

На правах рукописи

МЕБОНИЯ
Теа Теймуразовна

**ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ПАТОЛОГИЧЕСКИХ
ПЕРЕЛОМОВ У ПАЦИЕНТОВ С БИСФОСФОНАТНЫМИ
ОСТЕОНЕКРОЗАМИ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ**

14.01.14 – стоматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Волгоград, 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Слетов Александр Анатольевич

Официальные оппоненты:

Член-корреспондент РАМН, Заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАЕН, член международной академии информатизации, действительный член академии медико-технических наук РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии детского возраста ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Минздрава РФ

Давыдов Борис Николаевич

доктор медицинских наук, доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Ефимов Юрий Владимирович

Ведущая организация:

ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства»

Защита состоится « » _____ 2015 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.03 при ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России www.volgmed.ru

Автореферат разослан « » _____ 2015 года.

Учёный секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Вейсгейм Людмила Дмитриевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. По данным Американской ассоциации стоматологов, ежегодная заболеваемость остеопорозами, онкологической патологией с поражением костной ткани челюстных костей не имеет тенденции к снижению, что способствует более широкому использованию препаратов бисфосфонатной группы для лечения и профилактики поражений костной системы (А.Ю. Дробышев, 2013; С.Ю. Иванов, 2014; P. Ottewell, 2012). В ходе постоянных клинических наблюдений, исследователями отмечен рост числа побочных эффектов у препаратов, обладающих антирезорбтивным действием (S.V. Marsh, 2010). Так на 100.000 пациентов получающих препараты, предотвращающие растворение гидроксиапатита, у 5-10% пациентов проявляются побочные эффекты в костной ткани челюстей, шейки бедра, позвоночнике. Результаты исследований демонстрируют ряд факторов, предрасполагающих к развитию остеонекроза челюсти. Клиницисты и исследователи среди прочих выделяют: генетические факторы, состояние уровня гигиены полости рта, стадии основного заболевания, наличие сопутствующих заболеваний, отсутствие профессиональной настороженности и своевременной информированности пациентов о необходимости мониторинга уровня и интенсивности минерального обмена в крови и костной ткани с использованием современных диагностических тестов (А.Ю. Дробышев, 2013; D.I. Wright, 2012).

В доступной литературе встречаются данные о тактике хирургического лечения и целесообразности проведения консервативных мероприятий, обоснованность использования которых определяются длительностью заболевания и выраженностью локальных проявлений остеонекроза челюсти, объёмом вовлечённых в патологический процесс около челюстных тканей, возрастом и общим состоянием пациента (Q. Filleul, 2013; P. Fournier, 2014). Встречаются лишь единичные литературные данные, посвящённые разработке способов профилактики и лечения остеонекрозов нижней челюсти (S. Khosla, 2012). Основной причиной роста числа пациентов с данной патологией по мнению авторов, является отсутствие точных знаний патогенеза заболевания, что затрудняет выбор способа профилактики и метода лечения. Среди причин остеонекроза челюстных костей преобладают нарушения минерального обмена, обусловленного химической структурой бисфосфонатных препаратов и их эффектами (Ю.А. Медведев, 2010; С.А. Migliorati, 2014).

В то время, когда ведущими фармацевтическими концернами ведется разработка и создание селективных антирезорбтивных препаратов, способных блокировать метастатические очаги поражения в костной ткани. Интерес хирургического профессионального сообщества сконцентрирован на разработке хирургических способов лечения бисфосфонатного остеонекроза

челюсти, патологических переломов развивающихся в очаге поражения, а так же поиске методов профилактики воспалительных осложнений (Ю.А. Медведев, 2012; С.В. Сирак, 2014). Патологические переломы и формирующиеся объёмные дефекты костной ткани нижней челюсти являются функционально значимыми для активности мышечного аппарата челюстно-лицевой области.

Поиск решения этой многогранной задачи возможен при условии использования современных методик пространственного прототипирования, виртуального моделирования конкретных клинических ситуаций и рационального планирования всех этапов хирургических манипуляций. Создание и использование индивидуальных полифункциональных устройств с прогнозируемыми эффектами в комплексе с консервативными и физиотерапевтическими методами лечения способствует значительному сокращению сроков раннего послеоперационного периода и улучшает качество жизни пациента. Все вышеизложенное и определило актуальность данной работы.

Цель исследования:

Повышение эффективности лечения патологических переломов, развивающихся при бисфосфонатных остеонекрозах нижней челюсти.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту встречаемости осложнённых вариантов клинического течения бисфосфонатных остеонекрозов, выявить их характер и тяжесть, на основании полученных данных разработать рабочую классификацию заболевания.

2. Определить наиболее информативные методы прогнозирования осложнений, развивающихся при приёме препаратов бисфосфонатной группы.

3. Разработать устройство для анатомического позиционирования фрагментов патологического перелома челюстных костей при бисфосфонатном остеонекрозе способствующего профилактике воспалительных осложнений.

4. В клинических условиях определить преимущества и недостатки разработанного способа лечения патологических переломов нижней челюсти и их осложнений.

5. Изучить зависимость лейкоэритробластического соотношения и морфофункциональных характеристик форменных элементов крови от частотных характеристик электромагнитного излучения крайне высокой частоты используемого у пациентов с патологическими переломами нижней челюсти в раннем послеоперационном периоде.

6. Обосновать необходимость включения в комплекс лечебных мероприятий больных с патологическими переломами нижней челюсти на

фоне бисфосфонатных остеонекрозов курса электромагнитной терапии крайне высокой частоты.

Научная новизна

Впервые разработано и предложено к использованию в клинической практике индивидуальное устройство направленного лечебно-профилактического действия, позволяющего адаптировать и компенсировать пространственно-анатомический дефицит тканей у пациентов с патологическими переломами и объёмными костными дефектами, сохранить функциональную активность нижнечелюстного комплекса.

Впервые, изучены и предложены в качестве прогностических тестов рентгенологические и радиологические методы диагностики, которые позволяют охарактеризовать состояния повреждённых тканей, изготовить стереолитографические модели, запланировать метод жёсткой вне очаговой иммобилизации патологических переломов нижней челюсти развившихся на фоне бисфосфонатных остеонекрозов.

Впервые, по данным рентгенологических и радиологических методов диагностики модернизирована клинко-морфологическая классификация бисфосфонатных остеонекрозов с учётом локализации и объёма вовлечённых в патологический процесс тканей нижней челюсти и околочелюстных тканей.

