МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ-СОФИЯ
ФАКУЛТЕТ ПО ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА
КАТЕДРА „ПАРОДОНТОЛОГИЯ”

Ръководител: проф. д-р Антоанета Митева Млъчкова, дм

д-р Христина Иванова Майналовска

ВЪТРЕКОСТНИ ПАРОДОНТАЛНИ ДЕФЕКТИ – ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ДАННИ, РЕГЕНЕРАТИВНИ ТЕРАПЕВТИЧНИ СТРАТЕГИИ С УЧАСТИЕТО НА БИОАКТИВНИ МОЛЕКУЛИ

Дисертационен труд

за придобиване на образователна и научна степен „доктор“

Докторска програма „Терапевтична дентална медицина“
Професионално направление 7. 2 Дентална медицина
Област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт

Научен ръководител: доц. д-р Камен Георгиев Коцилков, дм

Научен консултант: проф. д-р Антоанета Митева Млъчкова, дм

София, 2024

Използвани съкращения

ЕЦГ – емайлоциментова граница
СЗО – Световна здравна организация
BMPs - костни морфогенни протеини
BoP – кървене при сондиране
CAL - загуба на клинично прикрепване
CBCT - Cone beam computed tomography / конично лъчева компютърна томография
COM - комплексна оценка на резултатите (Composite Outcome Measure)
EMD - емайлови матриксни деривати
e-PTFE - експандирани политетрафлуоретиленови мембрани
F - фуркационни дефекти/фуркационни лезии
FGF - растежен фактор на фибробластите
FMBS - Full Mouth Bleeding Score
FMPS - Full Mouth Plaque Score
GDF-5 - фактор за диференциация на растежа - 5
GTR – Guided tissue regeneration / направлявана тъканна регенерация
hPD - хоризонтална дълбочина на сондиране
IGF - инсулиноподобен растежен фактор
M/D/V/L/P– медиално/дистално/вестибуларно/лингвално/палатинално
MIST - минимално инвазивна хирургична техника
M-MIST - модифицирана минимално инвазивна техника
MPPF - модифицирано папила презервиращо ламбо
PD – дълбочина на сондиране
PDGF - тромбоцитен растежен фактор
PGA - пропилен гликол алгинат
PRF – богат на тромбоцити фибрин
PRP – богата на тромбоцити плазма
PTH 1-34 – терипаратид
R – рецесия
rhPDGF-BB - рекомбинантен човешки тромбоцитен растежен фактор BB
SFA - достъп с единично ламбо
SPPF - оптимизирани папила презервиращи ламба
TGF-β - трансформиращ растежен фактор- β
VEGF - васкуларен растежен фактор

СЪДЪРЖАНИЕ

1. **ВЪВЕДЕНИЕ……..……4**
2. **ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР.....7**
3. **ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....35**
4. **МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....36**
5. **РЕЗУЛТАТИ**
   - **5.1. По задача 1.....56**
   - **5.2. По задача 2.....69**
   - **5.3. По задача 3.....83**
   - **5.4. По задача 4.....94**
6. **ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ**
   - **6.1. По задача 1.....115**
   - **6.2. По задача 2.....121**
   - **6.3. По задача 3.....124**
   - **6.4. По задача 4.....128**
7. **ИЗВОДИ……139**
8. **ПРИНОСИ…...……141**
9. **ПУБЛИКУВАНИ СТАТИИ И УЧАСТИЯ В ПРОЕКТИ…...….143**
10. **БИБЛИОГРАФИЯ……...……146**
11. **ПРИЛОЖЕНИЯ……164**

ВЪВЕДЕНИЕ

Пародонтитът е многофакторно възпалително заболяване, което е инициирано от бактериалния биофилм и което може да доведе до персистираща деструкция на зъбоподдържащите структури и евентуално до загуба на зъба. Въпреки че в голяма част от случаите нехирургичната терапия е ефективна по отношение на редукция на дълбочината на сондиране и стабилизиране на пародонта, някои анатомични фактори като многокоренови зъби с фуркационно засягане или наличие на дълбоки вътрекостни дефекти са свързани с повишен риск от загуба на зъба.

За случаите, в които след активна пародонтална терапия персистират резидуални джобове при костен дефект с дълбочина ≥ 3 mm и при втори клас фуркационни дефекти, Европейската Федерация по Пародонтология препоръчва регенеративна пародонтална терапия.

Терминът „регенерация“ се дефинира като възпроизвеждане или възстановяване на загубена или наранена част от тялото по такъв начин, че оригиналната архитектура и функция на разрушените структури да се реконструират напълно. Когато се отнася към пародонталната терапия, „регенерацията“ изисква възстановяване на структурата и функцията на пародонта.

През годините материалите, използвани с цел регенерация еволюират, успоредно с напредване на технологичните възможности, натрупването на клинични данни и на базата на нови научни открития. Проучвани са разнообразни регенеративни стратегии като кондициониране на кореновата повърхност, костни графтове и костни заместители, направлявана тъканна регенерация, емайлови матриксни протеини, растежни фактори, комбинирани терапии, а в последните години и тъканно инженерство.

Биологично активните молекули са част от биоматериалите, които днес са актуални в регенеративната медицина.

Емайловите матриксни деривати (EMD) са протеини секретирани от епителните прораствания на Хертвиг по време на ембрионалното развитието на зъба. Когато са аплицирани върху почистена коренова повърхност са способни да индуцират каскада от биологични събития и имитирайки процеси, които протичат по време на оформянето на пародонталните структури, промотират истинска пародонтална регенерация, т.е. формиране на цимент, пародонтален лигамент и кост.

Богатият на тромбоцити фибрин (PRF) се разглежда като триизмерна фибринова матрица, извлечена и произведена от собствената периферна кръв на пациента. Тази матрица съдържа тромбоцити, левкоцити, различни растежни фактори и цитокини, включително трансформиращ растежен фактор- β1 (TGF-β1), тромбоцитен растежен фактор (PDGF), васкуларен ендотелен растежен фактор (VEGF), интерлевкин (IL)-1β, IL-4, и IL-6. Приложени на място с увреждане тези фактори действат директно върху пролиферацията и диференциацията на остеобласти, ендотелни клетки, хондроцити и различни източници на фибробласти. Употребата на PRF като биоматериал, способен да индуцира пародонтална регенерация, се базира на знанието за ключовата роля на кръвния съсирек за реализирането на този процес.

Дефинирането на това какво може да се счита за „успех“ в областта на медицината често е трудно и обикновено се базира на критерии, използвани да се опишат конкретни положителни резултати. Важен аспект в този контекст е предвидимостта на успеха от дадено лечение. Това знание е от съществено значение както за клиницистите, така и за пациентите, на

които би дало възможност да взимат реални, осъзнати, информирани решения.

За оценка на успеха на пародонталната терапия някои автори предлагат „true endpoints”, каквато е загубата на зъба. Най-често, обаче, се използват „сурогатни критерии“, които описват различни клинични изяви – дълбочина на сондиране, загуба на клинично прикрепване, рентгенографско костно запълване. Към днешна дата знаем, че достигането на резидуална дълбочина на сондиране от 4 и по-малко милиметра категорично е минимално необходимото условие за постигане на пародонтална стабилност. В светлината на регенеративната пародонтална терапия и нейната концепция за възстановяване на загубените в следствие на заболяването структури на пародонта, неизменна част от описанието на успеха е значимата печалба на прикрепване. Въпросът колко точно е успешната клинично значима печалба на прикрепване е все още отворен.

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Пародонтитът е едно от най-честите заболявания, засягащи човешката популация. Изразява се в хронично възпаление, което се асоциира с дисбиотичен плаков биофилм и се характеризира с прогресивна деструкция на зъбодържащия апарат, която се манифестира със загуба на клинично прикрепване, рентгенографски установима алвеоларна костна загуба, наличие на пародонтални джобове и гингивално кървене (1). Нелекуван, пародонтитът води до загуба на зъби, дъвкателна дисфункция, затруднено хранене и влияе негативно върху стила и качеството на живот на пациентите (2).

Пародонталното здраве е неделим компонент от оралното и системното здраве на индивида. Световната Здравна Организация (СЗО) дефинира „здравето" извън традиционното „липса на болест", а като благосъстоянието на индивида, оценено през неговото физическо, психично и социално състояние (3).

Възрастното население на Земята нараства бързо и основен принос за това имат постиженията в областта на медицината и технологичния напредък. Независимо от този подем, в проучване за Глобалната Тежест на Заболяванията от 2017 година, 11 милиона от смъртните случаи на годишна база се приписват на причини, свързани с храненето (4). А храненето до голяма степен зависи и е функция на възможността за дъвчене. Хората с компрометирана дъвкателна функция поради загубени зъби променят избора си на храна като несъзнателна адаптивна стратегия към оралното си състояние (5,6).

Пародонтитът е сочен като най-честата причина за екстракция на зъби сред хората над 40 годишна възраст от някои изследователи (7,8). Световната Здравна Организация също отдиференцира заболяването като

основен фактор в загубата на зъби сред възрастното население на планетата. В същото време, според доклада от 2022 година на СЗО за статуса на оралното здраве в глобален мащаб, в света около 19 % от хората над 15 годишна възраст страдат от тежък пародонтит, което се равнява на повече от 1 милиард души (9).

От друга страна, епидемиологичните проучвания свързват пародонтита с важни хронични системни заболявания като сърдечно-съдови (инфаркт/инсулт/хипертония), Алцхаймер, диабет, затлъстяване, ревматоиден артрит, остеопороза и преждевременно раждане (7,10,11). Всички тези факти определят пародонтита като обществено значимо заболяване и открояват нуждата от задълбочени и многопосочни анализи на състоянието на популацията, на диагностичните възможности и на адекватните терапевтични стратегии.

Основната цел на пародонталната терапия е да се запазят засегнатите от пародонталната инфекция зъби (12). Лечението е насочено към спиране на прогресивната загуба на прикрепване чрез контрол на инфекцията, причинена от оралния бактериален биофилм. За повечето пациенти и зъби/места тази цел обикновено може да бъде постигната чрез ефективна лична орална хигиена и професионално нехирургично пародонтално лечение. Клинично, резултатът се изразява в намалена дълбочина на сондиране (PD), печалба на клинично прикрепване (CAL), намалена склонност към кървене при сондиране (BoP) и стабилно, а в някои случаи дори увеличено ниво на костта в сравнение с нивата преди лечението (13).

След завършване на пародонталната терапия, пародонтално стабилизираният пациент се характеризира с гингивално здраве при редуциран пародонт (повърхностно кървене при под 10% от местата; плитка

дълбочина на сондиране, равна или по-малка от 4 mm, и липса на места с дълбочина от 4 mm и налично кървене при сондиране (BoP)) (8).

При част от пациентите, обаче, тези резултати не могат да се постигнат с нехирургична терапия. По данни от литературата, само при една трета от случаите се наблюдава цялостно разрешаване на заболяването, докато при около 70% от пациентите са налични резидуални джобове с индикации за допълнително лечение (11,12). Персистиращите след инициалната терапия резидуални джобове при тежък пародонтит, трети или четвърти стадий, често са асоциирани с ангуларни костни дефекти или фуркационни лезии (8).

По-голямата дълбочина на сондиране след активната пародонтална терапия е свързана с повишен риск от прогресия на заболяването и евентуална загуба на зъба. В дългосрочно проучване, проведено от Matuliene et al. (14), за влиянието на резидуалния джоб е установено, че голямата остатъчна дълбочина на сондиране или напреднала фуркационна лезия (клас II и III), персистираща след лечение, са свързани с експоненциално по-висок риск от прогресиране на пародонталното заболяване и загуба на зъба. По-конкретно, повече от 10 пъти по-висок риск от загуба на зъби е докладван за зъби с резидуална дълбочина на сондиране по-голяма или равна на 6 mm в сравнение със зъби, с остатъчна PD по-малка или равна на 3 mm. Зъбите с втори или трети клас фуркационно увреждане показват около 5 до 13 пъти по-висок риск да бъдат загубени в сравнение със зъби без засягане на фуркационната област от инфекция (13,14).

Наличието след инициалната пародонтална терапия на пародонтални джобове с PD ≥ 4 mm, които кървят при сондиране, както и наличието на дълбоки пародонтални джобове с PD ≥ 6 mm е индикация за допълнително, в повечето случаи хирургично лечение (8).

За лечението на вътрекостните дефекти се използват ефективно резективни или регенеративни подходи. Резективните техники обаче имат недостатъци като рецесиране на меките тъкани и често са съпроводени с допълнителна загуба на прикрепване (15). В последните десетилетия са разработени и усъвършенствани различни протоколи за хирургично регенеративно лечение, с цел подобряване на резултатите от лечението и в същото време избягване/намаляване на гореспоменатите недостатъци на конвенционалните и/или резективни подходи.

В клиничните насоки на Европейската Федерация по Пародонтология регенеративна терапия се препоръчва за наличните след активна пародонтална терапия резидуални джобове при костен дефект с дълбочина ≥ 3 mm и при втори клас фуркационни дефекти (8).

Вертикални костни дефекти

Вертикалните (ангуларни) костни дефекти са анатомичното последствие на апикалното напредване на пародонталната инфекция, при което основата на джоба се намира под алвеоларния ръб, а самият джоб е заобиколен от резидуални костни стени - една, две, три или комбинация между тях. Goldman и Cohen (16) предлагат класификация на вътрекостните дефекти, базирана на броя на костните стени, които ги заграждат. В зависимост от броя на оставащите стени дефектът може да бъде класифициран като 3-стенен, 2-стенен или 1-стенен. Често, поради анатомията на поддържащата кост, се идентифицира и по-сложна морфология на дефекта, обикновено с тристенен компонент в най-апикалната част и дву- и/или едностенни компоненти в по-коронарните части (16).

Вертикалните костни дефекти се свързват с прогресия на пародонталното заболяване и с вероятност от загуба на зъба (17). Поради

трудния достъп за премахване на субгингивалния биофилм и неравната костна архитектура, ангуларните дефекти обикновено персистират след инициалната пародонтална терапия (18).

Фуркационни дефекти

Фуркационната лезия е дефинирана от Американската Академия по Пародонтология като „патологична резорбция на кост в тази анатомична част на многокореновите зъби, където дивергират корените" (19). Хистологичните характеристики на тези дефекти не са отличителни – получават се в резултат на екстензия на съществуващия пародонтален джоб в съответната анатомична ниша. Клиничната изява, обаче, е специфична. Загубата на прикрепване е и с хоризонтална прогресия, което предполага, че джобът има както вертикална екстензия по дължината на корена, така и латерална екстензия към вътрешността на фуркацията. Тази особеност превръща фуркациите в уникално пародонтално място, със специфични клинични и терапевтични изяви. В случаите, когато кореновите повърхности, ограничващи дефекта, са колонизирани от субгингивален биофилм, поради комплексната морфология тази област е трудна, а в някои случаи и недостъпна за почистване не само при ежедневните домашни орално-хигиенни процедури, но и по време на рутинното пародонтално инструментиране (20).

Ангажирането на фуркационната област от пародонталната инфекция е важно и значимо усложнение от прогресията на пародонтита и е рисков фактор за продължаваща загуба на прикрепване, водещи до намалена ефикасност на пародонталната терапия (20). За моларите с фуркационни дефекти се знае, че отговарят по – неблагоприятно на конвенционалната терапия, в сравнение с незасегнатите молари и еднокореновите зъби. Дългосрочни, ретроспективни проучвания върху поддържането на

пародонтално здраве след пародонтално лечение, установяват по-голям брой загубени зъби и по-компрометирана прогноза на зъбите с такъв тип дефекти. (20,21)

За класифицирането на фуркационните лезии се използва хоризонталната дълбочина на сондиране като основен характеризиращ параметър. Най-често се използва класификацията на Hamp et al. (22), според която фуркационните увреждания се делят на три групи: I клас дефекти, при които хоризонталната дълбочина на сондиране е до 3 mm; II клас дефекти, при които сондата навлиза над 3 mm, но не преминава през цялата широчина на фуркационната област и III клас, при които фуркационната област е изцяло ангажирана от пародонталната деструкция.

Целта на лечението на фуркационните дефекти е да се улесни елиминирането на субгингивалния биофилм и зъбен камък от откритите повърхности на кореновия комплекс и да се установи анатомия, която подпомага подходящия плак контрол и по този начин да се предотврати бъдещата загуба на прикрепване. За разрешаване на напредналите фуркационни лезии (II клас и III клас) се използват различни терапевтични стратегии - резективни и регенеративни (20,21). Дългосрочните резултати от резективните техники, докладвани в научната литература, са противоречиви и вниманието на клиницистите все по-често е насочено към регенеративните подходи (20). За втори клас фуркационни лезии категорично се препоръчва регенеративна пародонтална терапия (8).

Епидемиология

Съществуващата информация за разпространението и честотата на вертикалните и фуркационните костни дефекти е ограничена, а в българската популация този проблем не е изследван.

В световен мащаб тези проучвания са базирани основно на клинични и рентгенографски анализи. Изследване, проведено от Papapanou et al. (23) 1988 година и включващо 531 души, докладва за честота на вертикалните костни дефекти с дълбочина от поне 2 mm, регистрирана на секторна рентгенография, от 8% при обследваните зъби. Радиографско проучване от 1998 година, върху честотата и тежестта на костните дефекти при пациенти, търсещи дентална помощ, открива наличие на вертикални костни дефекти при 30,2 % от тях (24). В друго проучване, публикувано от Najim и Norderyd (25) през 2017 година, анализиращо честотата на ангуларните дефекти в Шведската популация и обхващащо 329 души, се съобщава за честота от 2,2%.

По отношение на фуркационните дефекти, в проучване, включващо 222 пациенти с пародонтит, Svadström et al. (26) съобщават, че при пациентите над 40 годишна възраст всеки втори молар показва напреднала пародонтална деструкция в областта на фуркацията. Albender et al. (27) докладват за наличие на фуркационни дефекти при 13,7% от популацията в Съединените Щати. Във вече споменатото проучване на Najim et al. (28), включващо 329 индивида, е установено, че разпространението на молари със засягане на фуркация е 8,3%.

Пародонтална регенерация

Терминът „регенерация“ се дефинира като възпроизвеждане или възстановяване на загубена или наранена част от тялото по такъв начин, че оригиналната архитектура и функция на разрушените структури да се реконструира напълно. Целта на регенеративната пародонтална терапия е да възстанови структурата и функцията на пародонта (29).

На базата на тази дефиниция, пародонталната регенерация се разглежда като хистологична концепция, в основата на която стои

разбирането, че пародонталните структури, загубени в следствие на пародонтит могат да бъдат регенерирани. Постигането на истинска пародонтална регенерация изисква формиране на нов цимент, с функционално ориентирани и инкорпорирани колагенови фибри, образувани върху експозирана, засегната част от корена, заедно с реконструкция на алвеоларна кост и организиране на пародонтален лигамент с физиологична широчина и структура (30).

Уникалната анатомия и структура на пародонта правят оздравяването и регенерацията сложен процес. В хода на оздравяването трябва да се повторят критични етапи от развитието на пародонталните структури, за да се възстановят до тяхната първоначална форма и функция загубените структури, т.е. за да се осъществи регенерация, събитията, свързани с оздравяването, трябва да прогресират в определен ред и последователност, както във времето, така и в пространството, репликирайки ключови моменти от развитието на пародонта (31).

Един от аспектите, които затрудняват усилията в тази посока е разнообразната природа на структурите в комплекса пародонт-зъб. Налични са както минерализирани структури като цимент, алвеоларна кост и дентин, така и меки тъкани като пародонтален лигамент и гингива. Освен това доказването на истинските резултати от регенеративната терапия изисква хистологично доказателство, което когато става дума за хора е възможно в много редки случаи по обясними етични причини. По-голямата част от съвременното знание по въпроса е натрупано на базата на предклинични проучвания (*in vitro* изследвания или *in vivo* експерименти върху животни). Този факт може да се тълкува двузначно. От една страна може да се интерпретира като липса на доказателства. От друга страна – внимателният анализ на издържани и достоверни предклинични модели помага да се разграничат биологичните факти от клиничната „илюзия“ (32).

През годините материалите, използвани за пародонтална регенерация еволюират, успоредно с напредване на технологичните възможности, натрупването на клинични данни и на базата на нови научни открития. Проучвани са разнообразни регенеративни стратегии като кондициониране на кореновата повърхност, костни графтове и костни заместители, направлявана тъканна регенерация, емайлови матриксни протеини, растежни фактори, комбинирани терапии, а в последните години и тъканно-инженерство.

Използването на костни присадки за възстановяване на вътрекостни дефекти, причинени от пародонтална инфекция, датира от 1923 (33). Към днешна дата знаем, че имплантирането на костни графтове води до печалба на клинично прикрепване и води до костно запълване. Хистологичната оценка, обаче, показва, че остеокондуктивната и циментогенната способност на костните графтове е минимална и в повечето случаи резултатът е графт, обвит във фиброзна тъкан (34).

През 1976 г. Melcher представя концепцията си, че при физиологични условия само клетките от пародонталния лигамент могат да синтезират и секретират цимент, който да прикрепи новосинтезираните колагенови влакна на пародонталния лигамент или lamina propria на гингивата към зъба (35). Това разбиране лежи в основата на идеята за направлявана тъканна регенерация (Guide Tissue Regeneration (GTR)) и може да се каже, че това е първият подход в пародонталната регенерация, базиран на обоснован биологичен принцип (36). При GTR се използва бариерна, ограничителна, мембрана между мекотъканното ламбо и кореновата повърхност, за да се изолира гингивалната съединителна тъкан и да се предотврати апикалната миграция на оралния епител по кореновата повърхност. Така се осигурява протектирано пространство около дефекта, което може да бъде репопулирано от клетки на пародонталния лигамент. В

първите опити за GTR, бактериален филтър, произведен от целулозен ацетат (Millipore), е използван като оклузивна мембрана от Nyman et al. (37) , през 1982 г.. Nyman et al. (37) и Gottlow et al. (38) са първите автори, демонстрирали ново съединителнотъканно прикрепване след направлявана тъканна регенерация, като Nyman et al. (39) са и първите докладвали направлявана тъканна регенерация при човешки зъби.

Малко по-късно са представени нерезорбируемите мембрани като експандираните политетрафлуоретиленови мембрани (e-PTFE) (40). С цел да се компенсира един от основните недостатъци на нерезорбируемите мембрани, а именно необходимостта от втора хирургична интервенция за премахване на мембраната, в 90^{те} години на миналия век се разработват и втора генерация мембрани – резорбируеми. Проблемите свързани с тях са бързо разграждане, прорастване на епитела през материала, преждевременен разпад на мембраната, често експозиране и инфектиране, както и лимитирана способност за поддържане на пространството на дефекта (41).

Биоактивни молекули

Американската агенция за контрол на храните и лекарствата обединява под понятието „биоактивни молекули“ (biologics) голяма група от продукти като ваксини, кръв, кръвни компоненти, алергени, соматични клетки, гени, тъкани и рекомбинантни терапевтични протеини. Тези молекули могат да бъдат изградени от въглехидрати, протеини, нуклеинови киселини, да са комплексни съединения или да бъдат живи компоненти като клетки и тъкани (42).

Когато са дискутирани във връзка с регенеративната пародонтална терапия, като биоактивни молекули се разглеждат тези биологични агенти или растежни фактори, които са способни да индуцират генна или клетъчна

активация за освобождаване на клетки, биосинтез на матрикс и клетъчна диференциация, с цел регенериране на изгубените пародонтални структури (43). Могат да бъдат подразделени на стволови клетки, агенти за генна терапия, автоложни кръвни продукти, биоактивни фактори като емайловите матриксни деривати (EMD), тромбоцитен растежен фактор (PDGF), растежен фактор на фибробластите (FGF), костни морфогенни протеини (BMPs), фактор за диференциация на растежа - 5 (GDF-5) и терипаратид (PTH 1-34) (44,45).

В консенсусно становище от 2022 година на Американската Академия по Пародонтология (45) относно употребата на биоактивните молекули в хирургичната терапия на вътрекостните дефекти са направени следните изводи:

- Автоложните кръвни продукти, емайловите матриксни деривати и рекомбинантният човешки тромбоцитен растежен фактор BB (rhPDGF-BB) могат значително да подобрят клиничните и рентгенографските резултати.

- Комбинираните терапии, обединяващи костни графтове или с биоактивна молекула, или с бариерна мембрана са най-ефективните стратегии за лечение на вътрекостни дефекти.

- Биоактивните молекули могат да бъдат прилагани с минимално инвазивни регенеративни протоколи и така се избягва рефлектирането на екстензирани ламба, свързани с използването на мембраните. Резултатът е улеснена хирургична процедура и редуцирана травма.

Емайлови матриксни деривати (Emdogain®)

Емайловите матриксни деривати стават част от семейството на биоматериалите през 1997 година и към днешна дата са едни от най-проучваните биологични молекули (46,47).

Емайловите матриксни деривати (EMD) са протеини секретирани от епителните прораствания на Хертвиг по време на ембриоланото развитието на зъба. Когато са аплицирани върху почистена коренова повърхност са способни да индуцират каскада от биологични събития и имитирайки процеси, които протичат по време на оформянето на пародонталните структури, промотират истинска пародонтална регенерация. Този протеинов екстракт упражнява значително влияние върху поведението на много клетъчни видове като медиира клетъчното прикрепване, придвижване, пролиферация, диференциация и оцеляване. Влияе и върху експресията на фактори на транскрипцията, върху други растежни фактори, цитокини и съставки на екстрацелуларния матрикс, както и върху молекули, участващи в регулацията на костното ремоделиране. Освен това за EMD е доказано, че играе значителна роля в оздравителния процес на раните, благоприятствайки мекотъканната регенерация и ангиогенната активност (48).

Според класическата теория за формирането и развитието на прикрепващия апарат, епителните прораствания на Хертвиг, които са апикалната екстензия на емайловия орган, индуцират мезенхимните клетки от зъбната папила да образуват мантелен предентин. Следва апоптоза на епителните повлекла, те се дезинтегрират и така изчезва физическата бариера между мезенхимните клетки на зъбния фоликул и клетките на формиращия се дентин. Тези мезенхимни клетки, които стават експозирани на новоформирания дентин се индуцират за диференциация в

циментобласти и са отговорни за циментогенезата. Процесът на отлагане на цимент, от своя страна, е предпоставка за формиране на пародонтален лигамент и алвеоларна кост (49).

Експериментално е доказано, че сама по себе си експозираната дентинова повърхност не е достатъчен стимул за циментнобластна диференциация и циментогенеза. Напротив, необходим е задължителен междинен етап, в който клетките от епителните прораствания на Хертвиг секретират свързани с емайла матриксни протеини, които по принцип регулират инициацията, нарастването и матурацията на хидроксиапатитните кристали на емайла. Оказва се, че емайловите протеини имат функция и извън образуването на емайла – депозират се временно и върху дентиновата коренова повърхност и осигуряват инициалната и критична стъпка във формирането на цимент (46).

Емайловите матриксни протеини съдържат 90% амелогенини, семейство хидрофобни протеини, и 10% енамелини, наричани още неамелогенини. Към неамелогенините спадат богат на пролин енамелин, туфтелин и “tuft” протеини. За амелогенините се знае, че са древни протеини, които са се запазили забележително добре в хода на еволюцията. Една от хипотезите, свързани с това обстоятелство, е че тези протеини са от огромно функционално значение и затова са останали непроменени във времето. Интересен е и фактът, че амелогенините от различни биологични видове почти не се различават (50,51).

В обзор за *in vitro* проучванията върху EMD се обръща внимание на факта, че освен ефект върху пародонталния лигамент, остеобластната генна експресия, синтеза на протеини, митогенезата и диференциацията, емайловите матриксни протеини могат да имат роля и в ангиогенезата и инхибирането на епителната пролиферация. Освен това, е установено, че

регенеративният капацитет на EMD не съответства напълно на този на амелогенините и амелобластните пептиди. Най-вероятно се наблюдава синергичен ефект между амелогенните и неамелогеннните пептиди, влизащи в състава на EMD в приблизително съотношение 9:1 (52,53).

Експозицията на човешкия организъм с матриксните протеини става в ранна детска възраст, по време на генезата на зъбите. Поради тази причина се очаква да е развит толеранс към тези протеини и те да бъдат разпознавани от имунната система като собствени. Логично е да се предположи, че е малко вероятно EMD да действат като антигени. Това се потвърждава и от *in vitro* проучвания, които показват, че емайловите матриксни протеини не модифицират значително клетъчния или хуморалния имунен отговор (51).

При физиологично pH и телесна температура амелогенините са хидрофобни и неразтворими. В зависимост от околната температура те образуват агрегати с различна големина помежду си. За клиничната практика, емайлови матриксни деривати се екстрахират и пречистват от емайловия матрикс, извлечен от короните на непробилите премолари и молари на малки прасета. За среда носител се използва пропилен гликол алгинат (PGA), който е с кисело pH и при тези условия амелогенините стават разтворими. Търговското име, под което се разпространяват е Emdogain® (Straumann). Освен основните съставки, амелогенини и смес от други емайлови матриксни протеини, Emdogain е обогатен с трансформиращ растежен фактор-β (TGF-β) и костен морфогенен протеин (BMP). Тези допълнителни фактори са добавени, за да се подсили регенерацията на вътрекостните дефекти, като се имитира микросредата от инициалното формиране на структурите на пародонта (48,54,55).

Резултатите от многобройни клинични проучвания показват, че топикалната апликация на търговски разпространените емайлови

матриксни протеини върху засегнатата коренова повърхност промотира клинично значими печалба на прикрепване и кост в ангуларните костни дефекти (54,56–59). Тези резултати са потвърдени и в системни обзори (54,60). Chitazi et al. (61) изследват ефекта на EMD при лечението на II клас фуркационни лезии и докладват за значително подобрение на параметрите на дефектите. При лечението на втори клас фуркационни дефекти, EMD показват резултати, сравними с тези при направляваната тъканна регенерация, като по отношение на интерпроксималните фуркационни лезии при максиларни молари е установено, че значително по-голям брой дефекти се конвертират в първи клас след апликация на EMD. Разбира се, тези резултати са постижими при правилна селекция на случаите: наличие на проксимална кост до нивото на форникса, дебел гингивален фенотип и адекватно количество кератинизирани тъкани. При трети клас фуркационни лезии, емайловите матриксни деривати не постигат предвидимо и достатъчно клинично подобрение (20,62).

Доказано е също, че комбинирането на емайловите протеини с костни графтове има потенциално синергичен ефект. Предполага се, че това е резултат от два независими и различни оздравителни процеса, които протичат едновременно в даден вътрекостен дефект. Костният графт функционира като остеоиндуктивен и/или остеокондуктивен агент като същевременно поддържа пространството на дефекта. Емайловите матриксни протеини работят на ниво корен, имитирайки процесите, които протичат по време на зараждането на корена и пародонталните тъкани и така промотират формирането на нов цимент и нови прикрепващи структури (54,57).

Богат на тромбоцити фибрин

През последните десетилетия, тромбоцитните концентрати и тяхното приложение в регенеративната медицина набира популярност. Интересът към тях се появява след като е установено, че тромбоцитите са ключов регулатор в процеса на тъканно оздравяване, тъй като секретират растежни фактори. Освен, че упражняват прокоагулантен ефект, локално те освобождават от намиращите се в тях α - гранули „коктейл“ от растежни фактори като: тромбоцитен растежен фактор (PDGF), трансформиращ растежен фактор (TGF-β), инсулиноподобен растежен фактор (IGF-1 и IGF-2), васкуларен растежен фактор (VEGF), които имат промотираща роля върху оздравителните процеси главно чрез стимулиране пролиферацията на фибробласти, диференциране и регулиране на продукцията на екстрацелуларни матриксни протеини и локалната васкуларизация. Така значително се подобрява оздравителния потенциал на третираното място (63,64).

Първоначално тромбоцитните концентрати се прилагат като „богата на тромбоцити плазма” (PRP) - тромбоцитите се акумулират в супрафизиологична концентрация в плазмен слой, образуващ се при центрофугиране на кръвта. Резултатът е суперконцентрат от тромбоцити и растежни фактори, който може да бъде приложен на място с увреждане.

С течение на времето, обаче, се открояват няколко недостатъка на PRP, които компрометират приложението й в денталната медицина. Процесът на обработката на кръвта отнема време, поне 30 минути като може да стигне и до 1 час. При обработката на кръвта се използват антикоагуланти (говежди тромбин или натриев цитрат), за които е доказано, че имат неблагоприятен ефект върху тъканното оздравяване. Богатата на тромбоцити плазма остава в течно състояние, което налага комбинирането

и с биоматериал. Освен това освобождава много бързо растежните си фактори. Доказано е, че бавното освобождаване на растежните фактори, за по-продължителен период от време е по-благоприятно за растежа на клетките и тъканната регенерация (65).

През 2001 г. Jousef Choukroun представя богатия на тромбоцити фибрин (PRF) – втора генерация тромбоцитен концентрат, вид триизмерна матрица, произведена от собствената периферна кръв на пациента (66). При получаването на PRF, антикоагулантите са премахнати от обработката на кръвта, което прави процеса много по-бърз, а самия продукт – изцяло автоложен. Резултатът е слой от плазма, съставен от фибринов съсирек, в който са инкорпорирани тромбоцити и левкоцити. Бавната и естествена полимеризация на фибриногена при PRF води до образуването на стабилна фибринова структура. Инкорпорираните в тази структура тромбоцити и левкоцити са във висока концентрация, като левкоцитите се запазват непроменени по време на центрофугирането. За разлика от тях тромбоцитите се активират, което води до задържане на отделените от тях растежни фактори и молекули във фибриновия матрикс (67). Едно от основните предимства на така получения матрикс е способността му да освобождава растежните фактори за по-дълъг период от време. Фибринът, който се получава през финалните етапи на коагулационната каскада, комбиниран с цитокини, секретирани от тромбоцитите, прави PRF високо биосъвместим материал, особено в засегнатите места, където фибриновата мрежа служи и като резервоар за тъканни растежни фактори (68). Тези фактори действат директно върху промотирането на пролиферацията и диференциацията на остеобластите, ендотелните клетки, хондроцитите и различни източници на фибробласти (68,69). Наличието на инкорпорирани в свръхфизиологични концентрации левкоцити във фибриновия съсирек е причина за антиинфламаторния ефект на PRF (65).

Употребата на PRF като биоматериал, способен да индуцира пародонтална регенерация, се базира на знанието за ключовата роля на кръвния съсирек за реализирането на този процес. Литературни данни сочат, че образуването на кръвен съсирек е достатъчно за лечение на самоподдържащи се вътрекостни пародонтални дефекти (дву- или тристенни) (69). Смята се, че PRF действа на подобен принцип: фибринова матрица, предварително подготвена, се поставя в пародонталния дефект и действа като стабилен съсирек, значително обогатен с тромбоцити, левкоцити и растежни фактори (70). Съдържащите се в тромбоцитите тромбоцитен растежен фактор (PDGF) и трансформиращ растежен фактор-β (TGF-β) промотират синтез на протеини в костната тъкан и упражняват хемотаксисен ефект върху остеокластите и ендотелните клетки, а върху остеокластите – инхибиращ ефект. Инсулиноподобният растежен фактор-1 (IGF-1) стимулира остеобластната пролиферация и повишава експресията на остеокалцин за синтез на екстрацелуларен матрикс. Комбинацията от PDGF и IGF-1 води до ускорено и по-добро оздравяване. И въпреки, че левкоцитите и тромбоцитните молекули имат важна роля за оздравителната способност на PRF, предполага се, че фибриновият матрикс, който поддържа тези елементи е отговорен за техния терапевтичен потенциал. Способността за тъканна регенерация се дължи на ангиогенния ефект на фибриновия съсирек, контрола върху имунната система, потенциала за стимулиране и привличане на стволови клетки и способността да подсигури оздравяването на раната без намесата на епителните клетки (71).

Но тъй като пародонталната регенерация е сложен процес, заради броя на тъканите, които е необходимо да бъдат регенерирани (нов цимент, пародонтален лигамент и алвеоларна кост), както и поради факта, че влакната на Шарпей трябва да бъдат функционално ориентирани, за да осъществяват зъбоподдържащата си функция, е трудно да се прецени дали

PRF действително води до истинска пародонтална регенерация, тъй като до момента не съществуват хистологични доказателства при хора, независимо от множеството рандомизирани клинични проучвания по темата (70).

