкая А.Д. Сравнительное изучение микромеханических и топологических свойств поверхности эмали, проинфильтрированной жидкотекучим светоккомпозитом и покрытой гибридным стеклоиономерным материалом / О.С. Гилева, М.А. Муравьева, А.Д. Левицкая, Р.И. Изюмов, А.Л. Зуев // XX Зимняя школа по механике сплошных сред. Тезисы докладов. – 2017. – С.96-97.
18. Левицкая А.Д. Моделирование искусственного кариеса эмали / О.С. Гилева, М.А. Муравьева, А.Д. Левицкая, Р.И. Изюмов, А.Л. Свистков // XX Зимняя школа по механике сплошных сред. Тезисы докладов. – 2017. – С.98.
19. Левицкая А.Д. Комплексная оценка состояния эмали зубов у лиц молодого возраста / М.А. Муравьева, О.С. Гилева, Е.С. Сюткина, А.Д. Левицкая // Актуальные проблемы стоматологии. Профессорские чтения им. Г.Д. Овруцкого: сб. науч. ст. Всерос. науч.-практ. конф.. – 2017. – С.230-236.
20. Левицкая А.Д. Экспериментальное исследование поверхности эмали зуба при различных лечебно-профилактических воздействиях / О.С. Гилева, М.А. Муравьева, А.Л. Свистков, Р.И. Изюмов, А.Д. Левицкая // Вестник Пермского научного центра УрО РАН. – 2017. – №3. – С.15-21.
21. Левицкая А.Д. Экспериментальное моделирование искусственной очаговой деминерализации эмали / А.Д. Левицкая // Актуальные вопросы медицины: материалы всероссийской научной конференции с международным участием. – 2018. – С.92-94.
22. Левицкая А.Д. Комплексная оценка микроструктуры и минеральной плотности очага искусственного кариеса эмали / О.С. Гилева, А.Д. Левицкая, Е.С. Сюткина, А.Л. Зуев // XXI Зимняя школа по механике сплошных сред. – 2019. – С.87.

Патенты:

1. Способ лечения очаговой деминерализации эмали зуба / О.С. Гилева, М.А. Шакуля, А.Д. Левицкая, Е.С. Сюткина, Е.В. Серебренникова; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. - №2571334, заявл. 21.11.2014; опубл. 20.12.2015 Бюл.№35.
2. Устройство для моделирования экспериментального кариеса в стадии пятна методом эмалевого окна / О.С. Гилева, А.Д. Левицкая; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. - №172561; заявл. 16.12.2016; опубл. 17.07.2017 Бюл.№20.
3. Сепаратор для хранения биопрепаратов зубов с целью моделирования искусственного кариеса / О.С. Гилева, А.Д. Левицкая; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Пермский

государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. - №171409; заявл. 16.12.2016; опубл. 30.05.2017 Бюл.№16.

4. Устройство для центрирования зуба *in vitro* для проведения циклических испытаний зуба на осевое сжатие / А.Д. Левицкая, О.С. Гилева; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. - №191894; заявл. 20.12.2018; опубл. 26.08.2019 Бюл.№24.

5. Устройство для вклеивания зуба *in vitro* для проведения циклических испытаний зуба на осевое сжатие / А.Д. Левицкая, О.С. Гилева; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. - №190383; заявл. 20.12.2018; опубл. 28.06.2019 Бюл.№19.

6. Устройство для изготовления демпфирующей реплики окклюзионной поверхности зуба *in vitro* для проведения циклических испытаний зуба на осевое сжатие / А.Д. Левицкая, О.С. Гилева; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. - №191943; заявл. 20.12.2018; опубл. 28.08.2019 Бюл.№25.

7. Устройство для проведения циклических испытаний зубов *in vitro* на осевое сжатие / А.Д. Левицкая, О.С. Гилева; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. - №2704208; заявл. 18.12.2018; опубл. 24.10.2019 Бюл.№30.

Удостоверения на рационализаторское предложение:

1. №2662 от 25.11.2014 «Метод фиксации и иммобилизации биопрепаратов зубов для изучения структурно-функциональных характеристик эмали на макро-, мезо- и микроскопических уровнях» (Гилева О.С., Шакуля М.А., Левицкая А.Д., Сарвилина Я.В.)