Установлено, что характер клинко-морфологических изменений костной ткани нижней челюсти и околочелюстных тканях, зависят от длительности приёма бисфосфонатных препаратов, уровня гигиенического индекса полости рта.

Установлено, что предложенный метод стабильной внеочаговой фиксации костных фрагментов способствует купированию реологических нарушений в очаге поражения, профилактике послеоперационных осложнений, сокращает срок реабилитационного периода, улучшает качество жизни.

Установлены информативные морфофункциональные характеристики лейкоцитарного и эритроцитарного звена, уровень их соотношения в периферическом русле и очаге поражения при хронической бисфосфонатной интоксикации костной ткани, уровень лечебно-профилактического эффекта ЭМИ КВЧ.

Впервые на клиническом материале доказана эффективность разработанного способа вне очаговой фиксации фрагментов нижней челюсти в сравнение с существующими методами хирургического лечения остеонекрозов челюстей.

Практическая значимость

Получены достоверные статистические данные о распространённости осложнённых форм бисфосфонатных остеонекрозов нижней челюсти у

жителей Ставропольского края находящихся на диспансерном учете в краевом онкологическом диспансере в период с 2010 по 2014 гг.

Среди пациентов получающих бисфосфонатные препараты, по результатам клинико-цитоморфологических исследований определены группы риска, с высокой вероятностью развития бисфосфонатного остеонекроза с осложнённым течением. Полученные данные позволяют эффективно планировать объёмы и сроки проведения хирургического лечения.

В процессе сравнительного анализа установлено, что традиционные способы резекции поражённых участков челюстей в отдалённые сроки способствуют формированию грубой рубцовой контрактуры жевательного аппарата. Данное обстоятельство обусловлено конвергенцией дистальных фрагментов челюстей в медиапроксимальном направлении, что сопровождается явлениями локальной инфильтрации мягких тканей и способствует нарушению целостности слизистых полости рта.

Доказана эффективность используемого индивидуального устройства, позволяющего сохранить функциональные и топографо-анатомические особенности тканей челюстно-лицевой области при значительном объеме операционной травмы.

На разработанный способ хирургического лечения патологических переломов нижней челюсти обусловленных прогрессированием бисфосфонатных остеонекрозов получен патент РФ на изобретение №2441609.

Определены показания для проведения в раннем послеоперационном периоде курса электромагнитного излучения крайне высокой частоты миллиметрового диапазона.

Установлено, что ЭМИ КВЧ способствует снижению числа дегенеративных клеточных форм в периферической крови, тем самым минимизирует токсический эффект химиопрепаратов, оптимизируя процесс восстановления функциональной активности клеточных микроструктур.

В основной группе и группах сравнения установлены статистически достоверные цитоморфологические показатели и реологические характеристики форменных элементов крови.

Установлено, что электромагнитное излучение крайне высокой частоты с длиной волны 61,2 ГГц оказывает стабилизирующий эффект на мембраны кренированных форм эритроцитов, что способствует устранению реологических нарушений в очаге остеонекроза.

Практическому здравоохранению предложен алгоритм и комплекс мероприятий для ранней диагностики и профилактики бисфосфонатного остеонекроза, а так же комплекс лечебных мероприятий направленных на устранение таких осложнений бисфосфонатного остеонекроза, как патологический перелом нижней челюсти и хронические воспалительные процессы окологлазничных мягких тканей.

Основные научные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Тактика, объём, и сроки проведения хирургического лечения при осложнённом течении бисфосфонатных остеонекрозов нижней челюсти основывается на данных мультиспиральной компьютерной томографии и стереолитографического прототипирования.

2. Эффективное лечение бисфосфонатного остеонекроза нижней челюсти осложнённого патологическими переломами возможно с использованием разработанного индивидуального устройства.

3. Уровень качества жизни пациентов с патологическими переломами нижней челюсти, определяется, сохранностью функциональной активности мышечного комплекса челюстно-лицевой области.

4. Сроки репаративной регенерации определяются функциональной активностью клеток остеобластического и эритроидного ряда, которая зависит от их морфологической стабильности и способности трансформироваться по средствам рефлекторных и триггерных механизмов активируемых электромагнитным излучением крайне высокой частоты.

5. Разработанный способ внеочаговой фиксации дистальных фрагментов нижней челюсти позволяет провести оперативное вмешательство с минимальной травмой, без объёмной кровопотери, с адекватной антисептической обработкой инфицированной операционной раны способствующий профилактике тяжёлых послеоперационных осложнений

Внедрение результатов исследования

Материалы диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедрах онкологии, стоматологии, хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, стоматологии детского возраста Ставропольского государственного медицинского университета.

Результаты исследования внедрены и используются в лечебной работе государственных и частных учреждений, в том числе в онкологическом диспансере, ГБУЗ Ставропольская краевая клиническая больница, стоматологической поликлинике г. Михайловска, в частных стоматологических клиниках «Аполония», «Фитодент», «Полет».

Публикации и апробация работы

По теме диссертации опубликованы 8 печатных работ, из них 5 – в изданиях, включенных в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, выполненных и опубликованных в соавторстве со Слетовым А.А., Сирак С.В., получен 1 патент на изобретение. Материалы диссертации доложены на конференции «Современные проблемы амбулаторной хирургической стоматологии» (г. Ростов-на-Дону, 2010 г), VII Всероссийском научном форуме с международным участием «Стоматология

2012» (г. Москва, 2012), XI Научно-практической конференции стоматологов Ставропольского края «Актуальные проблемы стоматологии», (Ставрополь, 2013), XV итоговой (межрегиональной) научной конференции студентов и молодых ученых (Ставрополь, 2014); IV Открытой межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Ставрополь, 2014 г). Аprobация диссертации проведена на расширенном заседании сотрудников кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии СтГМУ.