В системно ревю и мета анализи от Miron et al. (70) от 2021 година, за употребата на PRF в лечението на пародонтални вътрекостни дефекти, е установено, че прибавянето на PRF към костен графт води до статистически значимо, около 1 mm, увеличение на клинично прикрепване в сравнение със самостоятелната употреба на костния графт. Статистически значими подобрения се наблюдават и в рентгенографското костно запълване. Потенциалните причини за тези ефекти вероятно са многофакторни. Много от материалите, които се използват за костно заместване (ксенотрансплантатите и повечето синтетични материали) нямат инкорпорирани екстрацелуларни матриксни компоненти и растежни фактори. Една от хипотезите, обясняващи допълнителната полза от включването на PRF към костни графтове е именно, че чрез него се доставят регенеративни клетки и растежни фактори (70). *In vitro* изследвания, също демонстрират способността на PRF да въздейства благоприятно върху миграцията на клетки от пародонталния лигамент, върху пролиферацията на различни клетъчни популации и върху оздравяването на раните (72).

PRF се използва в денталната медицина за разнообразни процедури. Положителни резултати са докладвани при лечението на ангуларни и фуркационни дефекти (73–78).

Хирургичен подход

Независимо от използвания биоматериал върху ефективността и крайния резултат от регенеративната терапия, оказват влияние и други, различни по естество и източник условия. Открояват се три групи фактори:

от страна на пациента, от страна на третирания дефект и от страна на оператора и хирургичната техника.

Характеристиките на пациента, които могат да повлияят върху резултатите от терапията са недобър плак-контрол, тютюнопушене, неконтролирано общо заболяване.

Морфологията на лекувания дефект има ключова роля в оздравяването. Широчината на дефекта, регистрирана като ъгъла между корена на зъба и костната стена е важна морфологична характеристика. Дефектите с рентгенографски измерен ъгъл ≤ 25° показват по-добри резултати след регенеративна пародонтална терапия, спрямо тези с ъгъл ≥ 37° (79).

Прието е че възможността за постигане на регенерация се увеличава с броя на оставащите костни стени (тристенни дефекти > двустенни дефекти > едностенни дефекти) (80). При дълбоките дефекти се постига по-голяма печалба на прикрепване в сравнение с плитките, но и двата вида дефекти показват регенеративен потенциал за цялостно разрешаване на интраосалната компонента (80). По отношение на фуркационните дефекти, регенеративният подход е приложим най – вече при втори клас интеррадикуларни лезии (81).

Дизайнът на ламбото и пространството, в което се случва оздравяването имат ключова роля за реализирането на регенеративния процес. Ламбото може значително да подпомогне поддържането и стабилността на раната и да компенсира негативния ефект на костната морфология. Пространството, в което се случва оздравителният процес - от една страна е ограничено от васкуларизирана повърхност (епител, съединителна тъкан и/или кост), а от друга - от аваскуларна, твърда, минерализирана повърхност (цимент, дентин). Необходимите тъканни

ресурси се извличат от мукогингивалното ламбо, алвеоларната кост и пародонталния лигамент и ключова роля за процеса има формирането, адхерирането и адсорбцията на фибриновия съсирек. Стабилността на съсирека и плътното му адхериране към почистената коренова повърхност са критични за матурирането му в съединителна тъкан и са от ключово значение за практическото реализирането на пародонталната регенерация. Сравнително малкият обем тъкани в интерденталното пространство прави трудно постигането на първично оздравяване. Зъбът, с неексфолиращата си повърхност, дава възможност за плакакумулация близо до оперативното поле и мекотъканната протекция на третираната област е важен момент в предпазване на раната от бактериална контаминация (82).

В този контекст употребата на мембрани изисква отпрепарирането на по-екстензирани ламба - папила презервиращи ламба (Takei et al. 1985) (83), модифицирани папила презервиращи ламба (MPPF, Cortellini et al.1995) (84) и оптимизирани папила презервиращи ламба (SPPF, Cortellini et al.1999) (85). С откриването на емайловите матриксни протеини и поради тяхната гелоподобна формула, лесна апликация и липса на необходимост от поставяне на мембрана, дизайнът на ламбата за пародонтална регенерация се измества към по-ограничено рефлектиране на меките тъкани. През 2003г., Wachtel et al. (86), представят минимално инвазивна техника, специално за приложение на Emdogain. Следва, 2007 г., минимално инвазивната хирургична техника (MIST) на Cortellini и Tonetti (87), заедно с достъпа с единично ламбо (SFA) на Trombelli et al, публикуван 2009 година (88) и модифицираната минимално инвазивна техника (M-MIST), 2009 година, Cortellini и Tonetti (89).

Достъпът с единично ламбо (SFA – single flap approach) или модифицираната минимално инвазивна техника (M-MIST – modified minimally invasive technique) осигурява лимитирана медиодистална

екстензия на ламбото, колкото да се осигури адекватен хирургичен достъп до дефекта без напрежение в ламбото. Рефлектира се ламбо в пълна дебелина само от едната страна на дефекта (букално или лингвално/палатинално в зависимост от неговата морфология); интерпроксималните супракрестални тъкани остават прикрепени. Тези протоколи, обаче, имат сравнително ограничени индикации: основно тристенни и/или двустенни интраосални дефекти, при налични минимум 2 mm кератинизирана гингива букално, както и определени параметри на междузъбната папила – минимум 3 mm височина и 3 mm широчина в основата й (88,89).

През 2017 година, Zucchelli et al. (90) предлагат подхода със съединителнотъканна стена като противодействие срещу колапса на ламбото – съединителнотъканната присадка замества липсващата букална костна стена на дефекта. Плътната палатинална субепителна съединителна тъкан, когато е добре прикрепена към съседните на дефекта папили и към периоста, апикално от дъното на дефекта, осигурява достатъчно стабилна бариера, която ограничава колапса на букалните тъкани и подпомага стабилизирането на кръвния съсирек. Коронарното преместване на ламбото също има стабилизиращ ефект и минимализира мекотъканното свиване. За разлика от достъпа с единично ламбо и модифицираната минимално инвазивна техника този хирургичен поход има по-широки индикации - добавянето на съединителнотъканна присадка позволява работа при едностенни интраосални дефекти и може да компенсира липсата на кератинизирана гингива, липса на папиларна височина/широчина, като дава възможност и за покритие на гингивални рецесии, едноетапно с регенеративната процедура (90,91).

Резултати от лечението

Истинските резултати на пародонталната регенерация могат да се демонстрират само хистологично. Поради невъзможността да има хистологично доказателство, в клиничната практика за оценка на постигнатия ефект се използват сурогатни критерии. Най – често това са редукцията на дълбочината на сондиране, печалбата на клинично прикрепване и рентгенографското костно запълване.

През 2020 година Trombelli et al. (92) предлагат модел за комплексна оценка на ефекта от регенеративната терапия при вертикални костни дефекти. В тази оценка инкорпорират печалбата на прикрепване и постхирургичната дълбочина на сондиране на третираното място. Ефектът от регенеративната процедура се приема за клинично значим ако са постигнати поне 3 mm печалба на прикрепване и клинично незначим при печалба под 3 mm. За граница на постхирургичната дълбочина на сондиране посочват 4 mm, на базата на достатъчно доказателства, че резидуална дълбочина на сондиране над 4 mm (PD > 4 mm) след нехирургична и регенеративна пародонтална терапия в дългосрочен план представлява рисков фактор за прогресия/рецидив на ниво място (14,93). Спрямо модела за комплексна оценка, лечението се приема за успешно в случаите, когато е постигната клинично значима печалба на прикрепване и липса на резидуален джоб. Лечението е неуспешно, когато не са постигнати и двата резултата. Авторите считат, че така предложеният анализ на резултатите е по-прецизен в преценката за цялостната полза от регенеративната процедура по отношение на клиничните параметри и в идентифицирането на фактора (печалбата на прикрепване или резидуалния джоб), който евентуално е допринесъл за провала на дадено лечение. Освен това, изхождайки от разбирането, че значимо, клинично установено увеличаване на пародонталните структури, заедно с осигуряването на дългосрочна

възможност за поддръжка на възстановения/регенериран дефект са две неразделни цели на хирургичната корекция на вътрекостните лезии, Trombelli et al. смятат, че оценка, която се базира само отделни измервания може да доведе до ограничен анализ на истинските ползи от приложената процедура (92).

От друга страна за клиничните ефекти на регенеративната терапия при вертикални костни дефекти са публикувани редица системни ревюта (30,94,95). През 2021, Aimeti et al. (96) публикуват системно ревю на литературата за клиничните резултати при лечението на вертикални костни дефекти с направлявана тъканна регенерация или емайлови матриксни деривати, акцентирайки върху постхирургичната дълбочина на пародонталния джоб. Авторите стъпват на факта, че крайната цел на регенеративното пародонтално лечение е възстановяване на архитектурата на загубените пародонтални тъкани и смятат, че редукцията на дълбочината на сондиране до физиологично ниво от 3 mm може да се приеме като клинично съотносима с успешна регенеративната пародонтална терапия. В изследването си разглеждат едновременно постигната дълбочина на сондиране от 3 mm и 4 mm. От финално включените 35 проучвания, информация за елиминиране на джоба, т.е. PD ≤ 3 mm, е налична в 2 изследвания (97,98), а само едно докладва както PD ≤ 3 mm така и PD ≤ 4 mm (99).

В последните десетилетия се наблюдава и повишено внимание върху пациента и неговите възприятия, свързани с проведеното лечение и удовлетвореността му от него. Обратната връзка от страна на пациента е също толкова важна, колкото самите клинични резултати. В идеални условия, печалбата на прикрепване след регенеративна терапия на вертикални костни дефекти, трябва да е равна на редукцията на дълбочината на сондиране, което означава, че гингивалната рецесия не трябва да се

увеличава в резултат на лечебните процедури. Гингивалната рецесия е основното оплакване от страна на пациентите, особено когато се третират фронтални зъби. В този смисъл, минимализирането на рецесирането на венечния ръб, трябва да се разглежда като една от основните цели в клиничен аспект, когато се третира пародонтален дефект с регенеративен подход. Наличието на дебели и високи/широки интердентални меки тъкани благоприятства манипулирането с ламбото и зашиването му, увеличава възможността да се постигне и поддържа първично оздравяване в интерденталната зона и намалява риска от колабиране на меките тъкани в костния дефект. Така се оптимизира наличното за регенерация пространство, намалява се рецесията на меките тъкани и се увеличава количеството на регенерираните твърди тъкани. Въпреки това, обективната оценка на естетичните резултати, както и идентифицирането на рисковите фактори за увеличаване на гингивалната рецесия са все още недостатъчно анализирани при клиничните проучвания (100).

В друго системно ревю от 2021, Nibali et al. (101) изследват връзката между морфологията на костния дефект и резултатите от регенеративната терапия. Дълбочината и ъгълът на дефекта, както и броят на костните стени влияят върху оздравяването след регенеративна пародонтална хирургия и е важно при планирането на лечението да се взима под внимание морфологията на дефекта. Авторите, правят извода, че е нужно морфологичните аспекти на дефектите да бъдат корелирани с отговора към лечението, за да се повиши шанса за максимално добро оздравяване. Препоръчват по- прецизна класификация на вертикалните костни дефекти, в която да се акцентира и върху други аспекти от морфологията на лезията като екстензия на дефекта към букалните или лингвалните стени. Тези специфични особености могат да бъдат установени по време на операцията или евентуално чрез конично лъчеви компютърни томографии (Cone beam

computed tomography – CBCT), въпреки че се счита, че прецизното измерване на дълбочината на сондиране, заедно с анализа на периапикални рентгенографии е с добра диагностична стойност (102).

Радиографското костно запълване е неизменна част от оценката на това колко успешна е една регенеративна терапия. Липсват данни обаче за резидуалната дълбочина на костния дефект постхирургично и взаимовръзката на този параметър с останалите критерии за комплексна оценка.

Дискусионни и нерешени проблеми

Регенеративната пародонтална хирургия е важен момент в лечението на тежките пародонтити. С този подход значително се подобрява пародонталното състояние и дългосрочната прогноза на зъби с интраосални дефекти или втори клас фуркационни лезии.

В последните десетилетия клиничните и технологичните иновации са насочени към минимизиране на инвазивността на процедурите с едновременно запазване и/или увеличаване на регенеративния им потенциал. В този контекст, биоактивните молекули са адекватен избор на средство за постигане на целите на пародонталната терапия, а именно редуциране на дълбочината на сондиране, печалба на прикрепване и рентгенографско костно запълване. Те позволяват да бъдат използвани с минимално инвазивни хирургични подходи, което води до незначителна хирургична травма, по-благоприятен оздравителен период и до устойчиви във времето клинично релевантни резултати.

Емайловите матриксни протеини са материал, който е доказано способен да демонстрира хистологично истинска пародонтална регенерация. EMD функционират като потентна епително-мезенхимна

сигнална молекула, индуцираща формирането на цимент, което е ключово събитие за развитието на поддържащия пародонт. В същото време, като регенеративен материал те се отличават със сравнително лесен начин на приложение, опростен хирургичен протокол, намалено времетраене на процедурата и минимален постхирургичен дискомфорт. Тези техни качества ги утвърждават и клинично като съвременен и работещ биоматериал.

Богатият на тромбоцити фибрин е биоматериал от автоложен произход, съдържащ разнообразие от растежни фактори, като TGF-β, PDGF и VEGF, които ефективно стимулират ангиогенезата, пролиферацията, миграцията и диференциацията на мезенхимни стволови клетки. Автоложният му произход, лесното манипулиране и ниска цена го правят желан регенеративен материал. На този етап, обаче, все още липсват хистологични доказателства за способността му да индуцира истинска пародонтална регенерация.

Изборът на регенеративен подход, респективно материал, е важен и решаващ момент в лечението на пародонталните костни дефекти. Клиничната оценка изисква внимателно прецизиране на тежестта и морфологията на дефекта и желания краен резултат от лечението. Независимо от големия брой клинични проучвания, системни ревюта и мета анализи, публикувани на тема регенеративна пародонтална терапия все още остават неизяснени съществени въпроси. Липсват проучвания върху ограниченията на минимално инвазивните подходи на базата на предхирургичните характеристики на дефекта като брой костни стени, морфология и дълбочина (103). Не са идентифицирани рисковите фактори за увеличаване на рецесията в интерденталните тъкани (104). Няма достатъчно данни как морфологичните аспекти на дефектите и по-специфично екстензията им към букалните или лингвалните стени,

корелират към отговора от лечението (101). Липсват ясни и клинично значими критерии за оценка на резултатите от регенеративната терапия.

Това дава основание да се направи проучване по част от тези дискусионни и нерешени в съвременната литература въпроси и разработването на настоящия дисертационен труд.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел: Целта на настоящия дисертационен труд е да се направи анализ на честотата и разпространението на вътрекостните дефекти в българската популация, както и оценка на регенеративните стратегии за лечението им с участието на биологично активни молекули- емайлови матриксни протеини и богат на тромбоцити фибрин.

Научна хипотеза: При правилна селекция на пациенти и дефекти регенеративната пародонтална терапия с приложение на биоактивни молекули (PRF и EMD), е успешен метод на избор за третиране на инфраосални и втори клас фуркационни дефекти.

Във връзка с поставената цел са формулирани следните задачи:

1. Да се проучи честота и разпространение на пародонталните костни дефекти в българската популация

1.1. Честота и разпространение на фуркационните дефекти

1.2. Честота и разпространение на вертикалните костни дефекти

2. Да се направи сравнително изследване на регенеративния потенциал на богатия на тромбоцити фибрин (PRF) и Emdogain® при хирургичното лечение на F_2 фуркационни дефекти на долни молари.

3. Да се изследва ефективността от допълнителното използване на богатия на тромбоцити фибрин (PRF) към костен заместител (Cerabone®) в третирането на инфраосални костни дефекти.

4. Да се направи оценка на лечебните резултати при минимално инвазивна регенеративна пародонтална терапия с емайлови матриксни протеини и костен графт при лечението на ангуларни костни дефекти.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

По задача 1:

1.1. Обект на изследването: 113 пациента

Проведеното изследване е ретроспективно радиографско проучване на базата на 3D томографските изследвания на 113 пациента, над 18 годишна възраст. Скенерите на горна и долна челюст са направени във връзка с провеждано дентално лечение и назначени по индикации от лекуващия дентален лекар.

Скенерите са избрани на случаен принцип от списък с всички пациенти с налични конично лъчеви компютърни томографии в базата данни на частна дентална клиника. За всеки пациент е генериран уникален цифров идентификатор. Първоначалният размер на извадката беше определен на 100. Чрез генератор на произволни числа (Microsoft Excel) се създаде набор от 100 произволни числа, покриващи диапазона от цифровите идентификатори, генерирани за пациентите в рамката на извадката. Избраните CBCT бяха разделени в пет възрастови групи: до 29 години, 30-39 години, 40-49 години, 50-59 и над 60 години. За да се осигури балансирано представяне във възрастовите подгрупи, са добавени още 13 скенера чрез аналогична рандомизация. Крайният брой на анализираните CBCT е 113.

Участниците са 56 мъже и 57 жени, на възраст между 19 и 84 години (средна възраст 45 години, SD = 14).

Критерии за включване: пациенти над 18 годишна възраст, които имат компютърно томографско изследване на горна и долна челюст.

Критерии за изключване: лица под 18 години и CBCT с компрометирано диагностично качество.

Извадката на анализираните зъби е от 2772 зъба - 1379 в горна челюст и 1393 – в долна челюст, немолари - 2097, молари – 675. От изследването са изключени третите молари. Дентални импланти също не са обект на анализа. При наличие само на корени, зъбите са отчитани като липсващи.

1.2. Етично одобрение за това проучване е получено от Комисията по етика на научните изследвания в Медицински университет, София - КЕНИМУС (протокол № 02/ 24. 02. 2023). Всички участници са получили пълна информация за целите и методите на изследването и са подписали информирано съгласие.

1.3. Параклинични методи: 3D компютърно томографско изследване

Радиографското изследване е направено с апарат Planmeca Promax 3D Mid, настроен на 90 kV, 6mA и размер на воксела 200 μm, поле на образа 10×10 cm^2. Триизмерните образи на всички зъби са анализирани в хоризонтална, трансверзална и сагитална равнина. Използван е софтуерът Planmeca Romexis Viewer 5.3.5.80 с прилежащите дигитални инструменти за измерване.

За анализа на фуркациите: дълбочината на фуркационния дефект е регистрирана в хоризонталната равнина като разстоянието от външната повърхност на корените, ограничаващи фуркационния дефект, до наличната интеррадикуларна кост, измерено в милиметри.

За определяне на степента на фуркационното увреждане е използвана класификацията на Hamp et al. (22), релативизирана към радиографската костна загуба в областта на фуркационния дефект.

Първи клас: измерена хоризонтална радиографска костна загуба до 3 mm.

Втори клас: измерена хоризонтална радиографска костна загуба над 3 mm, но непреминаваща през цялата фуркационна област.

Трети клас: цялостна хоризонтална костна деструкция във фуркационната област.

Не се отчита наличие на фуркационен дефект, в случаите, когато фуркационната област е запълнена с кост до форникса на зъба и не се наблюдава рентгенографско просветляване между корените на анализирания зъб.

Наличие на ангуларен костен дефект се отчита при вертикален тип костна загуба, т.е. дъното на костния дефект е апикално от заобикалящата го интерпроксимална кост, и дълбочината на дефекта, измерена от дъното на костния дефект да нивото на интраосалния септум на съседния зъб е над 3 mm.

Рентгенографската идентификация на пародонтита се извършва въз основа на нивото на интерпроксималната кост. Пациентът се счита за „здрав“, когато позицията на проксималната кост е на физиологичната височина (разстоянието между емайлоциментовата граница и алвеоларния ръб е до 3 mm) и се счита с „пародонтит“, когато нивото на интерпроксималната кост е апикално спрямо физиологичната позиция (разстоянието между емайлоциментовата граница и алвеоларната кост е повече от 3 mm).

1.4. Статистически анализ:

Необработените данни са събрани в таблица в Excel. След кодиране са обработени в търсене на статистическа значимост. Асоциациите между изследваните проблеми (вертикални дефекти и фуркационни дефекти) с променливи като възраст, пол и пародонтално заболяване са анализирани с тест Хи-квадрат (χ^2) и анализ на дисперсията (ANOVA). Нулевата хипотеза

е отхвърляна при $P < 0.05$. Методът на междуквартилния диапазон е използван за откриване на екстремни стойности, които попадат извън общия модел на набора от данни.

Формулирани са следните нулеви хипотези:

H_0- *полът не оказва влияние върху наличието на фуркационни дефекти.*

H_0- *възрастта не оказва влияние върху наличието на фуркационни дефекти.*

H_0- *полът не оказва влияние върху наличието на ангуларни костни дефекти.*

H_0- *няма връзка между вида зъб и наличието на вертикален костен дефект*.

H_0- *няма връзка между възрастта и наличието на ангуларен костен дефект*.

По задача 2:

2.1. Обект на изследването: 21 пациента, 30 долни моларни зъба с втори клас вестибуларен фуркационен дефект

Първа група:

15 фуркационни дефекта (F_2) – 11 пациента с наличие на поне един долен молар с вестибуларна фуркационна лезия F_2, при които е проведена терапия с PRF.

Втора група:

15 фуркационни дефекта (F_2) – 13 пациента, с наличие на поне един долен молар с вестибуларна фуркационна лезия F_2, при които е проведена терапия с PrefGel и Emdogain.

Различната бройка пациенти и анализирани зъби се дължи на факта, че при някои пациенти са оперирани повече от 1 фуркационен дефект.

Включващи критерии за пациентите:

- ✓ системно здрави индивиди
- ✓ без данни за алергии
- ✓ с пародонтит трети или четвърти стадий.

Изключващи критерии за пациентите:

- ✓ тютюнопушене
- ✓ неефективен плак контрол
- ✓ системно заболяване, което би могло да компрометира терапията (диабет, имунодефицитни и вирусни заболявания)
- ✓ пациенти на имуносупресивна терапия
- ✓ пациенти приемащи бисфосфонати, антикоагуланти или антиагреганти

- ✓ пациенти с тромбоцитопения, хипофибриногенемия, хемофилия, нестабилни хемодинамични показатели (коагулопатии)
- ✓ бременни или кърмещи жени.

Включващи критерии за зъбите:

- ✓ долни молари с вестибуларна фуркационна лезия от втори клас (с хоризонтална дълбочина на сондиране (hPD) > 3 mm)
- ✓ неоткрит фуркационен вход
- ✓ без дълбоки апроксимални инфраосални дефекти
- ✓ със запазена интердентална папила
- ✓ без периапикални лезии
- ✓ асимптоматични
- ✓ наличие на минимум 3 mm кератинизирана гингива

2.2. Етично одобрение за това проучване е получено от Комисията по етика на научните изследвания в Медицински университет, София - КЕНИМУС (протокол № 09/ 02. 04. 2021). Всички участници са получили пълна информация за целите и методите на изследването и са подписали информирано съгласие.

2.3. Клинични методи на изследване:

Анамнеза: на всички участници в клиничното изследване е снета анамнеза, за да се установи наличието на заболявания, състояния и медикация, които биха били пречка за участие в научния проект или биха компрометирали резултатите от проведеното лечение.

На селектираните пациенти са извършени следните клинични изследвания:

FMPS (Full Mouth Plaque Score) - оценка на плаката. С ръчна пародонтална сонда се регистрира липсата или наличието на плака на нивото на гингивалния ръб за четирите повърхности на всеки наличен зъб в устата (вестибуларно, медиално, дистално, палатинално/лингвално). Изчислява се процентът на повърхностите с плака.

FMBS (Full Mouth Bleeding Score) - оценка на повърхностното кървене. Пародонталната сонда се въвежда 1-2 mm в сулкуса или пародонталния джоб. Придвижва се циркумферентно по периферията на зъба и се отчита наличието или липсата на кървене в четири места за всеки зъб (вестибуларно, медиално, дистално, палатинално/лингвално). Изчислява се процентът кървящи места.

Дълбочина на сондиране (PD) - разстоянието от гингивалния ръб до дъното на джоба. Използва се ръчна градуирана пародонтална сонда. Измерванията се регистрират в шест точки за всеки зъб (медиовестибуларна, вестибуларна, дистовестибуларна, медиолингвална/ медиопалатинална, лингвална/палатинална, дистолингвална/дистопалатинална).

Загуба на клинично прикрепване (CAL) - разстоянието от емайло-циментовата граница до дъното на джоба. Използва се ръчна градуирана пародонтална сонда. Измерванията се регистрират в шест точки за всеки зъб (медиовестибуларна, вестибуларна, дистовестибуларна, медиолингвална/медиопалатинална, лингвална/палатинална, дистолингвална/дистопалатинална).

Кървене при сондиране (BoP) - наличие или липса на кървене от дъното на джоба. Пародонталната сонда се въвежда до дъното на джоба и след изваждането й се отчита липса или наличие на кървене от дъното на джоба. Регистрира се в шест точки за всеки зъб. Изчислява се процентът

кървящи места. Индексът служи за оценка на активността на пародонталната деструкция.

Фуркационни дефекти/фуркационни лезии (F) - разстоянието от ръба на гингивата до наличното прикрепване в mm, отчетено в хоризонтална посока с помощта на специализирана пародонтална сонда Nabers.

За класифицирането на фуркационното увреждане е използвана класификацията на Hamp et al. (аналогично на зад. 1) като регистрирането на хоризонталната дълбочина на сондиране е от маргиналния ръб на гингивата.

Рецесия (R) - разстоянието между емайло-циментовата граница и маргиналния венечен ръб в mm

Мобилност (M) - подвижност на зъбите, регистрирана по скалата на Miller

Всички данни са нанесени в пародонтална карта. Използвана е ръчна градуирана сонда UNC 15, Hu - Friedy и сонда на Nabers, Hu-Friedy.

Мониториране на оздравителния процес (по модел, описан от Hagenaars et al. (105)):

- Оток в меките тъкани

0 – липса на оток 1 – умерен оток 2 – изразен оток

- Цвят на гингивата

0– липса на зачервяване 1– умерено 2– изразено зачервяване

За референция по отношение на цвета се използват контралатералните гингивални тъкани. Контролът се извършва трикратно – на 7, 14 и 21 ден.

Интраоперативни измервания:

Хоризонтална дълбочина на дефекта - от вестибуларния ръб на костта до наличната кост в хоризонтална посока, в милиметри.

Вертикална дълбочина на дефекта - най-голямото измерено разстоянието от форникса на зъба до костта, в милиметри.

2.4. Параклинични методи на изследване – рентгенографски методи.

За оценка на морфологията и особеностите на засегнатата фуркационна област, на пациентите са направени:

1) интраорални ретроалвеоларни рентгенографии.
2) секторно CBCT

Образното изследване е извършено един път при инициалната диагностика на пациентите, свързано с началната база данни и втори път - шест месеца постоперативно, свързано с оценката на резултата от приложения регенеративен материал.

На томографското изследване се регистрира вертикалната костна загуба като най-голямото измерено разстоянието от форникса на зъба до костния ръб в милиметри и хоризонталната костна загуба – от допирателната линия, свързваща вестибуларната повърхност на двата зъбни корена до наличната кост в хоризонтална посока, отново в милиметри.

2.5. Хирургични методи

Хирургичните процедури са извършени под локална анестезия. Правят се коси инцизии в медиалната и дистална папила на третирания зъб и така всяка папила се разделя на две части условно наречени анатомична (неотпрепарирана) и хирургична (отпрепарирана) папила по модела, предложен от De Sanctis и Zucchelli (106,107). Инцизиите се екстензират

маргинално по букалните венечни ръбове на съседните зъби. Отпрепарира се ламбо в частична дебелина до основата на хирургичните папили. Следва ламбо в пълна дебелина, 2 mm апилкално от кресталния костен ръб. За да се осигури пасивно коронарно преместване на ламбото, в базата му се извършват две инцизии – дълбока (отделяща мукозата и мускулния слой от периоста) и повърхностна (отделяща мукозата от мускулния слой). Букалната част на анатомичните папили се деепителизира. Извършва се пълно инструментиране на кореновата повърхност и на костния дефект с машинни и ръчни инструменти – scaling и root planing. Измерва се хоризонталното и вертикалното ангажиране на фуркацията.

При пациентите от първа група се взима кръв след венепункция, с помощта на затворена система тип „butterfly" - 9 ml кръв в 10 ml специални вакуумни епруветки (2 епруветки). Епруветките се центрофугират 1300 rpm за 8 min в центрофуга PRF DUO. Фибриновият съсирек е разположен по средата на епруветката, между фракция от ацелуларна плазма на повърхността и червена фракция на дъното, формирана от еритроцитите. Съсирекът се изважда и с PRF от едната епруветка се запълва фуркационния дефект, а от другата се кондензира, за да се получи мембрана, с която се покрива входът на фуркацията. Ламбото се позиционира коронарно до пълно съвпадане на хирургичната и деепителизираната анатомична папила и се зашива с окачени примкообразни шевове и прекъснати интердентални шевове с резорбируеми 6-0 конци.

При пациентите от втора група кореновите повърхности се кондиционират с 24% етилендиаминтетраоцетна киселина (EDTA) под формата на гел (pH 6.7, PrefGel, Strauman) за 2 минути, след което хирургичната област обилно се промива със стерилен физиологичен разтвор. Веднага се нанася Emdogain, като се започне от най-отдалечения край на фуркационния дефект и се покрие цялата открита коренова

повърхност. Ламбото се позиционира коронарно до пълно съвпадане на хирургичната и деепителизираната анатомична папила и се зашива с окачени примкообразни шевове и с прекъснати интердентални шевове с резорбируеми 6-0 конци.

На пациентите и от двете групи е назначена системна антибиотична терапия - Amoxicillin 500 mg на 8 часа за 7 дни, която започва 2 дни преди хирургичната намеса, аналгетик – Aulin 100 mg на 12 часа за 3 дни, заедно с 0,2% разтвор на хлорхексидинов глюконат за жабурене 2 пъти дневно за 6 седмици (2 седмици преди интервенцията и 4 след).

Конците се свалят след 2 седмици и пациентите се инструктират за правилно провеждане на домашните орално-хигиенни грижи след хирургичната интервенция.

2.6 Статистически анализ

Необработените данни са събрани в таблица в Excel**.** Приложени са следните методи: дескриптивна статистика, *t*-test, paired *t*-test, two sample *t*-test. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза е избрано **P<0.05**.

По задача 3:

3.1. Обект на изследването: 20 пациента, 29 зъба с вертикални костни дефекти

В изследването са включени 20 пациента с поставена диагноза пародонтит, разделени на две групи:

Първа група: 10 пациента с пародонтит и с установени рентгенографски инфраосални костни дефекти, при които е проведено хирургично лечение с прилагане на костен графт и PRF;

Втора група: 10 пациента с пародонтит и инфраосални костни дефекти, при които е проведено хирургично лечение с костен графт без PRF.

Включващи критерии за пациентите:

- ✓ системно здрави индивиди
- ✓ без данни за алергии
- ✓ с генерализиран пародонтит (трети или четвърти стадий)
- ✓ присъствие на пародонтални джобове с PD > 5 mm
- ✓ установена рентгенографски загуба на кост
- ✓ присъствие на костни дефекти с рентгенографски характеристики на ангуларен дефект с дълбочина над 3 mm
- ✓ налични ≥ 20 зъба
- ✓ нелекувани пародонтално през последната 1 година.

Изключващи критерии за пациентите:

- ✓ системно заболяване, за което се знае, че е свързано с или модулира развитието и прогресията на пародонтита (диабет, имунодефицитни вирусни заболявания)
- ✓ пациенти на имуносупресивна терапия
- ✓ пациенти, приемащи бисфосфонати

- ✓ терапия с антикоагуланти и антиагреганти
- ✓ пациенти с тромбоцитопения, хипофибриногенемия, хемофилия
- ✓ нестабилни хемодинамични показатели (коагулопатии)
- ✓ бременност и кърмене

Включващи критерии за зъбите:

- ✓ налични апроксимални ангуларни костни дефекти
- ✓ рентгенографска вътрекостна компонента ≥ 3 mm
- ✓ дълбочина на сондиране ≥ 6 mm
- ✓ без периапикални лезии.

Изключващи критерии за зъбите:

- ✓ зъби с неекзактно ендодонтско лечение
- ✓ зъби с периапикални лезии
- ✓ дефекти, екстензиращи във фуркационната област
- ✓ трети молари
- ✓ зъби с трета степен на подвижност

3.2. Етично одобрение за това проучване е получено от Комисията по етика на научните изследвания в Медицински университет, София - КЕНИМУС (протокол № 28/ 02. 12. 2019). Всички участници са получили пълна информация за целите и методите на изследването и са подписали информирано съгласие.

3.3. Клинични методи на изследване:

Анамнеза: на всички участници в клиничното изследване е снета анамнеза, за да се установи наличието на заболявания, състояния и медикация, които биха били пречка за участие в научния проект или биха компрометирали резултатите от проведеното лечение.

На селектираните пациенти са извършени следните клинични изследвания: аналогично на задача 2

3.4. Параклинични методи на изследване

Рентгенографски методи на изследване:

С цел точното определяне на диагнозата пародонтит при селектираните пациенти са приложени следните рентгенографски техники:

1) Ортопантомография.

2) Интраорална ретроалвеоларна рентгенография.

Костната загуба, както и дълбочината и широчината на установените инфраосални костни дефекти е измерена с помощта на мерителна скала в mm. Широчината на вътрекостния компонент е измерена като ъгъла, който костната стена на дефекта образува с повърхността на корена. Дълбочината на дефекта е измерена като разстоянието в mm между дъното на дефекта и алвеоларния гребен.

Рентгенографското изследване е извършено за първи път при инициалната диагностика на пациентите, свързано с началната база данни и втори път - шест месеца постоперативно, свързано с оценката на резултата от приложената хирургична техника на репозиционирано ламбо в пълна дебелина с или без използване на PRF.

3.5. Протокол за получаване на богат на тромбоцити фибрин (PRF): взима се кръв след венепункция, с помощта на затворена система тип „butterfly” - 9 ml кръв в 10 ml специални вакуумни епруветки (общо 2 епруветки) без антикоагулант. Епруветките се центрофугират при 1300 rpm за 8 min в центрофуга **PRF DUO**, след което се отварят и се изчаква около 5 min за окончателното образуване на съсирека. След отстраняването на прикрепените червени кръвни клетки, съсирекът се поставя в стерилна

метална чаша, надробява се на малки парчета и се размесва с използвания костен графт (Cerabone®) в съотношение 1:1.

3.6. Хирургични методи:

Хирургичната процедура се извършва под локална анестезия. След направени сулкуларни и интердентална инцизия се отпрепарира вестибуларно мукопериостално ламбо до разкриване на наличния инфраосален костен дефект. Извършва се пълно инструментиране на кореновата повърхност и костния дефект, включващо scaling и root planing. Инфраосалните костни дефекти при пациентите от II^{pa} група са запълнени само с костен заместител (Cerabone®). Костните дефекти при пациентите от I^{ва} група са запълнени с костен заместител (Cerabone®) и PRF в съотношение 1:1 само до нивото на наличния инфраосален дефект, без да се презапълва дефекта. Ламбото се зашива с прекъснати интердентални шевове с нерезорбируем конец 5-0.

На всеки пациент се назначава системна антибиотична терапия (Amoxicillin 500 mg на 8 часа за 7 дни), аналгетик (Aulin 100 mg на 12 часа за 3 дни) и 0,2% разтвор на хлорхексидин глюконат за жабурене на 12 часа за 2 седмици. Премахването на конците се извършва 14 дена след хирургията. Следи се регулярно постоперативния статус на пациентите. След 6 месеца са оценени отново всички клинични и рентгенографски параметри.

3.7. Статистически анализ

Необработените данни са събрани в таблица в Excel**.** Приложени са следните методи: дескриптивна статистика, *t*-test, paired *t*-test, two sample *t*-test. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза е избрано **P < 0.05**.

