

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Локтионова Марина Владимировна

**Анализ биомеханики нижней челюсти у пациентов с  
бисфосфонатными остеонекрозами (диагностика, лечение, реабилитация)**

3.1.7. Стоматология

3.1.2. Челюстно-лицевая хирургия

Диссертация  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук, профессор  
Адмакин Олег Иванович  
доктор медицинских наук, профессор  
Слётов Александр Анатольевич

Москва – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. БИОМЕХАНИКА ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ И ЕЕ ИЗМЕНЕНИЕ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ОБЪЕМНЫХ ДЕФЕКТОВ ЧЕЛЮСТЕЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	21
1.1. Причины формирования объемных дефектов челюстных костей и их роль в дисфункции биомеханических процессов.....	21
1.2. Биомеханика опорно-двигательного аппарата челюстно-лицевой области в норме и при патологии.....	34
1.3. Биофизическое исследование мышечных единиц посредством нейрофизиологического мониторинга.....	48
1.4. Восстановление субтотальных дефектов челюстей васкуляризированным слизисто-надкостичным лоскутом с последующей дентальной имплантацией.....	52
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЙ.....	56
2.1. Экспериментальное исследование.....	56
2.1.1. Дизайн исследования. Создание модели бисфосфонатного остеонекроза и биомеханических нарушений зубочелюстной системы, методы лечения .....	56
2.1.2. Материально-техническое оснащение экспериментальной части исследования .....	57
2.1.3. Методы исследования в эксперименте .....	59
2.1.3.1. Лабораторное обследование животных (содержание микро- и макроэлементов в тканях) .....	59
2.1.4. Экспериментальная модель биомеханических нарушений.....	65
2.2. Клиническое исследование.....	71
2.2.1. Характеристика пациентов.....	75
2.2.2. Методы исследования пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей.....	79
2.2.2.1. Клинический осмотр.....	79

2.2.2.2. Лабораторное обследование пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей (забор крови, проба-подготовка и анализ ее аминокислотного состава).....	81
2.2.2.3. Анализ костного патологически пораженного материала, анализ минерального состава.....	85
2.2.2.4. Лучевые методы исследования.....	86
2.2.2.5. Функциональные методы диагностики. Нейрофизиологический мониторинг функциональной активности жевательных мышц.....	87
2.2.2.6. Оценка качества жизни пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей.....	89
2.2.2.7. Критерии выборки пациентов для проведения этиопатогенетической комплексной терапии.....	90
2.3. Статистическая обработка данных .....	92
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	94
3.1. Результаты экспериментального исследования.....	94
3.1.1. Результаты динамического изменения лабораторных показателей у животных, участвующих в эксперименте по созданию бисфосфонатного остеонекроза челюстей и биомеханических нарушений зубочелюстной системе.....	94
3.1.2. Результаты коррекции биомеханических нарушений зубочелюстной системы с помощью разработанного устройств.....	106
3.2. Результаты клинического исследования.....	123
3.2.1. Результаты хирургического лечения.....	123
3.2.2. Результаты лабораторного обследования пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей.....	155
3.2.3. Результаты анализа костной ткани челюстей у пациентов с БОНЧ.....	195
3.2.4. Результаты нейрофизиологического мониторинга функциональной активности жевательных мышц у пациентов с БОНЧ на фоне комплексной терапии.....	208

3.2.5. Апробация и результаты этиопатогенетической терапии .....	255
3.2.6. Анализ изменения качества жизни пациентов с БОНЧ на фоне этиопатогенетической терапии.....	274
3.2.7. Стоматологическая реабилитация бисфосфонат обусловленных дефектов нижней челюсти васкуляризированными аутотрансплантатами и дентальными имплантатами.....	281
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	296
ВЫВОДЫ.....	304
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	308
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	310
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	311

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Анализ литературных данных о патофизиологических аспектах развития бисфосфонатных остеонекрозов челюстей в основной своей массе посвящен констатации морфологических изменений. Результаты представленных гистологических исследований детализируют морфологическую картину на этапе забора материала, что никоим образом не способствует пониманию патогенеза, своевременной диагностике причин возникновения бисфосфонатного остеонекроза и выбору эффективных методов профилактики и лечения [64,90,125,188,199,258,279,290]. Все предлагаемые и используемые в рутинной практике лабораторные, морфологические методы исследований сопряжены с промежуточным этапом — пробаподготовкой, что накладывает отпечаток на понимание принципиальных механизмов развития и без того малоизученного патологического процесса [43,80]. Также отсутствует информация о биомеханических нарушениях зубочелюстной системы и эффективных способах ее коррекции. Изменения функции у пациентов с объемными дефектами нижней челюсти, развивающимися на фоне бисфосфонатного остеонекроза, сопряжена с прогрессивным увеличением количества вопросов, требующих решения по мере развития заболевания и увеличением числа пациентов, нуждающихся в помощи [38,44,78,218,225].

В доступной литературе динамические показатели биомеханики нижней челюсти после резекции объемных фрагментов кости представлены информацией об использовании различных фиксирующих устройств, сложных аутотрансплантатов на питающей ножке [3,31,34,48,62]. Отдаленные результаты указанных методов лечения дискутабельны, о чем свидетельствуют вновь изобретаемые многочисленные модификации хирургических методик и фиксирующих устройств [17,40,43]. Анализ показателей минерального и аминокислотного состава во фракциях крови и в костных фрагментах челюстей у

пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами на этапе их резекции также представлены единичными сообщениями [51,129,148,191,216–219].

Для решения целого комплекса задач данной проблемы очевидна необходимость выполнения не только стандартных клинических, лабораторных, визуальных методов диагностики, но и внедрения более современных, информативных, лишенных вышеуказанных недостатков методов, не искажающих точность результатов. Последние необходимы не только для расширения понимания патогенеза и коррекции клинических и биохимических нарушений в крови и соединительных тканях, а также для поиска их взаимосвязи с пусковыми и патогенетическими звеньями бисфосфонатного остеонекроза.

До настоящего времени в литературных источниках анализ нейрофизиологических показателей, отражающих биомеханику и функциональную активность жевательной мускулатуры у данной категории пациентов, также не раскрыт. Клинические исследования свидетельствуют о нарушениях двигательной активности жевательной группы мышц, но нейрофизиологические исследования у данной категории пациентов проведены только в рамках настоящего исследования.

Встречаются единичные сообщения об использовании устройств внешней фиксации костных фрагментов нижней челюсти, действие которых направлено на анатомическое позиционирование, а не на оптимизацию функциональной активности и сбалансированность работы сохранных после резекции фрагментов зубочелюстной системы [79,84–97,109,114,117].

Сравнительный анализ клинических результатов радикальных методов хирургического лечения бисфосфонатных остеонекрозов челюстей свидетельствует не только об их калечащем характере, но и о целом ряде нерешенных проблем в реабилитационном периоде [136,142,150,168]. После радикального хирургического лечения проведение реконструктивных оперативных вмешательств либо невозможно, либо затруднено по причине использования травматичных способов и без того ослабленных пациентов. Их неоднозначная эффективность обусловлена высоким риском развития как интра-, так и

послеоперационных осложнений. Существующие в настоящее время общепринятые принципы планирования и способы прогнозирования эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий основаны на классических схемах [173,198,227]. Эффективность предлагаемых алгоритмов, по данным социологических опросов, проведенных среди пациентов с резецированными фрагментами челюстей, восстанавливаемых сложными трансплантатами, свидетельствует о негативной динамике критериев качества жизни в среднесрочной перспективе. Очевидно, что проблема реабилитации и лечения пациентов с нарушенной биомеханикой зубочелюстной системы, развивающейся на фоне прогрессирующего бисфосфонатного остеонекроза, обусловлена нарушением биохимических процессов в крови и соединительных тканях. Для решения обозначенного круга задач настоящей проблемы необходимо выявить недостатки существующих диагностических методов. Внедрение информативных, современных методов диагностики позволит оптимизировать поиск, планирование и анализ более эффективных комплексных способов, направленных на устранение причинно-следственных связей патологического процесса.

### **Степень разработанности темы исследования**

Бисфосфонатный остеонекроз челюстных костей все чаще становится причиной тотальных и (или) субтотальных резекций челюстных костей [82,168,187,271]. Отсутствие осведомленности амбулаторного стоматологического звена о мерах профилактики и диагностики патологического процесса влечет за собой агрессивное прогрессирование заболевания с прогнозом тотальной хирургии, вызывающей биомеханические нарушения, которые значительно снижают критерии качества жизни [76,82,116,120,148]. Биомеханические нарушения, возникающие на фоне бисфосфонатного остеонекроза челюстных костей, по ряду субъективных и объективных показателей имеют тягостный характер. Стандартные протоколы лечения бисфосфонатного остеонекроза нижней

челюсти, заключаются в оперативном, внеротовом доступе к патологическим фрагментам. Вследствие чего развиваются биомеханические осложнения, обусловленные нарушением целостности сложно устроенного зубочелюстного комплекса. Также как следствие, развиваются функциональные нарушения практически во всех структурах, что приводит к тяжёлым, нередко необратимым исходам [111,220,226,228,237]. Эстетический дисбаланс, обусловленный грубыми рубцовыми изменениями, провоцирует функциональные нарушения: дикции, жевательного процесса, глотательного рефлекса, активности мимических проявлений [69,77,85,103,104]. Результаты исследований, полученные отечественными и зарубежными авторами в раннем и позднем послеоперационном периодах, у пациентов с тотальной и (или) субтотальной резекцией нижней челюсти свидетельствуют о наличии негативных эмоций после проведенного вмешательства. Полученные данные коррелировали с отрицательными показателями критериев качества жизни у пациентов [55,59,135,149,209,243]. Всё вышеуказанное в проанализированных источниках интерпретируется различно, в связи с чем очевидна необходимость комплексного изучения и разработки современного подхода, позволяющего минимизировать послеоперационные риски и неблагоприятные исходы. На этапах теоретического изучения диссертантом отмечены спорные моменты патофизиологического звена бисфосфонатного остеонекроза. По литературным данным, доступным в поисковых системах PubMed, Web of Science, e-library и других, механизм действия бисфосфонатных препаратов изучен на уровне костного метаболизма и морфологических данных уже повреждённых тканей [10,57,64,91,98,129,148,188,205,240,266]. По мнению диссертаната, изолированное, локальное изучение патологии, точнее негативных результатов длительно существующей патологии не позволяет достоверно изучить патофизиологические аспекты, которые, вероятнее всего, лежат в основе ряда процессов, протекающих на тканевом уровне. Внедрение таких методов диагностики, как спектральный анализ и высокоэффективная жидкостная хроматография, позволят определить уровень содержания минеральных элементов и аминокислот. Прямо, либо опосредованно по клиническим проявлениям станет

возможно судить о непосредственной роли и участии в нейрофизиологических реакциях организма при их дисбалансе [75,116,129,279,282,323]. Полученные диссертантом результаты свидетельствуют о необходимости комплексного междисциплинарного подхода к решению вопросов реабилитации пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом. В комплекс необходимо включать этиопатогенетическую терапию, разрушающую цепи патологического звена. Анализ нейрофизиологических показателей, в том числе, у пациентов с зубочелюстной патологией широко используется при различных её дефектах и деформациях [34,41,70,85,89,104]. Результаты мониторинга нейрофизиологических показателей с повреждённой жевательной мускулатуры позволили обосновать необходимость одномоментного внеочагового позиционирования фрагментов челюстных костей при тотальной и (или) субтотальной резекции. В отдаленном и раннем послеоперационных периодах этот подход способствовал положительной динамике, о чём свидетельствуют показатели мышечного ответа. Клинические показатели, в свою очередь, свидетельствуют о сокращении сроков реабилитации и высокой эффективности реконструктивно-восстановительной хирургии в 100% случаев.

В результате исследования установлено, что высокая частота встречаемости бисфосфонатных остеонекрозов коррелирует с уровнем содержания микро-, макроэлементов, аминокислот в крови и соединительных тканях. Сформулированное предположение о негативной роли бисфосфонатных препаратов, провоцирующих деструкцию кости с нарушениями биомеханики, угнетением нейрофизиологических показателей, ухудшением качества жизни, нашло подтверждение в ходе проведённого исследования. Детальный анализ позволил зафиксировать рост числа осложнений и высокий процент нуждаемости пациентов в эффективных методах профилактики и комплексной их реабилитации, что также способствовало формулировке цели и задач настоящего исследования.

## **Цель исследования**

Разработать и научно обосновать концепцию этиопатогенетической реабилитации биомеханических нарушений для пациентов с бисфосфонат обусловленными субтотальными дефектами авторским устройством

## **Задачи исследования**

1. Провести теоретико-методологический анализ эффективности диагностики, лечения и реабилитации пациентов с субтотальными костными дефектами челюстей при бисфосфонатном остеонекрозе.

2. В эксперименте создать модель остеонекроза, определить характер негативного влияния бисфосфонатных препаратов на количественный состав аминокислот и минеральных элементов в крови животного.

3. В эксперименте создать модель субтотального дефекта нижней челюсти с биомеханическими нарушениями зубочелюстной системы, разработать и апробировать способ их устранения разработанным устройством.

4. Провести по лабораторным данным сравнительный анализ количественного состава аминокислот и минеральных элементов в крови и костях зубочелюстной системы у здорового человека и пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом.

5. Провести анализ функциональной активности поверхностных височных и жевательных мышц у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей по данным нейрофизиологических исследований.

6. По данным визуальных методов диагностики оценить эффективность применения разработанного авторского устройства для профилактики и коррекции биомеханических нарушений зубочелюстной системы у пациентов с субтотальными дефектами челюстей.

7. Разработать концепцию этиопатогенетической ступенчатой терапии для коррекции биомеханических и биохимических нарушений у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей.

8. Провести мониторинг критериев качества жизни пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей при проведении этио-патогенетического комплекса реабилитации.

9. Разработать и внедрить в практику профильных лечебных организаций этиопатогенетический комплекс лечения биомеханических нарушений у пациентов с субтотальными дефектами челюстей.

### **Научная новизна**

1. Впервые в эксперименте на животных, участвующих в эксперименте, создана модель бисфосфонатного остеонекроза челюстей для определения характера негативного влияния препаратов на биохимический состав крови и костной ткани.

2. Впервые в эксперименте создана модель субтотального дефекта нижней челюсти, визуализированы его границы по данным МСКТ для детализации биомеханических нарушений зубочелюстной системы животного, участвующего в эксперименте, что защищено патентом РФ на изобретение: «Способ моделирования дефекта нижней челюсти у экспериментального животного» (патент № 2682613 от 04.12.2017), «Способ моделирования дефекта мягких тканей альвеолярного отростка и его устранение у экспериментального животного (заявка № 2022 109379/(0119561) от 07.04.2022).

3. Впервые разработано и апробировано в эксперименте устройство для устранения биомеханических нарушений, развившихся вследствие моделирования субтотального дефекта нижней челюсти у животного. «Устройство для фиксации фрагментов нижней челюсти у экспериментального животного» (патент № 2682615 от 19.03.2019).

4. Впервые разработано и апробировано в эксперименте устройство для оптимизации стабильной и функциональной активности нижней челюсти с субтотальным дефектом при ее движениях в различных векторах. «Устройство для оптимизации биомеханики нижней челюсти с субтотальным дефектом» (патент № 2680025 от 14.02.2019).

5. Впервые проведен сравнительный анализ показателей аминокислотного состава крови и соединительных тканей у здоровых лиц и онкологических больных после курса химиотерапии с признаками остеонекроза челюстных костей.

6. Впервые проведен анализ аминокислотного, минерального состава крови и костей пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами, которые рассмотрены как хроническая интоксикация организма, способствующая прогрессивному развитию общесоматических заболеваний. «Способ лечения церебрального вазоспазма при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии» (патент № 2763254 от 28.12.2021).

7. Впервые в клинике проведен сравнительный анализ функциональной активности жевательной мускулатуры у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом и объемным дефектом после резекции челюсти по данным нейрофизиологических исследований.

8. Впервые разработан этиопатогенетический комплекс терапии для коррекции биохимических нарушений и функциональной активности жевательных мышц у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом.

9. Впервые разработано и использовано в клинике устройство для профилактики и устранения биомеханических нарушений зубочелюстной системы, развившихся вследствие резекции объемного фрагмента нижней челюсти.

10. Впервые в клинике проанализированы критерии качества жизни пациентов после различных хирургических способов лечения дефектов нижней челюсти, развившихся в следствие бисфосфонатного остеонекроза.

11. Впервые разработана концепция этиопатогенетической ступенчатой терапии для коррекции биомеханических и биохимических нарушений у пациентов с бисфосфонат обусловленными остеонекрозами и дефектами челюстей.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

1. Предложен способ моделирования бисфосфонатного остеонекроза в эксперименте на животных, проведен мониторинг показателей минерального и аминокислотного состава в крови.

2. Результаты экспериментальной части исследования по моделированию бисфосфонатного остеонекроза на животных, максимально соответствующих генотипу человека, позволили оценить патогенез заболевания на каждом этапе его развития.

3. Моделирование субтотальных дефектов нижней челюсти у животных, участвующих в эксперименте, позволило проанализировать функционирование зубочелюстной системы при использовании позиционирующих устройств.

4. Продемонстрированы результаты устранения биомеханической дисфункции зубочелюстной системы у животных, участвующих в эксперименте, с использованием разработанного устройства.

5. Обоснована необходимость изучения патогенеза бисфосфонатного остеонекроза челюстей на основе анализа количественных показателей ионного состава и мониторинга аминокислот в крови и костной ткани пациентов с использованием спектрометрии и высокоэффективной газожидкостной хроматографии.

6. Предложенный метод комплексного лабораторного анализа у пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами способствовал выявлению патогномоничных симптомов идентичных хронической интоксикации с явлениями локальной дисфункции жевательной мускулатуры, биомеханическими нарушениями зубочелюстной системы.

7. Предложено внедрение нейрофизиологического мониторинга, позволяющего достоверно оценить функциональную способность жевательной мускулатуры.

8. Для субъективной оценки общего состояния пациентов в предоперационном периоде, на этапах лечения и в послеоперационном периоде использованы критерии качества жизни.

### **Методология и методы исследования**

Встречаются единичные сообщения об использовании устройств внешней фиксации костных фрагментов нижней челюсти, действие которых направлено на анатомическое позиционирование, а не на оптимизацию функциональной активности и сбалансированность работы сохраненных после резекции фрагментов зубочелюстной системы [79,84–97,109,114,117].

Актуальные на сегодняшний день данные послужили выбором для следующих материалов и методов, используемых в настоящем исследовании: в экспериментальной части первым этапом создавали бисфосфонат обусловленный остеонекроз челюстных костей с последующим динамическим исследованием показателей аминокислот и минеральных элементов (методы: высокоэффективная жидкостная хроматография и спектрометрия). Вторым этапом создавали субтотальный дефект нижней челюсти с последующим его устранением устройством, корректирующим биомеханические нарушения. На первом этапе животными, участвующими в эксперименте являлись карликовые свиньи, на втором этапе овцематки породы «Советский Меринос»; в клинической части исследования методами лабораторного специфического исследования стали высокоэффективная жидкостная хроматография и спектрометрия, в анализе показателей аминокислот и минеральных элементов, общеклинические анализы, включая ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови, дополнительными визуальными

методами обследования выбраны МС КТ, КЛ КТ, МРТ, а так же нейрофизиологический мониторинг, психо-социальным исследованием являлась оценка критериев качества жизни.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Устранение и профилактика биомеханических нарушений, развивающихся вследствие формирования объёмных дефектов челюстей, и функциональной мышечной дисфункции, обусловленной биохимическими и нейрофизиологическими деформациями на фоне бисфосфонатного остеонекроза, является актуальной многоуровневой проблемой медицинской науки.

2. Лечение и профилактику бисфосфонатных остеонекрозов необходимо начинать с внедрения в рутинную практику методов диагностики лабораторных современных специфических методов исследований, детализирующих влияние на биомеханику зубочелюстной системы мышечных функциональных нарушений.

3. К специфическим методам диагностики при данной патологии необходимо отнести определение уровня содержания аминокислот в крови и костной ткани, так как они являются органообразующими структурными единицами, обеспечивающими функциональную активность движущих систем зубочелюстной системы.

4. Специфическими диагностическими данными, также необходимо считать показатели минеральных микро- и макроэлементов во фракциях крови и костной ткани, так как они являются неотъемлемой частью аминокислот, органов, систем и органокомплексов, обеспечивают их функционирование при непосредственном сбалансированном содержании в буферных средах.

5. Клинические проявления биомеханических нарушений необходимо корректировать, опираясь на принципы купирования симптомов хронической интоксикации и максимально щадящим удалением повреждённых костных структур, используя механизмы позиционирующего устройства, для удержания в

стабильном и анатомически правильном положении сохранённые костные структуры, обеспечивая их максимальную физиологическую активность.

6. Для понимания основных механизмов возникновения бисфосфонатного остеонекроза, провоцирующих деструкцию и формирование дефекта в кости, а также принципов развивающейся дисфункции сократительного аппарата зубочелюстной системы необходимо создать и изучить модели каждого из патологических звеньев данного заболевания.

7. На этапе доклинического изучения основных звеньев патологического процесса целесообразно использовать биологические модели, которые максимально идентичны организму человека.

8. Разработанное и апробированное устройство на этапе доклинической и клинической части исследования способствовало профилактике развития и устранению побочных эффектов бисфосфонатных препаратов, а также обеспечивало стабилизацию биомеханической функциональной активности зубочелюстной системы.

9. Ступенчатый алгоритм этиопатогенетической терапии способствовал оптимизации сроков реабилитации, положительной динамике показателей качества жизни.

10. Каскадная схема использования лекарственных препаратов, подобранных для комплекса этиопатогенетической терапии, включающей гепато-, нефропротективную, дезинтоксикационную, ангиопротективную, антиоксидантную, оптимизирует стабилизацию биомеханических нарушений функциональной активности зубочелюстной системы.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспортам научных специальностей 3.1.7. Стоматология, 3.1.2. Челюстно–лицевая хирургия; стоматология - область науки, занимающаяся изучением этиологии, патогенеза основных стоматологических заболеваний (кариес зубов, заболевания пародонта, остеомиелит, воспалительные

заболевания челюстей, биомеханика зубочелюстной системы и др.), разработкой методов их профилактики, диагностики и лечения; челюстно - лицевая хирургия - хирургическая специальность, занимающаяся лечением различных заболеваний и состояний в области лица, челюстей, полости рта, головы и шеи.

Совершенствование методов профилактики, ранней диагностики и современных методов лечения стоматологических заболеваний направлено на сохранение здоровья населения страны, области исследования согласно пунктам 1, 2, 6; отрасли науки: медицинские науки. Паспорту второй специальности 31.08.69 — челюстно-лицевая хирургия, в соответствии с направлениями исследованиями в пунктах 3, 10, 12, 13; отрасли науки: медицинские науки.

### **Степень достоверности результатов проведённых исследований**

Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации обоснованы теоретическими решениями и экспериментальными данными, полученными в работе, и не противоречат известным положениям наук; базируются на строго доказанных выводах, согласуются с известным опытом создания и совершенствования знаний.

### **Апробация результатов работы**

Новое в теории и практике стоматологии: Материалы XV Форума учёных Юга России в рамках научной конференции, Ставрополь, 27–28 октября 2016 года. – Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, 2016 г.; Актуальные аспекты современной стоматологии и имплантологии: Материалы научно-практической конференции, Пятигорск, 05–06 октября 2017 года. – Пятигорск: Ставропольский государственный медицинский университет, 2017 г.; доклад на конференции челюстно–лицевых хирургов МГМСУ им. А.И. Евдокимова: Актуальные вопросы челюстно-лицевой хирургии, 2017 г.; Современные методы диагностики, лечения, и профилактики стоматологических заболеваний: К 25-летию общественной организации «Стоматологическая

Ассоциация Ставропольского края», Ставрополь, 05–06 апреля 2018 года. – Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, 2018 г.; Международная научно-практическая конференция, Тверь, 15–16 ноября 2018 года – Тверь: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Тверская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2018 г.; Мультидисциплинарная эстетическая медицина Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова; РОПРЭХ IMCAS; Санкт-Петербургская Общественная организация «Человек и его Здоровье». – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2021 г.; XX Форум научно-практической конференции стоматологов Юга России «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ», посвященной 80-летию со дня рождения профессора А. И. Воложина, Ставрополь, 21 октября 2021 г.; I Всероссийский съезд челюстно-лицевых хирургов с международным участием «Травмы челюстно-лицевой области и их последствия» 6-8 июня 2022 г.; XLVI Всероссийская научно-практическая Конференция СТАР «Актуальные проблемы в стоматологии» 25-27 апреля 2022 «Профилактика деформаций нижней челюсти при бисфосфонатном остеонекрозе»; Диссертация апробирована на межкафедральном совещании сотрудников кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии, ортопедической стоматологии, терапевтической стоматологии, пропедевтики стоматологических заболеваний, хирургической стоматологии института стоматологии им. Е.В. Боровского и кафедры челюстно-лицевой хирургии им. Н.Н. Бажанова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Ставропольской государственной медицинской академии 14.12.2022г.

### **Личный вклад автора**

Автор непосредственно участвовал во всех этапах экспериментальной и клинической работы. Автором проанализирована актуальность исследования,

сформулированы цель и задачи исследования, его дизайн. Автор лично осуществлял отбор пациентов для клинической части работы. Пациентам проводилось хирургическое и ортопедическое лечение при непосредственном участии автора в стационаре ГБУЗ СК «СККБ» и ФГБУ «ГВКГ» имени академика Н.Н.Бурденко.

В послеоперационном периоде контроль над выполнением консервативных процедур осуществлялся дистанционно. Автору принадлежит приоритет по разработке позиционирующих устройств, экспериментальных моделей, диагностических и хирургических методик, используемых при лечении пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом, осложненным формированием дефектов челюстных костей и биомеханических нарушений. Разработаны следующие способы и устройства: «Способ моделирования дефекта нижней челюсти у экспериментального животного» (патент № 2682631 от 04.12.2017); «Устройство для фиксации фрагментов нижней челюсти у экспериментального животного» (патент № 2682615 от 19.03.2019); «Устройство для оптимизации биомеханики нижней челюсти с субтотальным дефектом» (патент № 2680025 от 14.02.2019); способ лечения церебрального вазоспазма при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии: № 2020128780: заявл. 31.08.2020: опубл. 28.12.2021. Сбор первичной информации и документации, статистическая обработка полученных данных с использованием ЭВМ осуществлялись автором лично.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 39 научных работ, из них 13 работ в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus, 5 патентов на изобретения по теме исследования, 20 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

## **Внедрение результатов работы в практику**

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, Махачкалинского государственных медицинских университетов, кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии им. Е. В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

## **Объем и структура работы**

Текст диссертации изложен на 357 страниц машинописного текста, включает 116 рисунков, 67 таблиц. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 323 источника (186 на русском и 137 - на иностранных языках).

# **ГЛАВА 1. БИОМЕХАНИКА ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ И ЕЕ ИЗМЕНЕНИЕ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ОБЪЕМНЫХ ДЕФЕКТОВ ЧЕЛЮСТЕЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

## **1.1. Причины формирования объемных дефектов челюстных костей и их роль в дисфункции биомеханических процессов**

На современном уровне развития медицинской науки очевиден факт возникновения новых заболеваний, являющихся следствием или побочным эффектом проводимого лечения известной патологии. Недостаток знаний их патогенеза затрудняет прогноз их возникновения. Используемые диагностические методы малоизученных заболеваний не позволяют выявлять их своевременно. Дифференциальная диагностика затруднена в силу малой изученности патогенеза, широкой симптоматической вариабельности, зашоренности специалистов, обусловленной стереотипным мышлением. Так, атипичное течение бисфосфонатных некрозов зачастую расценивается как локальный, одонтогенный воспалительный процесс. Его лечение проводится по традиционной схеме, что провоцирует стремительное развитие диффузного поражения кости и околочелюстных тканей. Визуализация очагов деструкции большинством специалистов расценивается как руководство к хирургическим действиям. Объемные оперативные вмешательства не только не облегчают состояние пациента, но зачастую приводят к длительной реабилитации, многоэтапным восстановительно-реконструктивным вмешательствам и не способствуют достижению высокого уровня качества жизни [4,10,55,79]. Очевидно, что проблема многогранна, и усилия всего медицинского сообщества направлены на поиск способов ее решения.

Использование препаратов бисфосфонатного ряда широко распространено в онкологической практике. Согласно Guice T.,2000, применение азотсодержащих бисфосфонатов позволяло подавлять опухолевый рост, ангиогенез в опухоли, индуцировать апоптоз. В зависимости от типа метастазов, минерального

дисбаланса и других соматических факторов Harvey M.A.,2007 предложен перечень препаратов для купирования выявленных нарушений (таблица 1).

Таблица 1- Бисфосфонаты и показания к их применению Harvey M.A.,2007

Препарат	Торговое название	Относительная активность	Показания
Клодронат	Бонефос	10	Литические метастазы, гиперкальциемия
Тилудронат	Скелид	10	Остеопороз в постменопаузе
Алендронат	Фосамакс	1000	Остеопороз в постменопаузе
Ибандронат	Бондрона т, Бонвива	10000	Литические метастазы, гиперкальциемия, остеопороз в постменопаузе
Золедронат	Зомета, Акласта	100000	Литические, смешанные, бластические метастазы, гиперкальциемия, остеопороз в постменопаузе

Широкому применению, как в РФ, так и зарубежных странах выбран препарат Зомета, использование которого требует длительного периода времени, без перерыва, за исключением ситуаций, связанных с возникновением побочных действий Rosen L.S., Gordon D.H., Dugan et al, 2004. По статистике часто встречающимися побочными эффектами являются: диспептические нарушения (29%), реакции со стороны нервной системы и органов чувств (14%), нарушения в сердечно-сосудистой деятельности, в частности анемия, которая выявлена у 21% обследованных, со стороны респираторной системы (18%), мочеполовой системы (14%), опорно-двигательного аппарата (болевого синдром 12%), гипофосфатемия 12,8%, гипокалиемия 11,6%, гипомагниемия 10,5%, также лихорадка в 44% случаев, рецидив опухолевого роста отмечен у 16,3%, клинико-рентгенологические признаки остеонекроза челюстных костей у 18,6% по данным Махова Л.В., 2014.

Причина изолированного вовлечения костей зубочелюстной системы в патологический процесс, до настоящего времени не ясна. Предполагается, что за счет опосредованного контакта зубов с костной тканью и с окружающей средой посредством периодонтальных связок, возможно обсеменение инфекционными агентами, что менее вероятно в других костных структурах организма (Сиренко Е.А., 2013). Отечественными и зарубежными авторами также высказываются мнения о причинах развития бисфосфонатного остеонекроза, как ответная реакция организма на агрессивное хирургическое вмешательство, в частности на операцию удаления зуба [35,40]. В амбулаторной практике возникновение патологического процесса после хирургического вмешательства не всегда удается диагностировать во время, схожесть клинической картины с другими заболеваниями воспалительного характера приводит к неверному выбору тактики лечения и, в конечном счете, оканчивается распространением бисфосфонатного остеонекроза [125,194]. С увеличением площади дефекта возрастает риск присоединения вторичной инфекции, для купирования которой требуется комплексное терапевтическое лечение [252,259]. Основными группами препаратов выбора являются антибактериальные, антисептические и противовоспалительные средства, достаточно часто в терапию включают озонотерапию и другие виды физиотерапевтического лечения (Спевак Е.М., 2017). Несмотря на положительную динамику на фоне оказываемой консервативной терапии, без хирургического вмешательства окончательного разрешения бисфосфонатного остеонекроза челюстных костей не происходит. На основании вышеизложенного настоящая диссертационная работа является актуальной в рамках разработки протоколов хирургических вмешательств, при бисфосфонатном остеонекрозе челюстных костей.

Последнее десятилетие отмечено значительным ростом числа разрабатываемых методик оказания помощи пациентам с тяжелыми травмами и объемными опухолевыми процессами краниофациальной локализации [20,88,89,127,149]. Сегодня, по мнению ведущих специалистов, число информативных диагностических исследований велико, но патогномоничных для

верификации бисфосфонатных остеонекрозов среди них нет. Также отсутствуют эффективные способы профилактики и лечения бисфосфонатных остеонекрозов. В связи с этим приоритеты специалистов направлены в сторону поиска эффективных методов профилактики осложнений, реабилитации и улучшения качества жизни пациентов после адъювантной химиотерапии и хирургического удаления опухолевого очага [55,79].

На фоне развивающихся побочных эффектов, по мнению ряда пациентов, результаты проведенного лечения не являются удовлетворительными. Более того, некоторые пациенты обвиняют медицинских работников в своей инвалидности. Мнения столь противоречивы, что в поиске истины в каждом конкретном случае необходимо опираться не только на чьи-то не всегда глубокие суждения, но и на объективную реальность. Очевиден и тот факт, что врач-онколог редко бывает первым специалистом, к которому обращается пациент, а это способствует несвоевременной, а порой и размытой клинической картине вследствие неточной диагностики онкологического процесса на предыдущем этапе. Несмотря на то, что в онкологических диспансерах статистические данные характеризуются высокими показателями пятилетней выживаемости после проведенного лечения, существует необходимость реабилитации, направленной на устранение побочных эффектов после проведенной терапии. В соответствии с общепринятыми правилами диспансеризации динамическое наблюдение и реабилитационные мероприятия должны осуществляться в условиях поликлиники по месту жительства, то есть чаще всего именно в той амбулаторной сети, где, по мнению большинства пациентов, нет «грамотных» врачей, так как они ранее не смогли поставить правильный диагноз. При этом пациенты даже не задумываются, что врач всегда действует из лучших побуждений, стремится счелюсти больного, вернуть ему здоровье. Именно поэтому, формируя суждения пациента о врачебных действиях, необходимо профессионально и максимально объективно излагать суть вещей, не позволяя им опираться на «авторитет» социальных сетей.

Сегодня совершенно очевидно, что формирующийся у пациентов негативный образ мышления и необъективность их суждений обусловлены, прежде

всего, некорректными взаимоотношениями между специалистами. Чаще всего это связано с неправильной организацией структурных взаимоотношений в лечебных учреждениях и отсутствием четкого взаимопонимания среди специалистов, что способствует формированию негативного мнения о медицине в целом [37,50,89]. Становится совершенно понятно несовершенство организации медицинской помощи – это важный источник не только отсутствия деонтологических взаимоотношений, но и появляющихся профессиональных ошибок, так как они способствуют росту неправильных лечебных действий. Как результат — взаимные обвинения, поиск виновных, полное отсутствие взаимопонимания и нарушение взаимоотношений в коллективе. И все это происходит на фоне гипертрофированной «образованности» населения посредством полученного в интернет-ресурсах образования. В таких ситуациях пациенту невозможно объяснить практически ничего, так как, по его глубочайшему убеждению, где-то там такое заболевание, как у него, другим пациентам вылечили, а он попал не в те руки, не к тем специалистам. Особенно наглядно это можно проследить в той группе пациентов, где среди специалистов нет однозначного понимания в тактике и последовательности лечебно-диагностических, профилактических и реабилитационных мероприятий. Рассмотренная ситуация встречается повсеместно, в частности, в тех лечебных учреждениях, где ранее уже проводилось лечение и имеют место осложнения или прогрессирование патологического процесса.

Так, например, последнее десятилетие характеризуется ростом числа пациентов с явлениями остеонекроза (ОН), локализующегося в различных отделах скелета человека. Среди причин, приводящих к ОН, ряд авторов выделяет нарушения локального кровообращения [99,148,229,234,240,244,273]. Установлено, что при ОН отмечается поражение субхондральных отделов кости, которое может затрагивать различные отделы скелета. Излюбленной локализацией ОН является шейка тазобедренных суставов, участки коленных суставов, челюстей и других локализаций, которые по статистике встречаются примерно у 20 тысяч человек в год во всем мире [10,40,69,98,314,317].

Согласно данным традиционной медицины и проводимым научным исследованиям специалисты подразделяют ОН по этиологии, патогенезу и данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), но любое из этих подразделений является условным, так как этиологические и патогенетические аспекты заболевания не ясны, убедительных данных о причинно-следственных связях нет, все на уровне гипотез и констатации фактов после проведенного лечения, а не до него. И пока практики и теоретики в спорах ищут истину, а производители лекарственных препаратов вкладывают колоссальные средства на разработку новых, в общественном сознании формируется негативный образ конкретного врача, который не знает, как помочь пациенту.

Так, значительное число пациентов, прошедших курс химиотерапии, твердо убеждены в том, что основная причина бисфосфонатных остеонекрозов - ятрогения, так как они развиваются после приема химиотерапевтических препаратов. Но так ли это? С точки зрения пациентов, ответ практически всегда однозначный. В результате многочисленных опросов пациентов установлено, что в большинстве случаев данная точка зрения сформирована под влиянием некорректных выражений и высказываний врачей-консультантов в адрес коллег. При этом многие из пациентов забывают, что причиной приема препаратов является собственно их злокачественное заболевание.

Очевидно, что проблем, обусловленных приемом бисфосфонатных препаратов, много, и однозначного способа решения нет. Несмотря на объединяющий фактор этих последствий, они различны по локализации, клиническим проявлениям, социальному статусу больных, компетентности специалистов. По этой причине пациенты жалуются на результаты проведенного лечения, а клиницисты вынуждены заниматься поиском ответов на жалобы, что только усугубляет дело и укрепляет веру в истину суждения о великой силе недоступных к ответу интернет - целителей.

С учетом того, что патогенез бисфосфонатного остеонекроза изучен не полностью, а современная медицинская наука решает данную проблему с использованием традиционного лечебного комплекса, направленного на

устранение уже развившихся клинических симптомов заболевания, совершенно очевидно, что предлагаемые решения малоэффективны, прежде всего они не устраняют причин, в результате которых развились явления остеонекроза. Чем дальше идет процесс познания, тем очевиднее тот факт, что проблема профилактики и лечения остеонекроза обусловлена отсутствием четкого понимания механизма развития патологического процесса и его негативных последствий, а также отсутствием согласованных действий специалистов и пациента на всех этапах.

Существующие сегодня мнения о патогенезе остеонекроза представлены основными четырьмя гипотезами, обоснованными гипотетически критериями [208,301]:

1. Ишемический ОН (аваскулярный некроз - АН, асептический некроз), развивающийся в ответ на прекращение сосудистого питания кости при тромбозе сосуда.
2. Остеонекроз вследствие патологических изменений, связанных с отеком костного мозга или субхондральных отделов кости.
3. Остеонекроз челюсти, связанный с применением бисфосфонатов для лечения костных метастазов у онкологических больных (солидные опухоли и карцинома молочной железы).
4. Спорадический ОН (болезнь Пертеса, Хасса и т. д.) и его разновидности [187–190,222,226].

Установлено, что независимо от причин, приводящих к ОН, ряд механизмов является общим, когда, в конечном счете, наступает сбой в процессе апоптоза остеобластов и остеоцитов [91,229,244,250]. Нарушение трофики кости обусловлено дефицитом сосудистого обеспечения. Уровень сосудистого поражения зависит от локализации тромбоза основного сосуда или его ветвей, питающих кость. У пациентов с остеонекрозом второго типа отмечены явления отека с увеличением давления в микрососудистом русле, но данные отклонения носят реактивный характер, иногда завершающийся микротрещинами с нарушениями костного метаболизма [232,234].

Челюстные кости обладают специфическими свойствами и особенной архитектурой. Она развивается из склеротомной мезенхимы, состоящей из клеток и межклеточного вещества, включающих ряд минеральных макро- и микроэлементов, основными из которых являются  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{P}^{3+}$ , непосредственно формирующие кристаллическую решетку гидроксиапатита на этапе кристаллизации из фосфата кальция, в виде  $\text{PO}_4^{3-}$  в количестве 11 мг % и  $\text{Ca}^{2+}$  24–50 мг % - основного аморфного вещества костной ткани. Ее структура включает остеокласты, остеобласты, остеоциты, которые не только гистогенетически неоднородны, но и разнообразны по микро- и макроэлементному составу. Остеокласты - производные стволовых клеток системы крови - концентрируют наибольшее количество  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{P}^{3+}$  в виде фосфата кальция. Фосфаты существуют до момента физиологической резорбции или развития патологии, сопровождающейся диссоциацией и диффузией элементов в межклеточное пространство. Остеоциты и остеобласты развиваются из остеогенной мезенхимы, включают минеральные элементы -  $\text{S}^{2-}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{P}^{3+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  и другие, с преобладанием  $\text{K}^+$  в среднем около 0,2 мг %,  $\text{Cl}^-$  0,01 %,  $\text{Na}^+$  0,8 мг %, опосредованно принимающих участие в транспорте аминокислот. В процессе их трансформации из стволовой клетки в остеогенные клетки-предшественники, затем в остеобласты и остеоциты значительно изменяется количественный состав макроэлементов  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{P}^{3+}$ . Межклеточное пространство остеобластов заполнено костным матриксом, основную массу которого составляет аморфное вещество. Остеобласты имеют кубическую или столбчатую форму с отростками, связывающие их с остеогенными клетками-предшественниками и соседними клетками за счет ионов  $\text{Cl}^-$  0,01 мг %,  $\text{Na}^+$  0,8 мг %, отвечающих за пространственное взаимодействие клеток между собой. Динамика минерального обмена на этапах развития костной ткани, отмеченная в ряде исследований, зависит от интенсивности обменных процессов, качественного и количественного состава основных микро- и макроэлементов  $\text{S}^{2-}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{P}^{3+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  [5]. Объемные показатели вышеуказанных микро- и макроэлементов оказывают непосредственное влияние на процесс и окончательный результат минерализации кости.

Остеоциты - зрелые клетки костной ткани, образующиеся из некоторого числа остеобластов (от 30 до 50 %) в ходе их биотрансформации. Остеоцит лишен полярности, но имеет множественные отростки, необходимые для образования густой сети («ансамбля») в костном матриксе, внутри которой они способны обмениваться ионами, питательными веществами, а также реагировать на эндо- и экзорегуляторные механизмы. Остеоциты являются основным звеном депонирования ионов  $\text{Ca}^{2+}$  с содержанием до 24 мг % и  $\text{P}^{3+}$  с содержанием не менее 0,5 мг % в соотношении  $\text{Ca}^{2+}/\text{P}^{3+}$  1,6–1,7 мг %. Динамическое балансирование указанных микро- и макроэлементов определяет степень локальной регуляции активности остеокластов и остеобластов.

Остеокласты - многоядерные гигантские подвижные клетки, образующиеся путем слияния мононуклеарных предшественников, происходящих из моноцитов, выполняющих резорбцию костной ткани, вследствие чего костная ткань, а именно остеокласты выстраиваются по ходу вновь образованных резорбционных лакун (лакунах Хаушипа). Выстраиваясь поодиночке или группируясь, они высвобождают связанный  $\text{Ca}^{2+}$ , который играет определяющую роль в поддержании кальциевого гомеостаза [5]. Известно, что неколагеновые белки костного матрикса, являясь регуляторами короткодистантного действия, обеспечивают пространственную ориентацию гидроксиапатита при оптимальном содержании в них элемента  $\text{S}^{2-}$  0,02 мг %, участвующего в формировании дисульфидных связей и индуцировании хемокинеза.

Костный матрикс представляет собой биологический композиционный материал, на 25–30 % представленный органическими элементами, на 50–60 % минеральными элементами и водой на 10–20 %.

Структурная организация костной ткани включает в себя собственно надкостницу, компактное и губчатое вещества с особенностями архитектоники, что определяет их функциональные особенности. Надкостница подразделяется на эндоост и периост. Периост состоит из внутреннего и наружного слоев. Наружный слой представлен плотной соединительной тканью, содержит коллагеновые волокна, фибробласты и кровеносные сосуды. Внутренний слой представлен

остеогенными специфическими клетками с прободающими их концами коллагеновых волокон и сосудов, посредством чего осуществляется рост, развитие и регенерация костной ткани. Эндоост состоит из слоя неактивных специфических клеток - депо минеральных элементов кости. Компактное вещество гистологически состоит из трех слоев. Наружный - плотно прилежащий к периосту - имеет активное кровоснабжение, следовательно, с биохимических позиций более всего снабжен минеральными элементами. Средний, внутренний слой, представлен Гаверсовыми каналами, которые, наслаиваясь друг на друга и неплотно прилегая пластинами остеонов, выполняют структурообразующую функцию кости. Губчатое вещество имеет ячеистый характер, больший объем в сравнении с кортикальным веществом, выполняет амортизирующую и трофическую функции, а также является звеном формирования кортикальной костной пластинки. Верхняя челюсть бедна губчатым веществом с крупноячеистым форматом, с относительным преобладанием компактного слоя, в целом с меньшей плотностью и степенью минерализации. На нижней челюсти преобладает компактное вещество, что определяет ее мелкоячеистое строение с высокой степенью плотности и минерализации [6].

На основании современных знаний, представленных выше, а также результатов экспериментального исследования на лабораторных животных сформировано окончательное представление о роли микро- и макроэлементов в организме человека. Для исследования выбраны макроэлементы: кальций ( $\text{Ca}^{2+}$ ), калий ( $\text{K}^+$ ), хлор ( $\text{Cl}^-$ ), фосфор ( $\text{P}^{3+}$ ), соотношение  $\text{Ca}^{2+}/\text{P}^{3+}$  и микроэлемент: сера ( $\text{S}^{2-}$ ).

$\text{Ca}^{2+}$  является основным минеральным элементом костной ткани, его метаболизм подразделяется на два пути: трансклеточный и параклеточный. Параклеточный метаболизм происходит пассивным путем по направлению минерального градиента и не подвержен гормональной регуляции. Трансклеточный метаболизм заключается в регуляции высшими нейрогуморальными механизмами, затратой АТФ с вовлечением в обменный процесс других минеральных элементов. Сохранение оптимального количества

$\text{Ca}^{2+}$  необходимо для адекватного нейронного проведения импульсов, физиологического мышечного сокращения, активации ферментативных систем, функционирования клеточных мембран и цитоскелета, поддержания процессов минерализации и резорбции костной ткани. Элемент  $\text{S}^{2-}$  в самостоятельной форме присутствует в костной ткани в следовых количествах, основной пул содержится в виде сульфат-аниона за счет приема на свободную орбиталь электрона кислорода для обеспечения клеточной энергии.  $\text{K}^{+}$  - один из важнейших элементов, определяющих возникновение потенциала действия, в соотношении с  $\text{Na}^{+}$  в костной ткани 1:5. Также калий отвечает за гидратацию коллоидов, активность транспортных белков мембраны остеоидных клеток, участвует в иммуномодуляции, регуляции кислотно-щелочного равновесия. Функциональная роль элемента  $\text{Cl}^{-}$  заключается в регуляции объема межклеточной жидкости совместно с  $\text{Na}^{+}$  и  $\text{K}^{+}$ . Он стабилизирует мембранные потенциалы клеток, участвует в поддержании pH. Соотношение  $\text{Ca}^{2+}/\text{P}^{3+}$  обеспечивает архитектуру образующегося апатита и его пространственную организацию, поддерживает процессы ремоделирования и кристаллизации, тем самым отвечая за структурную ориентацию костной ткани.

В патогенезе аваскулярного некроза (АН) отмечено, что остеобласты и остециты погибают вследствие ишемии и локального инфаркта, что особенно выражено при недостатке развитой сети анастомозов [129]. В литературе встречаются описания случаев регресса аваскулярного некроза. При этом пациенты обычно не старше 45 лет [179]. Установлено, что у основной массы пациентов (90 %) причина аваскулярного остеонекроза обусловлена злоупотреблением алкоголя и использованием массивных доз глюкокортикоидов. В ряде случаев у пациентов причинно-следственных связей происхождения аваскулярного остеонекроза (идиопатический АН) не установлено, число таких пациентов не превышает 5 % от общего количества [179]. В ходе статистических исследований установлено, что аваскулярный остеонекроз встречается в три раза чаще у мужчин [189].

В некоторых научных работах патофизиология остеонекрозов рассматривается как стабильная, жесткая структура костной ткани, и любое изменение внутрикостного давления способствует ишемии, приводит к инфаркту и остеонекрозу [190,194]. При этом все причины нарушенного кровотока делятся на интра- и экстравазальные, которые до определенного момента можно достаточно четко дифференцировать. Так, к экстравазальным причинам относятся травмы и повреждения нижней челюсти, среди интравазальных выделяют эмбол, сладж-синдром, нарушение метаболизма газов в сосудистом русле, например, при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания [197,205]. J. Jones [224] предложено рассматривать аваскулярный некроз глюкокортикоидной и алкогольной этиологии как мультифакторный механизм, способствующий развитию жирового метаболизма с признаками венозного стаза и последующей гиперкоагуляцией, приводящей к эмболизации.

Многие авторы выделяют первичные и вторичные факторы, приводящие к явлениям гиперкоагуляции. Первичные факторы не установлены, вторичные укладываются в патогенез системных заболеваний. По их мнению, венозный застой способствует повышению внутрикостного давления, который, в конечном счете, завершается инфарктом кости [229,230]. Ряд авторов предполагает, что данная патология обусловлена генетически, в частности, мутацией в COL2A1, которые ассоциируются с остеонекрозом [240].

В ряде исследований высказано предположение о роли стромальных клеток костного мозга (СККМ), которые в нормальных условиях дифференцируются до различных мезодермальных линий. При нарушении баланса адипоцитов и остеобластов развиваются клинические и морфологические признаки роста внутрикостного давления, что, возможно, и является причиной остеонекроза.

Установлено, что Runt-related транскрипционный фактор Runx-2/Cbfa1 является одним из основных регуляторов в механизме остеогенеза. Целый ряд экзогенных и эндогенных источников воздействия оказывает влияние на транскрипционный фактор Runx-2, блокируя его функциональные возможности, способствуя нарушению репаративного процесса. На основании этого высказано

предположение, что остановить явления остеонекроза возможно при стимулировании и активной работе остеокластов [240].

Известно, что дифференцировка стромальных клеток костного мозга невозможна до зрелых остеобластов без факторов роста (Dickkopf-1 (DKK-1)/Wingless (Wnt)). Они принимают непосредственное участие в развитии всей костной системы в любом возрасте, и их дисфункция возможна при наличии некоторых заболеваний [244,245].

Факты остеонекрозов и специфических поражений костной системы человека впервые стали известны в 1830 г., когда у работников сельского хозяйства, занятых на сборе и переработке апельсинов, и у рабочих горнодобывающей отрасли стали проявляться первые симптомы, нехарактерные для опухолевых или воспалительных заболеваний [10]. Многим позже появились сообщения об остеомиелитах неясного происхождения, но его этиологию связали с курсом ранее полученной радиотерапии. С начала 2000-х годов отмечен рост числа пациентов с яркой клинической картиной остеонекроза, локализующегося в области нижней и верхней челюстных костей, позвоночника, бедренных костей и костей таза. Впоследствии исследователи выявили достоверную связь данных нарушений с приемом препаратов бисфосфонатной группы, назначенных по поводу онкологических заболеваний, болезни Педжета, остеопороза. Высказывалось мнение о передозировках препарата, который подавлял активность остеокластов, что, в конечном счете, приводило к нарушению процессов ремоделирования кости [147, 157]. Многочисленными и многолетними исследованиями установлено, что в развитии ОН имеет место многофакторность без четкой детализации и выделения приоритетного фактора. Несколько позднее в литературе стали появляться сообщения о патологических переломах костей с выявленными ранее признаками остеонекроза. Патологические переломы приводят к формированию объемных дефектов челюстных костей. Среди прочих причин специалисты выделяют вторично развивающиеся воспалительные процессы, тяжелые травмы и их последствия. Особое место занимают дефекты, сформировавшиеся в результате удаления объемных новообразований

краниофациальной локализации или пораженных тканей токсическими препаратами в асоциальной группе людей (Медведев, Давыдов, Дробышев) [42].

К сожалению, теоретические результаты научных исследований в различных областях медицины, направленные на изучение причин происхождения и коррекцию объемных дефектов путем создания профилактических лекарственных препаратов или разработкой способов и методов лечения с использованием различных имплантатов на практике, имеют негативные результаты.

Примерно так произошло в результате использования препаратов дезоморфиновой группы: длительное употребление данных наркотических средств стало причиной субтотальных или тотальных резекций челюстей у пациентов, на фоне чего развивалась биомеханическая дисфункция зубочелюстной системы. Повышение частоты развития подобных осложнений у пациентов с дезоморфиновым остеонекрозом позволило клиницистам сформировать четкую позицию о необходимости поиска прогнозируемых методов, способов лечения и профилактики функциональных нарушений зубочелюстной системы, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями [42,147].

Сложность заключается в том, что знания о функциональной активности биологических структур на клеточном, тканевом, органном, системном уровне в подавляющем большинстве случаев оцениваются данными, получаемыми статическими методами диагностики. Даже тогда, когда у пациентов с хроническими заболеваниями развивается новый патологический процесс, проявляющийся ярко выраженными нарушениями биомеханики, специалисты узкого профиля продолжают лечить его по общей, традиционной схеме. Как следствие, отмечен рост числа негативных результатов лечения.

## **1.2. Биомеханика опорно-двигательного аппарата челюстно-лицевой области в норме и при патологии**

Усилия, развиваемые мышцами, прикрепленными к костям, сочлененными между собой суставами, обеспечивают функциональную активность опорно-

двигательного аппарата. Создаваемая сила тяги, сокращение мышц действует как система рычагов первого или второго порядка, что и определяет биомеханику, в том числе зубочелюстной системы [67,77,144].

Среди экзо- и эндогенных факторов, оказывающих негативное влияние на биомеханические процессы опорно-двигательного аппарата, зубочелюстной системы, необходимо выделить техногенные причины, высокоскоростной травматизм, радикальную хирургию краниофациальных новообразований, в том числе удаление участков остеонекроза, которые способствуют формированию объемных дефектов челюстных костей. Во вновь сформированной «анатомической» структуре сложно прогнозировать функциональную активность биомеханики многоуровневой динамической системы, тем более, когда она развивается на фоне параллельного, малоизученного и непрогнозируемого заболевания [149,150].

В настоящее время существуют технические возможности моделирования клинических ситуаций статического характера. При этом практически отсутствуют методики, позволяющие отслеживать биомеханические процессы в динамике как у здорового человека, так и у больного. В этой связи возникла острая необходимость разработки методов моделирования патологических процессов в биологических объектах с возможностью создания динамического процесса и мониторинга его биомеханических показателей [182,186].

Согласно решению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) предусмотрено проведение комплексных исследований сопротивляемости человеческого тела к различным механическим нагрузкам, с созданием определенных моделей на трупах и экспериментальных животных (L.G. Norman, 1962).

В результате многочисленных попыток данных исследований установлено, что построение изучаемой биомеханической модели сопряжено с разного рода сложностями, такими, как моделирование морфологических, физиологических, антропометрических особенностей исследуемого объекта в статике с комплексным

изучением его механических свойств, учетом возраста, пола и наличия общих заболеваний, а также влияния окружающей среды [216,217].

Из ряда научных исследований известно, что функциональная активность биологических структур организма в норме и при патологии различна и имеет ряд особенностей. Также известно, что любое оперативное лечение сопровождается компенсаторными метаболическими и биохимическими реакциями, развивающимися в организме под воздействием медикаментозных препаратов [221]. Все известные и указанные особенности не могут существовать изолировано, так как их функциональная активность неотъемлема от конкретного органа или целой системы органов. Сформулированное представление о биомеханических механизмах должно способствовать пониманию происходящих в организме процессов. Однако достигнуть значимого прогресса при моделировании и разработке прогнозируемых методов лечения до сих пор не удалось ввиду отсутствия объективных комплексных методов исследования на микро- и макроуровнях.

История развития вопроса о биомеханических процессах в организме человека уходит своими корнями вглубь веков и направлена на изучение принципов работы органов и систем с точки зрения прикладной механики в биологических структурах на различных уровнях.

Одна из первых работ о биомеханике движений человека датирована 131–201 гг. н.э. В ней Клавдий Гален экспериментально доказал связь работы мышц и суставных движений. Леонардо да Винчи в своих трудах изучал законы механики при движении живых существ.

В XVII веке стал известен труд Джованни Альфонсо Борели, в котором он обобщил знания Архимеда, да Винчи, Пуансо, Галилея, Декарта, Ньютона о статике тела человека. Им сформированы представления о центре тяжести и равновесии многозвеньевой системы с точки зрения механики.

Несколько позднее Бернулли в своей работе «Соискательная физико-математическая диссертация о движении мускулов» использовал Лейбницево

дифференциальное исчисление, сформулировал модель мышечного волокна, принципиальная схема которого используется по настоящее время.

В XVII–XIX вв. целый ряд ученых рассматривал принципы работы биологических объектов с точки зрения физических и механических законов, пытаясь отыскать внешние аналогии [173]. Так, например, сокращение мышц моделировали обратным пьезоэлектрическим эффектом, нервный импульс - миграцией царпины по металлической проволоке, которую обрабатывали раствором кислоты (модель Лилли). Практическая эффективность и уровень познаний при данном подходе были крайне низкими, поскольку основная задача биомеханики (биофизики) - это поиск ответа на вопрос о механизмах работы биологических объектов, а не поиск внешних аналогий. Поэтому смещение научной мысли в сторону физико-химического моделирования биологических процессов оказалось наиболее плодотворным. В. Гёте, поэт и физиолог, учил своих последователей: «В любом учении о природе ровно столько истины, сколько в нем математики».

В XX столетии биомеханика (биофизика) сформировалась как самостоятельная наука. На протяжении нескольких веков в ходе развития принципов биомеханики сложились три основных ее направления: механическое, функционально-анатомическое и физиологическое, которые актуальны и сегодня. Успехи в изучении того или иного направления биомеханики зависели от уровня развития технических средств.

Последние 60-70 лет проблеме тотальных и субтотальных дефектов нижней челюсти, с точки зрения биомеханической системы, посвящено значительное количество научных разработок [34,44].

Так, Н. М. Александров предложил целый ряд реконструктивных операций по резекции верхней и нижней челюсти с одномоментной пластикой с использованием Филатовского стебля. Эффективность предложенных методик настолько очевидна, что в настоящее время они используются достаточно широко как при наличии показаний, так и при отсутствии противопоказаний. В то же время восстановление целостности нижней челюсти по предложенной схеме не

учитывает всех биомеханических особенностей и направлено на восстановление лишь эстетических параметров.

Б. Д. Кабаковым выполнено клинико-экспериментальное исследование с целью изучения особенностей морфологии тканей при замещении обширных дефектов нижней челюсти в огнестрельных гнойных ранах с использованием различных видов костных трансплантатов. В мирное время данная патология встречается нечасто, но принципы проведения восстановительных оперативных вмешательств на фоне воспалительных процессов актуальны и сегодня.

А. А. Лимбергом предложен способ «двухмоментной» остеопластики нижней челюсти, так называемая биологическая подготовка трансплантата.

В. И. Лукьяненко разработал комплекс мер, направленных на лечение осложнений воспалительного характера при ранениях челюстно-лицевой области, направленных на профилактику развития дефектов челюстных костей.

Научные разработки В. А. Малышева направлены на решение вопросов восстановления жевательной эффективности у пациентов после травматических повреждений нижней челюсти с осложненным течением.

Ученым В. М. Уваровым проведено исследование особенностей кровоснабжения челюстных костей при осложненном течении их травматического повреждения.

Исследователь В. Ф. Рудько разработал устройство, фиксирующее посредством крючков и винтов фрагменты нижней челюсти, где поперечная балка удерживает костные фрагменты в одной плоскости. В проведенных исследованиях сила тяги мышц, а также их морфологические характеристики не подвергались детальному анализу.

Более 40 лет назад Г. А. Илизаров писал: «Степень прочности фиксации при чрескостных методах остеосинтеза находится в определенной зависимости от величины фиксируемых отделов костей и тяги мышц антагонистов и других эластических тканей». Таким образом, он определил, что главными из всех перечисленных факторов являются те, которые связаны с пространственной конфигурацией внешней опоры предложенного аппарата. Однако первые аппараты

Г.А. Илизарова не позволяли решить вопрос сохранения ротационных движений в полном объеме, что позднее было решено за счет модернизации и внесения новых узлов и деталей.

А. А. Дацко и Д. В. Тетюхиным разработано внешнее фиксирующее устройство, обеспечивающее остеогенез, приближенный к условиям естественного роста нижней челюсти, обусловленный оптимальным взаимным расположением подсистем фиксирующего внешнего устройства. При этом анатомия нижней челюсти рассмотрена изолированно как геометрическая фигура, которая работает по биомеханическим принципам с четким обоснованием способа фиксации стержней, но без детальной характеристики морфологического состояния и функциональной активности мышц, вовлеченных в патологический процесс [39,40].

Очевидно, что на протяжении многих лет изучение функционально-анатомического направления биомеханики было возможно на уровне теорий и гипотез и не имело значимых результатов, что обусловлено ограниченными возможностями математического и отсутствием компьютерного моделирования.

Позднее в процессе развития медицинской науки проводились неоднократные попытки математического моделирования биологических объектов, органов и систем. Было высказано предположение, что биологические механизмы не тождественны принципам физической механики и с точки зрения математики их возможно сравнивать в рамках идеализированных процессов [173]. Но при этом всегда остается открытым вопрос, насколько законы механики адекватны биологическим. Экспериментальное моделирование и воспроизведение физических законов в биологических субстратах со всем их функциональным многообразием, возможно уложить в математическое, аналитическое описание процесса в целом, без деталей, нюансов, без учета влияния медикаментозных препаратов, возраста, общего, эмоционального состояния и т. д.

В своих работах А. Бернштейн охарактеризовал свойства математических моделей следующим образом: «...в мышлении человека всегда существует известный не осознаваемый произвол, при наличии которого горячая внутренняя

убежденность автора способна побудить его принять желаемое за действительное. Но уж модель, оформленная как программа для вычислительной машины или как электронный аналог, не поддается никаким попыткам уговорить, или переубедить ее в чем-либо таком, что несогласно с ее структурой. Модель неукоснительно работает по объективным законам природы или столь же прочно установленным законам математических отношений и поэтому служит требовательным и непреодолимым критерием того, может ли данная предлагаемая концепция правильно отобразить прототип или нет» [13,14].

Понимание закономерностей и принципов функционального взаимодействия стало возможно благодаря использованию компьютерных технологий с программным обеспечением в области биоинженерной биомеханики.

Так, по мнению ряда исследователей и согласно теории подобия, физико-математическое моделирование возможно посредством использования критериев подобия, в результате чего механические параметры физико-математической модели возможно экстраполировать к соответствующим параметрам и механизмам биологической модели или ее конструкциям в целом.

С. А. Ригерер так определил место биомеханики в современной биологии и медицине: «Открытий, значимость которых можно было бы сравнить с открытиями в физике, в биомеханике нет. Нет и революционно новых практических результатов, которые бы поражали воображение. Есть, однако, нечто другое - внешне менее эффективное, но исключительно важное: огромный прогресс процессов жизнедеятельности».

Несмотря на то, что биомеханическое моделирование привлекает значительное внимание многих специалистов, его результаты скромны, и это связано с большим количеством проблем [176–177,180]. Среди них необходимо выделить проблемы общей и биоинженерной биомеханики, биомеханики заменителей биологических тканей, биомеханики трудовых и спортивных движений, биомеханики экстремальных состояний. Также необходимо отдельно выделить раздел медицинской биомеханики, основным направлением которой является изучение аспектов медицинской диагностики, биомеханики травм и

оперативных вмешательств, биомеханики позы и движения человека в норме и при патологии, биомеханики микродвижений, реабилитационной биомеханика, проблем протезирования, ортезирования и эндоскопии.