Личный вклад автора в исследование

Автором лично проведен научно-информационный поиск, анализ научной литературы по избранной теме. Вместе с научным руководителем определены цель и задачи исследования. Самостоятельно проведены все клиничко-лабораторные исследования и лечение больных. Автором самостоятельно проанализированы полученные данные, сформулированные в выводах и практических рекомендациях, проведена их статистическая обработка, оформлены таблицы и графики, написан текст диссертация. Диссертант принимал непосредственное участие в проведении доклинических и клинических исследованиях. Результаты оригинальных исследований зафиксированы в операционных протоколах, тематических картах больных. Статистическая обработка и анализ полученных данных выполнены, автором самостоятельно. На основе полученных данных сделаны выводы и практические рекомендации. Вклад в проведенное исследование составляет 100%.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 137 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы характеризующей материал и методы исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы. Указатель использованной литературы включает 217 источников, из них 120 отечественных и 47 иностранных автора. Диссертация иллюстрирована 46 рисунками и фотографиями, содержит 18 таблиц. Диссертационное исследование выполнено на кафедре хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Ставропольского государственного медицинского университета в рамках отраслевой научно-исследовательской программы №22 «Стоматология». Номер государственной регистрации: 01206863109.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика больных. Проведено проспективное исследование по изучению процесса развития и особенностей течения

бисфосфонатных некрозов нижнечелюстной кости. Возраст группы исследования составил от 35 до 65 лет. В группу исследования вошли 158 абсолютно здоровых донора (рис. 1) и 89 пациентов после курса химиотерапии с использованием бисфосфонатных препаратов Золендроновой кислоты – Зомета. Все пациентов разделили на группы сравнения и основную группу (табл. 1).

Таблица 1

Группы исследования	Кол-во в группах	Всего
А. Группа сравнения (абсолютно здоровые доноры)	158	247
Всего пациентов получавших бисфосфонатные препараты	89	
В. Группа сравнения (пациенты, получавшие бисфосфонатные препараты, без признаков бисфосфонатного остеонекроза)	65	
Всего пациентов с осложнённым, течением бисфосфонатного остеонекроза	24	
С. Группа сравнения (пациенты, получавшие бисфосфонатные препараты, с признаками бисфосфонатного остеонекроза, патологическим переломом нижней челюсти, получавших стандартный комплекс медицинской помощи)	10	
Основная группа (пациенты, получавшие бисфосфонатные препараты, с признаками бисфосфонатного остеонекроза, патологическим переломом нижней челюсти, пролеченного с использованием разработанного устройства и ЭМИ КВЧ)	9	

У 24 (27,1 %) пациентов прошедших курс химиотерапии выявлены клинические признаки бисфосфонатного остеонекроза. У 24 пациентов отмечены клинические признаки патологических переломов нижней челюсти.

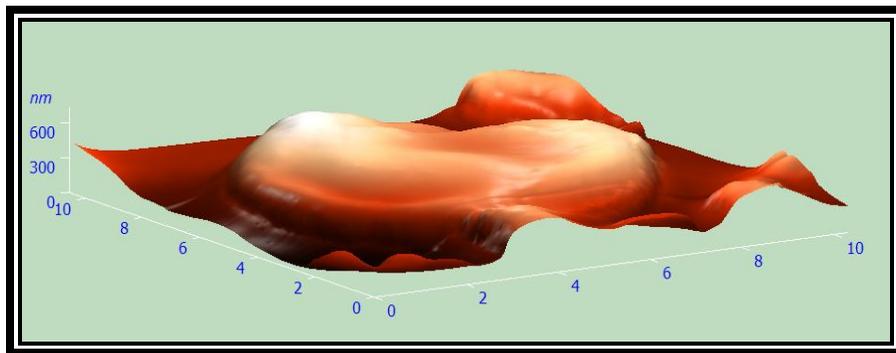


Рис. 1. Сканированное изображение эритроцита (нормоцита), полученное сканирующим зондовым микроскопом (нормоцита 3D формат) в группе сравнения «А»

Пациентам в основной группе проводили курс лечебных мероприятий по разработанной комплексной методике с использованием индивидуального устройства и курса ЭМИ КВЧ ММ диапазона в раннем послеоперационном периоде.

С целью объективной оценки механизма действия электромагнитного излучения проводили мониторинг цитоморфологических показателей форменных элементов крови с использованием сканирующего зондового микроскопа (СЗМ) фирмы Nanotechnology MDT, НТЕ так же определяли лейкоэритробластическое соотношение. Метод СЗМ, прост в исполнении, информативен, не требует специальной подготовки, что позволяет однозначно интерпретировать полученные результаты. Забор крови из локтевой вены и в проекции очага поражения (операционной раны) в 07:00 утра, натощак, с целью мониторинга морфофункциональных (форма, размер эритроцита, электрическая прочность, деформируемость и осмотическая резистентность мембран эритроцитов) показателей форменных элементов крови. Для получения объективной информации, полученную кровь разделяли на фракции лимфоцитов и эритроцитов. Забор крови, выполняли при госпитализации, впервые сутки после операции и после проведения сеанса ЭМИ КВЧ.

СЗМ позволил визуализировать архитектуру клетки в наномасштабе и получить возможность количественного изучения силы взаимодействия цитоплазмы с белковой оболочкой и белковых субъединиц между собой.

Пьезосканер СЗМ позволяет зарегистрировать данные в 3D изображения. Полученные спектры с площадей, сравнимы по размерам с отдельными атомами. В ходе исследования определяли зависимость сигналов сканирующей туннельной микроскопии (СТМ) от электронной структуры изучаемой поверхности. Полученные результаты сравнивали с «топографическими» изображениями полученные с использованием в режиме постоянного тока. Так же проведено сравнение «токовых изображений» (в режиме постоянной высоты) полученных при различных зазорах (рис. 2).

Работа сканирующего зондового микроскопа в статическом режиме обеспечивает лёгкость качественного воспроизведения изображений с высокой скоростью сканирования. Высокочувствительные детекторы сканирующего зондового микроскопа в динамическом режиме работы позволили зафиксировать в субангстремном вертикальном разрешении изображения, и изучить морфологические характеристики, провести мониторинг функциональной активности форменных элементов крови. Установлено, что транспортная активность эритроцитарных мембран, зависит от электрической прочности мембраны эритроцита.

В ходе проводимого исследования, определяли толщину эритроцитов в мкм, сфероцитарный индекс, деформируемость, осмотическую резистентность эритроцитов которые определяют состояние клеточной

мембраны, т.е. объём и форму клетки на различных этапах проводимого исследования, в том числе после использованием электромагнитного излучения крайне высокой частоты в раннем послеоперационном периоде.