По задача 4:

4.1 Обект на изследването: 10 пациента, 30 зъба с вертикален костен дефект

В изследването участват 10 пациента, които отговарят на критериите за включване и при които има установен поне един вертикален костен дефект с рентгенографска дълбочина ≥ 3 mm. Общият брой на третираните дефекти е **30**. Разликата между броя на пациентите и броя на дефектите се дължи на факта, че при някои пациенти са лекувани повече от един вертикален костен дефект.

Включващи критерии за пациентите:

- ✓ системно здрави индивиди, над 18 години
- ✓ без данни за алергии
- ✓ с пародонтит трети или четвърти стадий
- ✓ добри нива на орална хигиена (FMPS и FMBS под 15% след инициалната терапия)
- ✓ наличие на ангуларен костен дефект, асоцииран с дълбочина на сондиране (PD) ≥ 6 mm и кървене при сондиране (BoP) при реоценката след нехирургична пародонтална терапия

Изключващи критерии за пациентите:

- ✓ системно заболяване, което би могло да компрометира терапията
- ✓ системно заболяване или състояние, което изисква антибиотична профилактика за транзиторната бактериемия по време на диагностиката и терапията
- ✓ пушачи
- ✓ неефективен плак контрол (FMPS и FMBS над 15% след инициалната терапия)
- ✓ бременни или кърмещи жени.

Включващи критерии за зъбите:

- ✓ налични апроксимални ангуларни костни дефекти
- ✓ рентгенографска вътрекостна компонента ≥ 3 mm
- ✓ дълбочина на сондиране ≥ 6 mm
- ✓ без периапикални лезии

Изключващи критерии за зъбите:

- ✓ зъби с неекзактно ендодонтско лечение
- ✓ зъби с периапикални лезии
- ✓ дефекти, екстензиращи във фуркационната област
- ✓ трети молари
- ✓ зъби с трета степен на подвижност

4.2. Етично одобрение за това проучване е получено от Комисията по етика на научните изследвания в Медицински университет, София - КЕНИМУС (протокол № 16/ 19. 12. 2023). Всички участници са получили пълна информация за целите и методите на изследването и са подписали информирано съгласие.

4.3. Клинични методи на изследване:

На селектираните пациенти са извършени клинични изследвания, аналогични на предходните задачи.

Данните са нанесени в пародонтална карта, като измерванията са регистрирани в шест точки за всеки зъб (медиовестибуларна, вестибуларна, дистовестибуларна, медиолингвална/палатинална, лингвална/палатинална, дистолингвална/палатинална). Използвана е ръчна градуирана сонда UNC 15, Hu - Friedy. Данните са регистрирани при началната диагностика, при реоценката от нехирургичната терапия и шест месеца следоперативно.

За интерденталните меки тъкани са регистрирани следните параметри:

- ✓ широчина в основата на папилата
- ✓ височина на папилата
- ✓ загуба на височина на папилата (разстоянието от върха на папилата до междузъбния контакт)

По време на операцията са измерени:

- ✓ костна загуба в зоната на костния дефект (разстоянието от емайлоциментовата граница до дъното на дефекта)
- ✓ дълбочината на интаосалния компонент на костния дефект (разстоянието от дъното на костния дефект до нивото на интраосалния септум на съседния зъб)
- ✓ вестибуло-лингвална широчина на костния дефект (разстоянието от букалната до лингвалната стени на костния дефект)
- ✓ медио-дисталната широчина на костния дефект (разстоянието от кореновата повърхност до апроксималната стена на костния дефект)
- ✓ брой стени на интраосалния дефект
- ✓ супраосална компонента на костния дефект

4.4. Параклинични методи на изследване

За оценка на морфологията и особеностите на костния дефект, са направени:

1) **интраорална ретроалвеоларна рентгенография** - при инициалната диагноза за началната база данни и повторено 6 месеца постоперативно за оценка на резултата.

2) компютърна томография с коничен лъч – при инициалната диагностика и повторена 6 месеца постоперативно за оценка на резултата.

Регистрирани са:

- ✓ костна загуба в зоната на костния дефект (разстоянието от ЕЦГ до дъното на дефекта)
- ✓ дълбочината на интаосалния компонент на костния дефект (разстоянието от дъното на костния дефект от нивото на интраосалния септум на по-здравия съседен зъб)
- ✓ вестибуло-лингвална широчина на костния дефект (разстоянието от букалната до лингвалната стени на костния дефект)
- ✓ медио-дисталната широчина на костния дефект (разстоянието от кореновата повърхност до апроксималната стена на костния дефект)
- ✓ ъгъл на костния дефект (ъгълът сключван между кореновата зъбна стена и стената на интраосалния дефект
- ✓ брой стени на интраосалния дефект
- ✓ супраосалната компонента на костния дефект

На шестия месец се оцени радиографското костно запълване и резидуалната дълбочина на костния дефект (по параметрите описани при първоначалната оценка) на интраорална ретроалвеоларна рентгенография и на компютърна томография с коничен лъч

4.5. Хирургични методи

Хирургичната процедура се извършва под локална анестезия. Прави се хоризонтална инцизия в основата на папилата, асоциирана с третирания дефект. Следва вертикална инцизия до маргиналния костен ръб, за да се осигури достъп до костния дефект. Отпрепарира се ламбо в пълна дебелина, подминаващо кресталния костен ръб с 2 mm, за осигуряване на достъп до дефекта. Прави се инцизия на нивото на интраосалния септум, за да се сепарират супракресталните меки тъкани от тъканите, изпълващи

интраосалния компонент на дефекта. Извършва се пълно инструментиране на кореновата повърхност и на костния дефект с машинни и ръчни инструменти – scaling и root planing. Кореновата повърхност се кондиционира с 24% етилендиаминтетраоцетна киселина (EDTA) под формата на гел (pH 6.7, PrefGel, Strauman) за 2 минути, след което хирургичната област обилно се промива със стерилен физиологичен разтвор. Нанася се Emdogain, като се започне от дъното на костния дефект и се покрие цялата открита коренова повърхност. Костният графт се смесва с Emdogain и се поставя в интраосалния компонент на дефекта. Ламбото се репозиционира и зашива с комбинация от хоризонтален дюшекчийски шев и О –виден фиксиращ шев.

Назначена е системна антибиотична терапия с Augmentin 1000 mg на 12 часа за 7 дни, която се започва един ден преди хирургичната намеса. Пациентите се инструктират да жабурят с 0,2% разтвор на хлорхексидинов глюконат 3 пъти дневно една седмица преди хирургичната намеса и за две седмици след интервенцията и 2 пъти дневно за по-следващите две седмици.

Конците се свалят след 2 седмици. Пациентите се инструктират за правилно провеждане на домашните орално-хигиенни грижи.

5. Статистически анализ:

Необработените данни са събрани в таблица в Excel**.** Приложени са следните методи: дескриптивна статистика, *t*-test, paired *t*-test, two sample *t*-test. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза е избрано **P < 0.05**. За проверка на разпределението на данните е приложен Шапиро - Уилк тест. За изследване на взаимовръзките между отделните показатели е използван Spearman корелационен анализ.

РЕЗУЛТАТИ

Задача 1. Честота и разпространение на пародонталните костни дефекти в българската популация

Изследването е ретроспективно, на базата на томографски изследвания на горна и долна челюст, направени от пациентите по индикации и назначени от лекуващия дентален лекар по повод дентално лечение (ортодонтско, пародонтално, протетично и др.).

Анализирани са 113 CBCT, т.е. извадката се състои от 113 пациента, 56 мъже и 57 жени на възраст между 19 и 84 години. Средната възраст на участниците е 45 години (SD = 14).

Разпределението на пациентите в различните възрастови групи и по пол е представено в таблица 1.

Таблица 1. Разпределение на участниците по пол и възраст.

	Мъже		**Жени**		**Общо**
Възраст	***N***	***%***	***N***	***%***	
до 29 г.	10	50	10	50	20
30-39	10	50	10	50	20
40-49	21	70	9	30	30
50-59	8	35	15	65	23
над 60 г.	7	35	13	65	20

В представената извадка от пациенти за целите на настоящето епидемиологично проучване са анализирани всички налични 2772 зъба – 2097 немолара и 675 молара. Липсващите зъби са 392 на брой или 12 % - 163 немолара и 229 молара. Общият брой на загубените в горна челюст зъби е 203 (90 немолара и 113 молара), а в долна челюст - 189 (73 немолара и 116 молара).

По задача 1.1:

Обект на изследване по тази задача са моларните зъби на участниците. Общият брой на анализираните молари е 675 – 339 в горна челюст и 336 в долна челюст. Третите молари не са включени в проучването.

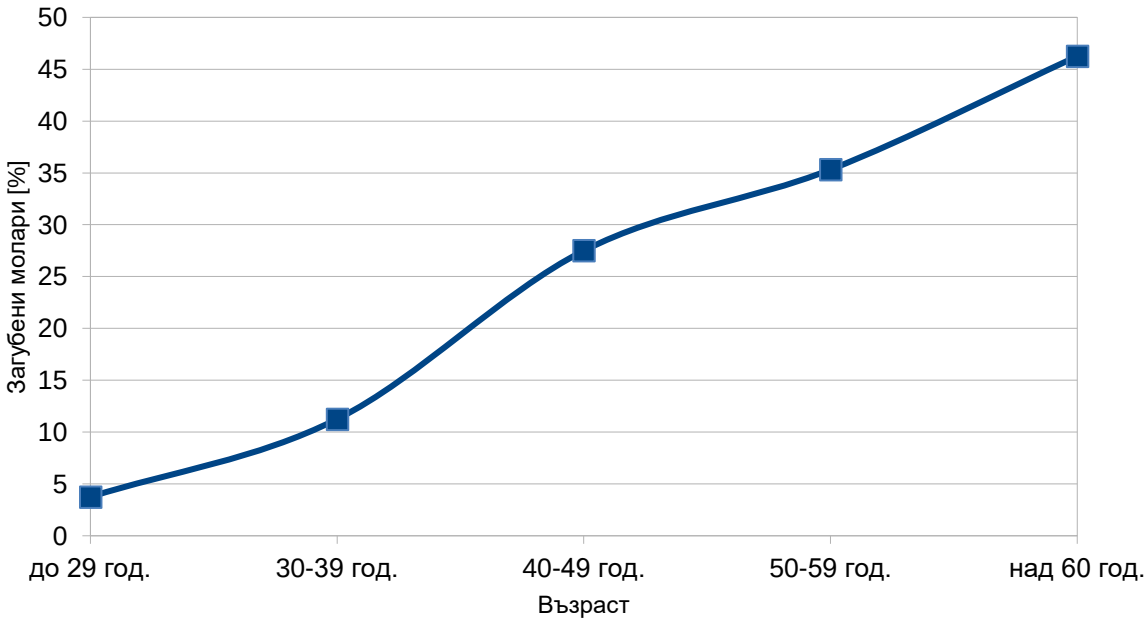
При почти 41% от пациенти са налични и осемте молара, докато 3% са загубили всички моларни зъби. Двадесет и пет процента от интересуващите ни многокоренови зъби (първи и втори молар) са изгубени в анализираната извадка от пациенти. В таблица 2 е показан броят на наличните молари спрямо възрастовата група и пола на пациентите. Осемдесет процента от пациентите в групата до 29 години са представени с осемте си моларни зъба, докато за хората в следващата възрастова група (30-39 години) този процент е само 60. В групата на 40 – 49 годишните, както и на 50 – 59, само всеки трети индивид има налични осем моларни зъба. При хората над 60 годишна възраст само 6% са запазили моларите си. Същият процент пациенти над 60 години са загубили всичките си молари.

Таблица 2. Разпределение на наличните молари в извадката от пациенти спрямо възраст и пол.

Възраст			до 29	30-39	40-49	50-59	Над 60
Брой пациенти			**10**	**10**	**21**	**8**	**7**
мъже	Брой налични молари	8	9	7	5	3	0
		7	1	1	2	0	0
		6	0	1	4	2	0
		5	0	0	3	0	3
		4	0	1	4	1	1
		3	0	0	1	0	2
		2	0	0	0	1	1
		1	0	0	1	0	0
		0	0	0	1	1	0
Брой пациенти			**10**	**10**	**9**	**15**	**13**
жени	Брой налични молари	8	7	5	4	4	2
		7	1	1	2	2	2
		6	2	2	1	0	2
		5	0	2	1	4	1
		4	0	0	1	0	1
		3	0	0	0	2	1
		2	0	0	0	2	2
		1	0	0	0	1	1
		0	0	0	0	0	1

Анализът на взаимовръзката между броя загубени молари и пола, направен с χ^2 тест показа, че няма значима асоциация между пола и броя липсващи дистални зъби (χ^2 (1, N = 113) = 0.2125, P = 0.64). Аналогичният анализ за влиянието на възрастта показа статистически значимо взаимодействие – за по-възрастните хора е по-вероятно да имат загубени дистални зъби (χ^2 (4, N = 113) = 26.1212, P = 0.00003). (фиг. 1)

Извод: С напредване на възрастта броят на загубените молари се увеличава, като този процес не се влияе от пола.



Фигура 1. Зависимост на броя загубени молари от възрастта.

От всичките 675 молара в извадката, 205 (30%) са с поне един фуркационен дефект - 119 в горна челюст (35% от наличните в горна челюст молари) и 86 в долна (26% от моларите в долна челюст). В таблица 3 е дадено разпределението на фуркационните дефекти спрямо засегнатия зъб, възрастта и пола.

За да се определи връзката между възрастта и фуркационното увреждане, както и влиянието на пола е проведен двуфакторен анализ на дисперсиите (*ANOVA).* Не се установи статистически значима връзка с пола *(F (1) = 1.267,* P *= 0.25)* и P- стойността е над 0.05, което означава че нулевата хипотеза не може да бъде отхвърлена.

(H_0- полът не оказва влияние върху наличието на фуркационни дефекти)

Извод: Полът не оказва влияние върху наличието на фуркационни дефекти.

Таблица 3. Разпределение на фуркационните дефекти спрямо зъб, възрастова група и пол.

	зъб	до 29	30-39	40-49	50-59	над 60
мъже	17	0	4	9	4	1
	16	0	4	5	2	3
	26	0	4	6	2	3
	27	0	3	3	2	1
	36	0	1	6	4	3
	37	0	2	5	1	1
	46	0	1	4	9	1
	47	1	0	4	10	2
жени	17	0	5	6	4	3
	16	1	1	4	5	6
	26	0	0	5	5	3
	27	0	2	6	4	3
	36	0	2	1	3	3
	37	0	1	4	6	2
	46	0	0	2	0	1
	47	1	1	3	0	1

Резултатите за втория фактор – възрастта ($F(2) = 15.146$, $P < .001$) показват P стойност по-малка от 0.05. Следователно нулевата хипотеза може да бъде отхвърлена – има статистически значимо влияние на възрастта върху честотата на фуркационните дефекти.

(H_0- възрастта не оказва влияние върху наличието на фуркационни дефекти)

Извод: С напредване на възрастта се увеличава вероятността за наличие на фуркационни дефекти.

Таблица 4 показва разпределението и тежестта на фуркационните дефекти в зависимост от засегнатия зъб. За да се анализират разликите между отделните зъби във всяка челюст, както и между двете челюсти като цяло, е използван метод на интерквартилен размах.

За горна челюст медианата (Q2) на набора от данни е 28,00, първият квартил (Q1) е 27,00, третият (Q3) е 32,25, а Интерквартилният диапазон (IQR) е 5,25. След изчислението долната ограда е 19,13, а горната ограда е 40,13. Няма стойности, по-големи или по-ниски от горната и долната ограда, така че няма статистически значими разлики в засягането на фуркацията според позицията на зъбите в максилата.

Извод: В горна челюст всички моларни зъби са с близка вероятност за развитие на фуркационен дефект.

Съответно, за долната челюст медианата (Q2) на набора от данни е 22.00, първият квартил (Q1) е 21.00, третият (Q3) е 23.00, а Интерквартилният диапазон (IQR) е 2.00. След изчислението долната ограда е 18.00, а горната ограда е 26.00. Няма стойности, по-големи или по-ниски от горната и долната граница, така че няма статистически значими разлики в засягането на фуркацията спрямо позицията на зъбите в долната челюст.

Извод: В долна челюст всички моларни зъби са с близка вероятност за развитие на фуркационен дефект.

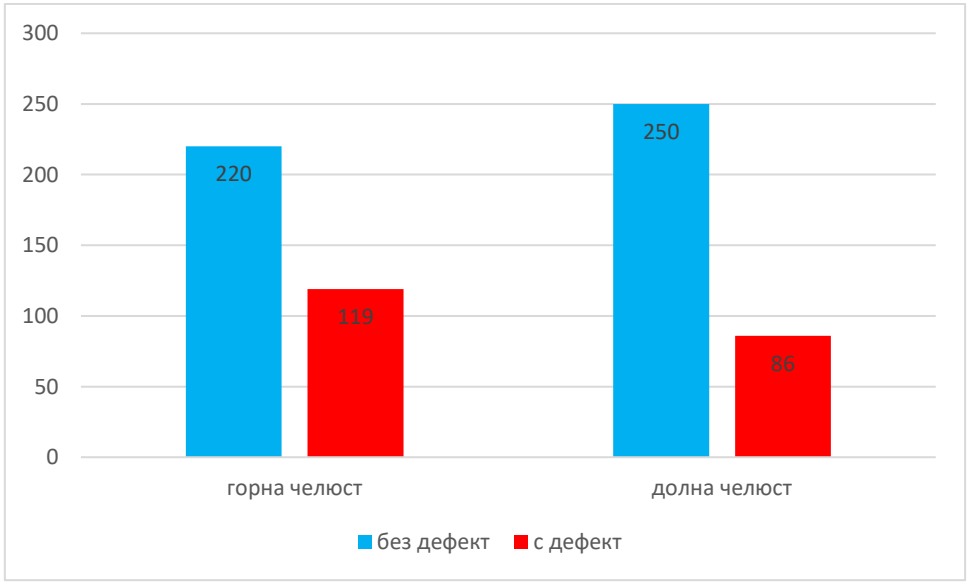
Същият тест е приложен и за всичките осем молара заедно.

Извод: Няма статистически значими разлики в засягането на фуркацията според позицията на зъбите в двете челюсти.

Таблица 4. Разпределение и тежест на фуркационните дефекти в зависимост от засегнатия зъб

	Горна челюст				*Долна челюст*				*общо*
Фуркационен дефект	**17**	**16**	**26**	**27**	**36**	**37**	**46**	**47**	
Без ФД	52	50	54	64	52	67	59	72	**470**
I клас	14	7	6	6	3	1	3	6	**46**
II клас	7	11	9	12	8	8	7	9	**71**
III клас	15	13	13	6	11	14	8	8	**88**
Общо с ФД	**36**	**31**	**28**	**24**	**22**	**23**	**18**	**23**	**205**
общо	**88**	**81**	**82**	**88**	**74**	**90**	**77**	**95**	**675**

За да се изследва връзката между челюстта и наличието на фуркационни дефекти е приложен хи-квадрат тест за независимост. Връзката между тези променливи е значителна, χ^2 (1, N = 675) = 7.21, P=0.007. При максиларните молари е по-вероятно наличието на фуркационен дефект, отколкото при мандибуларните. (фиг. 2)



Фигура 2. Разпределение на зъбите с фуркационен дефект в двете челюсти.

Шестдесет и шест от участниците в проучването са диагностицирани с пародонтит въз основа на рентгенографските находки, докато при четиридесет и седем от пациентите не се откриват рентгенографски признаци за пародонтално заболяване. Сто осемдесет и един (88%) от засегнатите молари са в групата на пациентите с пародонтит. В тази група само 18% от пациентите нямат фуркационни дефекти. В групата на пациентите без рентгенографски белези за пародонтално заболяване 65 % от лицата са без дефекти. Корелацията между засягането на фуркацията и пародонталното заболяване е със силна статистическа значимост (χ^2 (1, N = 113) = 26.58, P <.001).

При пациентите без пародонтит, моларите с фуркационно увреждане са 24 на брой. Шестнадесет (67%) от тях са с проведено ендодонтско лечение. Шест от осемте зъба без предхождаща ендо терапия са горни втори молари и регистрираният фуркационен дефект е дистално. При тези зъби липсват съседните трети молари. Антагонистите им са налични. Шестдесет и три (63%) процента от зъбите с ендодонтско лечение са с обвивна корона.

По задача 1.2.

За да се определи честотата и разпространението на вертикалните костни дефекти в проучваната популация са анализирани всички налични 2772 зъба – 1379 в горна челюст и 1393 – в долна челюст, от които немоларите са 2097, а моларите – 675. От 113^{те} пациента, 61 имат поне един вертикален костен дефект – честотата на вертикалните костни дефекти на ниво индивиди е 54%.

Общият брой на зъбите с ангуларен костен дефект е 160 – 97 в горна челюст и 63 в долна. Честотата на вертикалните костни дефекти на ниво зъби е 5,8%. Деветдесет и шест от ангуларните дефекти са асоциирани с немоларни зъби и 64 – с молари.

Разпределението на дефектите по пол, възраст и вид зъб е представено в таблица 5.

Таблица 5. Разпределение на дефектите по пол, възрастова група и засегната група зъби. (*М* – молари, *nM* – немолари)

	до 29 год		**30 и 39 г.**		**40 и 49 г.**		**50 и 59 г.**		**над 60 г**		**общо**
	nM	***M***	***nM***	***M***	***nM***	***M***	***nM***	***M***	***nM***	***M***	
мъже	0	1	6	7	34	15	12	4	7	1	**87**
жени	0	0	2	4	11	14	15	11	9	7	**73**
общо	**0**	**1**	**8**	**11**	**45**	**29**	**27**	**15**	**16**	**8**	**160**

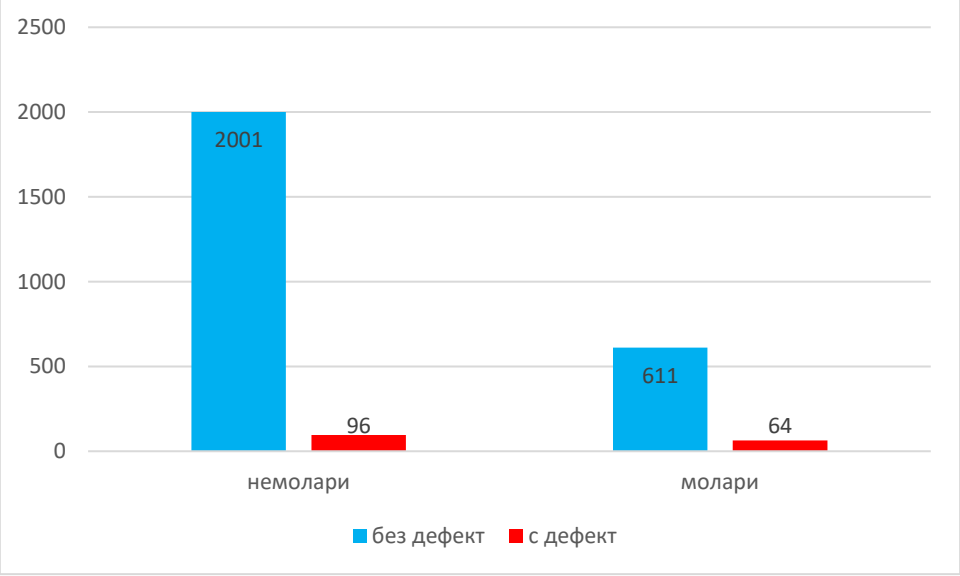
За да се установи дали има връзка между пола и наличието на вертикални костни дефекти беше приложен хи-квадрат тест за съвместимост. Въз основа на анализа на данните и при ниво на значимост 0.05, няма достатъчно доказателства, за да се заключи, че има значима връзка между пола и наличието на костни дефекти в дадената извадка –

нулевата хипотеза не може да бъде отхвърлена. (χ^2 (1, N = 113) = 1.093, P=0.3)

(H_0-Няма връзка между пола и наличието на ангуларни костни дефекти)

Извод: Няма статистически значима връзка между пола и наличието на вертикални дефекти в дадената извадка.

От наличните общо 160 ангуларни дефекта 96 са асоциирани с немоларни зъби (около 5% от немоларите), а 64 с молари (около 9% от моларите). Връзката между дефектите и вида зъби също бе изследвана с хи-квадрат тест. На базата на резултатите (χ^2 (1, N = 2772) = 22.574, P < .0001) може да се заключи, че има силно значима връзка между наличието на ангуларен пародонтален дефект и вида на зъба. В този контекст вероятността да са асоциирани с вертикален дефект е по-малка за немоларните зъби в сравнение с моларните. Наличието на вертикален костен дефект е по-вероятно за моларите. (фиг. 3)

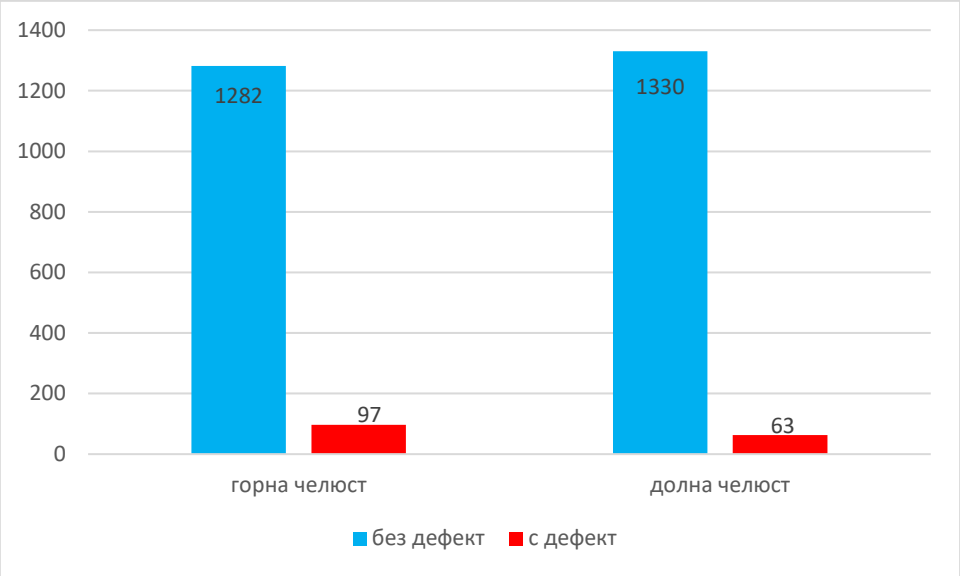


Фигура 3. Разпределение на вертикалните костни дефекти в отделните групи зъби.

(H_0-Няма връзка между вида зъби и наличието на костен дефект)

Извод: Моларите са по-често асоциирани с вертикални костни дефекти в сравнение с останалите зъби.

Разпределението на вертикалните дефекти в изследваната извадка между двете челюсти е 97 дефекта в горна челюст и 63 – в долна. Статистическият анализ, отново на базата на хи-квадрат тест, показа че има статистически значима връзка между наличието на вертикален дефект и челюстта – в горна челюст е по-вероятно да се открият такъв тип дефекти. (χ^2 (1, N = 2772) = 7.983, P = 0.0047) (фиг. 4)



Фигура 4. Разпределение на зъбите с вертикални дефекти в двете челюсти.

Статистическият анализ за влиянието на възрастта показа значимо взаимодействие – с напредване на възрастта вероятността да се открие вертикален костен дефект се увеличава (χ^2 (4, N = 113) = 13.966, P = 0.0074). Нулевата хипотеза е отхвърлена и взаимодействието между възрастта и вертикалните костни дефекти е с голяма статистическа значимост.

(H_0- Няма връзка между възрастта и наличието на ангуларен костен дефект)

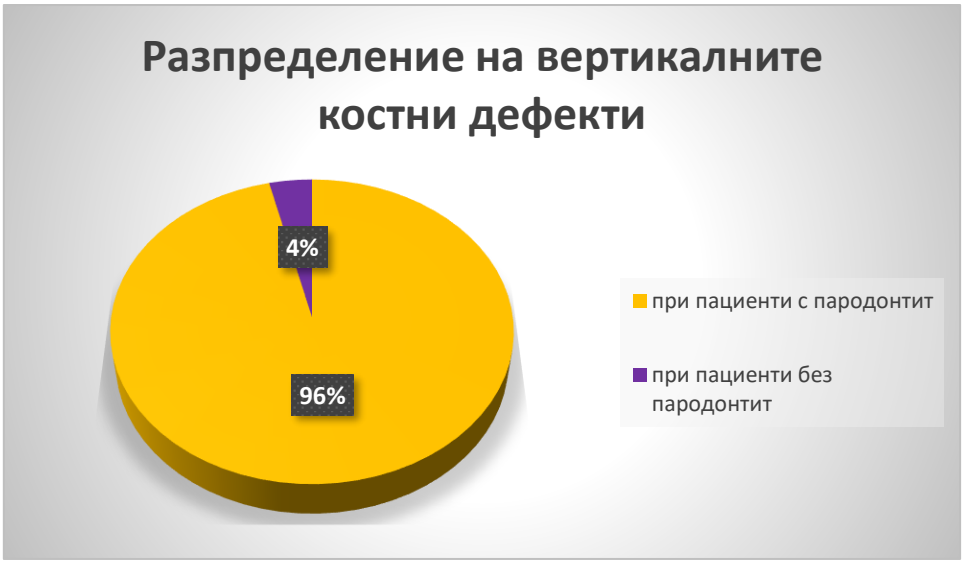


Фигура 5. Разпределение на вертикалните дефекти по възрастови групи

Извод: с напредване на възрастта се увеличава вероятността пациентът да има ангуларен пародонтален дефект.

Изследвана беше и взаимовръзката между наличието на пародонтит и присъствието на вертикални костни дефекти. От всичките диагностицирани 160 ангуларни дефекта 154 (96%) са при 66^{те} пациента с пародонтит и само 6 (4%) - при останалите 47 пациента без рентгенографски данни за пародонтална деструкция. (фиг. 6) Четири от тези зъби са с проведено ендодонтско лечение, един е съседен на зъб с ендопародонтална лезия, един е мостоносител.

Асоциацията между наличието на ангуларен костен дефект и пародонталното заболяване е с много силна статистическа значимост (χ^2 (1, N = 113) = 63.568, P <.0001)



Фигура 6. Разпределение на дефектите между пациентите с и без пародонтит.

Задача. 2. Да се направи сравнително изследване на регенеративния потенциал на богатия на тромбоцити фибрин (PRF) и Emdogain® при хирургичното лечение на F_2 фуркационни дефекти на долни молари.

В изследването участват 21 пациента с диагноза втори клас вестибуларен фуркационен дефект, отговарящи на критериите за включване в клиничното проучване. Оперираните дефекти са 30 на брой, разпределени по 15 в двете групи. Разликата в броя на пациентите и броя на дефектите се дължи на факта, че при някои участници са лекувани повече от един фуркационен дефект. При двама пациента са оперирани и четирите долни молара, разпределени по два в група, а при трима – по два молара, едностранно, лекувани с един и същи подход.

Възрастта на 21 участника е между 32 и 62 години, средна възраст 52 години (SD = 6.98). Разпределението им по пол, както и разпределението на дефектите спрямо вида зъб е обобщено в таблица 6.

На селектираните пациенти се извършиха следните клинични изследвания:

- FMPS(Full mouth plaque score) - оценка на плаката
- FMBS(Full mouth bleeding score) – оценка на повърхностното кървене
- Кървене при сондиране (BoP)
- Дълбочина на джоба при сондиране (PD)
- Загуба на клинично прикрепване (CAL)
- Фуркационни дефекти – хоризонтална загуба на прикрепване, позиция на гингивалния ръб

Таблица. 6. Разпределение на участниците по пол и на дефектите спрямо засегнатия молар

Характеристика		Брой	Относителен дял
брой лица: N = 21			
Пол	Мъж	8	38,1%
	Жена	13	61,9%
брой молари: N = 30			
Молари	36	10	33,3%
	37	5	16,7%
	46	8	26,7%
	47	7	23,3%

В таблица 7 е описана възрастта, заедно с показателите на оралнохигиенния статус на пациентите и активността на пародонталното възпаление преди и след нехирургичната пародонтална терапия.

Нехирургичната пародонтална терапия на всички пациенти включваше мотивация и обучение за оптимални лични орално-хигиенни грижи; супрагингивално инструментиране за премахване на надвенечния зъбен камък и плака (ултразвуково инструментиране, ръчно инструментиране със скалери); субгингивално инструментиране (ултразвуково инструментиране, ръчно инструментиране с пародонтални кюрети) и елиминиране на наличните плак - ретентивни фактори.

Таблица 7. Орално хигиенен статус и активност на пародонталното възпаление при селектираните пациенти преди и след инициалната пародонтална терапия

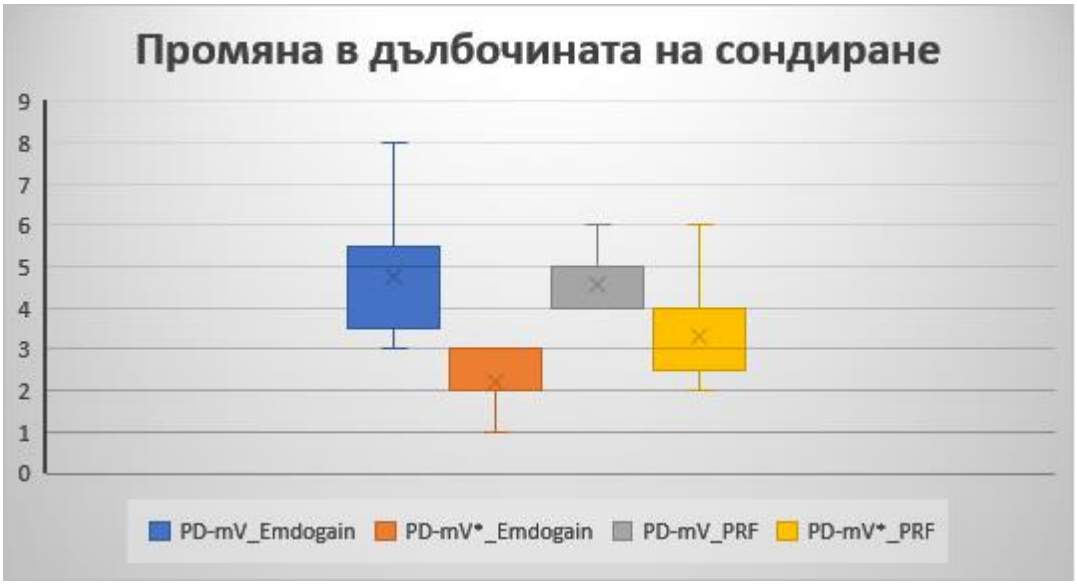
Изследван показател	N	Средна стойност	Медиана	Стандартно отклонение	Размах	Минимална стойност	Максимална стойност
Възраст	21	52	50	7	30	32	62
FMPS (%)	21	50,57	46,00	23,21	64,00	15,00	79,00
FMPS* (%)	21	17,24	16,00	3,13	12,00	12,00	24,00
FMBS (%)	21	44,00	37,00	19,47	72,00	10,00	82,00
FMBS*(%)	21	10,14	10,00	3,36	12,00	3,00	15,00
BoP (%)	21	43,57	42,00	18,11	71,00	16,00	87,00
BoP* (%)	21	11,67	14,00	11,50	32,00	0,00	32,00

*резултати при реоценката от нехирургичната пародонтална терапия

Full Mouth Plaque Score (FMPS) и Full Mouth Bleeding Score (FMBS) са индекси, с които се оценява оралнохигиенния статус на пациентите, като се регистрира наличието на плака по зъбните повърхности и повърхностното възпаление на гингивалните тъкани. Двата индекса са използвани при началната диагностика на селектираните пациенти и при реоценката на резултатите от нехирургичната терапия, 4 до 6 седмици след завършването ѝ. Данните показват съществена промяна в стойностите на FMPS и FMBS – FMPS намалява от 50,57% до 17,24%, а FMBS от 44% до 10.14% след проведеното нехирургично лечение. Редукцията на тези параметри показва постигнат добър плак-контрол от селектираните пациенти. Bleeding on Probing (BoP) е показател, с който се анализира активността на пародонталното заболяване. От таблицата се вижда, че след проведената инициална пародонтална терапия има редукция на параметъра от 43,57% до 11,67%.