В настоящее время в разделе биомедицинской биомеханики постоянно продолжаются исследования, направленные на моделирование функциональных нарушений и медикаментозную оптимизацию биосистем. Основным направлением при изучении биологических систем является изучение принципиальной функциональной схемы биологического объекта в норме и при патологии с изучением их функциональных особенностей при внешнем воздействии, а также разработка и совершенствование диагностических и лечебных пособий [181,186]. При этом исследователи постоянно меняют характеристики моделей, пытаясь выявить закономерности и зависимости функционирования биологических систем. Ряд последовательных исследований показал, что варьирование значений позволяет не только определить поведение каждого из вводимых параметров в синдром модели, но и выявить роль каждого симптома [186]. Очевидно, что механическая модель с современными статическими средствами измерений с программой динамического мониторинга позволит получить и проанализировать гораздо больше информации о биомеханике как здорового, так и пораженного биологического объекта.

Применительно к конкретной клинической ситуации известно, что объемные поражения костных тканей, так или иначе, вовлекают в патологический процесс окружающие ткани, которые требуют радикального решения. Известные радикальные методы хирургического лечения в объеме резекции пораженных участков позволяют лишь частично решить проблемы пациента. Так, развивающийся дефицит тканей с точки зрения биомеханики и математического моделирования на фоне проведенного хирургического лечения является новой вводной величиной и без того сложного уравнения, что значительно затрудняет прогноз результатов лечения [9,17].

Большинство исследователей считает, что попытки построения биомедицинской модели со всеми функциональными особенностями изучаемого

органа значительно усложнят доказательную часть исследования. В связи с этим высказано мнение о необходимости упрощения математического уравнения путем сокращения числа переменных.

С точки зрения физико-математического моделирования все биологические объекты можно охарактеризовать как напряженно-деформированную структуру, состоящую из объектов, имеющих мягкую (мышечную) и твердую (костную) структуру. При этом исследователи описывают принципы их биомеханического взаимодействия серией уравнений, что затрудняет понимание и интерпретацию полученных результатов. Выражаясь математическим языком, любой орган представляет собой множество подмножеств разнородных по своей структуре единиц [19,20,30].

В ходе исследований установлено, что костная ткань при нагрузке проявляет физическую нелинейность, анизотропию упругих и прочностных свойств. Установлено, что в проекции прикрепления жевательной мышцы компактная пластинка выдерживает нагрузку на сжатие более 5 кг/мм<sup>2</sup>, нагрузка на компактную пластинку в проекции крепления височной мышцы увеличивается до 10 кг/мм<sup>2</sup>, а в местах, лишенных прикрепления мышц, составляет свыше 16 кг/мм<sup>2</sup>. При этом на механические свойства костной ткани оказывают влияние продолжительность и интенсивность многовекторных нагрузок, испытывающих наивысшее напряжение в наиболее изогнутых или истонченных участках [21,142].

Ученый П. И. Бегун в своей монографии описывает артикуляционные и вращательные движения, а также характер движения нижней челюсти в горизонтальной плоскости по одномассовым расчетным схемам (поступательные и вращательные) с использованием дифференциального уравнения второго порядка:

$$I\alpha'' + h\alpha' + c\alpha = M(t);$$

$$m\ddot{u}_x + h\dot{u} + cu_x = P(t).$$

Рассмотрение движений нижней челюсти в горизонтальной плоскости с математической точки зрения возможно при  $p(t) = q\sin pt$ , тогда уравнение имеет следующий вид:

$$\ddot{u}_x + 2n\dot{u}_x + \omega^2 u_x = q \sin pt, \quad n = \frac{h_{np}}{2mt_{np}}.$$

Общее уравнение, описывающее движение нижней челюсти во всех плоскостях имеет решение в случае добавления частного решения:

$$u_x = M \sin pt = N \cos pt.$$

И решение уравнения возможно с использованием выражения для вынужденных колебаний, которое возможно использовать в упрощенном виде:

$$C (\cos \alpha \sin pt - \sin \alpha \cos pt) = C \sin (pt - \alpha).$$

А угол  $\alpha$  отражает разницу фаз вынужденных колебаний и динамических сил:

$$\operatorname{tg} \alpha = 2pn / (\omega^2 - p^2).$$

Из вышеизложенного очевидно, что вынужденные колебания можно рассматривать как псевдогармонические и вычислить по формуле:

$$C = \frac{\delta_{ст}}{\sqrt{\left(1 - \frac{p^2}{\omega^2}\right)^2 + \frac{4p^2 n^2}{\omega^4}}} = \frac{\delta_{ст}}{\sqrt{\left(1 - \frac{T^2}{T_1^2}\right)^2 + \frac{T^2 \gamma^2}{T_2^2}}}.$$

Так как колебательные движения костной ткани зависят от времени и являются квазигармоническими, для их вычисления используют приближенные численные методы.

При этом мягкие ткани, окружающие нижнюю челюсть, также испытывают напряжение, что сопровождается перестройкой и изменениями на клеточном уровне их функциональных возможностей, упругопластических свойств, следовательно, и напряженно-деформированного состояния всей системы [146,151].

В ходе многочисленных исследований установлено, что мышечная ткань анизотропная с выраженными свойствами вязкости и упругости. В мышечных комплексах упругость обусловлена соединительно-тканым компонентом, а уровень вязкости зависит от функциональной активности миофибрилл. При этом сократительная активность мышцы характеризуется тем, что при ее фиксированной длине в ней развивается усилие, а при фиксированной нагрузке

происходит ее укорочение. Из чего следует, что, пока целостность нижней челюсти не нарушена, все мышцы работают синхронно, движения нижней челюсти можно описать с использованием вышеописанных уравнений [225,289].

На основании вышеизложенного А. К. Иорданишвили в ходе объемного исследования определил характер морфофункционального состояния жевательного аппарата среди различных категорий воинского состава в зависимости от различных функциональных перегрузок.

В тех случаях, когда развивается хроническая инфильтрация мышц на фоне прогрессирующего бисфосфонатного остеонекроза, онкологических процессов или вследствие формирующихся рубцовых изменений в проекции объемного дефекта костной ткани после ее резекции, описать механизм сократительной активности мышц и характер движения сохранных фрагментов челюсти с использованием предложенных уравнений не представляется возможным. Так как при патологическом переломе или дефиците тканей нижней челюсти синхронность в ее работе исчезает, мышцы, не испытывая противодействия антагонистов, не могут сокращаться по генетически детерминированным векторам [161,173].

В дальнейших исследованиях установлено, что продолжительное воздействие (более 10 часов) патогенных факторов на биологические структуры, даже незначительных по силе, могут спровоцировать необратимые изменения таких параметров, как размер, форма и взаимное расположение изучаемых структур, имеющих принципиальное значение в биомеханических процессах.

Отдаленные результаты хирургического лечения с использованием традиционных методик характеризуются нарушениями целостности мышечных тканей и их функциональных возможностей, как в раннем послеоперационном периоде, так и в отдаленные сроки. Негативные следствия используемых методик обусловлены выраженной травмой анатомических образований, которые усугубляют биомеханические процессы и затрудняют реабилитацию пациентов. Контрактуры жевательной мускулатуры обусловлены конвергенцией дистальных фрагментов челюстей, развивающейся вследствие сформированных дефектов костной ткани, способствуют развитию выраженных нарушений биомеханики

жевательной мускулатуры [211]. Кроме того, развиваются различные по выраженности морфологические и структурные отклонения в анатомии ВНЧС, что также находит отражение в биомеханических нарушениях. В литературе о посттравматических дефектах нижней челюсти описание данной патологии встречается без четкого рассмотрения вопросов биомеханики. Однако альтернативы вышеизложенным методикам нет, что способствует их широкому и повсеместному использованию для устранения объемных дефектов.

Работы Ю. А. Медведева и В. М. Басина посвящены изучению вопросов этиологии, патогенеза и способов хирургического лечения пациентов с тотальными некрозами челюстей. Ими получены убедительные данные о негативной морфологической картине в очаге бисфосфонатных некрозов, на основании чего предложены способы щадящей резекции нижней челюсти и высказано предположение о необходимости максимально ранней реабилитации пациентов. Кроме того, ими дана характеристика особенностей клинического течения бисфосфонатных остеонекрозов средней зоны лица с поражением верхнечелюстного синуса.

Известным челюстно-лицевым хирургом А. Ю. Дробышевым предложено комплексное лечение с использованием физических методов и щадящего хирургического подхода к пораженным тканям слизистой полости рта, возникшим на фоне приема бисфосфонатных препаратов. Полученные результаты позволяют использовать данный метод в случаях неосложненного течения бисфосфонатного остеонекроза в амбулаторных условиях.

В работе С. В. Сирак предложен оперативный способ лечения и фиксации фрагментов патологического бисфосфонатного перелома с использованием стандартных дистракционных устройств, а также показаны положительные результаты в раннем послеоперационном периоде. В ходе дальнейшего исследования и длительного наблюдения в послеоперационном периоде автором выявлены погрешности предложенного метода лечения, что отражено в практических рекомендациях. Сирак установлено, что использование стандартных методов диагностики не всегда позволяет объективно прогнозировать результаты

планируемого лечения. В настоящее время автором хирургического метода лечения ведется поиск информативных методов диагностики и лечения с учетом биодинамических показателей поврежденных анатомических образований челюстно-лицевой области.

В ходе немногочисленных научных исследований установлено, что патологические переломы на фоне бисфосфонатных остеонекрозов развиваются после курса химиотерапии, прием которой часто провоцирует обострение хронических заболеваний, о чем также имеются указания в аннотациях фирм производителей [35,165].

Отечественными авторами установлено, что хронические диффузные воспалительные, посттравматические, опухолевые процессы и остеонекроз нижней челюсти - это чаще всего вялотекущий процесс, ухудшающий функциональную активность всей зубочелюстной системы. Резекция пораженного участка нижней челюсти сопровождается нарушением целостности мышц, сосудов, периферической иннервации и, как следствие, снижает уровень качества жизни и приводит к инвалидизации [64,69].

Осложнения, развивающиеся при смещении костных фрагментов, обусловлены неравномерным сокращением прикрепленных к поверхности нижней челюсти поднимающих и опускающих ее мышц. Смещение костных фрагментов тем больше, чем больше площадь прикрепленных к их поверхности мышц. Однако в тяжелых случаях при диффузном поражении отмечено нехарактерное смещение фрагментов. В своих исследованиях Сирак характеризует данный факт наличием выраженных длительных пролиферативных процессов в мышечных структурах на фоне медленно прогрессирующего остеонекротического процесса. Отмеченные факты в авторских работах не укладываются в стандартную биомеханическую модель функциональной активности зубочелюстной системы, о чем неоднократно указывает автор.

Знания общебиологического характера о вероятном строении органов и их взаимном влиянии друг на друга не позволяют выявить индивидуальные особенности каждого из них только данными физико-математического

моделирования, без точных знаний и учета внутренних взаимодействий всей системы в норме и при патологии.

Очевидно, что медицинская биофизика и ее раздел биомеханика - многогранная область знаний, которая взаимосвязана с целым рядом биологических наук, так как в ходе исследовательской работы определяется тесная взаимосвязь с физико-химическими процессами в биологических объектах. Очевидно, что биохимики подобно биомеханикам (биофизикам) стремятся изучить механизмы физиологических явлений с точки зрения их химической природы. Академик Г. М. Франк (1974) утверждал: «Не подлежит сомнению, что любые проявления жизни и живые организмы в целом в конечном итоге - „химические машины”». Из выше сказанного, очевидно, что процесс познания сущности биологических объектов - удел многих областей науки. Однако без активного участия врача и его интенсивного поиска, направленного на апробацию теоретических знаний физиологических принципов биомеханики, они останутся лишь теориями и гипотезами. Только эксперимент дает истинные сведения о сущности явлений («Истина лишь в опыте», - заявлял И. Кант).

Ф. Бэкон провозгласил: «Эксперимент первым атрибутом научного метода изучения природы. Вторым методом было названо измерение, а третьим - математический анализ связи между количественными параметрами стимула и реакции изучаемой системы».

Ученик А. Л. Лавуазье А. Ф. Фуркруа в своих трудах писал: «Нельзя быть медиком, не будучи физиком», имея в виду, что врач обязан владеть научными методами познания всего живого и применять эти знания для адекватной диагностики болезни и с лечебными целями.

Математическое моделирование биофизических и биохимических процессов должно совмещать трудно сочетаемые свойства: высокую чувствительность и большую точность. Без достижений в области электроники совместить несовместимое практически невозможно. Данным требованиям соответствуют современные методы оптической диагностики, так как они обладают высокой регистрационной точностью с возможностью четкой визуализации [4,132].

Биомеханические принципы работы органов зубочелюстной системы в настоящее время, возможно, моделировать посредством использования мультиспиральной компьютерной томографии и стереолитографических моделей. Данная методика позволяет получить точные данные конкретной клинической ситуации, помогает спроектировать и воссоздать точную копию органа или системы органов, в реальном времени смоделировать биомеханические процессы с точки зрения их функциональной активности, моделировать методы их устранения, прогнозировать и отслеживать результаты экспериментальной работы на всех последующих этапах лечения без вреда для здоровья. Кроме того, индивидуальный подход способствует сокращению затрат, не требует объемных клинических наблюдений, значительного числа пациентов в группах сравнения [40,150].

### **1.3. Биофизическое исследование мышечных единиц посредством нейрофизиологического мониторинга**

К наиболее современным биофизическим методам исследования относится нейрофизиологический мониторинг. Для его проведения выполняют установку и фиксацию датчиков согласно методике «10–20», рекомендованной к применению Международной Федерацией клинических нейрофизиологов, предложенной Джаспером в 1957 г.

Нейрофизиологический мониторинг выполнялся при участии врача-нейрофизиолога Толстиковой Е.М.

Нейрофизиологический мониторинг - это метод, позволяющий регистрировать соматосенсорные вызванные потенциалы со стандартным количеством электродов. Устанавливаемое в ходе исследования, их число может достигать 16-ти, что считается минимальным количеством для охвата области, генерирующей большинство нормальных или патологических паттернов. Электродами выбора могут быть игольчатые, чашечкообразные, корпусированные, крепящиеся между собой с использованием шлема.

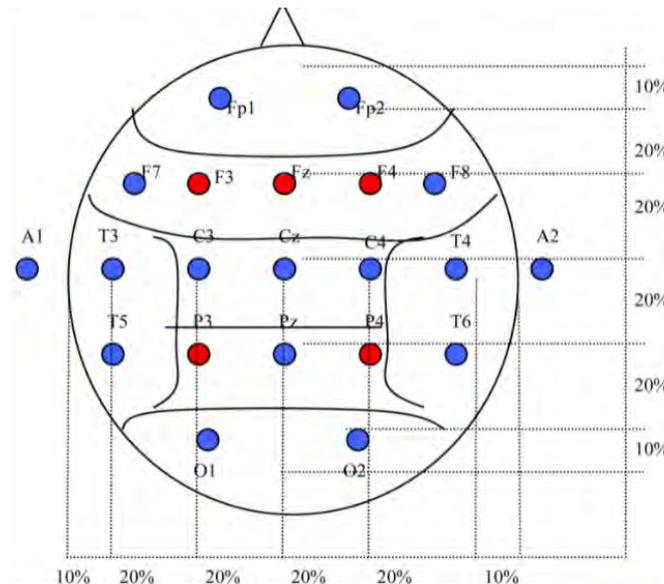


Рисунок 1- Схема расположения электродов согласно методике «10–20» (Kropotov JD. Quantitative EEG, event-related potentials and neurotherapy. London: Academic Press; 2009)

Расположение электродов согласно анатомо-топографической ориентации в международной номенклатуре системы представлено в Таблице 2.

Таблица 2 - Международное обозначение позиций электродов согласно методике «10–20»

Номера и названия позиции электродов		Международные символы	
Слева	Справа	Слева	Справа
1-фронтальное (переднее)	2-фронтальное (переднее)	Fp1	Fp2
3-фронтальное (лобное)	4-фронтальное (лобное)	Fp3	Fp4
5-центральное	6-центральное	C3	C4
7-париетальное (теменное)	8-париетальное (теменное)	P3	P4

## Продолжение Таблицы 2

9-окципитальное (затылочное)	10-окципитальное (затылочное)	O1	O2
11-ушной электрод	12-ушной электрод	A1	A2
13-передневисочное	14-передневисочное	F7	F8
15-средневисочное	16-средневисочное	T3	T4
17-задневисочное	18-задневисочное	T5	T6
19-срединно-фронтальное		Fz	
20-срединно-париетальное		Cz	
24-срединно-центральное		Pz	

Запись (отведение) биоэлектрических потенциалов осуществляется обязательно с двух электродов с целью формирования замкнутой электрической цепи. В исследовании биомеханических нарушений в зубочелюстной системе в качестве оптимального варианта отведения принята биполярная — триангуляция. При этом способе электроды располагаются по углам условно-проецируемого треугольника или по прямой линии в изучаемой области. Электрическая импульсация характеризуется как стабилизированная по току, с длительностью стимула 0,3 мс и интенсивностью от 1,5 до 5 мА в зависимости от возникновения потенциала действия в исследуемой зоне и в соответствии с анатомо-топографическими особенностями, площадью сечения и объему, регистрируемых по данным МСКТ и (или) МРТ мышечных единиц [28,32,130]. За основные элементы, подлежащие нейрофизиологическому мониторинг так же, как в запланированном исследовании, могут быть приняты следующие жевательные мышцы: *m. masseter*, *m. temporalis*, *m. pterygoideus lateralis et medialis*. В нейрофизиологическом исследовании: *m. pterygoideus lateralis et medialis*, их показатели изучались только интраоперационно, с использованием игольчатых электродов (Толстикова Е.М). Чашеобразные электроды накожные на всех этапах диагностики для остальных жевательных мышц.

Все показатели для регистрации соответствовали анатомо-морфологическим особенностям мышечной единицы: площади ее сечения, объему, которые определялись по результатам МСКТ или МРТ.

Протокол фиксации считывающих электродов, с проекции исследуемых мышц, следующий:

- первый датчик устанавливают у медиального края жевательной мышцы по краю нижней челюсти с учетом расположения сосудисто-нервного пучка, второй - в проекции нижнего края скуловой дуги, согласно данным МРТ, третий располагают латерально, приближенно к углу нижней челюсти, в точке наибольшего напряжения.

Регистрацию данных проводят справа и слева;

- геометрическое позиционирование датчиков для получения показателей с височной мышцы соответствует ее архитектонике: первый датчик устанавливают у вершины «треугольника», расположенного на 1–1,5 см ниже волосистого края височно-лобной области, второй и третий - у основания абстрактного «треугольника» в проекции верхнего края скуловой кости на расстоянии не менее 2 см между собой. Регистрацию данных проводят справа и слева;

- регистрация биоэлектрических потенциалов с медиальных и латеральных крыловидных мышц выполняют только интраоперационно ввиду инвазивности способа получения данных, которая требуется согласно морфометрическим параметрам указанных мышц (минимальная площадь сечения, глубина расположения). Особенности интраоперационного мониторинга заключаются в отсроченном введении препаратом миорелаксирующего действия для получения достоверного результата с исследуемых мышечных единиц. Мониторинг осуществлялся посредством «трейн» - стимуляции с проведением от 1 до 6 импульсов, что необходимо ввиду блокирования однократного импульса препаратами наркозного действия.

Таблица 3 - Референсные показатели биоэлектрического ответа, амплитуды движения мышечных элементов

Группа мышц / Показатель	m.masseter	m.temporalis	m.pterygoideus lateralis	m.pterygoideus medialis
Биоэлектрическая активность при сжатии	500–580 мкВ	450–540 мкВ	250–300 мкВ	200–240 мкВ
Биоэлектрическая активность в покое	47,6 мкВ	42,5 мкВ	23,4 мкВ	20,1 мкВ
Амплитуда движения	40 мм	25–30 мм	11–14 мм	5–6 мм
Активность моторных зон	550–620 вокселов	520–580 вокселов	350–400 вокселов	300–350 вокселов

#### **1.4. Восстановление субтотальных дефектов челюстей васкуляризированным слизисто-надкостичным лоскутом с последующей дентальной имплантацией**

Согласно данным литературы, впервые свободная пересадка сложного комплекса тканей с микроанастомозом выполнена в 1972г., McLean D.H., Buncke H.I. Годом позже микрохирургические реконструктивные вмешательства начали выполнять профессора Крылов В.С., Степанов Г.А., Миланов Н.О. и Неробеев А.И. В частности была выполнена аутотрансплантация кожно-фасциального лоскута с одномоментным удалением опухоли височной области на базе РНЦХ им. академика Б.В. Петровского. В настоящее время принято считать «золотым стандартом» одноэтапные хирургические вмешательства с применением свободных васкуляризированных лоскутов. Данная техника позволяет в меньшей степени травмировать донорскую зону, одномоментно осуществить радикальную хирургическую обработку, улучшить питание реципиентного ложе, сокращать

сроки послеоперационного пребывания пациента на стационарном лечении (Canale S.T., Beaty G.H., 2007). Данный стандарт неоднократно использован у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозами. Сложность прогнозирования рисков возникновения новых очагов патологического процесса, возможность рецидива, даже при радикальном иссечении патологических тканей, всегда сопровождался негативным результатом в проекции пересаженного лоскута. В связи с чем, автором настоящего исследования предлагается двухэтапное оперативное вмешательство с интервалом от 3-х до 6-и месяцев. Для оптимизации биомеханического функционирования зубочелюстной системы и профилактики осложнений, развивающихся вследствие конвергенции свободно располагающихся костных фрагментов предложено использование устройства для их стабильной фиксации в положении максимально приближенном к анатомическому, с сохранением функциональной активности при наличии дефекта.

Для восстановления протяженных дефектов челюстных костей по данным ряда авторов лучшим васкуляризированным лоскутом является – малоберцовый, который был впервые предложен Taylor, 1975. Преимуществами выбора данного лоскута является относительная простота его забора, сравнительно низкий риск интра- и послеоперационных осложнений, возможность забора лоскута длиной до 25 см, что позволяет восстанавливать как субтотальные, так и тотальные дефекты нижней челюсти (Hidalgo D.A., 1989). Кроме того, в хирургии с использованием малоберцового лоскута используется не только костный фрагмент, но и кожная подушка, которая по своим свойствам (кожа тонкая и эластичная, с широкой межмышечной перегородкой) позволяет восстанавливать дефекты челюстных костей без особого натяжения мягких тканей, что играет определяющую роль в отсутствии выраженных рубцовых контрактур. Конкретным лоскутом выступает подвздошный, обладающий высоким гистологическим и анатомо-морфологическим сходством с альвеолярным гребнем, при этом его применение ограничено в виду недостаточного объема забора тканей и страхами перед оперативным вмешательством у преобладающего большинства пациентов.

Реконструктивная хирургия с использованием малоберцового лоскута требует объемного предоперационного исследования, включая субтракционную рентгеноангиографию нижних конечностей, на предмет состоятельности сосудистого звена. Так, по данным Schusterman от 7 до 9% оперативных вмешательств отменяются по причине атеросклеротических изменений или венозной недостаточности.

При положительном исходе оперативного вмешательства в отдаленном послеоперационном периоде, не ранее чем через 3 месяца приступают к следующему реконструктивно-восстановительному этапу – дентальной имплантации. Данный метод широко внедрен в практику амбулаторной хирургии, так как позволяет максимально эстетично и функционально восстановить непрерывность зубного ряда. Классический протокол дентальной имплантации включает в себя отслойку слизисто-надкостничного лоскута, подготовку реципиентного ложе с использованием пилотного бора и последующих фрез, соответствующих метрическим и техническим параметрам дентального имплантата, собственно внедрение внутрикостного элемента по одной из существующих методик имплантации, установки заглушки, формирователя десны и (или) собственно абатмента для немедленной нагрузки ортопедической конструкции, фиксации лоскута в прежнее положение. При субтотальных и тотальных дефектах челюстных костей прогностически более благоприятным является разделение этапов собственно имплантации и ортопедического протезирования, в виду формирования избыточной нагрузки на аутоотрансплантат и высокий риск отсутствия остеоинтеграции.

## Резюме

Представленный обзор литературы свидетельствует о недостаточной изученности биомеханики нижней челюсти, у пациентов с бисфосфонатобусловленными, объемными дефектами нижней челюсти. Очевиден факт многогранности происхождения дефектов челюстей, приводящих к негативным следствиям в

работе зубочелюстной системы. Бисфосфонатные препараты, провоцирующие развитие остеонекрозов, также относятся к их числу и способствуют развитию функциональных нарушений биомеханики. Факт отсутствия единого мнения об эффективных способах реабилитации данного контингента пациентов обосновывает актуальность настоящего исследования

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Экспериментальное исследование**

Для достижения цели и решения поставленных задач проведено проспективное контролируемое обсервационное исследование. Оно включало в себя моделирование субтотального дефекта нижней челюсти с апробацией устройства для устранения биомеханических нарушений у животных, участвующих в эксперименте - баранов (порода Советский меринос) с 6-месячным периодом наблюдения. Параллельно проводилось моделирование бисфосфонатного остеонекроза на животных (карликовых свиньях породы Минисибс) с изучением нарушений минерального микро- и макроэлементного аминокислотного состава в крови в течение 6 месяцев.

#### **2.1.1. Дизайн исследования. Создание модели бисфосфонатного остеонекроза и биомеханических нарушений зубочелюстной системы, методы лечения**

В соответствии с поставленной целью и выделенными задачами был составлен дизайн исследования (Таблица 4).



консилиумом в 2002 г, а также положительного решения локального этического комитета ФГАОУ ВО «СтГАУ» протокол № 7 от 10.04.2014 г.

Выраженная седация, снижение мышечного тонуса и высокая степень анальгезии достигались путем внутримышечного введения препарата Ксилавет (ксилазина гидрохлорид - 20 мг/мл) в дозе 0,15-0,25 мл на 10 кг массы животного. После фиксации экспериментальных животных в положении лежа на спине, в нахождении головы в вертикальном положении выполнялось введение золедроновой кислоты. Каждому из животных, участвующих в эксперименте, согласно дизайну исследования, соответствовал определенный путь введения препарата. Подробный протокол формирования бисфосфонатного остеонекроза у животных, участвующих в эксперименте, изложен в соответствующей экспериментальной главе настоящего исследования. Результаты оценивались клинически и лабораторно с проведением мониторинга аминокислотного, микро- и макроэлементного составов крови до 112-х суток, которые соответствовали времени выведения животных из первой части эксперимента. За основные критерии принимали: степень открывания рта, наличие воспалительных явлений в проекции оказываемой агрессии, морфометрические параметры оголенной костной ткани, подвижность зубов, находящихся в зоне патологического моделируемого процесса, нарушения общего состояния, включая время сна и бодрствования, степень физической активности (привычная жизнедеятельность), наличие или отсутствие аппетита, поведенческие реакции.

К 112-м суткам - периоду получения полноценной модели бисфосфонатного остеонекроза челюстных костей у животного, участвующего в эксперименте - осуществляли второй этап экспериментального исследования, включающий определение минеральных микро- и макроэлементных, аминокислотных показателей в крови и резецированных фрагментах челюстных костей. Референсные значения представлены в таблицах 5-7.

На этапе забора материала в условиях выраженной седации фрагменты пораженной кости изымались для морфологического исследования, протокол забора описан в экспериментальной главе.

Апробация устройства для устранения биофункциональных нарушений зубочелюстной системы в эксперименте. Экспериментальное апробирование устройства для устранения биомеханических нарушений при субтотальных дефектах челюстных костей проводилось на базе СтГАУ на двух овцах породы Советский меринос весом до 55 кг, 2-х и 3-х летнего возраста. Выбор животных, участвующих в эксперименте, основывался на сродстве биомеханических функциональных особенностей с человеческим индивидуумом и возможности наглядной демонстрации возможностей заявляемого устройства. Формирование субтотального дефекта и позиционирование фрагментов челюстных костей выполняли в условиях общего обезболивания. С учетом правил о гуманном обращении с животными, участвующими в эксперименте, оперативное вмешательство выполнялось под тиопентал-натриевым наркозом из расчета 15 мг на 1кг массы животного, дополнительно с целью достижения локального обезболивания введено около 60 мл 0,2 % раствора лидокаина гидрохлорида в проекциях проводимого вмешательства. Предварительная подготовка включала коррекцию общего состояния и обривание животных. Подробный протокол оперативного вмешательства, наблюдения за экспериментальными животными и полученные результаты представлены в соответствующей главе.

### **2.1.3. Методы исследования в эксперименте**

#### **2.1.3.1. Лабораторное обследование животных (содержание микро- и макроэлементов в тканях)**

Забор крови (венепункцию из поверхностной яремной вены) у животных, участвующих в эксперименте, (карликовых свиней) осуществляли в утреннее время в промежуток с 7:00 до 8:30 натошак в 6 пробирок по 6 мл с регентом натрий-гепарин с использованием трехкомпонентной системы PUTH Vacumine. Проба-подготовка крови и кости проводилась по тому же принципу, что и у пациентов в

ходе клинического исследования, что подробно представлено в соответствующих главах.

Таблица 5 - Референсные значения уровня микро- и макроэлементов в крови животных, участвующих в эксперименте, в мг % (карликовые свиньи, свиноматки 2-х летнего возраста) (Войтенко Н.Г., Макарова М.Н. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референсных интервалов в доклинических исследованиях.)

Элемент ммоль/л	Ca <sup>2+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	P <sup>3+</sup>	S <sup>2-</sup>
Кровь (жидкая среда)	2,5–3,5	4,84–6,88	98–104	1,29–1,94	0,015

Таблица 6 - Референсные значения уровня микро- и макроэлементов в кости у животных, участвующих в эксперименте, в мг % (карликовые свиньи, свиноматки 2-х летнего возраста) (Войтенко Н.Г., Макарова М.Н. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референсных интервалов в доклинических исследованиях.)

Элемент	Ca <sup>2+</sup>	Cl <sup>-</sup>	P <sup>3+</sup>	K <sup>+</sup>	S <sup>2-</sup>	Ca <sup>2+</sup> /P <sup>3+</sup>
Референсные значения	24	0,01	0,5	0,2	0,15	1,6–1,7

Для определения места венепункции отмечалась самая глубокая точка яремного желобка, после чего посредством введения иглы на глубину 25-40 мм в каудально-дорсальном направлении перпендикулярно коже осуществлялся забор материала. После манипуляции накладывалась асептическая повязка.

Таблица 7 - Референсные значения аминокислотного баланса (Войтенко Н.Г., Макарова М.Н. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референсных интервалов в доклинических исследованиях.)

Аминокислота	Кол-во (мкмоль/л)
Таурин (TAU)	26.30-84.80
Мочевина (UREA)	2.5-7.3
Аспарагиновая кислота (ASP)	0.00-14.70
Треонин (THR)	60.50-237.50
Тирозин (TYR)	26.30-84.80
Фенилаланин (PHE)	29.50-92.00
Аминокислота	Кол-во (мкмоль/л)
Аммиак (NH <sub>3</sub> )	11.00-32.00
Орнитин (ORN)	30.40-184.30
Аргинин (ARG)	7.00-111.00
Серин (SER)	69.00-170.50
Аспарагин (ASN)	27.90-67.60
Глутаминовая кислота (GLU)	40.00-159.70
Пролин (PRO)	90.00-226.70
Глицин (GLY)	99.70-383.90
Аланин (ALA)	188.30-624.20
Лейцин (LEU)	75.70-157.00
Изолейцин (ILE)	36.70-94.70

Шести экспериментальным животным в условиях вивария под седативной нагрузкой (протокол описан в главе «Материалы и методы») выполняли инъекцию золедроновой кислоты в дозировке 0,06 мг/кг массы тела животного троекратно с интервалом в 28 дней. В проекции бокового сегмента (тела) нижней челюсти выкраивали трапециевидный слизисто-надкостничный лоскут, мобилизовав его, скелетировали наружную кортикальную пластинку, в ней с помощью бора цилиндрической формы накладывали перфорационное отверстие.

Затем шприцем с иглой 27 G в перфорационное отверстие вводили золедроновую кислоту в дозировке, соответствующей массе животного. Перфорационное отверстие после окончания введения препарата закрывали медицинским воском, лоскут возвращали в прежнее анатомическое положение и фиксировали узловыми швами по периметру. Манипуляция завершалась антисептической обработкой и выведением животного из состояния седации. По окончании действия седативных препаратов животные, участвующие в эксперименте, возвращались в привычные условия пребывания.

Объем крови в организме животного, участвующего в эксперименте, достигает 5-6 % от общей массы тела. У свиноматок данный объем в среднем составлял 1,5-2 литра от массы тела. Элементный состав идентичен крови человека по ряду показателей, плазма крови содержит 90-92 % воды и 8-10 % сухого вещества. Форменные элементы в норме имеют следующие показатели: эритроциты  $8-12 \cdot 10^9$  г/л, лейкоциты  $6-14 \cdot 10^9$  г/л, тромбоциты  $180-300 \cdot 10^9$  г/л, гемоглобин 87-117 г/л, СОЭ 2-8 мм/ч, профиль крови смешанный, удельный вес крови 1,031, при температуре тела в  $37^\circ\text{C}$ ; рН 7,97; вязкость цельной крови 5,9, что имеет незначительную вариацию в сравнении с референсными показателями человеческой особи.

Таблица 8 - Общий анализ крови у экспериментальных животных

Показатель	Эритроциты	Лейкоциты	Тромбоциты	Гемоглобин	СОЭ
Кол-во	80-12 $10^9$ г/л	6-14 $10^9$ г/л	180-300 $10^9$ г/л	87-117 г/л	2-8 мм/ч

По данным отечественных и зарубежных авторов, нормальный рост, развитие и плодовитость животных зависят от количества поступающих аминокислот с продуктами питания, а также их синтеза и усвояемости. Исходя из этих данных, установлена корреляционная зависимость нейрогуморальных и нейроэндокринных нарушений на фоне аномальных значений аминокислот и минеральных элементов в организме животного с его активностью и жизнедеятельностью, ростом и возрастным развитием. Зная, что каждая из

анализируемых аминокислот отвечает за определенные звенья нейро-регуляторного процесса, отобранны для изучения те, которые регулируют процессы тканевой регенерации, дыхания, ангиопротекции, эпителизации, пролиферации, деструкции. За основные аминокислоты к изучению в настоящем исследовании приняты следующие: таурин, аспарагиновая кислота, треонин, серин, аспарагин, глутаминовая кислота, пролин, глицин, аланин, лейцин, изолейцин, тирозин, фенилаланин, орнитин и аргинин, а также биохимический показатель аммиак как критерий азотистого баланса.

Известно, что аланин является заменимой аминокислотой, синтезируемой из усвояемого азота и безазотистых соединений, и отвечает за утилизацию аммиака в организме посредством его переноса из периферических тканей в печень с последующим его выведением. В свободном состоянии аланин локализуется в мышцах, обеспечивая энергетические обменные процессы и влияя на их тонус.

Глутаминовая кислота - заменимая аминокислота, отвечает за дезинтоксикацию аммиака в организме, а также за переаминирование, дезаминирование, декарбоксилирование ряда других аминокислот и ферментов посредством обеспечения азотом метаболических превращений. Входя в состав глутатион-кофермента, обеспечивает защиту SH-групп белков от окислительного стресса.

Аспарагиновая кислота - условно заменимая аминокислота, - выступающая гепатопротектором, определяет ее детоксикационные свойства. Кроме того, одним из важнейших ее механизмов действия является перенос минеральных элементов, в частности хлора, натрия, калия, магния и других, что определяет роль аминокислоты как регулятора кислотно-щелочного равновесия.

Серин как кодируемая заменимая аминокислота участвует в биосинтезе триптофана и других серосодержащих аминокислот. В ходе дезаминирования превращается в пировиноградную кислоту. Определяя структуру ферментов, в частности трипсина, химотрипсина и холинэстеразы, выполняет следующие функции: гидролиз белков и пептонов с образованием низкомолекулярных пептидов, отвечает за нейрогуморальную и синоптическую передачу.

Глицин - аминокислота, определяющая биомодификацию креатинкиназы, являющегося основным источником энергообеспечения и функциональной сократимости мышечных элементов, кроме того, выступает в роли антиоксиданта и обезвреживает токсические вещества посредством образования гиппуровых кислот. Также усиливает нейротрансмиттерные и метаболические процессы, выступая в роли рецептора для других активных серосодержащих аминокислот.

Лейцин - одна из трех главных аминокислот - является активатором белка как мишени рапамицина в клетках, повышает мышечную координацию и энергозапас для ее обеспечения. Оказывает гипогликемическое действие путем активации инсулин-индуцированной протеинкиназы, способствуя процессам эпителизации и образованию костной мозоли.

Оптически активная аминокислота аргинин содержит амино- и амидиновые группы, которые под воздействием фермента аргиназы образуют мочевины и орнитин с последующим преобразованием в ходе ферментативных реакций в цетруллин. Последний является донатором многофункциональной сигнальной молекулы оксида азота, которая в свою очередь обладает антирезорбтивной активностью и способствует повышению плотности кости. Также обладает непрямым вазодилатирующим эффектом.

Незаменимая аминокислота лизин катализирует множество ферментативных реакций. Способствует абсорбции кальция и поддерживает положительный азотистый баланс. Участвуя в формировании коллагена, отвечает за рост и формирование соединительных тканей. Сохраняя резервы пиридоксальфосфата, обеспечивает энергетический потенциал клеточной мембраны, оказывая дезинтоксикационное действие.

Фенилаланин и тирозин - взаимообусловленные аминокислоты, последняя из которых является заменимой и превращаемой из первой под воздействием фенилаланин-гидроксилазы. Они обеспечивают множество ферментативных реакций, входя в состав нейромедиаторов, гормонов и пигментов. Регулируют нейроэндокринное звено, в частности гликемический профиль и энергообмен.

Также отвечают за адекватную реакцию возбуждения и торможения центральной нервной системы.

Очевидная и важная роль аминокислот в нейрогуморальных и нейроэндокринных реакциях в ответ на токсическое воздействие проявляется развитием патологического процесса в организме. Мониторинг аминокислотных показателей у экспериментальных животных необходим для детализации патофизиологических особенностей механизма возникновения бисфосфонатного остеонекроза челюстных костей.

#### **2.1.4 Экспериментальная модель биомеханических нарушений**

Следуя дизайну запланированного исследования, экспериментальное моделирование дефекта необходимо для понимания механизма развития функциональных нарушений биомеханики зубочелюстной системы. Оно также необходимо для изучения характера смещения костных фрагментов после резекции пораженных тканей, локализовавшихся за границами дефекта. Для наглядного понимания всей цепи развития многозвеньевое патологическое процесса целесообразна необходимость экспериментальной разработки, апробации и внедрения способов устранения и устройств для профилактики биомеханических нарушений, развивающихся вследствие прогнозируемого смещения сохраненных фрагментов челюстей. Разработка способов профилактики и методов устранения биомеханических нарушений, обусловленных смещением костных фрагментов, развивающихся вследствие разновекторной несбалансированной мышечной тяги, является не только частной проблемой реконструктивно-восстановительной хирургии, но и актуальной междисциплинарной проблемой. Реконструктивно-восстановительная хирургия дефектов челюстных костей в настоящее время активно развивается. Широким и повсеместным внедрением чаще становятся микрохирургические лоскуты с отсроченным или одномоментным зубочелюстным протезированием, при этом, важным остается факт невозможности интеграции лоскутов в не надлежащих условиях.

Теоретические предположения и наблюдаемая в раннем послеоперационном периоде дестабилизация фрагментов нижней челюсти с развивающимися позднее осложнениями определили необходимость их удержания в едином блоке. Данная задача определена в качестве основного, необходимого фактора для успешного проведения последующих реконструктивных этапов. Сохранение динамической активности фрагментов способствует профилактике формирования рубцовой контрактуры, что особенно важно на первом этапе регенерации. Многовекторные перемещения нижней челюсти в норме не менее чем в шести плоскостях определяют многообразие механических возможностей жевательного аппарата и способствуют максимальной степени сжатия мышц, достигая суммарной силы в  $400 \text{ кг/см}^2$ . Учитывая силу жевательных мышц, смещение костных фрагментов без надежной фиксации возможно в любую плоскость с последующим искажением траектории не только мышечных векторов, но и их ротационной активности в целом.

Необходимость разработки и апробации устройства, фиксирующего фрагменты челюстных костей на экспериментальном животном, обосновало создание модели костного дефекта. Данная модель позволила детализировать функциональные нарушения, визуализировать клинические проявления и эффективность работы устройства, оптимизирующего соотношение фрагментов кости в проекции сформированного дефекта.

Исследование на экспериментальных животных регламентировано Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000), которая продекларирована правилами гуманного обращения, основанными на морально-этических принципах проведения биомедицинских исследований, сформулированных Международным советом медицинских научных обществ (CIOMS); Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных; Этического кодекса (1985); Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных, используемых в эксперименте для других научных целей, включающей основные положения Этического кодекса СММНО; Директивой совета ЕС «О сближении законов,

постановлений и административных положений государств ЕС по вопросам защиты животных, используемых для экспериментов и других научных целей».

Основной задачей настоящей части исследования являлась коррекция биомеханических нарушений зубочелюстной системы, развивающихся вследствие формирования объемных дефектов нижней челюсти, посредством фиксации устройства, обеспечивающего профилактику прогнозируемых осложнений.

Анатомо-топографическое сходство биомеханического функционирования зубочелюстного аппарата человека и животных, участвующих в эксперименте, является определяющим критерием выбора последнего. Кроме того, условия содержания и возможность ухода за бараном более благоприятны, нежели за свиньей. При этом существует ряд особенностей костно-мышечного аппарата животного, который представлен на рисунке 2. У овцематок и других травоядных животных височные мышцы не относятся к жевательной группе мускулатуры, ввиду чего их площадь поперечного сечения в разы меньше, чем у жевательных мышц. Височные мышцы служат овцематкам элементами, отвечающими за срезание травы, что не требует развития затратных мышечных усилий. Жевательные мышцы в свою очередь обеспечивают тщательное двухэтапное перетирание пищи, что называется процессом «жевания жвачки», которое требуется в виду анатомических особенностей ЖКТ у животного.

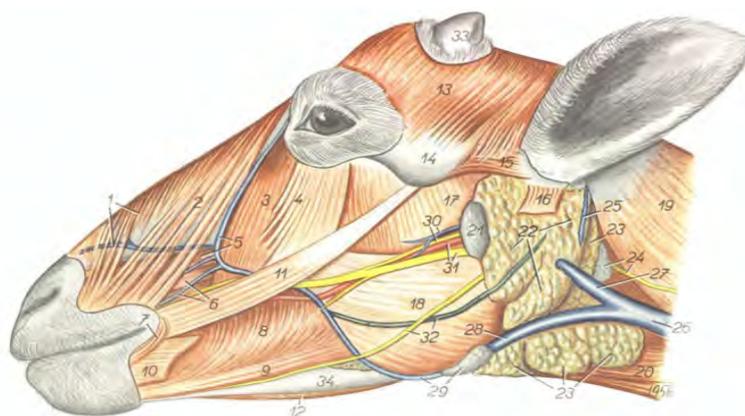


Рисунок 2 - Анатомо-топографические ориентиры мускулатуры животного, участвующего в эксперименте (Атлас топографической анатомии сельскохозяйственных животных, Петр Попеско, 1961)

Непосредственно перед фиксацией устройства в проекции дефекта нижней челюсти, как и у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом, животному моделировали аналогичное патологическое состояние по следующей методике: (патент № 268213 С1 «Способ моделирования дефекта нижней челюсти у экспериментального животного», Слетов А. А., Сирак С. В., Щетинин Е. В. и др.). Порядок оказания анестезиологического пособия описан в главе «Материалы и методы». Локальная анестезия проводилась с целью гидропрепаровки планируемых к рассечению тканей раствором лидокаина гидрохлорида 0,25 % - 20мл, с содержанием 0,1 мл адреналина для снижения интенсивности кровотечения в отсутствие работы с использованием электрокоагулятора. Далее производили рассечение слизисто-надкостничного слоя ниже маргинального края десны на 2 мм у резцовой группы зубов. Также произведено рассечение слизисто-надкостничного слоя с язычной стороны. Оба разреза окаймляли резцовые зубы животного, соединяясь между собой и продлеваясь строго по вершине альвеолярного гребня нижней челюсти кнаружи на 2-3 см влево и вправо. Затем с использованием распатора производилась отслойка и мобилизация слизисто-надкостничных лоскутов до нижнего края нижней челюсти до полной визуализации подбородочного отверстия и периферических ветвей подбородочного нерва справа и слева. После визуализации подбородочного отверстия и нерва выполнялась диссекция периферических ветвей с их фиксацией на мягкие держалки. Далее в преддверии ротовой полости выполняли два вертикальных разреза слизисто-надкостничного лоскута в вестибулярную и язычную стороны. После отслойки слизисто-надкостничных лоскутов, отступив кпереди на 0,5 см от подбородочного отверстия, осциллирующей пилой производили вертикальные пропилы кости всю толщину с отсечением резцовой группы зубов, сохраняя целостность дистального отдела подбородочного симфиза (Рисунок 3).

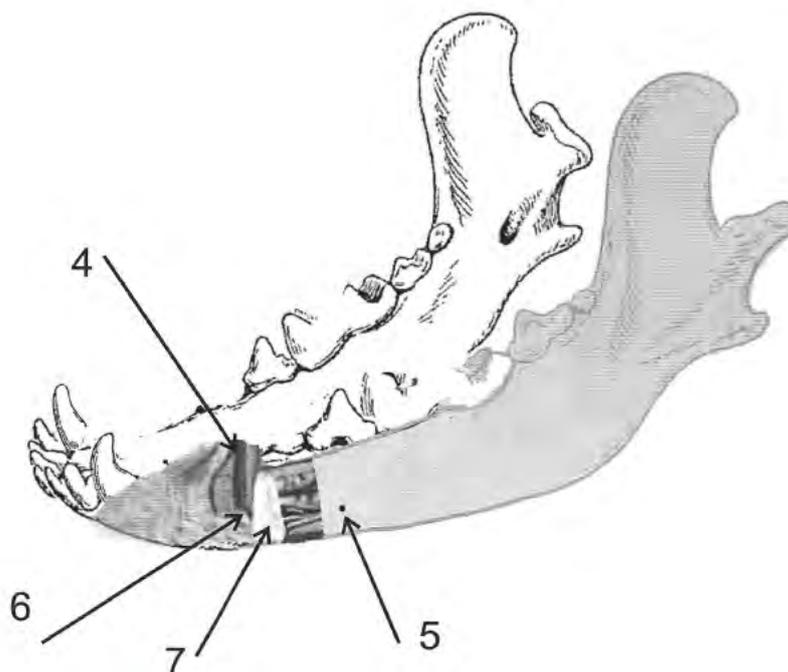


Рисунок 3 - Вид нижней челюсти животного, участвующего в эксперименте, с визуализацией границ моделированных линий остеотомии и подбородочного отверстия (Локтионова М.В.)

После рассечения кости в вышеуказанных границах свободно лежащий фрагмент извлекался из операционной раны, в формируемую полость через прокол мягких тканей вводился активный дренаж с укладкой на дно раны. Промежуточную его часть фиксировали узловыми швами к коже нижней трети морды животного, активную часть непосредственно фиксировали к шее. Сшивание тканей в преддверии полости рта выполняли в три этажа погружными швами, что позволило разобщить полость рта и операционную рану (Рисунок 4).



Рисунок 4 - Трехмерная реконструкция (КЛ КТ): вид животного, участвующего в эксперименте, после формирования субтотального дефекта нижней челюсти

Модель субтотального дефекта нижней челюсти у животных, участвующих в эксперименте, с биомеханическими нарушениями обосновала необходимость разработки, апробации и внедрения позиционирующего устройства для их устранения. Клиническое наблюдение в экспериментальной группе позволило скорректировать его конструкционные особенности и возможности на этапе доклинического исследования у лиц с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей.

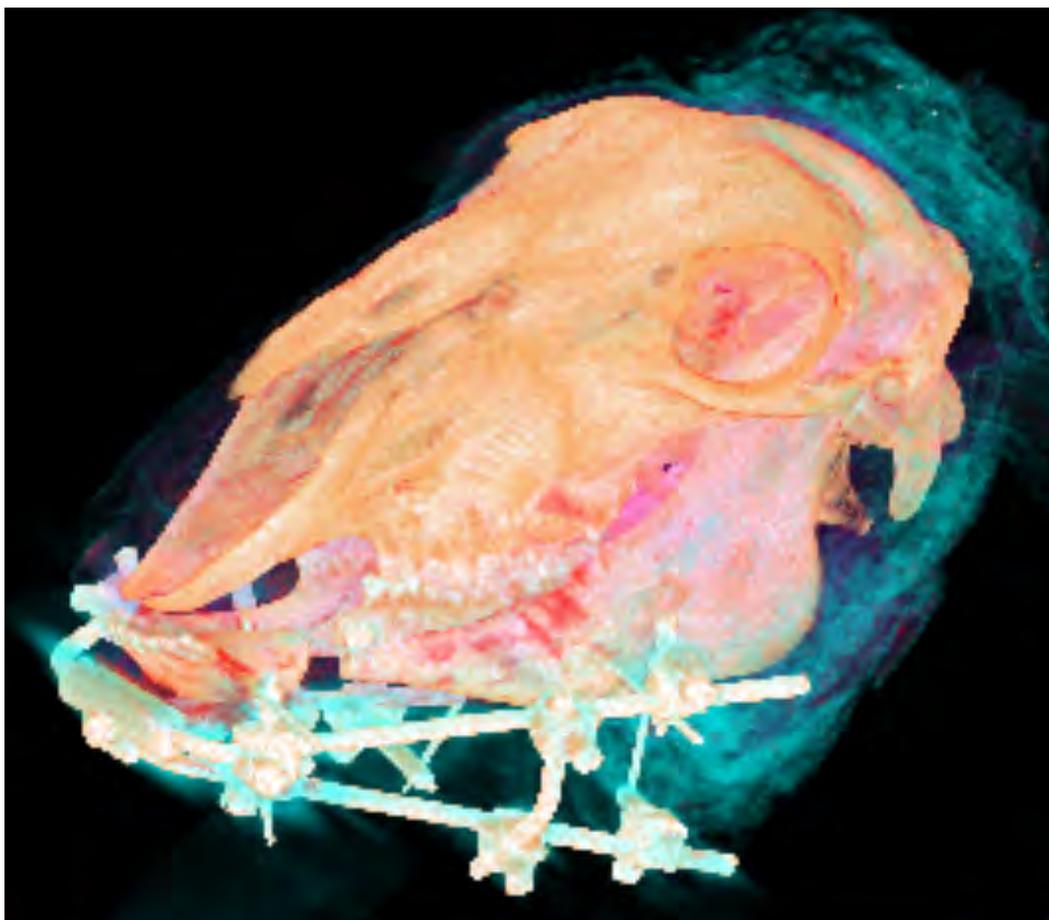


Рисунок 5 - Трехмерная реконструкция (МСКТ): животного, участвующего в эксперименте, визуализация состоятельности устройства, позиционирующего фрагменты нижней челюсти

## 2.2. Клиническое исследование

После завершения экспериментального этапа проведено клиническое проспективное когортное исследование, включавшее заполнение первичной анкеты (выполнялось самостоятельно каждым пациентом), уточнение анамнестических данных жизни и развившегося заболевания; регистрацию показателей качества жизни в момент обращения, в ходе проводимого лечения и по мере его развития; анализ количественных показателей микро- и макроэлементного и аминокислотного состава в пораженных фрагментах костной ткани, фракциях центрифугированной крови; также проводили анализ показателей стандартного набора лабораторных методов обследования.

С момента включения пациента в исследование осуществляли мониторинг нейрофизиологических показателей жевательной мускулатуры. Сравнительный анализ на здоровой и пораженной сторонах проводили в течение года каждые три месяца. Особое внимание уделялось нейрофизиологическим показателям после проведения оперативного лечения в объеме резекции фрагмента нижней челюсти и установки позиционирующего устройства в проекцию сохраненных костных структур нижней челюсти. Все полученные результаты анализировали с использованием статистических методов исследования и логических заключений, основанных на мониторинге клинико-лабораторных показателей в сравнении с референсными значениями.

Дизайн исследования включал несколько направлений (Таблица 9).

Таблица 9 - Дизайн клинического исследования

Задача исследования	Материалы исследования	Сроки наблюдения (этап исследования)
Провести ретроспективный анализ медицинской документации пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами челюстей за период 10 лет.	<p>Минеральный баланс.</p> <p>Аминокислотный баланс.</p> <p>Визуальные методы диагностики.</p> <p>Метод нейрофизиологического мониторинга.</p> <p>Позиционирующие аппараты для внеочагового остеосинтеза.</p>	Декабрь 2011 г.- декабрь 2021г.

Продолжение Таблицы 9

<p>Расширенная клиническая диагностика, лечение, апробация устройства для коррекции биомеханических нарушений у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстных костей.</p> <p>Провести сравнительный анализ лабораторных показателей минерального состава в крови и костях зубочелюстной системы у здорового человека и пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом.</p>	<p>Кровь: - лейкоцитарная фракция; - эритроцитарная фракция; -PRP-плазма.</p> <p>Костная ткань: - фрагменты верхней челюсти; - фрагменты нижней челюсти.</p>	<p>- в предоперационном периоде; - через 1, 3 и 6 месяцев после оперативного вмешательства и (или) от начала этиопатогенетической комплексной терапии;</p> <p>- после интраоперационного забора материала.</p>
<p>Провести количественный анализ уровня содержания аминокислот в крови у здорового человека и пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом.</p>	<p>Кровь: Костная ткань: - фрагменты верхней челюсти; - фрагменты нижней челюсти.</p>	<p>- в предоперационном периоде; - через 1, 3 и 6 месяцев от начала этиопатогенетической терапии;</p> <p>- после интраоперационного забора материала.</p>
<p>Провести нейрофизиологический мониторинг и сравнительный анализ функциональной активности мышц челюстно-лицевой области на здоровой и пораженной сторонах.</p>	<p>- оценка биоэлектрической активности жевательных групп мышц; - оценка критериев качества жизни.</p>	<p>- предоперационный период; - через 1, 3 и 6 месяцев после оперативного вмешательства и (или) от начала этиопатогенетической терапии.</p>

## Продолжение Таблицы 9

<p>Разработать этиопатогенетическую терапию для коррекции качественных и количественных нарушений аминокислот и минеральных элементов в крови, костях у пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами.</p>	<p>Пациенты, участвующие в исследовании</p>	<p>Декабрь 2011 г.- декабрь 2021г.</p>
<p>Разработать способ коррекции биомеханических нарушений зубочелюстной системы у пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами.</p>	<p>Пациенты, участвующие в исследовании</p>	<p>Декабрь 2011 г.- декабрь 2021г.</p>
<p>Разработать рекомендации для пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами челюстных костей и врачей-онкологов, стоматологов, челюстно-лицевых хирургов, офтальмологов, нейрохирургов, ЛОР-специалистов и внедрить полученные данные в практику отмеченных специалистов.</p>	<p>Результаты исследования</p>	<p>январь-сентябрь 2021 года</p>

### 2.2.1. Характеристика пациентов

На базе ГБУЗ СК «СККБ» и и ФГБУ «ГВКГ» имени академика Н.Н.Бурденко с 2011 по 2022 гг. наблюдались 285 пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей возрастом от 34 до 78 лет, из которых 166 мужчин и 119 женщин возрастом от 32 до 74 лет (средний возраст -  $53 \pm 16,6$ ). Из 166 мужчин у 110 процесс локализовался на нижней челюсти, у 46 - на верхней челюсти (Рисунок 6 б). Из 119 женщин у 74 патологическому процессу подвержена верхняя челюсть (рисунок 6 б), у 45 - нижняя челюсть (Таблица 10).

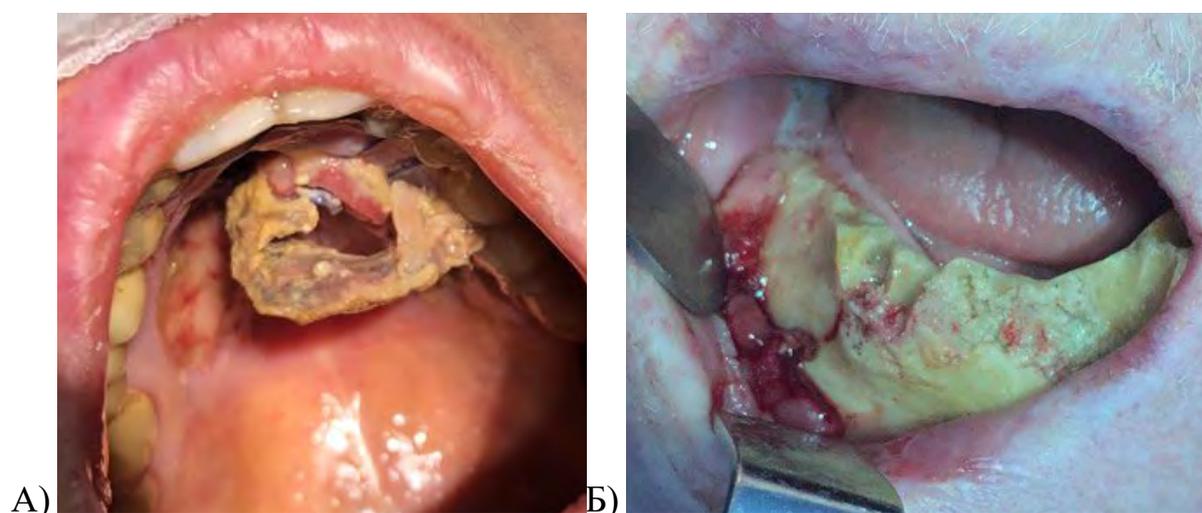


Рисунок 6 - А) Бисфосфонатный остеонекроз верхней челюсти с поражением передней трети твердого неба, Б) бисфосфонатный остеонекроз, диффузное поражение тел нижней челюсти и подбородочного симфиза

Таблица 10 - Распределение пациентов по локализации очага поражения

Локализация дефекта	Общее количество пациентов	Верхняя челюсть, Абс., %	Нижняя челюсть, Абс., %
Половая принадлежность			
Мужчины	166	56 (33,7 %)	110 (66,3 %)
Женщины	119	74 (62,2 %)	45 (37,8 %)

У всех пациентов прием бисфосфонатов выполнялся по назначению врача-онколога и связан с наличием метастатического очага поражения в костях. Способы введения препаратов и продолжительность их применения регламентированы стандартом. Химиотерапевтическая нагрузка и способы введения препаратов бисфосфонатного ряда не влияли на данные лабораторных и клинических исследований ввиду особенностей фармакокинетики и фармакодинамики препаратов. Согласно выписному эпикризу, пациенты имели следующие основные диагнозы:

- рак молочной железы (РМЖ) у 72 женщин;
- рак предстательной железы (РПЖ) у 103 мужчин;
- рак органов репродуктивной системы (РОРС) у 15 женщин;
- рак мочевого пузыря (РМП) у 14 женщин и 60 мужчин;
- первично-множественный рак (ПМР) у 11 женщин и 3 мужчин (Таблица 11).

Таблица 11 - Распределение пациентов в соответствии с основным диагнозом

Основная патология / Пол	Общее количество пациентов	РМЖ Абс., %	РПЖ Абс., %	РОРС Абс., %	РМП Абс., %	ПМР Абс., %
Мужчины	186	0	103 (62 %)	0	60 (36 %)	3 (2 %)
Женщины	119	72 (64,3 %)	0	15 (13,4 %)	14 (12,5 %)	11 (9,8 %)

Минимум за 14 дней до предстоящего оперативного вмешательства по заключению лечащего врача-онколога терапия препаратами бисфосфонатного ряда отменялась и заменялась по необходимости продолжения терапии осложнений основного заболевания

***Критерии включения пациентов в исследование:***

- возраст не моложе 18 лет;
- прием в анамнезе и на момент обращения бисфосфонатных препаратов по назначению врача-онколога;
- клинические признаки бисфосфонатного остеонекроза челюстей;
- фаза стойкой ремиссии по основному заболеванию с письменным подтверждением лечащего врача;
- отсутствие других сопутствующих заболеваний в стадии субкомпенсации или декомпенсации;
- устное и письменное согласие на участие в исследовании.

***Критерии невключения пациентов в исследование:***

- возраст моложе 18 лет;
- другие причины развития остеонекроза челюстей;
- отсутствие стойкой ремиссии или рецидив основного заболевания;
- суб- или декомпенсация других сопутствующих заболеваний;
- отказ от участия в исследовании.

***Критериями исключения пациентов из исследования являлись:***

- активный метастатический процесс;
- прохождение лучевой терапии;
- сахарный диабет первого типа, медикаментозно не купированный;
- невыполнение врачебных рекомендаций;
- смена места жительства;
- отказ от дальнейшего участия в исследовании.

Клиническое исследование регламентировалось локальным актом ПМГМУ имени И.М.Сеченова протокол № 25-22, согласно положительному решению этического комитета о предстоящем исследовании от 08.12.2022 г.

Согласно дизайну исследования, пациенты были разделены на две группы по локализации очага поражения: 130 пациентов (45,6 %) с поражением верхней челюсти и 155 пациентов (54,4 %) с поражением нижней челюсти (Рисунок 7).

Согласно морфометрическим данным, поражение в области 2–3 зубов или 1 сегмента зарегистрировано у 205 пациентов (71,9 %), диффузное поражение с вовлечением 4–8 зубов или 2-х и более сегментов — у 76 пациентов (26,7 %), у 4 пациентов (1,4 %) наблюдалось тотальное поражение с вовлечением в процесс как верхней, так и нижней челюстей (Рисунок 8). Патологический процесс в области одного сегмента на верхней челюсти отмечен у 103 пациентов (79,2 %), диффузное поражение — у 27 пациентов (20,8 %). На нижней челюсти сегментарное поражение у 101 пациента (65,2 %), диффузное — у 54 пациентов (34,8 %).



Рисунок 7 - Диаграмма распределения пациентов согласно локализации дефекта



Рисунок 8 - Диффузное поражение бисфосфонатным остеонекрозом верхней челюсти справа

### **2.2.2. Методы исследования пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей**

Диагностика на предварительном этапе включала анализ клинических, лабораторных (общепринятых) и дополнительных (визуальных) методов обследования.

#### **2.2.2.1. Клинический осмотр**

Клиническое обследование состояло из стандартного протокола осмотра челюстно-лицевой области:

- состояние околочелюстных тканей (отечность, гиперемия, наличие или отсутствие патологических элементов);
- регистрация морфометрических параметров оголенной кости;
- визуализация свищевых ходов, как сообщающихся с внешней средой, так и открывающихся в полость рта (их функциональная активность, наличие или отсутствие грануляций);
- состояние зубной формулы (прикус, наличие или отсутствие ортопедических конструкций, состояние собственно зубов, их положение);
- определение лабильности височно-нижнечелюстного сустава, мышечного тонуса.

Морфометрические параметры костной ткани определяли с использованием пародонтального градуированного зонда и линейки.

Оценку клинической картины заболевания проводили с учетом специфики, определяемой в зависимости от локализации патологического процесса и наличия вторичной инфекции. В 20 % случаев пациенты отмечали оголение участка костной ткани на протяжении до 1 см в диаметре, не причинявшего болевых ощущений. В 50 % случаев основной жалобой являлось наличие свищевого хода с периодическим возникновением отделяемого, из которых в 70 % случаев ход открывался в полости рта (Рисунок 9), в 30 % сообщался с внешней средой (Рисунок 10).



Рисунок 9 - Диффузный бисфосфонатный остеонекроз тела нижней челюсти с признаками нагноения



Рисунок 10 - Сформированный свищевой ход в подподбородочной области с визуализируемыми грануляциями

В 30 % случаев, кроме вышеуказанных жалоб, присоединялся болевой синдром, что свидетельствовало о вовлечении в патологический процесс анатомической зоны выхода сосудисто-нервных пучков.

Выбор тактики лечения пациентов основывался на вышеуказанных данных по итогам проведенных клинических и лабораторных методов исследования.