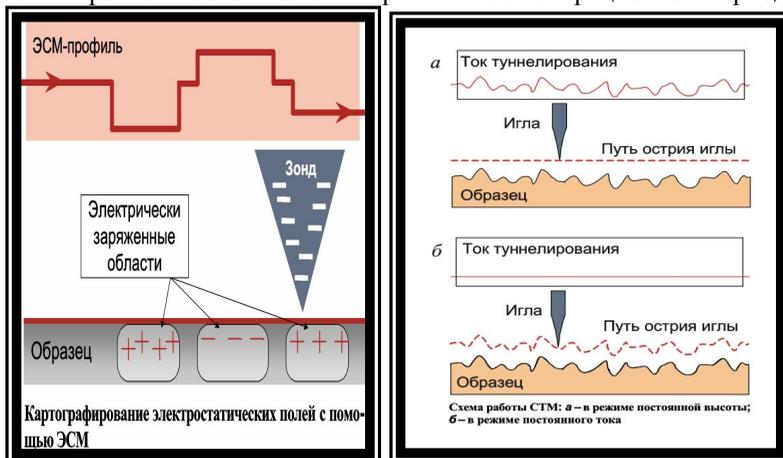


Рис. 2. Схемы работы СТМ в режиме постоянной высоты и постоянного тока (рисунки автора)

У всех пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами выявлены морфологические отклонения эритроцитов, лейкоцитов, лейкоэритробластического соотношения от нормы в сравнении с данными группы доноров.

У пациентов основной группы в раннем послеоперационном периоде на фоне начатого курса ЭМИ КВЧ, отмечена положительная динамика морфологических и функциональных показателей форменных элементов крови. Выявленные факторы, провоцировавшие сферуляцию эритроцитов с растяжением её мембраны. В наиболее тяжёлых клинических случаях выявлено перерастяжение мембраны с образованием пор и разрывов, что сопровождалось увеличением оптической плотности раствора и явлением гемолиза.

Материалы и методы определение морфологических показателей лейкоцитарного звена

Для исследования архитектоники лейкоцитов в мазках, использована компьютерная морфометрическая установка МЕКОС-Ц1 (ЗАО «Медицинские компьютерные системы» Москва), что позволило измерить такие цитометрические параметры, как площадь клетки, ядра, поперечного сечения, периметр, фактор формы, оптическую плотность и её профиль, и т.д. На основании анализа формы, контура клеток и профиля их оптической плотности проведена автоматическая классификация клеток на

морфологические типы характерные для крови здорового человека, и при бисфосфонатном остеонекрозе.

Для достоверности оценки гетерогенной популяции лимфоцитов и лейкоцитов производили измерения не менее 500 клеток на один препарат. При этом с каждой выделенной клетке считывали до 14 различных оптических и геометрических параметров. Расчёт средних значений по каждому из признаков производили автоматически и представили в виде таблицы с данными статистической обработки: стандартным отклонением, коэффициентом вариации, минимальным и максимальным значением.

Автоматическая обработка данных позволила выявить наиболее характерные параметры для дифференциальной диагностики, недоступные при ручном анализе. Одним из недостатков данного метода является значительная затратность времени на обработку каждого параметра. Мазки для морфологического анализа на автоматическом гематологическом микроскопе МЕКОС-Ц1 готовили с применением специального устройства для приготовления монослойных мазков, разработанного в лаборатории гематологии Гематологического научного центра РАМН.

Материалы и методы рентгенологического исследования

Цифровая ортопантомография выполнялась на аппарате «Planmeca Proscan» по стандартной методике с распределением визуализируемых структур по величине отображения в пропорции от 1:1,2 до 1:1,75. Всего выполнено 202 исследования. При анализе анатомо-топографических особенностей строения нижней челюсти по данным мультиспиральной компьютерной томографии проводили измерения поражённых участков нижнечелюстной кости, моделировали и планировали этапы предстоящего хирургического лечения с использованием индивидуального устройства. Кроме того, проводили последовательное усиление срезов плотности, преобразование амплитудного рельефа и псевдорельефа, что позволяло лучше оценить структуру кости до и после операции. Так же по данным МС КТ определялась соотношение кортикального и губчатого слоев, визуализированы периостальные реакции и деструктивные процессы костной ткани в очаге остеонекроза.

Диагноз бисфосфонатного остеонекроза устанавливали при наличии локальных клинических проявлений, в виде одного или нескольких обнаженных участков костной ткани верхней и (или) нижней челюсти. Степень поражения, интенсивность окраски оголённых участков кости и их плотность была различной, что зависело от длительности клинических проявлений.

По данным МС КТ изготавливали стереолитографические модели и индивидуальные позиционирующие устройства по запатентованной методике. Контрольные исследования включали в себя, выполнение повторного МС КТ и (или) ортопантомографии, стандартного набора лабораторных методов исследования по описанным ранее методикам.

Материал и методы статистической обработки полученных данных

Материалы исследования подвергнуты математической обработке на персональном компьютере с помощью пакетов статистических программ Excel 2007, Statistica for Windows 5.0. Результаты представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Полученную информацию переносили в сводные таблицы. По всем изучаемым показателям осуществляли расчет точечных и интервальных оценок: среднего значения, дисперсии, стандартной ошибки и абсолютной ошибки при доверительной вероятности $\alpha = 0,95$. Поскольку не все полученные данные подчиняются распределению по нормальному закону (из-за небольшого размера исследуемой выборки), дисперсии групп не равны между собой и сильно различаются, то условия для применения t- критерия Стьюдента не выполняются. В этой связи использовались непараметрические критерии, альтернативные критерию Стьюдента: χ^2 - критерий Пирсона, U-критерий Манна-Уитни и метод ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Сложность решения проблемы эффективного лечения и профилактики бисфосфонатных остеонекрозов и их осложнений обусловлена отсутствием объективных знаний этиологических и патогенетических факторов данной патологии. Отсутствие обоснованного подхода к обследованию, лечению онкозаболеваний, адекватной подготовки и обследования пациентов перед началом курса химиотерапии зачастую является основополагающей причиной развития остеонекроза с осложнённым характером течения. Необходимость проведения настоящего научного исследования продиктована отсутствием эффективных методов решения данной проблемы.

Изучение основных клинических признаков остеонекроза нижней челюсти проводили у 89 больных. По данным химиотерапевтического отделения Ставропольского онкологического диспансера в период с 2010 г. по 2014 г., пациентам онкозаболеваниями назначено 11149 упаковок химиотерапевтических препаратов. В 2010 г. назначено 1460 упаковок, в 2011 г. - 2107 упаковок, 2012 г. - 4080 упаковок, в 2013 г. - 2107 упаковок, в 2014 г. - 776 упаковок химиотерапевтических препаратов. Из 89 пациентов находившихся под наблюдением после курса химиотерапии препаратом Золендроновой кислоты – Зомета, введение которого проводилось однократно в течение 28 суток, внутривенно, у 24 пациентов отмечены клинические признаки бисфосфонатного остеонекроза осложненного переломом нижней челюсти.