Постигнатите от нехирургичната пародонтална терапия резултати позволиха да се премине към следващата стъпка в лечението на пациентите– хирургичното лечение.

За да се оцени резултатът от хирургичното лечение са анализирани внимателно следните клинични параметри, асоциирани с конкретния фуркационен дефект: **дълбочина на сондиране, загуба на клинично прикрепване и хоризонтална дълбочина на сондиране**, измерени в мястото на фуркационния вход и регистрирани преди хирургичната процедура и шест месеца постоперативно.



** 6 месеца постоперативно*

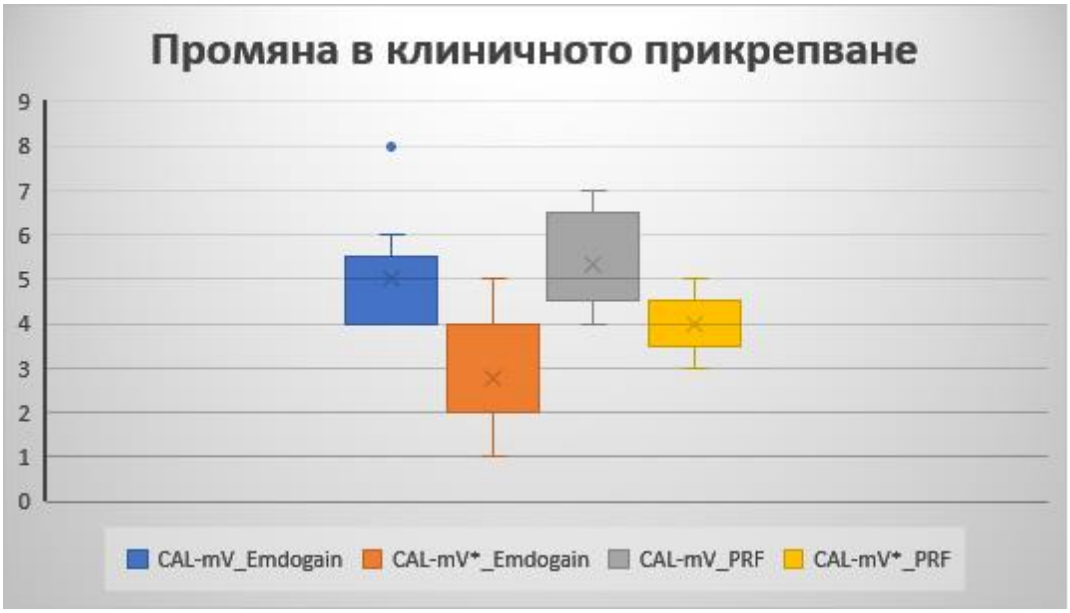
Фигура 7. Бокс плот на промяната в дълбочината на сондиране преди (PD-mV) и след (PD*-mV) и при двата хирургични подхода.

На фигура 7 е показано как се е променила дълбочината на сондиране в мястото на фуркационния вход преди и след лечението на пациентите. И при двата регенеративни материала се наблюдава статистически значима редукция на дълбочината на пародонталния джоб.(табл.8)

Таблица. 8. Резултати от **1-tail paired *t*-test**: статистически значима редукция на дълбочината на сондиране (PD) при Emdogain и при PRF.

PD -mV (mm)		средна стойност	стандартно отклонение	P
Emdogain	преди	4.78	1.56	<.001
	след	2.22	0.67	
PRF	преди	4.56	0.73	0.005
	след	3.33	1.22	

На фигура 8 е представен бокс плот, представящ промените в загубата на клинично прикрепване в мястото на фуркационния вход преди и шест месеца следоперативно. И при двата регенеративни материала се наблюдава статистически значима печалба на прикрепване след хирургичната процедура. (табл. 9)



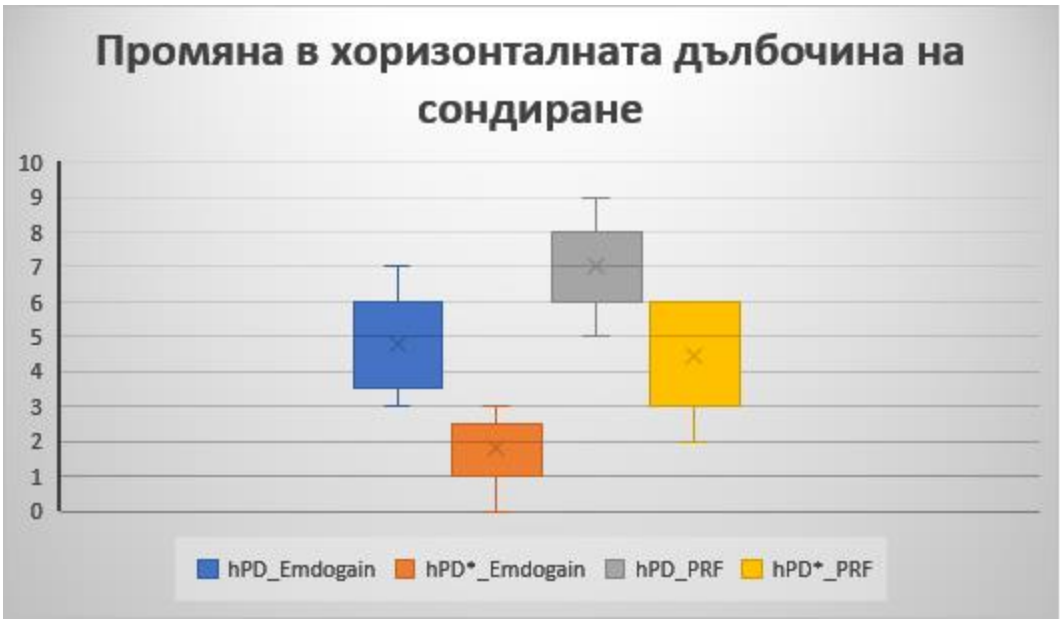
** 6 месеца постоперативно*

Фигура 8. Бокс плот на промяната в загубата на прикрепване преди (CAL-mV) и след (CAL*-mV) и при двата хирургични подхода.

Таблица 9. Резултати от **1-tail paired *t*-test**: статистически значима промяна в параметъра загубата на прикрепване при Emdogain и при PRF.

CAL-mV (mm)		средна стойност	стандартно отклонение	P
Emdogain	преди	5.00	1.32	0.001
	след	2.78	1.39	
PRF	преди	5.33	1.12	0.006
	след	4.00	0.71	

Фигура 9 представя промяната в хоризонталната дълбочина на фуркационната лезия. И при лечението с PRF, и с Emdogain има статистическо значимо клинично подобрение, изразяващо се в намаляване на клиничната дълбочина на сондиране в хоризонтална посока. (табл. 10)



** 6 месеца постоперативно*

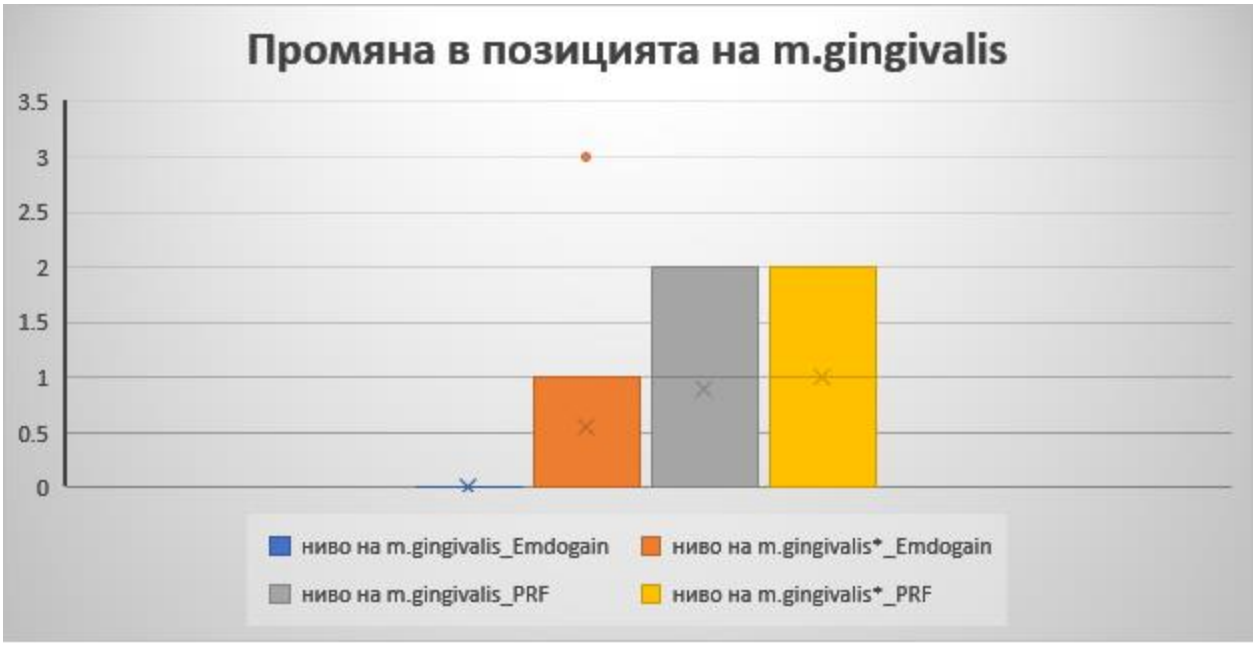
Фигура 9. Бокс плот на промяната в хоризонталната дълбочина на сондиране (вестибуло-лингвално) преди (hPD) и след (hPD *) и при двата хирургични подхода.

Таблица 10. Резултати от **1-tail paired *t*-test**: статистически значима разлика в хоризонтално измерената дълбочина на дефекта при Emdogain и при PRF.

hPD (mm)		средна стойност	стандартно отклонение	P
Emdogain	**преди**	4.78	1.39	<.0001
	след	1.78	0.98	
PRF	**преди**	7.00	1.22	<.0001
	след	4.44	1.59	

Фигура 10 визуализира чрез бокс плот данните за позицията на гингивалния ръб преди и след оперативната намеса. И при Emdogain, и при PRF не се доказват статистически значими разлики по този показател. Липсата на рецесия или наличието на минимална такава е желан ефект след всяка регенеративна процедура. И двата изследвани продукта изглежда подпомагат мекотъканния оздравителен потенциал и по този начин се постигат добре позиционирани и устойчиви гингивални маргинални тъкани.

Идентични резултати показа и оценката на ранното оздравяване. Единствено по отношение на гингивалния оток, групата третирана с емайлови матриксни деривати, при мониторирането на 7^{ия} ден, показа по-високи стойности, но не се доказаха статистически значими разлики. По показателя цвят на меките тъкани също не бяха доказани значими разлики.



** 6 месеца постоперативно*

Фигура 10. Бокс плот на промяната в положението на гингивалния ръб преди и след хирургията при двата хирургични подхода.

За да се анализира добре морфологията на костните дефекти, асоциирани с фуркационните лезии, както и за по-прецизна характеристика на ефекта от хирургичните процедури е направена и рентгенографска оценка на лекуваните лезии. На 3D изследване са регистрирани вертикалната костна загуба като най-голямото измерено разстоянието от форникса на зъба до костния ръб в милиметри и хоризонталната костна загуба– от допирателната линия, свързваща вестибуларната повърхност на двата зъбни корена до наличната кост в хоризонтална посока, отново в милиметри. И двата параметъра са регистрирани преди и шест месеца след хирургичната намеса.

Фигура 11 представя промяната във вертикалната костна загуба. И с Emdogain, и с PRF е постигната статистически значима редукция на вертикалната костна загуба. (табл. 11)



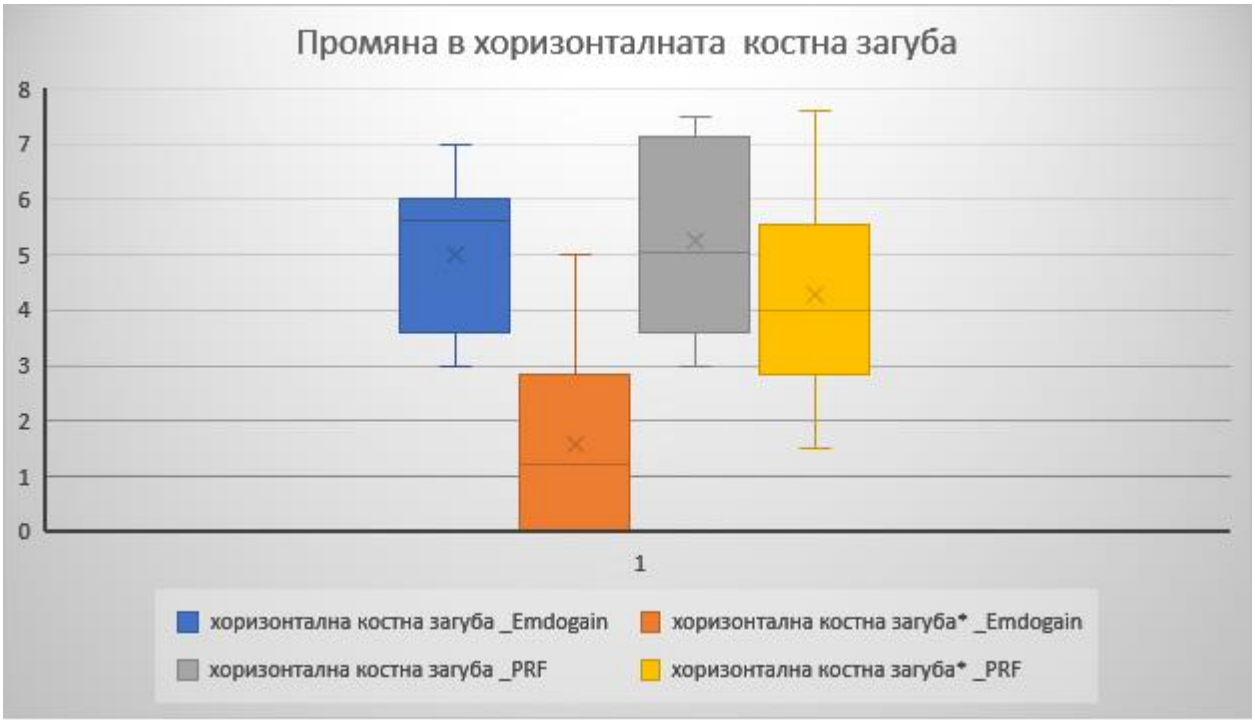
** 6 месеца постоперативно*

Фигура 11. Бокс плот на промяната във вертикалната костна загуба преди и след хирургията за двата регенеративни материала.

Таблица 11. Резултати от **paired *t*-test**: статистически значими промени в рентгенографски анализираната вертикална костна загуба, асоциирана с лекувания фуркационен дефект при Emdogain и PRF.

Rö. V (mm)		средна стойност	стандартно отклонение	P
Emdogain	преди	3.20	1.73	0,027
	след	1.48	1.80	
PRF	преди	2.78	0.91	0,024
	след	2.32	0.86	

Аналогичен анализ беше направен и за хоризонталната костна загуба. (фиг. 12, табл. 12).



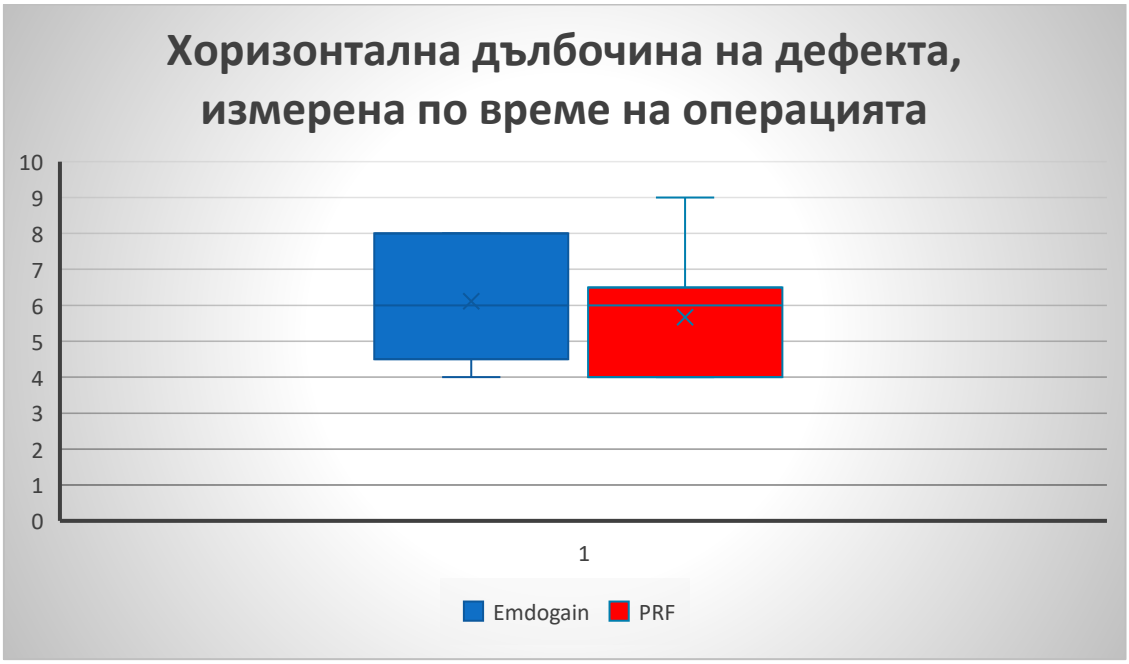
Фигура 12. Бокс плот на промяната в хоризонталната костна загуба преди и след хирургията за двата регенеративни материала.

Таблица 12. Резултати от **1-tailed paired *t*-test**: статистически значими промени в рентгенографски анализираната хоризонтална костна загуба, асоциирана с лекувания фуркационен дефект при Emdogain и PRF.

Rö. H (mm)		средна стойност	стандартно отклонение	P
Emdogain	преди	4.99	1.40	< .001
	след	1.57	1.79	
PRF	преди	5.27	1.75	< .001
	след	4.27	1.87	

След като беше показано, че и двата регенеративни материала водят до статистически значими подобрения в клиничните и рентгенографски показатели на третираните лезии, за да се докаже заложената работна

хипотеза, че богатият на тромбоцити фибрин дава подобни на Emdogain резултати в регенеративната терапия на молари с втори клас фуркационно увреждане, статистически са анализирани получените в резултатите от хирургичната интервенция разлики в клиничните и параклиничните показатели при двата протокола. За да бъде достоверно това сравнение, обаче, първо се оцени разпределението на дисперсиите за двата сета от данни. Като изходен показател използвахме хоризонталната дълбочина на дефектите, регистрирана по време на хирургичната манипулация след рефлектиране на ламбото и обработката на фуркационния дефект. Това измерване е най-обективно и в най-голяма степен характеризира тежестта на интеррадикуларното засягане. Графичното изображение на равните дисперсии на двата сета от данни по отношение на хоризонталната дълбочина на фуркационните дефекти е представено на фиг.13 и табл. 13.



Фигура 13. Бокс плот на интраоперативно измерената хоризонтална дълбочина на фуркационния дефект в двете групи пациенти.

Таблица 13. Сравнение на измерената по време на хирургичната процедура дълбочина на фуркационния дефект при двете групи пациенти – няма статистически значими разлики

Интраоперативна дълбочина на дефекта (mm)	средна стойност	стандартно отклонение	P
Emdogain	6.11	1.62	0.548
PRF	5.67	1.66	

Two sample *t*-test доказа постигната статистически значима по-голяма редукция на дълбочината на сондиране при дефектите, третирани с Emdogain, в сравнение с тези, лекувани с PRF. (табл. 14)

Таблица 14. Сравнение между двата протокола по показател дълбочина на сондиране – статистически значима разлика в полза на Emdogain.

PD (mm)	средна стойност	стандартно отклонение	P
Emdogain	2.56	1.24	0.014
PRF	1.22	1.09	

По отношение на промените в показателите загуба на клинично прикрепване и хоризонтална дълбочина на сондиране не се доказаха статистически значими разлики. (табл. 15 и табл. 16)

Таблица 15. Сравнение между двата протокола по показател загуба на клинично прикрепване – няма статистически значима разлика между резултатите.

CAL-mV (mm)	средна стойност	стандартно отклонение	P
Emdogain	2.22	1.56	0.100
PRF	1.33	1.22	

Таблица 16. Сравнение между двата протокола по показател хоризонтална дълбочина на сондиране – няма статистически значима разлика между резултатите.

hPD (mm)	средна стойност	стандартно отклонение	P
Emdogain	3.00	1.32	0.197
PRF	2.56	0.73	

Аналогично се анализираха и постоперативните промени в параклиничните показатели – вертикална и хоризонтална костна загуба. Статистически значими се оказаха промените в хоризонталната костна загуба, отново в полза на Emdogain. Не беше доказана значима разлика в полза на някой от двата материала по отношение на вертикалната костна загуба. (табл. 17 и табл. 18)

Таблица 17. Сравнение между двата протокола по показател хоризонтална костна загуба – статистически значима разлика в полза на Emdogain.

Rö. H (mm)	средна стойност	стандартно отклонение	P
Emdogain	3.42	1.77	0.002
PRF	0.99	0.61	

Таблица 18. Сравнение между двата протокола по показател вертикална костна загуба – няма статистически значима разлика между получените резултати.

Rö. V (mm)	средна стойност	стандартно отклонение	P
Emdogain	1.72	2.29	0.071
PRF	0.46	0.59	

Задача 3. Да се оцени ефективността от допълнителното използване на богатия на тромбоцити фибрин (PRF) към костен заместител (Cerabone®) в третирането на инфраосални костни дефекти, чрез хирургична техника на репозиционирано ламбо в пълна дебелина.

В изследването взеха участие 20 пациента с диагноза пародонтит, трети или четвърти стадий, отговарящи на критериите за включване в клиничното проучване. Оперираните ангуларни костни дефекти са 29 на брой – при 18 е извършено хирургично лечение с комбинирано прилагане на PRF и костен заместител, а при останалите 11 - хирургично лечение само с костен заместител. Използваният материал за костно заместване е Cerabone® 0,5-1,0mm/0,5cc. Разликата в броя на пациентите и броя на дефектите се дължи на факта, че при някои участници са лекувани повече от един вертикален костен дефект.

Възрастта на участниците е между 27 и 57 години. Средна възраст 42 години (SD = 7).

На селектираните пациенти се извършиха следните клинични изследвания:

- FMPS(Full mouth plaque score) - оценка на плаката
- FMBS(Full mouth bleeding score) – оценка на повърхностното кървене
- Кървене при сондиране (BoP)
- Дълбочина на джоба при сондиране (PD)
- Загуба на клинично прикрепване (CAL)

В таблица 19 е описана възрастта, заедно с показателите на оралнохигиенния статус на пациентите и активността на пародонталното възпаление преди и след нехирургичната пародонтална терапия.

Таблица 19. Орално хигиенен статус и активност на пародонталното възпаление при селектираните пациенти преди и след инициалната пародонтална терапия

Изследван показател	N	Средна стойност	Медиана	Стандартно отклонение	Размах	Минимална стойност	Максимална стойност
Възраст	20	42	43	7	30,00	27	57
FMPS (%)	20	52,20	46,00	18,21	52,00	30,00	82,00
FMPS* (%)	20	18,13	19,00	2,39	9,00	12,00	21,00
FMBS (%)	20	45,13	47,00	18,19	62,00	22,00	84,00
FMBS*(%)	20	13,40	14,00	1,84	6,00	9,00	15,00
BoP (%)	20	40.13	42.00	13.19	59.00	18.00	79.00
BoP* (%)	20	9.40	12.00	1.04	5.00	9.00	14.00

*резултати при реоценката от нехирургичната пародонтална терапия

Диагнозата на участниците е потвърдена чрез клинични и параклинични методи на изследване – загуба на клинично прикрепване, дълбочина на пародонталните джобове и рентгенографски методи на изследване. На рентгенографиите са установени места с вертикален тип костна загуба и присъствие на инфраосални костни дефекти.

Нехирургичната пародонтална терапия на всички пациенти включваше мотивация и обучение за оптимални лични орално-хигиенни грижи; супрагингивално инструментиране за премахване на надвенечния зъбен камък и плака (ултразвуково инструментиране, ръчно инструментиране със скалери); субгингивално инструментиране (ултразвуково инструментиране, ръчно инструментиране с пародонтални кюрети) и елиминиране на наличните плак - ретентивни фактори. Реоценка на резултатите от проведената нехирургичната терапия е направена между 4 до 6 седмици от завършването ѝ. Данните показват съществена промяна в стойностите на FMPS и FMBS – FMPS намалява от 50,20% до 18, 13%, а FMBS от 44% до 10.14%. Редукцията на тези параметри показва постигнат

добър плак-контрол от селектираните пациенти. Активността на пародонталната инфекция също е редуцирана – кървенето при сондиране (BoP) след проведената инициална пародонтална терапия е намаляло от 40,13% до 9,40%.

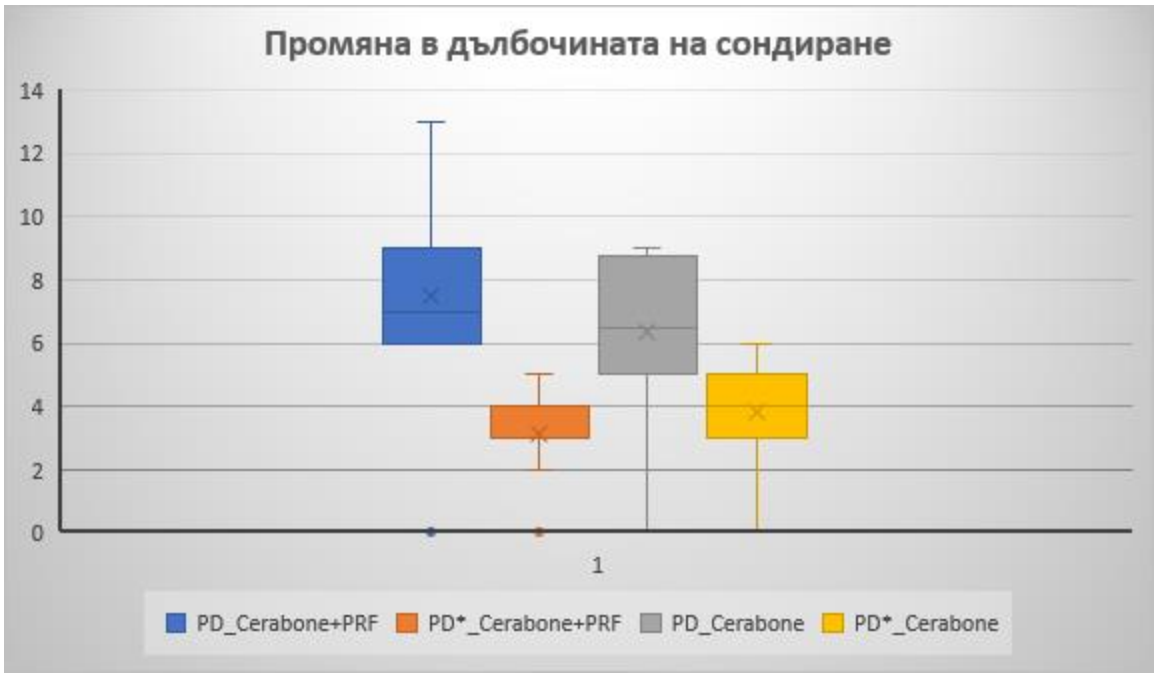
Постигнатите резултати позволиха да се премине към следващата стъпка от лечението на пациентите – хирургичното лечение. Пациентите са разделени на две групи:

I -ва група - при които е извършено хирургично лечение с комбинирано прилагане на PRF и костен заместител

II -ра група – регенеративна терапия само с костен графт.

За да се оцени резултатът от хирургичното лечение са анализирани внимателно следните клинични параметри, асоциирани с конкретния вертикален костен дефект: **дълбочина на сондиране, загуба на клинично прикрепване, рентгенографска дълбочина на костния дефект**, измерени в мястото на ангуларния дефект и регистрирани преди хирургичната процедура и шест месеца постоперативно.

На фигура 14 е показано как се е променила дълбочината на сондиране в таргетното мястото шест месеца след лечението на пациентите. И при двата регенеративни подхода се наблюдава статистически значима редукция на дълбочината на пародонталния джоб. (табл. 20)



**6 месеца постоперативно*

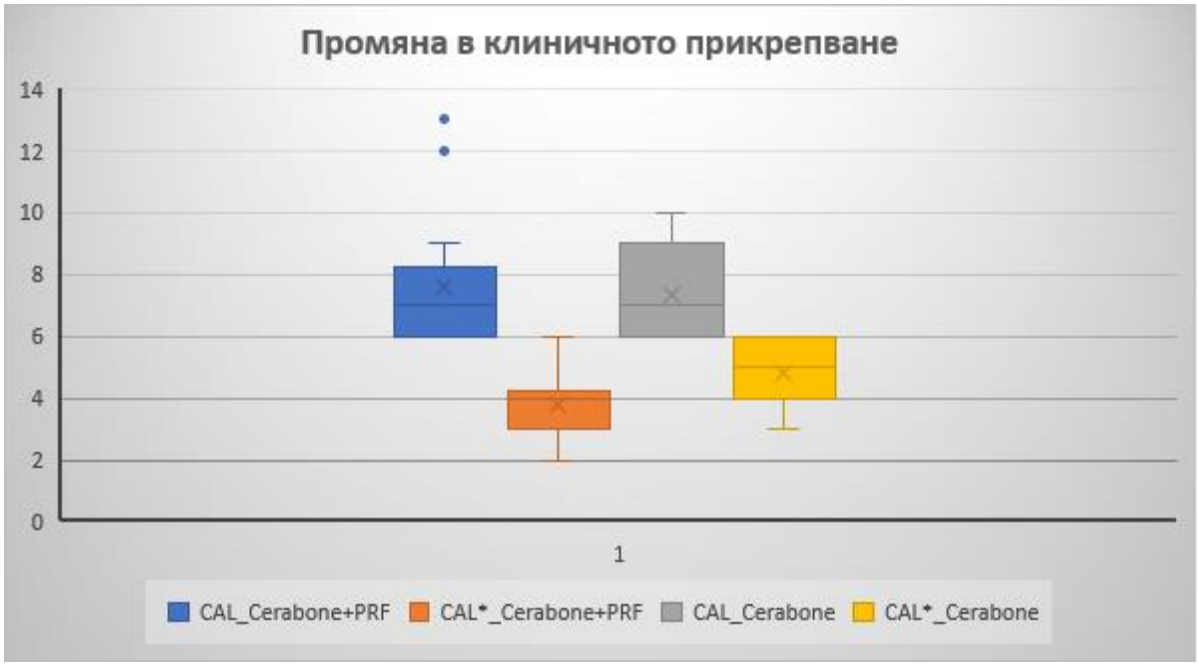
Фигура 14. Бокс плот на промяната в дълбочината на сондиране преди и след хирургията при двете групи.

Таблица 20. Резултати от **paired *t*-test**: статистически значима редукция на дълбочината на сондиране (PD) след комбинирано лечение с Cerabone и PRF и само с Cerabone .

PD (mm)		средна стойност	стандартно отклонение	P
Cerabone +PRF	**преди**	7.89	1.97	**< .0001**
	след	3.28	0.67	
Cerabone	**преди**	6.91	1.64	**< .0001**
	след	4.18	1.08	

Средната редукция на дълбочината на сондиране в групата, лекувана само с Cerabone е 2.82 ±1.17 mm, а в групата с комбинирания подход – 4.61±1.54 mm.

На фигура 15 е представен бокс плот, визуализиращ промените в загубата на клинично прикрепване в мястото на вертикалния костен дефект преди и шест месеца следоперативно. И при двата регенеративни материала се наблюдава статистически значима печалба на прикрепване след хирургичната процедура. (табл. 21)



**6 месеца постоперативнио*

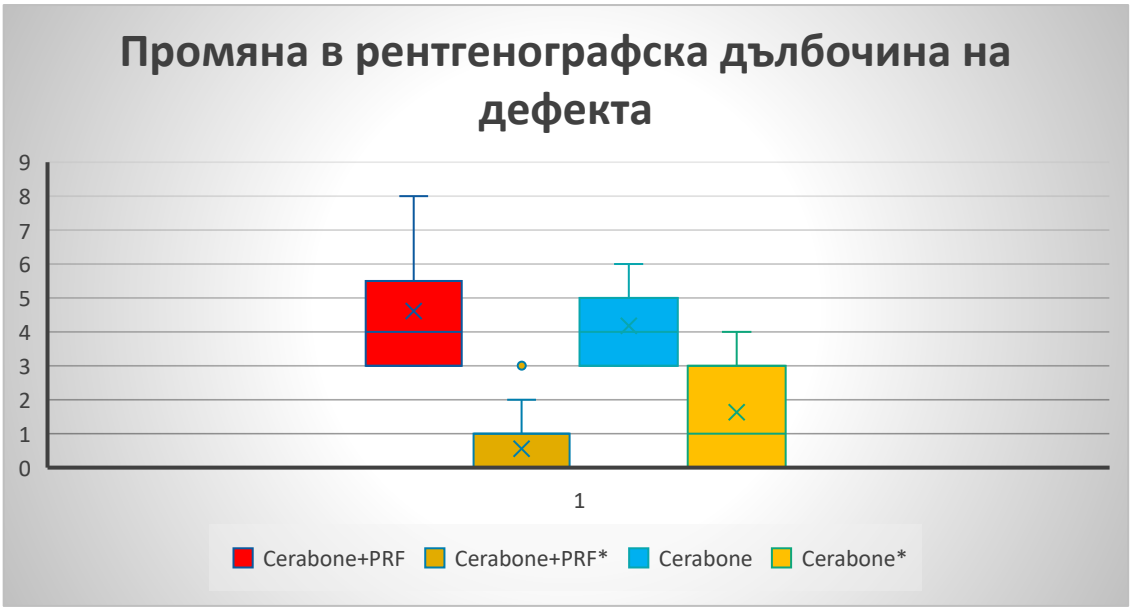
Фигура 15. Бокс плот на промяната в параметъра загуба на прикрепване преди и след хирургията при двете групи.

Средната печалба на прикрепване в групата на Cerabone е 2.64±1.36 mm, а в групата на Cerabone и PRF е 3.78±1.36 mm. Изразена в проценти печалбата на прикрепване в двете групи съответно е 34.73±12.27% и 49.50±9.80%.

Таблица 21. Резултати от **paired *t*-test**: статистически значима промяна в параметъра загубата на прикрепване (CAL) след комбинирано лечение с Cerabone и PRF и само с Cerabone .

CAL (mm)		средна стойност	стандартно отклонение	P
Cerabone +PRF	преди	7.61	2.06	< .0001
	след	3.78	1.22	
Cerabone	преди	7.36	1.50	< .0001
	след	4.82	1.08	

Един от сурогатните критерии, използвани за оценка на ефекта от регенеративните процедури при лечението на вертикални костни дефекти е рентгенографското костно запълване на дефекта. Този анализ в случая е направен на базата на интраорални ретроалвеоларни рентгенографии. Дълбочината на дефекта е регистрирана преди хирургичното лечение и шест месеца постоперативно (разстоянието от дъното на костния дефект до нивото на интраосалния септум на съседния зъб). Установеното рентгенографско костно запълване за всички третирани костни дефекти е средно 3.45±1.53 mm. Начинът, по който се е променил този показател в двете анализирани групи е показан на фигура 16 и таблици 22.