#### **2.2.2.2. Лабораторное обследование пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей (забор крови, проба-подготовка и анализ ее аминокислотного состава)**

Лабораторная диагностика включала общий и биохимический анализ крови, коагулограмму, липидограмму, специфические анализы на наличии гепатитов В и С, обнаружение ВИЧ1 и ВИЧ2, бледной трепонемы, определение группы крови и резус-фактора, антиэритроцитарных антител, выполнения ЭКГ, рентгенографии грудной полости, по необходимости консультации врача-кардиолога и других смежных специалистов.

В предоперационном, раннем и позднем послеоперационных периодах, согласно дизайну исследования, венепункция осуществлялась в утреннее время в промежуток с 7:00 до 8:30, натошак. В 2 пробирки по 6 мл с регентом натрий-гепарин с использованием трехкомпонентной системы PUTHVacumine (PUTH®, China) для забора венозной крови из медиальной подкожной локтевой вены. Последующее центрифугирование для разделения крови на 3 фракции проводили на лабораторном аппарате СМ-12 центрифуга лабораторная (TAGLER, Россия) при 29 000 оборотах в течение 10 минут.

Проба-подготовка образцов крови, согласно разделению на фракции, выполнялась следующим образом:

- для подготовки эритроцитарной фракции требуется ее высушивание в сушильном шкафу ШС 80-01 (ЕВРОМАШ, Россия) при атмосферном давлении, температуре 180° в течение 1 часа;

- для подготовки лейкоцитарной фракции требуется ее высушивание в вакуумном сушильном шкафу с распределением жидкой фракции на алюминиевой подложке при 130° в течение 120 мин;

- PRP-плазма не нуждается в предварительной проба-подготовке.

Собственно анализ минерального состава определялся на рентгенофлуоресцентном спектрометре BrukerM4 Tornado (Bruker Optik GmbH, Germany), снабженном рентгеновской пушкой с W-катодом. Програмное считывание обеспечивалось встроенной системой HyperMap, позволяющей сохранять спектр измерения из нескольких точек для последующих расчетов. Собственноколичественный анализ выполнялся по стандартной модели расчета с фиксацией данных в интегральных диаграммах, представленных в соответствующих главах исследования. Единичная исследуемая площадь во взятом образце той или иной фракции составляла 1,5x1 мм<sup>2</sup>. Для наибольшей лабораторной точности исследование проводили по трем спектральным точкам в каждом образце с дальнейшим усреднением показателей до сотых единиц.

В настоящем исследовании микро- и макроэлементы, содержащиеся в крови и костной ткани пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами, измеряли в мг %. Уровень их содержания определялся в спектрометре BrukerM4 после проведения пробоподготовки и их перерасчета уже в сухом веществе.

Следовые количества некоторых элементов, в частности, S<sup>2-</sup>, Cl<sup>-</sup>, K<sup>+</sup> в крови и тканях не превышают 10<sup>-3</sup>–10<sup>-12</sup> % от массы тела. Целью настоящего исследования не являлось уточнение их нормальных показателей у здорового человека, так как это дорогостоящее обследование на высокоточном оборудовании. В качестве референсных значений для уточнения уровня отклонения полученных результатов от нормальных показателей за норму были приняты данные, предложенные Н. Ю. Коневаловой. Установлена прямая корреляционная зависимость клинических проявлений, выявленных функциональных нарушений биомеханики зубочелюстной системы с уровнем отклонения микро- и макроэлементных показателей от нормы (Биохимия, пособие для высших учебных заведений, Коневаловой Н.Ю., 2017) (Таблица 12).

Таблица 12 - Референсные значения минерального баланса согласно разделению жидкой среды на фракции (Е.С. Северин /Биохимия /ГЭОТАР-МЕД/2004)

Элемент мг%	Ca <sup>2+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	P <sup>3+</sup>	S <sup>2-</sup>
Фракция крови					
Эритроцитарная фракция	0,12–0,28	450–480	180–200	2,41	0,015
Лейкоцитарная фракция	8,5–10,2	117,4	295	3,3	3,9
PRP-плазма	8,5–10,2	117,4	295	3,3	3,9

В качестве исследуемых минеральных элементов выбраны следующие: кальций (Ca<sup>2+</sup>), калий (K<sup>+</sup>), хлор (Cl<sup>-</sup>), фосфор (P<sup>3+</sup>) и сера (S<sup>2-</sup>). Выбор основан на физиологическом приоритете свойств исследуемых макро- и микроэлементов, в первую очередь, отвечающих за равновесие градиента концентрации и стабильность мембранного потенциала клеток.

Дифференциация показателей в зависимости от исследуемой фракции обоснована спецификой ее клеточного состава и рядом выполняемых функций. Решение одной из основных задач настоящего исследования заключалось в поиске патофизиологических основ формирования бисфосфонатного остеонекроза, что и определило необходимость изучения отклонений от нормы минеральных элементов во фракциях крови с последующим динамическим наблюдением в ответ на проводимую этиопатогенетическую терапию.

#### ***Забор крови, проба-подготовка и анализ ее аминокислотного состава***

Забор крови и разделение ее на фракции выполнялись в соответствии с изложенной в подразделе 2.3 методикой. Проба-подготовка исследуемых сред выполнялась не позднее чем через 30 минут после сепарации крови на фракции

ввиду предотвращения потери клинически доказательных показателей мониторинга аминокислот.

Проба-подготовка исследуемой крови включала следующие этапы:

- добавление к заранее сепарированной фракции в объеме 1 мл небольшого количества внутреннего стандарта (согласно дизайну исследования Норлейцин);
- смешивание полученного объема с 20 % раствором 5-сульфосалициловой кислоты (депротеинизатора) в соотношении 1:10;
- охлаждение на хладоэлементе в течение 30 минут;
- центрифугирование образца в течение 7 минут при 10 000 оборотах;
- полученный супернатант разводился загрузочным буфером в соотношении 1:1 (литиевый буфер);
- фильтрация шприц-фильтром 0,2 мкм.

Мы исследовали следующие аминокислоты: таурин, аспарагиновую кислоту, треонин, серин, аспарагин, глутаминовую кислоту, пролин, глицин, аланин, лейцин, изолейцин, тирозин, фенилаланин, орнитин и аргинин, а также аммиак. Референсные значения аминокислотного баланса представлены в таблице 13. Собственно исследование - высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) - выполнялось на анализаторе аминокислот AAA 500 (INGOS, Czech), снабженным программным обеспечением ClarityCx5-Full (Россия).

Анализатор AAA 500 оборудован термостатируемой аналитической колонкой, предколонкой, нингидриновым реактором, спектрофотометрическим двухканальным датчиком, перистальтическими насосами для нингидрида и буфера, электромагнитными клапанами, управляющими потоками элюента и реагента. Благодаря программному обеспечению ClarityCx5-Full автоматизация анализов полная.

Таблица 13 - Референсные значения аминокислотного баланса в организме человека (Е.С. Северин /Биохимия /ГЭОТАР-МЕД/2004)

Аминокислота	Кол-во (мкмоль/л)
Таурин (TAU)	26.30–84.80

Продолжение Таблицы 13

Аспарагиновая кислота (ASP)	0.00–14.70
Треонин (THR)	60.50–237.50
Тирозин (TYR)	26.30–84.80
Фенилаланин (PHE)	29.50–92.00
Орнитин (ORN)	30.40–184.30
Аргинин (ARG)	7.00–111.00
Серин (SER)	69.00–170.50
Аспарагин (ASN)	27.90–67.60
Глутаминовая кислота (GLU)	40.00–159.70
Пролин (PRO)	90.00–226.70
Глицин (GLY)	99.70–383.90
Аланин (ALA)	188.30–624.20
Лейцин (LEU)	75.70–157.00
Изолейцин (ILE)	36.70–94.70
Биохимические показатели	
Мочевина (UREA)	2.5–7.3
Аммиак (NH <sub>3</sub> )	11.00–32.00

Выбранный спектр аминокислот для количественного анализа определен с учетом их влияния на нейрогуморальные процессы, детерминируя биомеханическую функциональную активность организма, в частности, зубочелюстной системы. Полученные отклонения от референсных значений позволили выдвинуть предположение о причинно-следственной связи влияния минерального баланса на усиленную этерификацию аминокислот, находящихся в норме в следовых количествах, а также отсутствие и (или) минимальное количество незаменимых аминокислот.

### **2.2.2.3. Анализ костного патологически пораженного материала, анализ минерального состава**

Забор фрагментов челюстных костей для лабораторного исследования с определением показателей минерального состава осуществлялся интраоперационно. Отсутствие проба-подготовки образцов обусловлено воздержанием от условий, которые могли бы спровоцировать искажение

полученных данных. Передача патогистологического материала осуществлялась в стерильной таре без какой-либо фиксирующей среды в течение 20 минут с момента забора, после чего материал сразу подвергался лабораторному исследованию. Референсные значения минеральных элементов в кости представлены в таблице 14. (Глава 2 Биохимия костной ткани, биохимия полости рта, учебное пособие, Островский О.В., 2010)

Таблица 14 - Референсные значения минерального состава кости (Е.С. Северин /Биохимия /ГЭОТАР-МЕД/2004)

Элемент	Ca <sup>2+</sup> мг %	Clмг %	P <sup>3+</sup> мг %	K <sup>+</sup> мг %	S <sup>2-</sup> мг%	Ca <sup>2+</sup> / P <sup>3+</sup>
Референсные значения	24	0,01	0,5	0,2	0,15	1,6–1,7

#### 2.2.2.4. Лучевые методы исследования

Дополнительные визуальные методы исследования включали конусно-лучевую компьютерную томографию, выполняемую на аппарате Planmeca ProMax 3D Mid (Planmeca, Finland) с рентгеновской трубкой Toshiba D-054SB-P (TOSHIBA, Japan), с максимальным объемом и вертикальным сшиванием до 20x17 см, с возможностью одномоментного сбора данных до 64 срезов в секунду толщиной до 0,4 мм. Оценка состояния костной ткани включала выявление очагов остеопороза и остеосклероза, периостальных наслоений, целостности периодонтальной щели в проекции существующих зубов, ориентацию патологических фрагментов относительно анатомически обособленных структур. С помощью виртуальной линейки в 3-х проекциях измеряли длину, ширину и высоту дефекта с последующим моделированием границ оперативного вмешательства с учетом ориентации анатомических структур (нижнечелюстной канал, ментальное отверстие, дно и стенки верхнечелюстной пазухи) (Рисунок 10).

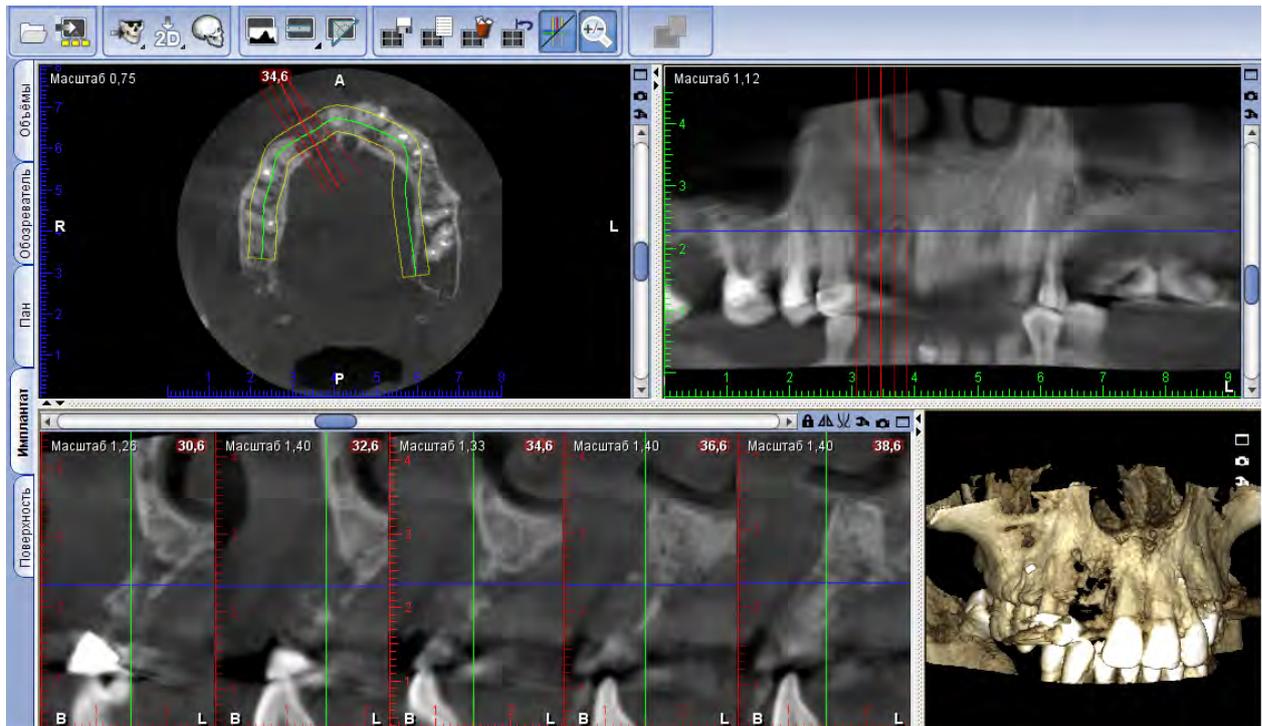


Рисунок 11 - Пациентка Е., срезы компьютерной томографии верхней челюсти в пределах 1 сегмента

Послеоперационный контроль с использованием дополнительных визуальных методов исследования осуществлялся через 1, 3 и 6 месяцев. Пациентам, которым планировался микрохирургический протокол восстановления дефекта нижней челюсти малоберцовым васкуляризированным лоскутом, кроме МС КТ лицевого скелета, выполняли МС КТ нижних конечностей и рентгенэндоваскулярную ангиографию.

#### **2.2.2.5. Функциональные методы диагностики. Нейрофизиологический мониторинг функциональной активности жевательных мышц**

Нейрофизиологический мониторинг жевательной мускулатуры осуществляли всем пациентам на первом этапе обращения, далее через 1, 3 и 6 месяцев от начала оказываемой терапии.

Мониторинг выполнялся на аппарате «NicoletEDX 8-ch» (NATUS/NICOLET, USA) нейрофизиологом отделения НХО ГБУЗ СК «СККБ», где для настоящего

исследования определена оптимальная программа по считыванию данных (Рисунок 11). Аппарат с 8-канальным усилителем и 2-канальным электрическим стимулятором с возможностью интегрирования данных на встроенной системе визуализации, благодаря панели управления «Synergy» позволяет проводить одномоментную коррекцию полученных данных и одномоментный выбор нескольких вариантов исследования.

Для назначенного исследования нейрофизиологом написана программа для соматосенсорных вызванных потенциалов лицевого паттерна, соответствующая регламентируемым общеклиническим и диагностическим критериям, существующим на сегодняшний день. В ходе исследования использовали аппарат компании «NicoletEDX 8-ch» (NATUS/NICOLET, USA). Для написания программы нами была изучена соответствующая литература по нейрофизиологии, чтобы зарегистрировать М-ответ с мышечных элементов и коры головного мозга. Биоэлектрическая активность мозга может регистрироваться от любой точки головы. Однако необходимо учитывать проекцию анатомических структур мозга на те области головы, куда ставятся электроды, соблюдать одинаковое положение электродов при повторных исследованиях, иметь возможность сравнивать записи и результаты исследования, полученные на разных участках структур.

Проводимый нейрофизиологический мониторинг включал следующие исследуемые единицы:

- оценка скорости проведения импульсов по двигательным и сенсорным волокнам периферических нервов анализом М-ответов и невральных потенциалов;
- исследование поздних мышечных ответов - F-волн;
- количественный анализ потенциалов двигательных единиц при электрической стимуляции (ПДЕ);
- ЭМГ одиночного мышечного волокна;
- исследование вызванных соматосенсорных потенциалов в ответ на электростимуляцию.

В ответ на электрическую или тактильную стимуляцию различных периферических нервов со скальпа регистрируют соматосенсорные вызванные

потенциалы (ССВП). Выделяют длиннолатентные и коротколатентные ответы. В клинической практике мы применяли коротколатентные ответы ССВП.

Условия стимуляции: мы применяли чрескожную стимуляцию V пары черепно-мозговых нервов (n. trigeminus) электрическими импульсами, стабилизированными по току. Область наложения стимулирующих электродов — m. temporalis, m. masseter (R, L стороны). Анод располагался дистальнее катода. Длительность стимула 0,3 мс, интенсивность стимуляции мы подбирали индивидуально, как правило, 1,5–5,0 мА, добиваясь «покалывания» током в заявленных участках. Нулевой, «заземляющий» электрод располагался парасагиттально между лобными долями вдоль линии роста волос.

Условия регистрации: активный электрод располагался на скальпе в точке С`3 и С`4 (примерно на 2 см кзади и на 1 см ниже стандартных отведений С3, С4 (центральные борозды)) контралатеральной стороне стимуляции.

Исследование нейрофизиологических показателей проводились как на условно здоровой, так и патологически пораженной стороне, с динамическим наблюдением в течение полугода для оценки качества проводимой этиопатогенетической терапии, в особенности целесообразности применения аппарата для внеочагового остеосинтеза, позиционирующего фрагменты челюстных костей в трех плоскостях.

#### **2.2.2.6. Оценка качества жизни пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей**

Анкетирование пациентов проводилось согласно опроснику «The MOS 36-item Short - Form Hervey», разработанному John E. Ware. Количество вопросов равнялось 12-ти в модифицированном русифицированном варианте. За основные критерии, формируемые в шкалы, выбраны следующие: общее здоровье (ОЗ), физическое функционирование (ФФ), социальное функционирование (СФ), боль (Б), психологическое здоровье (ПЗ), жизнеспособность (Ж). Каждый из критериев объективно оценивался пациентами по шкале от 0 до 100, где 0 - максимально

отрицательный балл, 100 - положительный, за исключением боли (Б), для которой характерны обратные показатели.

Общее здоровье - субъективный критерий, являющийся показателем общего состояния больного, оценивается в соответствии с имеющейся общесоматической патологией.

Физическое функционирование - объективный критерий, характеризующийся возможностью выполнения обыденных и (или) специфических физических нагрузок.

Социальное функционирование - возможность свободного общения в социуме и возвращения к привычному образу жизни.

Боль оценивалась субъективно, проводилась корреляция показателя с учетом временного интервала приступа и числа его возникновения.

Жизнеспособность - прямой показатель, соответствующий комплексу социального и физического функционирований.

Указанные критерии имеют непосредственную зависимость друг от друга. Таким образом, чем выше болевая реакция, тем хуже физическое функционирование и, как следствие, наблюдается угнетение жизнеспособности и социального функционирования.

#### **2.2.2.7. Критерии выборки пациентов для проведения этиопатогенетической комплексной терапии**

В качестве основных критериев эффективности и возможности включения в схему этиопатогенетической комплексной терапии, направленной на устранение биомеханических нарушений у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом, рассматривались препараты, обладающие антидотными эффектами. Их выбор осуществлялся при условии тщательного сбора анамнеза, комплексного обследования витальных функций, учете антропометрических данных (масса тела), возраста пациента, отсутствия или наличия сопутствующей патологии, параллельного приема иных лекарственных препаратов с учетом принципа

полипрагмазии совместно со смежными специалистами и разрешения лечащего врача-онколога. Наиболее значимым критерием отбора являлся эффект нейтрализации запредельного содержания микро- и макроэлементов в крови и тканях организма, без оказания побочных эффектов на лечебный процесс сопутствующей патологии.

У ряда пациентов встречались сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой и эндокринной систем, такие как гипертоническая болезнь 2 степени (с изменением органов мишеней и АГ 2-3 степени) и гормонозависимые заболевания поджелудочной и щитовидных желез. Степени артериальной гипертензии представлены в таблице 15.

Таблица 15- Показатели АГ JNC-VI, USA,197

Категория	Систолическое давление	Диастолическое давление
Оптимальное	$\leq 120$	$\leq 80$
Нормальное	$\leq 130$	$\leq 85$
Высокое нормальное	130–139	85–89
1-я степень	140–159	90–99
2-я степень	160–179	100–109
3-я степень	$\geq 180$	$\geq 110$

Из 285 пациентов у 156 (54,7 %) сопутствующий диагноз - гипертоническая болезнь. У 104 пациентов (36,5 %) в анамнезе была ГБ 2 степени, 2 стадии, с риском I; у 30 пациентов (10,5 %) - ГБ 2 степени, 3 стадии с нарушением внутрижелудочковой проводимости, риск II; у 22 пациентов (7,7 %) - ГБ 1 степени, 2 стадии, риск I. Пациенты с острой и хронической сердечной недостаточностью исключались из исследования.

Сопутствующие диагнозы с нарушениями в нейроэндокринной системе зарегистрированы у 35 пациентов (12,3 %). Медикаментозно купированный сахарный диабет 2-го типа у 28 пациентов (9,8 %), эутиреоидный многоузловой зоб, медикаментозно стабилизированный у 7 пациентов (2,5 %).

Так как в доступной литературе отсутствует информация о специфических антидотах, используемых при выявлении значительных концентраций минеральных элементов в крови и тканях пациентов, выбор антидотных препаратов основывался на специфике клинического течения бисфосфонатного остеонекроза и предположении патофизиологического механизма его развития. Патофизиологические нарушения оценивались с учетом выявленных отклонений микро- и макроэлементного состава. Основываясь на статистических данных и логических заключениях, на результатах клинических проявлений хронической микро- и макроэлементной интоксикации на клеточном, тканевом, органном и системном уровнях, определен перечень препаратов, включенных в этиопатогенетического комплекс терапевтических процедур.

### **2.3. Статистическая обработка данных**

Статистическая обработка результатов настоящего исследования выполнялась на персонализированном компьютере TOSHIBA PORTEGE Z930-BRS Intel Core i5-3317U (TOSHIBA, Japan) с использованием пакета статистических программ «Microsoft Office Excel 2010» и Statistica 7.0 (StatSoft, USA) с последующим анализом данных параметрическими и непараметрическими методами одномерной и многомерной статистики. Для исключения ошибок при формировании базы данных использовали двойной последовательный ввод информации.

При помощи критерия Шапиро-Уилкса оценивали характер распределения значений количественных и качественных признаков. При нормальном распределении признака анализ проводился методами параметрической статистики:

- вычисление среднего арифметического значения ( $M$ );
- стандартного отклонения ( $s$ );
- стандартной ошибки среднего значения ( $m$ ).

Результаты представлялись в виде ( $M \pm m$ ) и  $M (s)$ . Процентное отношение доверительного интервала равнялось 95 %. При сравнении средних показателей между различными группами использовали критерий Стьюдента, внутри одной группы в динамике с помощью ANOVA-тест связанных выборок. Оценку уровней значимых ( $p < 0,05$ ) и достоверных ( $p < 0,001$ ) межгрупповых различий по количественным (метрическим) и порядковым (балльным или полуметрическим) признакам производили с использованием непараметрических критериев Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса.

За уровень статистической значимости различий показателей принимали величину  $p < 0,05$ .

## **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **3.1. Результаты экспериментального исследования**

#### **3.1.1. Результаты динамического изменения лабораторных показателей у животных, участвующих в эксперименте по созданию бисфосфонатного остеонекроза челюстей и биомеханических нарушений зубочелюстной системе**

По результатам клинических наблюдений на фоне развивающегося бисфосфонатного остеонекроза челюстных костей прогрессировали общеинтоксикационные симптомы с регистрируемой негативной динамикой минерального и аминокислотного состава в крови (Таблицы 16, 17).

В рамках задач настоящего исследования каждые 28 суток 4-хкратно, согласно терапевтическому протоколу нагрузки, животным вводили препарат бисфосфонатного ряда - золендроновую кислоту в дозировке 0,06 мг на кг/массы тела животного, что соответствовало курсовой терапии пациентов онкологического профиля, с последующим мониторингом аминокислотного состава крови (Таблица 16).

После каждого введения золендроновой кислоты выявлена негативная динамика содержания всех аминокислот, сопровождающаяся параллельным повышением уровня содержания аммиака, превысившего референсное значение в 7 раз к 112-му дню от первого введения препарата. Гипераммонемия клинически характеризовалась беспричинным периодическим возбуждением животного, сменяющимся апатией, выраженными диспепсическими явлениями, сонливостью, появлением специфического запаха «ацетона».

Таблица 16 -Усредненные показатели аминокислот в крови животных, участвующих в эксперименте, (мкмоль/л) после первого введения золендроновой кислоты

Аминокислота	Через 28 суток Me±m	Через 56 суток Me±m	Через 84 дня Me±m	Через 112 дней Me±m	ANOVA-тест, P
Таурин (TAU)	22,1±0,1	18,3±0,1	14,1±0	10,1±0	<b>&lt;0,05</b>
Мочевина (UREA)	2,0±0,06	1,6±0,06	1,2±0,06	1,0±0,09	<b>&lt;0,05</b>
Треонин (THR)	58,2±0,1	43,6±0,1	36,2±0,1	25,4±0,1	<b>&lt;0,05</b>
Тирозин (TYR)	18,4±0,1	15,5±0,1	10,1±0,1	6,4±0,1	>0,05
Фенилаланин (PHE)	28,1±0,1	22,7±0,1	18,4±0,1	12,0±0,1	<b>&lt;0,05</b>
Аммиак (NH <sub>3</sub> )	37,1±0,1	40,2±0,1	48,6±0,1	76,2±0,1	<b>&lt;0,05</b>
Орнитин (ORN)	25,4±0,1	18,7±0,1	16,2±0,1	14,7±0,1	<b>&lt;0,05</b>
Аргинин (ARG)	12,6±0,1	4,4±0,1	2,3±0,1	2,1±0,1	<b>&lt;0,05</b>
Серин (SER)	38,7±0,1	33,7±0,1	26,1±0,1	17,4±0,1	>0,05
Аспарагин (ASN)	20,2±0,1	15,4±0,1	10,2±0,1	6,1±0,1	<b>&lt;0,05</b>
Глутаминовая кислота (GLU)	24,1±0,05	20,7±0,06	13,6±0,06	8,5±0,1	<b>&lt;0,05</b>
Пролин (PRO)	6,9±0,06	3,2±0,06	2,9±0,06	2,0±0,1	<b>&lt;0,05</b>
Глицин (GLY)	43,6±0,1	36,8±0,1	26,1±0,1	17,2±0,1	>0,05
Аланин (ALA)	68,2±0,1	35,3±0,1	21,8±0,1	18,1±0,1	<b>&lt;0,05</b>
Лейцин (LEU)	41,2±0,1	28,6±0,1	20,4±0,1	10,2±0,1	>0,05

С 54-го дня исследования выявлено снижение пролина более чем в 25 раз. Критическое снижение уровня пролина коррелировало с клиническими признаками дискератоза слизистых в полости рта животного. Непосредственно в

проекции места введения препарата отмечены участки эпителиальной десквамации с нарушением цвета слизистой оболочки, явлениями синюшности, отечности, изменениями сосудистого рисунка в подслизистом слое, что, вероятнее всего, сопровождалось отсутствием адекватного кровоснабжения, наиболее ярко коррелирующего с изменениями в крови минеральных элементов (Таблица 17).

Таблица 17- Показатели минерального состава крови у животных, участвующих в эксперименте, после 2-го и 3-го введения золедроновой кислоты

Временной промежуток	Элемент				
	S <sup>2-</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	P <sup>3+</sup>	Ca <sup>2+</sup>
	Me±m	Me±m	Me±m	Me±m	Me±m
Через 56 суток	0,02±0,008	456±0,15	186,2±0,1	2,72±0,01	0,28±0,01
Через 84 дня	2,98±0,01	536,7±0,01	233,43±0,15	3,42±0,09	1,12±0,15
р, Т-Стьюдент	<0,05	<0,001	<0,05	<0,05	<0,001
Референсные значения	2,5–3,5	4,84–6,88	98–104	1,29–1,94	0,015



Рисунок 12 - Диффузные изменения слизистой оболочки у животного, участвующего в эксперименте, к 3-й инъекции препаратом бисфосфонатного ряда, проявляющиеся отечностью, синюшностью, склонностью к повреждениям

После второй инъекции препарата выявлено снижение аргинина в 7 раз, что коррелировало с прогрессом клинических признаков локальных воспалительных реакций, характерных для стадии пролиферации.

Отмеченное 5-тикратное снижение уровня таурина способствовало локальному нарушению реологических показателей. В условиях выявленной недостаточности локального кровоснабжения в мягких тканях, в костной ткани после забора материала установлен дисбаланс микро- и макроэлементов. Выявленная закономерность характеризовалась преобладанием неорганических компонентов  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{P}^{3+}$ . Выявленный факт коррелировал с прогрессирующей хрупкостью кости и снижением ремоделирующей активности.

Критическое снижение орнитина коррелировало с показателями глюкозы в крови и сопровождалось гипергликемией в субкомпенсированном пределе, в ответ на которую процессы регенерации соединительной ткани имели отрицательные клинические показатели.

Клиническая картина имела отрицательную динамику общего состояния животного на фоне незначительных локальных изменений в тканях. По данным наблюдения установлено общее беспокойство животного через 4-5 дней после инъекции. В первые трое суток у всех животных в различной степени отмечены признаки интоксикации, отравления, снижение аппетита, диспепсия и т. д. Установленная зависимость прогрессировала после каждого введения препарата, несмотря на соблюдение регламента, и цикличного его введения. Клинические проявления коррелировали с отрицательной динамикой аминокислотного состава крови (Таблица 18).

Таблица 18 - Усредненные показатели аминокислотного состава крови животных, участвующих в эксперименте, в послеоперационном периоде содержания (мкмоль/л)

Аминокислота	Через 1 месяц после хирургического вмешательства	Через 3 месяца после хирургического вмешательства	Через 6 месяцев после хирургического вмешательства	p, ANOVA - тест
	Me±m	Me±m	Me±m	
Таурин (TAU)	10,6±0,1	18,9±0,1	23,9±0,1	>0,05
Треонин (THR)	30,1±0,1	38,3±0,1	49,6±0,1	>0,05
Тирозин (TYR)	12,6±0,1	18,3±0,1	22,2±0,1	<0,05
Фенилаланин (PHE)	19,3±0,1	20,5±0,1	24,5±0,01	<0,05
Орнитин (ORN)	18,9±0,1	25,2±0,1	26,9±0	<0,05
Аргинин (ARG)	2,6±0,1	4,9±0,1	6,4±0,1	<0,05
Серин (SER)	36,1±0,1	42,8±0,1	47,3±0	<0,05
Аспарагин (ASN)	14,2±0,1	29,7±0	31,5±0,1	<0,05
Глутаминовая кислота (GLU)	25,2±0,2	41,3±0	44,8±0,1	<0,05
Пролин (PRO)	18,6±0,1	28,3±0,1	42,8±0,2	<0,05
Глицин (GLY)	39,6±0,1	47,2±0,2	85,9±0,1	<0,05
Аланин (ALA)	32,6±0,1	68,6±0,2	97,8±0,2	<0,05
Лейцин (LEU)	32,6±0,1	42,8±0,1	58,7±0,1	<0,05
Биохимический показатель				
Аммиак (NH <sub>3</sub> )	36,4±0,2	30,8±0,1	25,1±0	<0,05
Мочевина (UREA)	1,8±0,01	2,5±0,01	4,2±0,01	>0,05

Отрицательные изменения содержания аминокислот в крови коррелировали с локальными функциональными нарушениями биомеханики нижней челюсти и жевательной мускулатуры в проекции очага бисфосфонатного остеонекроза. Тяжесть общего состояния животного к моменту завершения этапа моделирования бисфосфонатного остеонекроза характеризовалась выраженной общей интоксикацией организма.

В соответствии с дизайном исследования с целью определения уровня аминокислот в соединительной ткани и их роли в биомеханике зубочелюстной системы на этапе резекции фрагментов челюсти (Рисунок 13) выполняли высокоэффективную жидкостную хроматографию.

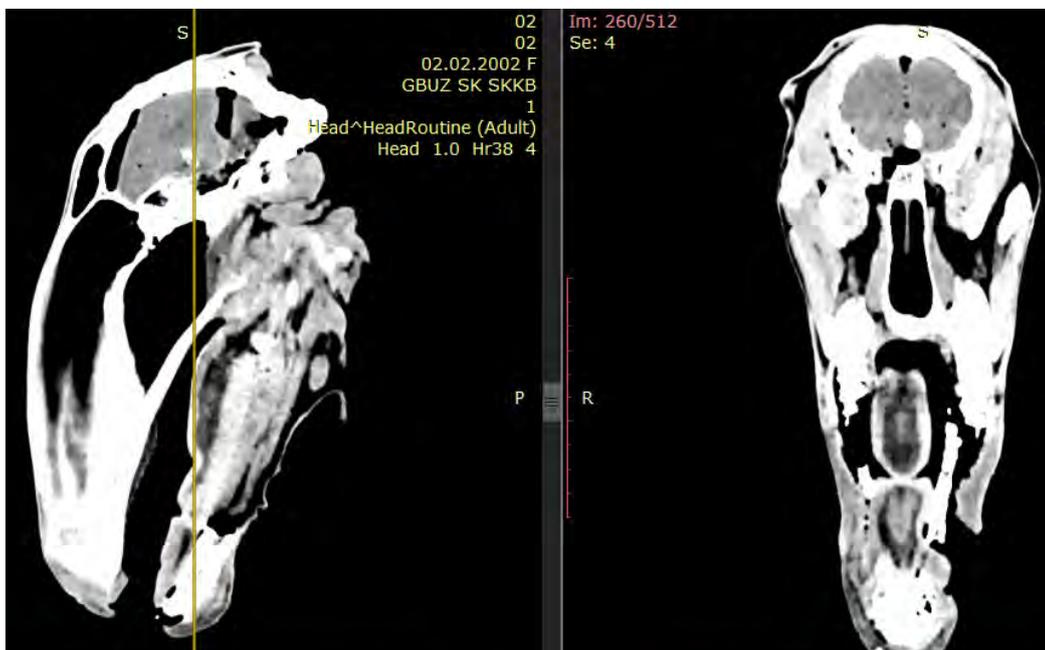


Рисунок 13 - МСКТ (нативные срезы): животное, участвующее в эксперименте, состояние после сегментарной блок-резекции нижней челюсти

В процессе определения уровня аминокислот в пораженных фрагментах кости во всех образцах выявлена негативная динамика. Показатели аминокислотного состава соответствовали их уровню в крови (Таблица 19).

Таблица 19 - Усредненные показатели аминокислотного состава кости (мкмоль/л)

Аминокислота	№ 1	№ 2	№ 3	№4	№5	№6
Таурин (TAU)	22,1	20,6	24,1	21,7	22,0	22,2
Мочевина (UREA)	2,2	2,1	2,0	1,9	1,9	2,1
Треонин (THR)	58,2	56,1	50,9	54,7	55,1	51,9
Тирозин (TYR)	18,4	13,9	15,6	14,7	14,6	15,7
Фенилаланин (PHE)	28,1	28,7	24,3	26,5	27,5	27,7
Орнитин (ORN)	25,4	25,0	22,6	27,0	24,0	23,6
Аргинин (ARG)	12,6	12,3	11,7	10,6	11,3	10,7
Серин (SER)	38,7	35,9	35,1	31,9	34,9	32,9
Аспарагин (ASN)	20,2	20,8	22,0	21,9	21,0	21,8
Глутаминовая кислота (GLU)	24,1	24,6	23,1	24,2	23,2	24,1
Пролин (PRO)	6,9	6,0	5,7	5,4	5,5	5,9
Глицин (GLY)	43,6	43,2	41,8	41,3	42,2	42,8
Аланин (ALA)	68,2	64,8	66,2	62,2	64,3	62,7
Лейцин (LEU)	41,2	38,8	48,1	40,5	47,1	39,8
Биохимический показатель						
Аммиак (NH <sub>3</sub> )	37,1	40,2	40,6	36,2	39,2	38,1

Показатель концентрации аммиака в 7 раз превышал референсное значение, что, вероятнее всего, является отягощающим фактором на фоне прогрессирующих явлений бисфосфонатного (асептического) остеонекроза и ухудшении общего состояния животного.

Анализ аминокислотного состава в послеоперационном периоде характеризовался положительной динамикой только у заменимых аминокислот. Рост их показателей достигал близких референсным только к 6-му месяцу.

Исходя из того, что роль микро- и макроэлементов в организме экспериментальных животных идентична человеческому организму, повышенное их содержание в крови после моделирования остеонекроза сопровождалось смещением значения рН крови, что коррелировало с локальными явлениями интоксикации. Токсическое поражение тканей в местах введения препаратов характеризовались морфологическими признаками внутриклеточных и тканевых нарушений. Локальные внутритканевые реакции клинически характеризовались симптомами альтерации и воспалительной инфильтрации с явлениями прогрессирующей биомеханической дисфункции. Учитывая многофункциональную роль микро- и макроэлементов в организме человека, проводился их мониторинг, данные представлены в таблицах 20,21.

Сбалансированность минеральных элементов во внутри- и внеклеточной средах способствует стабильному кислотно-основному равновесию, физиологическому течению биохимических процессов, таких, как минерализация, ремоделирование костной ткани и клеточно-индуцированных реакций в жидких средах. Учитывая функциональное значение микро- и макроэлементов, определение уровня их содержания выполняли после каждого введения золендроновой кислоты (Таблицы 20,21).

Таблица 20 - Усредненные показатели минеральных элементов в крови животных, участвующих в эксперименте (мг %)

Элемент Временной промежуток	S <sup>2-</sup> Me±m	K <sup>+</sup> Me±m	Cl <sup>-</sup> Me±m	P <sup>3+</sup> Me±m	Ca <sup>2+</sup> Me±m
Через 28 суток от первого введения	0,015±0,001	465±12,1	190±7,5	2,41±0,01	0,2±0,05
Через 56 суток	0,02±0,001	456±0,9	186,2±0,1	2,72±0,01	0,28±0,01
Через 84 дня	2,98±0,01	536,7±0,1	233,43±0,01	3,42±0,01	1,12±0,01

## Продолжение Таблицы 20

Через 112 дней	7,54±0,01	571,3±0,1	442,49±0,16	4,49±0,01	3,67±0,01
Референсные значения	2,5–3,5	4,84–6,88	98–104	1,29–1,94	0,015
ANOVA-тест, p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Таблица 21 - Усредненные показатели минеральных элементов в кости животных, участвующих в эксперименте (мг %)

Костный фрагмент	Элемент				
	S <sup>2-</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	P <sup>3+</sup>	Ca <sup>2+</sup>
	Me±m	Me±m	Me±m	Me±m	Me±m
Концентрация, мг%	4,81±0,01	5,56±0,015	4,68±0,01	84,47±0,01	3,49±0,02

Установленный запредельный процентный прирост микроэлемента S<sup>2-</sup> к 112-му дню исследования коррелировал с макро-морфологической картиной с признаками диффузного очага остеомалации в области планируемого дефекта челюстных костей. Избыток S<sup>2-</sup> способствует увеличению количества сульфатированного гликозамингликана, провоцирующего гиперкальциемию, что локально проявляется очагами остеомалации, а в целом — нарушениями ритма сердечной деятельности с изменением кислотно-щелочного равновесия. Также, учитывая, что S<sup>2-</sup> принимает участие в стабилизации нативной трехмерной структуры белка, обеспечивая межклеточный баланс, ее избыток нарушал все вышеуказанные свойства и, по сути, характеризовался клиническими признаками отравления. Так как микроэлемент является частью незаменимых аминокислот, таких, как метионин, цистеин и глутатион, была выявлена корреляционная зависимость процессов эпителизации, энергетического обеспечения и детоксикации, что, вероятнее всего, обусловлено количественным изменением уровня микроэлемента, спровоцировавшего клеточный баланс и функциональную активность серосодержащих аминокислот.

Уровень  $\text{Cl}^-$  в кости к 112-му дню исследования превышен в 423 раза, в крови не превышал значений более чем в 2 раза. Лабораторные показатели продемонстрировали нарушение водно-солевого обмена. Фактически лабораторно установлен факт отравления. Метаболический ацидоз, обусловленный гиперхлоремией, клинически проявлялся эффектом торможения потенциала действия, прежде всего в периферических нейронах. Клинические признаки биомеханических нарушений в работе зубочелюстной системы животного вероятнее всего коррелировали бы с нейрофизиологическими показателями человека. Данное предположение нашло подтверждение в клиническом разделе исследования. Диффузия  $\text{Cl}^-$  в межклеточное пространство сопровождалась признаками локального воспаления с явлениями инфильтрации тканей и локальной интоксикации.

Выявленное повышенное содержание  $\text{K}^+$ , вероятнее всего, способствовало изменению функциональной активности транспортных систем клеточной мембраны, что коррелировало с лабораторными данными нарушенного синтеза гликогена из глюкозы, дефицитом энергетического потенциала, проявляющегося функциональными нарушениями жевательных мышц в проекции моделируемого очага бисфосфонатного остеонекроза.

Таблица 22 - Усредненные показатели минерального состава крови животных, участвующих в эксперименте, к 112-му дню от начала моделирования бисфосфонатного остеонекроза (мг %)

Временной промежуток	Элемент				
	$\text{S}^{2-}$	$\text{K}^+$	$\text{Cl}^-$	$\text{P}^{3+}$	$\text{Ca}^{2+}$
	Me±m	Me±m	Me±m	Me±m	Me±m
Через 112 дней	7,54±0,01	571,3±0,01	442,49±0,01	4,49±0,008	3,67±0,01
Референсные значения	2,5–3,5	4,84–6,88	98–104	1,29–1,94	0,015

Известно, что избыточное образование кислых гидролаз провоцирует высвобождение ионов аммония и гидроксид-ионов, нарушая кристаллическую решетку гидроксиапатита, приводя к остеомалации, о чем свидетельствуют

данные морфологических исследований (Нарушение кислотно-основного состояния, П.Ф. Литвитский, 2011). По результатам клинико-лабораторных исследований высказано предположение о вероятных причинах патологических сдвигов в архитектонике костных тканей у абсолютно всех экспериментальных животных на фоне измененных показателей микро- и макроэлементов в крови и костях.

Выявленный и, вероятнее всего, обусловленный гиперкалиемией внеклеточный ацидоз со снижением осмотического давления в сосудистом русле и в костных фрагментах челюстей, возможно, не только способствовал запуску механизмов бисфосфонатного аваскулярного остеонекроза, но и имел клинические признаки.

Установленное увеличение количества ионов  $P^{3+}$  сопровождалось качественными его изменениями с отложением в виде фосфата кальция в гиперобъеме, превышающем референсные значения не менее чем в 1,5 раза. Как известно, являясь аморфным веществом,  $P^{3+}$ , откладываясь в увеличенном объеме, нарушает архитектонику костной ткани, обуславливает отсутствие ее прочности за счет формирования широких, но обызвествленных лакун. Неконтролируемая инициация процесса минерализации костной ткани способствует ее хрупкости с риском развития патологических переломов. Высказанное предположение нашло подтверждение в клиническом разделе исследования. Лабораторно подтвержденная гиперфосфатемия, вероятно, являлась причиной этерификации треонина и серина. Избыток их трансформированных форм накапливался в костной ткани в виде кристаллов мочевой кислоты, что коррелировало с клиническими признаками остеомаляции и перифокальными признаками хронического воспаления в прилежащих структурах.

Выявлена гиперкальциемия со средним показателем  $Ca^{2+}$  в 73,98 мг %, который в 3 раза превышал референсные значения, что способствовало конформации кальций-зависимых молекул и кальций-связывающих белков. Это опосредовано приводило к угнетению их функциональной активности, что, как известно, частично сопряжено с кальмодулином и способствует образованию

гормонально-рецепторного комплекса. Тандем кальций-кальмодулин чрезвычайно важен для понимания механизма запуска и развития изучаемого патологического процесса. Незначительное в сравнении с другими вышепредставленными микро- и макроэлементами трехкратное превышение референсных значений концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  не только активировало фосфодиэстеразу, но и способствовало нарушению каскада целого ряда физиологических реакций в соединительной ткани, прежде всего приводя к дисфункции мышечных сокращений, что также нашло достоверное подтверждение в ходе нейрофизиологического мониторинга у человека.

Отрицательная динамика минерального состава в пораженной кости коррелирует с выраженными клиническими проявлениями формировавшегося асептического (бисфосфонатного) остеонекроза челюстных костей животного. Динамика показателей микро- и макроэлементного состава, представленная в таблице 23, свидетельствует о наличии признаков бисфосфонатного остеонекроза.

Таблица 23 - Усредненные показатели минерального состава крови животных, участвующих в эксперименте, в отдаленном послеоперационном периоде (мг %)

Временной промежуток	Элемент	$\text{S}^{2-}$	$\text{K}^+$	$\text{Cl}^-$	$\text{P}^{3+}$	$\text{Ca}^{2+}$
		Me±m	Me±m	Me±m	Me±m	Me±m
Через 1 месяц		2,6±0,01	520,6±0,15	231,5±1,5	3,8±0,01	1,16±0,001
Через 3 месяца		0,02±0,0001	495,6±0,1	196,2±0,1	2,72±0,01	0,34±0,001
Через 6 месяцев		0,04±0,001	450±0,07	182,3±0,01	2,4±0,02	0,25±0,002
ANOVA-тест, p		>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Данные, полученные в отдаленном послеоперационном периоде, свидетельствуют о положительной динамике минерального состава крови животного, участвующего в эксперименте. К 6-му месяцу после резекции фрагмента челюсти, за исключением элемента  $\text{S}^{2-}$ , достигнуты референсные значения.

Дисфункция овариально-менструального цикла сохранялась в течение 4 месяцев у 3-х свиноматок, у одной из свиноматок до 6-го месяца, и коррелировало с нарушениями аминокислотного и минерального составов. Полученные результаты использованы для сравнительного анализа у пациентов, принимавших

участие в клинической части исследования. Выявленные экспериментально при моделировании бисфосфонатного остеонекроза челюстных костей биохимические, нейроэндокринные и нейрогуморальные нарушения подвергнуты сравнительному анализу в клиническом разделе исследования. Для уточнения корреляционной зависимости со спецификой действия аминокислот и микро- и макроэлементов спектр исследования был расширен до определения локальных нарушений в трех фракциях крови: эритроцитарной, лейкоцитарной и PRP-плазме.

После второго введения препарата у 3-х свиноматок отмечены явления дисфункции нормального овариально-менструального цикла. Они сохранялись в течение 4-х месяцев, а у одной из свиноматок до 6-го месяца после завершения курса адьювантной химиотерапии. Значимого восстановления незаменимых аминокислот, несмотря на положительную динамику клинических показателей, не отмечено. По истечении 6 месяцев, на фоне сохраняющегося низкого уровня показателей большинства аминокислот, начата реализация одной из задач клинического исследования - разработка этиопатогенетической комплексной терапии, направленной на купирование симптомов интоксикации, восстановление уровня аминокислотного и микро- и макроэлементного состава, в основу, которой положен принцип «антидотной» терапии.

### **3.1.2. Результаты коррекции биомеханических нарушений зубочелюстной системы с помощью разработанного устройств**

Описанный выше способ моделирования субтотального дефекта нижней челюсти имеет ряд морфофункциональных особенностей, приближенных к дефектам, формирующимся у человека. Биомеханические дисфункции в процессе моделирования дефекта на нижней челюсти у экспериментального животного сопровождались нарушениями фаз акта пережевывания пищи. У человека при наличии дефекта кости клиническая картина зачастую сопровождалась еще и эстетическими нарушениями, и дисфункцией речи. Апробация и коррекция конструктивных элементов устройства на этапе использования у животных,

участвующих в эксперименте, позволила выявить возможные конструктивные недоработки, детализировать технические аспекты при его установке с учетом анатомо-топографических особенностей, а также определить его эффективность и целесообразность применения у человека.

Устройство предполагает внеочаговую фиксацию и оптимальное позиционирование сохраненных фрагментов нижней челюсти на весь период регенерации мягких тканей, что необходимо для профилактики мягкотканых деформаций, рубцовых контрактур и сохранения функциональной активности мышечного аппарата в максимальном объеме. Конструктивные элементы устройства на теоретическом этапе апробации были смоделированы индивидуально по данным визуального анализа топографических ориентиров виртуального дефекта кости нижней челюсти. Для этого оцифровывали дефект кости, распечатывали стереолитографическую модель. Этот способ позволил изготовить элементы устройства, максимально приближенные к конкретной клинической ситуации. Оригинальные элементы устройства способствуют достижению максимального клинического эффекта в ходе решения поставленной задачи (Рисунок 14).

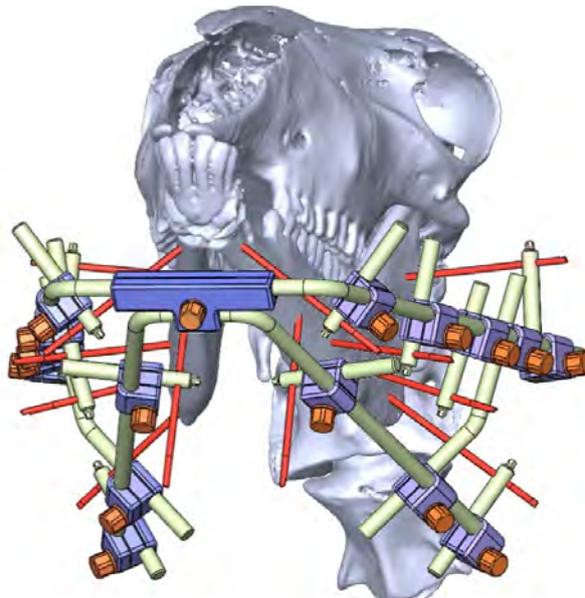


Рисунок 14 - 3D-реконструкция головы животного, участвующего в эксперименте, овцематки породы Советский меринос, по данным мультиспиральной компьютерной томографии с фиксированным устройством для стабилизации и позиционирования сохраненных фрагментов нижней челюсти (Локтионова М.В.)

Возможно применение стандартных заготовок без детализации индивидуальных особенностей с использованием методов цифровой визуализации.

Предложенное устройство состоит из 4-х базовых изогнутых опорно-направляющих балок и 2-х нижних, внутрикостно фиксируемых спиц, соединительных кронштейнов для фиксации внутрикостных спиц к базовым изогнутым опорно-направляющим балкам, соединительных кронштейнов для фиксации 2-х стержней с промежуточными шарнирными элементами, которые обеспечивают мобильную фиксацию верхних и нижних базовых изогнутых опорно-направляющих балок между собой (Рисунок 15).

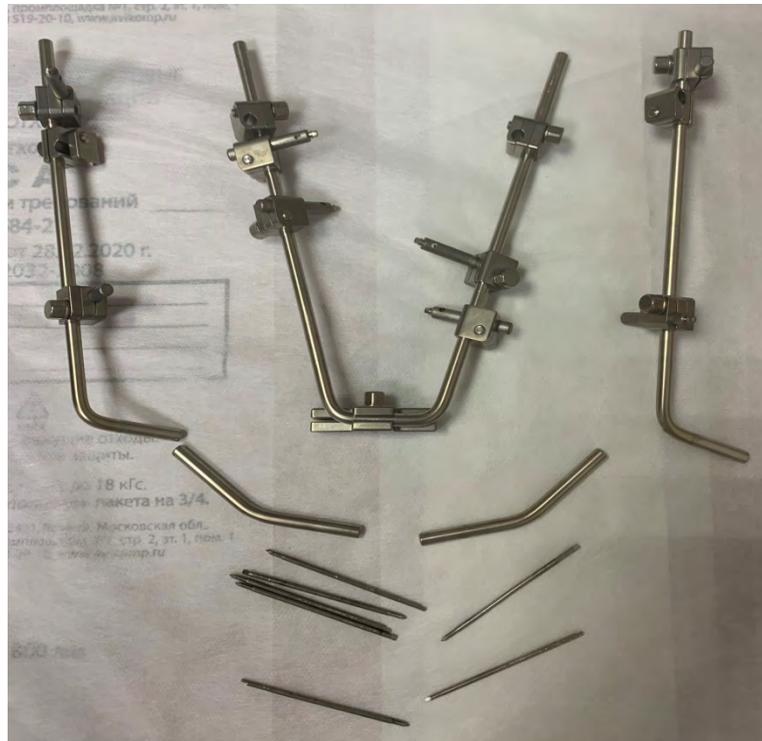


Рисунок 15 - Конструкционные элементы устройства, позиционирующего фрагменты нижней челюсти животных, участвующих в эксперименте, и устраняющего биомеханические нарушения

А также регулировочного мобильного узла-фиксатора с промежуточным шарнирным элементом, с четырьмя посадочными пазами для фиксации верхних и нижних базовых изогнутых опорно-направляющих балок, которые фиксируются посредством завинчивания болта и стягивания внутренних и наружных пластин, которые его образуют. Верхняя базовая изогнутая опорно-направляющая балка

имеет форму кочерги. На ее длинный конец фиксируются соединительные кронштейны для фиксации внутрикостных спиц. На него фиксируется соединительный кронштейн для обеспечения фиксации изогнутых верхних и нижних опорно-направляющих балок между собой.

На нижней базовой изогнутой опорно-направляющей балке фиксируются соединительные кронштейны, которые позволяют зафиксировать внутрикостные спицы, и фиксируют соединительный кронштейн для фиксации стержня с промежуточным шарнирным элементом, обеспечивая фиксацию базовых изогнутых нижних и верхних опорно-направляющих балок между собой.

К поперечно-короткому концу нижней базовой изогнутой опорно-направляющей балки фиксируется регулировочный мобильный узел-фиксатор с промежуточным шарнирным элементом, с четырьмя посадочными пазами для фиксации собственно поперечно-короткого конца нижней базовой изогнутой опорно-направляющей балки посредством завинчивания болта и стягивания внутренних и наружных пластин, которые его образуют.

Соединительный кронштейн фиксирует внутрикостные спицы к верхним и нижним базовым изогнутым опорно-направляющим балкам. Наружный фрагмент соединительного кронштейна в нижней части имеет технологическое отверстие для установки фиксационного болта, обеспечивающего соединение стержня с промежуточным шарнирным элементом с наружным и внутренним фрагментом соединительного кронштейна.

Промежуточный шарнирный элемент располагается в центре стержня и обеспечивает мобильность двум концевым фрагментам стержня, которые необходимы для обеспечения мобильности на этапе фиксации соединительного кронштейна с верхними и нижними базовыми изогнутыми опорно-направляющими балками.

Регулировочный мобильный узел-фиксатор с промежуточным шарнирным элементом, с четырьмя посадочными пазами предназначен для фиксации поперечно-коротких концов базовых изогнутых верхних и нижних опорно-направляющих балок.

Элементы, входящие во вновь собранный конструктивный элемент, - поперечная балка - имеют некоторую мобильность до момента ее жесткой фиксации. После завершения определенных манипуляций и достижения максимально оптимального соотношения всех конструктивных элементов устройства, которые способствуют достижению конгруэнтности костных фрагментов нижней челюсти, несмотря на наличие объемного дефекта в ней, производится фиксация болтов.

Достижимая правильная анатомическая ориентация фрагментов нижней челюсти возможна за счет жесткой внешней фиксации всех элементов устройства во вновь воссоздаваемой пространственной модели, что обеспечивает ее стабильное функционирование в течение длительного времени.

Апробируемое устройство разработано автором настоящей работы совместно с научным консультантом и соавторами, которыми получен патент «Устройство для фиксации фрагментов нижней челюсти у экспериментального животного» (патент № 2682615 от 19.03.2019).

Динамическая стабильность костных фрагментов достигается за счет сборки и жесткой внешней фиксации каркаса, состоящего из четырех базовых изогнутых опорно-направляющих балок, спиц, соединительных кронштейнов, стержней с промежуточным шарнирным элементом, регулировочного мобильного узла-фиксатора с промежуточным шарнирным элементом с четырьмя посадочными пазами для фиксации поперечных элементов базовых изогнутых опорно-направляющих балок.

За счет включения в конструкцию устройства изогнутых нижних балок и 2-х стержней с промежуточными шарнирными элементами, фиксирующими базовые изогнутые опорно-направляющие балки (верхнюю и нижнюю) между собой, удастся достичь стабилизации костных фрагментов нижней челюсти в трех взаимно перпендикулярных плоскостях. Стабильность костных фрагментов оптимизирует работу мышц, лишенных опоры, что при отсутствии привнесенных элементов в данное устройство не позволяет предотвратить развитие грубых рубцовых нарушений, контрактур, анкилозов (Рисунок 16).

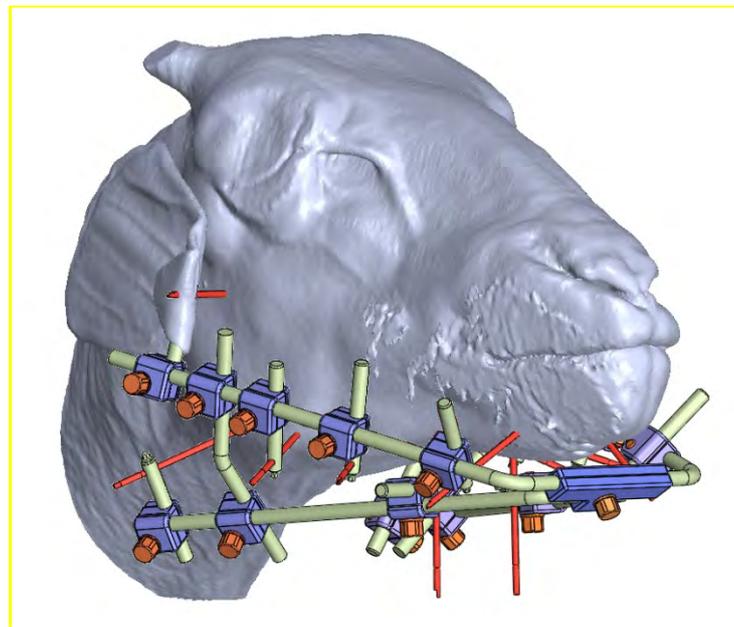


Рисунок 16 - Стереолитографическая модель животного, участвующего в эксперименте, овцематки породы Советский меринос, с расположением устройства, позиционирующего фрагменты нижней челюсти (Локтионова М.В.)

Технический результат, достигаемый при использовании данного устройства, а также отсутствие интра- и послеоперационных осложнений в раннем послеоперационном периоде, позволяет предположить, что эффективность лечения и реабилитация прогнозируемых осложнений стали возможны благодаря своевременной коррекции и оптимизации мышечных сокращений с сохранением их биомеханической активности в симметричных структурах контралатеральной стороны.

Сравнительный анализ устройства с аналогами позволил определить новые возможности не только пространственной стабилизации нижней челюсти, но и сохранность биомеханической активности патологически измененных структур зубочелюстной системы. Введение дополнительных конструктивных элементов в предлагаемое устройство способствовало достижению стабильной двигательной активности поврежденных структур нижней челюсти в вертикальной, горизонтальной и трансверзальной плоскостях. Сохраненная функциональная активность, в свою очередь, способствовала ускорению процессов реабилитации, что нашло отражение в полученных достоверных клинических результатах в ходе

мониторинга показателей биомеханики нижней челюсти при различных видах нагрузки.

Апробация устройства осуществлена в экспериментальном исследовании на животных, участвующих в эксперименте.

В качестве экспериментального животного выбраны овцы породы Советский меринос, овцематки со средним весом в 53 кг, возрастом 2-3-х лет. Выбор основан на сходстве анатомо-морфологических особенностей костной ткани челюстных костей у животных, участвующих в эксперименте и человека, а также возможности наглядного моделирования патологического процесса и способа его разрешения.

Формирование дефекта нижней челюсти выполнялось путем выпиливания фрагмента нижней челюсти под общим обезболиванием (Рисунок 17).

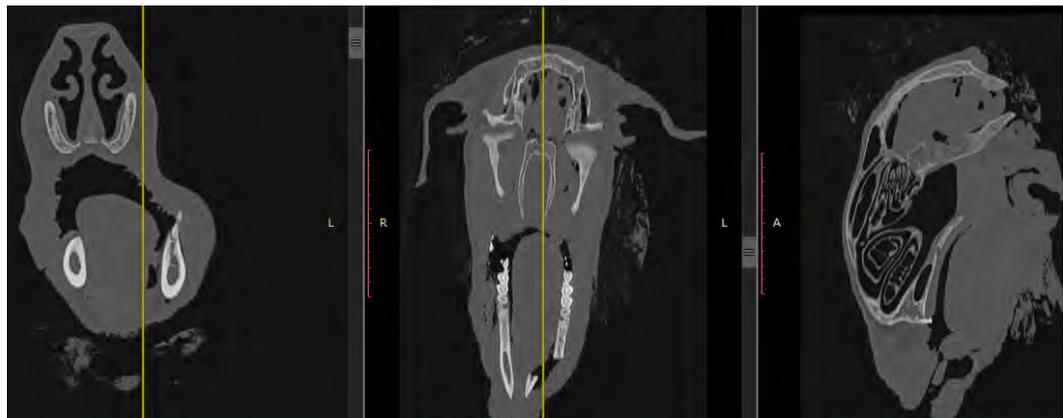


Рисунок 17 - МСКТ (нативные срезы): визуализация фрагментов челюстных костей после формирования субтотального дефекта нижней челюсти

После антисептической обработки в условии общего обезболивания выполнялась предоперационная разметка точек введения спиц. Чрескожно с соблюдением параллельности устанавливали минимум по 4 спицы с каждой стороны в тело нижней челюсти в горизонтальной и вертикальной плоскостях. После установки спиц выполнялась резекция фрагмента нижней челюсти, антисептическая обработка, гемостаз. Далее к спицам поочередно с каждой стороны фиксировали наружные фрагменты соединительных кронштейнов. В горизонтальных пазах укрепляли верхние и нижние базовые изогнутые опорно-направляющие балки и фиксировали между собой соединительными

кронштейнами. Затем устанавливали стержни с промежуточным шарнирным элементом и фиксировали базовые изогнутые опорно-направляющие балки (верхнюю и нижнюю) между собой. Далее накладывали регулировочный мобильный узел-фиксатор с промежуточным шарнирным элементом, с четырьмя посадочными пазами, в которые укладывали и фиксировали поперечно-короткие концы базовых изогнутых опорно-направляющих балок, что позволило достичь окончательной стабилизации нижней челюсти в трех взаимно перпендикулярных плоскостях (Рисунок 18).

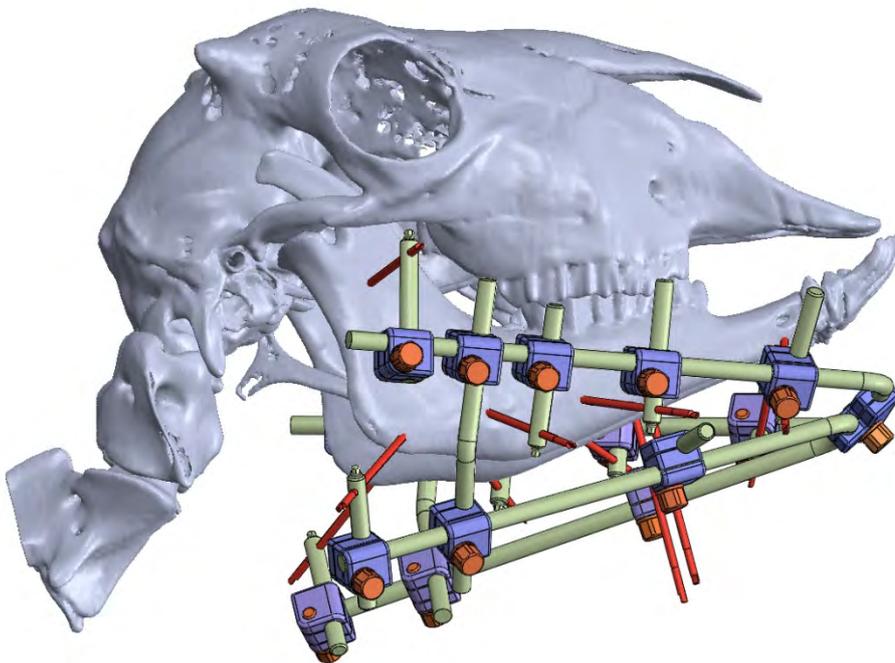


Рисунок 18 - Стереолитографическая модель животного, участвующего в эксперименте, овцематки породы Советский меринос, с расположением устройства, позиционирующего фрагменты нижней челюсти (Локтионова М.В.)