В ходе ретроспективного анализа медицинских карт онкологических больных за период с 2010 по 2014 г., установлено, что длительность приёма химиотерапевтических препаратов, способы введения препаратов с подробным описанием общего состояния пациентов во время процедуры и в раннем постинъекционном периоде осуществлялись с чёткой детализацией объективного статуса пациента.

При сборе анамнеза заболевания установлено, что пациентам перед началом курса химиотерапии не проводилось адекватной санации полости рта с определением исходного гигиенического уровня зубочелюстной системы. Так же установлено, что у 5 (5,6%) пациентов первые клинические признаки бисфосфонатного остеонекроза нижней челюсти с различной интенсивностью их проявления отмечались после 6 сеансов. У 24 (27,1 %) пациентов впервые клинические проявления отмечены через 9 месяцев после первого приёма препаратов Золендроновой кислоты. Пациенты предъявляли жалобы на зубную боль различной интенсивности и локализации, которая являлась причиной обращения к врачу стоматологу. В 58% случаев в амбулаторных картах стоматологических больных отсутствовали анамнестические данные о наличии основного заболевания и приёме химиотерапевтических препаратов. Хирургическое лечение в объёме удаления причинного зуба проводилось без предварительного улучшения гигиенического состояния полости рта, что способствовало присоединению вторичной инфекции в послеоперационном периоде. После удаления зуба, 98% пациентов в течение первых суток отмечали резкое ухудшение общего и локального состояния, что являлось причиной повторных и неоднократных обращений на приём к врачу стоматологу. При повторном обращении лечение проводилось с использованием антибактериальных препаратов и обработки лунки удалённого зуба растворами антисептиков.

У 10 пациентов отмечены умеренные клинические проявления остеонекроза нижней челюсти, которые длились до полутора месяцев, что являлось причиной позднего обращения и способствовало прогрессивному увеличению дефекта слизистых полости рта.

В результате проведённых клинико-морфологических исследований и данных визуализации, установлена зависимость между показателями уровня гигиены, наличием дефектов слизистой полости рта, явлениями остеонекроза, локализацией патологических переломов, длительностью основного заболевания и сроком приёма бисфосфонатных препаратов.

Так же установлено, что морфологическая картина очагов остеонекроза, скорость распространения и объём формирующегося дефекта костной ткани, не имеют строгих правил и закономерностей, но характеризуются рядом общих и местных симптомов, степень тяжести которых, во многом зависят от анатомо-топографических особенностей структур лицевого скелета и их вовлечённости в патологический процесс.

У 4% пациентов при приеме препаратов более одного года, отмечено сочетанное поражение верхней и нижней челюсти в виде бисфосфонатного остеонекроза, а у 24% пациентов после приёма препаратов более 1,5 лет отмечены явления остеонекроза, которые осложнялись патологическими переломами нижней челюсти.

В процессе выполнения исследовательской работы всем пациентам группы сравнения «С» при лечении переломов нижней челюсти

развивающихся на фоне бисфосфонатного остеонекроза проведено хирургическое вмешательство с использованием стандартных КДУ. Установлено, что у 82,4% пациентов группы сравнения «С» в раннем послеоперационном периоде выявлен рост числа дегенеративных форм эритроцитов (табл. 2).

Таблица 2
Средние значения размера эритроцитов (%) в области послеоперационного дефекта в основной группе и группах сравнения «А» «С» (n=182, M±m)

Группы	Диаметр эритроцитов (мкм)						
	4	5,25	6,25	7,75	9,25	10,75	11,5
Группа сравнения «А»	3,39±0,01	8,57±0,24	22,54±1,14	53,8±3,43	5,23±0,98	3,57±0,26	2,9±0,02
Основная группа и группа сравнения «С»	15,56±0,41	19,65±0,71	12,79±1,33	16,74±2,18	11,08±0,48	12,09±0,24	8,09±0,11

Среди дегенеративных форм эритроцитов определены дискоциты с множественными выростами, эритроциты в виде спущенного мяча, эритроциты в виде туговой ягоды, куполообразные эритроциты, сферические эритроциты, дистрофические эритроциты, шизоциты, мегалоциты (Рис. 3).

У 42,7% пациентов группы сравнения «С» в раннем послеоперационном периоде отмечено наличие эритроцитов серповидной формы и мегалоцитов. Появление их связано, скорее всего, с низким содержанием кислорода в крови. Сохраняющиеся в мазках крови к 10 суткам после проведенного оперативного лечения у 38,2% пациентов эритроциты серповидной формы и мегалоциты коррелирует с клиническими проявлениями локальной тканевой гипоксией, метаболическим дисбалансом.

Все пациенты группы сравнения «С» впервые сутки после операции отмечали улучшение общего состояния, ввиду отсутствия выраженных приступов боли в очаге поражения. Через двое суток выполнена контрольная визуализация (рис. 4), проведённой хирургической манипуляции, с использованием мультиспиральной компьютерной томографии (МС КТ). По данным трехмерной реконструкции МС КТ изготовлена стереолитографическая модель (рис. 5). Клинико-рентгенологический анализ, данных контрольных МС КТ и стереолитографических моделей характеризовался рядом существенных недостатков установленных ранее конструкций. Во-первых, невозможно достигнуть жёсткой фиксации фрагментов обусловленных порочным стоянием костных фрагментов нижней челюсти.