**6 месеца постоперативнио*

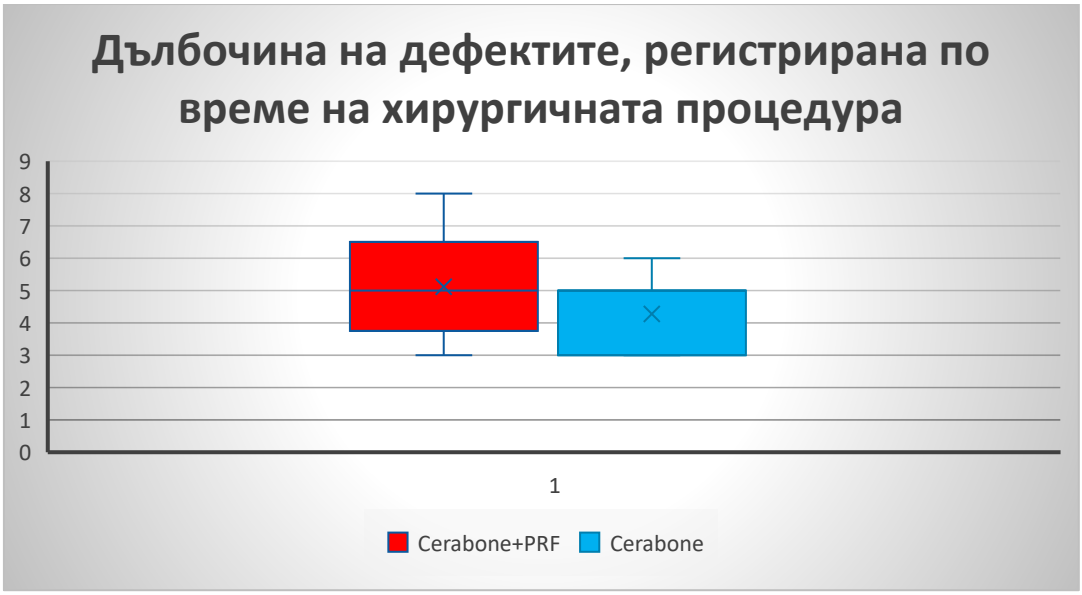
Фигура 16. Бокс-плот на промяната в рентгенографски измерената дълбочина на костните дефекти.

Таблица 22. Резултати от **paired *t*-test**: статистически значими промени в рентгенографски анализираната дълбочина на костния дефект след лечение с Cerabone и PRF и при самостоятелно лечение с Cerabone.

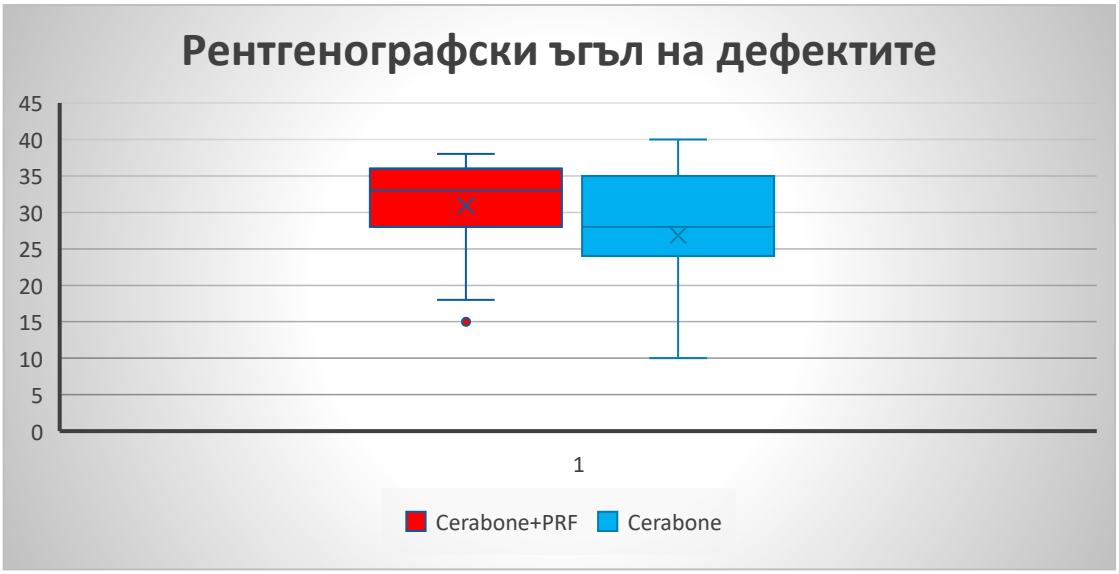
Rö gr (mm)		**средна стойност**	**стандартно отклонение**	**P**
Cerabone +PRF	**преди**	4.61	1.88	**< .0001**
	след	0.56	0.92	
Cerabone	**преди**	4.18	1.25	**0.0005**
	след	1.64	1.63	

След като беше доказано, че и двата регенеративни подхода – комбинация от костен графт и богат на тромбоцити фибрин и само костен графт водят до статистически значими подобрения в клиничните и рентгенографски показатели на третираните дефекти, беше направен

сравнителен анализ между двете терапевтични модалности. За да се оцени адитивният ефект на богатия на тромбоцити фибрин при комбинирането му с костен графт, статистически са сравнени резултатите от хирургичната интервенция (като разлика в параметрите преди и след операцията) на базата на регистрираните клинични и параклинични показатели за двете групи пациенти. За да бъде достоверно това сравнение, обаче, първо се оцени разпределението на дисперсиите за двата сета от данни. За изходни показатели са избрани измерената интраоперативно дълбочина на третираните дефекти и рентгенографският ъгъл на всеки от тях. (фиг. 17 и 18, табл. 23 и 24). Не се доказаха статистически значими разлики в морфологичните характеристики на третираните дефекти в двете групи, което позволи съпоставка и анализ на регистрираните данни.



Фигура 16. Бокс плот на интраоперативно измерената дълбочина на дефектите при двете групи пациенти.



Фигура 17. Бокс плот на рентгенографския ъгъл на дефектите при двете групи пациенти.

Таблица 23. Резултати от **paired *t*-test**: няма статистически значими разлики в интраоперативната дълбочина на дефектите

Интраоперативна дълбочина на дефекта (mm)	**средна стойност**	**стандартно отклонение**	**P**
Cerabone + PRF	5.11	1.81	0.1896
Cerabone	4.27	1.27	

Таблица 24. Резултати от **paired *t*-test**: няма статистически значими разлики в рентгенографския ъгъл на дефектите.

Рентгенографски ъгъл на дефекта (°)	**средна стойност**	**стандартно отклонение**	**P**
Cerabone + PRF	30.89	6.36	0.1648
Cerabone	26.82	9.00	

Two sample *t*-test доказа постигната статистически значима по-голяма редукция на дълбочината на сондиране при дефектите, третирани с комбинацията от костен графт и богат на тромбоцити фибрин, в сравнение с тези, лекувани само с костен графт. (табл. 25)

Табл. 25. Сравнение между двата протокола по показател промяна в дълбочина на сондиране – статистически значима разлика в полза на комбинацията от Cerabone и PRF.

PD (mm)	средна стойност	стандартно отклонение	P
Cerabone + PRF	4.61	1.54	0.0018
Cerabone	2.73	1.19	

По отношение на промените в показателите загуба на клинично прикрепване и рентгенографска дълбочина на вертикалните дефекти също се доказаха статистически значими разлики в полза на комбинацията костен графт и богат на тромбоцити фибрин. (табл. 26 и табл. 27)

Таблица 26. Сравнение между двата протокола по показател загуба на клинично прикрепване – статистически значима разлика в полза на комбинацията Cerabone с PRF.

CAL (mm)	средна стойност	стандартно отклонение	P
Cerabone + PRF	3.83	1.42	0.0218
Cerabone	2.55	1.29	

Таблица 27. Сравнение между двата протокола по показател рентгенографско костно запълване (разликата в дълбочината на костния дефект преди и след лечението) – статистически значима разлика в полза на комбинираната терапия Cerabone с PRF.

Rö gr дълбочина (mm)	средна стойност	стандартно отклонение	P
Cerabone + PRF	4.00	1.24	0.0102
Cerabone	2.55	1.57	

Остатъчната дълбочина на костния дефект при групата, лекувана само с костен графт е 1.64±1.63 mm. В групата, третирана с костен графт и богат на тромбоцити фибрин, остатъчната дълбочина на костния джоб, измерена на секторна рентгенография, е 0.56±0.92 mm.

Задача 4. Да се направи оценка на лечебните резултати при минимално инвазивна регенеративна пародонтална терапия с емайлови матриксни протеини и костен графт при лечението на ангуларни костни дефекти.

В изследването взеха участие 10 пациента, при които е установен поне един вертикален костен дефект и които отговарят на критериите за включване в клиничното проучване. Оперираните дефекти са общо 30 на брой.

Разпределението на участниците по пол и на дефектите спрямо вида зъб е обобщено в таблица 28.

Таблица 28. Разпределение на участниците по пол и на дефектите спрямо вида на засегнатия зъб (немолар/молар)

Характеристика		**Брой**	**Относителен дял**
Брой лица: N = 10			
ПОЛ	Мъже	3	30%
	Жени	7	70%
Брой зъби: N = 30			
	Немолари	15	50%
	Молари	15	50%

Възрастта на участниците в проекта е между 36 и 53 години (средна възраст 42 ± 6 години). В началото на изследването за селектираните пациенти са регистрирани следните клинични параметри, за да се оцени оралнохигиенният и да се регистрира пародонталният им статус:

- FMPS (Full mouth plaque score)
- FMBS (Full mouth bleeding score)
- Кървене при сондиране (Bleeding on probing)
- Дълбочина на сондиране (PD)

- Загуба на клинично прикрепване (CAL)

На всички пациенти е проведена нехирургична пародонтална терапия, включваща мотивация и обучение за оптимална лична орална хигиена, супра и субгингивално инструментиране и елиминиране на плак-ретентивните фактори при наличие на такива.

В таблица 29 дескриптивно са описани възрастта на пациентите заедно с показателите на оралнохигиенния статус и активността на пародонталното възпаление преди и 4 до 6 седмици след завършването на нехирургичната пародонтална терапия.

Таблица 29. Орално-хигиенни показатели и активност на пародонталното възпаление при пациенти, участващи в изследването, преди и след инициалната пародонтална терапия.

Изследван показател	N	Средна стойност	Медиана	Стандартно отклонение	Размах	Мин. стойност	Макс. стойност
Възраст	10	42	40	6	17	36	53
FMPS (%)	10	87.77	85.25	6.28	18.90	79.30	98.20
FMPS*(%)	10	17.63	16.35	7.68	23.70	5.80	29.50
FMBS(%)	10	61.10	56.35	15.70	47.70	42.80	90.50
FMBS*(%)	10	6.01	5.00	4.15	11.30	1.60	12.90
BoP(%)	10	47.16	43.75	15.76	54.80	35.40	90.20
BoP*(%)	10	11.90	11.85	1.41	4.90	9.80	14.70

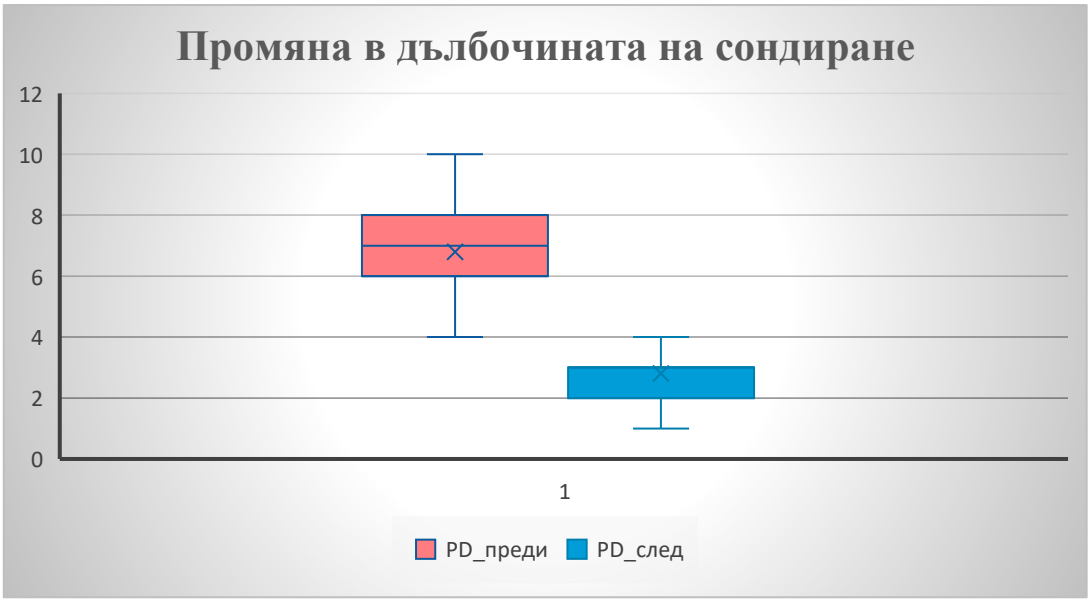
*резултати при реоценката от нехирургичната пародонтална терапия

От данните в таблицата се вижда постигнатата съществена промяна в стойностите на изследваните параметри. FMPS е редуциран от 87,77% до 17,63%, а FMBS от 61,10% до 6,01%. Тези резултати категорично показват постигнат добър плак-контрол от участниците в клиничното проучване. Значителна редукция има и при показателя кървене при сондиране – от 47,16% до 11,90%.

Резултатите от инициалната терапия позволиха да се премине към следващия етап от пародонталното лечение – хирургично лечение.

За да се оцени резултатът от хирургичното лечение са анализирани внимателно следните клинични параметри: **дълбочина на сондиране** и **загуба на клинично прикрепване**, измерени в мястото на вертикалния костен дефект. Внимателно се оцени и промяната в интерденталните тъкани, асоциирани с третирания ангуларен дефект като се проследиха **височината на папилата, широчината в основата й** и **загубата на папиларна височина** преди и шест месеца постоперативно. Анализираха се и **параметрите на костния дефект** – дълбочина, медиовестибуларен и вестибулоорален размер. Потърси се корелация между загубата на папила и всеки един от изброените параметри. Оцени се рентгенографското запълване на костния дефект.

На фигура 18 е показано как се променя дълбочината на сондиране. Сравнението е между данните преди хирургичната интервенция и шест месеца след провеждането й. Постигнатата редукция в дълбочината на сондиране е със силна статистическа значимост ($P < .0001$), както е видимо от проведения paired *t*-test (табл. 30), като средната редукция на дълбочината на джоба е 4.00±1.44 mm. Средната постопертивна стойност на дълбочината на сондиране е 2.80±0.81 - при 25 от местата (83%) PD е намаляла до 3 или по-малко милиметра – стойности, характерни за здравия гингивален сулкус. При останалите 5 дефекта остатъчната дълбочина на сондиране е 4 mm - стойност, при която се приема, че дългосрочната прогноза за засегнатия зъб е много добра.

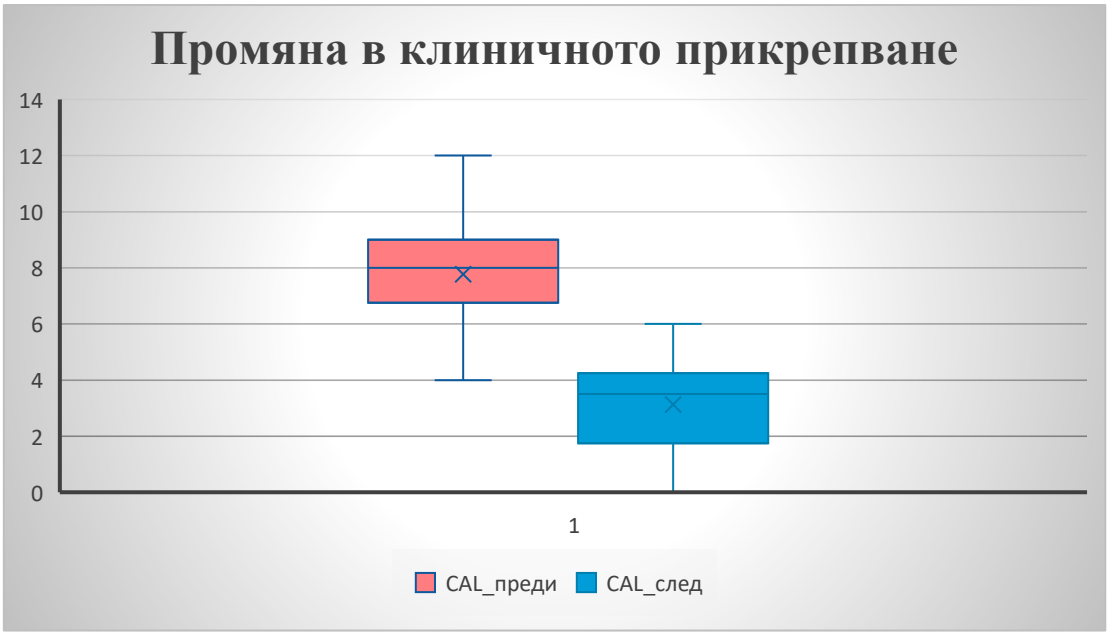


Фигура 18. Бокс плот на промяната в показателя дълбочина на сондиране (PD) шест месеца следоперативно спрямо данните преди интервенцията.

Таблица 30. Резултати от paired *t*-test: силно статистически значима редукция на дълбочината на сондиране след хирургичната интервенция.

PD (mm)	средна стойност	стандартно отклонение	P
преди	6.80	1.49	**< .0001**
след	2.80	0.81	

Аналогично е оценена и печалбата на прикрепване, като са анализирани стойностите на клинично прикрепване преди и 6 месеца след хирургичната интервенция. На фигура 19 чрез бокс плот са показани постигнатите резултати.



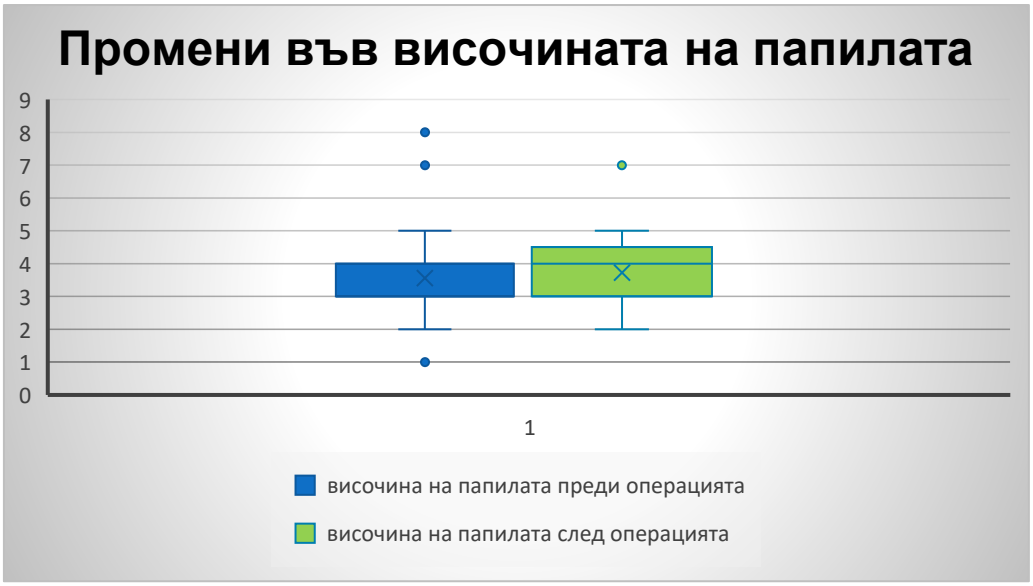
Фигура 19. Бокс плот на промяната в клиничното прикрепване преди и след лечението на дефектите.

Постигнатата печалба на прикрепване е със силна статистическа значимост P < .0001 (табл. 31), като средната печалба на прикрепване е 4.62±2.13 mm.

Таблица 31. Резултати от paired *t*-test: силно статистически значима печалба на прикрепване в резултат на хирургичната интервенция.

CAL (mm)	средна стойност	стандартно отклонение	P
преди	7.77	2.13	**< .0001**
след	3.13	1.70	

Анализирано е и как се е променила височината на папилата след хирургичната терапия. Няма статистически значима промяна при този показател. (фиг. 20, табл.40)



Фигура 20. Бокс плот, изобразяващ промяната във височината на папилата шест месеца постоперативно.

От бокс плота ясно се вижда, че има постигнато увеличение във височината при някои от папилите и това се е случило при 24% от тях. При 56% височината не се е променила и само при 20% има загуба на височина в резултата на хирургичната манипулация. Изразена в милиметри средната промяна във височината на папилите е 0.16±0.75 mm.

Таблица 40. Резултати от paired *t*-test: няма статистически значима промяна след хирургичното лечение във височината на папилата.

Височина на папилата (mm)	средна стойност	стандартно отклонение	P
преди	3.56	1.56	**0.294**
след	3.72	1.40	

Беше направен анализ и на първоначално регистрираните данни за загуба на височина на папилата, дълбочината на джоба, асоцииран с вертикалния костен дефект, широчината на папилата в нейната основа и измерената по време на хирургичната процедура дълбочина, медиодистална

и вестибулолингвална/палатинална широчина на костния дефект. Първоначално е проверена нормалността на разпределението на данните за шестте анализирани параметъра чрез Шапиро-Уилк тест (табл. 41). Разпределението на данните за всеки един от параметрите е визуализирано чрез Q-Q плотове (фиг.21).

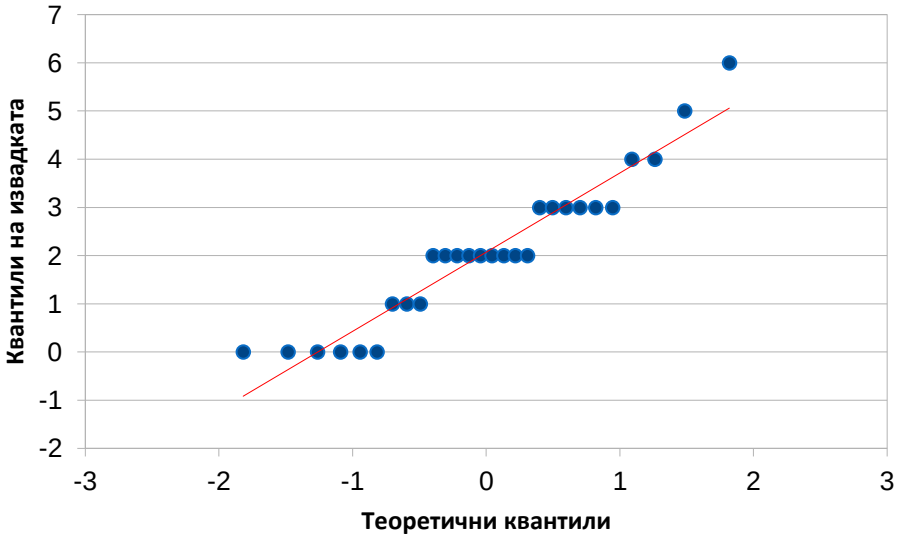
Таблица 41. Резултати от теста на Шапиро-Уилк за проверка на разпределението на анализираните параметри.

Величина	Shapiro -Wilk статистика	P
Загуба на височина на папилата (mm)	0.919	0.033!
Широчина на папилата в основата (mm)	0.859	0.002!
Дълбочина на сондиране (mm)	0.946	0.154
Дълбочина на костния дефект (mm)	0.958	0.311
Медиодистална широчина на костния дефект (mm)	0.935	0.082
Вестибулолингвална широчина на костния дефект (mm)	0.860	0.001!

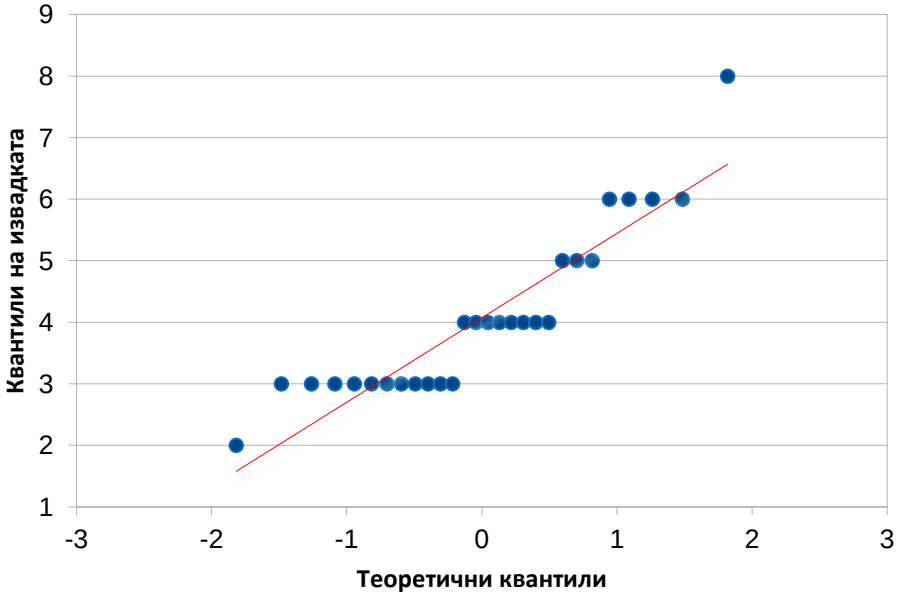
! – ***липса на нормално разпределение***

От направения анализ се вижда, че липсва нормално разпределение на данните за загуба на височина на папилата, широчината в основата й и вестибулолингвалната/палатиналната широчина на костния дефект, затова взаимовръзката между изследваните параметри е изследвана със Спирман корелационен тест (Spearman correlation).

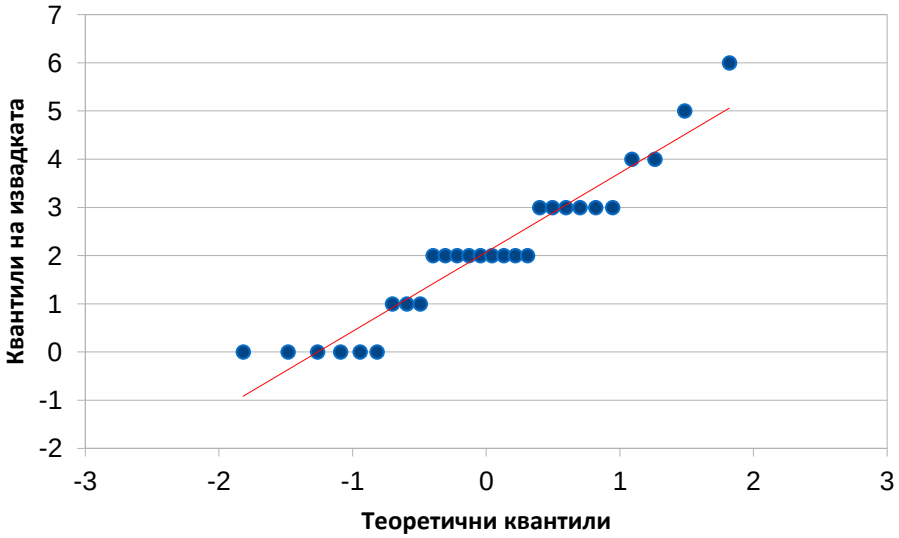
Q-Q плот на загубата на височина на папилата



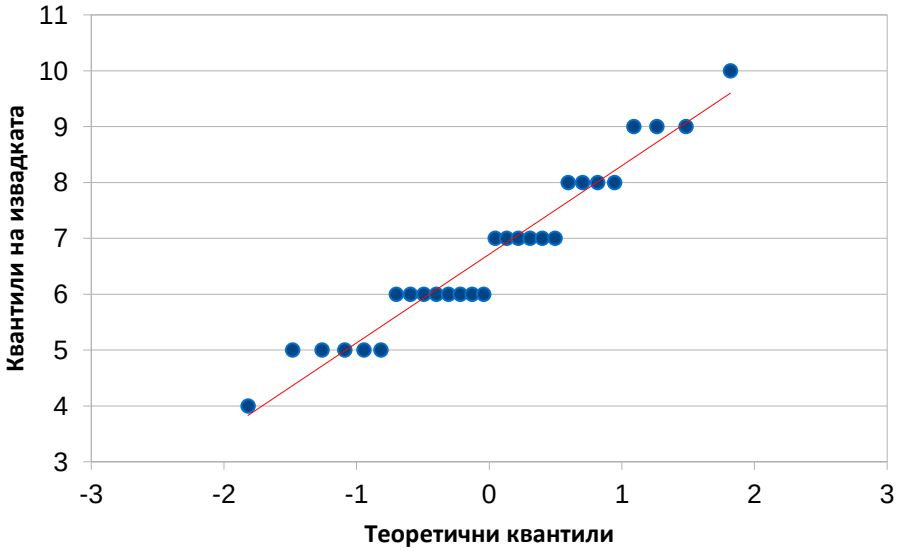
Q-Q плот на ширината на папилата

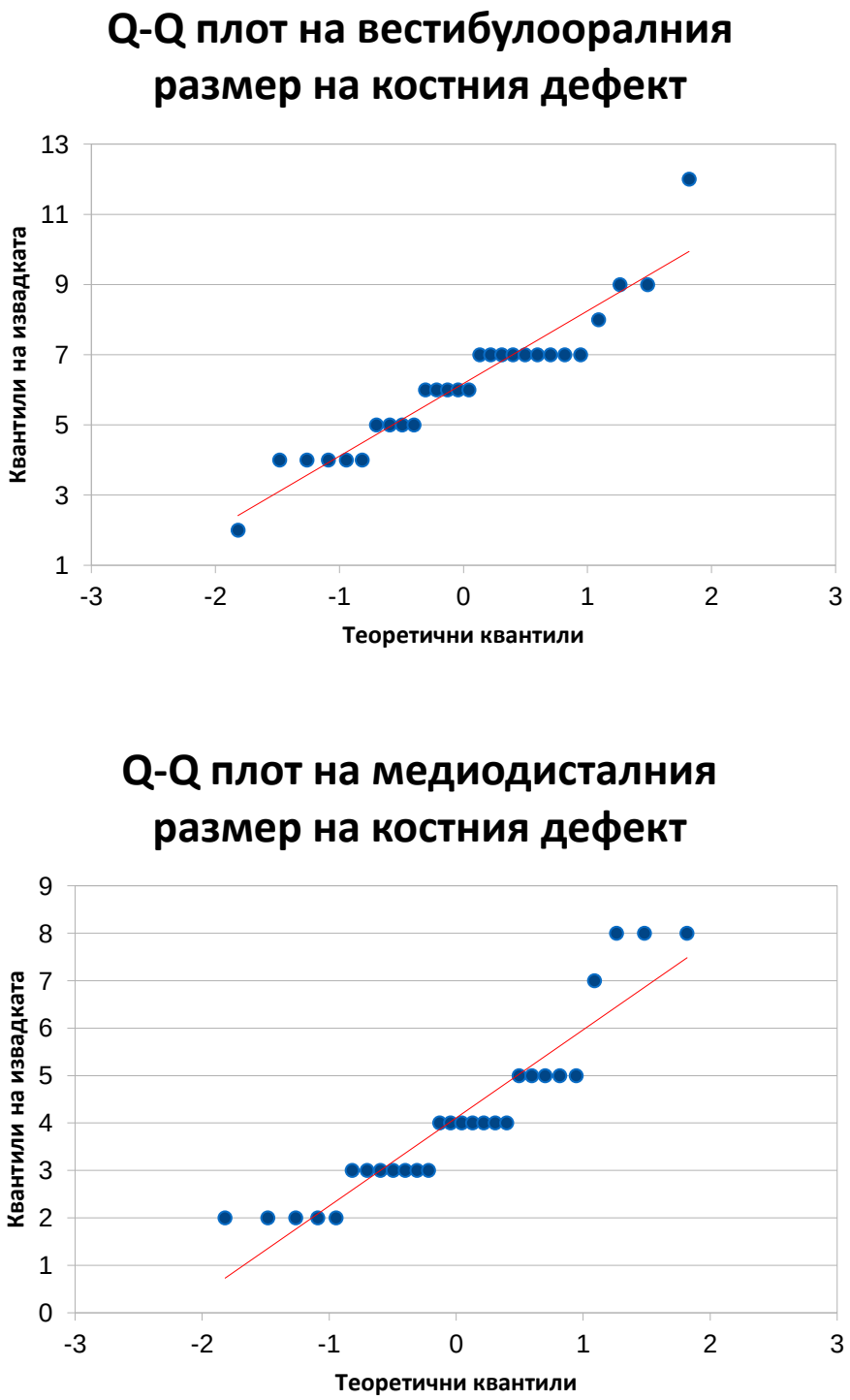


Q-Q плот на дълбочината на сондиране



Q-Q плот на дълбочината на костния дефект



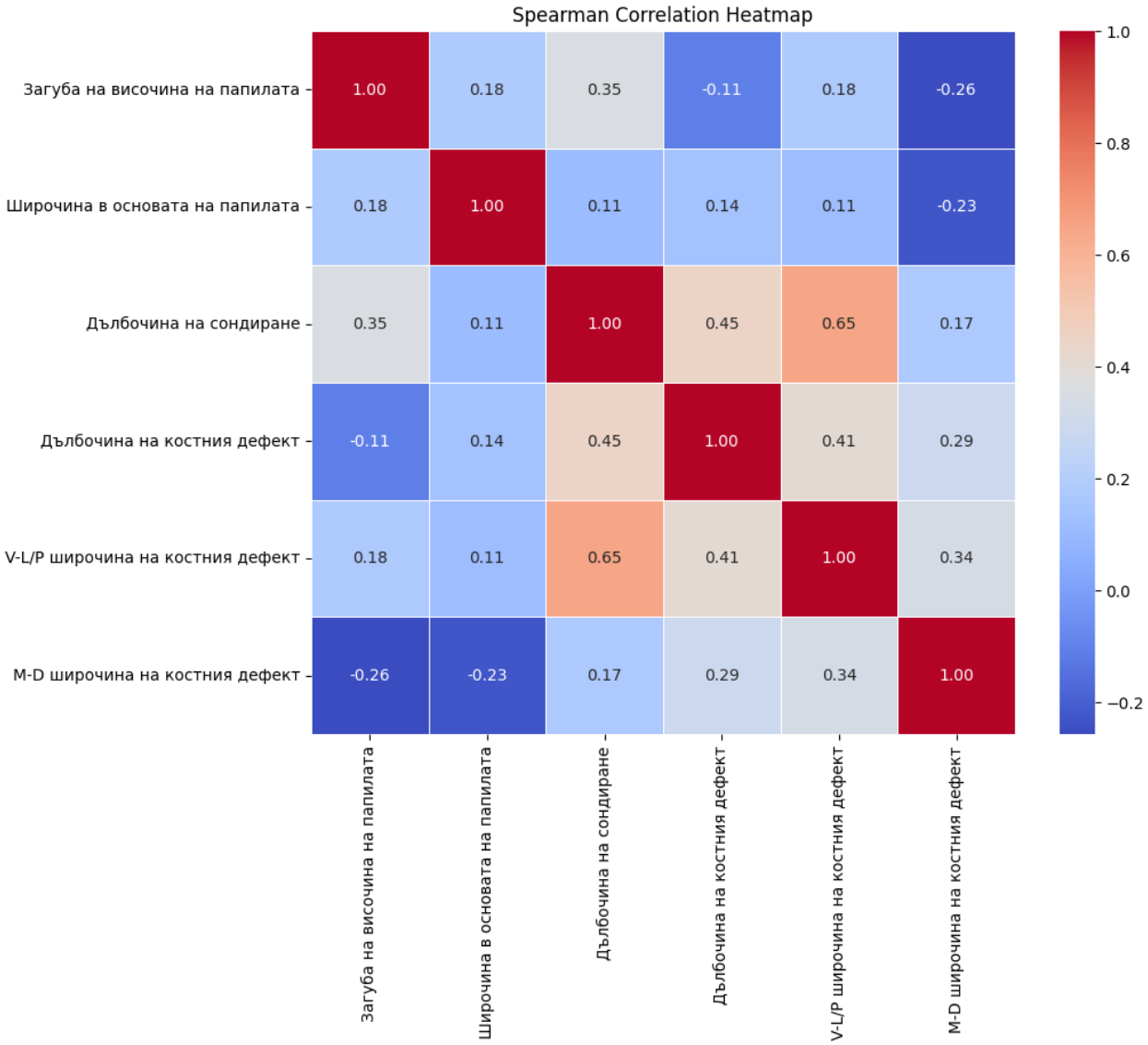


Фигура 21. Q-Q плотове, визуализиращи нормалността на разпределението на данните за параметрите: загуба на височина на папилата, широчина в основата ѝ, дълбочина на сондиране, дълбочина на костния дефект, вестибулоорална широчина на костния дефект и медиодистален размер на костния дефект.