После проведения нагрузочных проб при адекватном воспроизведении биомеханического функционирования все узлы окончательно укрепляются болтами.

Выведение животного из наркоза осуществляли в несколько этапов. В течение 2-х дней послеоперационного периода под седативной поддерживающей нагрузкой тиопенталом натрия 6 мг/кг от массы тела животного проводили мониторинг функциональной активности элементов зубочелюстной системы.

Объем назначения в послеоперационном периоде: антибиотикотерапия препаратом Нороклав 140+35 мг/см<sup>3</sup> 1 мл/20кг массы животного 1 р/д 5 дней, орошения полости рта слабым раствором перманганата калия каждый час в течение 10 дней, зондовое питание первые 3-е суток, исходя из объема 400 мл на 1 прием пищи, согласно массе животного (минимум 3 раза в день).

Первые сутки: общее состояние удовлетворительное, соответствует срокам и объему оперативного вмешательства. Питание зондовое (осуществлялось 2-е суток), для снижения болевой реакции и с целью профилактики повреждения устройства животное находилось на седативной нагрузке тиопенталом натрия, дыхание самостоятельное. Устройство фиксировано в заданном положении, отделяемое на повязках в минимальном объеме, геморрагического характера. Ввиду седации животного оценить биомеханическую функциональную активность не представлялось возможным.

На третьи сутки: общее состояние удовлетворительное. Питание самостоятельное, объем восстановлен на 50 %, производилось снятие экспериментального животного с нагрузки седативными препаратами в первой половине дня, к вечернему времени (третьему приему пищи), животное возвращалось в привычную среду обитания, дыхание самостоятельное. Устройство фиксировано в заданном положении, отделяемое на повязках в минимальном объеме, геморрагического характера. Биомеханическая активность восстановлена в вертикальных движениях нижней челюсти, что визуализировано попытками самостоятельного питания, восстановленного на 50–60 % по количеству потребляемого характерной для животного пищи (силос в объеме 600–1 000 г).

На пятые сутки: общее состояние удовлетворительное, дыхание самостоятельное, питание самостоятельное в объеме жидкой пищи, привычное функционирование восстановлено на 60 %. Устройство фиксировано в заданном положении, отделяемое не определяется. Фрагменты нижней челюсти фиксированы в анатомически правильное положение, стабильны, неподвижны при нагрузочных пробах. Насильственное открывание челюсти животного в умеренной силе приложения позволило достичь максимальной точки в 4 см между

фронтальной группой зубов. Движение при этом плавное, симметричное, болезненное по объективным параметрам в виде агрессивной реакции животного. В наблюдении за привычной жизнедеятельностью животного, в частности, приемом пищи, визуализировано ограничение открывания челюсти, невозможность откусывания и пережевывания, что сопровождалось приемом исключительно жидкой и кашеобразной пищи (силос 1 500–2 000 г). Позиционирующие челюстные фрагменты устройство без повреждений, фиксация узлов в должном объеме.

На девятые сутки: общее состояние удовлетворительное, дыхание самостоятельное, питание самостоятельное, объем соответствует предоперационному, привычное функционирование восстановлено на 60 %. Аппарат фиксирован в заданном положении, отделяемое не определяется. Фрагменты нижней челюсти фиксированы в анатомически правильном положении, стабильны (Рисунок 19).



Рисунок 19 - Трехмерная реконструкция (МСКТ): визуализация расположения фрагментов челюстных костей, фиксированных апробируемым устройством

На этапе наблюдения за приемом пищи визуализировано полноценное открывание челюсти, питание в должном объеме с элементами «жвачного процесса» в соответствии с таковым у здоровых животных. При насильственном открывании челюсти движение плавное, симметричное, девиация нижней челюсти отсутствует, максимальная точка открывания в 6 см, болезненность отсутствовала, согласно адекватной реакции экспериментального животного на оказываемое воздействие. Подвижность нижней челюсти несколько ограничена в трансверзальных и сагиттальных движениях. Пальпаторно отмечается гипертрофия жевательных групп с условно «здоровой» стороны, включая *M. caninus*, *r. labialis maxillaris*, *m. Zygomaticus*, *m. cutaneus labiorum*, *m. Depressor labii mandibularis*, *t. Buccalis*, *m. Mylohyoideus*, *t. masseter - pars lateralis et medialis*, *m. Omohyoideus*, *m. Cutaneus frontalis* (Рисунок 20).

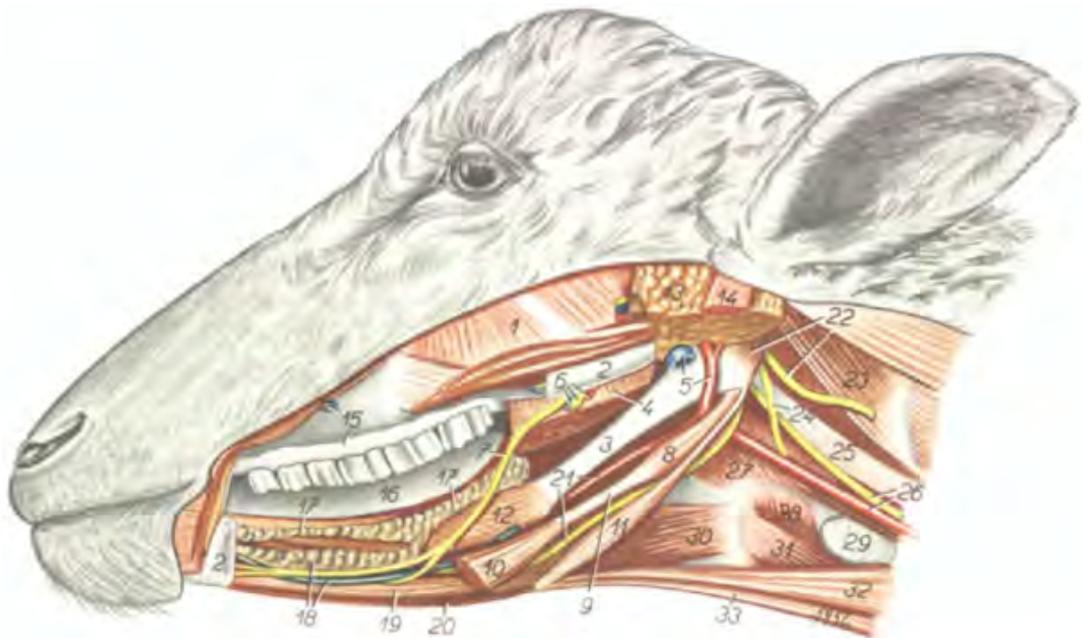


Рисунок 20 - Анатомио-топографические ориентиры мускулатуры животного, участвующего в эксперименте, глубокий слой, после удаления нижней челюсти (Атлас топографической анатомии сельскохозяйственных животных, Петр Попеско, 1961)

На двенадцатые сутки: общее состояние удовлетворительное, дыхание самостоятельное, питание самостоятельное, объем соответствует

предоперационному, привычное функционирование восстановлено на 80 % (Рисунок 21).



Рисунок 21- Животное, участвующее в эксперименте, 12-е сутки после оперативного вмешательства

Устройство фиксировано в заданном положении, отделяемое не определяется. Фрагменты нижней челюсти фиксированы в анатомически правильном положении, стабильны. На этапе наблюдения за приемом пищи визуализировано полноценное открывание челюсти, питание в должном объеме с элементами «жвачного процесса» в соответствии с таковым у здоровых животных. При насильственном открывании челюсти движение плавное, симметричное, девиация нижней челюсти отсутствует, максимальная точка открывания в 6 см, болезненность отсутствовала, согласно адекватной реакции животных, участвующих в эксперименте, на оказываемое воздействие. Подвижность нижней

челюсти несколько ограничена в трансверзальных движениях. Пальпаторно отмечается гипертрофия жевательных групп с условно «здоровой» стороны, включая *M. caninus*, *r. labialis maxillaris*, *m. Zygomaticus*, *m. cutaneus labiorum*, *m. Depressor labii mandibularis*, *m. Buccalis*, *m. Mylohyoideus*, *t. masseter - pars lateralis et medialis*, *m. Omohyoideus*, *m. Cutaneus frontalis*.

На 21-е сутки после оперативного вмешательства: общее состояние животного удовлетворительное, привычный образ жизни восстановлен в полном объеме, питание самостоятельное. Устройство фиксировано в заданном положении, сопоставленные фрагменты нижней челюсти стабильны, возможность движений нижней челюсти ограничена лишь конструктивными элементами устройства. На этапе наблюдения за приемом пищи визуализировано полноценное открывание челюсти, питание в должном объеме с элементами «жвачного процесса» в соответствии с таковым у здоровых животных (Рисунок 22).



Рисунок 22 - Животное, участвующее в эксперименте, № 1, 21-е сутки после оперативного вмешательства

При насильственном открывании челюсти движение плавное, симметричное, девиация нижней челюсти отсутствует, максимальная точка открывания в 6 см, болезненность отсутствовала, согласно адекватной реакции экспериментального животного на оказываемое воздействие. Подвижность нижней челюсти несколько ограничена в трансверзальных движениях за счет гипертонуса *M. caninus*, *m. Buccalis*, *t. masseter pars lateralis et medialis*, *m. Cutaneus frontalis* с условно «здоровой» стороны.

На 30-е сутки: общее состояние животного удовлетворительное, привычный образ жизни восстановлен в полном объеме, питание самостоятельное. Устройство фиксировано в заданном положении, сопоставленные фрагменты нижней челюсти стабильны в течение всего периода наблюдения. На этапе наблюдения за приемом пищи визуализировано полноценное открывание челюсти, питание в должном объеме с элементами «жвачного процесса» в соответствии с таковым у здоровых животных. При насильственном открывании челюсти движение плавное, симметричное, девиация нижней челюсти отсутствует, болезненность, на оказываемое воздействие, отсутствовала, согласно адекватной реакции животных, участвующих в эксперименте. Максимальная точка открывания в 6 см. Движения нижней челюсти несколько ограничены, вероятнее всего, ввиду адаптации животного к конструкционным элементам устройства. Пальпаторно мышечная система с условно «здоровой» стороны в состоянии гипертонуса.

К окончанию второго месяца наблюдения общее состояние животных удовлетворительное, привычный образ жизни восстановлен в полном объеме, питание самостоятельное. Устройство фиксировано в заданном положении, сопоставленные фрагменты нижней челюсти стабильны в течение всего периода наблюдения. На этапе наблюдения за приемом пищи визуализировано

полноценное открывание челюсти, питание в должном объеме с элементами «жвачного процесса» в соответствии с таковым у здоровых животных (Рисунок 23).



Рисунок 23 - Животное, участвующее в эксперименте, № 2, 58-е сутки после оперативного вмешательства

При насильственном открывании челюсти движение плавное, симметричное, девиация нижней челюсти отсутствует, максимальная точка открывания в 6 см, болезненность отсутствовала, согласно адекватной реакции экспериментального животного на оказываемое воздействие. Движения нижней челюсти несколько ограничены, вероятнее всего, ввиду адаптации животного к конструкционным элементам устройства. Пальпаторно мышечная система с условно «здоровой» стороны в состоянии гипертонуса. У одного из экспериментальных животных на 52-е сутки визуализирован очаговый остеомиелит тела нижней челюсти в проекции сформированного дефекта, абсцесс мягких тканей в подчелюстном полюсе в проекции установленных спиц, фиксирующих устройство. Открывание челюсти

ограничено до 4 см, отмечено усиление явлений гипертонуса с условно «здоровой» стороны, ввиду чего принято решение о снятии устройства для устранения биомеханических нарушений с последующим дренированием абсцесса и щадящей секвестрэктомии в условиях седации в сочетании с местной анестезией. Ежедневно в течение 10 дней выполняли антисептические обработки с использованием раствора перманганата калия, ленточный дренаж удаляли на 5-е сутки ввиду отсутствия отделяемого. Динамическое восстановление тонуса жевательной мускулатуры наблюдали к окончанию третьей недели наблюдений.

Ввиду положительной динамики лечебного процесса, направленного на профилактику развития рубцовых деформаций, контрактур в проекции дефекта нижней челюсти, и в связи с достигнутыми целями настоящего исследования принято решение о снятии устройства к концу третьего месяца наблюдений (Рисунок 24).

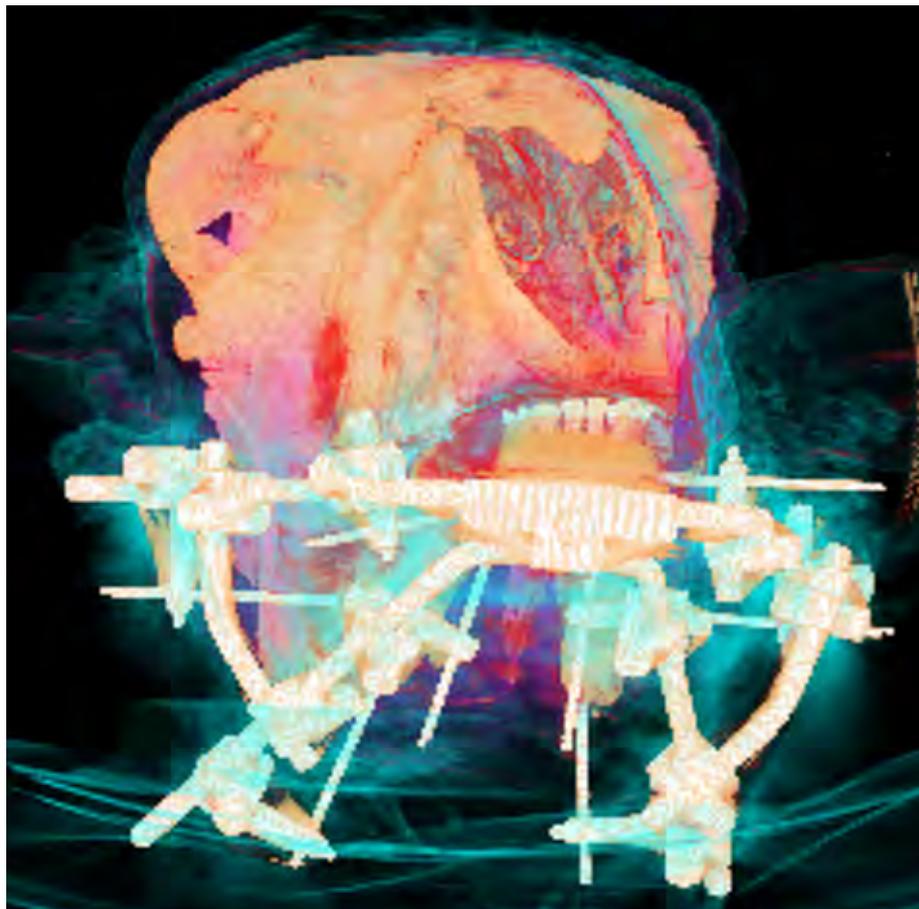


Рисунок 24 - Трехмерная реконструкция, МСКТ: животное, участвующее в эксперименте, динамическое визуальное исследование состоятельности фрагментов челюстных костей на этапе удаления апробируемого устройства

Извлечение устройства производилось в обратном порядке. Предварительно с целью снижения болевой реакции и эмоционального напряжения животному вводили тиопентал-натрия 6 мг/кг массы тела с последующей нагрузкой, на период манипуляции, фторан-кислородной смесью, объемом до 8 л/мин, концентрацией 0,8 об, на протяжении 30 мин.

Через 24 часа после выведения из организма животного препаратов для седативной нагрузки оценивалась клиническая эффективность функционирования зубочелюстной системы без конструктивных элементов устройства. Движения нижней челюсти свободные, плавность отсутствует. Жевательная функция восстановлена в частичном объеме.

На вторые сутки после снятия устройства жевательная функция снижена, движения в суставах нарушены за счет конвергенции свободных фрагментов нижней челюсти.

Длительное послеоперационное наблюдение и положительная динамика в течение двух и трех месяцев после установки устройства обосновывают его функциональные возможности по обеспечению стабильного позиционирования челюстных костей при объемных дефектах различной этиологии за счет оптимальной и адекватной фиксации фрагментов в соответствии анатомическим ориентирам костных структур и окклюзионным взаимоотношениям. Благодаря внесенным новым дополнительным конструкционным элементам, которые отсутствуют в прототипах, достигнуты высокие показатели жизнеспособности животного в раннем послеоперационном периоде. Сохраненная функциональная активность зубочелюстной системы позволила оптимизировать процесс реабилитации, минимизировать риски и объем осложнений воспалительного характера, которые нередко развивались у пациентов со смещенными костными фрагментами. Смещение фрагментов приводило к нарушению целостности мягких тканей, вследствие чего присоединялась вторичная инфекция. Наличие данного устройства в области дефекта способствует профилактике развития вышеуказанных осложнений и побочных эффектов.

### 3.2. Результаты клинического исследования

Из 285 пациентов, принимавших участие в исследовании, хирургическое вмешательство проведено всем в требуемом объеме. Протоколы оперативного вмешательства отличались в зависимости от объема поражения костных структур и патологической вовлеченности других элементов зубочелюстной системы: 130 пациентам (45,6 %) проводилось удаление пораженных фрагментов челюстных костей по типу секвестрэктомии, 155 пациентам (54,4 %) одномоментно с удалением патологических фрагментов требовалась установка аппаратов для позиционирования элементов зубочелюстной системы ввиду патологического перелома в 70 % случаев и в 30 % вследствие тяжелых нарушений биомеханического функционирования зубочелюстного аппарата с целью профилактики образования патологического перелома.

#### 3.2.1. Результаты хирургического лечения

*Распределение пациентов с учетом локализации очагов бисфосфонатного остеонекроза и детализацией биомеханических нарушений в группах сравнения*

В зависимости от локализации патологического процесса на верхней и (или) на нижней челюсти биомеханические нарушения имели клинические различия. Для их детализации анализу подверглись результаты клинических, визуальных, лабораторных и нейрофизиологических методов диагностики. Их комплексный анализ лег в основу идентификации причин и объема биомеханических нарушений функциональной активности зубочелюстной системы.

Согласно данным комплексного обследования, пациентов в зависимости от размеров дефекта и в независимости от принадлежности к челюстям распределили на локальные и диффузные.

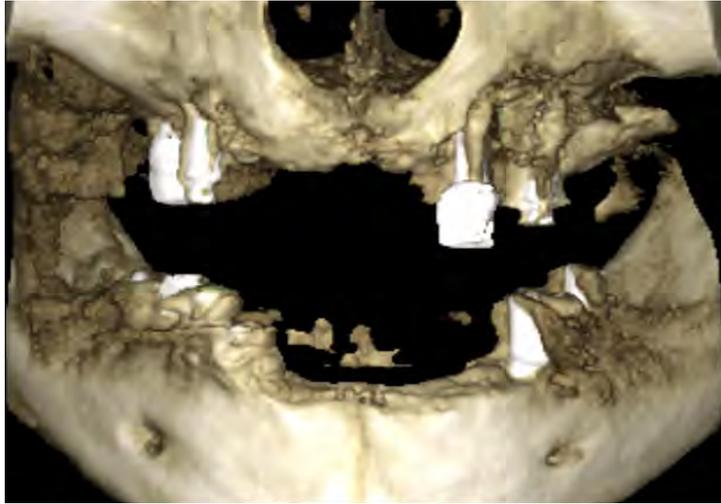


Рисунок 25 - КЛ КТ (трехмерная визуализация). Пациент, 59 лет. Диффузное поражение бисфосфонатным остеонекрозом верхней и нижней челюстей

Всех пациентов с поражением нижней челюсти в зависимости от наличия показаний к оперативному лечению разделили на три группы.

В I группу вошли 4 пациента с диффузным поражением нижней челюсти, которым реконструктивно-восстановительное хирургическое лечение не проводилось ввиду наличия общесоматических противопоказаний.

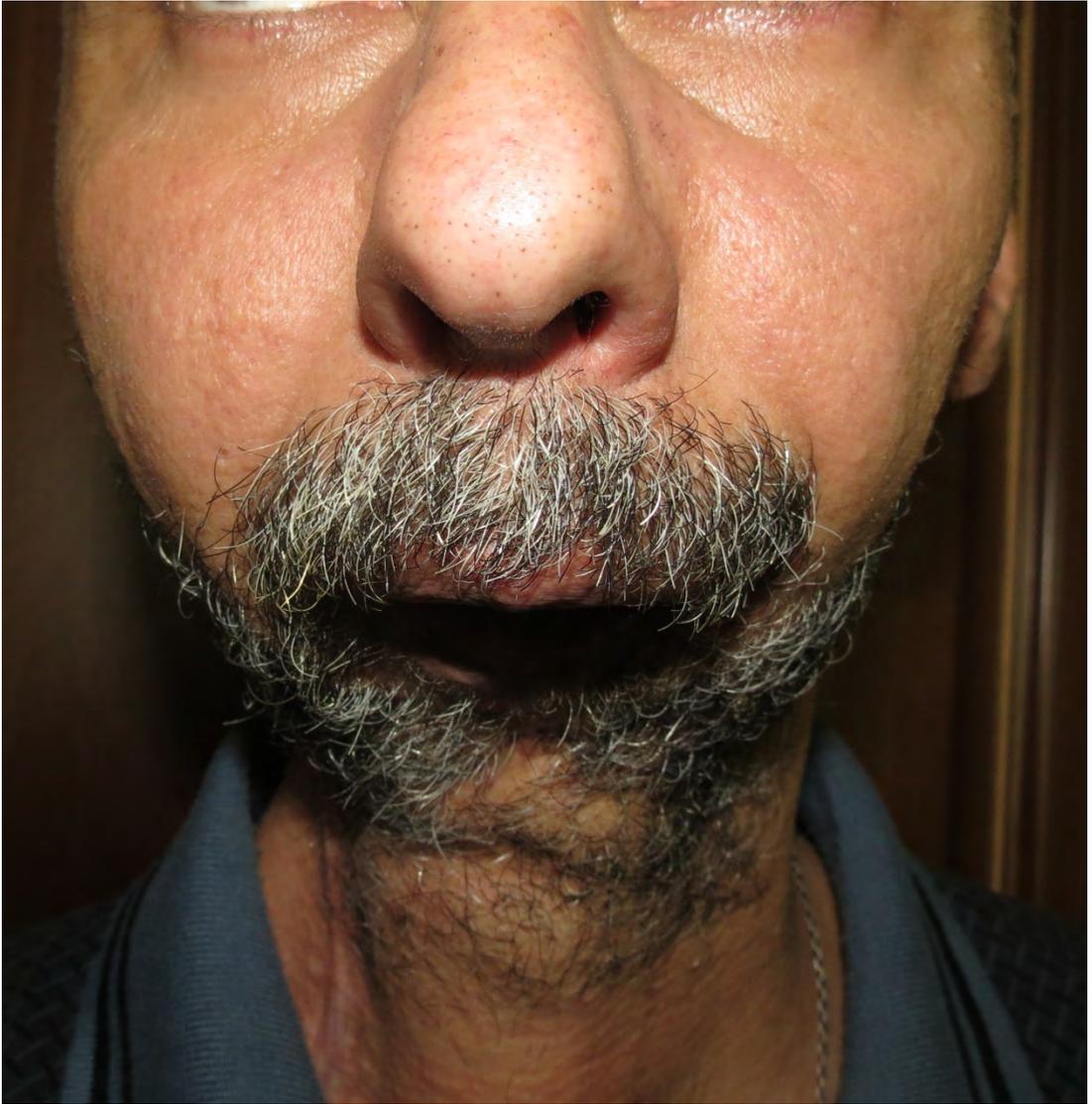


Рисунок 26 - Пациент В., 53 года. Тотальный бисфосфонатный остеонекроз нижней челюсти, состояние после резекции нижней челюсти, вид спереди

Оперативное лечение в объеме тотальной резекции диффузно пораженной нижнечелюстной кости у этих пациентов было проведено поднижнечелюстным доступом. В послеоперационном периоде отмечено катастрофически быстрое рубцевание мягких тканей нижней трети лица, дна полости рта и верхнего полюса передней поверхности шеи с нарушением биомеханики, функции речи, жевания, дыхания, что способствовало, в том числе, формированию стриктуры глоточного кольца.



Рисунок 27 - Пациент В., 53 года. Тотальный бисфосфонатный остеонекроз нижней челюсти, состояние после резекции нижней челюсти. А) МСКТ 3D-реконструкция, Б) формирующийся рубцовый жом из мягких тканей, вид спереди

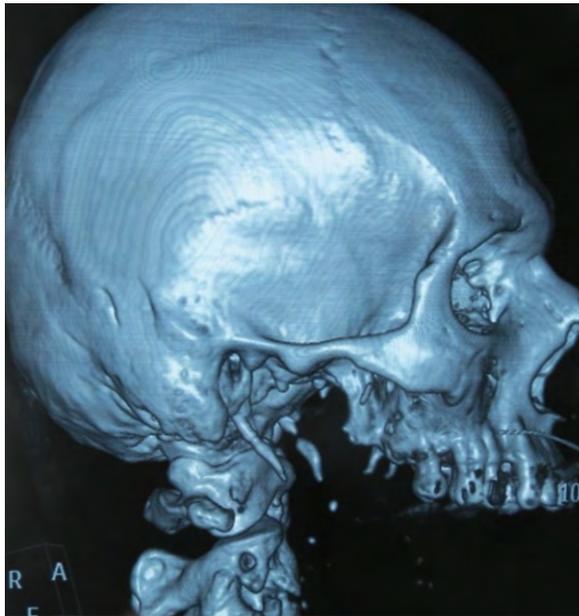


Рисунок 28 - Пациент, 53 года. Тотальный бисфосфонатный остеонекроз нижней челюсти, состояние после резекции нижней челюсти. МСКТ 3D-реконструкция



Рисунок 29 - Пациент Р., 63 года. Субтотальный бисфосфонатный остеонекроз нижней челюсти, состояние после половинной резекции нижней челюсти, вид спереди

У троих пациентов I группы после хирургического лечения в объеме субтотальной резекции нижней челюсти в послеоперационном периоде отмечено присоединение вторичной инфекции. В раннем послеоперационном периоде отмечена клиническая картина локальных гнойных процессов и тотальная инфильтрация мягких тканей, покрывающих фрагменты сохраненных фрагментов челюстей. У всех пациентов компенсированные ранее общесоматические патологические процессы трансформировались в декомпенсированные. Отмечена значительная конвергенция сохраненных костных фрагментов, которая способствовала нарушению целостности слизистой полости рта, что на фоне неудовлетворительной гигиены полости рта и явлений локальных реологических изменений приводило к возникновению дефектов мягких тканей и инфицированию кости.

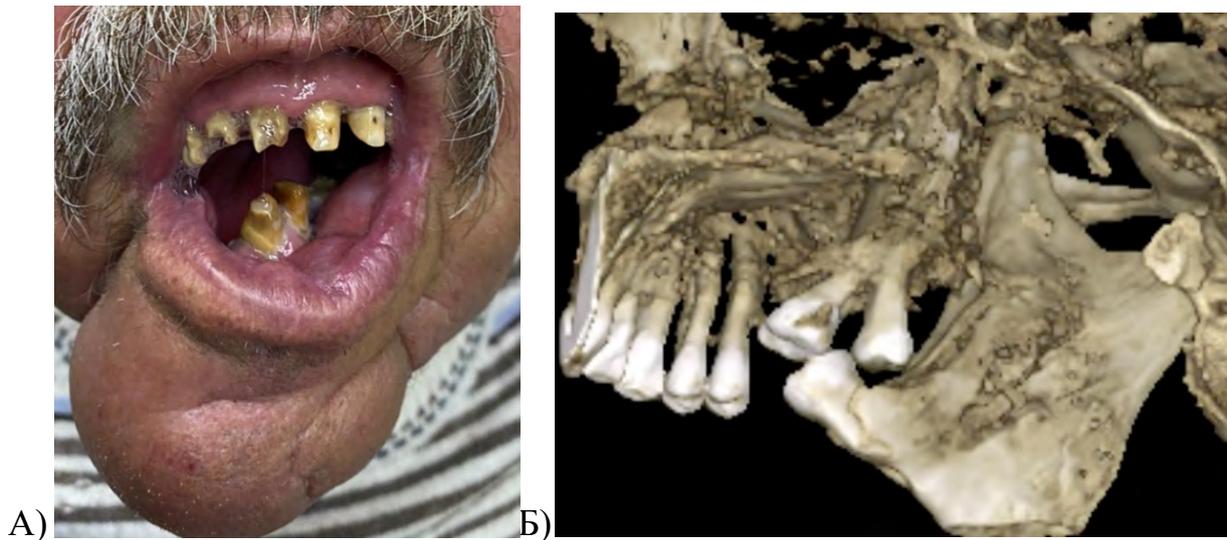


Рисунок 30 - Пациент Р., 63 года. Субтотальный бисфосфонатный остеонекроз нижней челюсти. А) Смещение фрагмента тела и ветви нижней челюсти, вид спереди, Б) КЛКТ 3D-реконструкция. Смещение фрагмента тела и ветви нижней челюсти, вид сбоку

Во II группу вошел 81 пациент с диффузным поражением нижней челюсти. Пациентам проведено хирургическое лечение в объеме резекции фрагмента наружным чрескожным оперативным доступом из поднижнечелюстного треугольника с полной отслойкой и частичной резекцией жевательной и крыловидно-челюстных мышц. При данном доступе уже в раннем послеоперационном периоде у пациентов отмечены грубые рубцовые нарушения анатомии и топографии мышц и мягкотканого комплекса. В проекцию резецированного фрагмента челюсти устанавливали титановые конструкции различных модификаций. В отдаленном послеоперационном периоде отмечены такие осложнения, как прорезывание титановых конструкций, вторичное инфицирование, что требовало неоднократных повторных хирургических вмешательств.



Рисунок 31 - ОПТГ. Пациент О., 53 года. Состояние после резекции подбородочного симфиза, тела, угла и ветви нижней челюсти справа, пораженного бисфосфонатным остеонекрозом с одномоментным устранением дефекта титановой пластиной



Рисунок 32 - Пациент Л., 56 лет. Состояние после резекции подбородочного симфиза, тел и углов нижней челюсти, пораженного бисфосфонатным остеонекрозом, из подподбородочного и поднижнечелюстных доступов с одномоментным устранением дефекта титановой сеткой. Дефект мягких тканей в подподбородочной области с оголением конструкции на этапе ее удаления



Рисунок 33 - Пациент К., 66 лет. Состояние после резекции подбородочного симфиза, тел и углов нижней челюсти, пораженного бисфосфонатным остеонекрозом, из подподбородочного и поднижнечелюстных доступов с одномоментным устранением дефекта титановой сеткой. Дефект мягких тканей в подподбородочной области с оголением конструкции



Рисунок 34 - Титановая сетка после ее удаления

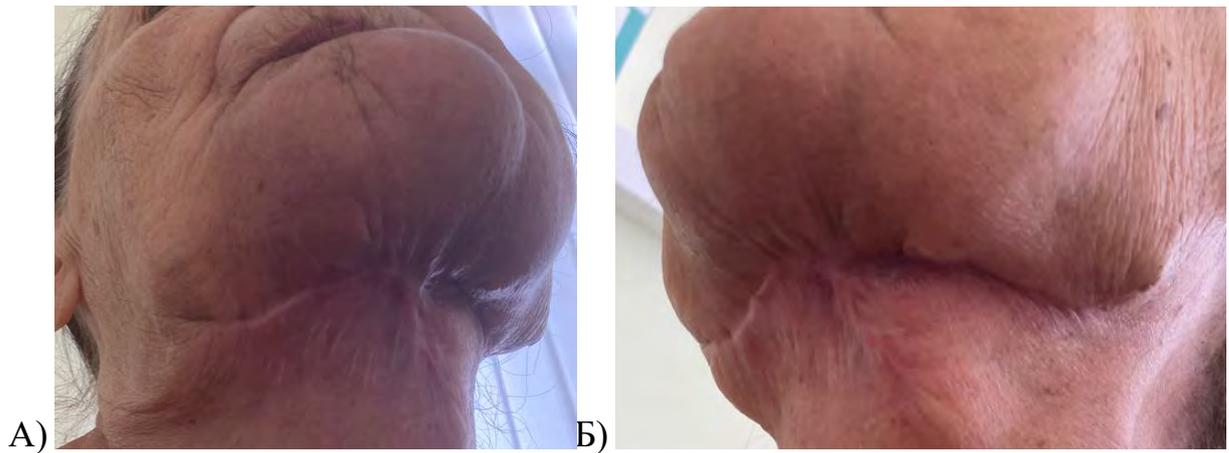


Рисунок 35 - Пациентка Ш., 70 лет. Поздний послеоперационный период, визуализация рубцовых изменений при классическом доступе к резецируемым фрагментам нижней челюсти

Результаты традиционных хирургических методов продемонстрировали низкую эффективность. Количество развивающихся осложнений имело высокий процент. Хирургическая агрессия способствовала развитию рубцовых нарушений уже в раннем послеоперационном периоде. Присоединяющаяся вторичная инфекция провоцировала развитие воспалительных осложнений, вследствие чего полноценная реабилитация в объеме восстановления нарушенной биомеханики зубочелюстной системы затягивалась. Представленные выше клинические наблюдения обосновали необходимость поиска способов комплексного лечения, направленного на всестороннюю коррекцию выявленных недостатков существующих и широко используемых методов.

В III группу вошло 70 пациентов с диффузным поражением нижней челюсти. Пациентам проведено хирургическое лечение в объеме резекции фрагмента внутриротовым доступом с полной отслойкой надкостницы и сохранением целостности сухожилий жевательной и крыловидно-челюстных мышц, а также позиционированием фрагментов челюстных костей устройством, устраняющим биомеханические нарушения.



Рисунок 36 - Пациент М., вид анфас. 14-е сутки после установки устройства, позиционирующего фрагменты нижней челюсти и устраняющего биомеханические нарушения

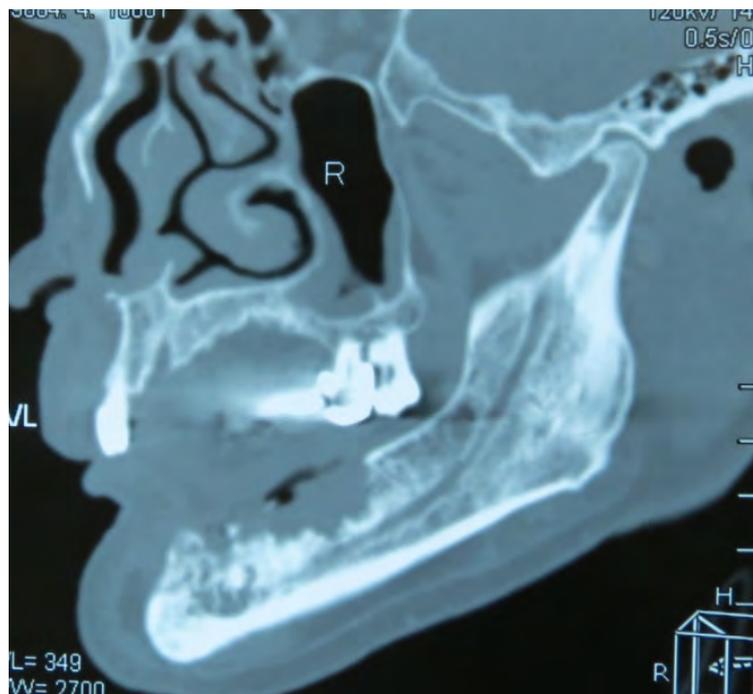


Рисунок 37 - Пациент П., 49 лет. Бисфосфонатный остеонекроз бокового сегмента тела нижней челюсти с сохранением крыши нижнечелюстного канала

При вовлечении в патологический процесс участка кости, содержащего один сегмент, локальное поражение зарегистрировано у 205 пациентов, диффузное поражение кости с вовлечением 4–8 зубов или 2-х и более сегментов - у 76

пациентов, у 4 пациентов выявлено тотальное поражение с вовлечением в процесс как верхней, так и нижней челюстей (Таблица 24).

Таблица 24 - Распределение пациентов согласно анатомо-топографической локализации патологического процесса

Локализация Кол-во вовлеченных сегментов	Верхняя челюсть	Нижняя челюсть	Тотальное поражение
Один сегмент (n=205)	104 (50,7%)	101 (49,3%)	4 (5%)
Диффузное поражение (2-х и более сегментов) (n=80)	24 (30%)	52(65%)	

Патологический процесс в области одного сегмента на верхней челюсти отмечен у 104 пациентов, диффузное поражение - у 24 пациентов. На нижней челюсти сегментарное поражение у 101 пациента (Рисунок 38), диффузное - у 52 пациентов.



Рисунок 38 - МС КТ, нативные срезы, пациент Д, 46 лет

*Пациенты с поражением одного сегмента на верхней челюсти*

У пациентов данной категории отмечали следующие клинические проявления пораженных участков кости:

- оголение участка кости до 1,5–2 см по периметру (Рисунок 39 а);
- наличие внутриротовых и открывающихся на поверхность кожи свищевых ходов (Рисунок 39 б);
- подвижность с различной степенью зубов, входящих в зону патологического процесса, в большинстве случаев в вестибуло-оральном и мезио-дистальном направлениях;
- болевая реакция, возникающая в ответ на окклюзионную травму зубами-антагонистами.

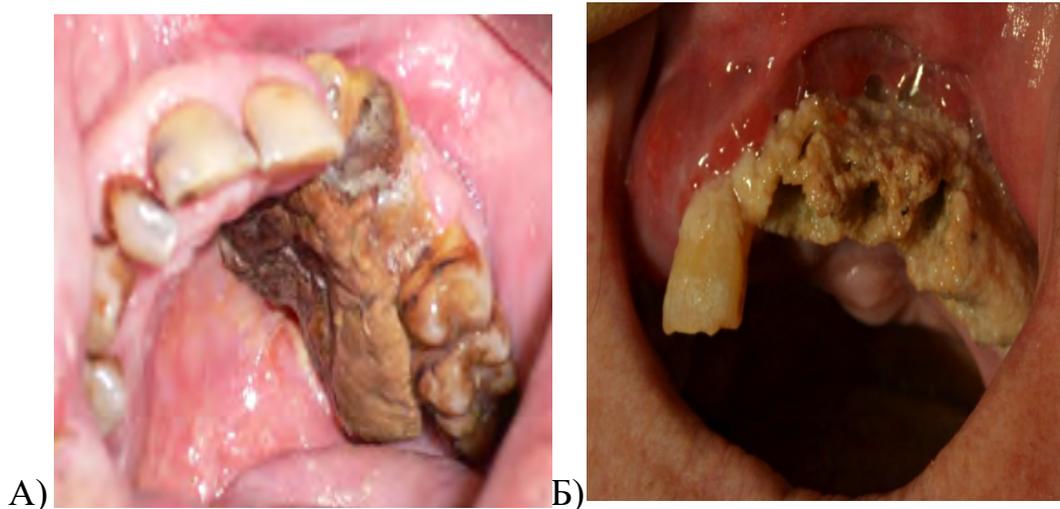


Рисунок 39 - Бисфосфонатный остеонекроз верхней челюсти с поражением одного сегмента: А) альвеолярного отростка справа с некрозом слизисто-надкостничного слоя; Б) фронтального сегмента с оголением кости

Таблица 25- Локализации очагов остеонекроза

Локализация процесса	Общее количество пациентов
Верхняя челюсть	128 (44,9%)
Нижняя челюсть	153 (53,7%)
Верхняя и нижняя челюсть	4 (1,4%)

Биомеханические нарушения в зависимости от локализации очага поражения имели клинические различия и характеризовались различным ограничением открывания рта. При локализации патологического процесса во фронтальном сегменте боль во время открывания рта незначительна. При локализации очага в проекции бугра верхней челюсти боль значительно усиливалась, особенно при совершении трансверзальных движений нижней челюстью. По данным клинического обследования, усиление боли связано с максимальным растяжением инфильтрированных мягкотканых структур (мышечный и мягкотканый массив), движущих нижнюю челюсть. При минимальной амплитуде движения болезненный дискомфорт отмечен в проекции скуло-альвеолярного гребня верхней челюсти. В тоже время при пальпации аналогичных мышц на условно «здоровой» стороне установлено, что они (жевательная, височная, крыловидно-челюстные мышцы) находились в состоянии компенсаторного гипертонуса. Поверхностный слой жевательной мышцы в нижнем полюсе имел рыхлую консистенцию, слизистая над ним была синюшного цвета. В глубоких слоях, особенно верхнего ее полюса, определялись признаки гипертонуса с резким усилением болезненных ощущений при попытке максимально широкого открывания рта или глубокой пальпации.

Поверхностные пучки височной мышцы пораженной стороны в проекции венечного отростка при пальпации имели четкие контуры без ярко выраженной болевой реакции.

Пальпация латеральных и медиальных крыловидных мышц вызывала значительную болевую реакцию на стороне локализации патологического процесса. На условно «здоровой» стороне пальпация мышц безболезненна, трансверзальные движения значительно ограничены. Пальпаторное обследование выполнялась всем пациентам на всех этапах лабораторного исследования. Ввиду того, что реакция пациента на мануальное воздействие врача носила субъективный характер, доля объективности все же имела место и основана на ощущениях и опыте врача. Фиксация и оценка результатов пальпации носила описательный

характер, представленный выше. Для объективизации субъективной картины выполняли нейрофизиологическое исследование.

При помощи мультиспиральной или конусно-лучевой компьютерной томограмм регистрировались метрические параметры очага поражения, определялись границы анатомически обособленных участков (Рисунок 40). У 7 % пациентов отмечено поражение передней стенки верхней челюсти, что соответствовало локализации очага во фронтальном сегменте. Клинически значимых нарушений у пациентов данной группы не выявлено.

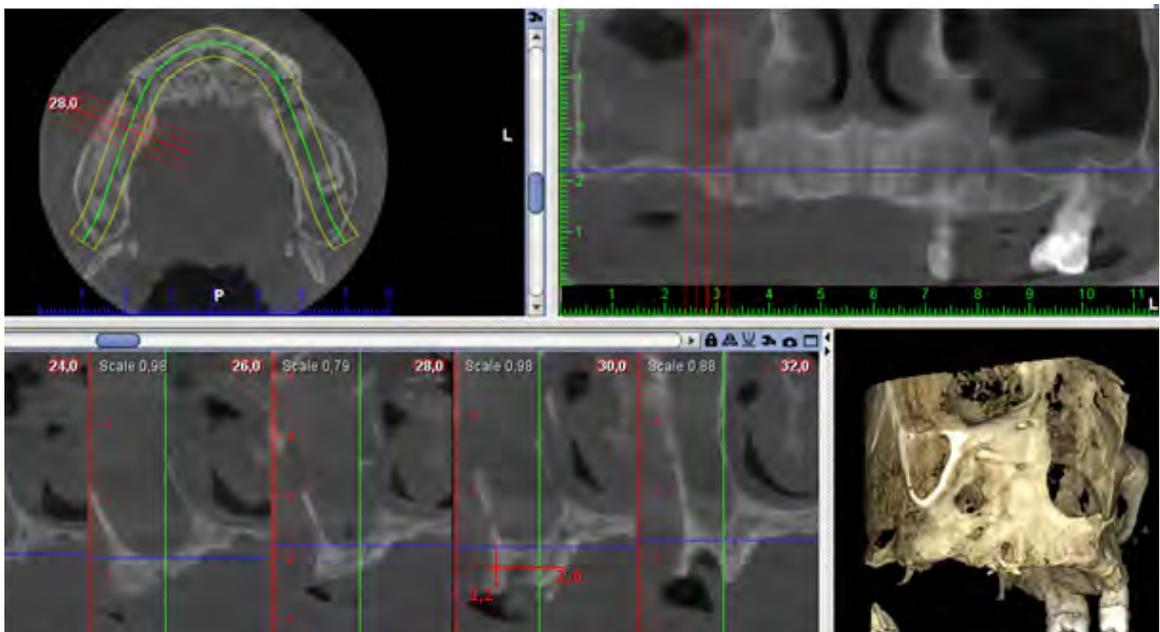


Рисунок 40 - КЛКТ. Пациент С. Бисфосфонатный остеонекроз бокового сегмента верхней челюсти, функционирующее ороантральное сообщение

Пораженные бисфосфонатным процессом костные структуры дна верхнечелюстной пазухи отмечены в 20 % случаев, что клинически сопровождалось явлениями хронического гайморита (Рисунок 41).



Рисунок 41 - КЛКТ. Пациент С. Бисфосфонатный остеонекроз бокового сегмента верхней челюсти, функционирующее ороантральное сообщение, признаки хронического верхнечелюстного синусита

На поздних стадиях развития заболевания у большинства пациентов в патологический процесс вовлекались мягкие ткани окологлазничных областей. Асимметрия лица была обусловлена явлениями выраженной инфильтрации прилежающих мягких тканей к поврежденным костным структурам (Рисунок 42).

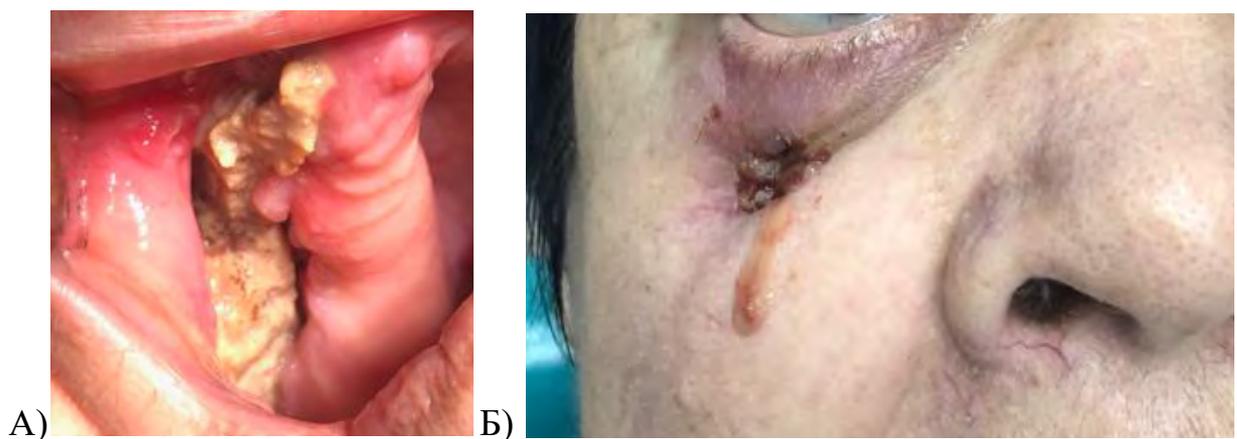


Рисунок 42 - Диффузное поражение альвеолярного отростка верхней челюсти бисфосфонатным остеонекрозом. А) Обнажение альвеолярного отростка верхней челюсти, Б) активный свищевой ход в подглазничной области

На начальных стадиях заболевания явления асептического воспаления челюстей в проекции очага поражения характеризовались явлениями приходящего гипертонуса мимической мускулатуры. На поздних стадиях в случаях оголения костных структур отмечены признаки вторичного инфицирования мягких тканей. У большинства пациентов выявлена смешанная непатогенная микрофлора в инфицированных тканях, что, вероятнее всего, лежало в основе прогрессирующих явлений локального лимфостаза. После удаления зубов по тем или иным причинам или после проведения амбулаторных хирургических манипуляций у 67 % пациентов отмечались вновь появляющиеся признаки диффузного поражения верхней челюсти (Рисунок 43).



Рисунок 43 - Диффузный бисфосфонатный остеонекроз альвеолярного отростка верхней челюсти с распространением процесса в проекцию передней трети твердого неба

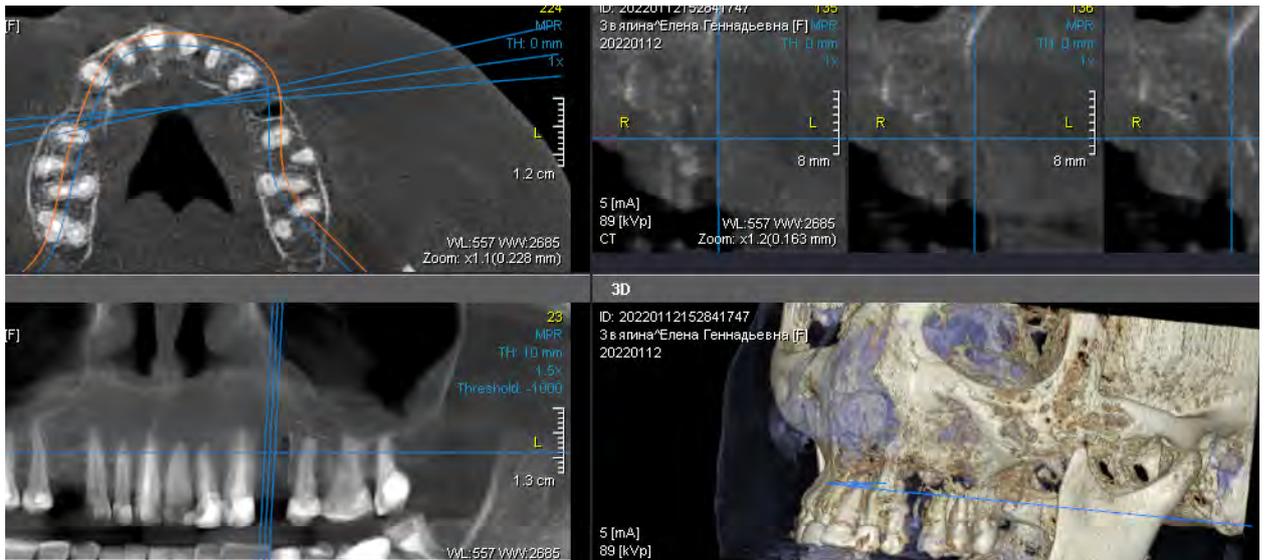


Рисунок 44 - МСКТ. Пациент П., 57 лет. Диффузный бисфосфонатный остеонекроз альвеолярного отростка верхней челюсти с распространением процесса в проекцию скуловой кости, передней стенки гайморовой пазухи

В ходе динамического мониторинга при поражении верхней челюсти визуализировано:

- разлитое оголение участка кости у 42 % пациентов;
- наличие внутри- и внеротовых свищевых ходов у 25 % пациентов.

Чаще всего свищевые ходы локализовывались в подглазничной области (Рисунок 45).

- подвижность с различной степенью зубов, входящих в зону патологического процесса, в большинстве случаев в вестибуло-оральном и мезио-дистальном направлениях у 38 % пациентов;

- болевая реакция приступообразного характера, не купирующаяся приемом ненаркотических анальгетиков, у 44 % пациентов.



Рисунок 45 - Активный свищевой ход в подглазничной области у пациентки С. с диффузным поражением верхней челюсти бисфосфонатным остеонекрозом

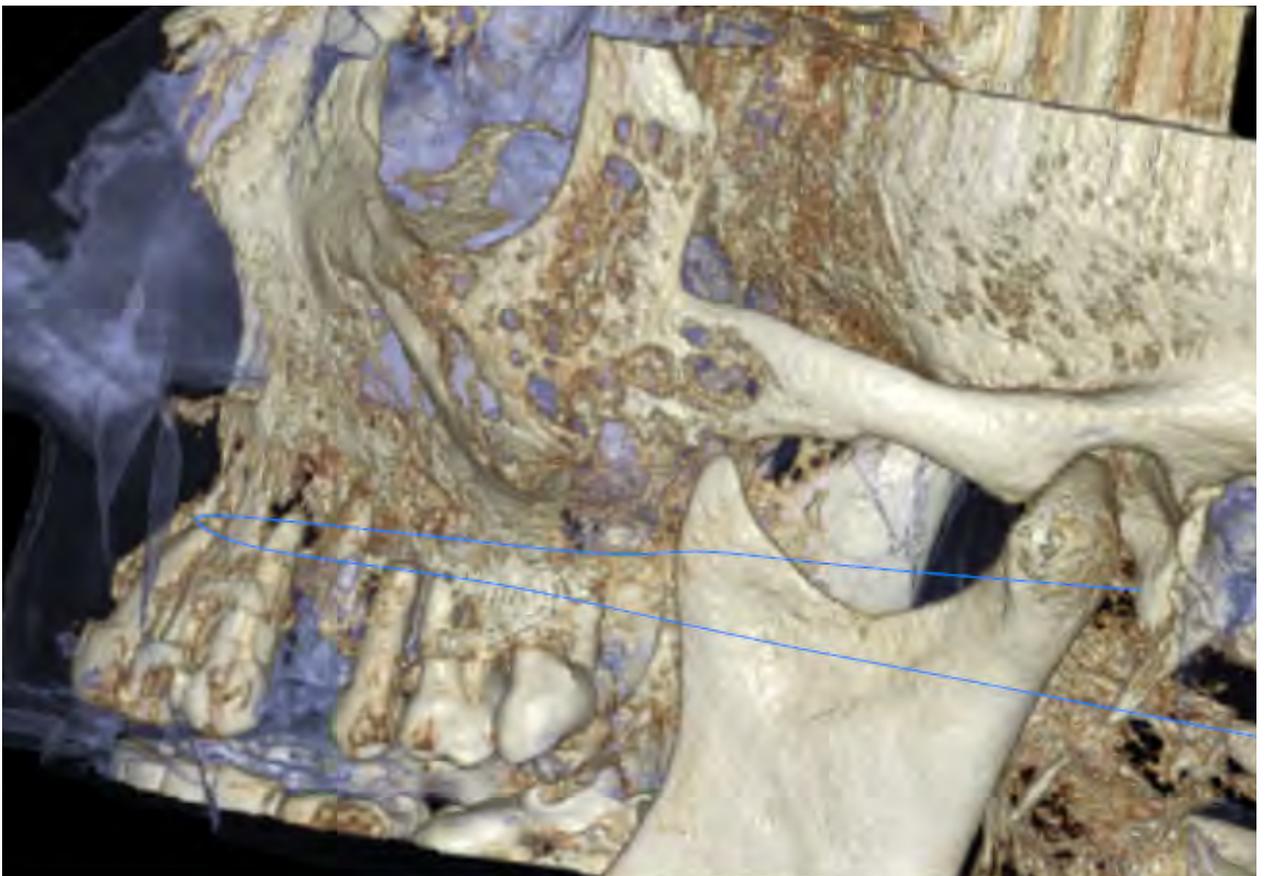


Рисунок 46 - МСКТ 3D-реконструкция. Пациент П., 57 лет. Диффузный бисфосфонатный остеонекроз альвеолярного отростка верхней челюсти с распространением процесса в проекцию скуловой кости, передней стенки гайморовой пазухи

В ходе проведенного анализа у пациентов с поражением фронтального сегмента верхней челюсти клинически значимых биомеханических нарушений не выявлено.

Патологические процессы, локализующиеся в проекции бугра верхней челюсти, а также при диффузных поражениях альвеолярного отростка и передней стенки верхнечелюстного синуса при присоединении вторичного инфекционного компонента способствовали его контактному распространению в прилегающие мягкие ткани.

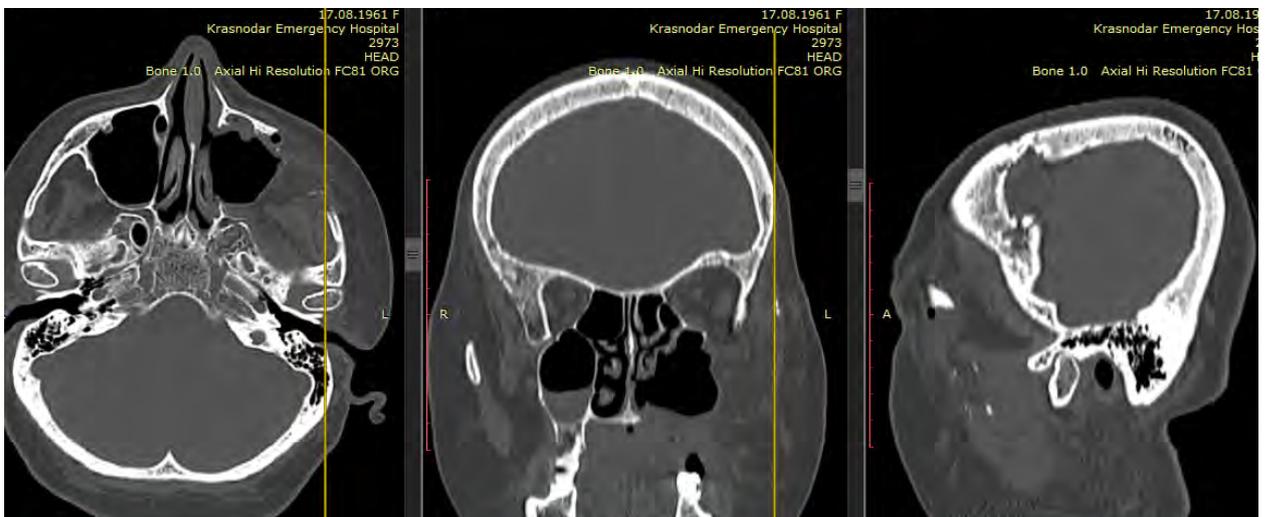


Рисунок 47 - Пациент П., 57 лет. МСКТ, нативные срезы. Диффузный бисфосфонатный остеонекроз альвеолярного отростка верхней челюсти с распространением процесса в проекцию скуловой кости, передней стенки гайморовой пазухи. МСКТ: признаки инфильтрации мягких тканей вокруг костных структур, пораженных бисфосфонатным остеонекрозом

У пациентов данной подгруппы выявлены клинически значимые функциональные нарушения биомеханики зубочелюстной системы. Клинические проявления дисфункции зависели от объема вовлеченных в патологический процесс тканей, а также длительности его течения и характера присоединившейся микрофлоры. Отмечена отрицательная динамика показателей качества жизни, которые тесно перекликались с психоэмоциональными изменениями в строгом соответствии с бальными критериями, изложенными ниже.



Рисунок 48 - Пациентка 3. Состояние после перенесенной блок-резекции верхней челюсти в пределах 2-х сегментов

Более чем у 50 % пациентов этой подгруппы прогрессировали явления кахексии, апатии, адинамии, о чем свидетельствует негативная динамика критериев качества жизни, представленная ниже. В то же время на фоне прогрессирующей кахексии у большинства пациентов отмечено локальное (краниовертебральное) увеличение объема мягких тканей за счет воспалительного или коллатерального отека. Нередко прогрессирующий отек было необходимо дифференцировать с явлениями лимфостаза. Нарастающий отек провоцировал явления парестезии в проекции механически сдавливаемой периферической нервной сети.



Рисунок 49 - МСКТ 3D-реконструкция. Пациент П., 57 лет. Диффузный бисфосфонатный остеонекроз альвеолярного отростка верхней челюсти с распространением процесса в проекцию скуловой кости, передней стенки гайморовой пазухи после их резекции

Достоверно установлено, что радикальные хирургические вмешательства в объеме резекции пораженных фрагментов верхней челюсти не только не улучшали состояния пациентов, а, напротив, сопровождались отрицательной динамикой психологических показателей качества жизни (Рисунок 50).

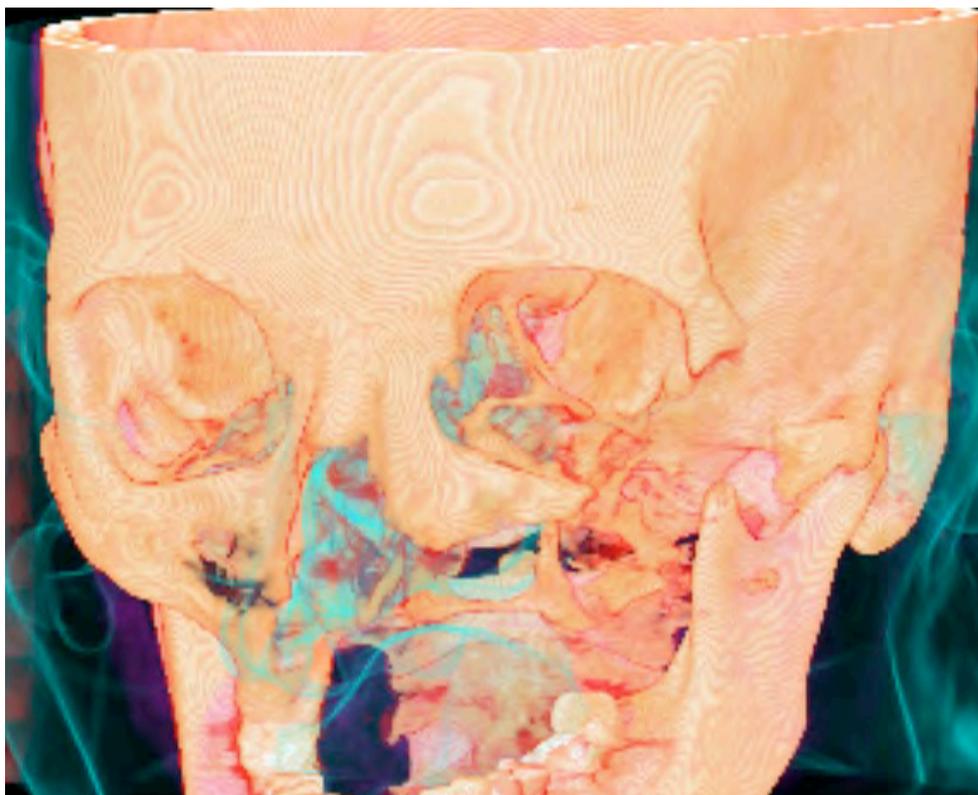


Рисунок 50 - МСКТ 3D-реконструкция. Пациент П., 57 лет. Диффузный бисфосфонатный остеонекроз альвеолярного отростка верхней челюсти с распространением процесса в проекцию скуловой кости, передней стенки гайморовой пазухи после их резекции

Традиционные хирургические вмешательства без предварительной психологической подготовки, а также отсутствие четкого плана реабилитации угнетали психику пациентов в 100 % случаев, согласно проведению анкетирования по критериям качества жизни. Последующие попытки убедить пациента в успехе предстоящего повторного реконструктивно-восстановительного хирургического вмешательства зачастую были тщетны. Более того, реконструктивные вмешательства в объеме восстановления их титановыми конструкциями в проекции резецированных фрагментов, в силу дефицита мягких тканей и сохраняющихся явлений локальной интоксикации на фоне дремлющих очагов хронической инфекции, способствовали прорезыванию данных конструкций и их последующему удалению.

В связи с отмеченными осложнениями в послеоперационном периоде после выполненных традиционными способами оперативных вмешательств высказано

предположение о необходимости поиска более совершенных методов реконструкции тотальных дефектов верхней челюсти.

### *Пациенты с диффузным поражением верхней челюсти*

У 44 % пациентов выявлены симптомы подвижности зубов и приступообразных болей, не купируемых ненаркотическими анальгетиками. Кроме того, биомеханические нарушения характеризовались значительным ограничением открывания рта и болью разлитого характера при любых движениях нижней челюстью. При пальпации симметричных групп жевательных мышц определялся гипертонус как в поверхностном, так и глубоком слоях. У большинства пациентов визуализированы явления птоза подкожно-жировой клетчатки и кожи лица в средней и нижней трети. Пучки височных мышц в проекции венечных отростков четко контурировались, имели резкую болезненность при пальпации. Пальпация латеральных и медиальных крыловидных мышц также сопровождалась значительной болевой реакцией, трансверзальные движения нижней челюсти имели минимальную амплитуду.