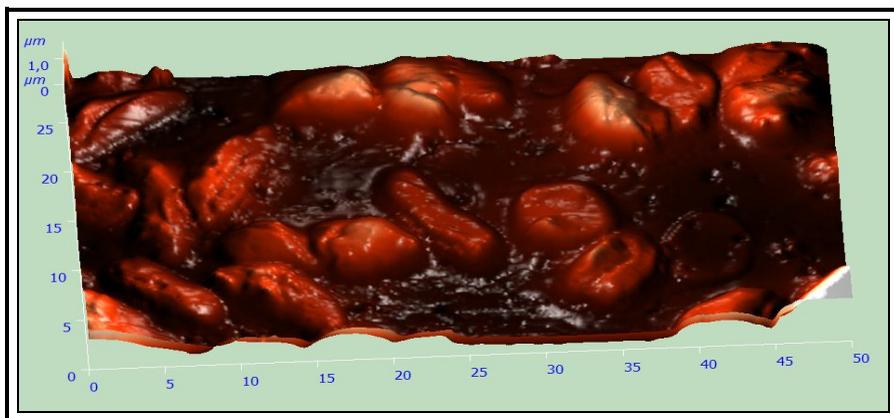


Рис. 3. Сканированное изображение эритроцитов. Мегалоциты (3D) группа сравнения «С» 10 сутки после операции

У всех пациентов группы сравнения «С» не удалось достигнуть анатомического соотношения костных фрагментов, что обусловлено сложной биомеханикой, выраженными явлениями хронической инфильтрации и рубцовыми изменениями мышечного аппарата.

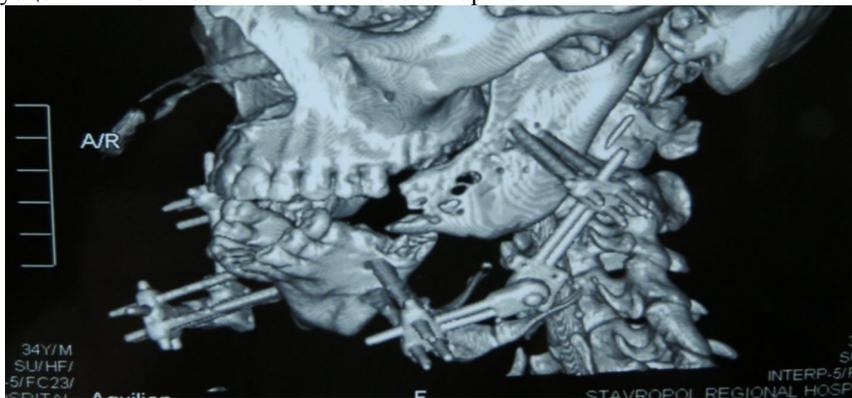


Рис. 4 Пациент 3. 36 лет, диагноз: С-р правой почки. Остеонекроз тела нижней челюсти справа и слева, патологический перелом тела нижней челюсти справа и слева, 3 D реконструкция нижней челюсти с установленными КДУ, смещение костных фрагментов нижней челюсти ввиду отсутствия жёсткой иммобилизации

Каждая активация мобильного элемента КДУ сопровождается непрогнозируемой деформацией сопряжённых с ним периферических подвижных элементов, что препятствовало жёсткой и стабильной фиксации фрагментов нижней челюсти.



Рис. 5. Пациент 3. 36 лет, диагноз: С-г правой почки. Остеонекроз тела нижней челюсти справа и слева, патологический перелом тела нижней челюсти справа и слева, стереолитографическая модель нижней челюсти с двумя установленными КДУ у пациента с двух сторонним патологическим переломом

Как следствие многократные попытки добиться их конгруэнтного соотношения с элементами компрессионно-дистракционного устройства не были достигнуты, что так же не позволило достигнуть мобильности в височно-нижнечелюстных суставах и устранить клинические проявления деформации прикуса.

Отсутствие положительного клинического эффекта при использовании стандартных КДУ и симптоматических средств терапии определены приоритетные направления, по разработке информационно достоверных методов диагностики, прогнозируемых методов лечения и эффективных способов профилактики и лечения патологических переломов нижней челюсти на фоне бисфосфонатных остеонекрозов.

На основании клинической картины у пациентов находящихся под наблюдением выделены группы с осложнённым и не осложнённым течением бисфосфонатных остеонекрозов. Осложнённые бисфосфонатные остеонекрозы характеризуются оголением участков костной ткани нижней челюсти (более 3-х зубов), инфильтрацией мягких тканей без признаков нагноения. К тяжёлым осложнениям остеонекрозов отнесены патологические переломы сопровождающиеся смещением костных фрагментов, выраженной инфильтрацией околочелюстных тканей, мышечной контрактурой, мучительными болями и функциональными нарушениями зубочелюстного аппарата.

Исходя из очевидных общих и локальных недостатков используемых при лечении патологических переломов нижней челюсти стандартных КДУ,

разработан универсальный способ профилактики и лечения осложнённого течения бисфосфонатных остеонекрозов.

14 пациентам основной группы исследования, находившимся под наблюдением с клинической картиной прогрессирующего диффузного остеонекроза осложнённого переломом нижней челюсти в период с 2012 г. по 2014 г, запланирован комплекс лечебных мероприятий с установкой разработанных индивидуальных аппаратов и курсом электромагнитного излучения в послеоперационном периоде.

Пациентам основной группы с учётом данных мультиспиральной компьютерной томографии диагностирован патологический перелом, с учётом негативных результатов лечения 10 пациентов стандартными аппаратами и прогнозируемым смещением костных фрагментов выполнено виртуальное моделирование (рис. 6) и изготовлено индивидуальное устройство. В течение семи дней изготовлено, стерилизовано и подготовлено к фиксации

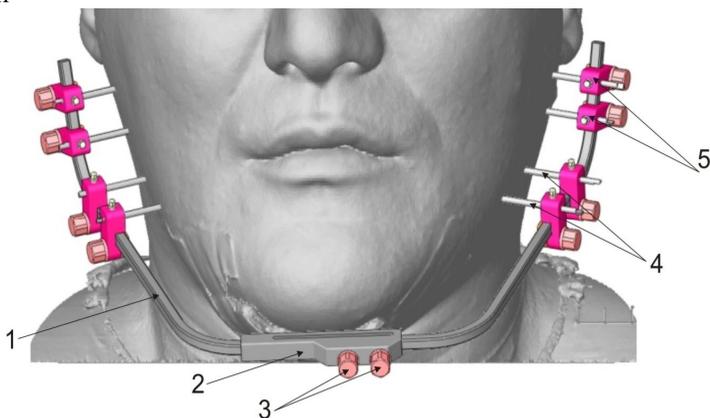


Рис. 6. Виртуальная модель индивидуального устройства, пациент К., трёхмерная реконструкция на этапе предоперационной подготовки и планирования, вид спереди

В ходе установки аппарата проведена оценка функциональной активности отдельных его узлов. В раннем послеоперационном периоде всем пациентам основной группы проведён курс ЭМИ КВЧ ММ диапазона. В ранние сроки отмечено клиническое улучшение общего состояния больного, за счёт значительного снижения явлений болевого синдрома. Кроме, этого у пациента в течение 12 дней, достигнуто состояние функциональной стабильности повреждённых костно-мышечных структур, за счёт жёсткой фиксации мобильных фрагментов нижней челюсти индивидуальным анатомическим позиционирующим устройством (рис. 7).