Чрез корелационния тест на Спирман е търсена взаимовръзка между загубата на височина при папилата с широчината в основата й, с дълбочината на сондиране и с параметрите на подлежащия костен дефект (широчина и дълбочина). В таблица 42 са дадени резултатите от проведения корелационен анализ, а графичното им изображение е показано чрез топлинна карта на корелационната матрица на фигура 22.

Таблица 42. Резултати от анализа с ранговата корелация на Спирман за връзката между загубата на интердентални меки тъкани и останалите изследвани параметри.

Загуба на височина на папилата (mm)	***ρ***	**P**
Широчина в основата на папилата (mm)	0.184	0.349
Дълбочина на сондиране (mm)	0.353	0.066
Дълбочина на костния дефект (mm)	-0.099	0.616
V-L/P широчина на костния дефект (mm)	0.178	0.365
M-D широчина костния дефект (mm)	-0.258	0.186



Фигура 22. Топлинна карта на корелационната матрица на Спирман

Интерпретация на получените резултати:

- Корелация между загубата на височина на папилата и широчина в основата й.

Изчисленият коефициент на Спирман показва много слаба позитивна корелация. Стойността на P (P = 0.349), обаче, предполага че тази връзка не е статистически значима.

- Корелация между загубата на височина на папилата и дълбочината на асоциирания пародонтален джоб

Корелационният коефициент индицира умерено позитивно взаимодействие. Стойността на P е 0,066, което е малко над 0,05, показва, че тази връзка не е статистически значима при ниво на статистическа значимост 95%, но може да се разглежда като предполагаема.

- Корелация между загубата на височина на папилата и дълбочината на костния дефект

Корелационният коефициент индицира много слаба негативна връзка, която отново не е статистически значима.

- Корелация между загубата на височина на папилата и V-L/P широчина на костния дефект

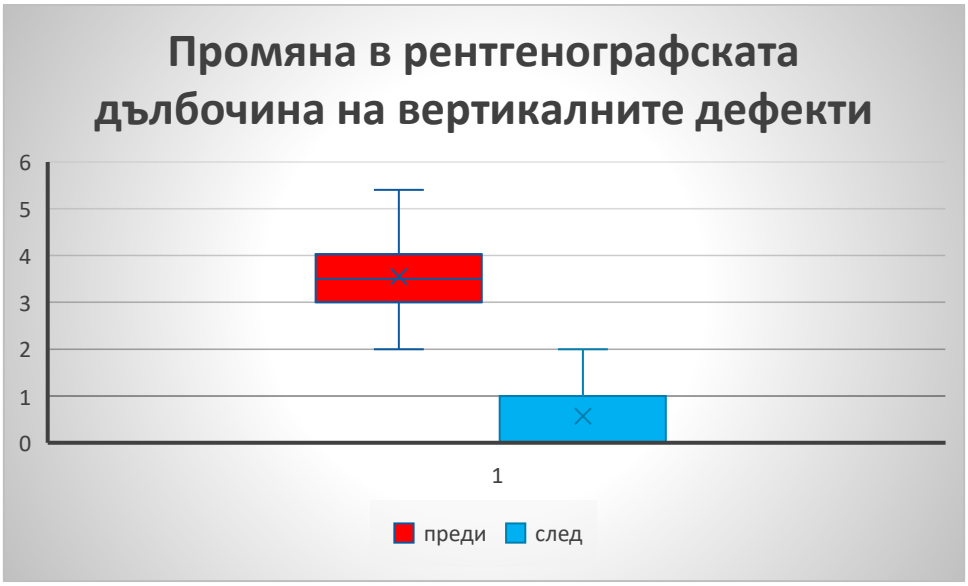
Според теста на Спирман, няма статистически значима корелация между загубата на папила и вестибулооралния размер на костния дефект. Наблюдаваната слаба положителна корелация не е достатъчна, за да се предположи значима връзка между тези два параметъра.

- Корелация между загубата на височина на папилата и M-D широчина на костния дефект

Коефициентът на Спирман и стойността на P (P = 0.186) индикират съществуването на слаба отрицателна корелация между загубата на папиларна височина и мезио-дисталният размер на костния дефект, но тази корелация не е статистически значима. Това предполага, че няма силна или значима връзка между тези два параметъра в анализирания набор от данни.

Извод: Въпреки, че се установиха слаби и умерени корелации, липсата на статистическа значимост показва, че тези взаимовръзки може да се дължат на случайност. Допълнителни проучвания, с по-голям брой на анализираните дефекти или по-обширен набор от данни са необходими за по-убедителни заключения.

Друг аспект при оценката на резултата от регенеративната терапия е костното запълване на лекувания дефект. Този анализ е проведен на базата на настъпилите промени, видими на интраоралните сегментни рентгенографии, направени преди и 6 месеца след оперативната процедура. Установи се силно статистически значима редукция на дълбочината на костния дефект (фиг. 23 и табл. 43).



Фигура 23. Бокс плот на промяната в дълбочината на дефектите, регистрирана на сегментни рентгенографии.

Таблица 43. Промяна в рентгенографската дълбочина на оперираните вертикални костни дефекти – статистически значима разлика.

Rö. gr. дълбочина (mm)	средна стойност	стандартно отклонение	P
преди	3.55	0.89	**0.0002**
след	0.57	0.73	

Средната дълбочина на резидуалния костен дефект е 0.57±0.73 mm, а средната промяна в дълбочината на дефекта е 2,95±1,34 mm.

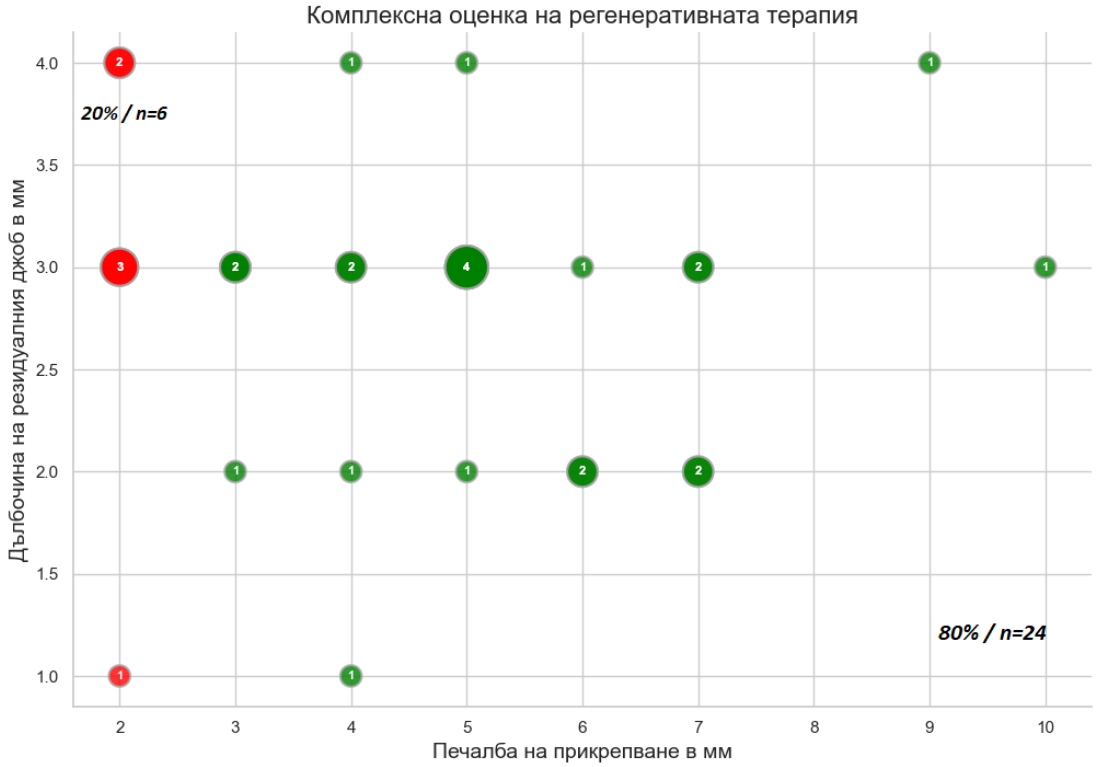
От голямо значение за резултата от терапията са и морфологичните характеристики на инфраосалните дефекти. Четиридесет и седем процента от третираните дефекти са тристенни, 33% -двустенни, 17% - комбинирани и 3% - едностенни. (фиг. 24)



Фигура 24. Разпределение на дефектите спрямо морфологичните им характеристики.

Комплексна оценка на резултатите от регенеративната терапия

Допълнителна оценка на успеха на проведената регенеративна терапия е направена и въз основа на Комплексната оценка на резултатите (Composite Outcome Measure, COM), предложена от Trombelli et al. (92). Авторите отдиференцират като референтни стойности редукция на дълбочината на сондиране до поне 4 mm и печалба на прикрепване от минимум 3 mm. Спрямо COM, при 80% (n = 24) от оперираните ангуларни дефекти е постигнат клинично значим успешен резултат, докато при 20% (n= 6) не са достигнати приетите от COM цели. (фиг. 25)



Фигура 25. Комплексна оценка на регенеративната терапия

От графиката се вижда, че този неуспех се дължи на факта, че при тези 6 дефекта не са регистрирани, необходимите 3 mm печалба на прикрепване. При 100% от оперираните дефекти е постигната дълбочина на сондиране равна или по-малка от 4 mm.

Както беше отбелязано COM дефинира праг от поне 3 mm печалба на прикрепване, за да се приеме терапията като успешна. Тази референтна стойност обаче не отразява релевантно промените в клиничното прикрепване, спрямо първоначалните измервания на CAL. За да се прецизира този подход за оценяване, се анализира възможността за използване на процентното увеличение на клиничното прикрепване, спрямо изходното измерване, като потенциално по-точен маркер на постигнатия успех.

Средната печалба на прикрепване в нашето проучване е 4.63±2.13 mm, а изражението в проценти спрямо първоначално регистрираната загуба на прикрепване е 59.53±21.01%. (табл. 43)

Таблица 43. Дескриптивно описание на печалбата на прикрепване в милиметри и проценти за цялата извадка.

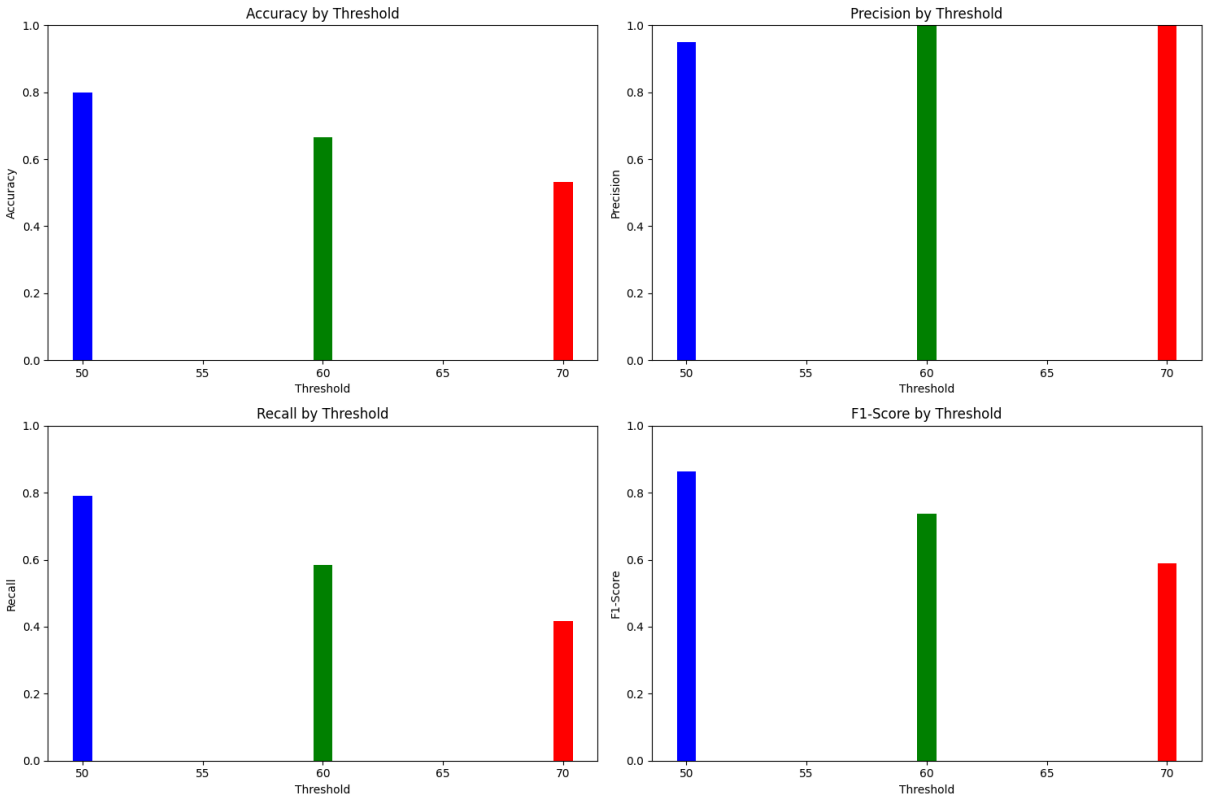
Печалба на клинично прикрепване CAL gain	N	Средна стойност	Медиана	Стандартно отклонение	Размах	Мин. стойност	Макс. стойност
mm	30	4.63	4.50	2.13	8.00	2.00	10.00
%	30	59.53	57.00	21.01	71.00	29.00	100.00

Средната печалба на прикрепване при 24^{те} дефекта, които според COM са успешни е 5.29±1.85 mm или в проценти – 65.50±18.88%. В групата от 6 дефекта, определени като неуспешни средната печалба на CAL е 2.00 mm или 35.67±8.09%. (табл. 44)

Таблица 44. Дескриптивно описание на печалбата на прикрепване в милиметри и проценти спрямо първоначалната загуба на прикрепване за дефектите с успешна регенеративна терапия (зелен цвят) и неуспешна такава (червен цвят) спрямо COM.

Печалба на клинично прикрепване CAL gain	**N**	**Средна стойност**	**Медиана**	**Стандартно отклонение**	**Размах**	**Мин. стойност**	**Макс. стойност**
в mm	24	5.29	5.00	1.85	7.00	3.00	10.00
в %	24	65.50	62.5	18.88	67.00	33.00	100.00
в mm	6	2.00	2.00	0.00	0.00	2.00	2.00
в %	6	35.67	33.00	8.09	21.00	29.00	50.00

На базата на получените резултати (средна печалба на прикрепване от 65.50%) и потенциалната значимост в контекст на клинично подобрение, бяха проведени тестове за следните прагове на печалба на прикрепване в проценти: 50%, 60% и 70%. (фигура 24)



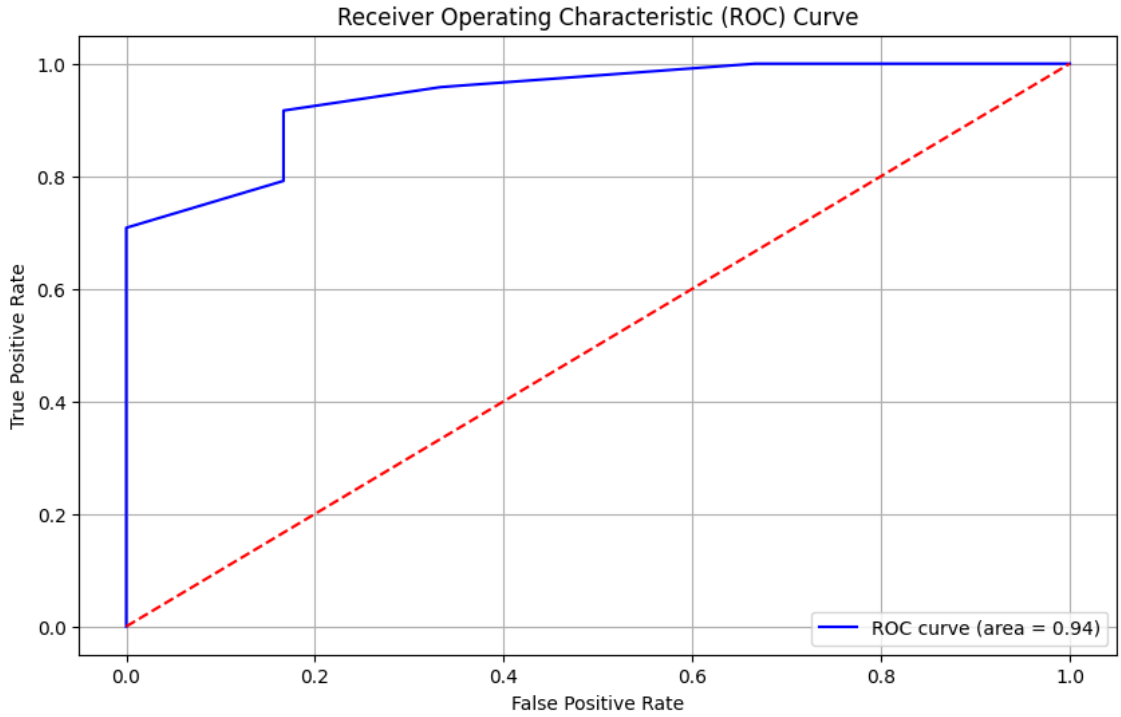
Фигура 24. Статистически анализ на метриките за ефективност при различни прагове от 50%, 60% и 70 % за печалба на прикрепване.

Интерпретация на получените резултати:

- Праг от 50% печалба на прикрепване
  - Висока точност (0.80) и добър баланс между прецизност и възвращаемост (0.791667).
  - Този праг коректно идентифицира повечето успешни лечения и дава малък брой фалшиво положителни резултати.
- Праг от 60% печалба на прикрепване
  - Перфектна прецизност (1.00), но ниска възвращаемост, което води до по-голям брой фалшиво негативни резултати.
  - По-малка точност (0.666667) в сравнение с прага от 50%.
- Праг от 70% печалба на прикрепване
  - Перфектна прецизност (1.00), но още по-ниска възвращаемост, което би рефлектирало в много неотчетени положителни случаи

- Най-ниската точност (0.533333) от трите анализирани прага

Анализът беше допълнен и с РОК крива (ROC curve), за да се потвърди идентифицирането на праг от процентна печалба на прикрепване с най-висока диагностична и прогностична функция относно успеха на регенеративната терапия. (фигура 26)



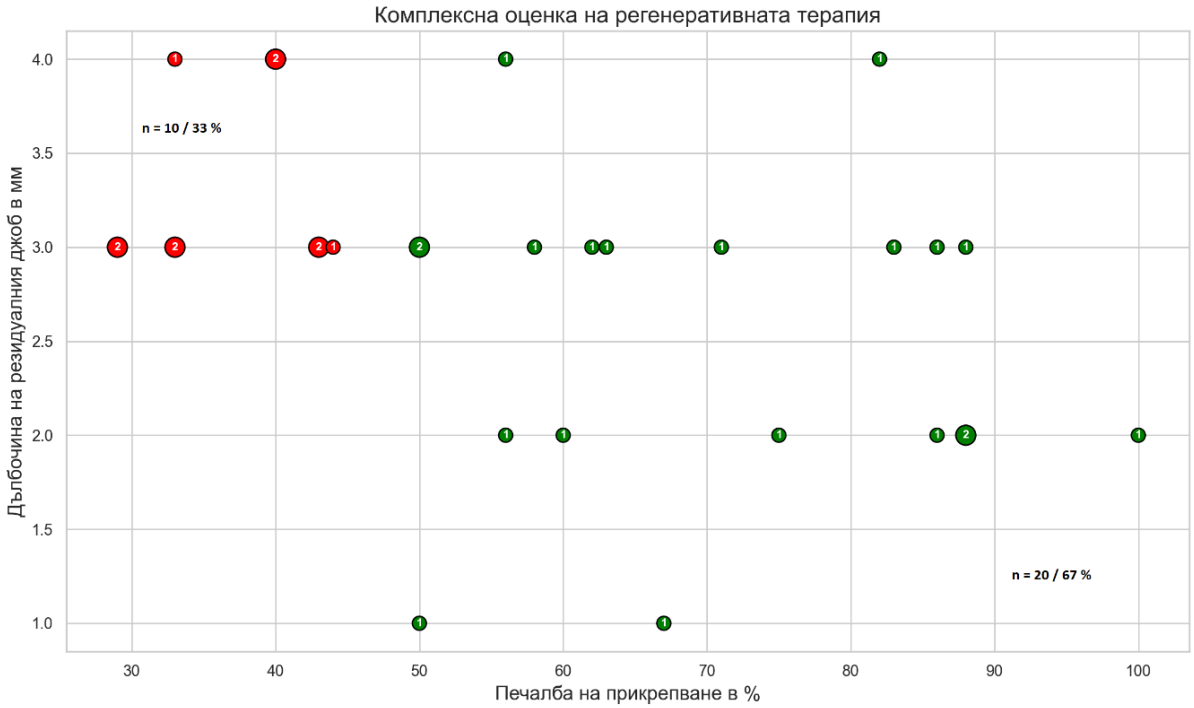
Фигура 26. РОК крива на диагностичната и прогностична надеждност на % печалба на прикрепване при разграничаване на успешна и неуспешна регенеративна терапия.

Интерпретация на получените резултати

Кривата ROC с AUC (area under the curve/ площ под кривата) от 0.94 показва, че моделът с различни процентни прагове е с отлична надеждност.

Извод: Въз основа на статистическия анализ, клиничната значимост и показателите за ефективност, може да се направи изводът, че прагът от 50% е най-балансираният и ефективен за определяне на успеха на лечението по отношение на печалба на CAL в %. Анализът на кривата ROC допълнително подкрепя силната дискриминационна способност на този праг, което го прави надежден избор за оценка на успеха от регенеративната пародонтална терапия.

Направен беше анализ на лекуваните дефекти с предложената процентна оценка на печалбата на прикрепване (фиг. 27)



Фигура 27. Комплексна оценка на регенеративната терапия при процентно изразяване на печалбата на прикрепване.

От графиката се вижда, че вече като неуспешни се класифицират по-голям брой дефекти – 10. Един от дефектите, в групата на неуспешен резултат спрямо печалбата в милиметри вече е класифициран като успешен при процентната оценка на CAL. Същевременно при новия подход, групата с неуспех се е увеличила с 5 дефекта.

ОБСЪЖДАНЕ:

По задача 1

Оралното здраве има пряко въздействие върху общото здравословно състояние и може значително да повлияе върху качеството на живот на човека. Важен индикатор за нивото на денталното здраве в дадена популация са загубените зъби. Те са отражение на разпространението на денталните заболявания, на отношението на хората към оралната грижа, на нагласите както на пациентите, така и на зъболекарите към съществуващите възможности за лечение и на достъпността на денталните услуги (108,109). Според проучване решението дали да се извади или запази един зъб обикновено зависи от два основни фактора: липса на други възможности за лечение по време на посещението при зъболекаря или прекомерно високата цена на процедурите, необходими за спасяването на зъба (110).

От съществено значение за предоставянето на подходяща дентална помощ на всеки един отделен пациент е възможността за цялостна диагностика и за прогностична оценка на риска, наред с осигурен достъп до ефективни и доказани методи на лечение. За да се оптимизират стратегиите за грижа за оралното здраве, е наложително да се извърши задълбочена оценка на актуалните дентални проблеми. За българската популация такива данни изцяло липсват, а изясняването на съвременните тенденции е крайно необходимо за планиране на денталните услуги.

Целта на нашето проучване е да се получи информация за тенденцията в разпространението на костните дефекти и загубата на моларни зъби в българската популация, на базата на която да се планират по-мащабни епидемиологични проучвания.

Първите и вторите молари са най-често липсващите зъби в дентицията (111). В изследваната извадка 70% от пациентите над 40-

годишна възраст са загубили поне един молар, а само 6% от лицата над 60 години са запазили всичките си осем молара. Не бяха открити статистически значими разлики в загубата на зъби между двата пола. Този резултат е релевантен към изследването на Kassebaum et al., което установява глобална тенденция за намаляване на половите различия в загубата на зъби в периода между 1990 и 2010 година (112). Възможно обяснение на този факт е че в днешно време както мъжете, така и жените имат сходни нагласи към оралната хигиена, денталното лечение и не на последно място равен достъп до дентални грижи.

В изследваната популация се установи силна асоциация между загубата на зъби и възрастта. Този резултат е логичен като се има предвид кумулативното въздействие на оралните заболявания в хода на живота на човека и е в съответствие с предходни проучвания (112–114). Бяха търсени и статистически значими разлики в загубата на молари спрямо позицията на зъба, но такива зависимости не бяха потвърдени.

Причините за загубата на зъби са разнообразни и широко обсъждани в литературата. Пародонтитът често е сочен като основен фактор в този процес (9,115–117). Настоящото изследване потвърди силната връзка между броя на загубените моларни зъби и наличието на пародонтално заболяване.

Засягането на фуркационната област на моларните от пародонталната инфекция се счита за рисков фактор за тяхната загуба (21). В изследваната извадка броят на зъбите с фуркационно засягане се увеличава с възрастта, като този модел е в съответствие с повечето епидемиологични проучвания, които демонстрират асоциация между стареенето и тежестта на пародонталното заболяване. Не беше доказана статистически значима връзка между пола и фуркационните дефекти. Този резултат е в съответствие с проучването на Najim et al. (2016), които също

потвърждават липсата на връзка между пола и присъствието на фуркационен дефект (28).

Повечето епидемиологични проучвания идентифицират първите горни молари като най-често засегнати от костна деструкция в областта на фуркацията (115,118). В настоящата извадка не бяха наблюдавани статистически значими разлики в засягането на фуркацията в зависимост от зъбната позиция.

Резултатите показват, че костната загуба в областта на фуркацията е по-често наблюдавана в горната челюст, отколкото в долна, което е в съответствие с изводите на Najim et al. (2016) (28) и Svardstom and Wennström (1996) (26). Контрастира, обаче, с наблюденията на Sachdeva et al. (2020) (118). Едно възможно обяснение за статистически значимото по-често засягане на горните молари са морфологичните характеристики на зъбите в горната челюст. Трифуркационната област, където два от фуркационните входа се намират интерпроксимално, често е свързана с повишени нива на плака и трудности в контрола на плаката. Тези фактори допринасят за увеличената тежест на пародонталната деструкция. Важен момент е, че диагностицирането на фуркационното засягане често е сложен процес и лезиите в тази област нерядко са подценявани и/или пропускани от клиницистите.

Заедно с интерадикуларните лезии и вертикалните костни дефекти са рентгенографски критерий за тежестта на пародонталната деструкция. Според малкия брой налични изследвания, честотата на ангуларните дефекти варира между 23 и 61 % (119). В радиографско изследване на Baljoon et al. (119), обхващащо 251 индивида, които са определени като ангажирани към денталното си здраве (посещават дентален лекар редовно и си мият зъбите два пъти на ден) е съобщено за честота на ниво популация от 32%. В нашата извадка резултатът е честота от 54%, което може да се

тълкува като високо разпространение. Вероятно обяснение е, че изследваната извадка е от хора, търсещи дентална помощ и не е репрезентативна за обществото като цяло. Освен това 96% от дефектите са регистрирани в групата с рентгенографски признаци на пародонтално заболяване.

Не беше установена статистически значима връзка между пола и наличието на ангуларен дефект. Литературните данни по този проблем са доста противоречиви. Според изследването на Najim et al. , честотата на ангуларните дефекти е статистически значимо по-висока при жените, отколкото при мъжете (25). От друга страна липсата на корелация с пола е в синхрон с глобалната тенденция за намаляване на половите различия в загубата на зъби (112).

В настоящето изследване беше потвърден фактът, че моларните зъби са по-често асоциирани с вертикални дефекти, в сравнение с немоларите (25,118–120). Това може да се разглежда като следствие от трудностите при почистване на интерпроксималните пространства в постериорния участък. Обсъждат се и анатомични особености. Интерпроксималната кост между антериорните зъби е пирамидална, докато при моларите е плоска в буколингвална/ букопалатинална посока. Тънката алвеоларна кост във фронталните сегменти предразполага по-скоро към хоризонтален тип костна загуба, в следствие на което по-рядкото се формират ангуларни костни дефекти (120).

Според Baljoon et al. (119) разпространението на вертикалните дефекти в горна и долна челюст е еднакво. Najim et al. (25) съобщават за по-голяма честота в долна челюст в сравнение с горна, но без статистически значима разлика. Sachdeva et al. (118) установяват най-висока честота и разпространение при постериорните зъби на максилата. За изследваната

извадка се доказа със статистическа значимост, че в горна челюст е по-вероятно да се открият вертикални костни дефекти.

Установи се силна асоциация между наличието на костни дефекти и възрастта - с напредване на възрастта вероятността да се открие такъв дефект се увеличава.

Настоящето изследване обхваща както пациенти с пародонтит, така и без пародонтит. Анализът е воден предимно от рентгенографски находки. Интересен е фактът, че вътрекостни дефекти, както фуркационни, така и ангуларни костни дефекти, се откриват и при пациенти без данни за пародонтално заболяване. Прави впечатление, че обикновено това са зъби, при които има проведено ендодонтско лечение и/или ресторативно възстановяване с обвивна коронка. Внимание заслужава и ангажирането на дисталната фуркация при горни седми молари при липсата на съседен осми зъб. Вероятно обяснение на тази находка е загубата на кост, настъпила в тази област при евентуалната предходна екстракция на мъдреца, ако някога е имало такъв.

Като се има предвид, че 3D изследването не е рутинен параклиничен диагностичен инструмент в денталната медицина, може да се направи препоръка за редовен и целенасочен скрининг чрез сондиране за наличие на костни дефекти, при зъби, при които е проведено ендодонтско лечение, които са с протетични реставрации и в дисталните участъци на горни седми зъби при липса на осми зъб.

Това изследване е първото епидемиологично проучване на честотата и разпространението на фуркационните и вертикалните дефекти в българската популация. Получените данни могат да се разглеждат като пилотни и могат да послужат за база за определяне на извадка за по-мащабни проучвани, които биха изяснили по-точно корелациите и

асоциациите, актуалните дентални проблеми и биха подпомогнали оптимизирането на стратегиите за планиране на денталните услуги и промоцията на орално здраве.

Проучванията за разпространението и честотата на костните дефекти в по-голямата си част са рентгенографски. Нашият екип не успя да намери публикувани резултати от друго подобно проучване на базата на триизмерно изобразяване (CBCT).

По задача 2

Загубата на клинично прикрепване и кост във фуркационната област на многокореновите зъби е преломен момент за дългосрочната им прогноза. В последните десетилетия се търсят и прилагат различни терапевтични подходи за елиминирането на фуркационните дефекти – нехирургична пародонтална терапия, резективни или регенеративни подходи, дори екстрахиране на засегнатия зъб и подмяната му с имплант. Засега, литературните данни са в подкрепа на тезата, че най-ефективно е зъбите с фуркационни дефекти (F_1 и F_2) да се лекуват и запазват (20,81,121).

Целта на лечението на фуркационните лезии е тяхното елиминиране („затваряне") чрез пародонтална регенерация, т.е. формиране на коренов цимент, пародонтален лигамент и алвеоларна кост. Само по себе си определението за пародонтална регенерация е хистологично и такава може безспорно да се докаже единствено чрез хистологично изследване, което е нереализуемо по обективни етични рестрикции.

От клинична гледна точка, на базата на доказателства от клинични проучвания, регенеративната пародонтална хирургия може да доведе до резултат при втори клас (F_2) фуркационни дефекти. Независимо от факта, че цялостното разрешаване на фуркационните лезии е сравнително рядко, изследванията показват, че регенеративната терапия може да конвертира втори клас дефекти в първи клас. Същевременно е доказано, че няма статистически значима разлика в прогнозата между зъби с първи клас фуркационно увреждане и такива без дефект (20).

В настоящето изследване взеха участие 21 пациента и бяха оперирани 30 фуркационни дефекта. И за двата хирургични протокола бяха доказани редукция на дълбочината на сондиране, на загубата на клинично прикрепване и на хоризонталната дълбочина на фуркационния дефект.

Позицията на маргиналния гингивален ръб остана стабилна и при двата регенеративни материала. Ранното оздравяване протече без компликации и идентично при всички участници. Рентгенографският анализ установи редуциране на хоризонталната и вертикална костна загуба в областта на фуркационните дефекти.

При сравнителния анализ на двата подхода за емайловите матриксни деривати беше доказано, че се постига статистически значима по-голяма редукция на дълбочината на сондиране спрямо богатия на тромбоцити фибрин в мястото, асоциирано с входа на фуркацията. В полза на Emdogain беше и промяната в рентгенографски анализираната хоризонтална костна загуба. По отношение на загубата на клинични прикрепване, хоризонтална дълбочина на сондиране, вертикална костна загуба, позиция на маргиналния ръб, както и в процеса на ранно оздравяване не бяха доказани статистически достоверни разлики между PRF и Emdogain.

Клинично, при групата, третирана с Emdogain, 33% от дефектите бяха изцяло разрешени – шест месеца постоперативно не се установи хоризонтална дълбочина на сондиране в мястото на фуркационния вход. Останалите дефекти бяха конвертирани от втори в първи клас. При групата, лекувана с PRF, при 33% от лезиите беше постигнат само по-нисък клас увреждане, а останалите, независимо от редукцията на хоризонталната дълбочина на сондиране, останаха втори клас.

Основният проблем при фуркационните увреждания е хоризонталната компонента на деструкцията. От клинична гледна точка най-желаният резултат от терапията е цялостното елиминиране на междукореновия дефект. Поради тази причина основният показател, на базата на който се оценява ефективността на дадена регенеративна техника или материал по отношение на лечението на фуркационните лезии е промяната във

фуркационния статус (конверсия в първи клас фуркационна лезия или цялостно елиминиране) и хоризонтално костно запълване (20).

Въпреки, че богатият на тромбоцити фибрин показа много близки резултати до тези на емайловите матриксни деривати, не успя да постигне идентични клинични резултати по отношение на елиминирането на фуркационния дефект. Лесното манипулиране с PRF, заедно с ниската му цена и автоложния му произход, го правят желан биоматериал. Сравнен с процедура с ламбо за почистване използването му доказано води до значително подобряване на печалбата на прикрепване. Настоящето изследване, обаче, доказа, че емайловите матриксни деривати постигат по-добри регенеративни резултати.

Към датата на планувaнето и провеждането на настоящето изследване (2021 – 2022 година), изследователският ни екип не успя да намери публикувани резултати от аналогично на нашето проучване. Юли месец, 2023 година, екип от University of Amsterdam и Vrije Universiteit Amsterdam, Нидерландия, публикуват резултати от подобно изследване (122). Авторите съобщават за конвертиране от втори в първи клас при три от общо шест фуркации в групата, лекувана с A-PRF+, докато в групата на Emdogain не е постигната промяна при нито един от третираните дефекти.

Извод: Необходими са допълнителни проучвания, за да се установи, в кои случаи автоложният PRF може да бъде адекватна алтернатива на емайловите матриксни деривати, Emdogain, и до каква степен монотерапията с биологично активни молекули може да бъде успешна в разрешаването на фуркационните лезии.