2. №2757 от 17.05.2018 «Способ приготовления деминерализирующего геля для создания искусственного кариеса эмали» (Гилева О.С., Левицкая А.Д., Либик Т.В.)

3. №2774 от 13.11.2018 «Модифицированная цвето-цифровая шкала «декальцификации» эмали (EDI Score mod.)» (Гилева О.С., Левицкая А.Д., Сюткина Е.С., Позднякова А.А.)

4. №2784 от 15.04.2019 «Установка для проведения лазерной голографической интерферометрии при контроле поверхностного напряженно-деформированного состояния эмали зуба» (Левицкая А.Д., Гилева О.С., Гавриленко М.С., Степанова Л.В., Яшина Ж.С.)

5. №2785 от 15.04.2019 «Методика лазерной голографической интерферометрии для качественной оценки поверхностного напряженно-деформированного состояния эмали зуба до и после эквивалентных циклических испытаний на осевое сжатие» (Левицкая А.Д., Гилева О.С., Гавриленко М.С., Степанова Л.В., Яшина Ж.С.)

6. №2786 от 15.04.2019 «Приспособление для восстановления и фотосъемки голограмм» (Левицкая А.Д., Гилева О.С., Гавриленко М.С., Степанова Л.В., Яшина Ж.С.)

7. №2787 от 15.04.2019 «Пенал для хранения и транспортировки биопрепаратов зубов для проведения эквивалентных циклических испытаний на осевое сжатие» (Левицкая А.Д., Гилева О.С., Гавриленко М.С., Степанова Л.В., Яшина Ж.С.)

8. №2788 от 15.04.2019 «Корпус тензодатчика для определения усилия на зуб при жевании» (Левицкая А.Д., Гилева О.С., Гавриленко М.С., Степанова Л.В., Яшина Ж.С.)

9. №2789 от 15.04.2019 «Методика определения усилия на зуб, возникающего во время действия жевательной нагрузки при осевом сжатии» (Левицкая А.Д., Гилева О.С., Гавриленко М.С., Степанова Л.В., Яшина Ж.С.)

10. №2799 от 01.07.2019 «Щипцы-зажимы для химической обработки голографических фотопластинок» (Левицкая А.Д., Гилева О.С., Яшина Ж.С.)
11. №2800 от 01.07.2019 «Приспособление для фиксации нижней опоры сжатия с вклеенным биопрепаратом зуба для исследования на атомно-силовом микроскопе» (Левицкая А.Д., Гилева О.С., Яшина Ж.С.)
12. №2801 от 01.07.2019 «Способ приготовления смеси светокомпозита Ison с метиленовым синим для визуализации глубины проникновения в очаг деминерализации эмали с помощью стереомикроскопа» (Левицкая А.Д., Гилева О.С., Яшина Ж.С.)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСМ – атомно-силовая микроскопия
 БГС – биоактивный гибридный стеклоиономер
 ГС – группа сравнения
 ЖТК – жидкотекучий композит
 ИКЭ – искусственный кариес эмали
 ИЛ – инфильтрационное лечение
 ИОДЭ – идиопатическая очаговая деминерализация эмали
 К-И – кариес-инфильтрация
 КИЛ – комбинированное инфильтрационное лечение
 КТ – компьютерная томография
 КЭ – кариес эмали
 ЛГИ – лазерная голографическая интерферометрия
 МИ – микроиндентирование
 МСИЛ – модифицированное стандартное инфильтрационное лечение
 Н-ДС – напряженно-деформированное состояние
 ОГ – основная группа
 ОДЭ – очаговая деминерализация эмали
 ПОДЭ – постортодонтическая деминерализация эмали
 ПР – полость рта
 СИЛ – стандартное инфильтрационное лечение
 СМС – стереомикроскопия
 СЭМ – сканирующая электронная микроскопия
 ТТЗ – твердые ткани зуба
 ЦИС – цветоиндикаторная смесь
 ЭЦИ – эквивалентные циклические испытания