

## Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «ФГБОУ им. акад. И.П.Павлова Минздрава России» Калакуцкого Николая Викторовича на диссертационную работу Локтионовой Марины Владимировны: «Анализ биомеханики нижней челюсти у пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами (диагностика, лечение, реабилитация)», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.7 - «Стоматология», 3.1.2 - «Челюстно-лицевая хирургия».

### Актуальность темы выполненной работы

Лекарственные препараты бисфосфонатного ряда широко применяются в онкологической практике для подавления опухолевого роста, ангиогенеза в опухоли, индигирования апоптоза при развитии метастатических опухолей в костях опорно-двигательного аппарата. К сожалению, нередко, приём отмеченных препаратов сопровождается развитием множества побочных явлений, среди которых немалую долю занимает остеонекроз челюстных костей, казалось-бы совсем не причастных к тем областям и локализациям, в которых развиваются метастазы и по поводу которых больные получают препараты бисфосфонатного ряда. В настоящее время большое количество больных, страдающих остеонекрозом нижней или верхней челюсти, постоянно находящихся на лечении в челюстно-лицевых стационарах страны, не уменьшается, но имеет тенденцию к увеличению. По данным Махова Л.В., 2014г. бисфосфонатный некроз челюстей фиксируется у 18, 6% пациентов. Причины и механизмы изолированного поражения костных структур, находящихся в столь удалённых от основного очага зонах, не вовлечённых в метастатический опухолевый процесс, до настоящего времени не изучены. В то же время существует мнение, что один из пусковых механизмов развития остеонекроза

челюстей на фоне приёма бисфосфонатов, возникающего, как правило, после удаления зубов, или установки имплантатов, хотя и подтверждается клинической практикой, но всё же не отражает патогенез заболевания, что исключает проведение эффективного лечения и профилактики бисфосфонатных остеонекрозов челюстей.

В этой связи изучение механизмов бисфосфонатных остеонекрозов челюстей является актуальной проблемой челюстно-лицевой хирургии и стоматологии. Актуальность обусловлена ещё и тем, что в большинстве случаев первые клинические проявления заболевания отмечают врачи стоматологии, они же и направляют пациентов для дальнейшего лечения в челюстно-лицевые стационары. Челюстно-лицевые хирурги, выполняют необходимые, в таких ситуациях, резекции нежизнеспособного участка кости. Патогенез заболевания до сих пор не изучен, но совершенно очевидно, что заболевание, то есть остеонекроз, чаще всего начинается в период проведения санации полости рта в поликлинике на фоне приёма бисфосфонатов.

Применение препаратов бисфосфонатного ряда широко распространено и, по мнению производителей, это обусловлено фармакологическими свойствами действующего вещества, положительными результатами доклинических и клинических испытаний, а также отсутствием других надёжных способов воздействия на метастатическую опухоль. Однако, как показывает опыт лечения данной группы пациентов, частота использования препаратов бисфосфонатного ряда коррелирует с числом побочных эффектов и осложнений, своевременно диагностировать которые, используя стандартные протоколы, без знаний и учёта специфических проявлений остеонекроза в ранние сроки, когда видимых симптомов ещё нет, очень сложно. Рост числа диагностических ошибок особенно очевиден в первичном звене. Недостаточная информированность специалистов о заболевании, недооценка возможностей лабораторных методов исследования для дифференциальной диагностики с другими похожими заболеваниями приводит к увеличению числа госпитализаций больных в специализированные стационары.

Чрезмерный хирургический радикализм при удалении поражённого участка челюсти, без должных на то оснований, является причиной повреждения биологического барьера, присоединения вторичной инфекции в условиях известной ишемии не только мягкотканого компонента, но и костных структур. В последствие данный механизм является одной из причин развития дисфункции жевательных мышц с последующим формированием грубых нарушений в жевательном аппарате. Вследствие хирургического удаления протяжённого участка челюсти формируется костный дефект. Это приводит к грубому нарушению эстетических параметров нижней зоны лица и сопровождается функциональными нарушениями жевательного аппарата, психологическими срывами с утратой привычного образа жизни.