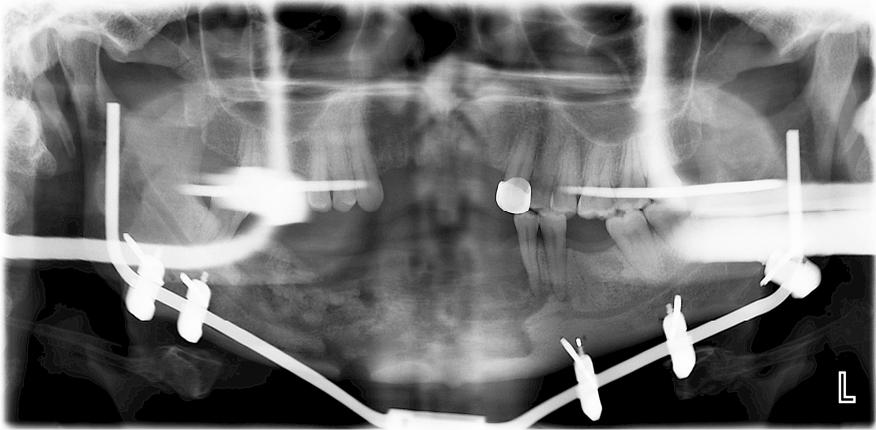


Рис. 7. Ортопантограмма пациента К. 42 г., бисфосфонатный остеонекроз тела нижней челюсти справа и подбородочного сегмента, патологический перелом тела нижней челюсти справа

Пациентам основной группы проведена фиксация фрагментов нижней челюсти с использованием разработанных конструкций, в результате чего достигнут положительный клинический эффект, проявляющийся в купировании выраженного болевого синдрома, за счёт стабильной фиксации костных фрагментов.

Клинические симптомы локального воспалительного процесса околочелюстных мягких тканей в 79,5% случаев сопровождались активным регрессом, что подтверждено данными цитоморфологических методов исследования с использованием сканирующей зондовой микроскопии (табл. 3).

Таблица 3

Средние значения размера эритроцитов (%) в области устранимого участка нижней челюсти, (n=182 М±m)

Группы	Диаметр эритроцитов (мкм)						
	4	5,25	6,25	7,75	9,25	10,75	11,5
Группа сравнения «А»	3,39 ±0,01	8,57 ±0,24	22,54 ±1,14	53,8 ±3,43	5,23 ±0,98	3,57 ±0,26	2,9 ±0,02
Основная группа и группа сравнения «С» 1-е сутки	13,56 ±0,41	17,65 ±0,71	12,79 ±1,33	16,74 ±2,18	11,08 ±0,48	10,09 ±0,24	9,04 ±0,11
10 сутки группа сравнения «С»	22,36 ±0,51	26,45 ±0,41	13,74 ±1,33	19,34 ±3,18	13,18 ±0,48	2,89 ±0,24	2,04 ±0,11

Последующие клинические наблюдения за пациентами, которым в комплексное лечение включено электромагнитное излучение крайне высокой

частоты миллиметрового диапазона, позволило оценить его эффективность по цитоморфологическим и гемодинамическим показателям микроциркуляции в очаге поражения и в общем кровотоке.

Результаты свидетельствуют о высоком потенциале предложенного комплексного подхода, свидетельствуют о высокой его эффективности и патогенетической обоснованности. В итоге, клинически обосновано использование электромагнитного излучения, способ изготовления устройства по данным стереолитографического прототипирования и метод фиксации костных фрагментов нижней челюсти, обладающей этиотропным и патогенетическим действием при осложнённом течении бисфосфонатных остеонекрозов.

Полученные клинические данные позволяют рекомендовать в практику новый метод диагностики цитоморфологических нарушений у пациентов, принимающих бисфосфонатные препараты. Информативный метод сканирующей зондовой микроскопии позволяет в ранние сроки диагностировать возникающие осложнения. Современные методы визуализации, по средствам стереолитографического прототипирования позволяют получить объективную клиническую информацию в реальном времени, спрогнозировать возможные пути дальнейшего развития патологического процесса. Разработанное индивидуальное позиционирующее устройство за счёт мобильных узлов является универсальным и способствует его целенаправленному применению в ежедневной практике.

ВЫВОДЫ

1. Частота встречаемости бисфосфонатных остеонекрозов челюстных костей по данным литературы составляет от 12 до 17%, по данным заявленным в аннотациях фирм производителей химиотерапевтических препаратов 2-3%, у пациентов постоянно проживающих на территории Ставропольского края и получающих бисфосфонатные препараты составляет 27,1%. По данным клинико-рентгенологических наблюдений у пациентов принимающих бисфосфонатные препараты 9 месяцев и более постоянно проживающих в Ставропольском крае, выявлено 98 (27,1%) пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами. В подгруппу с осложнённым течением остеонекрозов включены пациенты с диффузным поражением нижней челюсти (более двух сегментов) - 18%, с патологическими переломами без смещения фрагментов - 5%, со смещением фрагментов - 5%.

С учётом локализации и объёма поражённых тканей нижней челюсти, вовлечённых в патологический очаг, предложена рабочая клинико-анатомо-топографическая классификация остеонекроза нижней челюсти, на основании которой разработан алгоритм лечебно-реабилитационных мероприятий, определяющий объём и сроки лечебных мероприятий.

2. Наиболее информативными методами прогнозирования осложнений, развивающихся при приёме препаратов бисфосфонатной группы являются данные рентгенологического исследования: на ранних стадиях - цифровая

ортопантомография, на более поздних стадиях - мультиспиральная компьютерная томография в костном и мягкотканом режимах.

3. Разработано устройство для анатомического позиционирования фрагментов челюстных костей по данным мультиспиральной компьютерной томографии методом стереолитографического прототипирования, которое позволяет стабильно фиксировать костные фрагменты вне зоны патологического перелома нижней челюсти и резецированного очага остеонекроза.

4. Предложенный метод хирургического лечения позволяет сократить длительность послеоперационного пребывания в стационаре до 2 суток, снизить количество послеоперационных осложнений, длительность реабилитационного периода, улучшить качество жизни пациентов.