По данным мультиспиральной или конусно-лучевой компьютерной томограмм регистрировались метрические параметры дефекта в анатомически обособленных зонах поражения. Поражение патологическим процессом дна верхнечелюстной пазухи отмечено в 70 % случаев. Практически у всех пациентов отмечены явления вялотекущего хронического синусита с высокой частотой обострений (Рисунок 51).

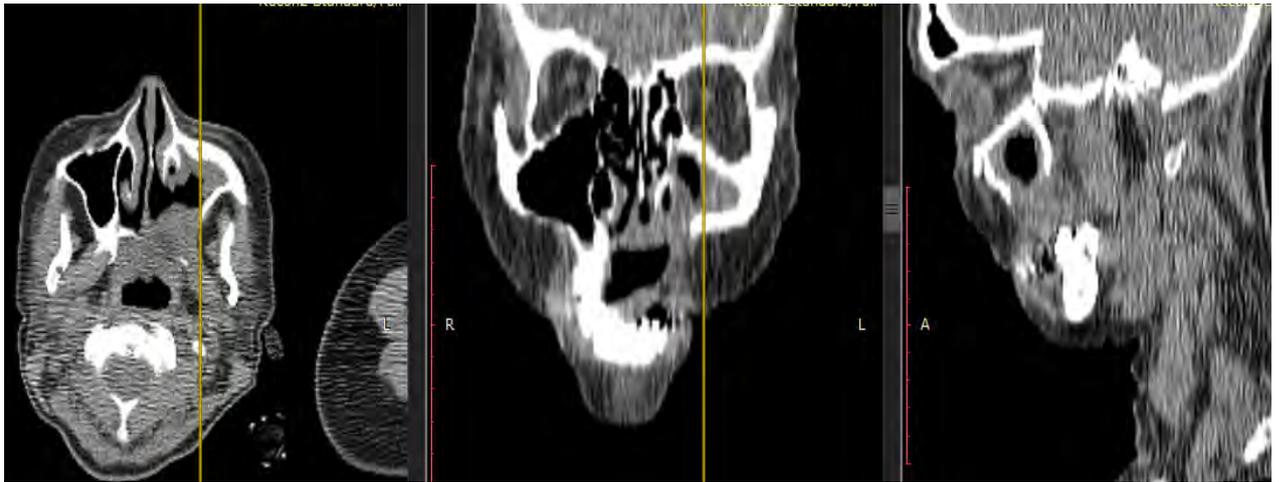


Рисунок 51 - КЛ КТ. Пациентка М. Диффузный бисфосфонатный остеонекроз бокового и фронтального сегментов верхней челюсти, функционирующее ороантральное сообщение слева, признаки хронического верхнечелюстного синусита слева

У пациентов данной группы визуальной оценке подвергалась конфигурация лица с определением выраженности асимметрии. Явления гипертонуса жевательной группы мышц на условно «здоровой» стороне свидетельствовали о компенсаторной реакции. Сам гипертонус рассматривался как механизм противодействия вначале инфильтрированным, а в более поздние сроки рубцово измененным тканям на стороне поражения. Об этом свидетельствуют рентгенологические признаки их визуализируемой асимметрии и несоразмерности. Кроме того, резекция объемных структур верхней челюсти клинически проявлялась отсутствием зубов-антагонистов, что провоцировало смещение нижней челюсти. Снижение высоты прикуса накладывало негативный отпечаток на эстетические характеристики лица, что коррелировало с психологическими показателями качества жизни. На представленной ниже 3D-реконструкции МСКТ пациентки М. 47-ми лет с диффузным бисфосфонатным остеонекрозом альвеолярного отростка верхней челюсти, распространяющимся на скуловую кость, переднюю стенку верхнечелюстной пазухи, после резекции пораженного фрагмента можно наблюдать компенсаторные анатомо-топографические нарушения положения и функциональной активности нижней челюсти (Рисунок 52).



Рисунок 52 - МСКТ 3D-реконструкция. Пациентка М., 47 лет. Диффузный бисфосфонатный остеонекроз альвеолярного отростка верхней челюсти с распространением процесса в проекцию скуловой кости, передней стенки верхнечелюстной пазухи после их резекции

Более чем у 50 % пациентов клинические признаки рубцовой контрактуры в латеральных и медиальных группах мышц было необходимо дифференцировать с мышечным спазмом.

У пациентов данной группы выявлены биомеханические нарушения со значительным ограничением открывания рта, боли при любых попытках движения нижней челюсти. Минимальные трансверзальные движения носили прерывистый характер, максимальная амплитуда не превышала 1 см с выраженной болевой реакцией в точке, ограничивающей дальнейшее движение. Сагиттальные

движения, в минимальном объеме, при выдвигании нижней челюсти имели характерный ступенеобразных вид. При вертикальных движениях отмечена S-образная девиация, смещение имело перманентный характер без определенной зависимости, максимальное открывание рта не превышало 1 см. Голова пациента всегда пребывала в поисках наиболее удобного положения. Чаще голова имела вынужденное положение с выстоянием в сагиттальной проекции, при этом отмечен наклон головы в одну из сторон, что сопровождалось дистопией краниовертебрального сочленения с характерными клиническими проявлениями неврологического характера, нашедшими отражение при детализации физических критериев качества жизни. Движения в краниовертебральном сочленении также сопровождалось выраженным дискомфортом, на грани приступообразной болевой реакции по типу невралгии, неизбежно вовлекающей в процесс мышцы шеи и верхнего плечевого пояса.

#### *Пациенты с поражением одного сегмента нижней челюсти*

Клинико-морфологические проявления в области пораженных участков кости включали:

- оголение участка кости ткани до 1,5–3 см в диаметре;
- внутриротовые и внеротовые свищи;
- подвижность различной степени зубов, входящих в зону патологического процесса, в большинстве случаев в вестибуло-оральном и мезио-дистальном направлениях;
- болевую реакцию, которая купировалась ненаркотическими анальгетиками, но возникала в ответ на незначительную окклюзионную травму зубами-антагонистами;
- патологические переломы нижней челюсти на фоне прогрессирующей деструкции и убыли органической части кости (Рисунок 53).

Биомеханические нарушения сопровождалось незначительным ограничением открывания рта, болезненностью мышц, вовлеченных в

патологический процесс, с максимальным ее проявлением в точке наибольшего открывания рта, а также при трансверзальных движениях с минимальной амплитудой даже у пациентов с патологическими переломами нижней челюсти, но лишь в тех случаях, когда не было смещения фрагментов.



Рисунок 53 - Пациентка Ш., 53 года. Бисфосфонатный остеонекроз подбородочного симфиза, тел нижней челюсти с патологическим переломом в проекции тела справа, без смещения фрагментов

Пальпаторное обследование на условно «здоровой» стороне свидетельствовало о гипертонусе в глубоком слое жевательной мышцы. На пораженной стороне на начальных этапах заболевания аналогичная мышца имела рыхлую консистенцию с признаками полнослойной инфильтрации. Но уже после первого амбулаторного хирургического вмешательства, даже в минимальном объеме, у всех пациентов отмечалась клиническая картина вторичного инфицирования. Зачем следовало прогрессирование явлений перифокального воспаления мягких тканей с неизбежным грубым рубцеванием, приводящему к рубцовой контрактуре, тризму и функциональным нарушениям в биомеханике всей зубочелюстной системы. Интенсивность биомеханических нарушений у этой группы пациентов оценивалась субъективными (пальпаторно) и объективными (нейрофизиологический мониторинг) методами.

У 24 % обследованных пациентов пальпацию жевательных мышц удалось выполнить до проведения каких-либо хирургических манипуляций. У данной группы пациентов выявлены следующие клинические симптомы.

Пучки височной мышцы на условно «здоровой» стороне в проекции венечного отростка, с четкими контурами, болезненные при пальпации. При максимальном сжатии челюстей поверхностная часть височной мышцы контурирует через кожные покровы, на патологически пораженной стороне в проекции венечного отростка безболезненны при пальпации (Рисунок № 54).

Пальпация латеральных и медиальных крыловидных мышц также характеризовалась значительной болевой реакцией на стороне локализации патологического процесса, на условно «здоровой» стороне пальпация менее болезненна, трансверзальные движения значительно ограничены, при этом отмечена девиация нижней челюсти в условно «здоровую» сторону.

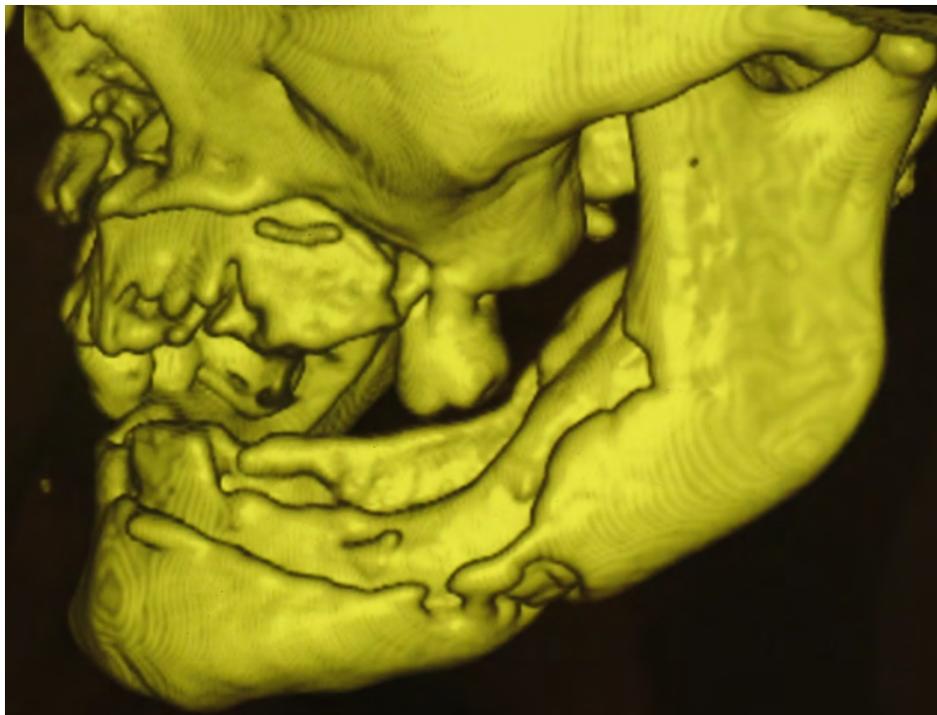


Рисунок 54 - КЛКТ, трехмерная реконструкция. Пациент М. Поражение бисфосфонатным остеонекрозом бокового и фронтального сегментов нижней челюсти

При этом отмечена болезненная пальпация латеральных и медиальных крыловидных мышц лишь у пациентов с концевым дефектом зубного ряда, который был сформирован задолго до начала настоящего заболевания. Известно, что данный клинический симптом характерен для пациентов с болевой дисфункцией ВНЧС по мышечному типу. В связи с чем выраженный болевой симптом у этой категории пациентов не принимался во внимание.

По данным мультиспиральной или конусно-лучевой томограмм регистрировались метрические параметры дефекта, границы которого локализовались в анатомически обособленных зонах (Рисунок 55).

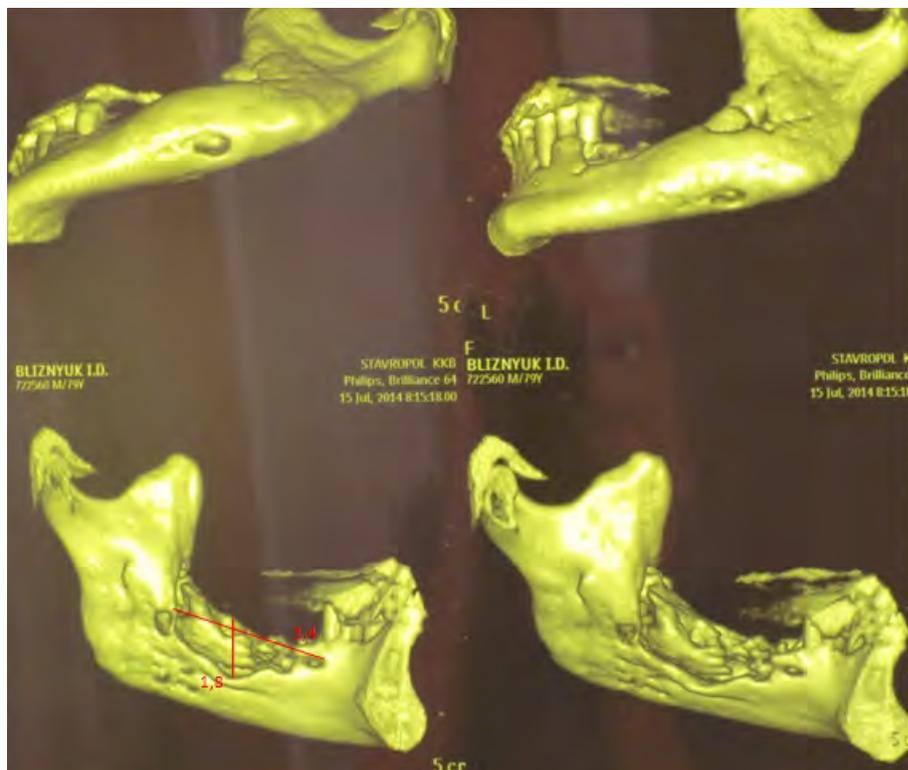


Рисунок 55 - КЛКТ, трехмерная реконструкция. Пациент Б. Поражение бисфосфонатным остеонекрозом бокового сегмента нижней челюсти, метрические параметры дефекта

Поражение нижнечелюстного канала отмечено в 60 % случаев, подбородочного отверстия - в 20 %. Их повреждения клинически характеризовались парестезией различной степени на соответствующей половине

нижней челюсти. Боль различной интенсивности присоединялась после развития признаков вторичного воспалительного процесса.

Также оценивалась конфигурация мышечных элементов, которые имели асимметричный объем, что коррелировало с явлениями гипертонуса на условно «здоровой» стороне в жевательной группе мышц. Симметричные явления укорочения, свидетельствующие о мышечном спазме, зафиксированы в латеральных и медиальных крыловидных группах мышц со стороны поражения.

У пациентов данной группы выявлены биомеханические нарушения, которые проявлялись ограничением открывания рта и болезненностью при любых попытках движения. Трансверзальные движения носили прерывистый характер, максимальная амплитуда не превышала 2 см с выраженной болевой реакцией в точке, ограничивающей дальнейшее движение. Сагиттальные движения совершались в минимальном объеме, при выдвигании нижней челюсти имели ступенеобразный характер на стороне поражения. При вертикальных движениях отмечена S-образная девиация, максимальное открывание рта не превышало 2,5 см. Положение головы вынужденное, с выстоянием в сагиттальной проекции, при этом отмечен наклон головы в сторону поражения, движения в краниовертебральном сочленении вызывали болевую реакцию при повороте в условно здоровую сторону.

#### *Пациенты с субтотальным поражением нижней челюсти*

У данной категории пациентов преобладали следующие симптомы:

- оголение участка костной ткани до 3–6 см в диаметре (Рисунок 56);
- наличие внеротовых свищевых ходов, чаще локализующихся в поднижнечелюстной области, подвижность с различной степенью зубов, входящих в зону патологического процесса, в большинстве случаев в вестибуло-оральном и мезио-дистальном направлениях;
- болевая реакция носила приступообразный характер, не купирующийся приемом ненаркотических анальгетиков, что свидетельствовало вовлечении в патологический процесс периферических сосудисто-нервных пучков.

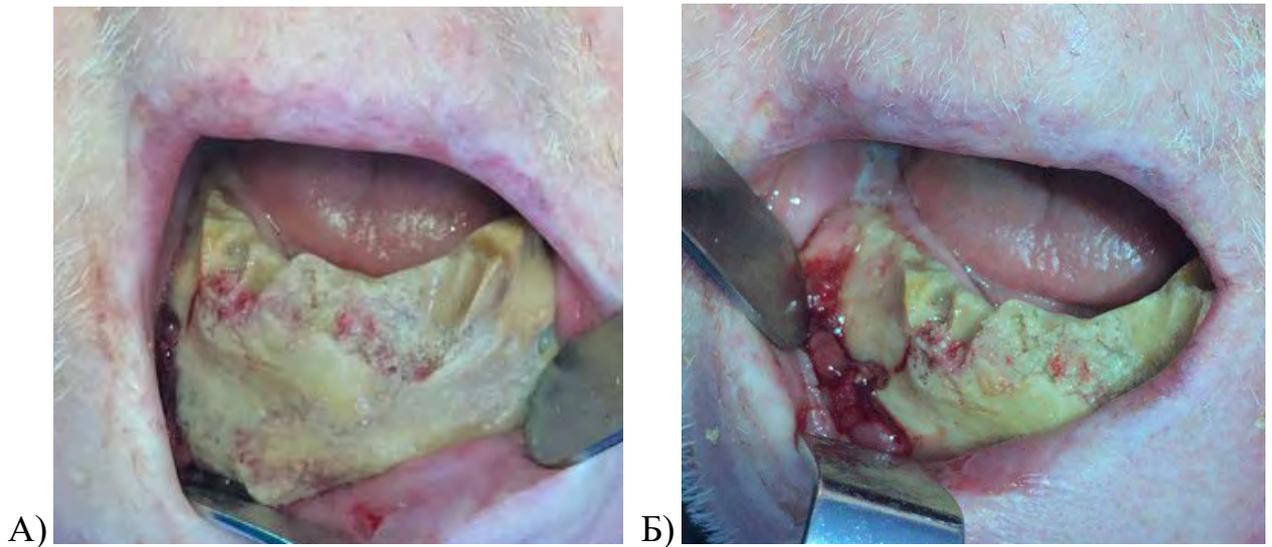


Рисунок 56 - Пациент Г., 79 лет. Диффузный бисфосфонатный остеонекроз нижней челюсти. А) Прямая проекция, диффузное поражение тела и альвеолярного отростка, Б) визуализация патологических грануляций в проекции переходной складки.

Биомеханические нарушения выражались значительным ограничением открывания рта, болезненностью при любых попытках движения. Пальпаторно жевательные мышцы в начальных стадиях заболевания имели признаки гипертонуса поверхностных и глубоких слоев. Наблюдалась рыхлая консистенция в поверхностном слое и визуализация явлений птоза мягких тканей лица в нижней трети.

Пучки височных мышц в проекции венечного отростка имели четкие контуры, при этом резко болезненные при пальпации. Пальпация латеральных и медиальных крыловидных мышц сопровождалась значительным усилением болевой реакции. Трансверзальные движения нижней челюсти совершались с минимальной амплитудой.

По данным мультиспиральной или конусно-лучевой компьютерных томограмм регистрировались метрические параметры дефекта: границы с анатомически обособленными зонами, поражение нижнечелюстного канала отмечено в 70 % случаев, подбородочного отверстия - в 30 % (Рисунок 57).



Рисунок 57 - МСКТ 3D-реконструкция. Пациентка Д. Диффузное поражение тела нижней челюсти бисфосфонатным остеонекрозом

Клинически пациенты отмечали явления парестезии соответствующей половины нижней челюсти и боль приступообразного характера. Оценка конфигурации мышечных элементов свидетельствовала об их асимметричном объеме, что коррелировало с явлениями гипертонуса. В поздних стадиях гипертонус трансформировался в мышечные спазмы. Наиболее выраженными они были в латеральных и медиальных крыловидных мышцах. Кроме того, у пациентов прогрессировала апатия, адинамия, сопровождавшаяся асимметрией и дисфункцией плечевого пояса на стороне поражения с опущением плеча вниз, асинхронными движениями.

У пациентов данной группы выявлены значительные биомеханические нарушения, которые проявлялись ограничением открывания рта, болезненностью при любых попытках движения нижней челюсти. Трансверзальные движения носили ограниченный характер, максимальная амплитуда составляла до 0,5 см с выраженной болевой реакцией в точке, ограничивающей дальнейшее движение.

Движение исключительно в условно «здоровую» сторону. Сагиттальные движения совершались в минимальном объеме, при выдвигании нижней челюсти наблюдалось ступенеобразное движение с коротким актом, оканчивающееся произвольным возвращением в привычное положение. При вертикальных движениях отмечена S-образная девиация, максимальное открывание рта не превышало 1,5 см. Положение головы вынужденное, с выстоянием в сагиттальной проекции, при этом отмечен наклон головы в сторону поражения, движения в краниовертебральном сочленении вызывали болевую реакцию, значительно ограничены.

Вышеуказанные клинические проявления сегментарных и диффузных поражений нижней челюсти нашли подтверждение в ходе проведенного нейрофизиологического мониторинга функциональной и биомеханической активности анатомических структур зубочелюстной системы.

### **3.2.2. Результаты лабораторного обследования пациентов с бисфосатным остеонекрозом челюстей**

Доступность и информативность морфометрических и ионных показателей форменных элементов определили их в качестве материала для исследования. Выбранный материал прост для забора и последующего деления на три основные фракции - лейкоцитарную, эритроцитарную и PRP-плазму, что позволяет изучать их параметры индивидуально, а при необходимости и в комплексе.

Стабильность фракций напрямую зависит от основных констант цельной крови, к малой части которых относятся ее вязкость, плотность, температура, осмотическое и онкотическое давление, гемолиз и pH. Обеспечение постоянства pH среды достигается за счет стабильности и равновесия буферных систем: карбонатной, фосфатной, гемоглобиновой и белковой. В основе функциональной активности буферных систем лежат биофизические процессы, основанные на биохимических реакциях, с непосредственным участием микро- и макроэлементов.

Функциональная активность эритроцитарной фракции крови во многом predetermined белково-липидной мембраной. Она представлена белковыми комплексами, макро- и микроэлементами, включая  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{S}^{2-}$  как в свободном, так и в связанном состоянии. Мембрана работает по принципу разницы градиентов концентрации, в частности ионов  $\text{H}^+$ , анионами  $\text{OH}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ . Конечная цель всего процесса заключается в транспорте кислорода и углекислого газа, переносе аминокислотных остатков и биологически активных веществ, ионном равновесии, поддержании кислотно-основного равновесия, адсорбции токсических продуктов распада, образовании креаторных связей посредством межклеточного взаимодействия. Эритроцит, как основной составляющий элемент фракции, по гистологической структуре является безъядерной клеткой, или постклеточной структурой с отсутствием ядра и органелл. Плазмолемма толщиной в 20 нм на своей поверхности выполняет функцию адсорбента гликопротеидов, аминокислот и др. веществ, за счет наличия трансмембранного гликопротеида отвечает за перенос анионов и катионов минеральных элементов.

Лейкоцитарная фракция - цикличная среда, ее элементы активны от 4 до 72 часов, с механизмом самообновления, обусловленного потерей биохимической архитектоники. Лейкоциты являются гетерогенной популяцией с высоким пролиферативным потенциалом. Они способны к инактивации и разложению посредством фагоцитоза. Фагоцитоз возможен за счет особенностей строения мембранных структур фракционных клеток, функциональным звеном в котором протекает гликолиз и окислительное фосфолирование. Гистологические признаки лейкоцитов подразделяют их на гранулоциты и агранулоциты, имеющие сферическую или шаровидную форму с ядром и органеллами, выполняющими функцию эндоцитоза и перемещения.

PRP-плазма (аутологичная обогащенная тромбоцитами плазма) своим клеточным составом отвечает за осуществление разнообразных обменных реакций, накопление серотонина и свертываемость крови благодаря концентрации тромбоцитов (взвесь тромбоцитов до 1 млн/мкл в единице объема) и факторов роста в концентрации, увеличенной в 3-5 раз в сравнении с нативной плазмой.

Тромбоциты - частицы цитоплазмы, отделяющиеся от мегакариоцитов и состоящие из гиаломера и грануломера. Плазмолемма тромбоцитов, покрытая толстым гликокаликсом, образует каналцы в виде инвагинаций, которые являются открытой системой для обмена минеральных и других элементов с внеклеточной средой.

*Сравнительный анализ уровня минеральных элементов во фракциях крови у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстных костей на этапе включения в группу исследования и на этапах патогенетической комплексной терапии*

Установлено, что прием препаратов бисфосфонатного ряда выполнялся по назначению врача-онколога в соответствии с характером течения и стадии основного заболевания. Способы введения препаратов и продолжительность их применения регламентированы онкологическим стандартом. Минимум за 14 дней до начала этиопатогенетической комплексной терапии по согласованию с лечащим врачом-онкологом терапия препаратами бисфосфонатного ряда отменялась. Критериями исключения пациентов послужили активный метастатический процесс, прохождение лучевой терапии, сахарный диабет 1-го типа, медикаментозно не купированный. Лабораторная диагностика проводилась всем пациентам по методикам, описанным в главе «Материалы и методы».

В соответствие с регламентом, изложенным в главе «Материалы и методы», производили забор крови, ее центрифугирование. Результаты показателей содержания микро- и макроэлементов в эритроцитарной, лейкоцитарной фракциях и PRP-плазме, которые представлены в таблицах (26,27,28), интегральных диаграммах и на фотографиях, сравнивали с референсными значениями, представленными в материалах и методах настоящего исследования. С учетом знаний и понимания роли каждого минерального элемента в физиологическом процессе акцентировано внимание на патологических проявлениях заболевания.

На рисунке 58 а представлена чашка Петри, содержащая фрагмент эритроцитарной фракции, полученной после центрифугирования. На одну из пяти произвольно выбранных точек (Рисунок 58 б) в эритроцитарной фракции сфокусирован встроенный в спектрометр BrukerM4 Tornado (Bruker Optik GmbH, Germany) зондовой системы HyperMap, считывающий информацию и анализирующий процентное содержание ионов, которое представлено в таблице 26.

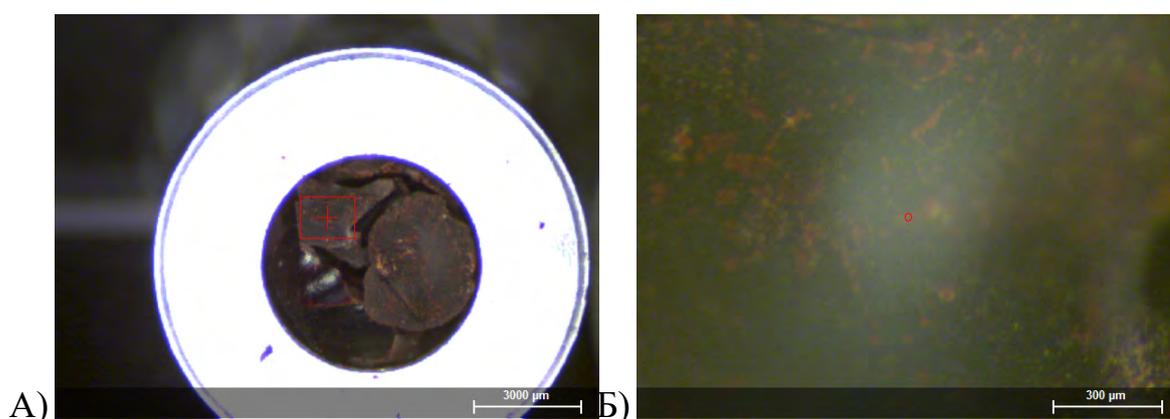


Рисунок 58 - Рентгенофлуоресцентная спектрометрия (BrukerM4 Tornado): А) фото фрагмента эритроцитарной фракции, Б) одна из точек измерения, выбранная произвольно, расчет микро- и макроэлементов в выбранной точке проводится автоматически

Количественные показатели микроэлементов, полученные после программной обработки в спектрометре BrukerM4 Tornado (Bruker Optik GmbH, Germany), представлены в виде интегральной диаграммы (Рисунок 59).

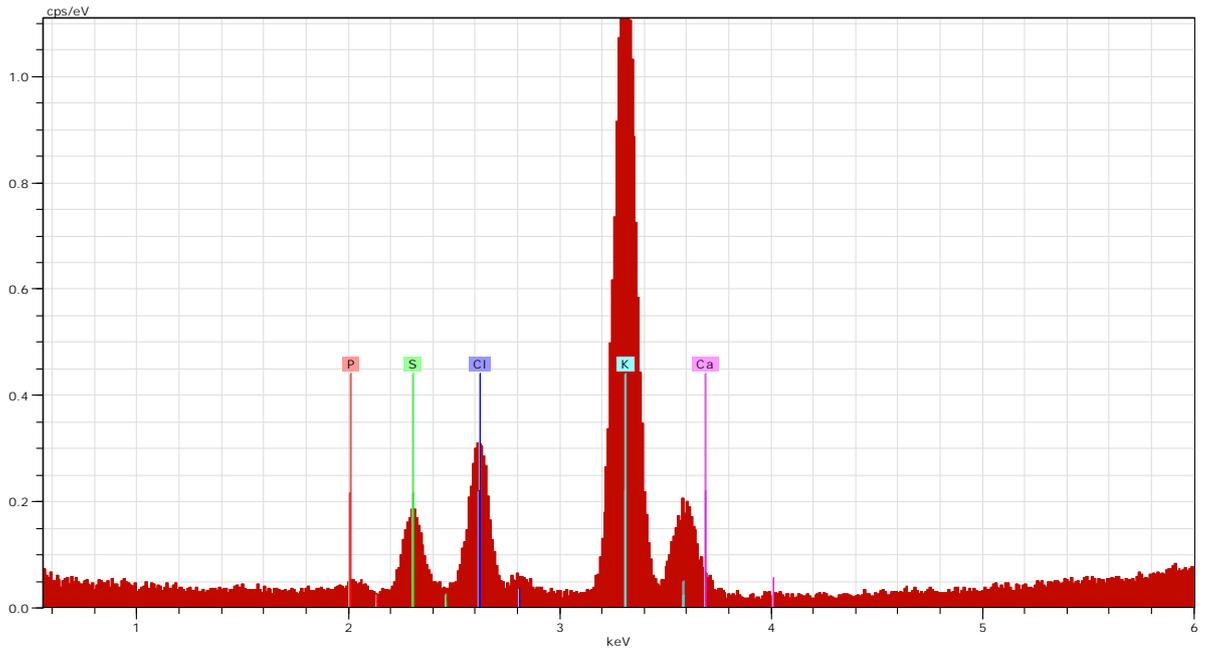


Рисунок 59 - Диаграмма усредненных показателей минерального состава (мг %) в эритроцитарной фракции. Забор материала проведен на первом этапе исследования

Анализ уровня содержания  $S^{2-}$  в эритроцитарной фракции на момент включения в группу исследования (каждому из обследованных пациентов было проведено не менее пяти сеансов бисфосфонатной терапии) превышал референсное значение в 911 раз. Запредельные показатели уровня ионов серы, вероятнее всего, являлись одной из причин, провоцирующих повреждение соединительно-тканых структур - клинически характеризующимся развитием признаков подострого воспалительного процесса в тканях зубочелюстной системы. В подавляющем большинстве случаев специалистами в стационарах и поликлиниках общего профиля указанные клинические проявления расценивались как банальные одонтогенные воспалительные реакции без учета анамнестических данных. Следовательно, их лечение проводилось по стандартной схеме, что впоследствии только усугубляло течение вновь развивающегося заболевания и в отсутствие длительное время положительной динамики являлось основной причиной направления пациентов в специализированное лечебное учреждение. Анализ общеклинических лабораторных исследований не коррелировал с клиническими проявлениями «воспалительного процесса», диагностированного ранее в других

лечебных учреждения. По результатам спектрометрии эритроцитарной фракции высказано предположение об осаждении SH-групп вследствие денатурации белков, что является одним из признаков стресса, прогрессирующего за счет нарастающих окислительных явлений, приводящих к неконтролируемому свободно-радикальному окислению со снижением активности эритроцитарной глутатионпероксидазы. Данная корреляционная зависимость, вероятнее всего, лежит в основе одного из звеньев патогенеза и является определяющим механизмом дисфункции митохондрий и гиперпродукции супероксидных радикалов, выявленной при биохимическом исследовании у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом. Такая интерпретация биохимических реакций основана на изучении количественных показателей ионов и полнее всего соответствует патогенезу исследуемого состояния, а также его клиническим проявлениям.

Таблица 26 - Усредненные показатели минерального состава (мг %) в эритроцитарной фракции на начальном этапе исследования

Элемент	S <sup>2-</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	P <sup>3+</sup>	Ca <sup>2+</sup>
Фракция	Me±m	Me±m	Me±m	Me±m	Me±m
Эритроцитарная фракция	13,67±0,0 1	3620±0,01	1620±0,01	4,49±0,00 1	3,63±0,001
Референсная норма	0,015	450–480	180–200	2,41	0,12–0,28

Мониторинг уровня ионов K<sup>+</sup> в эритроцитарной фракции после первого забора крови характеризовался превышением референсных значений в 8 раз. Из общеклинических данных известно, что K<sup>+</sup> опосредованно, при избытке, нарушает механизм проницаемости мембран, дезактивируют потенциал действия за счет нарушенного градиента концентрации и избыточной инфузии K<sup>+</sup> во внеклеточную среду. Высокий уровень показателей ионов калия клинически характеризовался нарастающими признаками ацидоза, локальной интоксикацией с нехарактерными для банального воспалительного процесса структурно-морфологическими

изменениями соединительной ткани, визуализируемых специалистами на разрезе при вскрытии инфильтратов.

Отмеченная клиническая картина локальной инфильтрации большинством специалистов расценивалась как состояние, требующее хирургического вмешательства. Последующий анализ характера течения раневого процесса свидетельствовал о нецелесообразности проведения превентивных хирургических манипуляций, которые являются строго обязательными в повседневной практике и направлены на профилактику распространения гнойно-воспалительного процесса, вызванного банальной микрофлорой. Впоследствии в открытом раневом канале были выявлены признаки распространения воспалительного процесса без значимого роста высеваемой микрофлоры.

Показатель  $Cl^-$  в эритроцитарной фракции на первом этапе исследования превышал референсные значения в 8,7 раз. Синергичное превышение уровня  $Cl^-$  с ионами  $K^+$  и  $Na^+$  также способствовало усугублению признаков внеклеточного ацидоза, угнетая диссоциацию оксигемоглобина до уровня глубокой десатурации, провоцируя клеточное голодание и, вероятнее всего, инициируя асептический некроз костной ткани.

Ионы  $P3^+$  в эритроцитарной фракции в сравнении с референсными показателями превышали норму в 2 раза, что соответствует фармакокинетике препаратов бисфосфонатного ряда. Клинически избыток фосфора проявлялся хрупкостью костных стенок ввиду его негативного влияния на эластические волокна соединительной ткани, что способствовало росту патологических переломов более чем у 30 % пациентов от общего числа.

Ионы  $Ca^{2+}$  в эритроцитарной фракции превышали референсные значения в 13 раз. Гиперкальциемия при данном патологическом состоянии являлась закономерным явлением, что в комплексе с гиперфосфатемией обуславливало процессы остеомалации, приводящие к реструктуризации костной ткани. Динамика ионов  $Ca^{2+}$  в крови достаточно информативно изложена в аннотации бисфосфонатных препаратов.

На рисунке 60 а представлен фрагмент чашки Петри, содержащий лейкоцитарную фракцию, полученную после центрифугирования. На одной из самопроизвольно выбранных точек (Рисунок 60 б) сфокусирован встроенный в спектрометр BrukerM4 Tornado зонд системы HyperMap (Bruker Optik GmbH, Germany).

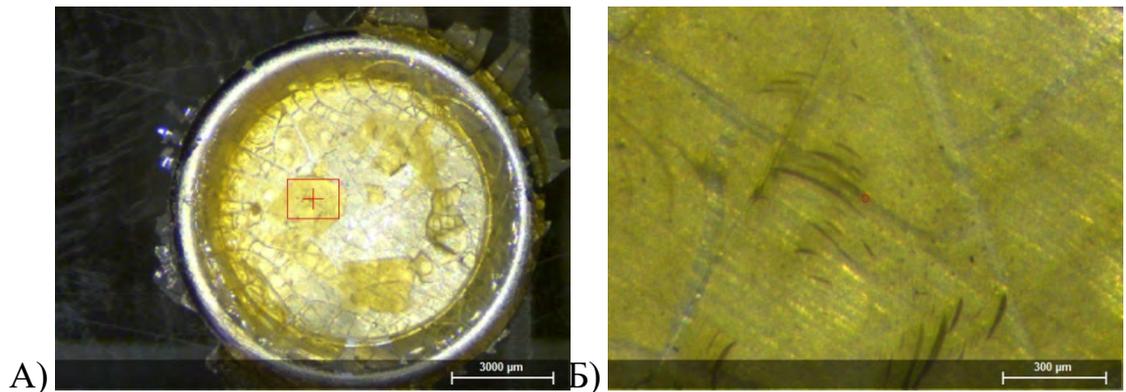


Рисунок 60 - Рентгенофлуоресцентная спектрометрия (BrukerM4 Tornado). А) Фото фрагмента лейкоцитарной фракции, Б) одна из точек измерения выбрана произвольно, расчет микроэлементов в выбранной точке проводится с использованием встроенной системы HyperMap в спектрометре BrukerM4 Tornado автоматически

Количественные показатели микроэлементного состава из лейкоцитарной фракции после программной обработки отражены в интегральной диаграмме (Рисунок 61).

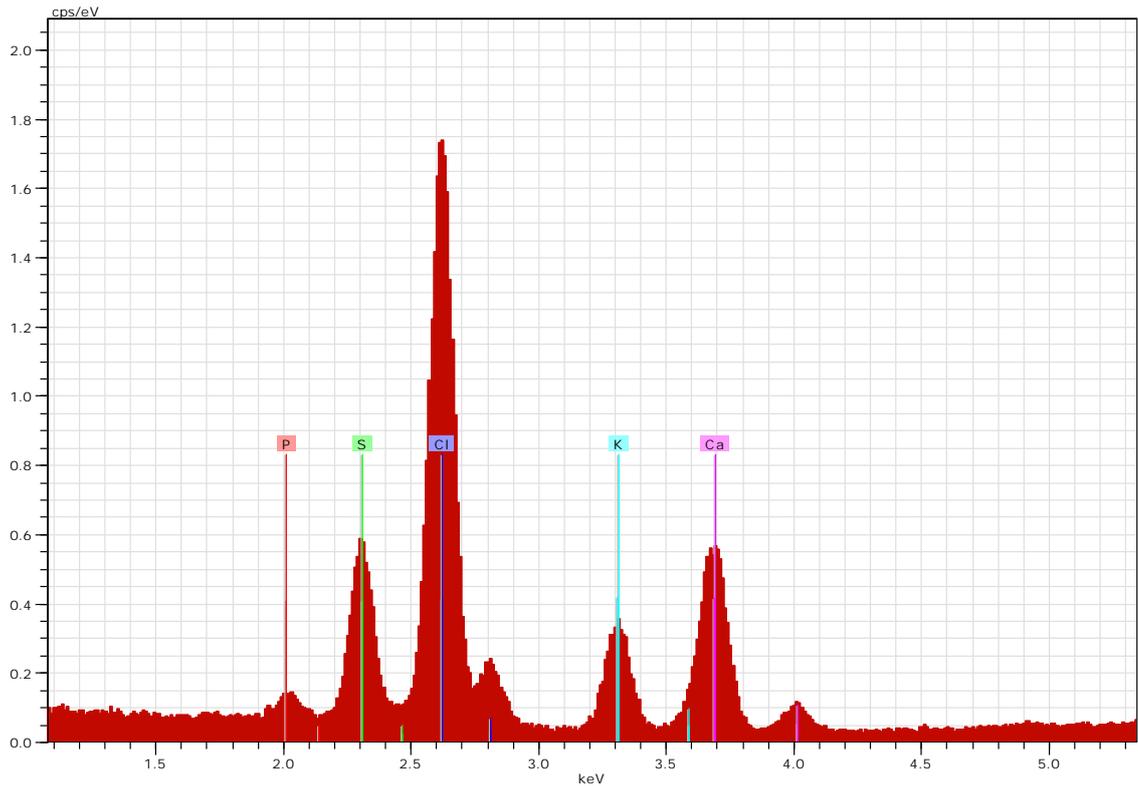


Рисунок 61 - Диаграмма усредненных показателей минерального состава в лейкоцитарной фракции в предоперационном периоде (мг %)

Уровень  $S^{2-}$  в лейкоцитарной фракции на первом этапе исследования в 4 раза превышал референсную норму. Избыток серы в комплексе с выявленным накоплением ионов  $K^+$  и  $H^+$  является катализатором внутриклеточного алкалоза. У всех обследованных метаболический алкалоз сопровождался значительным сдвигом рН. Результаты исследования свидетельствовали о причинно-следственном происхождении алкалоза за счет внешних, внесенных в организм факторов со смещением кислотно-щелочного состояния. Клинические наблюдения свидетельствовали о нарушении степени дифференцировки клеточных элементов, что проявлялось локальными иммуносупрессивными эффектами с признаками подавления защитных механизмов в исследуемой топографо-анатомической области (Рисунок 62).

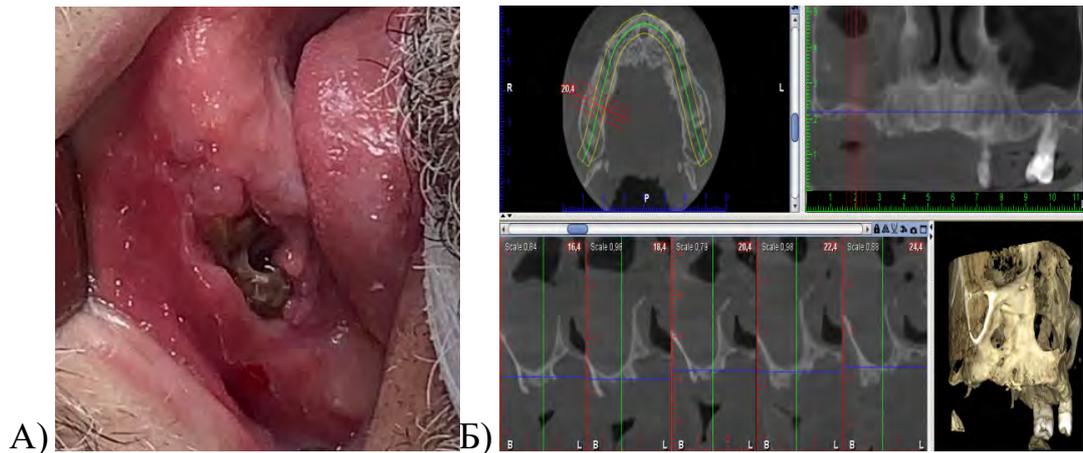


Рисунок 62 - Пациент П., 56 лет. Бисфосфонатный остеонекроз верхней челюсти. А) Дефект слизистой альвеолярного отростка в проекции лунки удаленного зуба 2.5 с зияющей костной тканью землисто-серого цвета с дефектом на вершине альвеолярного гребня, Б) Срезы КЛ КТ в проекции лунки удаленного зуба 2.5, рентгенологические признаки деструкции кортикальной пластинки и губчатого вещества, рентгенологические признаки гомогенного, тотального затемнения полости верхнечелюстного синуса с гиперплазией слизистой

Выраженность выявленных нарушений минерального состава в лейкоцитарной фракции представлена в усредненных значениях в таблице 26. Показатели  $K^+$  в 4,6 раз выше,  $Cl^-$  в 6 раз, нарушение их баланса способствует нарушению проницаемости мембран и потенциала их действия. По мере нарастания данной диспропорции и изменения градиента концентрации макроэлементов увеличивается уровень патологического выхода минеральных элементов во внеклеточную среду. Клинические признаки ионного дисбаланса характеризовались клиническими признаками локального обезвоживания и эпидермолиза. Кроме того, локальное обезвоживание являлось одной из причин мышечной дисфункции челюстно-лицевой области, в наиболее запущенных случаях с признаками стриктур, рубцовых контрактур, тризма жевательной мускулатуры.

Таблица 27 - Усредненные показатели минерального состава (мг %) лейкоцитарной фракции

Элемент Фракция	S <sup>2-</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	P <sup>3+</sup>	Ca <sup>2+</sup>
	Me±m	Me±m	Me±m	Me±m	Me±m
Лейкоцитарная фракция	15,26±0,01	469,6±0,01	1770±0,01	4,95±0,001	7,83±0,001
Референсная норма	3,9	117,4	295	3,3	8,5–10,2

На начальном этапе мониторинга микроэлементов установлено, что уровень P<sup>3+</sup> в лейкоцитарной фракции в 1,5 раза выше референсного значения, что напрямую связано с фармакокинетическими свойствами препаратов бисфосфонатного ряда. Данный факт заявлен и отмечен производителями в аннотации данных препаратов. При этом в лейкоцитарной фракции отмечено снижение содержания Ca<sup>2+</sup> в 1,2 раза, что соответствует недостаточной способности связывания препаратов с белковыми компонентами. На рисунке 63 а представлен фрагмент чашки Петри, содержащий PRP-плазму, полученную после центрифугирования. На одну из выбранных точек (Рисунок 63 б) в PRP-плазме сфокусирован встроенный в спектрометр BrukerM4 Tornado зонд системы HyperMap (Bruker Optik GmbH, Germany).

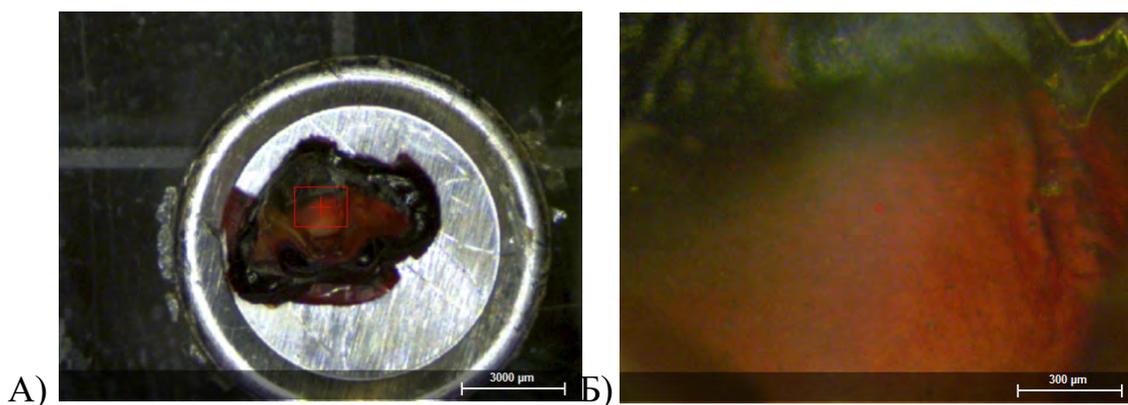


Рисунок 63 - Рентгенофлуоресцентная спектрометрия (BrukerM4 Tornado). А) Фото фрагмента PRP-плазмы, Б.) одна из точек измерения выбрана произвольно, расчет микроэлементов с использованием встроенной системы HyperMap в спектрометре BrukerM4 Tornado произведен автоматически

Количественные показатели микроэлементного состава PRP-плазмы после программной обработки в спектрометре представлены в интегральной диаграмме (Рисунок 64).

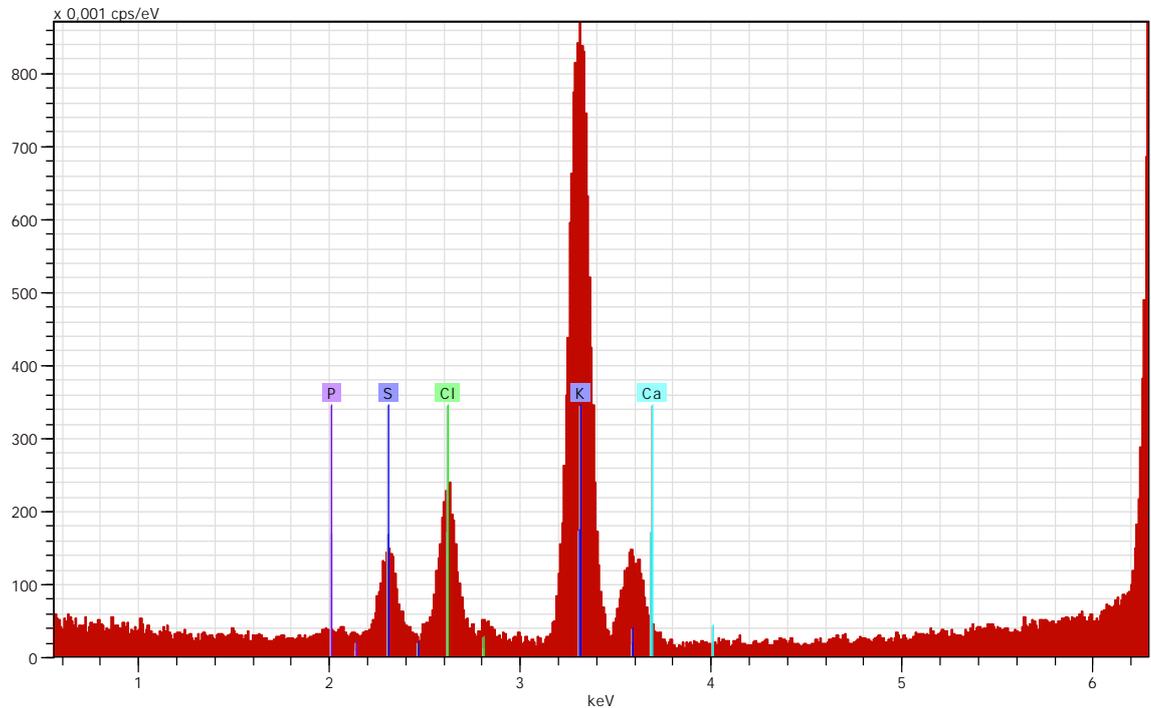


Рисунок 64 - Диаграмма усредненных показателей минерального состава в PRP-плазме в предоперационном периоде (мг %)

Из представленной выше интегральной диаграммы очевидно, что уровень элемента  $S^{2-}$  в PRP-плазме на первом этапе исследования в 4,2 раза превышает референсное значение. Известно, что высокий уровень содержания  $S^{2-}$  нарушает коммуникацию других минеральных элементов, а также дифференцировку ряда клеточных пулов.

Уровень  $K^{+}$  в PRP-плазме в 4,8 раз выше референсного значения на этапе мониторинга. Гиперкалиемия провоцировала явления гипергликемии, что характеризовалось явлениями роста интоксикации, клинически выразившейся усилением болей, с трудом купируемых ненаркотическими анальгетиками. В нередких случаях отмечено присоединение вторичной инфекции, вышеуказанные негативные проявления гиперкалиемии сопровождалось бурным прогрессом

указанных клинических проявлений. Показатели минерального состава PRP-плазмы представлены в сводной таблице 28.

Таблица 28 - Усредненные показатели минерального состава (мг %) PRP-плазмы

Фракция	Элемент	S <sup>2-</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	P <sup>3+</sup>	Ca <sup>2+</sup>
		Me±m	Me±m	Me±m	Me±m	Me±m
PRP-плазма		16,31±0,01	563,3±0,1	1416±0,1	6,68±0,01	16,35±0,01
Референсная норма		3,9	117,4	295	3,3	8,5–10,2

На первом этапе зарегистрировано, что элемент Cl<sup>-</sup> в PRP-плазме в 4,8 раз выше референсного значения. Увеличение Cl<sup>-</sup> совместно с K<sup>+</sup> способствует прогрессивной активности метаболического ацидоза, что сопровождается усилением свободно-радикального окисления во внеклеточной среде с нарушением архитектоники сосудистой стенки.

Высокие показатели выше отмеченных минеральных элементов, по-видимому, являются основными, участвующими в инициации изучаемого патологического процесса. Роль пускового механизма, осуществляемого данными микро- и макроэлементами, чрезвычайно важно учитывать по причине того, что растворы на их основе чаще всего используются как дезинтоксикационные средства.

Из анамнеза развития данного заболевания у абсолютного большинства пациентов, находившихся на лечении в хирургических стационарах общего профиля, установлено, что инфузионная дезинтоксикационная терапия изотоническим раствором не только не имела положительного эффекта, а, напротив, по мнению пациентов, способствовала более тяжелому течению заболевания.

Показатель P<sup>3+</sup> в PRP-плазме в 2 раза выше референсного значения, что соответствует фармакокинетике препаратов бисфосфонатного ряда, имеющих общий плазменный клиренс 5,04±2,5 л/ч.

Элемент  $\text{Ca}^{2+}$  в PRP-плазме в 1,6 раз выше референсного значения, что соответствует обратному высвобождению препаратов бисфосфонатного ряда из костной ткани в системный кровоток, которое начинается через 24 часа после получения нагрузки препаратом вне зависимости от его дозировки и пути введения, что установлено на основании проведенного мониторинга и представлено в сводной таблице усредненных показателей минеральных элементов во всех фракция (Таблица 29).

Таблица 29 - Усредненные показатели минерального состава фракций (мг %)

Элемент Фракция	$\text{S}^{2-}$ Me±m	$\text{K}^{+}$ Me±m	$\text{Cl}^{-}$ Me±m	$\text{P}^{3+}$ Me±m	$\text{Ca}^{2+}$ Me±m
Эритроцитарная фракция	13,67±0,07	3620±0,1	1620±0,7	4,49±0,01	3,63±0,01
Лейкоцитарная фракция	15,26±0,1	469,6±0,1	1770±0,7	4,95±0,01	7,83±0,07
PRP-плазма	16,31±0,07	563,3±0,1	1416±0,1	6,68±0,01	16,35±0,07
ANOVA-тест, p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Согласно полученным данным, корреляция показателей уровня минерального состава в различных фракциях крови с клиническими проявлениями обусловлена их цитологической структурой и функциональными особенностями, подробно изложенными в начальном разделе настоящей главы.

Выявленные на этапе обращения отклонения минерального состава во всех исследуемых фракциях и форменных элементах крови свидетельствуют о необходимости выполнения динамического мониторинга показателей макро- и микроэлементов в рутинной практике специалистами первичного звена. Сравнительный анализ данных показателей необходим для своевременной и рациональной коррекции зачастую формально подобранной медикаментозной терапии и протокола химиотерапевтической нагрузки. Своевременная коррекция минерального дисбаланса позволит оптимизировать реабилитационный процесс. Немаловажным аспектом является своевременное выявление и дифференциальная

диагностика клинических признаков - предшественников манифестации бисфосфонатного остеонекроза челюстных костей.

*Сравнительный анализ уровня минеральных элементов во фракциях крови у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстных костей через 1, 3 и 6 месяцев от начала проводимой этиопатогенетической комплексной терапии*

При первом обращении и в ходе мониторинга уровня микро- и макроэлементов установлено их количественное отклонение от референсных значений. Более 95 % пациентов, принимавших участие в настоящем исследовании, находились на диспансерном учете под наблюдением врача-онколога и химиотерапевта с диагнозами, обосновавшими назначение и прием препаратов бисфосфонатной группы. Развившиеся осложнения и отмеченные побочные эффекты до момента включения в настоящее исследование пациентам купировались в условиях стационаров и поликлиник общего профиля. Как показал статистический анализ развития данного рода осложнений, знания о пациентах с онкологическими заболеваниями и развивающейся у них сопутствующей бисфосфонатной патологией у специалистов первичного звена недостаточны. Определяемые ими клинические симптомы лишь косвенно соответствовали одонтогенным воспалительным заболеваниям, а их активная хирургическая тактика повышала риски развития негативных последствий.

С учетом вышесказанного и с целью решения одной из задач настоящего исследования нами была разработана и применена этиопатогенетическая комплексная терапия. Данная терапия направлена на диагностику и коррекцию общих нарушений функциональной активности органов и систем организма. Она включает индивидуальный подход к каждому пациенту и учитывает индивидуальные особенности: возраст, пол, показатели физического и психоэмоционального развития, у женщин учитывались физиологические и гормональные особенности. Клиническая эффективность и основные составляющие элементы этиопатогенетической комплексной терапии

представлены в соответствующей главе. Ниже представлены показатели микро- и макроэлементного состава во фракциях крови после проведения данной терапии (Таблица 30).

Таблица 30 - Усредненные показатели минерального состава эритроцитарной фракции (мг %)

Элемент	S <sup>2-</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	P <sup>3+</sup>	Ca <sup>2+</sup>
Временной Промежуток	Me±m	Me±m	Me±m	Me±m	Me±m
Через 1 месяц	12,5±0,1	884,3±0,1	1020±1	4,49±0,01	3,67±0,01
Через 3 месяца	6,8±0,1	594,5±0,1	643,6±0,1	3,42±0,01	1,12±0,01
Через 6 месяцев	0,25±0,01	456±1	257,2±0,1	2,72±0,01	0,28±0,01
Референсная норма	0,015	450–480	180–200	2,41	0,12–0,28
ANOVA-тест, p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Сравнительный анализ показателей минеральных элементов через 1 месяц от начала этиопатогенетической комплексной терапии в эритроцитарной фракции продемонстрировал положительную динамику.

Проведение этиопатогенетической комплексной терапии, направленной на коррекцию клинических проявлений минерального дисбаланса, способствовало их приближению к референсным значениям по ряду показателей только к 6-му месяцу.

Основная идея этиопатогенетической комплексной терапии заключалась во введении оптимальных доз и кратности «антидотных» препаратов, что определялось на основании индивидуальных проявлений нарушенного минерального и аминокислотного составов. Результаты мониторинга и коррекции аминокислотного и минерального составов описаны в соответствующей главе настоящего исследования.

Разработка данной терапии продиктована специфическим состоянием пациентов, которое по общеклиническим проявлениям, по сути, идентично отравлениям. По локальным проявлениям данная патология не укладывается в общепринятое понимание остеомиелитического процесса.

Выявленное повышенное содержание  $S^{2-}$  послужило основанием для применения альфа-токоферола-ацетата по 100 мг в сутки (25–30 капель/мл) под контролем пульсового давления и АД. Периодичность применения: ежедневно в течение 2-х месяцев. Основной механизм действия заключается в увеличении объема циркулирующей крови в церебральных и коронарных сосудах за счет связывания с альфа- и бета-липопротеидами белков посредством снижения свободно-радикального окисления и усиления образования цитохромов, пероксидазы и миоглобина.

Использование лантана-карбоната обосновано его эффектами, направленными на коррекцию нарушений обмена ионов  $P^{3+}$ . Препарат вводился перорально 2 раза в день во время приема пищи в виде жевательных таблеток в дозировке 375 мг на однократное применение под контролем пульсового давления. Препарат широко распределяется в тканях организма, при этом минимально накапливаясь в плазме крови, обуславливая внутриклеточное связывание  $Ca^{2+}$  с  $P^{3+}$ , снижая количество ионов фосфора во внутри- и внеклеточном пространстве, в свободном состоянии провоцирующих нарушения мышечного сокращения и токсического процесса в окологлоточных тканях.

Дисбаланс уровня  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Cl^-$  корректировал посредством форсированного диуреза путем нагрузки петлевыми диуретиками, в частности, фуросемидом в дозировке 20 мг внутримышечно 1 раз в день. Механизм действия основан на ингибировании транспорта  $Na^+-K^+2Cl^-$ , усиливая почечную экскрецию  $Na^+$ , препятствуя возникновению трансэпителиального потенциала, вследствие чего возрастает выведение  $Ca^{2+}$ . Кроме того, петлевые диуретики усиливают экскрецию  $HCO_3^-$  и  $H_2PO_4$ , тем самым регулируя метаболические процессы со смещением в нейтральную среду.

Показатели минерального состава в лейкоцитарной фракции через 1 месяц после проведенной этиопатогенетической комплексной терапии имели незначительные изменения. К концу третьего месяца отмечено снижение таких элементов, как  $K^+$ ,  $Cl^-$ ,  $P^{3+}$ ,  $Ca^{2+}$ . Через 6 месяцев по ряду показателей у 64 % пациентов уровень микро- и макроэлементов достигал референсных значений.

Количественные показатели минерального состава в различных фракциях, полученные после обработки данных, представлены в таблицах 31, 32.

Таблица 31 - Усредненные показатели минерального состава лейкоцитарной фракции (мг %)

Элемент	S <sup>2-</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	P <sup>3+</sup>	Ca <sup>2+</sup>
Временной промежуток	Me±m	Me±m	Me±m	Me±m	Me±m
Через 1 месяц	14,97±0,01	410,5±0,1	1470±1	4,2±0,1	7,83±0,01
Через 3 месяца	7,45±0,01	217,3±0,1	852±1	3,4±0,1	7,98±0,01
Через 6 месяцев	4±0,1	182,2±0,1	348±1	3,78±0,01	10,1±0,1
Референсная норма	3,9	117,4	295	3,3	8,5–10,2
ANOVA-тест, p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Таблица 32 - Усредненные показатели минерального состава PRP-плазмы (мг %)

Элемент	S <sup>2-</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	P <sup>3+</sup>	Ca <sup>2+</sup>
Временной промежуток	Me±m	Me±m	Me±m	Me±m	Me±m
Через 1 месяц	16,31±0,004	482,7±0,1	1276±1	6,7±0,1	16,1±0,1
Через 3 месяца	8,29±0,01	294,4±0,1	943,2±0,1	4,53±0,01	10,91±0,01
Через 6 месяцев	3,9±0,1	152,3±0,1	385,8±0,1	3,53±0,01	10,2±0,1
Референсная норма	3,9	117,4	295	3,3±	8,5–10,2
ANOVA-тест, p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Корреляция показателей минерального состава PRP-плазмы имела положительную динамику с первого месяца проведения этиопатогенетической комплексной терапии. Положительные изменения минеральных показателей по всем исследуемым элементам характеризовались признаками дисбаланса на протяжении 3–4 месяцев. Реабилитационный интервал с выравниванием показателей, приближенных к референсным значениям, как и в двух предыдущих фракциях, получен к 6-му месяцу наблюдения.

Микро- и макроэлементные показатели во фракциях крови, выбранные для исследования, на всех этапах соответствовали фармакокинетическим и

фармакодинамическим особенностям препаратов бисфосфонатного ряда. Общий и почечный клиренс препаратов обусловлен высоким аффинитетом к костной ткани, при этом избыточное высвобождение кальция в жидкую фракцию сопровождалось прогрессирующей дегидратацией, что нарушало баланс градиентов концентрации минерального обмена, создавая патологический «замкнутый круг».

*Сравнительный анализ уровня аминокислот в крови здорового человека и пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом как скрининг-тест причин развития заболевания*

В медицинской литературе, за последние несколько лет, увеличилось количество публикации о способах лечения бисфосфонатного остеонекроза. Однако их влияние на качественные и количественные показатели аминокислот и механизм их взаимодействия с препаратами бисфосфонатного ряда до настоящего времени не был затронут в доступных для изучения работах.

Мы полагаем, что деструктивно-дистрофические процессы заболевания свидетельствуют о нарушении жизнедеятельности аминокислот, а также количественного содержания макро- и микроэлементов. Для понимания особенностей развития остеонекроза предпринята попытка всесторонне изучить данный вопрос.

Известен ряд органной и тканевой специфичности аминокислот и их значение для нормального функционирования органов и систем организма. Для исследования отобран аммиак, мочевины и 18 аминокислот: аланин, аспарагиновая кислота, аспарагин, аргинин, валин, гистидин, глутаминовая кислота, глицин, лизин, пролин, орнитин, серин, таурин, тирозин, треонин, фенилаланин. Помимо выявленного метаболического ацидоза, ставшего одной из причин чрезмерного катаболизма аминокислот, у 18 % пациентов лабораторно зафиксировано нарушение реакций обезвреживания аммиака, которое привело организм в состояние гипераммониемии (метаболический алкалоз). Поскольку аминокислоты проходят трансаминирование, за исключением лизина, пролина и треонина, то его

нарушение обусловлено снижением уровня концентрации  $\alpha$ -кетоглутарата, что воздействовало на важные энергетические процессы: цикл трикарбоновых кислот (ЦТК), глюконеогенез, глюкозо-аланиновый цикл и т. д. По результатам проведенного исследования высказано предположение, что такому негативному состоянию способствовали бисфосфонатные остеонекрозы. Очевидно, что прогрессирующий дефицит аминокислот и непрекращающаяся медикаментозная нагрузка привели к токсическому воздействию на организм в целом, создав благоприятные условия для развития клинических проявлений бисфосфонатного остеонекроза.