По задача 3

Богатият на тромбоцити фибрин (PRF) се разглежда като второ поколение тромбоцитен концентрат. За получаването му се използва опростен протокол - центрофугира се автогенна периферна кръв без да се добавят биологични агенти. В рамките на няколко минути, липсата на антикоагулант позволява активиране на по- голямата част от тромбоцитите, съдържащи се в пробата и се предизвиква коагулационна каскада. Фибриногенът първо се концентрира в горната част на епруветката, докато ефекта на циркулиращия тромбин го трансформира във фибринова мрежа. Фибриновият съсирек се разполага в средата на епруветката, между фракция от ацелуларна плазма на повърхността и червена фракция на дъното, формирана от еритроцитите. Крайният продукт, PRF, е една физиологична фибринова матрица с триизмерна структура, в която се съдържат цитокини, тромбоцити, левкоцити, циркулиращи мезенхимни клетки. Литературните данни сочат, че PRF е богат източник на автоложни растежни фактори, които могат да индуцират миграцията, пролиферацията и диференциацията на различни клетки от пародонталните структури, което увеличава потенциала за пародонтална регенерация (72,123,124). Установен е и антибактериален ефект срещу множество пародонтални патогени и по-специално срещу *P.gingivalis* (125). PRF потиска формирането на остеокалсти и остеокластогенезата (126) .

В изследванията на редица автори се разглежда комбинирането на PRF с материали за костно заместване при хирургичното лечение на вертикални костни дефекти (127–130). Резултатите са в полза на тази комбинация и се счита, че PRF подпомага ефективното организиране на пространството, в което се поддържа костния материал, като едновременно с това упражнява остеокондуктивен ефект. Приема се, че PRF може да подобри качествата на използваните материалите чрез допълнително

осигуряване на цитокини, тромбоцити, растежни фактори и др. Фибринът подпомага консолидирането на частиците на костния заместител. PRF благоприятства ранното костно оздравяване. Има и изразен хемостатичен ефект (65,70,71,131).

В настоящето изследване се доказа статистически значима редукция на дълбочината на сондиране при всички лекувани дефекти. За групата третирана с комбинацията от костен графт и тромбоцитен концентрат, обаче, е постигната значително по-ниска стойност за резидуалната дълбочина на сондиране от 3.28 ± 1.64 mm спрямо групата със самостоятелно приложения костен графт – 4.18 ± 1.08 mm. На базата на приетите 4 mm дълбочина на сондиране като успешен краен резултат от пародонталното лечение, то може да се направи изводът, че PRF допринася за реализирането на крайните цели на регенеративната терапия по отношение на остатъчната дълбочина на джоба.

Получените резултати категорично доказват печалба на клинично прикрепване и при двата подхода и потвърждават възможностите на регенеративната пародонтална хирургия с използване на костен заместител, както и при комбинирането на костен заместител с PRF при лечение на вертикални костни дефекти да постига печалба на съединително тъканно прикрепване. Статистически значимо по-голяма е обаче печалбата на прикрепване в групата с комбинираната терапия спрямо монотерапията с костен графт – 3.78±1.36 mm и 2.64±1.36 mm респективно. Тези данни съответстват на изводите в системните ревюта и мета анализите в научната литература и на получените резултати от други автори (69,70,74,119,122, 124). В системното ревю на Miron et al. от 2021 г. за употребата на богатия на тромбоцити фибрин в лечението на вътрекостни дефекти авторите безспорно установяват, че всички терапевтични модалности с добавяне на богат на тромбоцити фибрин демонстрират по-добри клинични резултати

по отношение на печалбата на прикрепване (70). В друг обзор (umbrella review) на Ardila et al. от 2023 г. също се достига до извода, че добавени към регенеративен материал тромбоцитните концентрати водят до по-голяма печалба на прикрепване (71).

Другият сурогатен критерий, използван за оценка на ефекта от дадена регенеративна процедура е рентгенографското костно запълване. Резултатите от изследването показват, че PRF успешно промотира костното запълване, отчетено като промяна в рентгенографската дълбочина на костния дефект. Това заключение се потвърждава от съвременните литературни данни за значимо рентгенографско костно запълване при използване на богат на тромбоцити фибрин в регенеративната пародонтална терапия (70,71,130,132).

Промяната в дълбочината на костния дефект е проследена на сегментни рентгенографии, направени преди и шест месеца постоперативно. Получените резултати показват съществено костно запълване при всички пациенти – 3.45±1.53 mm (средна аритметична стойност). В същото време, сравнявайки двете изследвани групи, се установяват силно статистически значими разлики в запълването на наличните костни дефекти в полза на комбинираната употреба на костния графт с PRF (P = 0.0102). Има данни за рентгенографско присъствие на остатъчен костен джоб от 0.56±0.92 mm в I-ва група Cerabone+PRF в сравнение с II-ра група Cerabone самостоятелно – 1.64±1.63 mm. В първа група (тест група) се установява средно костно запълване 4.00±1.24 mm, а във втора група (контролна група) – 2.55±1.57 mm средно костно запълване.

Извод: Резултатите от настоящото изследване показват PRF като автогенен материал с обещаващи възможности. Допълнителното му прилагане към различни костно-заместващи материали би могло да подобри

клетъчната диференциация, пролиферация, миграция, както и параметрите на очакваното костно запълване. Между двете изследвани групи са установени статистически значими разлики ($P<0.05$) по показателите дълбочина на сондиране на джоба, печалба на клинично прикрепване, рентгенографско костно запълване.

Кръвният съсирек е много важен елемент в осъществяването на пародонтална регенерация. Формирането му е абсолютно необходимо условие, за да се случи регенеративния феномен, стига преди това бактериалният биофилм да е напълно елиминиран. Доказателствата от литературата предполагат, че дори само образуването на съсирек е достатъчно, за да се лекуват голям брой вътрекостни дефекти, при които поддържането на пространството не е проблем (69,70). В този смисъл, допълнителната употреба на PRF към костни материали би допринесла към постигането на желаните регенеративни резултати. В полза на клиничната употреба на богатия на тромбоцити фибрин е и изцяло автоложния му характер, лесното манипулиране и ниската цена, което несъмнено води до по-добро възприемане от страна на пациентите.

По задача 4

Регенеративният подход в лечението на интраосалните костни дефекти е доказано работещ модел, който подобрява пародонталните параметри и прогнозата на зъбите. Съвременните регенеративни терапии устойчиво показват добри клинични резултати и все по-често индикациите за приложението им се разширяват и към днешна дата успешно се използват и за лечение на костни дефекти, достигащи до апекса на корена на зъба (133).

В настоящето изследване са третирани 30 вертикални костни дефекта, при които е подходено с минимално инвазивен хирургичен достъп и е приложена комбинирана терапия от костен графт и Emdogain. Отчетените на шестия месец постоперативно резултати показват при всички дефекти редуцирана дълбочина на сондиране, печалба на прикрепване, рентгенографско костно запълване и стабилна позиция на интерденталните меки тъкани.

Средната дълбочина на сондиране при лекуваните дефекти е намаляла от 6.80±1.49 mm до 2,80±0,81 mm. Постигната редукция на дълбочината на сондиране от 4.00±1,44 mm е статистически достоверна. Получените резултати са аналогични на данните цитирани в обзор на Trombelli et al. от 2021 година (134). Авторите съобщават за средна редукция на джоба от 4.53 mm при хирургичните техниките с достъп с единично ламбо (single flap approach), 4.58 mm за минимално инвазивните подходи и 3.95 mm за папила презервиращите ламба.

При 25 от местата (83%) дълбочината на сондиране е намаляла до 3 или по-малко милиметра – стойности, характерни за здравия гингивален сулкус и стойност, която някои автори приемат като значим краен резултат от регенеративната пародонтална терапия (96). При останалите 5 дефекта остатъчната дълбочина на сондиране е 4 mm - стойност, при която е

доказано, че дългосрочната прогноза за засегнатия зъб е много добра (14). Може да се направи изводът, че приложената терапевтична модалност постига успех по отношение на редуциране на дълбочината на джоба, асоцииран с лекувания ангуларен костен дефект.

Печалбата на прикрепване се приема за качествен критерий, описващ количеството регенерирани прикрепващи тъкани (135). В обсъжданото изследване е регистрирана статистически значима средна печалба на прикрепване от 4.62±2.13 mm. Този резултат е значително по-добър от обобщените от 13 изследвания данни за комбинираното приложение на Emdogain и костен графт в ревюто на Trombelli et al. Авторите съобщават за печалба на прикрепване от 3.65 mm за папила презервиращите ламба и 4.10 mm за минимално инвазивните техники (134).

Промяната в дълбочината на интраосалната компонента на дефекта, оценена радиографски, е другият резултат рапортуван в проучванията, анализиращи регенеративни терапевтични подходи. Във вече гореспоменатия обзор данните за средната редукция на дълбочината на костния дефект са 3.29 mm при подходите на база единично ламбо и 2.89 mm за минимално инвазивните техники (135). За нашето изследване резултатите са редукция на радиографската дълбочина на костния дефект от 3.55±0.89 mm до 0.57±0.73 mm. Постигната промяна е от 2.95±1.34 mm, което е в синхрон с данните от литературата.

Интерденталната папила е важна анатомична част от гингивата. Често при наличие на пародонтит, поради загубата на интерпроксимална кост, папилата губи от височината си (136). Това води до разнообразни проблеми от задържане на храна до естетични и фонетични смущения (137).

В търсена на зависимости, с които да се обясни и обвърже загубата на височина на папилата при наличието на вертикален костен дефект беше направен анализ на първоначално регистрираните данни за дълбочината на

джоба, широчината на папилата в нейната основа, измерената по време на хирургичната процедура дълбочина, медиодистална и вестибулолингвална/ палатинална широчина на костния дефект и взаимовръзката на тези параметри с регистрираната преди хирургията загуба на папиларна височина. Липса на рецесия при интерденталните тъкани е отчетена само при 15% от лекуваните дефекти.

Статистическият анализ показа много слаба позитивна връзка между загубата на интердентални тъкани и широчината на папилата в нейната основа, която обаче не е статистически достоверна, което предполага, че най-вероятно се дължи на случайност. Умерено позитивно взаимодействие беше доказано с дълбочината на пародонталния джоб, асоцииран с вертикалния дефект. Статистическа значимост за този факт не се установи, но връзката може да се разглежда като предполагаема.

Не се откриха статистически достоверни взаимовръзки и с останалите изследвани параметри, независимо от изчислените слаби и умерени корелации. За по - убедителни заключения са необходими по-голям брой на анализираните дефекти или по-обширен набор от данни.

При хирургичните манипулации с цел достъп до интраосален пародонтален дефект, постхирургичната поява или увеличаване на загубата на височина на интерденталната папила е често срещан нежелан страничен ефект от лечението. Дължи се главно на комбинираното въздействие от хирургичната травма, редуцирането на отока в меките тъкани и постхирургичното ремоделиране на супракресталните структури по време на оздравяването (104). Дори нехирургичното инструментиране в интраосалните дефекти е асоциирано с известно увеличение на интерденталната рецесия. И тези промени не са устойчиво предвидими от параметрите на костния дефект или дълбочината на джоба (104).

В нашата извадка 56% от дефектите показват постоперативна стабилност в интерденталните тъкани, при 24% височината на папилата се е увеличила и при 20% се е редуцирала. Средната промяна във височината на интерденталните тъкани е 0.16±0.75 mm, което е клинично и статистически незначимо (P = 0.2943). По отношение на морфологичните характеристики на дефектите 2/3 от тези, при които е отчетено намаляване във височината са двустенни, а останалите – тристенни.

Извод: Интерденталните рецесии са нежелан ефект от пародонталното заболяване, а в последствие и от пародонталното лечение. Усъвършенстването на терапевтичните подходи е насочено към прилагането на такива методи и процедури, чрез които от една страна да се постигнат максимално добри резултати по отношение на печалбата на прикрепване, редукцията на дълбочината на сондиране и запълване на костния дефект, а от друга – да се лимитира постхирургичната загуба на меки тъкани.

Нашите резултати демонстрират, че комбинираното приложение на емайлови матриксни деривати с костен графт с минимално инвазивен хирургичен подход има потенциала да ограничи и минимализира постоперативното свиване на гингивалните тъкани.

Едно от големите предизвикателства на съвременната наука е идентифицирането на целесъобразни крайни резултати, които могат адекватно да отразят ефекта от дадена интервенция. Повечето клинични проучвания в пародонтологията използват индиректни критерии (сурогатни критерии) като средна промяна в дълбочината на сондиране или в загубата на клинично прикрепване. Тези параметри са използвани от дълги години и са работещи за описването на ефекта от дадено лечение, но в същото време

не винаги рефлектират ремисия или контрол на заболяването на ниво пациент или в идентифицирането на значима полза за пациента (138).

Все по-често се поставя въпросът за по-различно представяне на данните от проучванията и на резултатите, постигнати след определено лечение. Докладване, базирано на честота на достигане на дадена крайна цел от единичен или комбинация от параметри е по-информативно за успеха на дадена процедура в сравнение със съобщаване на промяната в средните стойности в mm на един параметър спрямо инициалните измервания (92).

По отношение на регенеративната пародонтална терапия все още няма инструмент, с който да се оцени пародонталната стабилност и прогнозата на зъба след такъв тип лечение (139). През 2020 година Trombelli et al. (92) предлагат модел за комплексна оценка на ефекта от регенеративната терапия при вертикални костни дефекти като обединяват печалбата на прикрепване и постхирургичната дълбочина на сондиране на третираното място. Реално така се оценят краткосрочните резултати от процедурата – на шестия или дванадесетия месец след хирургичното лечение.

Комплексната оценка беше приложена и към лекуваните в нашето проучване вертикални костни дефекти. От общо 30^{те} регенерирани ангуларни дефекти при 25 (80%) е постигнат „успех“, оценен по скалата, предложена от авторите – редуциране на дълбочината на сондиране поне до 4 mm (PD ≤ 4 mm) и печалба на клинично прикрепване от поне 3 mm (CAL gain ≥ 3 mm). При шест (20%) от дефектите тези крайни цели не са постигнати.

За случаите, в които терапията не е довела до така абсолютизираните резултати, Trombelli et al. предлагат последващо субкласифициране: COM2 – под 3 mm печалба на прикрепване, но редуциране на джоба до 4 mm; COM3 – достатъчна печалба на прикрепване, но наличие на резидуален

джоб и COM4 – „провал на лечението“ – липса на достатъчна печалба на прикрепване и наличие на джоб с дълбочина над 4 mm (92). В нашата извадка „неуспеха“ при шестте дефекта се дължи на факта, че не са постигнати заложените минимум от 3 mm за печалба на прикрепване, т.е. те попадат в групата на COM2. В ретроспективен четиригодишен анализ на прогностичната сила на комплексната оценка (COM) на регенеративната терапия от Simonelli et al. (139), авторите правят изводът, че зъбите, класифицирани във втора група, COM2, се характеризират като пародонтално стабилни и не е регистрирана загуба на зъби в рамките на този период от време. Тези резултати са потвърждение на безспорно доказаното влияние на резидуалния джоб за прогресията на заболяването и евентуалната загуба на зъба (14).

В COM е дефиниран категоричен праг от поне 3 mm печалба на прикрепване, за да се приеме една регенеративна терапията като успешна по този показател. Тези 3 милиметра авторите отдиференцират на базата на данните от редица системни ревюта, където средната печалба на прикрепване в резултат на различни лечебни подходи е близка или под 3 mm. В същото време данните от литературата акцентират на възможностите на съвременните регенеративни стратегии за постигане на успех дори при зъби с неблагоприятна прогноза и/или напреднала костна деструкция (98,133,140,141).

За да се прецизира оценяването на резултата от регенеративното лечение по отношение на печалбата на прикрепване и за да се отразят релевантно промените в този параметър спрямо първоначалните измервания на CAL предложихме да се използва процентното увеличение на клиничното прикрепване, спрямо изходното измерване.

Средната печалба на прикрепване в нашето проучване е 4.63±2.13 mm, а изражението в проценти спрямо първоначално регистрираната загуба на прикрепване е 59.53±21.01%. Средната печалба на прикрепване при 24^{те} дефекта, които според COM са успешни е 5.29±1.85 mm или в проценти – 65.50±18.88%. В групата от 6 дефекта, определени като неуспешни средната печалба на CAL е 2.00 mm или 35.67±8.09%. На базата на получените резултати (средна печалба на прикрепване от 65.50%) и потенциалната значимост в контекста на клинично подобрение, бяха проведени статистически тестове за следните прагове на печалба на прикрепване в проценти: 50%, 60% и 70%. Въз основа на статистическия анализ прагът от 50% се отдиференцира като най-балансирани и ефективен за определяне на успеха на лечението по отношение на печалба на CAL в проценти.

За да се валидизира прагът от 50% са необходими разбира се допълнителни проучвания. Трябва да се приложи в клинични условия, за да се оцени предиктивната му способност за устойчиви и значими крайни резултати, постигнати от дадена регенеративна процедура. За да се прецизира така определената граница и за да се увеличи надеждността на COM са нужни анализи на по-голям набор от данни, както и обмислянето на възможностите за включване на допълнителни фактори в комплексната оценка като напр. дълбочина на остатъчния костен дефект и промяна във височината на интерденталните тъкани.

Модифицираната с процентно представяне на печалбата на прикрепване комплексна оценка беше приложена към лекуваните в настоящето проучване дефекти. В резултат броят на дефектите в групата на COM2 се увеличи от 6 на 10. Един от първоначално регистрираните в тази група дефекти вече е класифициран като успешен, а пет от успешните минават към броя на неуспешните. Интересен е фактът, че три от тези

дефекти са от петте, при които е регистрирана загуба във височината на папилата постоперативно.

ОБОБЩЕНИЕ

Вътрекостните пародонтални дефекти са често срещана клинична находка. От направеното пилотно проучване за разпространението им в българската популация се установиха сравнително високи стойности на честотата им както при пациентите с пародонтит, така и при пациентите без рентгенографски данни за пародонтално заболяване.

В този контекст идентифицирането на работещи терапевтични стратегии, които са с висока ефективност и добре приемани от страна на пациентите са важни за клиницистите.

Биологично активните молекули са част от биоматериалите, които са актуални в регенеративната медицина. Богатият на тромбоцити фибрин притежава предимства като автоложен произход, лесна манипулация, ниска цена и сравнително добро възприемане от страна на пациентите. Приложението му в комбинация с костен графт категорично води до по-добри резултати в редуцирането на джоба, постигането на печалба на клинично прикрепване и рентгенографско костно запълване. Тези резултати са статистически и клинично по-добри спрямо монотерапията с костен графт. За съжаление все още няма данни за способността на тромбоцитните концентрати да промотират истинска пародонтална регенерация в хистологичната й дефиниция. Липсват и достатъчно данни за дългосрочната устойчивост на резултатите, постигнати с PRF.

Емайловите матриксни протеини безспорно са едни от най-проучваните биомолекули в пародонталната медицина към днешна дата. За тях е доказано в клинични и хистологични изследвания, че са способни да доведат до истинска пародонтална регенерация. Гелоподобната им форма ги прави лесни за приложение, но в случаите на дефекти, чиято морфология се определя като „несамоподдържаща се“ те нямат способността да

стабилизират пространството и да подсигурят условия за оздравяването. Този проблем лесно се компенсира с комбинирането им с костни графтове. За някои пациенти, обаче, „непреодолим“ недостатък е животинският произход на емайловите матриксни протеини, което повдига етични и/или религиозни съображения. EMD са и сравнително скъп биоматериал.

Дефинирането на клинично значими резултати от всяка една лечебна манипулация е друг ключов момент в търсенето на работещи лечебни модалности. Комплексната оценка на резултатите е стъпка в тази посока. Приложена към дефектите, лекувани с емайлови матриксни деривати и костен графт с минимално инвазивен хирургичен подход, се доказа добрата успеваемост на този подход. Независимо от количеството на печалба на прикрепване, при всички дефекти е постигната редукция на пародонталния джоб ≤ 4 mm, което е гаранция за дългосрочната пародонтална стабилност на третираните места.

Аналогичен анализ беше направен и за дефектите лекувани с костен графт и PRF. „Неуспехът“ за по-голямата част отново се дължи на недостатъчна печалба на прикрепване и само при един е регистрирана по-голяма резидуална дълбочина на сондиране.

Предвидимостта на успеха от дадено лечение е от голямо значение както за клиницистите, така и за пациентите, на които би дала възможност да взимат реални информирани решения. За оценка на успеха на пародонталната терапия някои автори предлагат „true endpoints” каквато е загубата на зъба. Най-често, обаче, се използват „сурогатни критерии“, които описват различни клинични изяви – дълбочина на сондиране, загуба на клинично прикрепване и кървене при сондиране (142). Достигането на резидуална дълбочина на сондиране от 4 и по-малко милиметра категорично е минимално необходимото условие за постигане на пародонтална

стабилност. В светлината на регенеративната пародонтална терапия и нейната концепция за възстановяване на загубените в следствие на заболяването структури на пародонта, неизменна част от описанието на успеха е значимата печалба на прикрепване. Въпросът колко точно е успешната, клинично значима печалба на прикрепване е все още отворен.

На базата на получените резултати могат да се формулират следните изводи:

Изводи

1. С напредване на възрастта се увеличава броят на загубените молари и вероятността за наличие на фуркационни и ангуларни костни дефекти.

2. Полът не оказва влияние върху броя загубени молари, наличието на фуркационни и ангуларни костни дефекти.

3. Няма статистически значими разлики в засягането на фуркацията според позицията на зъбите.

4. Максиларните молари са по-склонни да имат фуркационен дефект, отколкото мандибуларните.

5. Корелацията между засягането на фуркацията и наличието на вертикален костен дефект и пародонталното заболяване е със силна статистическа значимост.

6. Моларите са по-често асоциирани с вертикални костни дефекти в сравнение с останалите зъби.

7. В горна челюст е по-вероятно да се открият вертикални костни дефекти, отколкото в долна.

8. Богатият на тромбоцити фибрин показва близки резултати до тези на емайловите матриксни деривати при лечението на втори клас фуркационни лезии, но не успява да постигне идентични клинични резултати по отношение на елиминирането на фуркационния дефект. Необходими са допълнителни проучвания, за да се установи, в кои случаи автоложният PRF може да бъде адекватна алтернатива на емайловите матриксни деривати, Emdogain, и до каква степен

монотерапията с биологично активни молекули може да бъде успешна в разрешаването на фуркационните лезии.

9. Добавянето на PRF към костни материали допринася за постигането на по-добри резултати от регенеративната терапия.

10. Комбинираното приложение на емайлови матриксни деривати с костен графт с минимално инвазивен хирургичен подход има потенциала да постигне максимално добри резултати по отношение на печалбата на прикрепване, редукцията на дълбочината на сондиране и рентгенографското запълване на костния дефект.

11. Комбинираното приложение на емайлови матриксни деривати с костен графт с минимално инвазивен хирургичен подход има потенциала да ограничи и минимализира постоперативното свиване на гингивалните тъкани.

Въз основа на всички изложени факти и направени изводи, може да се потвърди работната хипотезата, че при правилна селекция на пациенти и дефекти регенеративната пародонтална терапия с приложение на биоактивни молекули (PRF и EMD), е успешен метод на избор за третиране на инфраосални и втори клас фуркационни дефекти.

Приноси

Приноси с оригинален характер

1. За първи път в България е направено епидемиологично проучване на честотата и разпространението на вътрекостните пародонтални дефекти (вертикални костни дефекти и фуркационни лезии), както и на загубените молари в българската популация. Получените данни могат да послужат за база за определяне на извадка за по-мащабни проучвания, които биха изяснили по-точно корелациите и асоциациите, актуалните дентални проблеми и биха подпомогнали оптимизирането на стратегиите за планиране и подобряване на денталните услуги, както и промоцията на орално здраве.

2. За първи път е направено проучване на честотата и разпространението на вътрекостните пародонтални дефекти на базата на компютърни томографии, което предполага голяма точност в регистрирането на наличните дефекти.

3. За първи път в нашата страна е направено сравнително изследване на регенеративния потенциал на самостоятелното приложение на емайловите матриксни протеини и богатия на тромбоцити фибрин в регенеративната терапия на втори клас фуркационни дефекти на долни молари.

4. За първи път е предложен модел за оценка на резултатите от регенеративната пародонтална терапия на вертикалните костни дефекти на базата на процентната печалба на прикрепване спрямо първоначално регистрираната загуба на прикрепване в mm.

Приноси с потвърдителен характер

1. Потвърждава се ефективността на тромбоцитните концентрати в регенеративната терапия на вътрекостните дефекти и клиничната им употреба в комбинация с костни материали.
2. Потвърждава се ефективността на емайловите матриксни деривати в регенеративната терапия на вътрекостните дефекти и клиничната им употреба в комбинация с костни материали.
3. Потвърждава се ефективността на минимално инвазивните хирургични подходи в регенеративната терапия и способността им да лимитират постоперативната ретракция на интерденталните тъкани.

Публикувани статии, участия в проекти и публични изяви:

1. Научни публикации

1.1. Maynalovska, H., Popova, C., & Mlachkova, A. (2022). Radiographic Evaluation of Bone Filling in Intrabony Periodontal Defects with Cerabone® as Bone Replacement Graft: Case Series. *Journal of IMAB–Annual Proceeding Scientific Papers*, *28*(1), 4229-4232.

1.2. Mlachkova, A., Dosseva-Panova, V., Ivanov, I., Parvanov, D., & Maynalovska, H. (2022) Application of platelet rich fibrin in surgical periodontal therapy: a controlled clinical trial. *Journal of IMAB–Annual Proceeding Scientific Papers*, *28*(4), 4634-4639.

1.3. Maynalovska, H., Mlachkova A., Kotsilkov K. Bioactive molecules in the treatment of furcation defects - on line списание на БЗС,2022/2 www.bzs.bg/journal

2. Научни проекти

2.1. Изследователски проект по конкурс „Стимулиране на научни изслеедвания в области с постигнати високи научни постижения – 2019“ на тема „Приложение на PRF (Platelet rich fibrin) в хирургичната пародонтална терапия“ с водещ изследовател проф. д-р Антоанета Млъчкова, дм. Договор №Д – 237/19.12.2019г. Проектът е оценен с висока оценка.

2.2. Изследователски проект по конкурс „Грант-2021“ на тема „Сравнително изследване на регенеративния потенциал на богатия на тромбоцити фибрин (PRF) и Emdogain® при хирургичното лечение на F_2 фуркационни дефекти на долни молари“ с водещ изследовател проф. д-р Антоанета Млъчкова, дм. Договор № Д – 93/04. 06. 2021 г. Проектът е оценен с висока оценка.

2.3. Изследователски проект по конкурс „Стимулиране на научни изслеедвания в области с постигнати високи научни постижения – 2023“ на тема „Комплексна оценка на резултатите от минимално инвазивна регенеративна пародонтална терапия с емайлови матриксни протеини и костен графт при лечението на ангуларни костни дефекти“ с водещ изследовател доц. д-р Камен Коцилков, дм. Договор № Д-305/19.12.2023г.

3. Орални презентации

3.1. Приложение на богатия на тромбоцити фибрин (PRF) в хирургичната пародонтална терапия. Орална презентация, 14th Sofia Dental Meeting, 07-09 октомври 2021.

3.2. Комплексна оценка на резултатите от минимално инвазивна регенеративна пародонтална терапия с емайлови матриксни протеини и костен графт при лечението на ангуларни костни дефекти. Орална презентация, 16th Sofia Dental Meeting, 05-07 октомври 2023.

БИБЛИОГРАФИЯ:

1. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Clin Periodontol. 2018 Jun;45 Suppl 20:S162–70.

2. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. J Clin Periodontol. 2017 May;44(5):456–62.

3. World Health Organization. Constitution of the World Health Organization. 2006.

4. Afshin A, Sur PJ, Fay KA, Cornaby L, Ferrara G, Salama JS, et al. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet. 2019 May;393(10184):1958–72.

5. Liu M, Liu B, Shen J, Qian S, Lai H, Yuan C, et al. Low energy intake and nutritional maladaptation in terminal stage IV periodontitis. J Clin Periodontol. 2024 May 28;jcpe.14022.

6. Zelig R, Goldstein S, Touger-Decker R, Firestone E, Golden A, Johnson Z, et al. Tooth Loss and Nutritional Status in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. JDR Clin Transl Res. 2022 Jan;7(1):4–15.

7. Cullinan MP, Seymour GJ. Periodontal disease and systemic illness: will the evidence ever be enough? Periodontol 2000. 2013 Jun;62(1):271–86.

8. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T, et al. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. J Clin Periodontol. 2020 Jul;47 Suppl 22(Suppl 22):4–60.

9. Global oral health status report: towards universal health coverage for oral health by 2030. Geneva: World Health Organization; 2022.

10. Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. Clin Microbiol Infect. 2007 Oct;13:3–10.

11. Lee JH, Jeong SN. A Population-Based Study on the Association between Periodontal Disease and Major Lifestyle-Related Comorbidities in South Korea: An Elderly Cohort Study from 2002-2015. Med Kaunas Lith. 2020 Oct 29;56(11):575.

12. Hirschfeld L, Wasserman B. A Long-Term Survey of Tooth Loss in 600 Treated Periodontal Patients. J Periodontol. 1978 May;49(5):225–37.

13. Stavropoulos A, Bertl K, Sculean A, Kantarci A. Regenerative Periodontal Therapy in Intrabony Defects and Long-Term Tooth Prognosis. Dent Clin North Am. 2022 Jan;66(1):103–9.

14. Matuliene G, Pjetursson BE, Salvi GE, Schmidlin K, Brägger U, Zwahlen M, et al. Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: Results after 11 years of maintenance. J Clin Periodontol. 2008 Aug;35(8):685–95.

15. Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD, Molvar MP, Dyer JK. Long-Term Evaluation of Periodontal Therapy: I. Response to 4 Therapeutic Modalities. J Periodontol. 1996 Feb;67(2):93–102.

16. Goldman HM, Cohen DW. The Infrabony Pocket: Classification and Treatment. J Periodontol. 1958 Oct;29(4):272–91.

17. Rams TE, Listgarten MA, Slots J. Radiographic alveolar bone morphology and progressive periodontitis. J Periodontol. 2018 Apr;89(4):424–30.

18. Mehta J, Montevecchi M, Garcia-Sanchez R, Onabolu O, Liñares A, Eriksson F, et al. Minimally invasive non-surgical periodontal therapy of intrabony defects: A prospective multi-centre cohort study. J Clin Periodontol. 2024 Jul;51(7):905–14.

19. Pediatrics AA of. Glossary of Periodontal Terms 2001 [Internet]. American Academy of Periodontology; 2001. Available from: https://books.google.bg/books?id=mjV5wgEACAAJ

20. Sanz M, Jepsen K, Eickholz P, Jepsen S. Clinical concepts for regenerative therapy in furcations. Periodontol 2000. 2015 Jun;68(1):308–32.

21. Nibali L, Zavattini A, Nagata K, Di Iorio A, Lin G, Needleman I, et al. Tooth loss in molars with and without furcation involvement – a systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol. 2016 Feb;43(2):156–66.

22. Hamp S, Nyman S, Lindhe J. Periodontal treatment of multi rooted teeth.: Results after 5 years. J Clin Periodontol. 1975 Sep;2(3):126–35.

23. Papapanou PN, Wennström JL, Gröndahl K. Periodontal status in relation to age and tooth type: A cross-sectional radiographic study. J Clin Periodontol. 1988 Aug;15(7):469–78.

24. Persson RE, Rollender LG, Laurell L, Persson GR. Horizontal Alveolar Bone Loss and Vertical Bone Defects in an Adult Patient Population. J Periodontol. 1998 Mar;69(3):348–56.

25. Najim U, Norderyd O. Prevalence of intrabony defects in a Swedish adult population. A radiographic epidemiological study. Acta Odontol Scand. 2017 Feb 17;75(2):123–9.

26. Svärdström G, Wennström JL. Prevalence of furcation involvements in patients referred for periodontal treatment. J Clin Periodontol. 1996 Dec;23(12):1093–9.

27. Albandar JM, Brunelle JA, Kingman A. Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. J Periodontol. 1999 Jan;70(1):13–29.

28. Najim U, Slotte C, Norderyd O. Prevalence of furcation-involved molars in a Swedish adult population. A radiographic epidemiological study. Clin Exp Dent Res. 2016 Nov;2(2):104–11.

29. Bosshardt DD, Sculean A. Does periodontal tissue regeneration really work? Periodontol 2000. 2009 Oct;51(1):208–19.

30. Stavropoulos A, Bertl K, Spineli LM, Sculean A, Cortellini P, Tonetti M. Medium- and long-term clinical benefits of periodontal regenerative/reconstructive procedures in intrabony defects: Systematic review and network meta-analysis of randomized controlled clinical studies. J Clin Periodontol. 2021 Mar;48(3):410–30.

31. Menicanin D, Hynes K, Han J, Gronthos S, Bartold PM. Cementum and Periodontal Ligament Regeneration. In: Bertassoni LE, Coelho PG, editors. Engineering Mineralized and Load Bearing Tissues [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cited 2024 Jul 7]. p. 207–36. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 881). Available from: https://link.springer.com/10.1007/978-3-319-22345-2_12

32. Cirelli JA, Fiorini T, Moreira CHC, Molon RSD, Dutra TP, Sallum EA. Periodontal regeneration: is it still a goal in clinical periodontology? Braz Oral Res. 2021;35(suppl 2):e09.

33. Z Hegedus. The rebuilding of the alveolar processes by bone transplantation. Den Cosmos. 1923;

34. Bartold PM, Xiao Y, Lyngstaadas SP, Paine ML, Snead ML. Principles and applications of cell delivery systems for periodontal regeneration. Periodontol 2000. 2006 Jun;41(1):123–35.

35. Melcher AH. On the Repair Potential of Periodontal Tissues. J Periodontol. 1976 May;47(5):256–60.

36. Sallum EA, Ribeiro FV, Ruiz KS, Sallum AW. Experimental and clinical studies on regenerative periodontal therapy. Periodontol 2000. 2019 Feb;79(1):22–55.

37. Nyman S, Gottlow J, Karring T, Lindhe J. The regenerative potential of the periodontal ligament: An experimental study in the monkey. J Clin Periodontol. 1982 Jun;9(3):257–65.

38. Gottlow J, Nyman S, Karring T, Lindhe J. New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. J Clin Periodontol. 1984 Sep;11(8):494–503.

39. Nyman S, Lindhe J, Karring T, Rylander H. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. J Clin Periodontol. 1982 Aug;9(4):290–6.

40. Aaboe M, Pinholt EM, Hjorting-Hansen E. Healing of experimentally created defects: a review. Br J Oral Maxillofac Surg. 1995 Oct;33(5):312–8.

41. Sam G. Evolution of Barrier Membranes in Periodontal Regeneration-"Are the third Generation Membranes really here?". J Clin Diagn Res [Internet]. 2014 [cited 2024 Jul 6]; Available from: http://www.jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2014&volume=8&issue=12&page=ZE14&issn=0973-709x&id=5272

42. US FDA. What Are "Biologics" Questions and Answers. Available online: [Internet]. Available from: www.fda.gov/about-fda/center-biologics-evaluation-and-research-cber/what-are-biologics-questions-and-answers

43. Tavelli L, McGuire MK, Zucchelli G, Rasperini G, Feinberg SE, Wang H, et al. Biologics-based regenerative technologies for periodontal soft tissue engineering. J Periodontol. 2020 Feb;91(2):147–54.

44. Larsson L, Decker AM, Nibali L, Pilipchuk SP, Berglundh T, Giannobile WV. Regenerative Medicine for Periodontal and Peri-implant Diseases. J Dent Res. 2016 Mar;95(3):255–66.

45. Avila-Ortiz G, Ambruster J, Barootchi S, Chambrone L, Chen C, Dixon DR, et al. American Academy of Periodontology best evidence consensus statement on the use of biologics in clinical practice. J Periodontol. 2022 Dec;93(12):1763–70.

46. Hammarström L. Enamel matrix, cementum development and regeneration. J Clin Periodontol. 1997 Sep;24(9 Pt 2):658–68.

47. Heijl L, Heden G, Svärdström G, Ostgren A. Enamel matrix derivative (EMDOGAIN) in the treatment of intrabony periodontal defects. J Clin Periodontol. 1997 Sep;24(9 Pt 2):705–14.

48. Bosshardt DD. Biological mediators and periodontal regeneration: a review of enamel matrix proteins at the cellular and molecular levels. J Clin Periodontol. 2008 Sep;35(8 Suppl):87–105.