Очевидно, что механизмы развития осложнений, приводящих к инвалидности, так же многогранны и индивидуальны, а следовательно, и способы для их устранения требуют не только новых хирургических протоколов лечения, реабилитации, но и персонифицированного подхода на этапе выявления патогенетических звеньев и их коррекции. Современный уровень развития диагностических тестов, позволяет приоткрыть суть изучаемой проблемы на столько, на сколько позволяет анализ микро- и макроэлементов, а также аминокислот входящих в состав поражённых тканей.

В прикладной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии практически нет работ, посвящённых изучению патогенеза заболевания, роли микроэлементного и аминокислотного состава крови и в поражённой кости у больных, получающих бисфосфонаты. Предложенный подход изучения механизма развития бисфосфонатного некроза, поиск способов решения обозначенной проблемы является актуальным и востребованным.

**Достоверность и научная новизна результатов работы, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций сформулированных в диссертации**

Достоверность данных диссертационной работы Локтионовой Марины Владимировны подтверждается достаточным объемом экспериментального и клинического материала, использованием современных методов научного поиска при исследовании патогенетических механизмов развития бисфосфонат обусловленных некрозов в эксперименте и в клинической практике. Несомненно, полученные в экспериментальном исследовании и в клинической практике научные данные важны для раскрытия патогенеза развития локального некроза кости в области нижней или верхней челюсти, возникающего, как правило, после травмы (удаление зубов, имплантация) на фоне приёма препаратов бисфосфонатного ряда. При планировании проведения операций замещения дефектов кости васкуляризированными аутотрансплантатами у обсуждаемых больных, результаты исследований Локтионовой Марины Владимировны должны помочь хирургам при выборе костного ауто-трансплантата, разработки рационального плана замещения костного дефекта и проведения целенаправленной терапии до и после операции.

Предложенная автором методика спектрометрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии позволила диссертанту получить важные научные сведения, необходимые для изучения патогенеза бисфосфонатных некрозов челюстей с целью разработки патогенетических основ лечения и профилактики заболевания.

Автором впервые проведено исследование количественных показателей минеральных элементов, аминокислот в крови и соединительной ткани у экспериментальных животных и больных, страдающих остеоэкрозом челюстей, в остове которого лежит приём препаратов из группы бисфосфонатов при лечении метастазов опухоли в костную систему вне челюстно-лицевой области. Результаты параллельно выполненных исследований позволили Локтионовой Марине Владимировне разработать и апробировать в клинике патогенетически обоснованный комплекс лечебно-диагностических мер, направленных на коррекцию сдвигов микроэлементного и аминокислотного

состава у больных, лечившихся в стационаре.

Автором предложен и научно обоснован способ щадящей резекции поражённых участков нижней челюсти используя для этого внутриротовой доступ. Клинический опыт показал, что предложенный подход даёт меньшую травматичность, обеспечивая сохранность сократительной функции жевательных мышц.

Автором впервые предложено специально разработанное авторское устройство для позиционирования и надёжной стабилизации оставшихся фрагментов нижней челюсти в ортогнатическом положении с целью профилактики развития биомеханических и функциональных нарушений, сокращения сроков реабилитации больных. Полученные данные подтверждают актуальность, целесообразность и своевременность выполненного исследования.

Результаты нейрофизиологического мониторинга функциональной активности жевательных мышц, полученные при изучении 130 пациентов, страдающих остеоэкрозом челюстей, впервые представлены как статистически обоснованная характеристика нейрофизиологических аспектов качества жизни больных.

Анализируя динамику физических и психических критериев качества жизни в группах сравнения, диссертант научно доказал эффективность разработанных принципов профилактики и лечения больных, страдающих остеоэкрозом челюстей.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных автором**

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертационной работы Локтионовой Марины Владимировны определяются логичной последовательностью представленных материалов, достаточным количеством обследованных пациентов, современ-

ными информативными методами научного поиска и анализа полученных данных, проведением экспериментального исследования на животных, статистической обработкой полученных данных и апробацией полученных результатов в клинике. Работа отражает современные направления в изучении патогенеза обсуждаемого заболевания, о чём свидетельствует информация, представленная в обзоре источников литературы. Сформулированные в диссертации положения, выводы и рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов выполненного исследования. Следует отметить, что существенный научный вклад в разработку теоретических основ патогенеза бисфосфонат обусловленных остеонекрозов челюстных костей обоснован результатами экспериментального исследования, подтверждён клиническими наблюдениями. Актуальность проведённого исследования не вызывает сомнений.