Как правило, для выявления количественных патологических изменений аминокислот в плазме крови применяют различные методы хроматографии (бумажной, тонкослойной), поскольку они дешевы и легки в использовании. Но они не дают точных результатов при измерении концентрации аминокислот. Для настоящего исследования пробы крови подвергли высокоэффективной жидкостной хроматографии с последующим центрифугированием, что способствовало получению достоверных результатов. Данный метод позволяет с большой точностью анализировать патологические процессы метаболизма и взаимодействия аминокислот с бисфосфонатами. Полученные результаты сопровождаются глубоким анализом и обоснованием способов и методов возможной коррекции выявленных нарушений.

На этапе обращения пациента в специализированные учреждения для лечения онкологических заболеваний или для устранения клинических проявлений бисфосфонатного остеонекроза анализ и изучение сдвигов в гемостазе в лучшем случае выполняется в минимальном объеме или основывается на предположениях, соответствующих теоретическим представлениям об их динамике.

Известно, что непрерывный рост злокачественного новообразования и распространение метастазов сопровождаются растущими потребностями в энергообеспечении. Для этого организм запускает компенсаторные механизмы, вследствие чего возрастает секреция гормонов (глюкагон, адреналин, глюкокортикоиды (ГКК) и катехоламины), стимулирующих гликогенолиз, что

способствует высвобождению в большом количестве глюкозы. Процесс непрерывного глюконеогенеза сопровождается избыточной секрецией ГКК и запуском механизма торможения синтеза коллагена путем снижения уровня мРНК проколлагена и ингибирования активности ферментов пролил- и лизилгидроксилазы. В результате повышается чувствительность коллагена к коллагеназе и неспецифическим протеазам, что приводит к дегенерации архитектоники сосудистых стенок.

Для поддержания референсного уровня глюкозы организм разрушает внутриклеточные белки соединительной и мышечной тканей, преобладает скелетная мускулатура. Со временем уровень «продовольствия» и, следовательно, глюкозы истощается, что приводит к возбуждению симпатико-адреналовой системы, катехоламины и контринсулярные гормоны (адреналин, глюкокортикоиды, глюкагон, соматотропный гормон) в чрезмерном количестве проникают в кровь и окружающие ткани. Туда же беспрепятственно проникают неэтерифицированные жирные кислоты (НЭЖК), вследствие чего активизируется гормонозависимая липаза. Гиперлипидемия с преобладанием свободных жирных кислот, свободно проникающих в печень в большом количестве, способствует развитию жировой инфильтрации. Компенсаторно усиливается анаэробный гликолиз, увеличивается образование кетокислот (ацетоуксусной кислоты) в крови и повышается синтез холестерина, ЛПОНП, ЛПНП, что способствует снижению фракции ЛПВП. На фоне вышепредставленного в интима артерий активно откладываются липиды, повышается вязкость крови, инициируя образование атеросклеротических бляшек. Данные нарушения в системе гемостаза способствуют прогрессу реологической недостаточности, что приводит к начальным нарушениям в коагуляционном звене. На этом этапе у большинства пациентов отмечается начало клинических проявлений онкологического заболевания. Пациенты попадают в медицинские учреждения, где им оказывается специализированное лечение цитостатическими химиопрепаратами.

Наиболее частым побочным эффектом после применения цитостатиков (описанное побочное действие указано в аннотации к препарату) (Цитостатики,

алкилирующие агенты и антиметаболиты, их особенности и механизмы действия, Долганова О.А., 2017) является нарушение гемопоэза по типу апластической анемии, отмеченной нами у 19 % пациентов, о чем свидетельствуют результаты лабораторных исследований (Таблица 33), в том числе данные клинического осмотра: выраженная бледность кожи (86 %), экхимозы (43 %), петехии на слизистой оболочке полости рта (28 %), кровоточивости десны (94 %) и носа (30 %).

Таблица 33 - Общий анализ крови у пациентов с выявленной апластической анемией после проведения цитостатической терапии

	Эритроциты	Гемоглобин	Цветовой показатель	Лейкоциты	Тромбоциты
Референсные показатели	М - 4,0-5,0x10 <sup>12</sup> /л Ж - 3,9-4,7x10 <sup>12</sup> /л	130–160 г/л 120–140 г/л	0,85–1,05	4,0–9,0x10 <sup>9</sup> /л	180–320x10 <sup>9</sup> /л
Фактические показатели	3,2±0,2 x10 <sup>12</sup> /л	80±5г/л	0,95±0,11	3,2±0,3x10 <sup>9</sup> /л	100±15x10 <sup>9</sup> /л

Очевидно, что данные отклонения являются следствием задержки пролиферации эритробластов в G2-клеточном цикле, что наблюдается при метастазировании в костный мозг, когда преобладают нарушения дифференцировки популяций кроветворных клеток. Постепенно снижается масса красного костного мозга, и безъядерные клетки эритроидного ряда проникают в синусы костного мозга и кровь. Развивающийся дефицит ретикулоцитов на данном этапе патогенеза укладывается в нормохромную эритроцитоз. Параллельно в костном мозге наблюдается угнетение продукции лейкоцитов и их выход в синусы, что запускает механизмы функциональных нарушений в клеточном и гуморальном иммунитете. У пациентов с данной патологией развивается высокая предрасположенность к возникновению септических процессов.

Апластическая анемия сопровождается тромбоцитопенией, тяжесть которой зависит от выраженности трофических нарушений в эндотелии сосудов, степени угнетения пролиферативной активности на фоне увеличивающейся проницаемости сосудистой стенки. Отмеченная картина сопровождается повышенными рисками развития кровотечения, чему способствуют нарушения скорости свертываемости крови. На фоне прогрессирующей анемии кислородная емкость крови значительно снижается, и развивается хроническая гипоксия, активирующая дистрофические процессы в органах и тканях. Комплекс представленных данных соответствует результатам ранее проведенных исследований и позволяет предположить, что вышеперечисленные дегенеративные процессы, возникшие в результате нарушения трансаминирования, активируют патологические звенья, в том числе в кровеносной системе, способствующие развитию остеонекроза на фоне явлений хронической интоксикации микро и макроэлементами. На фоне нарушений регуляции гемостаза, явлений хронической интоксикации выявлено снижение показателей аминокислотного состава у обследованных больных. Дефицит L-аргинина способствовал закономерному снижению концентрации NO, зарегистрированному у 85 % пациентов. Данные показатели соответствовали росту количества молекул адгезии (E-селектин, ICAM-1) и гипертонусу сосудов. Проведенные лабораторные исследования подтвердили выявленную закономерность у 80 % пациентов. Повышенная адгезия макрофагов, тромбоцитов, моноцитов к эндотелию спровоцировала чрезмерное выделение биологически активных веществ, что напрямую коррелировало с малоинвазивными амбулаторными хирургическими вмешательствами и сопровождалось активацией факторов воспаления с последующим тромбообразованием.

Отрицательная динамика гемостаза отмечена у 47 % обследованных пациентов. После 4-5 сеансов химиотерапии выявлены клинические признаки и симптомы, характерные для бисфосфонатного остеонекроза, с характерным нарушением трофики челюстей вследствие сформированной непроходимости кровеносных сосудов.

Таблица 34 - Динамика показателей свертывающей и противосвертывающей систем крови

Показатели	Кол-во тромбоцитов	Протромб инное время	АЧТВ	Тромбиновое время	Д-димер
Референсные значения	150–400 х 10/л	10–14 сек	30–40 сек	14–16 сек	<500 мг/мл
Перед проведением этиопатогенетической терапии	130 х 10/л	16 сек	42 сек	16 сек	600 мг/мл
Этиопатогенетическая комплексная терапия	200 х 10/л	12 сек	32 сек	15 сек	335 мг/мл
Wilcoxon-тест, p	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>

Выявленные повреждения сосудов, вероятнее всего, обусловлены снижением уровня NO, также провоцировавшим нарушения гемодинамики со сдвигом рН. Об этом свидетельствовали показатели липидограмм с клиническими признаками метаболического синдрома у 13 % из 84 % обследованных пациентов. Зафиксированный рост ожирения провоцировал развитие симптомов сахарного диабета 2-го типа, что отмечено у 32 % обследованных с бисфосфонатным остеонекрозом. Анализ липидограмм характеризовался средними значениями концентрации: общего холестерина в 6,46 ммоль/л; липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) - 1,93 ммоль/л; ЛПНП - 4,27 ммоль/л; ЛПОНП - 0,46 ммоль/л; триглицеридов - 0,97 ммоль/л; коэффициента атерогенности - 3,71 ммоль/л. Глюкоза - 8,2 ммоль/л. Гликированный гемоглобин (А1с) - 5,9-6,9 %.

Развитие закономерных патологических звеньев негативно отразилось на физиологических и биохимических процессах, что в скором времени привело к

отложению липидов и атеросклеротических бляшек в сосудах, обусловленном нарушением обмена и дисфункции в микрососудистом русле. Смена ламинарного кровотока на турбулентный способствовала развитию отрицательных физико-химических реакций. Дисбаланс в свертывающей и противосвертывающей системе способствовал образованию микротромбов в мелких по калибру сосудах, что клинически проявлялось онемением конечностей у 74 %, бледностью кожных покровов у 53 %, охлаждением конечностей у 72 %. Данный процесс проходил параллельно с диагностированными изменениями в аминокрамме. Биохимические показатели свидетельствовали о нарушении структурной архитектоники гепатоцитов, их метаболической функции, основной задачи - синтеза белков, поддержании физиологического гемостаза за счет образования факторов свертываемости крови, участвующих в стабилизации тромба. Формируемый дефицит этих факторов был обусловлен снижением количества аминокислот в крови, которые используются печенью как строительный материал, необходимый для биосинтеза белков. Представленные выше данные свидетельствуют о том, что повреждения эндотелия инициировали процесс тромбообразования по внешнему пути, в то время как стабилизация тромба за счет фибрина по механизму внутреннего пути не происходила из-за недостатка факторов свертываемости крови. Отмеченные биохимические нарушения клинически проявлялись тромбозом сосудов малого калибра без клинических проявлений, характерных для тромбоэмболии магистральных ветвей.

Представленная клиничко-морфологическая картина и результаты биохимических показателей, в том числе показатели уровня аминокислот, микро- и макроэлементов в крови и костях, позволили научно обосновать патогенетические звенья запуска локальной гипоксии и остеонекроза, обосновать принципы этиопатогенетической комплексной терапии. Представленный механизм свертывания крови способствовал избирательным повреждениям в тканях за счет наличия участков с выраженной ишемией. Установлено, что снижение скорости локального кровотока в мелких сосудах способствовало

повышению внутрикостного давления, стремительному развитию ишемии, что, возможно, приводило к некрозу костных балок.

*Мониторинг аминокислотного состава в плазме крови у пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами челюстей*

Кровь после химической депротеинизации и центрифугирования подвергалась высокоэффективной газо-жидкостной хроматографии. Данная методика проводилась в соответствии с рекомендациями, описанными в главе «Материалы и методы». Полученные количественные показатели аминокислот в плазме крови сопоставлены с референсными значениями. Полученные результаты представлены в интегральной диаграмме. Они способствовали поиску патофизиологически обусловленных закономерностей развития заболевания (Рисунок 65).

мкмоль/л

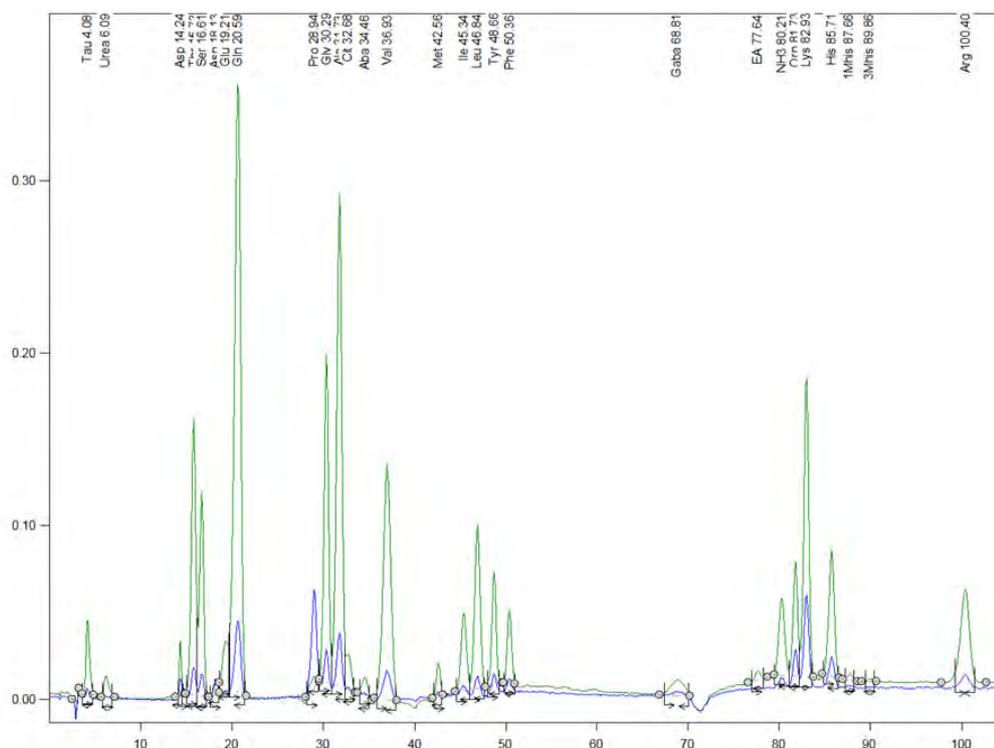


Рисунок 65 - Диаграмма (аминограмма) усредненных показателей времени (Time [min]) регистрации получения в плазме крови исследуемых аминокислот (мкмоль/л) на этапе проведения этиопатогенетической комплексной терапии

Полученные данные позволяют объективно оценить характер негативного влияния бисфосфонатного остеонекроза на аминокислоты. Очевидно, что в основе изучаемой патологии лежит механизм повреждения аминокислот токсическими дозами препарата. Исходя из полученных результатов установлено, что чрезмерный катаболизм аминокислот коррелирует со смещением рН в кислую сторону, тем самым вызывая еще больше осложнений. Известно, что ацидоз ведет к ингибированию гликолиза, что в свою очередь потенцирует непрерывный глюконеогез. Вследствие чего стремительно повышалась концентрация глюкозы в плазме крови, приводя организм в состояние гипергликемии, что подтверждено лабораторными результатами (глюкоза — 8,2 ммоль/л). В результате отдачи клетками гидрокарбонатов ( $\text{HCO}_3^-$ ) и прогрессирующей деполяризации ее мембраны сформировалась гиперкалиемия. Гиперкалиемия ослабляла сократительную способность мышечных волокон и облегчала развитие мышечного утомления, что было обнаружено у абсолютного большинства пациентов. Также постепенно прогрессировали спад сродства гемоглобина к  $\text{O}_2$  и снижение насыщенности эритроцитов кислородом. Как следствие, совокупность данных факторов способствовала развитию состояния гипоксии, которая активировала анаэробный гликолиз в клетках и способствовала накоплению недоокисленных продуктов обмена, потенцирующих развитие метаболического ацидоза, что было лабораторно подтверждено и указано в соответствующей главе настоящего исследования.

Помимо характерного течения остеонекроза, сопровождающегося процессами окисления организма, у 18 % пациентов обнаружено нетипичное повышение концентрации аммиака в 4,4 раза. Однако информация о пациентах с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей, осложненного гипераммонемией, в доступной литературе на сегодняшний день не отражена. Выявленная патология, вероятнее всего, явилась одной из причин формирования звеньев остонекротического процесса, что отображено в настоящем исследовании. Гипераммонемия заслуживает внимания клиницистов и тщательного ее изучения

во избежание лечебно-диагностических ошибок, поскольку вызывает намного больше осложнений, чем классический воспалительный процесс (Таблица 35).

Таблица 35 - Общесоматические осложнения и побочные эффекты использования препаратов бисфосфонатной группы

Осложнения	Пациенты, %
Гипоксия	100
Судороги	43
Тошнота	78
Головокружение	86
Отек головного мозга	9
Астериксис (порхающий тремор)	10
Нарушение координации движений	26

Непрерывно в организме протекают процессы катаболизма аминокислот со скоростью 100 г/сут. В результате их дезаминирования происходит образование токсического соединения - аммиака.

Таблица 36 - Количественные показатели мониторинга аммиака в постмедикаментозных периодах (после начала этиопатогенетической терапии)

Количественный показатель концентрации аммиака, мкмоль/л					
Референсные значения	При поступлении	Через 1 2 суток	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
11–32	90,4	86,7	62,1	40,5	27,5
ANOVA-тест, $p < 0,05$					

Незначительное превышение его показателей (11-32 мкмоль/л) приводит к возникновению патологических изменений. В ходе проведенного исследования

выявлено значительное увеличение концентрации аммиака в крови, что составило 90,4 мкмоль/л, превышая норму допустимого в 4,4 раза (Таблица 36).

Поскольку аммиак легко проходит в клетку через мембрану, очевидно, что в митохондриях он сдвигал биохимические реакции, катализируемые глутаматдегидрогеназой, в сторону образования глутамата. Как следствие, уменьшилась концентрация альфа-кетоглутара, что в свою очередь вызывало нарушение реакции трансаминирования и, соответственно, синтеза из аминокислот нейромедиаторов (ацетилхолина, дофамина и др.).

Известно, что альфа-кетоглутарат играет важную роль в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК), влияя на концентрацию его метаболитов (Сукцинил-КоА, Сукцинат, Фумарат и т. д.). Недостаток данной кислоты приводил к снижению указанных метаболитов в клетках головного мозга, что способствовало катализу синтеза оксалоацетата из пирувата, протекающего с интенсивным потреблением  $\text{CO}_2$ .

Заслуживает внимание и то, что выявленное повышение концентрации аммиака в крови способствовало развитию явлений алкалоза в тканях, зарегистрированного у всех исследованных пациентов. На базе полученных данных установлено, что при защелачивании крови возрастает сродство гемоглобина к  $\text{O}_2$  (эффект Вериге-Бора). Развивается гипоксия, накопленный  $\text{CO}_2$  способствует запуску гипоэнергетических процессов в соединительной, мышечной, нервной тканях. На начальных стадиях, в период проведения первых инъекций химиотерапевтических препаратов, отмечены клинические признаки приходящих нарушений функциональной активности головного мозга. Первые 3–4 суток после введения препарата пациенты отмечают выраженные признаки головокружения (отмечено у 86 %), тошноту (78 %), судороги (43 %). Выявленное ощелачивание плазмы крови усилило образование и выделение с мочой щелочных фосфатов, что объясняет наличие развившейся гиперфосфатемии. При закислении (в очаге остеонекроза), наоборот, отмечено возросшее образование и выделение кислых фосфатов. Установлено, что интенсивная мобилизация фосфатов способствовала их истощению в плазме крови, но очевидно, что это

компенсировалось за счет усиленного поступления фосфатов из костной ткани и явилось причиной ослабления ее механической прочности. Указанный механизм, вероятнее всего, стал благоприятным фактором для запуска остронекротического процесса.

По данным медицинской литературы очевидно, что гипераммонемия стимулирует в клетках нейроглии стремительный синтез глутамина из глутамата, а также способствует повышению осмотического давления, что клинически сопровождалось нарушением сознания (зафиксировано у 92 % пациентов с отеком мозга), головной болью (98 %), рвотой (74 %), горметонией (27 %), плегией взора вверх (14 %), грубой анизокорией (19 %), резким ослаблением реакции зрачков на свет (8 %). Чрезмерное поступление воды внутрь клетки способствует набуханию тел и отростков астроцитов, нередко приводя к отеку головного мозга. Указанный факт зарегистрирован примерно у 9 % исследованных пациентов. При снижении концентрации глутамата нарушилось трансаминирование, снизился синтез тормозного медиатора гамма-аминомаслянной кислоты (ГАМК). Ее недостаток, в свою очередь, привел к нарушению проведения нервного импульса, вызвав возбуждение, судороги, спутанность сознания. Проведению нервных импульсов также препятствует избыток ионов аммония в крови, т. к.  $\text{NH}_4^+$ , конкурируя за ионные каналы с  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , нарушает трансмембранный перенос катионов, тем самым приводя к дегидратации клетки нервной системы, крови, мускулатуры и других тканей.

Нарушение биосинтетических процессов негативно повлияло на все изучаемые в организме аминокислоты, одной из которых явился аланин, принимающий участие в ЦТК и являющийся источником энергии благодаря участию в глюкозоаланиновом цикле. Дефицит аланина способствовал снижению количества других аминокислот, поскольку он синтезирует лейцин, изолейцин, валин, серин. У обследованных пациентов аланин снижен в 49 раз до 3,95 мкмоль/л (Таблица 37), что, вероятно, и стало пусковым механизмом для чрезмерного катаболизма белка, усугубляющего пластические и регенераторные процессы.

Таблица 37- Количественные показатели аланина в разные периоды наблюдения (после начала этиопатогенетической терапии)

Количественный показатель концентрации аланина, мкмоль/л					
Референсные значения	При поступлении	Через 1 2 суток	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
188,3–624,2	3,95	4,2	8,3	10,6	12,42
ANOVA-тест, $p < 0,05$					

С учетом знаний об L-аргinine и его синтезе в NO установлено нарушение концентрации оксида азота в крови в результате острого дефицита указанной аминокислоты в 3,3 раз - 2,1 мкмоль/л (Таблица 37). Выявленный недостаток L-аргинина явился причиной развития атеросклероза, гипертензии и образования тромбов, поскольку происходило постепенное повышение тонуса сосудов и нарушение свертываемости крови, что было клинически подтверждено в исследовании. Такие патологические процессы привели к развитию локальной ишемии в челюстно-лицевой области, являющейся одним из факторов бисфосфонатного остеонекроза.

Таблица 38 - Количественные показатели L-аргинина в разные периоды наблюдения (после начала этиопатогенетической терапии)

Количественный показатель концентрации аргинина, мкмоль/л					
Референсные значения	При поступлении	Через 12 суток	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
7,0–111,0	2,1	2,4	3,9	6,5	16,2
ANOVA-тест, $p < 0,05$					

Таблица 39-Количественные показатели валина в разные периоды наблюдения (после начала этиопатогенетической терапии)

Количественный показатель концентрации валина, мкмоль/л					
Референсные значения	При поступлении	Через 1 2 суток	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
92,0–313,0	4,1	5,2	16,3	67,8	101,5
ANOVA-тест, $p < 0,05$					

Очевидно, что дефицит валина (Таблица 39), обусловленный нарушением биосинтеза, дал начало образованию рассеянного склероза (на МРТ головного мозга выявлены очаги демиелинизации у 11 % исследованных пациентов), поскольку его недостаток разрушал миелиновую оболочку головного и спинного мозга. Данное заболевание отрицательно отразилось на психологических критериях здоровья исследованных пациентов.

Также нарушение биосинтетических процессов снизило показатели глицина с 194,2 до 1,61 мкмоль/л (Таблица 40), который в значительном количестве находился в коллагене, выполнял функцию в построении белков и участвовал в обезвреживании аммиака. Разумеется, сформировавшиеся дегенеративные процессы негативно повлияли на структуру соединительной ткани.

Таблица 40 - Количественные показатели гистидина в разные периоды наблюдения (после начала этиопатогенетической терапии)

Количественный показатель концентрации глицина, мкмоль/л					
Референсные значения	При поступлении	Через 12 суток	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
99,7–383,9	1,61	1,98	45,74	69,8	87,4
ANOVA-тест, $p < 0,05$					

Так как гистидин принимает участие не только в синтезе лейкоцитов, эритроцитов, метаболизме белков, но и регулирует свертываемость крови, предположено, что его резкое пятидесятикратное снижение до 1,45 мкмоль/л (Таблица 41) отрицательно влияло на регенерацию тканей, а также снижение уровня вновь образующегося гемоглобина, что коррелировало с лабораторными показателями -HbA1c (гликированный Hb) — 4,9 %.

Таблица 41 - Количественные показатели гистидина в разные периоды наблюдения (после начала этиопатогенетической терапии)

Количественный показатель концентрации гистидина, мкмоль/л					
Референсные значения	При поступлении	Через 12 суток	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
57,0–114,0	1,45	2,94	25,9	49,2	63,1
ANOVA-тест, $p < 0,05$					

Известно, что лизин и пролин придают прочность и эластичность костной, соединительной и эпителиальной тканям. Лизин входит в состав десмозина, пролин же является белком коллагена. Очевидно, что обнаруженный недостаток указанных аминокислот не только способствовал их дисфункции, но и привел к отрицательному содержанию азота, опосредованным нарушениям реакций в ЦТК (Таблица 42). По всей видимости, указанные причины оказали негативное влияние на коллагеновые волокна в сосудах, что коррелировало с клиническими признаками прогрессирующей кровоточивости десен, формированием пародонтальных карманов и образованием генерализованного пародонтита, зарегистрированных у 94 % пациентов. Прогрессирование клинических проявлений пародонтита обусловлено инфицированием тканей в ротовой полости на фоне явлений венозного локального застоя с нарушениями реологических показателей, что в конечном счете способствовало развитию остеонекроза.

Таблица 42 - Количественные показатели лизина и пролина в разные периоды наблюдения (после начала этиопатогенетической терапии)

Аминокислота	Количественный показатель, мкмоль/л					
	Референсные значения	При поступлении	На 12-е сутки	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Лизин	120,0–318,0	3,26	4,1	38,7	86,5	118,6
Пролин	90,0–226,7	2,92	3,1	46,9	59,87	74,9
Лизин: ANOVA-тест, $p < 0,05$						
Пролин: ANOVA-тест, $p < 0,05$						

Аминокислоты лизин и пролин к 6-му месяцу от начала этиопатогенетической терапии достигли положительных динамических значений с незначительным снижением от референсной нормы, что характерно для оказываемой хирургической агрессии и длительности существования патологического процесса в соединительной ткани.

Установлен недостаток серина (1,63 мкмоль/л) (Таблица 43). Его дефицит способствовал убыли нейромедиатора ацетилхолина, что закономерно нарушило передачу периферических нервных импульсов в головной мозг. Вероятно, отмеченные нейро-патофизиологические процессы способствовали снижению секреторной деятельности слюнных желез, что коррелировало с клиническими данными у 36 % пациентов. Также данный фактор потенцировал развитие сократительной дисфункции жевательной мускулатуры, встречавшейся в той или иной степени выраженности у 88 % пациентов.

Таблица 43 - Количественные показатели серина в разные периоды наблюдения (после начала этиопатогенетической терапии)

Количественный показатель концентрации серина, мкмоль/л					
Референсные значения	При поступлении	Через 12 суток	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
69,0–170,50	1,63	4,9	27,1	54,2	75,3
ANOVA-тест, $p < 0,05$					

Также обнаружено истощение запасов таурина (Таблица 44), что привело к дисфункции сердечных и скелетных мышц. Очевидно, его дефицит способствовал развитию саркопении, выявленной у 21 % пациентов.

Таблица 44 - Количественные показатели таурина в разные периоды наблюдения (после начала этиопатогенетической терапии)

Количественный показатель концентрации таурина, мкмоль/л					
Референсные значения	При поступлении	Через 12 суток	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
26,3–84,8	1,61	2,4	8,9	19,2	27,2
ANOVA-тест, $p < 0,05$					

Интенсивность мышечной слабости, непереносимость привычной физической нагрузки для многих из них имела непреодолимый характер, что коррелировало с резкой отрицательной динамикой физических критериев качества жизни. В дальнейшем данный фактор негативно отразился на качестве жизни пациентов, тем самым снизив критерии физического функционирования, жизнеспособности и общего здоровья.

Фенилаланин является предшественником аминокислоты тирозина. Известно, что данные аминокислоты регулируют нормальную работу щитовидной железы, гипофиза, надпочечников, а также синтезируют лейкоциты и эритроциты. Результаты аминограмм свидетельствовали о резком снижении фенилаланина (0,87 мкмоль/л) и тирозина (2,26 мкмоль/л) (Таблица 45). Очевидно, что данная аномалия привела к нарушению деятельности гормонов вышеуказанных органов. Так, среди пациентов у 17 % выявлены признаки вторичного гиперпаратиреоза, на что указывают повышенные результаты паратгормона в крови (8,1 пмоль/л). Вторичный гиперпаратиреоз, в свою очередь, стал одним из факторов развития гиперкальциемии.

Таблица 45 - Количественные показатели фенилаланина и тирозина в разные периоды наблюдения (после начала этиопатогенетической терапии)

Аминокислота	Количественный показатель, мкмоль/л					
	Референсные значения	При поступлении	На 12-е сутки	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Фенилаланин	29,5–92	0,87	2,4	8,2	17,3	29,6
Тирозин	26,3–84,8	1,26	2,9	11,4	21,7	29,5
Фенилаланин: ANOVA-тест, $p < 0,05$						
Тирозин: ANOVA-тест, $p < 0,05$						

Комплекс проведенных исследований позволил предположить, что вышеперечисленные дегенеративные процессы возникли в результате нарушения трансаминирования и активации патологии кровеносной системы. Вследствие дефицита L-аргинина происходило закономерное снижение концентрации NO, зарегистрированное у 85 % пациентов. Данные показатели свидетельствовали об увеличении количества молекул адгезии (E-селектин, ICAM-1) и гипертенусе

сосудов. Проведенные лабораторные исследования подтвердили выявленную закономерность у 80 % пациентов. Повышенная адгезия макрофагов, тромбоцитов, моноцитов к эндотелию провоцировала чрезмерное выделение биологически активных веществ, активировавших воспаление и последующее тромбообразование, что имело прямую зависимость с малоинвазивными амбулаторными хирургическими вмешательствами.

У 47 % обследованных пациентов, прошедших 4–5 сеансов химиотерапии, выявлены признаки и симптомы, характерные для бисфосфонатного остеонекроза, поскольку нарушилась трофика челюстей из-за сформированной непроходимости кровеносных сосудов.

Анализ коагулограмм свидетельствует об изменениях активности в работе свертывающей и противосвертывающей систем крови. Очевидно, что такое нарушение обусловлено выявленными повреждениями сосудов (сниженный уровень NO), нарушениями в гемодинамике со сдвигом рН, поступающие в чрезмерном количестве факторы свертывания крови в результате развития злокачественных новообразований (V, X, XI и др.). Показатели липидограмм характеризовались клиническими признаками артериальной гипертензии 2 стадии у 76 % исследованных пациентов из 84 %, у которых данное заболевание обусловлено гиподинамией. Из 84 % у 43 % зафиксирован чрезмерный рост ожирения, на фоне чего у 32 % отмечено начало развития симптомов сахарного диабета 2-го типа. Анализ липидограмм характеризовался средними показателями концентрации общего холестерина 6,46 ммоль/л; липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) - 1,93 ммоль/л; ЛПНП - 4,27 ммоль/л; ЛПОНП - 0,46 ммоль/л; триглицериды - 0,97 ммоль/л; коэффициент атерогенности - 3,71 ммоль/л. Глюкоза - 8,2 ммоль/л. Гликированный гемоглобин (A1c) - 5,9-6,9 %. Развитие закономерных патологических звеньев негативно отразилось на физиологических и биохимических процессах, что в скором времени способствовало прогрессированию течения атеросклероза, обусловленного нарушением обмена и дисфункции в микрососудистом русле.

Вышеизложенные причины, вероятнее всего, привели к срыву компенсаторных возможностей организма. Они же способствовали развитию локальной гипоксии, вследствие изменения ламинарного кровотока на турбулентное привели к развитию отрицательных физико-химических реакций, приводящих к дисбалансу в свертывающей и противосвертывающей системах крови. В указанных патологических условиях зафиксированы признаки индукции коагуляционного гемостаза, способствующего развитию локального тромбообразования. Логично предположить, что это привело к развитию тромбоэмболических осложнений. Данный механизм свертывания крови способствовал повреждению в тканях с участками более выраженной ишемии, а именно в черепно-челюстно-лицевой области. Таким образом, установлено, что в результате повышенного катаболизма аминокислот произошло снижение скорости локального кровотока в наиболее мелких по калибру сосудах, что способствовало повышению внутрикостного давления и стремительно развивающейся ишемии и дало начало некрозу костных балок.

Многочисленные морфологические исследования свидетельствуют о нарушении пролиферации эндотелия сосудов, развившемся в результате лечения бисфосфонатными препаратами. Выявленная патология указывает на изменения динамических показателей кровоснабжения костной ткани с дисфункцией внутрикостной циркуляции.

Известно, что для обеспечения мышц энергией используется креатинфосфат. Его предшественником является креатин, который синтезируется с участием трех аминокислот: аргинина, глицина и метионина. Вследствие нарушения трансаминирования и понижения концентрации аминокислот установлено последовательное угнетение синтеза креатинфосфата в мышцах, в результате чего быстрее истощились запасы АТФ. Многочисленные морфологические исследования свидетельствуют о нарушении синтеза белка миозина, после чего мышцы подверглись повышенному окислительному стрессу и апоптозу, индуцированных реакционноспособными формами кислорода. У абсолютного большинства исследуемых пациентов были обнаружены клинические признаки

снижения силы и повышенной утомляемости, что способствовало прогрессированию мышечной дистрофии, отмеченной у 51 % пациентов, и коррелировало с физическими критериями качества жизни. Вышеизложенные сведения помогли оценить критерии физического функционирования и жизнеспособности, сведя к минимуму показатели, указанные в соответствующей главе настоящего исследования.

С учетом знаний о нарушениях в сосудистой системе разумно предположить, что именно они отразились на функциональной активности скелетных мышц, включая жевательную мускулатуру. В результате нарушения функциональных и объемных показателей кровотока, снижения концентрации креатинфосфата возник дефицит источников энергии, необходимых для нормальной работы сокращения мышц. Угнетение деятельности энергетического источника не обеспечивало адекватной утилизации жирных кислот, что в дальнейшем привело к ослаблению митохондриальной активности в мышечных волокнах, ингибировав перенос креатинфосфата в миофибриллы за счет спада активности фосфорилирования креатинфосфокиназ. У большинства обследованных пациентов вследствие недостаточного энергообеспечения мышечных сокращений активировался гликогенолиз, что свело к минимуму запасы гликогена. Обнаружено, что более чем у 90 % пациентов замедлился синтез пирувата в аланин, образующегося при мышечных сокращениях. Закономерно снизилось поступление аланина в кровь из мышечной ткани. Вероятно, вследствие этого у 76 % пациентов отмечен его дефицит в печени, что в дальнейшем ограничивало работу глюконеогенеза. Исходя из этого, у 95 % пациентов в мышечных тканях возрос катаболизм мышечных белков, что, очевидно, привело к их недостатку и нарушению обмена. Комплекс проведенных на начальном этапе исследований показал, что в мышцах у 72 % пациентов отмечено избыточное накопление лактата со снижением активности фосфофруктокиназы и креатинкиназы. После таких значительных изменений количество креатинфосфата резко пошло вниз так же, как скорость рефосфорилирования АДФ, а концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  внутриклеточно повысилась. Известно, что его избыток разрушает миофибриллы из-за активации протеаз в

саркоплазме, высвобождая кальций-зависимые кислые гидролазы из лизосом, приводя к деполимеризации миофиламентов. На последних же стадиях настоящего исследования у большинства пациентов выявлены типичные признаки дистрофии мышц с морфологическими изменениями на грубую рубцово-измененную ткань, что соответствует данным, полученным в ряде гистологических исследований.

Медикаментозно обусловленное нарушение кровоснабжения костной ткани в начальной стадии заболевания выявлено у 17,1 % обследованных. И по мере развития заболевания у пациентов отмечены признаки локальной ишемии, что, скорее всего, у 79 % обследованных обусловлено негативной реологической динамикой. Логично было предположить, что это сопровождалось избыточным накоплением внеклеточного  $K^+$ . Установленные локальные изменения ионного состава характеризовались метаболическими нарушениями с накоплением физиологически активных веществ (кининов, гистамина, простагландина). Локально повысился уровень недоокисленных продуктов обмена (молочной и пировиноградной кислот), сместив pH в кислую сторону, тем самым нарушив проницаемость клеточной мембраны и снизив уровень ее электропроницаемости. Как следствие, нарушилась биомеханика жевательной и мимической мускулатуры, сопровождающаяся ограничением двигательной активности нижней челюсти.

Механизм формирования патологических звеньев бисфосфонатного остеонекроза, приведшего к нарушению репаративного цикла кости, все же до конца не ясен. Комплекс проведенных исследований показал, что пластические и регенераторные процессы у 82 % обследованных пациентов протекали медленно, а у 18 % и вовсе отсутствовали на фоне ограниченного либо нарушенного локального метаболизма в тканях, в первую очередь, в надкостнице, с преобладанием ацидоза. В зоне ишемии выявлено накопление молочной и пировиноградной кислот с преобладанием гликозаминогликанового превращения углеводов, что, вероятнее всего, явилось причиной угнетения остеогенеза. Об этом свидетельствовали морфологические исследования с характерной гистохимической картиной пораженных костных структур, скопившихся в очаге остеонекроза: деструктивные и истонченные костные балки с расширенными

гаверсовыми каналами, наблюдавшимися в пластинчатой кости; в губчатой же кости обнаружено большое количество остеокластов, узурирующих края костных балок и расщепляющих отдельные из них с образованием секвестров.

### **3.2.3. Результаты анализа костной ткани челюстей у пациентов с БОНЧ**

*Анализ уровня минеральных элементов в извлеченных фрагментах челюстных костей у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом*

Все фрагменты костной ткани подразделялись на 2 группы:

1-я группа - фрагменты верхней челюсти;

2-я группа - фрагменты нижней челюсти.

Размеры извлеченных костных фрагментов в ходе оперативного вмешательства не учитывались, во внимание принимали факт продолжительности использования бисфосфонатных препаратов (не менее 5 сеансов).

Проба-подготовку поврежденных участков кости не проводили, что сводило к минимуму погрешность исследования. В ходе оперативного вмешательства извлекаемый материал помещался в стерильную тару и сразу направлялся в научную лабораторию ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» на кафедру паразитологии и ветеринарно-санитарной экспертизы, анатомии и патанатомии имени профессора С. Н. Никольского для проведения экспресс-спектрометрии на предмет изучения количественного и качественного состава микроэлементов.

Фрагменты 1-й группы имели следующие морфометрические характеристики: наибольший объем от 0,5 до 3 см<sup>3</sup>, толщина от 0,1 до 0,7 мм, дифференцировка губчатой и кортикальной пластинок затруднена ввиду выраженной мелкоочаговой пористости материала, а также длительно протекавших процессов остеомаляции (Рисунок 66).

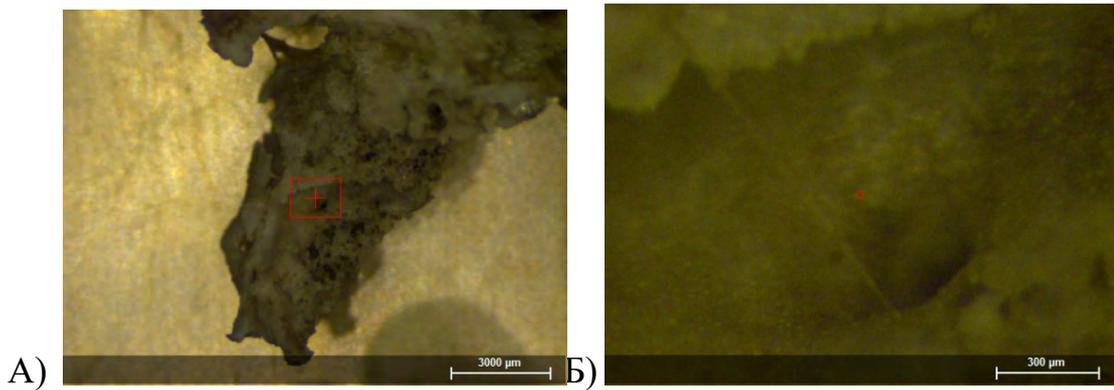


Рисунок 66 - Рентгенофлуоресцентная спектрометрия (BrukerM4 Tornado).  
 А) Микроскопическое фото фрагмента верхней челюсти, Б) точка измерения микроэлементов проводилась с использованием встроенной системы HyperMap в спектрометре BrukerM4 Tornado автоматически

Усредненные показатели минеральных элементов в пораженном костном фрагменте верхней челюсти получали после спектрального анализа материала из 5 точек. Суммарные результаты представлены на интегральной диаграмме (Рисунок 67).

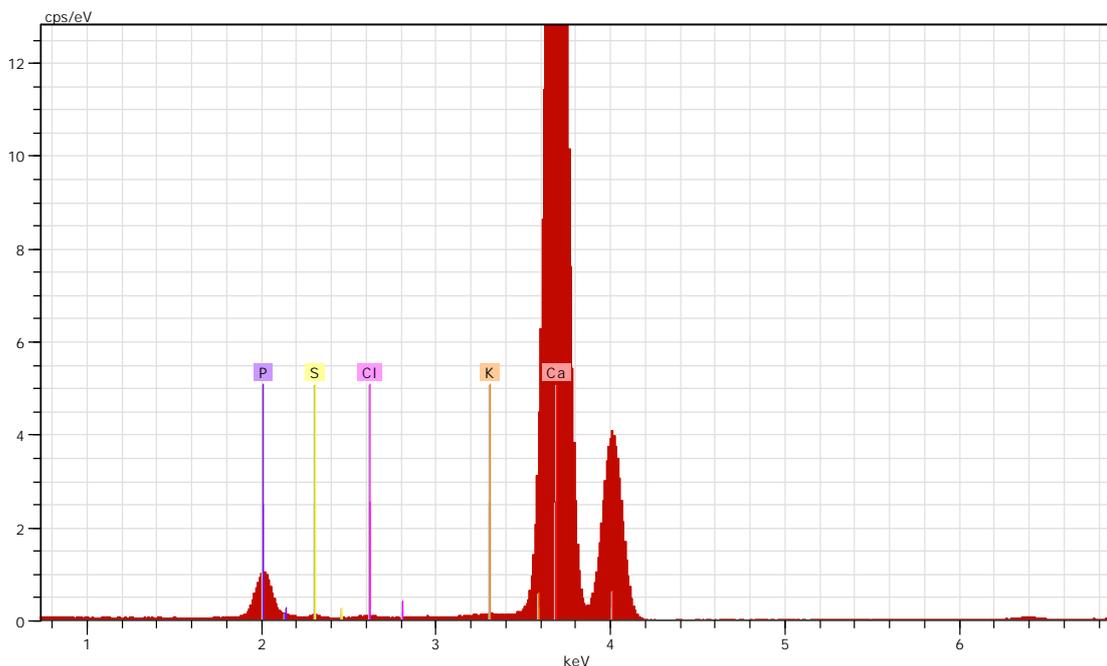


Рисунок 67 - Диаграмма усредненных показателей минерального состава костного фрагмента верхней челюсти (мг %)

Элемент  $S^{2-}$  во фрагменте верхней челюсти превышал референсное значение в 4 раза. В материалах из нижней челюсти показатель серы в 25,5 раз превышал

референсные значения. Данная разница в значениях, вероятнее всего, обусловлена особенностями архитектоники костной ткани верхней и нижней челюстей. Следовательно, согласно известной логике анатомо-морфологических причин нарушения метаболизма и трофики, аналогичным образом объясняется разница количественных показателей микро- и макроэлементов в пораженных челюстных костях.

Уровень  $K^+$  во фрагменте верхней челюсти меньше референсного значения в 0,7 раз. Содержание  $K^+$  во фракциях крови превышало референсное значение в среднем в 6 раз. Указанные показатели соответствуют явлениям гиперкалиемии (метаболическому ацидозу) во внеклеточной среде. Локальная гиперкалиемия проявлялась нарушением функциональной активности жевательных и мимических мышц в проекции очага поражения, о чем свидетельствуют результаты нейромомониторинга, представленные в соответствующей главе исследования. С точки зрения оценки биохимии, данное явление обосновывает развитие и прогрессирующее распространение признаков асептического воспалительного характера в околочелюстных тканях, наблюдаемых у всех пациентов, включенных в исследование.

Показатель  $Cl^-$  во фрагментах нижней и верхней челюстей превышал референсное значение в 55 раз. Запредельное превышение уровня данного макроэлемента, принимающего участие в возникновении мембранного потенциала действия, вероятнее всего, тормозило его появление и распространение на клеточном уровне. Данное обстоятельство также находит подтверждение в результатах нейрофизиологического мониторинга, что отражено в соответствующей главе исследования.

Элемент  $P^{3+}$  во фрагменте верхней челюсти превышал референсное значение в 47 раз, что соответствовало фармакокинетике бисфосфонатных препаратов. Известно, что избыток фосфора является причиной неконтролируемого процесса минерализации костной ткани. Впоследствии это приводит к неконтролируемой убыли ее основного объема или хрупкости. В 15 % случаев повышенное содержание  $P^{3+}$  коррелировало с патологическими переломами.

Элемент  $\text{Ca}^{2+}$  во фрагменте верхней челюсти превышал референсное значение в 3 раза, что, по данным многочисленных морфологических исследований, сопровождалось избыточной кристаллизацией и формированием очагов остеомаляции.

С наибольшим отклонением от референсного значения зарегистрирован элемент  $\text{Cl}^-$  со средним показателем в 0,55 мг %. Избыток  $\text{Cl}^-$ , вероятнее всего, способствовал негативному влиянию на процесс проницаемости мембранного потенциала, что происходило вследствие значительного изменения его градиента концентрации за счет нарушения процентного содержания минерального элемента во внутри- и внеклеточных средах.

Таблица 46 - Усредненные показатели минерального состава фрагмента верхней челюсти (мг %)

Точка измерения \ Элемент	$\text{S}^{2-}$ мг %	$\text{Cl}^-$ мг %	$\text{K}^+$ мг %	$\text{Ca}^{2+}$ мг %	$\text{P}^{3+}$ мг %
1	0,66	0,45	0,12	75,49	23,28
2	0,8	1,41	0,29	74,88	22,55
3	0,41	0,31	0,12	74,91	24,25
4	0,45	0,34	0,09	75,93	23,19
5	0,35	0,24	0,09	74,73	24,60
Ср. значение	0,55	0,55	0,14	75,19	23,57
Референсная норма	0,15	0,01	0,2	24	0,5
ANOVA-тест, $p < 0,05$					

Фрагменты 2-й группы имели следующие морфометрические характеристики: наибольший объем от 0,5 до 4,5 см<sup>3</sup>, толщина от 0,1 до 0,9 мм, кортикальная пластинка толщиной до 3,5 мм в усредненном значении с фестончатыми контурами, губчатое вещество крупнопористое (Рисунок 68).

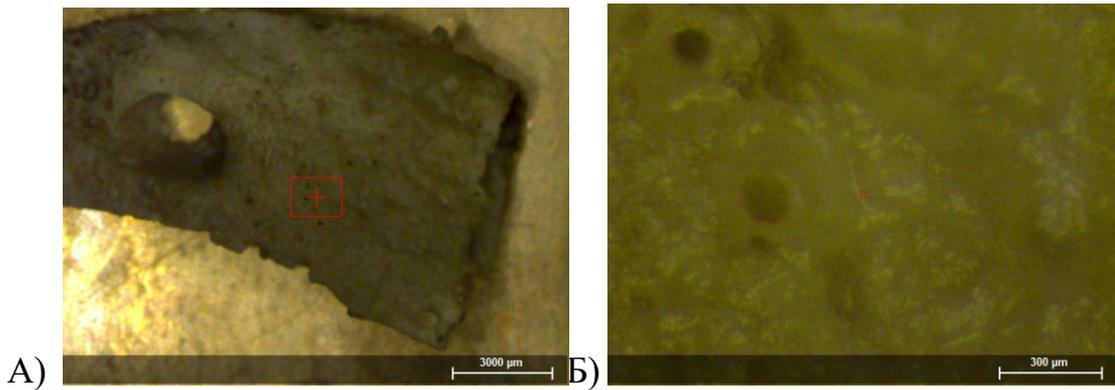


Рисунок 68 - Рентгенофлуоресцентная спектрометрия (BrukerM4 Tornado).  
 А) Фото фрагмента кости нижней челюсти, выполненное, Б) точка измерения для определения содержания микроэлементов

Усредненные показатели минерального состава фрагмента нижней челюсти, полученном из 5 точек, согласно спектральному анализу, представлены в интегральной диаграмме (Рисунок 69).

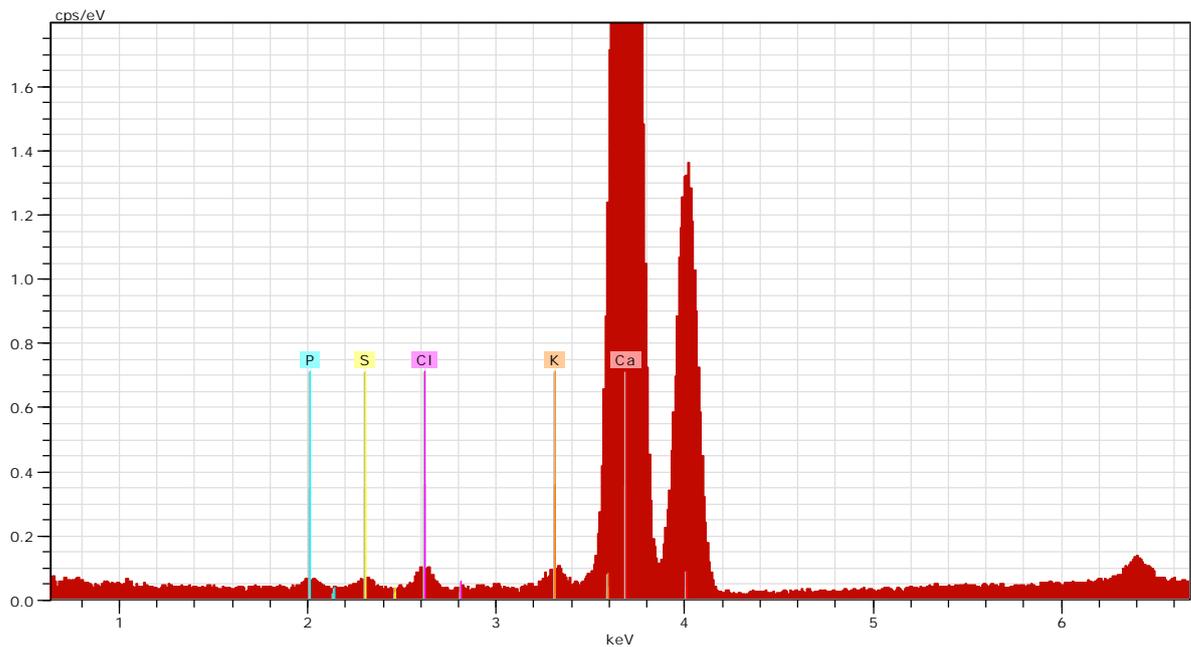


Рисунок 69 - Диаграмма усредненных показателей минерального состава костного фрагмента нижней челюсти (мг %)

$S^{2-}$  в пораженном фрагменте нижней челюсти превышала референсные значения в 25,5 раз. Данное отклонение является значимым. Вероятнее всего, оно

стало причиной остеомалации. У 80 % обследованных пациентов убыль нижней челюсти в объеме была в 6 и более раз выше, чем верхней челюсти.

$K^+$  во фрагментах нижней челюсти превышал референсное значение не менее чем в 6 раз. Гиперкалиемия, вероятнее всего, являлась причиной параллельно диагностируемой гипергликемии более чем у половины обследованных пациентов, сопровождавшейся повышенной кровоточивостью и склонностью к обширным отекам. На фоне гиперкалиемии и гипергликемии явления интоксикации имели более выраженный характер. Кроме того, отмечено увеличение объема цитрата в остеобластах. Выраженный внеклеточный ацидоз в ответ на гиперкалиемию, вероятнее всего, являлся основным фактором запуска механизмов бисфосфонатного (аваскулярного) остеонекроза. Данный факт совпадает с данными ряда авторов, проводивших цитоморфологические исследования. Ацидоз, по их мнению, развивается вследствие нарушения осмотического давления и других межклеточных и внутриклеточных факторов, функционирующих в условиях дисбаланса и оптимального количества  $K^+$ .

Уровень  $Cl^-$  в секвестрированном фрагменте нижней челюсти превышал референсные значения в 423 раза, что объясняет клинические и локальные признаки метаболического ацидоза. Совместно с гиперкалиемией на фоне свободно-радикального окисления отмечено снижение уровня потенциала действия на клеточном и тканевом уровнях, что клинически сопровождалось функциональным дисбалансом в мышечных структурах. Биомеханические нарушения характеризовались прямой корреляционной зависимостью показателей аминокислот в крови и в очаге поражения, что нашло более детальное отражение в соответствующей главе. Патологическая неконтролируемая этерификация таких аминокислот, как треонин и серин, в условиях гиперхлоремии с последующей их кумуляцией вызывали остеомалацию и перифокальные воспалительные явления в окружающих тканях.

$P^{3+}$  в секвестрированных фрагментах нижней челюсти превышал референсное значение в 33 раза, что, вероятнее всего, обусловлено связыванием ионов  $P^{3+}$  с избыточным количеством щелочной фосфатазы. Известно, что избыток

фосфора клинически проявляется признаками прогрессирующей хрупкости костной ткани и нередкими патологическими переломами костей.

Элемент  $\text{Ca}^{2+}$  во фрагментах нижней челюсти превышал референсное значение в 3 раза. Несмотря на минимальное отклонение в сравнении с другими минеральными элементами, его роль в понимании происхождения бисфосфонатного остеонекроза переоценить сложно ввиду его непосредственного участия в процессе диссоциации в составе гидроксиапатита и бисфосфонатных препаратов. Динамика выявленных результатов в данной группе исследования представлена в таблице 47.

Таблица 47 - Усредненные показатели минерального состава фрагмента нижней челюсти (мг %)

Элемент \ Точка измерения	$\text{S}^{2-}$ мг %	$\text{Cl}^-$ мг %	$\text{K}^+$ мг %	$\text{Ca}^{2+}$ мг %	$\text{P}^{3+}$ мг %
1	2,29	2,67	0,82	90,24	3,97
2	1,72	2,21	0,66	85,80	9,61
3	1,38	1,67	0,43	82,86	13,65
4	1,29	0,59	0,25	78,55	19,32
5	4,81	5,56	1,68	84,47	3,49
Ср. значение	3,83	4,23	1,28	73,98	16,68
Референсная норма	0,15	0,01	0,2	24	0,5
ANOVA-тест, $p < 0,05$					

Показатели минерального обмена во фрагментах нижней челюсти значимо отклонялись от нормы, что коррелировало с выраженностью биомеханических нарушений. Вероятнее всего, снижение функциональной активности нижней челюсти обусловлено повреждением биохимических процессов в околочелюстных тканях и, прежде всего, в мышечных структурах.

Совокупность лабораторных данных об изменениях минерального состава крови и кости у пациентов с клиническими признаками бисфосфонатного остеонекроза челюстных костей позволила охарактеризовать ряд патофизиологических звеньев, лежащих в основе формирующегося

патологического процесса. Основным повреждающим фактором является изменение градиента концентрации во внутри- и внеклеточных средах, которое обусловлено метаболическим ацидозом и накоплением патологически значимого количества SH-групп в условиях неконтролируемого свободно-радикального окисления. Нарушение процессов ремоделирования в кости, которым дано гистоморфологическое описание многими отечественными и зарубежными учеными, подтверждены настоящим исследованием. Избыточное количество аморфного фосфата кальция (определяемых свободных элементов  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{P}^{3+}$ ) с отсутствием его дальнейшей минерализации в условиях нарушения проницаемости клеточных мембран и с осаднением в межклеточной жидкости, а также, собственно, в остеобластах с отложением кальциевых и фосфатных солей. Отмеченные нарушения развиваются на фоне приема бисфосфонатов.

Одной из задач настоящего исследования являлся анализ степени ионного сродства препаратов бисфосфонатного ряда к различным форменным элементам крови и соединительной ткани. Кроме того, целью настоящего исследования являлось детальное изучение звеньев патогенеза посредством мониторинга показателей минерального состава в костной ткани и фракциях крови. В соответствии с дизайном исследования представлен вышеизложенный алгоритм визуализации, восприятия информации и формально-логического анализа рассматриваемых биохимических процессов с учетом их клинических проявлений, обобщенных и сформулированных в процессе синтеза, основанного на полученных данных из завершенных статичных конструкций, направленных на разработку способов профилактики и лечения изучаемой патологии.

*Сравнительный анализ аминокислотного состава в фрагментах челюстных костей после их извлечения у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом*

На этапе определения аминокислотного состава в костях, пораженных бисфосфонатными препаратами, полученные образцы разделили на 2 группы:

- 1-я группа - фрагменты верхней челюсти;

- 2-я группа - фрагменты нижней челюсти.

Таблица 48 -Усредненные показатели (Amount) аминокислот во фрагментах верхней челюсти

Наименование показателей, единицы измерений	Нормативный документ на методы испытаний	Допускаемые уровни	Результаты испытаний	
			в абсолютно сухом веществе	в первоначальном веществе
Аспарагиновая кислота (Asp), %	ГОСТ 32195 – 2013 (ISO 13903:2005)	-	2,58	1,59
Треонин (Thr), %		-	1,00	0,62
Серин (Ser), %		-	1,30	0,80
Глутаминовая кислота (Glu), %		-	4,25	2,63
Пролин (Pro), %		-	3,29	2,03
Глицин (Gly), %		-	4,40	2,72
Аланин (Ala), %		-	3,18	1,97
Валин (Val), %		-	1,53	0,95
Метионин (Met), %		-	0,42	0,26
Изолейцин (Ile), %		-	0,70	0,43
Лейцин (Leu), %		-	1,91	1,18
Тирозин (Tyr), %		-	0,68	0,42
Фенилаланин (Phe), %		-	1,15	0,71
Гистидин (His), %		-	0,72	0,44
Лизин (Lys), %		-	1,95	1,21
Аргинин (Arg), %		-	2,43	1,50
Сумма аминокислот, %		-	31,49	19,46
Общая влажность, %		-	-	38,21

ANOVA-тест,  $p < 0,05$

Указанные образцы выступали в двух видах: в абсолютно сухом веществе и первоначальном веществе, что способствовало получению высокоточных

качественных и количественных результатов, а именно конкретных маркеров - аминокислот. Данная методика дала четкое представление о строении компонента.

Результаты испытаний обеих групп показали сниженное количество аминокислот в костных фрагментах (Таблицы 48, 49).

мкмоль/л

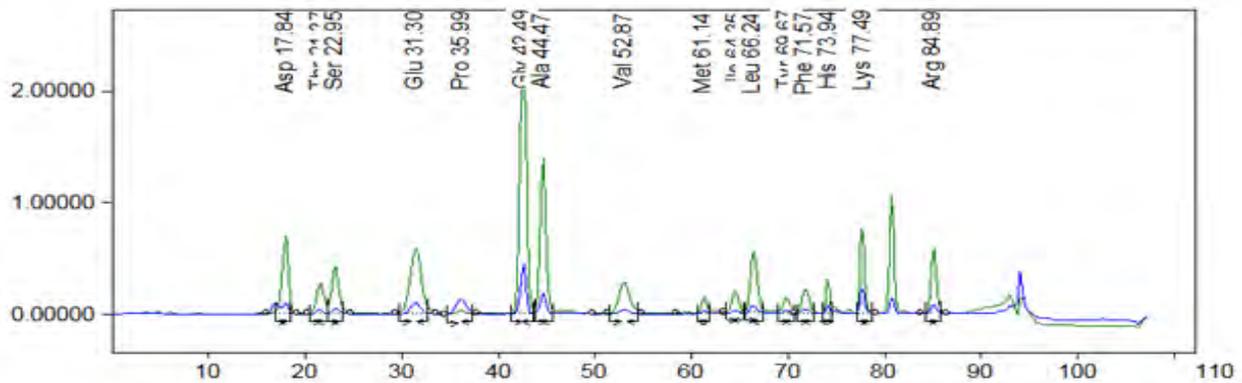


Рисунок 70 - Диаграмма (аминограмма) усредненных показателей длительности (Time [min]) получения аминокислот (мкмоль/л) из фрагментов верхней челюсти на этапах проведения этиопатогенетической комплексной терапии

Таблица 49 - Усредненные показатели (Amount) аминокислот во фрагменте нижней челюсти

Наименование показателей, единицы измерений	Нормативный документ на методы испытаний	Допускаемые уровни	Результаты испытаний	
			в абсолютно сухом веществе	в первоначальном веществе
Аспарагиновая кислота (Asp), %	ГОСТ 32195 – 2013 (ISO 13903:2005)	—	2,58	1,60
Треонин (Thr), %		—	1,00	0,62
Серин (Ser), %		—	1,30	0,80
Глютаминовая кислота (Glu), %		—	4,25	2,63
Пролин (Pro), %		—	3,30	2,04
Глицин (Gly), %		—	4,39	2,71

Продолжение Таблицы 49

Аланин (Ala), %	—	3,18	1,96
Валин (Val), %	—	1,54	0,95
Метионин (Met), %	—	0,43	0,27
Изолейцин (Ile), %	—	0,71	0,44
Лейцин (Leu), %	—	1,92	1,19
Тирозин (Tyr), %	—	0,69	0,43
Фенилаланин (Phe), %	—	1,16	0,72
Гистидин (His), %	—	0,72	0,44
Лизин (Lys), %	—	1,94	1,20
Аргинин (Arg), %	—	2,41	1,49
Сумма аминокислот, %	—	31,54	19,49
Общая влажность, %	—	—	38,21
ANOVA-тест, <b>p&lt;0,05</b>			

мкмоль/л

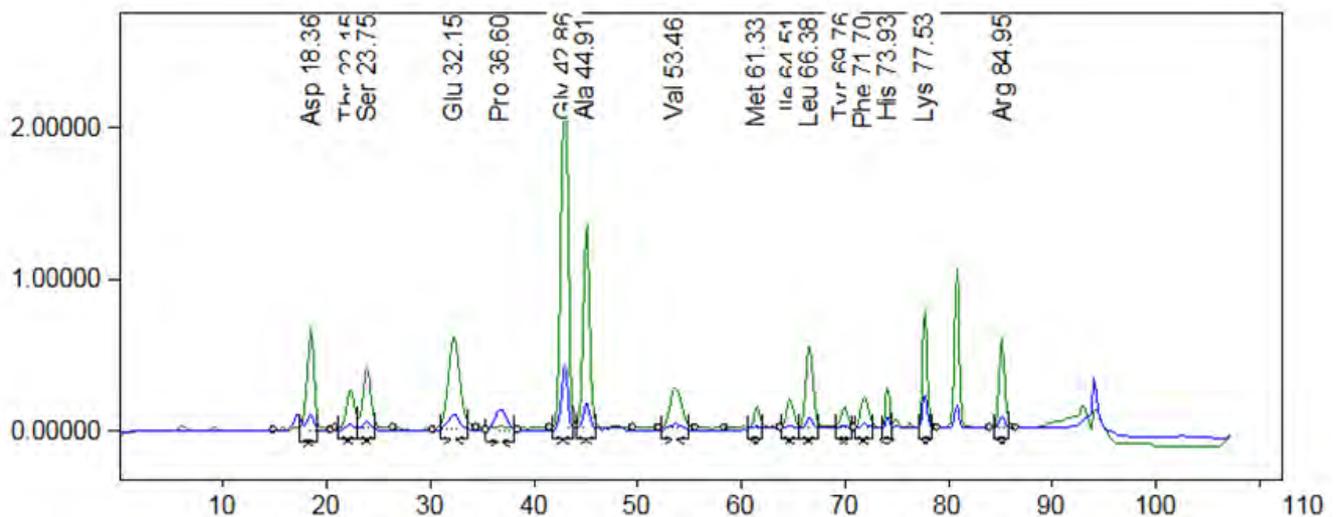


Рисунок 71 - Диаграмма (аминограмма) усредненных показателей регистрируемого времени (Time [min]) получения аминокислот (мкмоль/л) из фрагментов нижней челюсти на этапе проведения этиопатогенетической комплексной терапии

Обнаруженные в образцах низкие показатели пролина, лизина и глицина, вероятнее всего, негативно сказались на синтезе коллагена. В результате чего коллагеновое волокно перестало обеспечивать высокую механическую прочность, создаваемую при физических нагрузках, также приведя к нарушению растяжимости волокон. Указанные патологии явились одной из причин растущей хрупкости кости челюстей.