49. Bhaskar, S. N, Orban, B. Joseph. Orban’s Oral Histology and Embryology. 11th ed. Saint Louis (Ill.): Mosby, 1991.

50. Brookes SJ, Robinson C, Kirkham J, Bonass WA. Biochemistry and molecular biology of amelogenin proteins of developing dental enamel. Arch Oral Biol. 1995 Jan;40(1):1–14.

51. Venezia E, Goldstein M, Boyan BD, Schwartz Z. The use of enamel matrix derivate in the treatment of periodontal defects: a literature review and meta – analysis. Crit Rev Oral Biol Med. 2004 Nov;15(6):382–402.

52. Galli M, Yao Y, Giannobile WV, Wang HL. Current and future trends in periodontal tissue engineering and bone regeneration. Plast Aesthetic Res. 2021;8:3.

53. Grandin HM, Gemperli AC, Dard M. Enamel Matrix Derivative: A Review of Cellular Effects *In Vitro* and a Model of Molecular Arrangement and Functioning. Tissue Eng Part B Rev. 2012 Jun;18(3):181–202.

54. Esposito M, Grusovin MG, Papanikolaou N, Coulthard P, Worthington HV. Enamel matrix derivative (Emdogain) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. A Cochrane systematic review. Eur J Oral Implantol. 2009;2(4):247–66.

55. Sculean A, Windisch P, Szendröi-Kiss D, Horváth A, Rosta P, Becker J, et al. Clinical and Histologic Evaluation of an Enamel Matrix Derivative Combined With a Biphasic Calcium Phosphate for the Treatment of Human Intrabony Periodontal Defects. J Periodontol. 2008 Oct;79(10):1991–9.

56. Miron RJ, Sculean A, Cochran DL, Froum S, Zucchelli G, Nemcovsky C, et al. Twenty years of enamel matrix derivative: the past, the present and the future. J Clin Periodontol. 2016 Aug;43(8):668–83.

57. Siciliano VI, Andreuccetti G, Siciliano AI, Blasi A, Sculean A, Salvi GE. Clinical outcomes after treatment of non-contained intrabony defects with enamel matrix derivative or guided tissue regeneration: a 12-month randomized controlled clinical trial. J Periodontol. 2011 Jan;82(1):62–71.

58. Sculean A, Kiss A, Miliauskaite A, Schwarz F, Arweiler NB, Hannig M. Ten-year results following treatment of intra-bony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. J Clin Periodontol. 2008 Sep;35(9):817–24.

59. Zucchelli G, Amore C, Montebugnoli L, De Sanctis M. Enamel matrix proteins and bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects: a comparative controlled clinical trial. J Periodontol. 2003 Dec;74(12):1725–35.

60. Koop R, Merheb J, Quirynen M. Periodontal Regeneration With Enamel Matrix Derivative in Reconstructive Periodontal Therapy: A Systematic Review. J Periodontol. 2012 Jun;83(6):707–20.

61. Chitsazi MT, Mostofi Zadeh Farahani R, Pourabbas M, Bahaeddin N. Efficacy of open flap debridement with and without enamel matrix derivatives in the treatment of mandibular degree II furcation involvement. Clin Oral Investig. 2007 Nov 15;11(4):385–9.

62. Sculean, Anton. Current clinical concepts in regenerative periodontal therapy. 2017;

63. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006 Mar;101(3):e45-50.

64. Mlachkova A, Dosseva-Panova V, Popova C. Application of PRP (platelet-rich plasma) in surgical periodontal therapy: overview. Biotechnol Biotechnol Equip. 2021 Jan 1;35(1):586–92.

65. Miron RJ, editor. Understanding platelet-rich fibrin. Batavia, IL: Quintessence Publishing Co Inc; 2021.

66. J. Choukroun, F. Adda, C. Schoeffler, A. Vervelle. Une opportunite´ en paro-implantologie: Le PRF. 2001;

67. Иван Ченчев. Приложение на богатия на тромбоцити фибрин (prf) в оралната хирургия. 2017.

68. Kang YH, Jeon SH, Park JY, Chung JH, Choung YH, Choung HW, et al. Platelet-Rich Fibrin is a Bioscaffold and Reservoir of Growth Factors for Tissue Regeneration. Tissue Eng Part A. 2011 Feb;17(3–4):349–59.

69. Wang HL, Boyapati L. "PASS" Principles for Predictable Bone Regeneration. Implant Dent. 2006 Mar;15(1):8–17.

70. Miron RJ, Moraschini V, Fujioka-Kobayashi M, Zhang Y, Kawase T, Cosgarea R, et al. Use of platelet-rich fibrin for the treatment of periodontal intrabony defects: a systematic review and meta-analysis. Clin Oral Investig. 2021 May;25(5):2461–78.

71. Ardila CM, Pertuz M, Vivares-Builes AM. Clinical Efficacy of Platelet Derivatives in Periodontal Tissue Regeneration: An Umbrella Review. Casarin R, editor. Int J Dent. 2023 Jul 3;2023:1–15.

72. Pitzurra L, Jansen IDC, De Vries TJ, Hoogenkamp MA, Loos BG. Effects of L-PRF and A-PRF+ on periodontal fibroblasts in in vitro wound healing experiments. J Periodontal Res. 2020 Apr;55(2):287–95.

73. Bajaj P, Pradeep AR, Agarwal E, Rao NS, Naik SB, Priyanka N, et al. Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of mandibular degree II furcation defects: a randomized controlled clinical trial. J Periodontal Res. 2013 Oct;48(5):573–81.

74. Castro AB, Meschi N, Temmerman A, Pinto N, Lambrechts P, Teughels W, et al. Regenerative potential of leucocyte- and platelet-rich fibrin. Part A: intra-bony defects, furcation defects and periodontal plastic surgery. A systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol. 2017 Jan;44(1):67–82.

75. Miron RJ, Zucchelli G, Pikos MA, Salama M, Lee S, Guillemette V, et al. Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review. Clin Oral Investig. 2017 Jul;21(6):1913–27.

76. Panda S, Karanxha L, Goker F, Satpathy A, Taschieri S, Francetti L, et al. Autologous Platelet Concentrates in Treatment of Furcation Defects—A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Mol Sci. 2019 Mar 17;20(6):1347.

77. Sharma A, Pradeep AR. Autologous Platelet-Rich Fibrin in the Treatment of Mandibular Degree II Furcation Defects: A Randomized Clinical Trial. J Periodontol. 2011 Oct;82(10):1396–403.

78. Mlachkova A, Dosseva-Panova V, Ivanov I, Parvanov D, Maynalovska H. Application of platelet rich fibrin in surgical periodontal therapy: a controlled clinical trial. J IMAB - Annu Proceeding Sci Pap. 2022 Oct 25;28(4):4634–9.

79. Cortellini P, Tonetti MS. Radiographic defect angle influences the outcomes of GTR therapy in intrabony defects. 1999 Mar;(77th General Session of the IADR, Vancouver, Canada):10–3.

80. Cortellini P, Tonetti MS. Clinical concepts for regenerative therapy in intrabony defects. Periodontol 2000. 2015 Jun;68(1):282–307.

81. Aichelmann-Reidy ME, Avila-Ortiz G, Klokkevold PR, Murphy KG, Rosen PS, Schallhorn RG, et al. Periodontal Regeneration — Furcation Defects: Practical Applications From the AAP Regeneration Workshop. Clin Adv Periodontics. 2015 Feb;5(1):30–9.

82. Susin C, Fiorini T, Lee J, De Stefano JA, Dickinson DP, Wikesjö UME. Wound healing following surgical and regenerative periodontal therapy. Periodontol 2000. 2015 Jun;68(1):83–98.

83. Takei HH, Han TJ, Carranza FA, Kenney EB, Lekovic V. Flap Technique for Periodontal Bone Implants: Papilla Preservation Technique. J Periodontol. 1985 Apr;56(4):204–10.

84. Cortellini P, Prato GP, Tonetti MS. The Modified Papilla Preservation Technique. A New Surgical Approach for Interproximal Regenerative Procedures. J Periodontol. 1995 Apr;66(4):261–6.

85. Cortellini P, Prato GP, Tonetti MS. The simplified papilla preservation flap. A novel surgical approach for the management of soft tissues in regenerative procedures. Int J Periodontics Restorative Dent. 1999 Dec;19(6):589–99.

86. Wachtel H, Schenk G, Böhm S, Weng D, Zuhr O, Hürzeler MB. Microsurgical access flap and enamel matrix derivative for the treatment of periodontal intrabony defects: a controlled clinical study. J Clin Periodontol. 2003 Jun;30(6):496–504.

87. Cortellini P, Tonetti MS. A minimally invasive surgical technique with an enamel matrix derivative in the regenerative treatment of intra-bony defects: a novel approach to limit morbidity. J Clin Periodontol. 2007 Jan;34(1):87–93.

88. Trombelli L, Farina R, Franceschetti G, Calura G. Single-Flap Approach With Buccal Access in Periodontal Reconstructive Procedures. J Periodontol. 2009 Feb;80(2):353–60.

89. Cortellini P, Tonetti MS. Improved wound stability with a modified minimally invasive surgical technique in the regenerative treatment of isolated interdental intrabony defects. J Clin Periodontol. 2009 Feb;36(2):157–63.

90. Zucchelli G, Mounssif L, Marzadori M, Mazzotti C, Felice P, Stefanini M. Connective Tissue Graft Wall Technique and Enamel Matrix Derivative for the Treatment of Infrabony Defects: Case Reports. Int J Periodontics Restorative Dent. 2017 Sep;37(5):673–81.

91. Kotsilkov K. Minimally invasive single flap approach with connective tissue wall for periodontal regeneration. J IMAB - Annu Proceeding Sci Pap. 2017 Sep 4;23(3):1673–80.

92. Trombelli L, Farina R, Vecchiatini R, Maietti E, Simonelli A. A simplified composite outcome measure to assess the effect of periodontal regenerative treatment in intraosseous defects. J Periodontol. 2020 Jun;91(6):723–31.

93. McGuire MK, Nunn ME. Prognosis versus actual outcome. III. The effectiveness of clinical parameters in accurately predicting tooth survival. J Periodontol. 1996 Jul;67(7):666–74.

94. Needleman I, Worthington HV, Giedrys-Leeper E, Tucker R. Guided tissue regeneration for periodontal infra-bony defects. Cochrane Oral Health Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2019 May 29 [cited 2024 May 24];2019(5). Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001724.pub3

95. Nibali L, Koidou VP, Nieri M, Barbato L, Pagliaro U, Cairo F. Regenerative surgery versus access flap for the treatment of intra-bony periodontal defects: A systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol. 2020 Jul;47 Suppl 22:320–51.

96. Aimetti M, Fratini A, Manavella V, Giraudi M, Citterio F, Ferrarotti F, et al. Pocket resolution in regenerative treatment of intrabony defects with papilla preservation techniques: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Clin Periodontol. 2021 Jun;48(6):843–58.

97. Aimetti M, Ferrarotti F, Mariani GM, Romano F. A novel flapless approach versus minimally invasive surgery in periodontal regeneration with enamel matrix derivative proteins: a 24-month randomized controlled clinical trial. Clin Oral Investig. 2017 Jan;21(1):327–37.

98. Aslan S, Buduneli N, Cortellini P. Clinical outcomes of the entire papilla preservation technique with and without biomaterials in the treatment of isolated intrabony defects: A randomized controlled clinical trial. J Clin Periodontol. 2020 Apr;47(4):470–8.

99. Cortellini P, Tonetti MS. Clinical and radiographic outcomes of the modified minimally invasive surgical technique with and without regenerative materials: a randomized-controlled trial in intra-bony defects. J Clin Periodontol. 2011 Apr;38(4):365–73.

100. Cosyn J, Cleymaet R, Hanselaer L, De Bruyn H. Regenerative periodontal therapy of infrabony defects using minimally invasive surgery and a collagen-enriched bovine-derived xenograft: a 1-year prospective study on clinical and aesthetic outcome. J Clin Periodontol. 2012 Oct;39(10):979–86.

101. Nibali L, Sultan D, Arena C, Pelekos G, Lin GH, Tonetti M. Periodontal infrabony defects: Systematic review of healing by defect morphology following regenerative surgery. J Clin Periodontol. 2021 Jan;48(1):100–13.

102. Wolf B, Bethlenfalvy EV, Hassfeld S, Staehle HJ, Eickholz P. Reliability of assessing interproximal bone loss by digital radiography: intrabony defects. J Clin Periodontol. 2001 Sep;28(9):869–78.

103. Jepsen K, Sculean A, Jepsen S. Complications and treatment errors related to regenerative periodontal surgery. Periodontol 2000. 2023 Jun;92(1):120–34.

104. Farina R, Simonelli A, Minenna L, Rasperini G, Schincaglia GP, Tomasi C, et al. Change in the Gingival Margin Profile After the Single Flap Approach in Periodontal Intraosseous Defects. J Periodontol. 2015 Sep;86(9):1038–46.

105. Hagenaars S, Louwerse PHG, Timmerman MF, Van Der Velden U, Van Der Weijden GA. Soft-tissue wound healing following periodontal surgery and Emdogain® application. J Clin Periodontol. 2004 Oct;31(10):850–6.

106. De Sanctis M, Zucchelli G. Coronally advanced flap: a modified surgical approach for isolated recession-type defects: Three-year results. J Clin Periodontol. 2007 Mar;34(3):262–8.

107. Zucchelli G, De Sanctis M. Treatment of Multiple Recession-Type Defects in Patients With Esthetic Demands. J Periodontol. 2000 Sep;71(9):1506–14.

108. Baelum V, Van Palenstein Helderman W, Hugoson A, Yee R, Fejerskov O. A global perspective on changes in the burden of caries and periodontitis: implications for dentistry*. J Oral Rehabil. 2007 Dec;34(12):872–906.

109. Petersen PE, Yamamoto T. Improving the oral health of older people: the approach of the WHO Global Oral Health Programme. Community Dent Oral Epidemiol. 2005 Apr;33(2):81–92.

110. Silva-Junior MF, Sousa ACCD, Batista MJ, Sousa MDLRD. Condição de saúde bucal e motivos para extração dentária entre uma população de adultos (20-64 anos). Ciênc Saúde Coletiva. 2017 Aug;22(8):2693–702.

111. Van Der Velden U, Amaliya A, Loos BG, Timmerman MF, Van Der Weijden FA, Winkel EG, et al. Java project on periodontal diseases: causes of tooth loss in a cohort of untreated individuals. J Clin Periodontol. 2015 Sep;42(9):824–31.

112. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJL, Marcenes W. Global Burden of Severe Tooth Loss: A Systematic Review and Meta-analysis. J Dent Res. 2014 Jul;93(7_suppl):20S-28S.

113. Fatima Del Carmen AD, Aída BYS, Javier DLFH. Risk Indicators of Tooth Loss Among Mexican Adult Population: A Cross-Sectional Study. Int Dent J. 2021 Oct;71(5):414–9.

114. Gabiec K, Bagińska J, Łaguna W, Rodakowska E, Kamińska I, Stachurska Z, et al. Factors Associated with Tooth Loss in General Population of Bialystok, Poland. Int J Environ Res Public Health. 2022 Feb 18;19(4):2369.

115. Neely AL, Holford TR, Löe H, Ånerud Å, Boysen H. The natural history of periodontal disease in humans: risk factors for tooth loss in caries-free subjects receiving no oral health care. J Clin Periodontol. 2005 Sep;32(9):984–93.

116. Phipps KR, Stevens VJ. Relative contribution of caries and periodontal disease in adult tooth loss for an HMO dental population. J Public Health Dent. 1995;55(4):250–2.

117. Reich E, Hiller K. Reasons for tooth extraction in the western states of Germany. Community Dent Oral Epidemiol. 1993 Dec;21(6):379–83.

118. Sachdeva S, Phadnaik MB, Mani A, Saluja H, Singh M. "Prevalence and distribution of bone defects associated with moderate and severe periodontitis patients." Clin Epidemiol Glob Health. 2020 Sep;8(3):712–7.

119. Baljoon M, Natto S, Bergstrom J. Occurrence of vertical bone defects in dentally aware individuals. Acta Odontol Scand. 2003 Jan;61(1):47–51.

120. Vrotsos JA, Parashis AO, Theofanatos GD, Smulow JB. Prevalence and distribution of bone defects in moderate and advanced adult periodontitis. J Clin Periodontol. 1999 Jan;26(1):44–8.

121. Oliveira HFE, Verri F, Lemos CA, Cruz R, Batista VE de S, Pellizzer E, et al. Clinical Evidence for Treatment of Class II Periodontal Furcation Defects. Systematic Review and Meta-analysis. J Int Acad Periodontol. 2020 Jul 1;22(3):117–28.

122. Pitzurra L, Vasdravellis D, Rosema NAM, Bizzarro S, Loos BG. Effects of Advanced Platelet Rich Fibrin (A-PRF+), Enamel Matrix Derivative (EMD) and Open Flap Debridement on clinical and wound healing parameters in molar furcation sites: A case series from a RCT study. Front Dent Med. 2023 Jul 31;4:1223217.

123. Steller D, Herbst N, Pries R, Juhl D, Hakim SG. Positive impact of Platelet-rich plasma and Platelet-rich fibrin on viability, migration and proliferation of osteoblasts and fibroblasts treated with zoledronic acid. Sci Rep. 2019 Jun 5;9(1):8310.

124. Nevins M, Giannobile WV, McGuire MK, Kao RT, Mellonig JT, Hinrichs JE, et al. Platelet-Derived Growth Factor Stimulates Bone Fill and Rate of Attachment Level Gain: Results of a Large Multicenter Randomized Controlled Trial. J Periodontol. 2005 Dec;76(12):2205–15.

125. Kour P, Pudakalkatti P, Vas A, Das S, Padmanabhan S. Comparative evaluation of antimicrobial efficacy of platelet-rich plasma, platelet-rich fibrin, and injectable platelet-rich fibrin on the standard strains of Porphyromonas gingivalis and Aggregatibacter actinomycetemcomitans. Contemp Clin Dent. 2018;9(6):325.

126. Kargarpour Z, Nasirzade J, Strauss FJ, Di Summa F, Hasannia S, Müller H, et al. Platelet-rich fibrin suppresses in vitro osteoclastogenesis. J Periodontol. 2020 Mar;91(3):413–21.

127. Bodhare GH, Kolte AP, Kolte RA, Shirke PY. Clinical and radiographic evaluation and comparison of bioactive bone alloplast morsels when used alone and in combination with platelet-rich fibrin in the treatment of periodontal intrabony defects—A randomized controlled trial. J Periodontol. 2019 Jun;90(6):584–94.

128. Sezgin Y, Uraz A, Taner IL, Çulhaoğlu R, Başkent University, Turkey, Gazi University, Turkey. Effects of platelet-rich fibrin on healing of intra-bony defects treated with anorganic bovine bone mineral. Braz Oral Res [Internet]. 2017 [cited 2024 Aug 3];31(0). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-83242017000100213&lng=en&tlng=en

129. Naqvi A. Comparative Evaluation of Bioactive Glass Putty and Platelet Rich Fibrin in the Treatment of Human Periodontal Intrabony Defects: A Randomized Control Trial. J Clin Diagn Res [Internet]. 2017 [cited 2024 Aug 3]; Available from: http://jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2017&volume=11&issue=7&page=ZC09&issn=0973-709x&id=10149

130. Liu K, Huang Z, Chen Z, Han B, Ouyang X. Treatment of periodontal intrabony defects using bovine porous bone mineral and guided tissue regeneration with/without platelet-rich fibrin: A randomized controlled clinical trial. J Periodontol. 2021 Nov;92(11):1546–53.

131. Liu Y, Sun X, Yu J, Wang J, Zhai P, Chen S, et al. Platelet-Rich Fibrin as a Bone Graft Material in Oral and Maxillofacial Bone Regeneration: Classification and Summary for Better Application. BioMed Res Int. 2019 Dec 6;2019:1–16.

132. Patel GK, Gaekwad SS, Gujjari SK, S.C. VK. Platelet-Rich Fibrin in Regeneration of Intrabony Defects: A Randomized Controlled Trial. J Periodontol. 2017 Nov;88(11):1192–9.

133. Cortellini P, Stalpers G, Mollo A, Tonetti MS. Periodontal regeneration versus extraction and dental implant or prosthetic replacement of teeth severely compromised by attachment loss to the apex: A randomized controlled clinical trial reporting 10-year outcomes, survival analysis and mean cumulative cost of recurrence. J Clin Periodontol. 2020 Jun;47(6):768–76.

134. Trombelli L, Simonelli A, Quaranta A, Tu YK, Li H, Agusto M, et al. Effect of Flap Design for Enamel Matrix Derivative Application in Intraosseous Defects. JDR Clin Transl Res. 2021 Apr;6(2):184–94.

135. Simonelli A, Severi M, Trombelli L, Farina R. Minimal invasiveness in the surgical treatment of intraosseous defects: A systematic review. Periodontol 2000. 2023 Feb;91(1):20–44.

136. Patel M, Guni A, Nibali L, Garcia-Sanchez R. Interdental papilla reconstruction: a systematic review. Clin Oral Investig. 2024 Jan 17;28(1):101.

137. Zhang Y, Hong G, Zhang Y, Sasaki K, Wu H. Minimally invasive procedures for deficient interdental papillae: A review. J Esthet Restor Dent. 2020 Jul;32(5):463–71.

138. Feres M, Retamal-Valdes B, Faveri M, Duarte P, Shibli J, Soares GMS, et al. Proposal of a Clinical Endpoint for Periodontal Trials: The Treat-to-Target Approach. J Int Acad Periodontol. 2020 Apr 1;22(2):41–53.

139. Simonelli A, Farina R, Minenna L, Tomasi C, Trombelli L. Prognostic value of a composite outcome measure for periodontal stability following periodontal regenerative treatment: A retrospective analysis at 4 years. J Periodontol. 2023 Sep;94(9):1090–9.

140. Cortellini P, Cortellini S, Tonetti MS. Papilla preservation flaps for periodontal regeneration of molars severely compromised by combined furcation and intrabony defects: Retrospective analysis of a registry-based cohort. J Periodontol. 2020 Feb;91(2):165–73.

141. Clementini M, Ambrosi A, Cicciarelli V, De Risi V, De Sanctis M. Clinical performance of minimally invasive periodontal surgery in the treatment of infrabony defects: Systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol. 2019 Dec;46(12):1236–53.

142. Van Der Weijden GA (Fridus), Dekkers GJ, Slot DE. Success of non-surgical periodontal therapy in adult periodontitis patients: A retrospective analysis. Int J Dent Hyg. 2019 Nov;17(4):309–17.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение № 1

ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ №

Долуподписаният/та

……

ЕГН:……

Тел./E-mail за връзка: ……

Удостоверявам, че съм информиран/а за целите, методите и ползите на изследването към проекта на тема:

……
……

и съм съгласен/а да бъда включен/а като участник.

След проведен разговор между мен и денталния ми лекар на достъпен и разбираем за мен език, подробно ми бяха разяснени характера на заболяването ми, целите и естеството на лечението, ползите от него и очакваните резултати. Беше ми дадена изчерпателна информация за конфиденциалността на личните ми данни. Бях подробно запознат с предвидената диагностика и последователността на клиничните процедури, както и с научната обосновка, заложена в проекта.

Давам информирано съгласие	**Отказвам лечение**
Подпис: Дата:	Подпис: Дата:

Лице, получило информираното съгласие:

Приложение 2

Клиничен случай на хирургично лечение на втори клас фуркационен дефект на долен молар с Emdogain





1. Втори клас фуркационен дефект на зъб 36



2. Отпрепариране на ламбо и инструментиране на дефекта



3. Позициониране и зашиване на ламбото след аплицирането на Emdogain



4. Клинична картина шест месеца след хирургичната процедура.



5. Инициално томографско изследване.



6. Томографско изображение шест месеца след хирургичната терапия.

Клиничен случай на лечение на вертикален костен дефект с минимално инвазивен хирургичен подход и прилагане на Emdogain с костен графт





1. Вертикални костни дефекти медиално на зъб 33 - клинична и рентгенографска находка









2. Отпрепариране на ламбо, инструментиране на дефекта, аплициране на Emdogain, запълване с костен графт, адаптиране и зашиване на ламбото.



3. Клинична и рентгенографска картина шест месеца след лечението.

Приложение 3

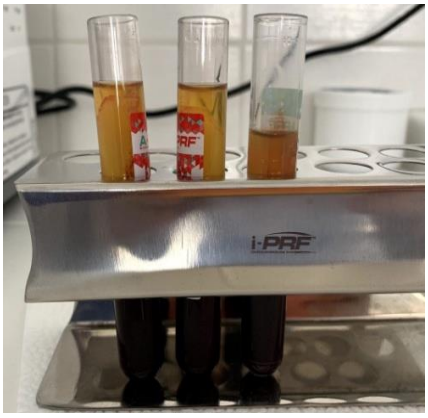
Протокол за работа с PRF

1. Със затворена система тип „butterfly” се взима кръв от v. cubitalis.

2. Кръвта се центрофугира при 1300 rpm за 8 min в центрофуга PRF DUO.

3. Епруветките се отварят и се изчаква няколко минути за оформяне на фибриновия съсирек.







4. Готовият фибринов съсирек се отделя от червената фракция на еритроцитите и се смесва с костния графт





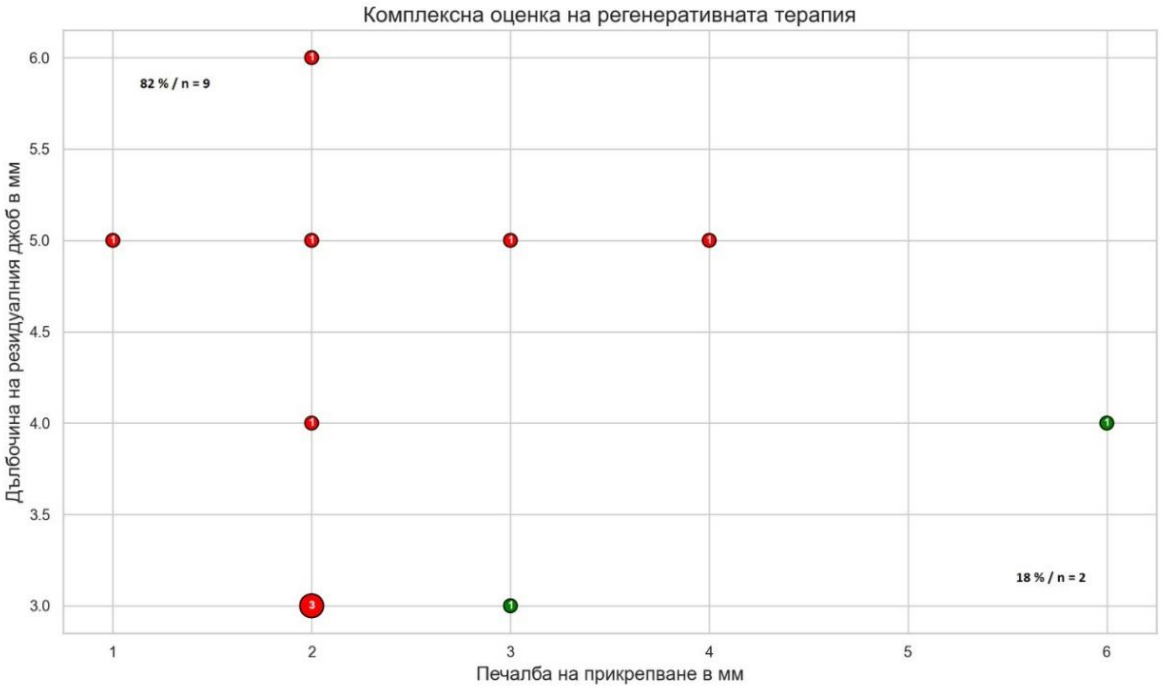
5. В случаите, когато ще се приготвя PRF мембрана, съсирекът се притиска между две стерилни повърхности.

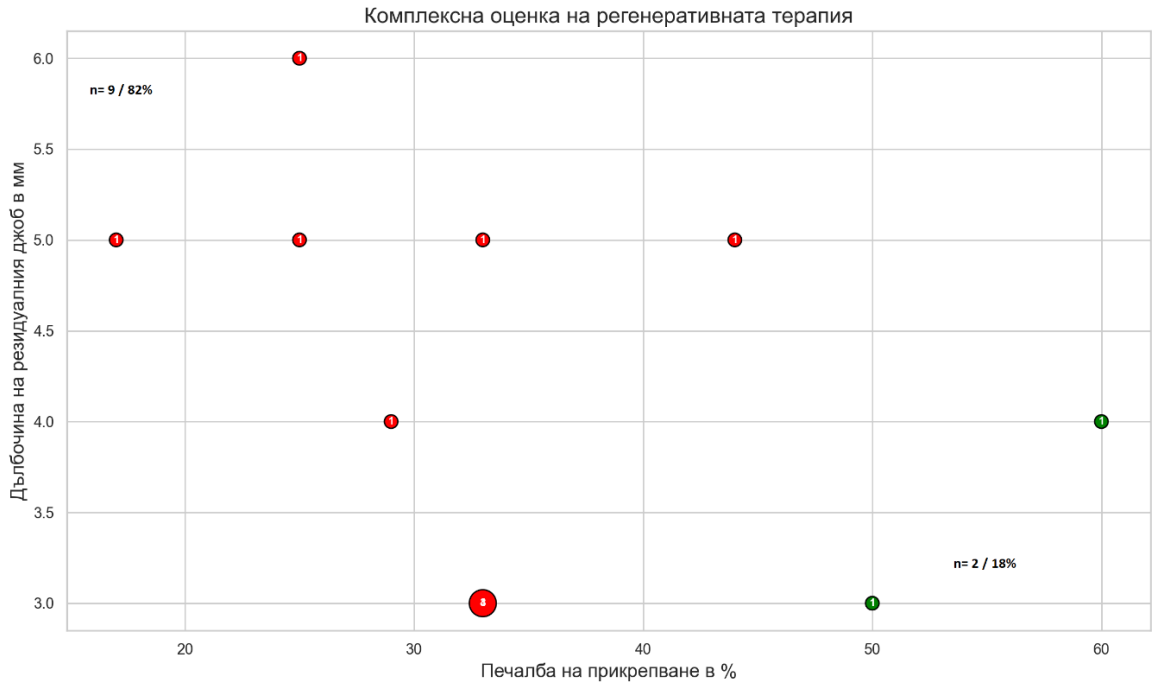




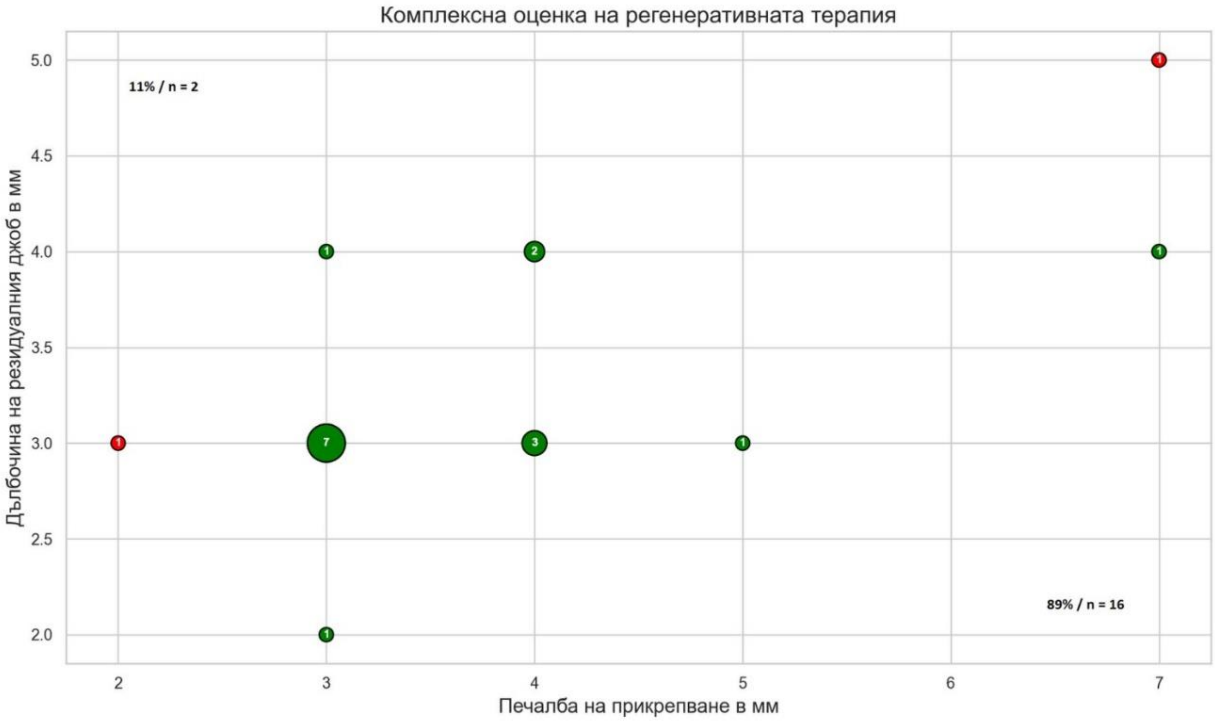
Приложение 4

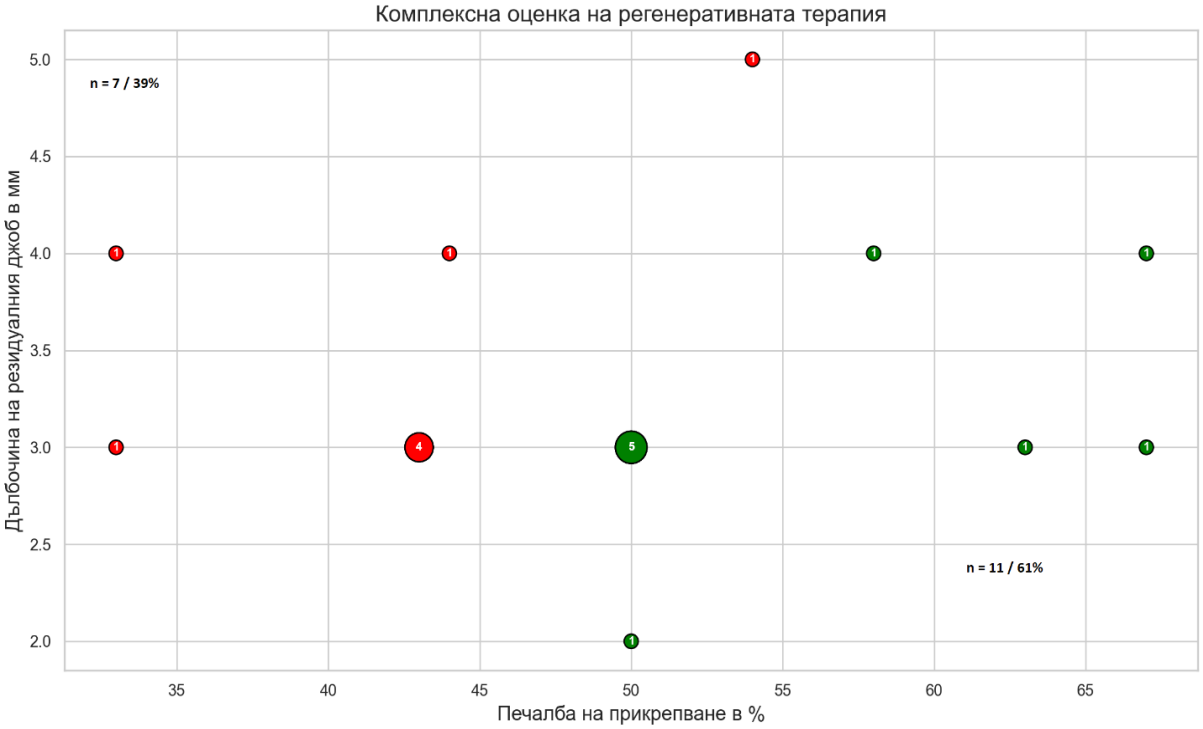
Комплексна оценка на резултатите при монотерапия с CERABONE





Комплексна оценка на резултатите при комбинирана терапия с CERABONE и PRF





Комплексна оценка на резултатите при комбинирана терапия с Emdogain и костен графт