5. В основной группе в первые сутки после операции установлено повышенное содержание дегенеративных форм эритроцитов со сдвигом лейкоэритробластического соотношения до 3,4:1. Однократный сеанс ЭМИ КВЧ в области дефекта длиной волны 7.1 мм, мощностью потока 10 мВт/см² с экспозицией 45 минут сократил лейкоэритробластическое соотношение до 3,9:1 у 64% пациентов.

6. В основной группе впервые сутки после операции цитоморфологические показатели форменных элементов крови у 86% пациентов характеризовались аномальной формой и размерами эритроцитов, после проведенного курса ЭМИ КВЧ отмечено увеличение числа функционально активных форм эритроцитов на 64,5% по сравнению с контрольной группой.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В результате проведенных клинических исследований рекомендовано:

1. Врачам онкологам необходимо рекомендовать пациентам перед началом курса химиотерапии: проведение плановой санации полости рта, состоящей из курса гигиенических процедур, удаления зубов, корней зубов и проведения эндодонтического лечения по показаниям;

2. Пациентам, планирующим курс химиотерапии с бисфосфонатными препаратами рекомендуется, выполнение цифровой ортопантомографии ежеквартально; пациентам, принимающим бисфосфонатные препараты с клиническими признаками бисфосфонатного остеонекроза и (или) патологического перелома нижней челюсти показано выполнение МС КТ с последующим изготовлением разработанного индивидуального устройства по данным стереолитографической модели.

3. Рекомендуется включение в курс послеоперационной терапии у больных с патологическими переломами нижней челюсти на фоне бисфосфонатных остеонекрозов курса ЭМИ КВЧ в первые сутки после операции с профилактической и лечебной целью, как на область

операционной раны, так и в области коллатерального отёка, стимулируя процессы реабилитации реологических нарушений.

4. С целью профилактики осложнений воспалительного характера, обусловленных объемом операционной травмы и наличием общесоматических заболеваний в стадии декомпенсации, следует начинать курс ЭМИ КВЧ за 3-4 суток до проведения вмешательства.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Мебония, Т.Т. Лечение патологических переломов нижней челюсти и профилактика осложнений у пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами/Т.Т. Мебония//В сборнике: «Актуальные вопросы современной медицины». Сборник научных трудов по итогам межвузовской ежегодной заочной научно-практической конференции с международным участием. Некоммерческое партнёрство «Инновационный центр развития образования и науки». Екатеринбург, 2014. - С. 210-213.

2. Мебония, Т.Т. Клинические результаты использования новых стоматологических материалов при непосредственной дентальной имплантации/Мебония Т.Т., Сирак С.В., Сирак А.Г., Казиева И.Э.//Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2014. - №2. - С. 114-117.

3. Сирак, С.В. Имплантация объемных костных дефектов нижней челюсти/Сирак С.В., Слетов А.А., Елизаров А.В., Мебония Т.Т., Арутюнов А.В., Казиева И.К.//**Современные проблемы науки и образования.** - 2013. - №6. - С. 593.

4. Мебония, Т.Т. Профилактика переломов нижней челюсти на фоне бисфосфонатных остеонекрозов/Мебония Т.Т., Слетов А.А., Арутюнов А.В., Шатохина А.С.//**Современные проблемы науки и образования.** - 2014. - №1. - С. 114.

5. Сирак, С.В. Реконструкция объемных дефектов нижней челюсти с помощью имплантата-эндопротеза/Сирак С.В., Слетов А.А., Елизаров А.В., Мебония Т.Т., Арутюнов А.В.//**Медицинский вестник Северного Кавказа.** - 2014. - Т. 9. - № 1 (33). - С. 87-91.

6. Слетов, А.А. Удаление объемных новообразований нижней челюсти внутривитальным способом/Слетов А.А., Сирак С.В., Давыдов А.Б., Елизаров А.В., Мебония Т.Т., Арутюнов А.В.//**Стоматология для всех.** - 2014. - №1. - С. 38-42.

7. Слетов, А.А. Аппаратный метод лечения переломов нижней челюсти при бисфосфонатных остеонекрозах/А.А. Слетов, С.В. Сирак, А.Б. Давыдов, Т.Т. Мебония, А.В. Арутюнов.//**Стоматология для всех.** - 2014. - №2. - С. 32-36.

8. Пат. 2491899 Российская Федерация, МПК⁷ А 61 В 17/00, А 61 К 31/165. Устройство для анатомического позиционирования фрагментов челюстных костей при лечении осложнений бисфосфонатного остеонекроза /

А. А. Слетов ; С. В. Сирак, Т.Т. Мебония ; заявитель и патентообладатель Ставрополь, Сирак С. В., гос. мед. академия. - №2014102803 (004296) ; заявл. 28.01.2014; опубл. 20.12.2014, Бюл. 12. – 8 с. (Соискателем принято участие в наборе экспериментального материала, его статистической обработке и обсуждении текста заявки).

* - работа, опубликована в журнале, включенном в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Список сокращений

АР - адаптационная реакция;

БФОН – бисфосфонатные остеонекрозы;

МРТ - магниторезонансная томография;

ОН - остеонекрозы

ОПТ – ортопантомография;

РКТ – рентгеновская компьютерная томография;

НГ – нейтрофильные гранулоциты;

ПЯ – палочкоядерные нейтрофилы;

СЯ – сегментоядерные нейтрофилы;

НЧ – нижняя челюсть;

ОНЧ — остеонекрозы нижней челюсти;

ЧЛО – челюстно-лицевая область;

КВЧ – крайне высокая частота;

ЭМИ КВЧ - электромагнитное излучение крайне высокой частоты;

КЦКК – компьютерная цитоморфометрия клеток крови;

СЗМ - сканирующие зондовые микроскопы;

СТС - сканирующая туннельная спектроскопия;

СТМ - сканирующая туннельная микроскопия.

МЕБОНИЯ ТЕА ТЕЙМУРАЗОВНА

**Лечение и профилактика патологических переломов
у пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами
нижней челюсти**

14.01.14 – стоматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 20.01.2015. Формат 60×84/16
Усл. печ. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ 2042

Отпечатано в типографии ГБУЗ СК СКЦ ЛФК и СМ
«Ставропольский краевой центр лечебной и спортивной медицины»
г. Ставрополь, ул. Комсомольская, 89.