Стоит отметить, что недостаток такой аминокислоты, как десмозин, являющейся производной 4 остаточных групп лизина, отрицательно повлиял на структуру кровеносных сосудов. Данные изменения возникли из-за утрачивания резиноподобных свойств, обеспечиваемых десмозином, тем самым снизился предел прочности стенок сосудов, что привело к их истонченности и ломкости. Клинически это коррелировало с кровоточивостью десен, обнаруженной у абсолютного большинства пациентов (94 %).

Известно, что фенилаланин и тирозин играют главную роль в регулировании тиреоидных гормонов, мишенями которых являются хондробласты. Обнаруженный недостаток этих аминокислот, судя по всему, затормозил рост

хондробластов, тем самым нарушив пролиферацию хрящевой ткани и синтеза компонентов межклеточного вещества.

Полученные результаты свидетельствовали о недостатке аланина, приведшего к повышенной потребности организма в аминокислотах с разветвленной цепью (изолейцин, лейцин, валин). Данные свидетельствуют о том, что произошло замедление развития процессов регенерации и ее неполноценность. Истонченную незаживающую слизистую полости рта гораздо легче повредить при жевании. Такие условия облегчили проникновение микрофлоры и повысили вероятность образования ОНЧ, что клинически было подтверждено в настоящем исследовании.

Дефицит изолейцина и лейцина, в свою очередь, выразался в потере мышечной массы, поскольку доказано, что он играет важную роль в получении энергии за счет гликогена мышц, а его недостаток привел к проявлению гипогликемии.

Выявленный недостаток аргинина способствовал дисфункции эндотелия в работе сосудистых стенок. В ходе ряда морфологических исследований в интима артерий выявлены значительные отложения липидов, что клинически проявлялось повышением вязкости крови с признаками прогрессивно развивающегося атеросклероза.

В результате данного процесса репаративная регенерация кости подверглась нарушению из-за избыточного накопления молочной и пировиноградной кислот, гликозаминогликанов и недостаточного кровоснабжения, приведя к нарушению чреснадкостничного метаболизма, что, в свою очередь, способствовало ингибированию работы нормального остеогенеза.

### **3.2.4. Результаты нейрофизиологического мониторинга функциональной активности жевательных мышц у пациентов с БОНЧ на фоне комплексной терапии**

С целью решения одной из задач настоящего исследования - реабилитации биомеханических и функциональных нарушений зубочелюстной системы - детально изучены особенности мышечных дисфункций с учетом их анатомо-топографической принадлежности. По данным КЛ КТ, МСКТ были детализированы размеры дефектов, их локализация, границы зон остеосклероза и участков остеопороза, выраженность периостальных наслоений, наличие сообщений полости рта с воздухоносными пазухами, повреждения костных стенок подглазничного и нижнечелюстного канала, вовлеченность окружающих мягких тканей, зубов в прогрессирующие биомеханические нарушения. В целях оптимизации работы все дефекты верхней и нижней челюстей распределили на сегментарные и диффузные.

#### *Сегментарное поражение верхней челюсти*

Непосредственного негативного влияния патологический процесс, локализующийся в области верхней челюсти, на жевательную группу мышц и биомеханически значимые анатомические структуры кранио-вертебро-фациального сочленения не оказывал. В то же время у большинства пациентов присутствовали жалобы на нарушение осанки и боли в поясе верхних конечностей, что коррелировало с пребыванием их головы в вынужденном положении. Выявленная закономерность обусловлена анатомо-топографической взаимосвязью краниовертебральной и зубочелюстной систем. Мышцы указанных областей на фоне хронической интоксикации органическими элементами и дефицита ряда аминокислот подвергались биохимической агрессии, о чем указано в соответствующих главах настоящего исследования. Отмеченные звенья патологического процесса способствовали функциональным нарушениям

биомеханики зубочелюстной системы. С целью профилактики прогрессирующего дефицита аминокислот, избытка минеральных элементов, лежащих в основе биомеханических нарушений, разработана этиопатогенетической комплексная терапия. На первом этапе выполняли хирургическое лечение в объеме резекции пораженных фрагментов челюсти (Рисунок 72).

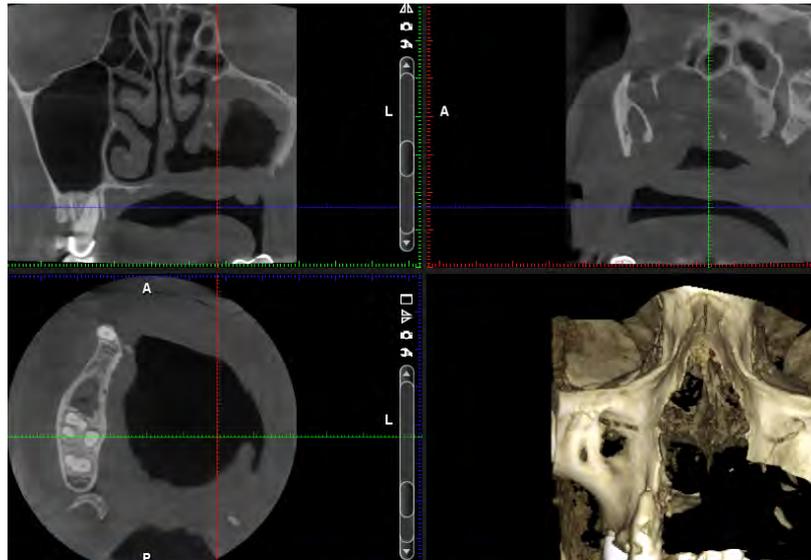


Рисунок 72 - КЛ КТ. Пациентка М., 56 лет. Состояние после блок-резекции верхней челюсти слева

В раннем послеоперационном периоде у 82 % пациентов клинические проявления интоксикации сопровождались медленной регрессией, что коррелировало с динамикой аминограмм и спектрограмм. Нарушение движения прогрессировало за счет рефлекторного спазма мышц, прилежащих к области дефекта. У 78 % пациентов выявлены следующие нарушения: верхняя и нижняя лопаточные линии имели диагональный наклон с наивысшей позицией на стороне поражения (Рисунок 73).

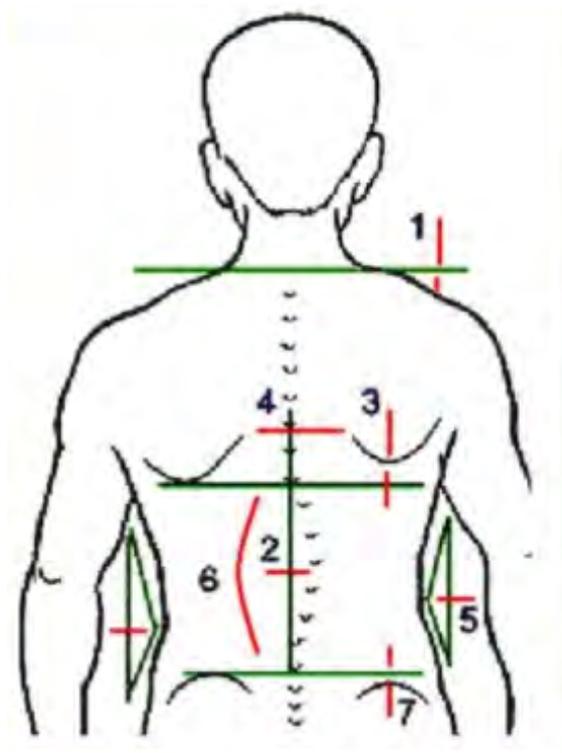


Рисунок 73 - Схема визуальной оценки проецируемых анатомических структур краниовертебрального сочленения и спины на кожную поверхность (Двигательная реабилитация при нарушениях осанки и сколиозе: учебн. -метод. ре- ком. / авт.-сост. Л. А. Скиндер, А. Н. Герасевич, 2006.)

Асимметрия надплечий выявлена у 85 % пациентов. На стороне патологического процесса надплечия были выше на 2–3 см. Асимметричная «вздернутость» плечевого пояса обусловлена прогрессирующим гипертонусом жевательной мускулатуры и синергичным вовлечением мышц плечевого пояса, а после проведенного хирургического лечения искривления позвоночного столба. При пальпации «вздернутых» анатомических структур определялось счелюстическое напряжение и укорочение следующих мышц: у 84 % пациентов - грудино-ключично-сосцевидной, у 47 % - передней и задней лестничных мышц, у 90 % - верхнего полюса трапецевидной, подкожной мышцы шеи - у не более 12 %.

Мышцы дна полости рта имели значительный разбег показателей в силу их незначительной жевательной эффективности, малого размера, незначительных болевых симптомов и во внимание в данном исследовании не принимались. Отмеченный факт коррелировал с наличием зубов-антагонистов на стороне

резекции верхней челюсти или их отсутствием. При отсутствии зубов и съемных ортопедических конструкций гипертонус мышц был незначительный, что, вероятнее всего, связано с ранее сформированными компенсаторными механизмами. При наличии зубов гипертонус жевательных мышц и мышц дна полости рта имел более выраженный характер. Гипертонус носил стойкий характер у 45 % пациентов, у 32 % его проявления сопровождались приступообразными болями разлитого характера. У абсолютного большинства пациентов со спастическими проявлениями выявлено наличие триггерной точки, локализовавшейся у 45 % пациентов в нижнем полюсе поверхностного слоя височной мышцы, у 37 % — в переднем верхнем полюсе височной мышцы, у 8 % имел перемежающийся характер, пациенты не могли четко детализировать ее локализацию. На условно «здоровой» стороне распределение миофункциональных нагрузок носило противоположный характер. Патологический процесс проявлялся укорочением ременной мышцы и удлинением грудино-ключично-сосцевидной, при этом любые попытки воспроизведения движений сопровождались выраженной болевой реакцией в триггерных точках, которые у 90 % пациентов локализовались в нисходящей части трапециевидной мышцы.

Тандемный спазм верхнего полюса трапециевидной и грудино-ключично-сосцевидной мышц способствовал пребыванию головы в вынужденном положении с наклоном в бок, соответственно стороне поражения. При нахождении в состоянии гипертонуса нисходящей части трапециевидной мышцы отмечен подъем надплечия на стороне поражения с ограничением функциональной активности пояса верхних конечностей здесь же, что способствовало ротации лопатки кверху. Перерастяжение ременной мышцы на стороне поражения способствовало гипертонусу мышц-антагонистов, описанных выше.

При осмотре сбоку относительно сагиттальной плоскости остистые отростки были отклонены от передней срединной линии в сторону патологического процесса, голова несколько смещена кпереди за счет ее смещения относительно продольной оси тела. Более чем у 90 % пациентов на фоне жалоб на постоянную головную боль была выявлена триггерная зона, локализуемая в проекции

мышелка затылочной кости на стороне поражения, так как она является единственным местом контакта черепа с позвоночником, выступая плечом рычага движения кранио-vertebro-фациального сочленения, что соответствовало данным ряда исследователей. (А.Бертон, К.-А. Жермини-Тарен, Краниальная остеопатия: техника и протоколы лечения).

При этом нижележащие отделы позвоночника, углы тазобедренных и коленных суставов оставались неизменными и равнялись в среднем  $180^\circ$ , что соответствовало вариабельной норме. Исключение составляли те пациенты, у которых отмечено одномоментное поражение костей таза, позвоночника, костей лицевого скелета.

Диффузные поражения верхней челюстной кости единичны. Определить зависимость биомеханических нарушений с использованием малых статистических значений, ввиду разнообразия их клинических проявлений, на фоне прогрессирующей общесоматической патологии представляется нецелесообразным.

Данные нейрофизиологического мониторинга у пациентов с сегментарным поражением бисфосфонатным остеонекрозом верхней челюсти представлены в соответствующей главе настоящего исследования.

### *Сегментарные и диффузные поражения нижней челюсти*

У пациентов с сегментарным односторонним (локальным) поражением нижней челюсти величина дефекта, близость его расположения к функционально значимым структурам (подбородочное отверстие, нижнечелюстной канал) варьировались. Интенсивность, длительность и характер болевой реакции носили индивидуальный характер. Вовлеченность нижнечелюстного канала в патологический процесс отмечена в 60 % случаев, подбородочного отверстия, сопровождавшегося парестезией соответствующей ветви периферической иннервации и усилением болевой реакции в случае присоединения воспалительного процесса, в 30 % случаев. Функциональная активность свищевых

ходов зависела от вирулентности микроорганизмов и толерантности макроорганизма. Последний критерий имел прямую корреляцию с результатами аминограмм. Свищевые ходы диагностированы при первичном обращении у 60 % пациентов (Рисунок 74).



Рисунок 74 - Пациент Ц. Бисфосфонатный остеонекроз тела нижней челюсти слева, патологические грануляции и свищевые ходы в подподбородочной области

Патологический перелом нижней челюсти встречался в 20 % случаев, из которых у 80 % зафиксирован в проекции ментального отверстия, у 20 % имел рентгенологическую картину «зеленой веточки» (перелом кортикальной пластинки). У пациентов с переломами пальпаторно на условно «здоровой» стороне жевательная мышца находилась в состоянии гипертонуса, резко болезненна в глубоком слое нижнего полюса. На пораженной стороне порции мышцы, прилежащие к очагу поражения, инфильтрированы, атоничны, за исключением медиальных и латеральных крыловидных мышц, реакция которых на механическое воздействие была разнообразной. Положение головы относительно позвоночного столба вынужденное, с наклоном в сторону поражения, со смещением относительно продольной оси тела. У пациентов этой группы был выявлен выраженный шейный лордоз, что обусловлено избыточной ротацией верхнего плечевого пояса, возникшей вследствие растяжения ременной и

лестничных мышц на стороне поражения. Данные изменения верхнего плечевого пояса и краниовертебрального сочленения отмечены у 90 % пациентов. Тяжесть течения заболевания у пациентов с сегментарными поражениями во многом зависела от наличия или отсутствия патологического перелома. Принцип их лечения не имел практического отличия от способов лечения пациентов с диффузным поражением. Они были выделены в отдельную группу с целью изучения биомеханических нарушений на примере локального повреждения. Полученные данные легли в основу сравнительного анализа результатов с нарушениями биомеханики у пациентов с объемными участками поражения.

У пациентов с диффузным поражением нижней челюсти биомеханические нарушения выражались значительным ограничением открывания рта, болью при любых попытках движения челюстью. Пальпаторно на условно «здоровой» стороне жевательная мышца в состоянии гипертонуса как в поверхностном, так и глубоком слое, на патологически пораженной рыхлой консистенции, с визуальными выраженными явлениями птоза мягких тканей лица в нижней трети у 70 % пациентов. В 30 % случаев пальпация жевательной мышцы болезненна в поверхностном слое, собственно, в локализации патологического процесса, что обусловлено местными явлениями хронической интоксикации.

Височная мышца на стороне поражения контурировала черезкожные покровы, болезненна при пальпации в месте крепления к венечному отростку нижней челюсти у 80 % пациентов. У 20 % болезненность отмечена во всех отделах височной мышцы.

Антагонисты жевательных мышц, мышцы дна полости рта, в частности, челюстно-подъязычная и двубрюшная мышцы, в 87 % случаев были болезненны при пальпации на всем протяжении. Оказывая противоположное действие жевательной и височной мышцам, способствовали формированию патологического паттерна. Он формировался на пике сжатия и давления, развиваемом во время акта жевания- в проекции височно-нижнечелюстного сустава. Отмеченная закономерность нашла отражение при нейрофизиологическом исследовании.

Поражение нижнечелюстного канала в 70 % случаев отмечено в дистальных отделах, у подбородочного отверстия - в 30 % случаев, сопровождающееся клинически парестезией соответствующей половины нижней челюсти и болью приступообразного характера, некупируемой приемом анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств.

Асимметрия надплечий со смещением до 3–4 см кверху над патологически пораженной стороной коррелировала с гипертонусом следующих мышечных элементов: грудино-ключично-сосцевидной, передней и задней лестничных мышц, подкожной мышцы шеи, а также мышц дна полости рта.

Нахождение в состоянии гипертонуса нисходящей части трапецевидной мышцы определяло подъем плечевого пояса на стороне поражения с ограничением функциональной активности пояса верхних конечностей на стороне поражения, обусловленных ротацией лопатки кверху, у 30 % пациентов. Ограничение подвижности верхнего плечевого пояса на стороне поражения выявлено в 40 % случаев, что обусловлено перерастяжением ременной мышцы на стороне поражения.



Рисунок 75 - Детализация асимметрии мышц на этапах диагностики функциональных нарушений биомеханики

На условно «здоровой» стороне распределение миофункциональных нагрузок имело противоположный характер. Патологический процесс проявлялся укорочением ременной мышцы и удлинением грудино-ключично-сосцевидной, при этом любые попытки воспроизведения движений сопровождались выраженной болевой реакцией в триггерных точках, которые у 60 % определялись в нисходящей части трапециевидной мышцы и иррадиировали весьма разнообразно.

При осмотре сбоку относительно сагиттальной плоскости линия остистых отростков у 70 % пациентов была отклонена от средней задней линии в сторону патологического процесса, отмечена асимметрия высоты стояния лопаток. Триггерная зона, локализуемая в проекции мышечков затылочной кости, выявлена у 80 % пациентов. *Condyle ex occipitis osse* является единственным местом контакта черепа с позвоночником, представлен выступающей поверхностью и является плечом рычага движения кранио-verteбро-фациального сочленения, который подвержен любому внешнему воздействию. При пальпации кранио-verteбро-фациального сочленения была отмечена выраженная болевая реакция по ходу грудино-ключично-сосцевидной мышц, ограничивающих подвижность краниовертебрального сочленения. Для большинства пациентов был характерен тип осанки, согласно классификации немецкого стоматолога-ортопеда Scaffel (1889), -«круглая» спина (*dorsumrotundum*), которая, со слов большинства пациентов, стала прогрессировать после начала заболевания.

Комплекс лестничных и прямых мышц головы на стороне поражения был укорочен и находился в состоянии гипертонуса. Весь комплекс, являясь антагонистом ременной, нисходящей частью трапециевидной мышц, усиливал ограничение подвижности в двух плоскостях: сагиттальной и трансверзальной. Движения плечевого отдела также были затруднены, поднятие пояса верхних конечностей вызывало выраженную болевую реакцию на стороне поражения, амплитуда движений в конечности при этом страдала. Углы тазобедренных и коленных суставов находились в конвергенции, у 20 % пациентов расположение крыльев подвздошных костей асимметрично на 2–4 см выше на пораженной стороне. У всех 20 % пациентов имело место сочетанное поражение костей

лицевого скелета и собственно подвздошных. Устойчивость позы в пространстве у группы пациентов, имевших поражения костных структур, не имела корреляционной зависимости с поражением лицевого скелета (Рисунок 76).



Рисунок 76 - МСКТ 3D-реконструкция. Патологический процесс на фоне приема препаратов бисфосфонатного ряда в поясе нижних конечностей

Явления птоза мягкотканых структур были отмечены не только в пораженной челюстно-лицевой области, но и в других анатомических областях тела на стороне поражения с выраженной мышечной атонией.

*Апробация устройства, позиционирующего фрагменты челюстных костей и устраняющего биомеханические нарушения*

В соответствии с клинической необходимостью и целью исследования при наличии показаний, симптомов биомеханических и общесоматических нарушений пациентам проводили хирургическое удаление пораженных фрагментов в пределах здоровых тканей с одномоментной установкой разработанного авторского устройства, направленного на восстановление биомеханических нарушений.

Используемые до настоящего времени устройства, обеспечивавшие фиксацию фрагментов челюстных костей, имеют ряд недостатков, при которых биомеханические нарушения прогрессируют, что значительно увеличивает сроки реабилитационного периода и исключает возможность прогнозирования тактики дальнейшего устранения формируемого дефекта. Аппараты, запатентованные в нашей стране, имеют одну общую принципиальную схему строения, отличающуюся единичными конструктивными элементами. Стандартизированная схема аппарата включает: наkostные зажимы или внутрикостные спицы и соединительные муфты, собственно соединяющие данные элементы (аппараты Кагановича, Рудько, Соловьевой и Магарилла, и другие.) Методика установки аппаратов заключается во введении через прокол мягких тканей спиц, скрепляемых между собой неподвижными кронштейнами, на которые крепятся муфты и насаживаются направляющие дуги. Фиксация направляющих подвижных кронштейнов осуществляется согласно конструктивным особенностям аппарата, компрессия на фрагменты челюстных костей регулируется стопорными винтами. Основным недостатком существующих устройств является недостаточность размеров конструктивных элементов, которые невозможно использовать для надежной фиксации при тотальных и субтотальных дефектах челюстных костей. Кроме того, разнонаправленность вектора работы жевательной мускулатуры и конструктивных элементов, выполняющих функцию стабилизации, вызывает неадекватное перераспределение нагрузок, что приводит к усугублению биомеханических нарушений и несостоятельности устройства.

В соответствии с основной задачей настоящего исследования был разработан способ коррекции биомеханических нарушений зубочелюстной системы у пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами с использованием позиционирующего устройства.

Решение поставленной задачи осуществлено путем экспериментальной апробации устройства на 1-м этапе исследования на 2-х лабораторных животных, на 2-м этапе устройство апробировано на 155 пациентах, имевших тотальные и

субтотальные дефекты нижней челюсти, возникшие на фоне бисфосфонатного остеонекроза челюстных костей.

Предлагаемое устройство имеет ряд отличительных особенностей, включая позиционирование фрагментов челюстных костей посредством использования 2-х направляющих дуг, фиксацию спиц в разнонаправленных векторах для обеспечения стабильности фрагментов в 3-х взаимно перпендикулярных плоскостях, предварительное изготовление стереолитографической модели, позволяющей индивидуально корректировать угол наклона, расположение и количество спицевых элементов устройства.

Теоретическая разработка с выполнением «черновых» чертежей осуществлялась диссертантом совместно с научными руководителями и компанией Conmet, трехмерное моделирование выполнялось с помощью компьютерной системы AutoCad инженером компании Conmet, благодаря которым осуществилось изготовление апробируемого устройства. Материалам изготовления выбран титан, согласно требованиям предъявляемым к аппаратам и устройствам, применяемых в остеосинтезе.

Предложенное устройство состоит из 4-х базовых изогнутых опорно-направляющих балок и 2-х нижних,внутрикостно фиксируемых спиц в количестве 10 штук,соединительных кронштейнов для фиксации внутрикостных спиц к базовым изогнутым опорно-направляющим балкам,соединительных кронштейнов для фиксации 2-х стержней с промежуточными шарнирными элементами, которые обеспечивают мобильную фиксацию верхних и нижних базовых изогнутых опорно-направляющих балок между собой,регулируемого мобильного узла-фиксатора с промежуточным шарнирным элементом, с четырьмя посадочными пазами для фиксации верхних и нижних базовых изогнутых опорно-направляющих балок, которые фиксируются посредством завинчивания болта и стягивания внутренних и наружных пластин, которые его образуют (Рисунок 77).

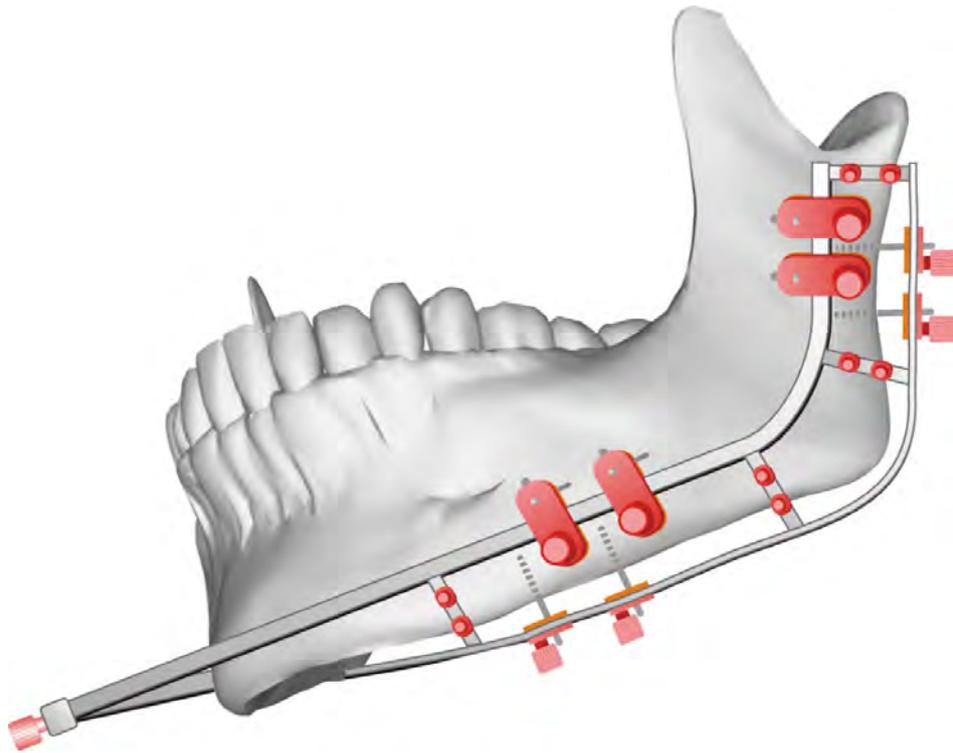


Рисунок 77 - Предварительная модель устройства, позиционирующего фрагменты нижней челюсти, на этапе разработки (Локтионова М.В.)

Верхняя базовая изогнутая опорно-направляющая балка имеет форму кочерги. На ее длинный конец фиксируются соединительные кронштейны для фиксации внутрикостных спиц. На него фиксируется соединительный кронштейн для обеспечения фиксации изогнутых верхних и нижних опорно-направляющих балок между собой.

На нижней базовой изогнутой опорно-направляющей балке фиксируются соединительные кронштейны, которые позволяют зафиксировать внутрикостные спицы, их объединяет соединительный кронштейн для фиксации стержня с промежуточным шарнирным элементом, обеспечивая фиксацию базовых изогнутых нижних и верхних опорно-направляющих балок между собой.

К поперечно-короткому концу нижней базовой изогнутой опорно-направляющей балки фиксируется регулировочный мобильный узел-фиксатор с промежуточным шарнирным элементом, с четырьмя посадочными пазами для фиксации собственно поперечно-короткого конца нижней базовой изогнутой

опорно-направляющей балки посредством завинчивания болта и стягивания внутренних и наружных пластин, которые его образуют.

Соединительный кронштейн фиксирует внутрикостные спицы к верхним и нижним базовым изогнутым опорно-направляющим балкам. Наружный фрагмент соединительного кронштейна в нижней части имеет технологическое отверстие для установки фиксационного болта, обеспечивающего соединение стержня с промежуточным шарнирным элементом с наружным и внутренним фрагментом соединительного кронштейна.

Промежуточный шарнирный элемент располагается в центре стержня и обеспечивает мобильность двум концевым фрагментам стержня, которые необходимы для обеспечения мобильности на этапе фиксации соединительного кронштейна с верхними и нижними базовыми изогнутыми опорно-направляющими балками.

Регулировочный мобильный узел-фиксатор с промежуточным шарнирным элементом, с четырьмя посадочными пазами предназначен для фиксации поперечно-коротких концов базовых изогнутых верхних и нижних опорно-направляющих балок.

Элементы, входящие во вновь собранный конструктивный элемент — поперечная балка — имеют некоторую мобильность до момента ее жесткой фиксации. После завершения определенных манипуляций и достижения максимально оптимального соотношения всех конструктивных элементов устройства, которые способствуют достижению конгруэнтности костных фрагментов нижней челюсти, несмотря на наличие объемного дефекта в ней, производится фиксация болтов.

Достигаемая правильная анатомическая ориентация фрагментов нижней челюсти возможна за счет жесткой внешней фиксации всех элементов устройства во вновь воссоздаваемой пространственной модели, что обеспечивает ее стабильное функционирование в течение длительного времени.

Динамическая стабильность костных фрагментов дефекта достигается за счет сборки и жесткой внешней фиксации каркаса, состоящего из четырех базовых

изогнутых опорно-направляющих балок, спиц, соединительных кронштейнов, стержней с промежуточным шарнирным элементом, регулировочного мобильного узла-фиксатора с промежуточным шарнирным элементом с четырьмя посадочными пазами для фиксации поперечных элементов базовых изогнутых опорно-направляющих балок.

Оперативное вмешательство выполнялось в условиях нейрохирургического отделения на базе ГБУЗ СК «СККБ» после предварительной предоперационной подготовки и стереолитографического прототипирования. Под эндотрахеальным наркозом в положении больного лежа на спине проводилась гидропрепаровка мягких тканей в проекции патологического процесса и местах, согласно стереолитографическому прототипированию, для установки чрескожно спиц по предварительной предоперационной разметке.

Чрескожно с соблюдением параллельности устанавливали пять спиц в соответствующей будущему дефекту половине нижней челюсти, три из которых располагались параллельно нижнему краю нижней челюсти, две перпендикулярно, к ним фиксировали наружные фрагменты разборных кронштейнов с силиконовыми уплотнителями на внутренней поверхности (Рисунок 78).

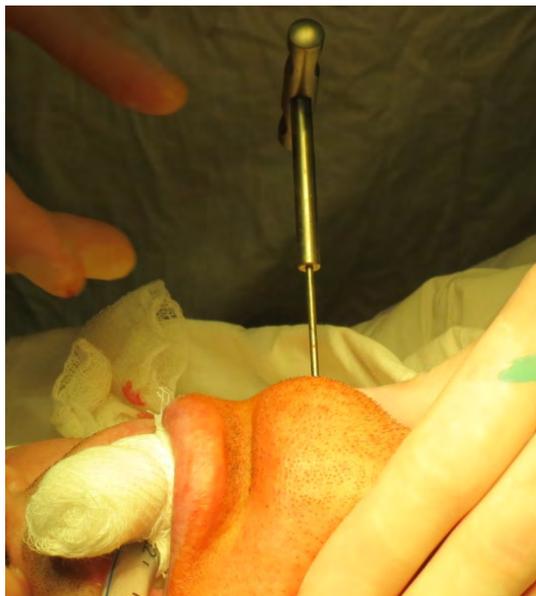


Рисунок 78 - Этап позиционирования и фиксации одной из спиц в соответствующей будущему дефекту половине нижней челюсти

В пазы, располагающиеся на внутренней поверхности наружных фрагментов разборных кронштейнов с силиконовыми уплотнителями, устанавливали соответствующие половины дуг. Чрескожно с соблюдением параллельности устанавливали пять спиц на условно «здоровой» половине нижней челюсти, три из которых располагались параллельно нижнему краю нижней челюсти, две перпендикулярно, к ним фиксировали наружные фрагменты разборных кронштейнов с силиконовыми уплотнителями на внутренней поверхности. В пазы, располагающиеся на внутренней поверхности наружных фрагментов разборных кронштейнов с силиконовыми уплотнителями, устанавливали соответствующие половины дуг (Рисунок 79).

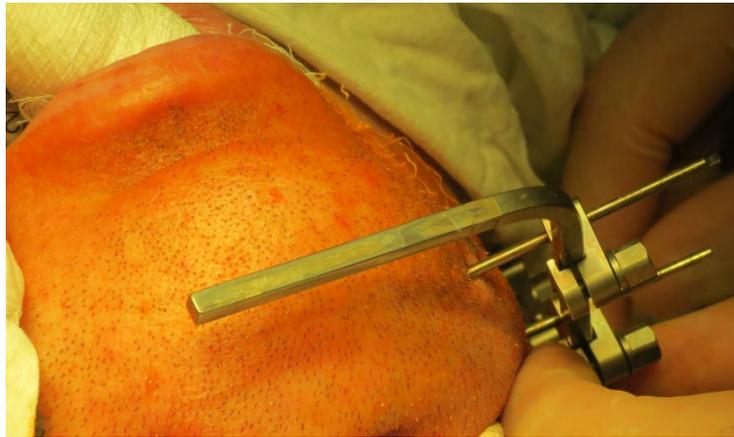


Рисунок 79 - Этап позиционирования и фиксации разборных кронштейнов с силиконовыми уплотнителями с соответствующей половиной дуги

После установки спиц по предварительной предоперационной разметке производили удаление пораженных патологическим процессом фрагментов челюстных костей. Внутриротовой доступ обеспечивал сохранение целостности жевательной мускулатуры, что прогнозируемо уменьшало послеоперационные риски в формировании рубцовых контрактур, конвергенции сохраненных фрагментов челюстных костей, повреждения периферических сосудов. В 20 % случаев проводили блок-резекцию нижней челюсти в пределах 2-х сегментов (Рисунок 80), в 80 % - сегментарную резекцию нижней челюсти с сохранением ее непрерывности. Внутриротовой доступ для проведения блок-резекции нижней

челюсти позволял сохранить целостность жевательной мышцы, что являлось определяющим фактором в прогнозировании скорейшего восстановления биомеханического равновесия в зубочелюстной системе ввиду ее основополагающей нагрузочной способности в актах биомеханического функционирования (Рисунок 81).

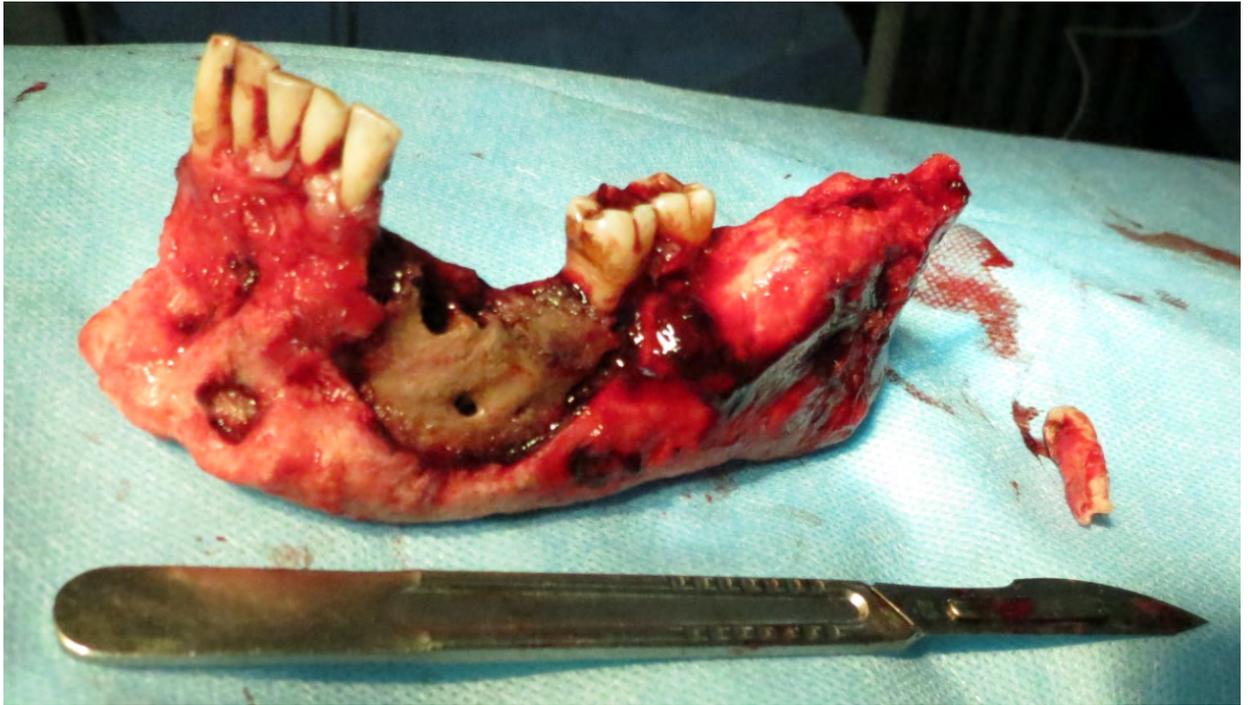


Рисунок 80 - Резецированный фрагмент нижней челюсти в пределах 2-х сегментов

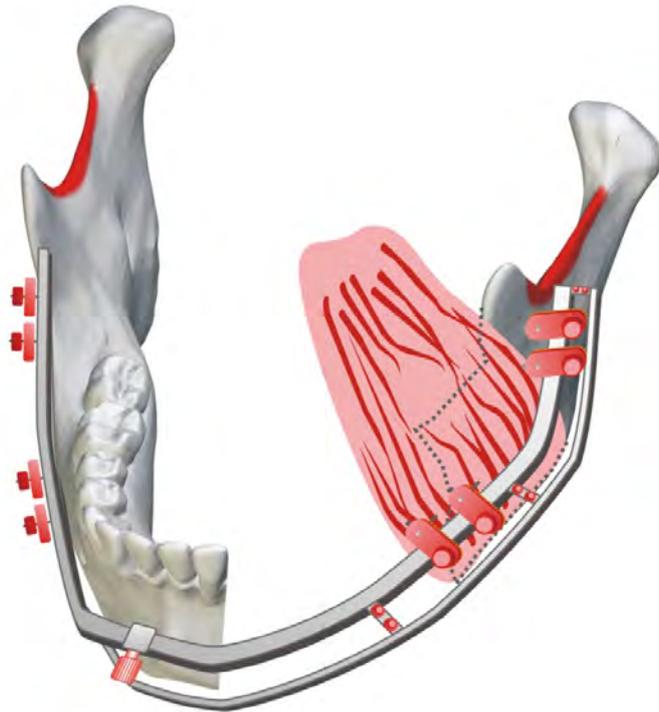


Рисунок 81 - Компьютерная визуализация позиционирующего устройства на проекцию резецированного фрагмента нижней челюсти и сохраненной конфигурацией m.masseter (Локтионова М.В.)

Выполненная внутриротовым доступом блок-резекция нижней челюсти создает условия для полноценной нагрузки на сохраненный фрагмент челюсти. В отсутствие должной нагрузки мышечные структуры, не получающие стимуляции, прогрессивно уменьшаются в объеме и теряют свои биомеханические свойства. Используемое устройство способствует позиционированию, фиксации и профилактике данных явлений.

После проведенной блок-резекции или сегментарной резекции выполняли иссечение свищевого хода с пластическим компонентом. Далее фрагменты дуг фиксировали между собой с помощью кронштейнов с двумя контргайками. После фиксации всех узлов проводилась оценка функциональной активности устройства в целом без динамической нагрузки (Рисунок 81).

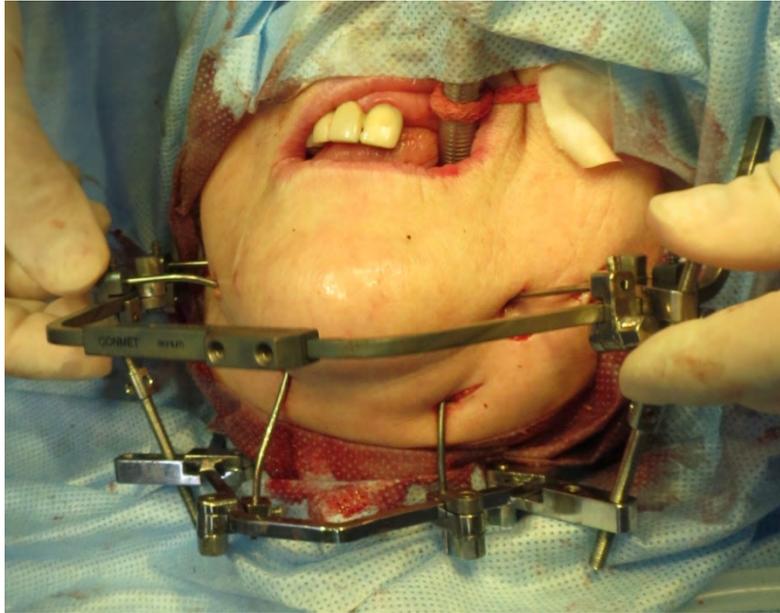


Рисунок 82 - Оценка функциональной активности устройства на операционном столе без динамической нагрузки

Выявленные недостатки в отдельных узлах устройства корректировались. Устройство окончательно жестко фиксируется во всех сопряженных узлах. Проводятся нагрузочные пробы в трансверзальной, сагиттальной и фронтальных плоскостях на каждый узел и на устройство в целом.

В раннем послеоперационном периоде при необходимости проводилась субтракционная рентгенэндоваскулярная ангиография на предмет состоятельности сосудистого русла и визуализации расположения установленных спиц (Рисунок 83).

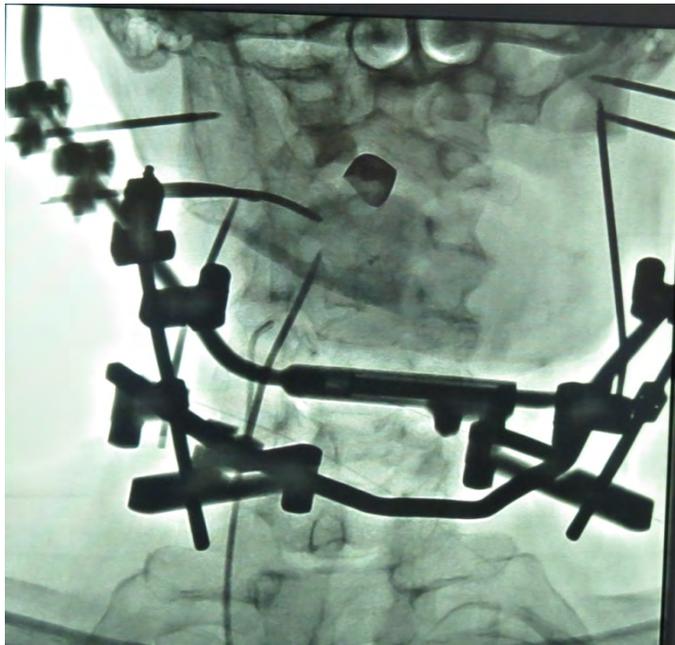


Рисунок 83 - Субтракционная рентгенэндоваскулярная ангиография пациентки Ц. в раннем послеоперационном периоде с установленным устройством для устранения биомеханических нарушений

По данным субтракционной рентгенэндоваскулярной ангиографии оценивали ангиоархитектонику сохраненных околочелюстных тканей, конструкционные элементы устройства. Полученные данные сопоставляли с анатомическими показателями интактных зон, определенных на предоперационном этапе у всех пациентов.

В раннем послеоперационном периоде - 1–5-е сутки - оценка биомеханического функционирования зубочелюстного аппарата выполнялась в щадящем объеме, нагрузка осуществлялась исключительно в объеме вертикальных движений нижней челюсти. Открывание рта ограничивалось до 1–2 см между фронтальными сегментами верхней и нижней челюсти (Рисунок 84) ввиду послеоперационного отека нижней и средней третей лица, а также сохранения болевого компонента.

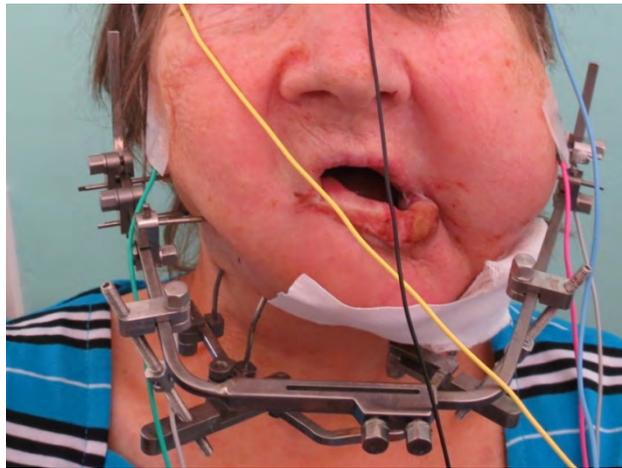


Рисунок 84 - Пациентка Ц. Конфигурация нижней и средней третей лица в раннем послеоперационном периоде (3-и сутки), ограничение открывания рта до 1,5 см между фронтальными сегментами верхней и нижней челюстей, девиация нижней челюсти в сторону дефекта



Рисунок 85 - Пациент З. Состояние после оперативного вмешательства на 3-и сутки, нарушение конфигурации лица ввиду послеоперационного отека

Положение головы оставалось вынужденным, с выстоянием в сагиттальной проекции, при этом отмечен наклон головы в сторону образовавшегося дефекта (Рисунок 86).

При пальпации кранио-verteбро-фациального сочленения отмечена выраженная болевая реакция по ходу грудино-ключично-сосцевидных мышц,

ограничивающих подвижность в нем. Тип осанки - «круглая» спина (dorsumrotundum). Плечи, ключицы, реберные дуги, подвздошные кости не симметричны, на стороне поражения находятся выше, чем на условно «здоровой» стороне. Контуры плеч и нижние углы лопаток также располагаются на разном уровне, на стороне поражения находятся выше, чем на условно «здоровой» стороне. Движения плечевого отдела затруднены, поднятие пояса верхних конечностей вызывает выраженную болевую реакцию на стороне поражения, амплитуда движений в конечности при этом ограничена.

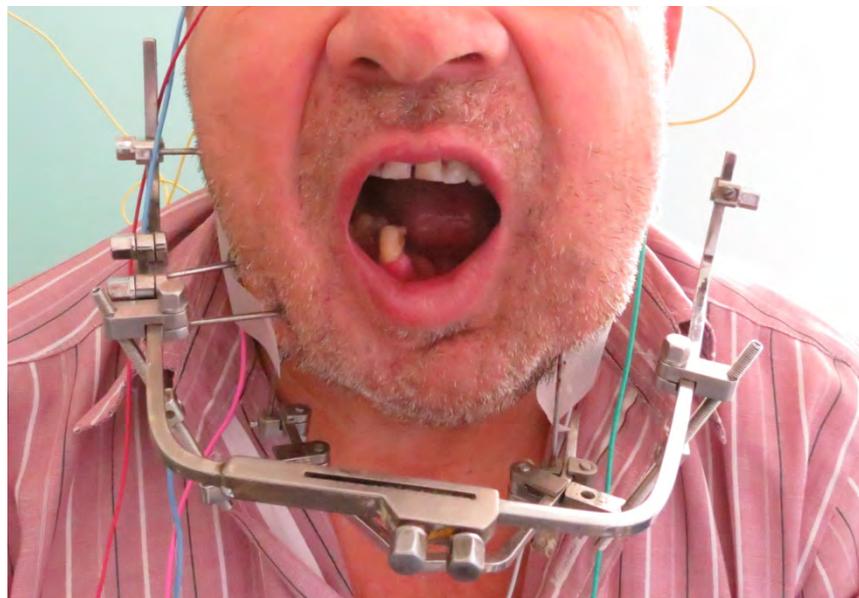


Рисунок 86 - Пациент П. Конфигурация нижней и средней третей лица в раннем послеоперационном периоде (7-е сутки), выполнение вертикального движения нижней челюсти

При осмотре сбоку относительно сагиттальной плоскости грудной кифоз ярко-выраженный, голова смещена кпереди ввиду вынужденного положения, привычного для осуществления адекватного акта дыхания, шейный лордоз отсутствует, переход в пояс верхних конечностей без четких границ. Явления раннее визуализированного птоза отсутствуют ввиду выраженного послеоперационного отека нижней и средней третей лица. Выполнение нагрузочных лечебных мероприятий ограничено.

Устройство, позиционирующее фрагменты нижней челюсти, состоятельно, фиксирующие узлы в заданном интраоперационно положении.

К 7-м суткам пациенты отмечали снижение болевого синдрома, что позволяло приступить к нагрузочным пробам в трансверзальных и сагиттальных направлениях (Рисунок 87).

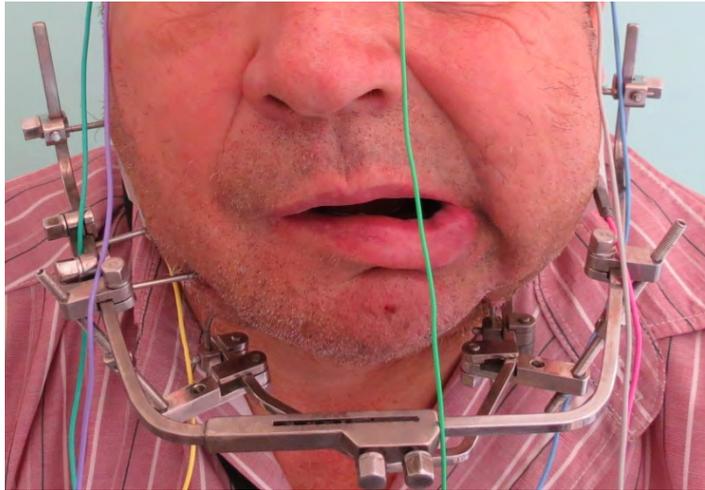


Рисунок 87 - Пациент П. Конфигурация нижней и средней трети лица в раннем послеоперационном периоде (7-е сутки), выполнение трансверзального движения нижней челюсти

Ограничение открывания рта варьировалось от 1,5 до 3 см, трансверзальные движения в ограниченном объеме ввиду возникновения болевой реакции, сагиттальные движения затруднены.

Положение головы с выстоянием в сагиттальной проекции, при этом отмечен поворот головы в сторону образовавшегося дефекта. При пальпации кранио-verteбро-фациального сочленения отмечена болевая реакция по ходу грудино-ключично-сосцевидной мышц, ограничивающих подвижность движения в краниовертебральном сочленении. Тип осанки - «круглая» спина (*dorsum rotundum*). Плечи, ключицы, реберные дуги, подвздошные кости не симметричны, на стороне поражения находятся выше, чем на условно «здоровой» стороне. Контуры плеч и нижние углы лопаток также располагаются на разном уровне, на стороне поражения находятся выше, чем на условно «здоровой»

стороне. Движения плечеголового отдела затруднены, поднятие пояса верхних конечностей вызывает болевую реакцию на стороне поражения, амплитуда движений в конечности при этом ограничена. При осмотре сбоку, относительно сагиттальной плоскости, грудной кифоз ярко-выраженный, голова смещена кпереди ввиду вынужденного положения, привычного для осуществления адекватного акта дыхания, шейный лордоз отсутствует, переход в пояс верхних конечностей без четких границ. Явления ранее визуализированного птоза отсутствуют ввиду послеоперационного отека нижней и средней третей лица. На 7-е сутки раннего послеоперационного периода начинали выполнение этиопатогенетической комплексной терапии, включавшей элементы кинезио-, физио- и механотерапии, направленных на устранение биомеханических нарушений. Проводимые мероприятия описаны в соответствующей главе настоящего исследования.

Контрольные визуальные методы исследования (Рисунок 88) выполнялись на 14-е сутки после оперативного вмешательства.

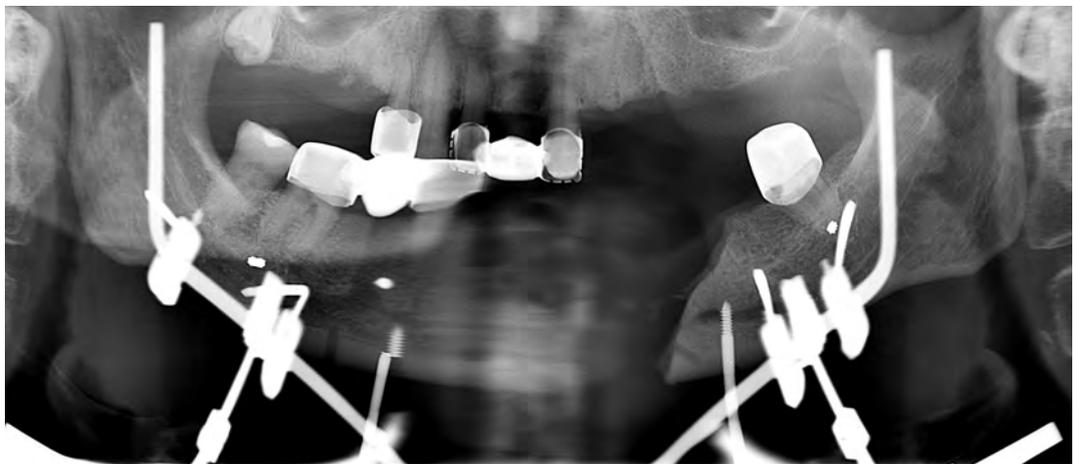


Рисунок 88 - Пациент 3. ОПТГ, визуализированы удаленный фрагмент нижней челюсти, устройство, позиционирующее фрагменты нижней челюсти

К 12-му дню пациенты отмечали положительную динамику, питание в полном объеме, самостоятельное. Социализация достигалась организацией досуга пациентов (Рисунок 89). Оценка биомеханических нарушений к 12-му дню выявила

положительную динамику проводимой этиопатогенетической терапии. Ранее вынужденное положение головы претерпевало положительное динамическое изменение, подвижность краниовертебрального сочленения увеличена в амплитуде до поворота в 20°. При пальпации кранио-verteбро-фациального сочленения отмечена болевая реакция по ходу грудино-ключично-сосцевидной мышцы, ограничивающей подвижность при наклонах головы. Тип осанки - «круглая» спина (*dorsumrotundum*). Плечи, ключицы, реберные дуги, подвздошные кости не симметричны, на стороне поражения находятся выше, чем на условно «здоровой» стороне. Контуры плеч и нижние углы лопаток также располагаются на разном уровне, на стороне поражения находятся выше, чем на условно «здоровой» стороне. Поднятие пояса верхних конечностей вызывает болевую реакцию на стороне поражения, амплитуда движений в конечности при этом несколько ограничена. При осмотре сбоку, относительно сагиттальной плоскости, грудной кифоз выраженный. По рекомендации, пациенты в течение дня носили компрессионный корсет, удерживающий положение грудного отдела позвоночного столба. Явления послеоперационного отека присутствовали в минимальном объеме, движения нижней челюсти во всех плоскостях выполнялись с ограничениями, соответствующими параметрам фиксации позиционирующего устройства и сохранением послеоперационной болевой реакции при максимально возможной амплитуде движений.



Рисунок 89 - 12-е сутки после оперативного вмешательства по блок-резекции нижней челюсти с одномоментным позиционированием устройства, устраняющего биомеханические нарушения

Оценка возможных движений к 12-му дню выявила свободное открывание рта до 2,5–3 см с девиацией в сторону поражения. Трансверзальные движения прерывистые, в максимальной амплитуде вызывали болевую реакцию на стороне поражения. Устройство фиксировано стабильно, в заданном положении.

Удаление устройства, позиционирующего фрагменты нижней челюсти для устранения биомеханических нарушений, проводили не ранее чем через 1,5–2 месяца после оперативного вмешательства. Лишь 10 % пациентов на 28–36 сутки проведено его снятие по причине возникновения явлений воспалительного характера в области устанавливаемых чрескожно спиц. Причиной данного обстоятельства стало отсутствие должной гигиены у пациентов. В остальных случаях, согласно дизайну исследования и основным знаниям, основанным на понимании периода консолидации костной ткани, удаление аппарата выполняли через 1,5–2 месяца после оперативного вмешательства. После чего на 3-й, 6-й месяц выполняли реконструктивно-восстановительное вмешательство использованием васкуляризованного малоберцового лоскута.

Оценка биомеханических нарушений через 1 месяц после проведенного оперативного вмешательства характеризовалась положительной динамикой. Подвижность краниовертебрального сочленения увеличена в амплитуде до поворота в 30–40°, что соответствует подвижности при адекватном распределении мышечного тонуса. При пальпации кранио-вертебро-фациального сочленения болевая реакция по ходу грудино-ключично-сосцевидной мышцы, ограничивающей подвижность при наклонах головы, отмечена у 10 % пациентов, которым выполнено удаление аппарата по поводу возникновения осложнений воспалительного характера. У остальных пациентов движения свободные, но при этом скованные ввиду осторожности пациентов, вызванной страхом перед нагрузками. Тип осанки из «круглой» спины (*dorsumrotundum*) в 80 % случаев изменен до типа с незначительными нарушениями, в 20 %, несмотря на ношение поддерживающего корсета, изменения носили минимальный характер, что связано с наличием патологии, локализующейся в поясе нижних конечностей. Плечи, ключицы, реберные дуги, подвздошные кости не симметричны, на стороне поражения находятся несколько выше, чем на условно «здоровой» стороне, динамика положительная с изменением высоты в сторону симметрии на 2–3 см от начала исследования. При осмотре сбоку, относительно сагиттальной плоскости, отмечается грудной кифоз, сдерживаемый удерживающим корсетом. Явления послеоперационного отека отсутствовали, движения нижней челюсти во всех плоскостях выполнялись с ограничениями, соответствующим параметрам фиксации позиционирующего устройства (Рисунок 90). У пациентов, которым ранее выполнялось удаление устройства, биомеханические нарушения соответствовали страху перед активной самостоятельной работой зубочелюстным аппаратом вне позиционирующего устройства.



Рисунок 90 - Пациентка О. Визуализация вертикальных движений нижней челюсти непосредственно перед этапом удаления устройства, позиционирующего фрагменты челюстных костей

Удаление устройства выполнялось в порядке, обратном его установке, анестезиологическое пособие при этом не требуется. На 2–3 сутки после удаления аппарата пациентам выполнялся нейрофизиологический мониторинг (Рисунок 91), результаты которого описаны в соответствующей главе настоящего исследования.



Рисунок 91 - Пациентка Ц. 1,5 месяца после оперативного вмешательства, внешний вид после снятия устройства для коррекции биомеханических нарушений. Визуализировано вертикальное движение нижней челюсти, открывание рта на 3 см между фронтальными сегментами верхней и нижней челюстей

На этапе осмотра выявлено отсутствие болевой реакции у всех пациентов. Движения плавные, свободные, присутствие некоторого ограничения открывания рта обусловлено стагнацией привычной мышечной работы на этапе лечения с использованием устройства, для устранения которой в отдаленном периоде проводилось назначение механотерапии, направленной на восстановление функциональной активности жевательной мускулатуры в референсном для определенного возраста и пола объеме. Сагиттальные и трансверзальные движения нижней челюсти выполнялись в свободном диапазоне с амплитудой в 2–4 см, что соответствует референсным значениям, при этом у 20 % пациентов отмечена гипермобильность, обусловленная костно-мышечными нарушениями в связи с блок-резекцией нижней челюсти с сохранением только мышечкового, венечного отростков и ветвей (Рисунок 92).

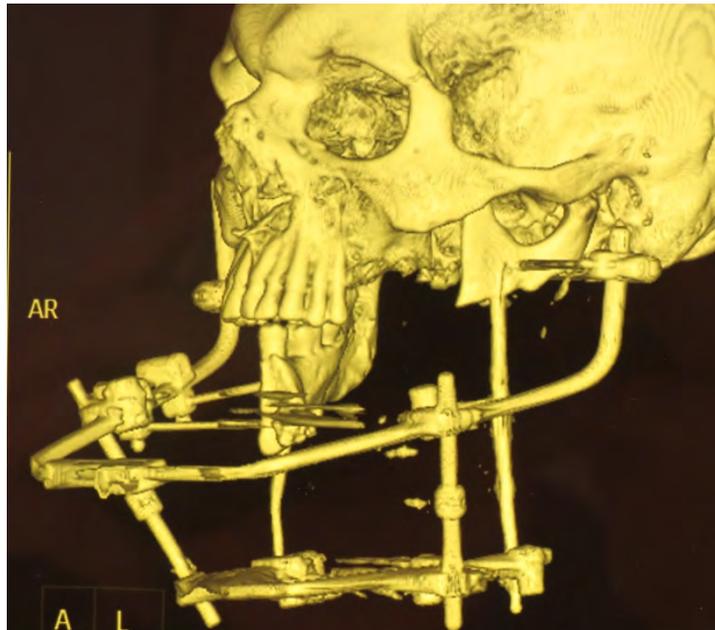


Рисунок 92 - МСКТ3D-реконструкция). Пациент Ш. Предварительное исследование для оценки состоятельности костно-мышечных структур перед снятием устройства, позиционирующего фрагменты челюстных костей

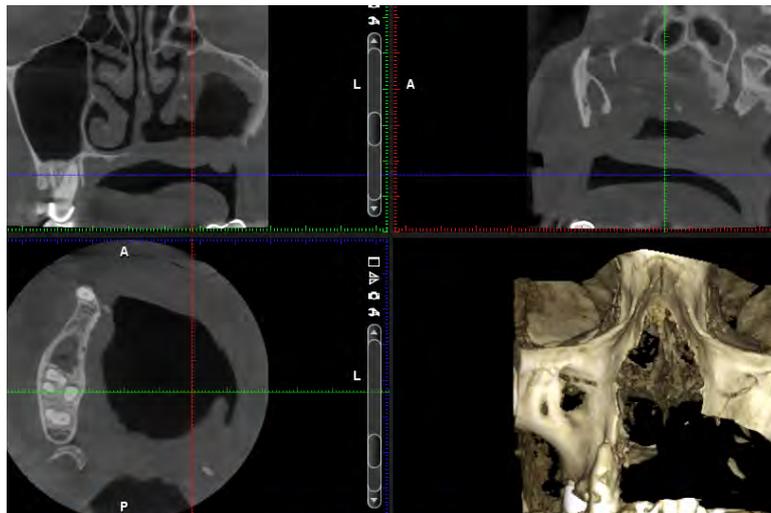


Рисунок 93 - КЛКТ. Пациентка М. Состояние после субтотальной блок-резекции верхней челюсти в двух сегментах в отдаленном послеоперационном периоде

Гипермобильность движений сохраненных фрагментов как верхней, так и нижней челюсти, обусловленная свободной пространственной ориентацией вне позиционирующего устройства, требовала дальнейших хирургических вмешательств, направленных на восстановление их целостности в отдаленном послеоперационном периоде (Рисунок 94). Отсутствие одномоментной костной

пластики с выполняемой блок-резекцией или сегментарной резекцией того или иного фрагмента при бисфосфонатном остеонекрозе челюстных костей обосновано частыми явлениями воспалительного характера, наличием противопоказаний к взятию отдаленных костных аутотрансплантатов, тяжестью состояния больного, а также нарушениями минерального обмена, которые определяли несостоятельность костной ткани как локально, так и в отдаленных анатомических зонах, явлениями остеомалации, что сопровождается повышенной хрупкостью, недостаточной васкуляризацией.