Целесообразность использования в клинической практике разработанного и апробированного в клинике алгоритма этио-патогенетической терапии, включающего способ резекции нижней челюсти с одномоментным использованием специального устройства с целью профилактики биомеханических нарушений функции нижней челюсти, подтверждена объективными методами исследований и патентами.

Клинические результаты, данные нейрофизиологического мониторинга, оценка показателей качества жизни пациентов подтвердили эффективность использования разработанного автором комплекса мер, направленных на ускорение реабилитации больных страдающих бисфосфонатным некрозом челюстей.

Результаты научной экспериментально-клинической работы по диагностике и лечению биомеханических нарушений зубочелюстной системы, развивающихся на фоне прогрессирующего бисфосфонатного остеонекроза, внедрены в работу кафедр челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии Ставропольского, Волгоградского, Ростовского, Махачкалинского государственных медицинских университетов, кафедре

детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии им. Е. В. Боровского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», кафедре клинической стоматологии с курсом хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Пятигорского медико-фармацевтического института.

### **Содержание диссертации, ее завершенность, связь с публикациями автора**

Диссертационное исследование Локтионовой Марины Владимировны изложено на 379 страницах машинописного текста и состоит из введения, трёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы; иллюстрирована 116 рисунками и 67 таблицами. Указатель литературы содержит 325 источников, в том числе иностранных авторов 139.

**Введение** включает в себя краткую информацию об актуальности выполненной научной работы, демонстрирует обоснованность цели и задач исследования, логически вытекающих из существующих проблем диагностики, лечения и реабилитации пациентов, страдающих бисфосфонат обусловленными остеонекрозами челюстей.

Основные положения работы доложены и обсуждены в ходе 9 выступлений на российских и международных конференциях. По теме диссертационного исследования опубликовано 39 научных работ, из них 13 в журналах включённых в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 20 статей в материалах российских и международных научных конференций. По материалам исследования получены 5 патентов.

**В первой главе (обзор литературы)** автором проведен анализ взглядов отечественных и зарубежных авторов на проблему, избранную им в качестве диссертационного исследования. Подробно изложены вопросы биомеханики зубочелюстной системы и ее изменений при формировании протяжённых

дефектов челюстных костей. Предоставленная информация создает достаточную теоретическую базу для анализа и интерпретации данных, послуживших базой для теоретической и экспериментальной разработки способа хирургического лечения и комплексной этио-патогенетической терапии.

**Вторая глава** содержит информацию о материалах и методах, используемых в собственном исследовании. Дизайн работы представлен двумя частями проведённого исследования: экспериментальной и клинической. Подробно изложены протоколы экспериментальной работы с животными, представлен пошаговый алгоритм выполнения диагностических и лечебных мероприятий в эксперименте и в клинической части исследования. Результаты исследования хорошо документированы, подробно представлены статистические данные с наглядной демонстрацией референсных значений и описанием вариантных отклонений.

**Третья глава** посвящена анализу результатов собственных исследований и включает в себя: результаты экспериментального и клинического исследования; показана динамика изменения микроэлементного и аминокислотного показателей в крови экспериментальных животных в эксперименте по созданию бисфосфонатного остеонекроза челюстей и биомеханических нарушений зубочелюстной системы. Продемонстрирована коррекция биомеханических нарушений зубочелюстной системы с помощью специального разработанного автором устройства. В главе подробно изложены результаты лабораторного обследования пациентов, страдающих бисфосфонатным остеонекрозом челюстей до и после хирургического лечения. Представлены результаты нейрофизиологического мониторинга функциональной активности жевательных мышц у пациентов с бисфосфонат обусловленным некрозом челюстей на фоне проведения разработанной автором комплексной терапии. Проведён анализ результатов апробации этио-патогенетической терапии и влияния последней на качество жизни пациентов в период проведения комплекса лечебных мероприя-



тий. Представлены результаты хирургической реабилитации больных, у которых протяжённые дефекты нижней челюсти замещали васкуляризированными костными аутотрансплантатами. При протезировании зубов в качестве опор использовались дентальные имплантаты.

**Заключение** диссертации содержит в обобщённой форме результаты анализа собственных экспериментальных, биохимических, нейрофизиологических, морфологических и клинико-функциональных исследований больных страдающих бисфосфонат обусловленными некрозами челюстей.

**Выводы** соответствуют поставленным задачам, достаточно аргументированы, логично вытекают из содержания выполненного исследования и в полной мере отражают суть научной работы. Практические рекомендации основаны на полученных автором результатах исследования и подкреплены анализом данных из источников известной научной литературы.

Автореферат полностью отражает основные положения и выводы диссертационного исследования. Принципиальных замечаний нет. Автор достиг цели исследования, успешно решил поставленные задачи, чем внёс существенный вклад в решение проблемы патогенеза и комплексного лечения бисфосфонат обусловленных некрозов челюстных костей.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты диссертационной работы Локтионовой Марины Владимировны рекомендуется использовать при обучении ординаторов и аспирантов, в работе стоматологов, челюстно-лицевых хирургов и специалистов, занимающихся исследованием различных аспектов лечения и профилактики бисфосфонатных некрозов, а также в преподавательской деятельности сотрудников медицинских ВУЗов. Результаты, полученные диссертантом при выполнении работы, имеют важное научное значение и могут быть применены в практической работе челюстно-лицевых хирургов, онкологов, хирургов стоматологов, реабилитологов. Предлагаемое автором устройство для стаби-

лизации оставшихся фрагментов нижней челюсти целесообразно использовать после операции у широкого круга больных.

## **Недостатки работы и вопросы по содержанию и оформлению**

### **диссертационного исследования**

Диссертация написана грамотно, легко читается, все выводы подкреплены результатами исследований. Имеющиеся стилистические погрешности, опечатки не влияют на положительную оценку работы в целом. Объективность и достоверность полученных материалов не вызывает сомнений. Работа содержит новые, аргументированные и статистические доказанные научные результаты и положения. Принципиальных замечаний к диссертационной работе Локтионовой Марине Владимировне нет.

При изучении работы возникли следующие вопросы, которые хотелось бы задать автору и получить на них ответы:

1. Отмечали ли Вы какие-либо нарушения кровотока в реципиентных сосудах, выбранных для реваскуляризации костного лоскута?
2. В какие сроки после резекции некротизированного участка челюсти Вы рекомендуете проводить костную пластику? Были ли в вашей практике неудачные исходы костной пластики?
3. Как вы относитесь к инфекционной теории «пускового» механизма начала остеонекроза, часто возникающего после удаления зубов? И что необходимо делать, чтобы минимизировать возникающие осложнения?
4. Можно ли устанавливать имплантаты, проводить санацию полости рта и в какие сроки у пациентов, получающих раньше или сейчас препараты бисфосфонатного ряда?

### **Заключение**

Диссертация Локтионовой Марины Владимировны «Анализ дисфункции биомеханики нижней челюсти у пациентов с бисфосфонатными

остеонекрозами (диагностика, лечение, реабилитация)», выполненная в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) на кафедре детской, профилактической стоматологии и ортодонтии под руководством профессора, доктора медицинских наук Адмакина Олега Ивановича и профессора, доктора медицинских наук Слетова Александра Анатольевича, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на современном уровне решена актуальная научная проблема – разработана концепция этиопатогенетической терапии для коррекции биомеханических и биохимических нарушений у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей.

По своей актуальности, теоретической, научной и практической значимости, глубине анализа, прикладному значению, степени обоснованности, достоверности и новизне научных положений и выводов, количеству публикаций работа Локтионовой Марины Владимировны «Анализ биомеханики нижней челюсти у пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами (диагностика, лечение, реабилитация)» соответствует всем требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) утвержденного приказом ректора №0692/Р от 06.06.2022г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.7. Стоматология, и 3.1.2. Челюстно-лицевая хирургия, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук.