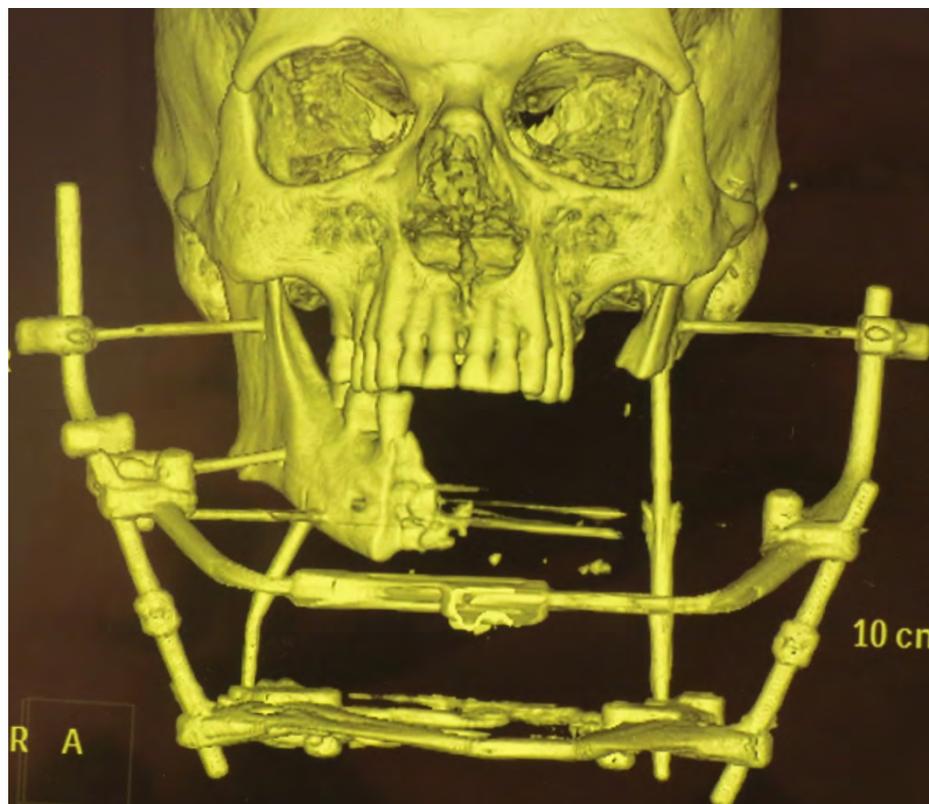


Рисунок 94 - МСКТ 3D-реконструкция. Пациент Ш. 12-е сутки после оперативного вмешательства по блок-резекции нижней челюсти с одномоментным позиционированием устройства, устраняющего биомеханические нарушения

В соответствии с клинической и лабораторной картиной бисфосфонатного остеонекроза, предполагаемыми операционными рисками пациентам объяснялась последовательность хирургических действий, возможных осложнений, а также способы и сроки их восстановления. Наиболее эффективный метод

аутотрансплантации малоберцовой кости, позволяющий достигнуть одномоментного восстановления протяженных дефектов челюстных костей, у пациентов данной группы, в силу объективных причин, использовать не представлялось возможным.

Корреляция биомеханических нарушений с показателями минерального и аминокислотного состава позволила определить патофизиологические звенья их возникновения. Нарушения гемостаза, реологических показателей на фоне хронической интоксикации, метаболический ацидоз, вызванный нарушением градиент концентрации минеральных элементов, напрямую влиял на нейрогуморальные и нейроэндокринные процессы. Вышеуказанные отклонения соответствовали отрицательной динамике аминокислотного профиля, что нарушало механизмы формирования потенциала действия в задействованных в патологический процесс мышечных элементах.

Наблюдение в послеоперационном периоде включало визуализацию состоятельности фиксирующих металлоконструкций. Динамика биомеханического равновесия оценивалась по результатам мышечного тонуса на стороне поражения в сравнении с условно «здоровой» стороной.

С целью профилактики смещения фрагментов и показателей нарушенной биомеханики разработано устройство. Позиционирование костных фрагментов в положение, максимально приближенное к анатомическому, достигалось посредством чрескожной внутрикостной фиксации спиц с элементами устройства в единый костно-аппаратный комплекс (Рисунок 95). Рентгенологический контроль в послеоперационном периоде свидетельствовал об эффективности данного комплекса. Сохранялась конгруэнтность минимальных фрагментов костных структур в анатомически и функционально значимых границах. Полученные данные соответствовали прогнозируемым положительным результатам только в том случае, если предполагался выбор предлагаемого способа устранения дефекта.

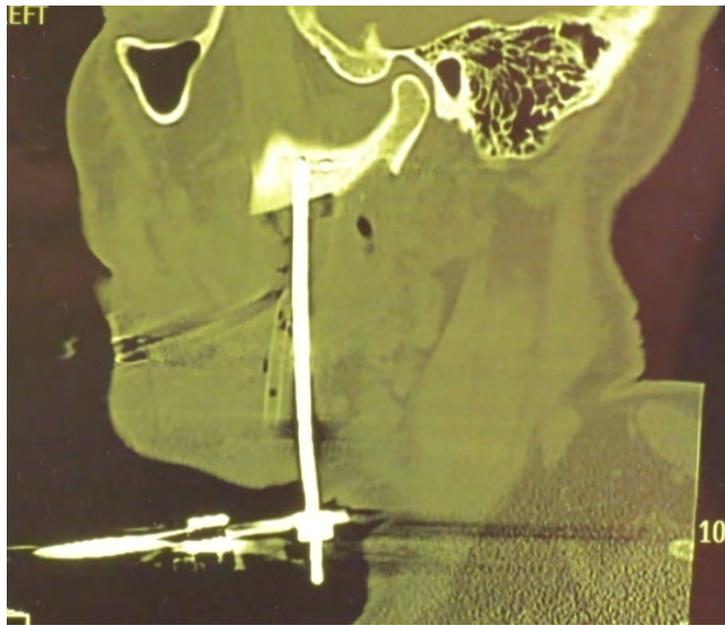


Рисунок 95 - Пациент Ш. МСКТ сагиттальный срез, визуализация устройства, позиционирующего фрагменты нижней челюсти

Установлено, что выявленные ранее биомеханические нарушения были обусловлены травматическими повреждениями, посттравматической дистопией анатомических структур, развивавшейся на фоне грубого рубцевания мышц, которые впоследствии требовали оперативных вмешательств по их коррекции. Компиляция доступных научных и полученных в ходе исследования данных свидетельствовала о положительной динамике биомеханических нарушений при использовании устройства, позиционирующего фрагменты нижней челюсти, лишь частично. Восстановление тонуса жевательной мускулатуры в объеме минимально комфортных движений наступало к 6-му послеоперационному месяцу, но лишь у тех пациентов, аминограммы и спектрограммы которых характеризовались положительным сдвигом. Данный сдвиг отмечен в контрольной группе пациентов на фоне коррекции биохимически обусловленных патофизиологических и патогенетических звеньев изучаемой проблемы.

#### *Результаты нейрофизиологического мониторинга*

С целью объективизации клинических данных в рамках научного исследования проведен нейрофизиологический мониторинг жевательной

мускулатуры. По времени отклика мышц на вызванные потенциалы действия регистрировали их функциональную активность. Методика подробно описана в главе «Материалы и методы» настоящего исследования (Рисунок 96).



Рисунок 96 - Визуализация на этапе регистрации ответа М-волн при нейрофизиологическом мониторинге (аппарат NicolletEDX 8-ch)

После установки электродов по схеме «10-20» первыми считывались показания в состоянии покоя, далее в состоянии активности.

Усредненные показатели биоэлектрической активности с жевательных групп мышц 3 пациентов (первая группа, по общесоматическим причинам не получавшая хирургического лечения) представлены в таблице 50.

Таблица 50 - Средние показатели биоэлектрической активности в состоянии покоя и активности на предоперационном этапе исследования в первой группе

Группа мышц / Показатель	m.masseter условно «здоровая» сторона М±m	m.temporalis условно «здоровая» сторона М±m	m.masseter патологически пораженная сторона М±m	m.temporalis патологически пораженная сторона М±m
Биоэлектрическая активность в покое	182,4±0,1 мкВ	173,5±0,1 мкВ	87,6±0,2 мкВ	193,6±0,1 мкВ
Биоэлектрическая активность при сжатии	890,6±1 мкВ	780,8±1 мкВ	178,9±0,1 мкВ	840,6±1 мкВ
Т-критерий Стьюдента, p<0,05				

Полученные данные свидетельствуют об увеличении биоэлектрической активности в состоянии покоя в среднем в 4 раза в сравнении с референсной нормой как для условно «здоровой» стороны, так и для пораженной (Рисунок 97).



Рисунок 97 - Нейромиограмма пациентки Ц. Визуализация мониторинга на предоперационном этапе исследования

Усредненные показатели биоэлектрической активности с височных и жевательных мышц 23 пациентов (2-я группа, хирургические оперативные вмешательства проведены традиционным доступом) представлены в таблице 51.

Таблица 51 - Средние показатели биоэлектрической активности в состоянии покоя и активности на предоперационном этапе исследования во второй группе

Группа мышц / Показатель	m.masseter условно «здоровая» сторона M±m	m.masseter патологически пораженная сторона M±m	m.temporalis условно «здоровая» сторона M±m	m.temporalis патологически пораженная сторона M±m
Биоэлектрическая активность в покое	187,6±0,1 мкВ	87,6±0,1 мкВ	173,5±0,1 мкВ	173,5±0,1 мкВ
Т-Стюдент, р	<0,05		Не определен	
Биоэлектрическая активность при сжатии	870,3±1 мкВ	168,7±0,1 мкВ	790,5±1 мкВ	820,6±1 мкВ
Т-Стюдент, р	<0,05		<0,05	

Полученные данные свидетельствуют об увеличении биоэлектрической активности в состоянии покоя в среднем в 3,5 раза в сравнении с референсной нормой как для условно «здоровой» стороны, так и для пораженной (Рисунок 98).

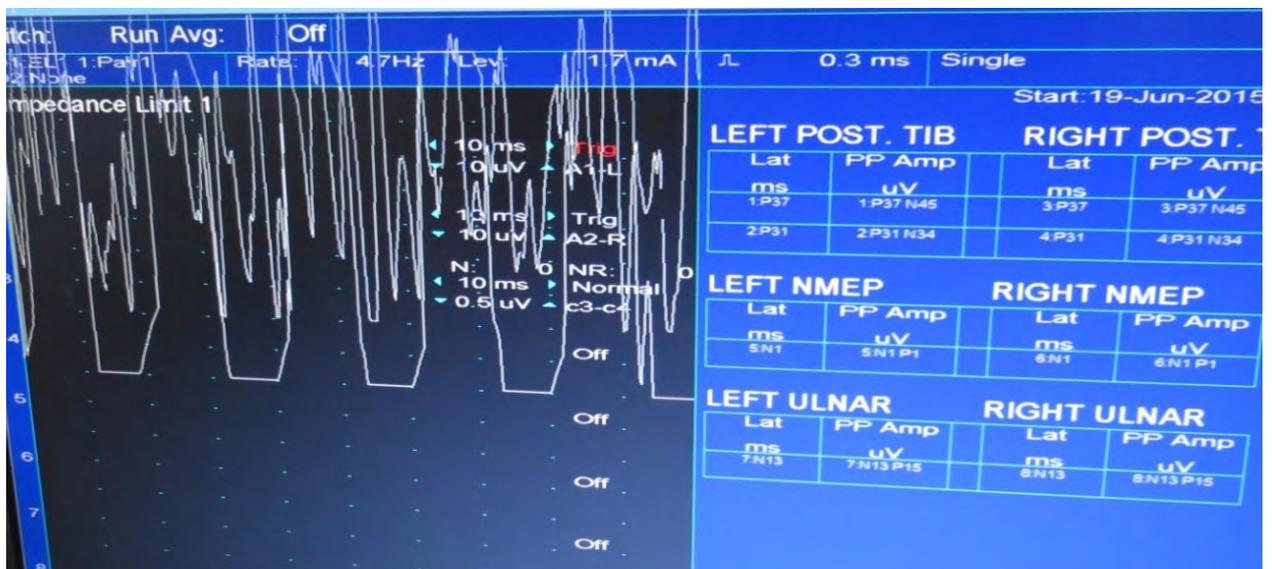


Рисунок 98 - Пациент Ш. Интерфейс встроенной системы визуализации «Synergy» с данными ответа с жевательных мышц на предоперационном этапе исследования

При акте жевания зарегистрировано двукратное увеличение биоэлектрической активности на условно «здоровой» стороне, на стороне поражения активность *m. masseter* снижена в 2,5 раза. Регистрируемое снижение либо полное отсутствие потенциала действия, вероятнее всего, обусловлено прогрессирующими перифокальными явлениями воспалительного характера, что коррелировало с клиническими данными, подробно изложенными в главе IV.

Усредненные показатели биоэлектрической активности с височных и жевательных групп мышц 29 пациентов (3-я группа, проведена одномоментная внутриротовая резекция фрагмента челюсти и установка позиционирующего устройства, устраняющего биомеханические нарушения) представлены в таблице 52.

Таблица 52 - Средние суммарные показатели биоэлектрической активности в состоянии покоя и активности на предоперационном этапе исследования в третьей группе

Группа мышц / Показатель	m.masseter условно «здоровая» сторона	m.masseter патологически пораженная сторона	m.temporalis условно «здоровая» сторона	m.temporalis патологически пораженная сторона
Биоэлектрическая активность в покое	218,2 мкВ	87,6 мкВ	181,7 мкВ	176,8 мкВ
Т-Стьюдент, р	<b>&lt;0,05</b>		<b>&lt;0,05</b>	
Биоэлектрическая активность при сжатии	1020 мкВ	253,4 мкВ	900 мкВ	820,6 мкВ
Т-Стьюдент, р	<b>&lt;0,05</b>		<b>&lt;0,05</b>	

На условно «здоровой» стороне зафиксировано увеличение биоэлектрической активности жевательных мышц в среднем в 4 раза выше референсных значений. На пораженной, в состоянии их напряжения при сжатии, биоэлектрическая активность увеличивалась в 2 раза. Для условно «здоровой» стороны, на стороне патологического поражения активность m. masseter снижена в 2,5 раза ввиду невозможности образования потенциала действия в ответ на перифокальные явления воспалительного характера, что клинически описано в главе IV и в разделе 7.2 настоящего исследования.

Данные, полученные при интраоперационном мониторинге жевательных и височных мышц, имели незначительные погрешности, в сравнении с медиальными и латеральными крыловидными мышцами ввиду инвазивного способа передачи импульса при диагностике, а также ввиду анатомо-топографической локализации мышц и их незначительного объема.

У 3 пациентов (1-я группа, не получавшая хирургического лечения) показатели с латеральных и медиальных крыловидных мышц не определялись ввиду инвазивности манипуляции.

Усредненные показатели биоэлектрической активности медиальных и латеральных крыловидных мышц 23 пациентов (2-я группа, подверженная классическим хирургическим оперативным вмешательствам) представлены в таблице 53.

Таблица 53 - Средние показатели биоэлектрической активности в состоянии покоя и активности на интраоперационном этапе исследования в первой и второй группах

Группа мышц / Показатель	m.pterygoideus lateralis симметричный ответ	m.pterygoideus medialis симметричный ответ
Биоэлектрическая активность в покое	85,2 мкВ	120,4 мкВ
Биоэлектрическая активность при сжатии	89,8 мкВ	130,5 мкВ
<b>T-Стьюдент, <math>p &lt; 0,05</math></b>		

Полученные данные свидетельствуют об увеличении биоэлектрической активности в состоянии покоя в среднем в 4–4,5 раза в сравнении с референсной нормой.

Усредненные показатели биоэлектрической активности медиальных и латеральных крыловидных мышц 29 пациентов (3-я группа, подвергшаяся одномоментной внутриротовой резекции и установке позиционирующего устройства, устраняющего биомеханические нарушения) представлены в таблице 54.

Таблица 54 - Средние показатели биоэлектрической активности в состоянии покоя и активности у пациентов третьей группы

Группа мышц / Показатель	m.pterygoideus lateralis симметричный ответ	m.pterygoideus medialis симметричный ответ
Биоэлектрическая активность в покое	89,4 мкВ	130,9 мкВ

## Продолжение Таблицы 54

Биоэлектрическая активность при сжатии	92,8 мкВ	140,7 мкВ
Т-Стьюдент, $p < 0,05$		

Полученные данные свидетельствуют об увеличении биоэлектрической активности в состоянии покоя и активности в среднем в 4,5–5 раз в сравнении с референсной нормой, что клинически описано в соответствующем разделе настоящего исследования.

Исследование активности моторных зон проводилось в предоперационном периоде для приобретения наиболее достоверных данных, которые нельзя получить в состоянии, обеспеченном нагрузкой наркозными препаратами. Симметрия полученных данных с моторных центров поверхности коры являлись косвенными признаками регистрируемых нарушений в проведении потенциалов. Регистрация выполнялась в вокселях, данный метод является высокоэффективным способом диагностики. Стандартный размер вокселя полученных функциональных изображений составлял 3,6 x 3,6 x 4 мм. На этапах регистрации пациентов просили воспроизводить движения, напоминающие акт жевания, что являлось фактором активации определенного пула нейронов, обеспечивающих собственно регистрацию акта жевания.

Активность, зарегистрированная с медиальных и латеральных крыловидных мышц, определялась с использованием чашечкообразных электродов по 2 на каждую сторону. Они устанавливались в виде дополнительных симметричных элементов между считывающими электродами с височных и собственно жевательных мышц. Данные об активности моторных зон представлены в таблицах 55–57.

Таблица 55 - Средние показатели активности моторных зон на предоперационном этапе в первой группе

Группа мышц	m.masseter	m.temporalis	m.pterygoideuslat eralis	m.pterygoideusm edialis
Показатель	M±m Мин-Макс	M±m Мин-Макс	M±m Мин-Макс	M±m Мин-Макс

## Продолжение Таблицы 55

Активность моторных зон	820±18	755±38	590±37	525±14
	780–840	720–790	560–620	510–540
	ВОКСЕЛОВ	ВОКСЕЛОВ	ВОКСЕЛОВ	ВОКСЕЛОВ

Таблица 56 - Средние показатели активности моторных зон на предоперационном этапе во второй группе

Группа мышц Показатель	m.masseter	m.temporalis	m.pterygoideuslateralis	m.pterygoideusmedialis
	M±m Мин-Макс	M±m Мин-Макс	M±m Мин-Макс	M±m Мин-Макс
Активность моторных зон	790±39 750–830 ВОКСЕЛОВ	760±29 730–790 ВОКСЕЛОВ	560±38 520–580 ВОКСЕЛОВ	515±23 490–540 ВОКСЕЛОВ

Таблица 57 - Средние суммарные показатели активности моторных зон на предоперационном этапе в третьей группе

Группа мышц Показатель	m.masseter	m.temporalis	m.pterygoideuslateralis	m.pterygoideusmedialis
	M±m Мин-Макс	M±m Мин-Макс	M±m Мин-Макс	M±m Мин-Макс
Активность моторных зон	910±18 890–930 ВОКСЕЛОВ	835±34 800–870 ВОКСЕЛОВ	595±24 570–620 ВОКСЕЛОВ	580±29 550–610 ВОКСЕЛОВ

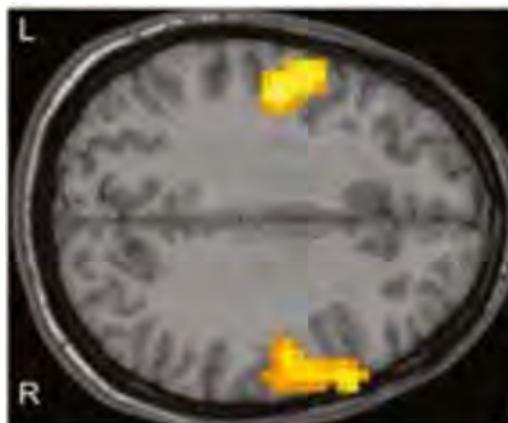


Рисунок 99 - Активность моторной коры на фоне стимуляции собственно жевательных мышц. МРТ

Активация моторных зон коры у пациентов с односторонним сегментарным поражением челюстных костей демонстрировала изменения несимметричного

характера. Данный тип ответной реакции соответствует биоэлектрическому ответу с условно «здоровой» и пораженной патологическим процессом сторон. Патологическая чрезмерная активация моторной коры с условно «здоровой» стороны и минимально регистрируемая активность с патологически пораженной отмечена у пациентов, имеющих объемные односторонние дефекты.

Время мышечного сокращения на «здоровой» стороне во всех группах исследования колебалось в пределах 0,02 секунды, кривая акта мышечного покоя прерывистая, ее биоэлектрическая активность на электронейромиограмме (Рисунок 100) имела вид остро возвышающихся пиков. Аналогичные ответы наблюдались на стороне патологического процесса с низкой организационной активностью при средней силе тока в 4,0 мА.

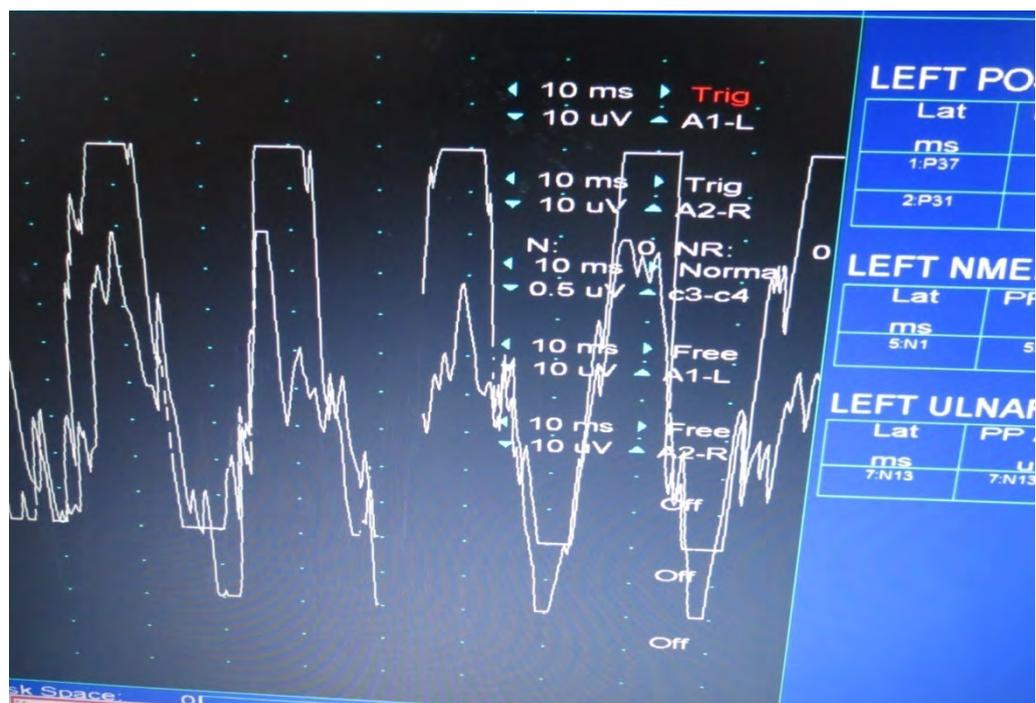


Рисунок 100 - Пациентка, Ц., 59 лет. Интерфейс встроенной системы визуализации «Synergy» с данными ответа с жевательных мышц

Динамическое наблюдение за пациентами осуществлялось в раннем и позднем послеоперационном периодах. Нейрофизиологический мониторинг выполнялся не ранее чем через 1 месяц после оперативного вмешательства ввиду

реабилитационных процессов, требующих минимального интервала на восстановление, принятых за 1 месяц.

Показатели нейрофизиологического мониторинга через 1 месяц после оперативного вмешательства представлены в таблицах 58, 59.

Таблица 58 - Средние показатели биоэлектрической активности в состоянии покоя и активности через 1 месяц после оперативного вмешательства в первой группе

Группа мышц / Показатель	m.masseter условно «здоровая» сторона M±m	m.temporalis условно «здоровая» сторона M±m	m.masseter патологически пораженная сторона M±m	m.temporalis патологически пораженная сторона M±m
Биоэлектрическая активность в покое	225,3±10 мкВ	116,4±7 мкВ	107,2±12 мкВ	126,2±11 мкВ
Биоэлектрическая активность при сжатии	940,6±30 мкВ	640±24 мкВ	238,4±10 мкВ	590,8 ±22 мкВ
Активность моторных зон	765± 34 вокселов	710±29 вокселов	230±15 вокселов	710±28 вокселов

Таблица 59 - Средние показатели биоэлектрической активности в состоянии покоя и активности через 1 месяц после оперативного вмешательства во второй группе

Группа мышц / Показатель	m.masseter условно «здоровая» сторона M±m	m.masseter патологически пораженная сторона M±m	m.temporalis условно «здоровая» сторона M±m	m.temporalis патологически пораженная сторона M±m
Биоэлектрическая активность в покое	210,24±10 мкВ	98,62±7 мкВ	110,4±8 мкВ	120,5±12 мкВ
T-Стьюдент, p	<b>&lt;0,05</b>		<b>&lt;0,05</b>	
Биоэлектрическая активность при сжатии	910,6±30 мкВ	238,4±8 мкВ	590±20 мкВ	590,8±19 мкВ
T-Стьюдент, p	<b>&lt;0,05</b>		<b>&lt;0,05</b>	

## Продолжение Таблицы 59

Активность моторных зон	750±39 вокселов	700 ±18 вокселов	230±10 вокселов	680±28 вокселов
-------------------------	-----------------	------------------	-----------------	-----------------

Полученные данные имели положительную динамику в первой и второй группах пациентов, при этом стабилизация процесса в должном объеме отсутствовала. Признаки конвергенции сохранившихся фрагментов челюстных костей являлись определяющим фактором сохранения нарушения тонуса в жевательной группе мышц на стороне поражения и усиления патологического паттерна на условно «здоровой» стороне (Рисунок 101).



Рисунок 101 - Пациент Ш. Интерфейс встроенной системы визуализации «Synergy» с данными ответа с жевательных мышц через 1 месяц после оперативного вмешательства

Показатели нейрофизиологического мониторинга через 1 месяц после резекции пораженного участка и установкой внеротового устройства представлены в таблице 60.

Полученные данные имели положительную динамику, свидетельствующую о прогрессирующей стабилизации биомеханического функционирования у пациентов третьей группы, при этом ее минимальный объем отмечался также и по данным оценки критериев качества жизни, что выразилось в отсутствии

социальной адаптации и сохранении болевой реакции, несмотря на отсутствии явлений воспалительного характера.

Таблица 60 - Средние показатели биоэлектрической активности в состоянии покоя и через 1 месяц после оперативного вмешательства в третьей группе

Группа мышц / Показатель	m.masseter условно «здоровая» сторона M±m	m.masseter патологически пораженная сторона M±m	m.temporalis условно «здоровая» сторона M±m	m.temporalis патологически пораженная сторона M±m
Биоэлектрическая активность в покое	90,21±10 мкВ	101,5±11 мкВ	82,3±7 мкВ	76,2±5 мкВ
Т-Стюдент, р	<0,05		<0,05	
Биоэлектрическая активность при сжатии	690±15 мкВ	315,7±10мкВ	650±17мкВ	570,8±13 мкВ
Т-Стюдент, р	<0,05		<0,05	
Активность моторных зон	785±34вокселов	340±15 вокселов	750±38 вокселов	710±28 вокселов

Данные нейрофизиологического мониторинга, проводимые на 3-м месяце после оперативного вмешательства, у первой и второй группы пациентов были схожи, поэтому мы представим их в сводной таблице 61.

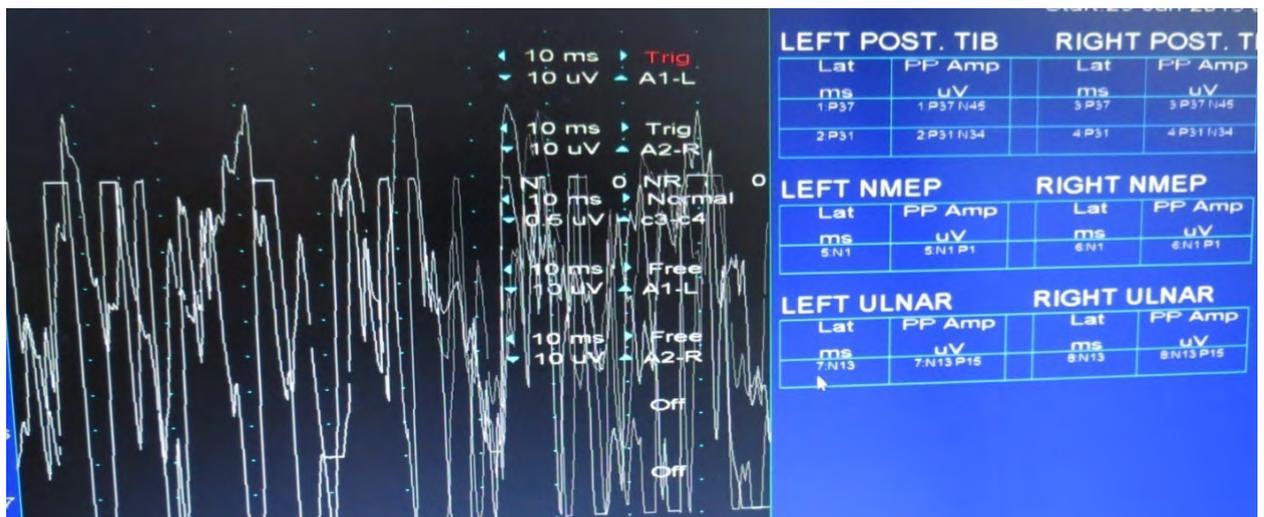


Рисунок 102 - Пациент Ш. Интерфейс встроенной системы визуализации «Synergy» с данными ответа с жевательных мышц через 6 месяцев после оперативного вмешательства

На данном этапе исследования включали такой показатель, как амплитуда движения, определяющий способность совершать движения в трех направлениях, включая трансверзальное, сагиттальное и вертикальное (Рисунок 102).

Таблица 61- Средние показатели биоэлектрической активности в состоянии покоя и активности через 3 месяца после оперативного вмешательства в первой и второй группах исследования

Группа мышц / Показатель	m.masseter условно «здоровая» сторона M±m	m.masseter патологически пораженная сторона M±m	m.temporalis условно «здоровая» сторона M±m	m.temporalis патологически пораженная сторона M±m
Биоэлектрическая активность в покое	185,6±10 мкВ	82,2±5 мкВ	87,4±5 мкВ	78,4±5 мкВ
Т-Студент, р	<0,05		<0,05	
Биоэлектрическая активность при сжатии	750,6±10 мкВ	201,4±7 мкВ	570±8 мкВ	430,8±5 мкВ
Т-Студент, р	<0,05		<0,05	
Активность моторных зон	625±24 вокселов	490±15 вокселов	615±34 вокселов	510±30 вокселов
Амплитуда движения	30±0,02 мм	22±0,01 мм	15±0,1 мм	10±0,1 мм
Т-Студент, р	<0,05		<0,05	

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии значимой динамики. Решение о проведении дальнейших хирургических манипуляций принималось согласно данным КЛ КТ, МСКТ, визуализируемым клинически нарушениям в актах приема пищи, разговоре и осуществлении движений как зубочелюстной системы, так и краниовертебрального сочленения.

Данные нейрофизиологического мониторинга, проводимые на 3-м месяце после оперативного вмешательства третьей группе пациентов, представлены в таблице 62.

Таблица 62 - Средние суммарные показатели биоэлектрической активности в состоянии покоя и активности через 3 месяца после оперативного вмешательства в третьей группе

Группа мышц / Показатель	m.masseter условно «здоровая» сторона M±m	m.masseter патологически пораженная сторона M±m	m.temporalis условно «здоровая» сторона M±m	m.temporalis патологически пораженная сторона M±m
Биоэлектрическая активность в покое	58,4±4 мкВ	57,6±3 мкВ	52,6±3 мкВ	56,2±3 мкВ
T-Стьюдент, р	<0,05		<0,05	
Биоэлектрическая активность при сжатии	600±15 мкВ	475,7±10 мкВ	550±11 мкВ	450,8±10 мкВ
T-Стьюдент, р	<0,05		<0,05	
Активность моторных зон	655±34 вокселов	580±24 вокселов	630±29 вокселов	550±2 вокселов
Амплитуда движения	20±0,2 мм	22±0,2 мм	8±0,1 мм	10±0,1 мм
T-Стьюдент, р	<0,05		<0,05	

Полученные данные свидетельствуют о приросте положительных показателей. Биомеханическая активность восстановлена частично, с возможностью движений нижней челюсти лишь в трех плоскостях, при этом сохранялись болевые ощущения при максимальном открывании рта и движениях в трансверзальной плоскости, что можно обосновать «привыканием» к ранее установленному аппарату и страхом перед осуществлением адекватной физиологической нагрузки в его отсутствие.

К окончанию этиопатогенетической комплексной терапии, проводившейся для коррекции минерального и аминокислотного составов, в ответ на улучшение лабораторной картины с приближением к референсным значениям на 6-й месяц выполняли контрольный нейрофизиологический мониторинг (Рисунок 103).

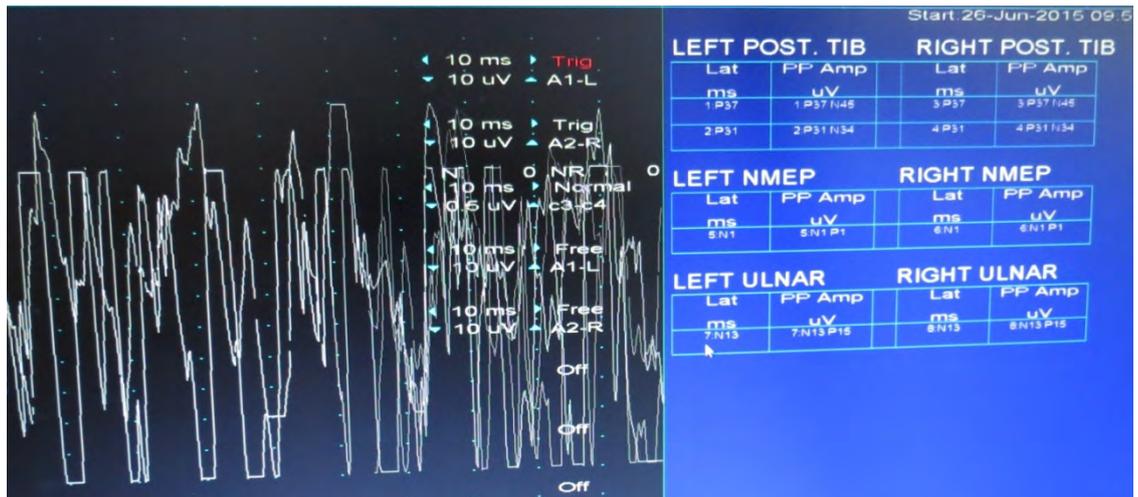


Рисунок 103 - Пациент Н. Интерфейс встроенной системы визуализации «Synergy» с данными ответа с жевательных мышц через 6 месяцев после оперативного вмешательства

Показатели нейрофизиологического мониторинга в группах представлены в таблице 63.

Полученные данные, согласно нейрофизиологическому мониторингу, позволяют определить эффективность одномоментного позиционирования фрагментов челюстных костей для коррекции биомеханических нарушений.

Стагнация процесса восстановления биомеханического функционирования и в некотором процентном отношении его ухудшение доказательно объясняют необходимость в одномоментном позиционировании челюстных костей с целью профилактики возникновения ряда отдаленных и ранних осложнений.

Таблица 63 - Средние показатели биоэлектрической активности в состоянии покоя и активности через 6 месяцев после оперативного вмешательства в группах

Группа пациентов	Первая и вторая группы		Третья группа	
	m.masseter	m.temporalis	m.masseter	m.temporalis
Группа мышц / Показатель	M±m	M±m	M±m	M±m
Биоэлектрическая активность в покое	185,6±10 мкВ	87,4±5 мкВ	48,2±3 мкВ	43,1±2 мкВ
Т-Стьюдент, р	<0,05		<0,05	

## Продолжение Таблицы 63

Биоэлектрическая активность при сжатии	750,6±16 мкВ	570±7 мкВ	545±14 мкВ	505±34 мкВ
Т-Стьюдент, р	<0,05		<0,05	
Активность моторных зон	575±34 вокселов	525±14 вокселов	620±25 вокселов	560±29 вокселов
Амплитуда движения	42±0,2 мм	28±0,1 мм	44±0,2 мм	31±0,1 мм
Т-Стьюдент, р	<0,05		<0,05	

К концу 6-го месяца послеоперационного периода у третьей группы пациентов восстановление биомеханического равновесия достигнуто на прогнозируемом уровне, мышечный тонус восстановлен до референсных значений на условно «здоровой» стороне, на патологически пораженной достигал оптимальных значений и в последующем корректировался в отдаленном послеоперационном периоде с использованием этиопатогенетической комплексной терапии, включая кинезио-, физио- и остеопатическую терапию.

### 3.2.5. Апробация и результаты этиопатогенетической терапии

#### *Критерии выбора препаратов этиопатогенетической терапии*

Полученные результаты мониторинга аминокислотного и минерального составов в эксперименте и у пациентов с бисфосфонатным остеолизом способствовали формированию понимания предполагаемых пусковых механизмов инициации патологического процесса и обоснованию выбора препаратов для их коррекции. В качестве основных патофизиологических звеньев рассмотрен метаболический алкалоз и ацидоз. Развивающиеся на его фоне нарушения ферментативных и аминокислотных процессов, внутри- и межклеточного баланса ионов микроэлементов, метаболизма витаминов, белковых комплексов и других циркулирующих элементов обосновали необходимость их коррекции. Избыточное количество микроэлементов в данном контексте рассмотрено как локальное и общее отравление организма.

В доступной литературе не представлены способы специфической антидотной терапии для купирования и профилактики хронической интоксикации микро- и макроэлементами, выявленными у пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами. В практической медицине используется антидот-терапия для лечения острой интоксикации, вызванной производственными авариями или применением химического оружия. В условиях стационара ее проводят в первые часы отравления. Принципы антидотной терапии острых отравлений не в полном объеме соответствуют патофизиологическим механизмам хронической интоксикации бисфосфонатных остеонекрозов, в связи с чем не могут быть использованы. В качестве примера рассмотрим использование атропина-сульфата при остром отравлении фосфорорганическими веществами. Установлено, что его патогенетический механизм основан на антихолинэстеразных свойствах. Химическое взаимодействие с ацетилхолинэстеразой направлено на биосинтез неактивного фосфолированного комплекса, катализирующего ацетилхолин, и приводит к переизбытку медиатора в синаптической щели с последующим длительным возбуждением М и Н холинорецепторов. Лечение острых отравлений возможно холинолитиками, в том числе реактиваторами холинэстеразы. Эти отравляющие вещества находятся в связанном состоянии в виде фосфорорганического соединения. У пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами челюстных костей выявлено повышенное содержание микро- и макроэлементов в свободном виде, показатели представлены в соответствующей главе исследования. При их избытке не формируется симптомов, характерных для острых отравлений органическими соединениями, что коррелирует с клиническими проявлениями биохимических показателей крови, которые также не имеют значимых отклонений.

Исходя из известных данных, была выдвинута идея создания и применения этиопатогенетической комплексной терапии. Последняя основана на принципах дезинтоксикационной, ангиопротективной, гепатопротективной, антиоксидантной терапии по каскадному принципу. На каждой фармакологической ступени должны быть решены определенные клинические задачи до перехода на следующую

ступень терапии. Обоснованность данного подхода заключается в том, что препараты последующих ступеней терапии направлены на антиоксидантное, ангиопротективное, гепатопротективное действие. В своем составе используемые препараты имеют метаболиты, при распаде которых в организме подвергаются коррекции микро- и макроэлементы. Так, антиоксидант цистеина - это условно заменимая аминокислота, имеющая в своем составе атом серы, но ее применение как антиоксиданта становится возможным благодаря способности к ингибированию скорости окислительной модификации белков. Его можно использовать при коррекции нарушений по данным аминокрамм. В соответствующем разделе исследования подробно представлены механизмы фармакологических эффектов используемых препаратов и схемы их применения.

В первую очередь необходимо снизить количество микро- и макроэлементов, а также аммиака, приводящих к хронической интоксикации организма до референсных значений, это необходимо для дальнейшего выстраивания нормальных физиологических процессов и запуска репаративных процессов. В контексте изучаемой проблемы первая ступень предложенной терапии является дезинтоксикационной для коррекции симптомов гипераммонемии, в частности головокружения, головных болей, апатии, сонливости, диспептических расстройств.

Применение тиазидных диуретиков ограничено ввиду снижения экскреции  $\text{Ca}^{2+}$  в ответ на увеличение чувствительности рецепторов к паратиреоидному гормону, что предположительно может способствовать прогрессу остеомалации в костной ткани. Ингибиторы карбоангидразы обуславливают возникновение метаболического ацидоза, что выявлено практически у всех пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом до начала указанной терапии и требовало коррекции. На основании полученных данных в качестве основных препаратов для дезинтоксикации использовались петлевые диуретики.

Петлевые диуретики, в частности фуросемид, обладают специфическим механизмом действия. Ингибируя транспорт  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ 2\text{Cl}^-$ , усиливает почечную экскрецию  $\text{Na}^+$ , препятствует возникновению трансэпителиального потенциала,

вследствие чего возрастает выведение  $\text{Ca}^{2+}$ . Кроме того, петлевые диуретики, являясь ингибиторами карбоангидразы, усиливают экскрецию  $\text{HCO}_3^-$  и  $\text{H}_2\text{PO}_4$ , тем самым регулируя метаболические процессы со смещением в нейтральную среду. При этом необходим лабораторный контроль уровня электролитов с целью профилактики возникновения гипокалиемии и жизнеугрожающих состояний со стороны сердечно-сосудистой системы.

Для восполнения ОЦК, потерянного при массивном форсированном диурезе, в медицинском сообществе общеприняты принципы регидратационной терапии изотоническими растворами. В данном случае использование физиологического раствора не совсем уместно, так как, несмотря на нейтральность среды, он содержит ряд микро- и макроэлементов, которые находятся в переизбытке у пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами.

Декстроза - гидратирующее, дезинтоксикационное средство, в процессе гликолиза превращающееся в пируват или лактат, после чего окисляется с распадом на  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ . Является гипертоническим питательным раствором, что в условиях бисфосфонатного остеонекроза может вызывать усиление гипергликемии, существующей в окружающих патологический процесс тканях. Для коррекции ОЦК применяли дистиллированную воду, поскольку в медицинской литературе нет данных о ее использовании для данных целей. При достижении референсных показателей микро- и макроэлементов в сыворотке крови переходили к коррекции гипераммонемии, возникающей в ответ на токсический процесс в окологлазничных и костных тканях посредством восстановления баланса аминокислотного профиля. В специфическую «антидотную» терапию включали препараты L-орнитин-L-аспартат (LO LA). Он оказывает специфическое гипоаммонемическое действие, утилизируя аммонийные группы в синтезе мочевины, способствует нормализации кислотно-щелочного равновесия. Выбор препарата обусловлен строгой специфичностью и отсутствием побочных действий. Международным стандартом принято лечение с использованием бензоата и фенилацетата натрия. Данные препараты в настоящем клиническом исследовании не применяли ввиду усиления гиперкальциемии и задержки жидкости в организме,

провоцируя метаболический ацидоз. (Интенсивная терапия острых нарушений кислотно-основного равновесия и водно-электролитного баланса, Ходус С.В., 2018)

Восстановление баланса аминокислотного профиля осуществляли путем инфузии препаратов для парентерального питания. Известны и общедоступные препараты: Аминосол 600, Полиамин, Неонутрин.

Аминосол 600 - это препарат, содержащий ряд заменимых и незаменимых аминокислот, витаминных комплексов и ряда электролитов, но исключенный из списка препаратов, так как провоцирует гиперкалиемию (Интенсивная терапия острых нарушений кислотно-основного равновесия и водно-электролитного баланса, Ходус С.В., 2018)

Полиамин вызывал усиление гипераммонемии, а также метаболического ацидоза. Препаратом выбора стал инфузамин на 1 000 мл которого приходится 45 г аминокислот, в том числе L-изолейцина 1,2 г, L-триптофана 0,5 г, D-сорбита 50 г, ионы-натрия 50 ммоль/л, ионы калия 50 ммоль/л, ионы хлора 60 ммоль/л + вода для инъекций. Несмотря на содержание в составе ионов калия, натрия и хлора, количество минеральных элементов, согласно мониторингу в жидких средах, не увеличивалось ввиду содержания их в составе как стабилизаторов рН раствора.

Следующая ступень терапии - это коррекция последствий интоксикации микро- и макроэлементами. Для этого предлагается концепция антиоксидантных препаратов, направленная на инактивацию окислительного стресса. Препараты разделены на две группы, различающиеся по механизму действия, и точки их фармакологического приложения. В первую группу входит тиолсодержащий антиоксидант, представленный аминокислотой цистеином. Его применение при изучаемой патологии способствует коррекции выявленных нарушений в аминокраммах. Экзогенный прием данной аминокислоты оказывает лечебный эффект сразу на два патологических фактора, а именно: коррекцию количественного нарушения аминокислотного состава и окислительный стресс. Тиоловая группа цистеина обладает высокой реакционной способностью, вступает в окислительно-восстановительные реакции посредством глутатиона, для этого

необходимо комплексное применение данной аминокислоты с глутаминовой кислотой и глицином. За счет имеющегося атома серы в своем составе цистеин способен образовывать дисульфидные связи, необходимые для поддержания третичной структуры белка. Выше мы описали, что цистеин снижает интенсивность окислительной модификации белков, что, возможно, будет приводить к запуску процессов коррекции аминокислотного состава в организме.

Увеличение содержания минерального микроэлемента  $S^{2-}$  во фракциях крови и костной ткани, вероятнее всего, являлось причиной нарушения передачи энергетического потенциала ввиду наличия корреляции с характерными клиническими проявлениями биомеханической дисфункции. У абсолютного большинства обследованных пациентов биомеханическая дисфункция сопровождалась атонией жевательных мышц на стороне локализации патологического процесса. Клиническая картина атонии связана с увеличением уровня  $S^{2-}$  в 911 раз в эритроцитарной фракции на основании теоретических знаний органической биохимии. Значительное увеличение  $S^{2-}$  сопровождается неконтролируемым принятием на орбиту серы микроэлемента  $O_2$ . Избыточное количество кислорода является определяющим фактором ускорения и увеличения процесса свободно-радикального окисления с последующим накоплением в клетках и межклеточном пространстве галогенов, окислов азота и гидроксидных радикалов. Отмеченная цепь биохимических реакций способствовала возникновению внутриклеточного метаболического алкалоза. В то же время рН в лейкоцитарной фракции крови имел кислотный показатель. Клинические признаки алкалоза если и имели место, то носили компенсированный характер и не требовали терапевтической коррекции. рН в других фракциях крови и костной ткани характеризовался признаками метаболического ацидоза.

За основной антидотный препарат для коррекции показателя  $S^{2-}$  выбран альфа-токоферола-ацетат, являющийся природным антиоксидантом с минимальным количеством побочных явлений и отсутствием антагонистического действия с другими препаратами. Попадая в общий кровоток, он связывается с альфа- и бета-липопротеидами белков, за счет чего тормозит свободно-

радикальное окисление, предупреждает образование пероксидов и стимулирует синтез цитохромов, пероксидазы и миоглобина. Накапливается в мышечной ткани и эритроцитах, что необходимо для устранения токсических процессов, связанных с отравлением  $S^{2-}$ .

Ретинол в тканях в основном находится в митохондриях, лизосомах, в мембранах клеток и органелл, где активирует окислительно-восстановительные реакции, активирует синтез пуриновых и пиримидиновых соединений.

Препарат принимают один раз в сутки, дозировка варьируется от 30 000 МЕ до 50 000 МЕ, продолжительность курса лечения зависит от исходного показателя ретинола в крови. На всем протяжении лечения токоферола ацетатом и ретинолом необходимо делать периодический лабораторный контроль витаминов в сыворотке крови во избежание гипервитаминоза.

Ангиопротекторы - вещества, необходимые для нормализации метаболических процессов, протекающих в стенках сосудов, влияющие на физиологическую проницаемость сосудов и микроциркуляцию. Пентоксифиллин - таблетированный ангиопротектор, его прием возможен в послеоперационном периоде по окончании 2-х недель от момента оперативного вмешательства во избежание возникновения кровотечений. Его фармакологический механизм стабилизирует цАМФ при ингибировании фосфодиэстеразы, что приводит к снижению внутриклеточного кальция и расслаблению гладкомышечных клеток, поэтому его использовали как локальный вазодилататор. Миотропное, сосудорасширяющее действие способствовало улучшению микроциркуляции и повышало оксигенацию тканей.

Принимается в таблетированной форме по 200 мг 3 раза в сутки, продолжительность курса лечения может составлять свыше 3-х недель в зависимости от достижения клинического результата.

Бетагистин воздействует на  $H_1$  и  $H_3$  рецепторы внутреннего уха и вестибулярные ядра ЦНС, опосредованно через  $H_3$  рецепторы улучшает микроциркуляцию и проницаемость капилляров, увеличивает кровоток в базилярной артерии, тем самым влияет на нормальную физиологическую

микроциркуляцию крови в головном мозге. Принимают вовнутрь в виде таблетированной формы по 24 мг 2 раза в сутки, курс лечения может быть длительным, однако терапевтический эффект достигается быстро, за первую неделю приема.

Выявленные нами биохимические показатели указывают на патологический процесс, происходящий в печени, и возможную гибель гепатоцитов (Таблица 64). С целью цитопротективного воздействия возможно назначение гепатопротективных препаратов в виде урсодезоксихолевой кислоты, которая влияет на экспрессию антигенов на гепатоцитах и подавляет образование цитокинов и интерлейкинов, а также имеет способность включаться в состав клеточных мембран, стабилизируя их. Назначают внутрь по 10–15 мг/кг/сутки трехкратно, курс лечения длится не менее 6-ти месяцев.

В результате нарушения процессов трансаминирования в мышцах снизилось количество креатинфосфата, необходимого для энергообеспечения мышечных клеток. Для восполнения данного дефицита можно принимать креатин в чистом виде по 5г в сутки на курс до 1 месяца. Креатин задерживает воду в мышечных клетках, что может привести к развитию отеков.

Использование лантана-карбоната как антацидного средства обосновано его эффектами, направленными на коррекцию нарушений обмена ионов  $P^{3+}$ . Препарат широко распределяется в тканях организма, при этом минимально накапливаясь в плазме крови, обуславливая внутриклеточное связывание  $Ca^{2+}$  с  $P^{3+}$ , снижая количество ионов фосфора во внутри- и внеклеточном пространстве в свободном состоянии, провоцирующих нарушения мышечного сокращения и токсического процесса в окологлоточных тканях.

#### *Обоснование дозировки препаратов этиопатогенетической терапии*

Прием токоферола-ацетата осуществлялся перорально по 25–30 капель (100 мг/мл) 1 раз в день во время приема пищи ежедневно в течение 2-х месяцев. Согласно фармакокинетическим свойствам, максимальная концентрация в плазме

крови достигается через 4 часа после приема. Выбранный способ обеспечивает абсорбцию препарата на 50–80 %, связываясь с альфа<sub>1</sub>- и бета-липопротеидами, а также с сывороточным альбумином в кишечнике путем пассивной диффузии. Пациентам, подвергшимся оперативному вмешательству, нагрузка препаратом начиналась не ранее чем через 3 дня послеоперационного периода для снижения рисков тромбообразования.

Дозировка лантана карбоната повышалась однократно через 2 недели от начала лечения. Начальная доза 750 мг препарата в течение первых 2-х недель, затем по 1 500 мг до достижения оптимального количества фосфатов в крови. Путь введения пероральный во время приема пищи с разжевыванием таблетки. Биодоступность препарата с концентрацией в 2 промилле возникает не позднее чем через 2 часа после приема. Препарат не аккумулирует и не метаболизируется.

На начальном этапе лечения в течение первой недели терапии фуросемид вводили в объеме 40 мг внутримышечно. Прием в дозировке 20 мг в сутки перорально осуществляли под контролем артериального давления и суточного мониторинга выделения жидкости ежедневно в течение 3-х месяцев с целью поддерживающей накопительной терапии, согласно данным мониторинга в жидкой среде. Максимально доступная концентрация препарата в плазме крови достигалась через 1 час после приема, согласно фармакокинетическим свойствам препарата.

Введение препарата L-орнитин-L-аспартат (LO LA) проводили внутривенно медленно, струйно в дозировке 5 г препарата на 20 мл физиологического раствора, однократно в день в течение 4-х недель. Диссоциация препарата на аминокислоты орнитин и аспартат с их всасыванием путем активного транспорта через кишечный эпителий обуславливает активацию орнитинового цикла, оказывая гипоаммонемическое действие.

Количественные показатели мониторинга аммиака на этапе первичного обращения у пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами челюстных костей могут свидетельствовать о нарушении структурной архитектоники гепатоцитов, о чем говорили в своей работе Л. О. Гуцол и С. Ф. Непомнящих, что

характеризовалось нарушениями детоксикационной функции печени и модификации токсичного аммиака до конечного продукта в виде мочевины, определяемой в биохимическом анализе крови и собственно моче. Можно предположить, что нарушение процесса трансаминирования и апоптоз мышечных клеток в результате окислительного стресса являются «замкнутым кругом» в нарушениях гепато-биллиарного аппарата с характерными клиническими симптомами в виде изменения цвета кожных покровов, склер, апатии, сонливости, характерного запаха у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстных костей. Также необходимо обратить внимание на нефрогенные проявления у части исследованных больных, проявляющиеся артериальной гипертензией, отечным синдромом, который развился, вероятнее всего, вследствие поражения клубочков и нарушения в них кровообращения, что, как мы полагаем, обусловлено интоксикацией микро- и макроэлементами, а также нарушением аминокислотного состава.

Для определения дозы некоторых препаратов этиопатогенетической комплексной терапии оценке подлежали биохимические показатели крови, которые являлись условными маркерами повреждения гепато-биллиарного тракта и мочевыделительной системы. Результаты исследований приведены в таблице 64.

Таблица 64 - Биохимические показатели крови у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстных костей перед проведением этиопатогенетической комплексной терапии

Анализ	Ограниченные поражения челюстных костей	Тотальные и субтотальные поражения челюстных костей
	M±m Мин-макс	M±m Мин-макс
Общий белок:		
Референсные показатели	68–84 г/л	68–84 г/л
Выявленные показатели	55±7 г/л 47–63 г/л	52±7 г/л 45–60 г/л

Продолжение Таблицы 64

АЛТ:		
Референс. показатели	до 45 ед/л	до 31 ед/л
Выявленные показатели	132±16ед/л 115–150 ед/л	135±24 ед/л 110–160 ед/л
АСТ:		
Референсные показатели	до 45 ед/л	до 31 ед/л
Выявленные показатели	121±20 ед/л 100–142 ед/л	117±20ед/л 96–138 ед/л
Мочевина:		
Референсные показатели	2,5–8,3 ммоль/л	2,5–8,3 ммоль/л
Выявленные показатели	2±0,3 ммоль/л 1,7–2,3 ммоль/л	1,9±0,3 ммоль/л 1,6–2,2 ммоль/л
Креатинин:		
Референсные показатели	62–115 мкмоль/л	53–97 мкмоль/л
Выявленные показатели	53,5±6 мкмоль/л 47–60 мкмоль/л	46,5±4 мкмоль/л 42–51 мкмоль/л

Интерпретируем полученные показатели: снижение уровня креатинина, вероятнее всего, связано с потерей мышечной массы, которая диагностирована у 51 % больных. Снижение уровня мочевины и накопление токсичного аммиака характерно для почечной недостаточности. Показатель общего белка связан как с печеночной недостаточностью, так и со сниженным уровнем аминокислот в организме, клинически сопровождающимися перемежающимися отеками, подъемом печеночных ферментов: АЛТ и АСТ, что в свою очередь определило начальную степень повреждения гепато-биллиарного аппарата.

Альфа-токоферола-ацетат, лантана-карбоната применялись как специфические «антидоты» для устранения явлений гипераммонемии. Остальные вводимые медикаментозные средства являются условными «антидотами», так как по своей сути являются препаратами обратного действия, замещающими ионы  $Cl^-$  и  $K^+$ . К таким медикаментозным средствам отнесены: петлевые диуретики - фуросемид, L-орнитин-L-аспартат (LO LA), инфузамин (парентеральное питание в

виде насыщенного аминокислотного раствора). Временной интервал введения препаратов, их количество и число нагрузочных актов определялось интенсивностью клинических проявлений и общим состоянием пациентов, находящихся под наблюдением.

Нагрузка препаратом инфузамин осуществлялась пациентам в послеоперационном периоде, не ранее чем на 7-е сутки, после прекращения нарастания явлений посттравматического отека. Введение внутривенно струйно со скоростью 20 капель/мин в течение 30 мин., в течение последующего часа скорость повышали до 50 капель в минуту под контролем артериального давления.

Комплексное применение препаратов сопровождалось проведением специфических и классических лабораторных анализов, а также ЭКГ, с целью контроля гемодинамической системы. У пациентов с диагностированными заболеваниями нейроэндокринной системы назначение включало перечень препаратов, рекомендуемых лечащими врачами-эндокринологами. Самым частым препаратом назначения у 80 % пациентов с нейроэндокринной патологией являлся метформин гидрохлорид, обладающий гипогликемическим действием, снижающий как базальную, так и постпрандиальную концентрацию глюкозы в плазме крови. При этом отсутствует фармакологическое влияние на секрецию инсулина, что обуславливает его применение исключительно при сахарном диабете 2-го типа и монотерапии предиабета при безуспешности коррекции пищевого поведения. Стандартная дозировка на прием равнялась 750 мг, два раза в день перорально во время приема пищи. Контроль уровня глюкозы в крови пациенты осуществляли самостоятельно с использованием глюкометра два раза в день: натощак и в вечернее время после последнего приема пищи. Прием препаратов, купирующих симптомы артериальной гипертензии, корректировался, согласно назначению этиопатогенетической комплексной терапии с разрешения профильного специалиста. В 10 % случаев петлевые диуретики - фуросемид - заменяли препарат классической терапии гипертонической болезни, согласно заключению врача-кардиолога, с учетом показателей минеральных элементов в крови у пациентов.

*Динамика показателей крови в ответ на этиопатогенетическую комплексную терапию*

Общеклиническое обследование на этапе первичного обращения и в дальнейшем в раннем и позднем периодах от начала получения этиопатогенетической обусловленной комплексной терапии включало общий анализ крови с развернутой лейкоцитарной формулой, общий анализ мочи, коагулограмму, биохимический анализ крови, ЭКГ. Указанные выше элементы мониторинга не имели принципиального значения в настоящем исследовании, однако их выполнение требовалось для контроля оказываемой терапии. На всех этапах мониторинга показатели в пределах допустимых для бисфосфонатного остеонекроза и имеющейся сопутствующей патологии у пациентов.

На этапе госпитализации у пациентов выявлены следующие нарушения: лейкоцитоз с показателем от  $10,3$  до  $26,8 \cdot 10^9$  г/л; по данным ЭКГ, у 20 % отмечено нарушение поляризации в том или ином сегменте, в 80 % случаев синусовая аритмия с частотой сердечных сокращений до 110 уд/мин. В общем анализе мочи наличие белка установлено у 40 % в предельно допустимых значениях, у 60 % отмечено наличие аммонийных солей до 120 ммоль/24 ч, что свидетельствует о гипераммонемии с превышением показателя в среднем не менее чем в 2 раза. Также у всех пациентов отмечено наличие аминокислотных остатков, в частности, гистидина, глицина и аланина.

Сроки пребывания пациентов на стационарном лечении определялись протоколом оказываемой помощи. Пациенты, не нуждающиеся в хирургическом вмешательстве, выписывались под амбулаторный контроль с полным перечнем препаратов этиопатогенетической комплексной терапии, расписанной в соответствии с имеющейся сопутствующей и основной патологией. Для пациентов, получавших хирургическую помощь, сроки госпитализации варьировались от 5 до 12 дней.

На 1-е сутки после оперативного вмешательства пациентам выполняли общий анализ крови и мочи, ЭКГ. Полученные данные исследований соответствовали срокам и объему оперативного вмешательства, а также наличию сопутствующей патологии. На 12-е сутки пациентам выполняли общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, ЭКГ. Проведение мониторинга показателей минерального и аминокислотного состава откладывали до 28–31-х суток в послеоперационном периоде или от начала лечения. Более ранние исследования не имели клинического смысла ввиду отсутствия пролонгации эффекта у большинства предлагаемых к терапии препаратов, а также с учетом данных, полученных ранее в экспериментальном исследовании на лабораторных животных. Подробный протокол манипуляции и собственно мониторинг представлен в соответствующей главе настоящего исследования.

Клиническое наблюдение за пациентами в раннем периоде от начала применения этиопатогенетической терапии зарегистрировало самое быстрое разрешение состояний, связанных с гипераммонемией. Референсное значение в 24,6 мкмоль/л  $\text{NH}_3$  было достигнуто у 80 % пациентов к 4-й неделе от начала лечения. Клинически состояние пациентов удовлетворительное, цвет кожных покровов бледно-розовый, патологические элементы отсутствуют. По субъективным критериям качества жизни пациентами выявлена положительная динамика: около 70 % отмечали отсутствие апатии, выраженной слабости, а также характерного запаха. У 20 % значение  $\text{NH}_3$  равнялось в среднем 47,8 мкмоль/л, что свидетельствовало о гипераммонемии, при этом снижение показателя в сравнении с показателем на первичном приеме в 2 раза ниже. Терапевтическая нагрузка у пациентов с остаточными явлениями гипераммонемии включала препарат L-орнитин-L-аспартат (LO LA), который назначался в виде порошка в дозировке 3 г на прием перорально 3 раза в сутки в течение 14 дней.

Прием альфа-токоферола-ацетата на протяжении месяца обозначил положительные динамические процессы в соединительной ткани за счет активации тканевого метаболизма в условиях торможения свободно-радикального окисления. Обладая опосредованным мембрано-стабилизирующим действием, он

предотвращает окисление SH-групп белковых комплексов клеточных мембран, что клинически способствует ускоренной эпителизации и ремоделированию соединительных тканей. На 14-е сутки в проекции операционной раны индекс заживления ЕНІ-3, расхождения краев раны отсутствовало, фибриновые наложения в значительном объеме по линии рассечения, а также в диаметре до 0,5 см по периферии лоскута, укрывающего сформировавшийся дефект, отделяемое отсутствовало. К 28-м суткам у пациентов, которым проведено хирургическое вмешательство на мягких тканях, в проекции оказываемого воздействия швы состоятельны, интактны по цвету с окружающими тканями, отделяемое отсутствует, что свидетельствовало об адекватном заживлении раны на фоне антиоксидантной терапии.

Протокол применения лантана карбоната по результатам, полученным в ходе лабораторного исследования минерального состава в жидкой среде, снижался до 1 месяца у 80 % пациентов ввиду положительной динамики, с разрешением явлений гиперфосфатемии. У 20 % прием продолжался в связи с отсутствием значимой динамики, к 3-му месяцу отменен у всех пациентов ввиду показателей элемента  $P^{3+}$ , равному референсному значению.

Парентеральное применение препарата инфузамин в течение 3-х месяцев с интервальным введением в количестве 7 капельниц с перерывом каждые 3 недели, как донатора пластического материала, способствовало усилению нейрогуморальных механизмов, направленных на поддержание осмотического статуса за счет оказываемого дезинтоксикационного действия. Повышая концентрацию таких незаменимых аминокислот, как валин, изолейцин, лейцин, треонин, триптофан, фенилаланин, он выполняет опосредованную роль в контроле гликемического профиля, увеличивает энергоемкость и усиленно синтезирует нейромедиаторы, что представляет наибольший интерес в восстановлении биомеханической функциональной активности.

*Коррекция биомеханических нарушений, основанная на механо-, кинезио- и физиотерапии*

Биомеханические нарушения, возникшие в зубочелюстной системе и кранио-verteбро-фациальном сочленении, подробно изложены в соответствующей главе настоящего исследования. Для их функциональной корректировки экспериментально воссоздавалась модель на экспериментальных животных, что в результате выявило благоприятную и динамически быстро прогрессирующую восстановительную способность мышечной активности. Применение позиционирующего фрагмента челюстных костей устройства для устранения биомеханических нарушений позволило сократить реабилитационные сроки и разгрузить постуральное воздействие на условно «здоровую» сторону у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстных костей, подверженных хирургической агрессии.

В раннем послеоперационном периоде, вплоть до 7-х суток, пациенты не подвергались динамическим и статическим нагрузкам ввиду наличия болевой реакции. После стабилизации процессов формирования послеоперационного отека, снижения рисков возникновения кровотечения, снижения болевой реакции пациентам выполняли нейрофизиологический мониторинг с жевательных групп мышц, по результатам которого назначали объем механо-, физио- и кинезиотерапии. При проведении указанных мероприятий учитывались общесоматические показатели и стабильность фиксированного в заданном положении устройства.

Магнитотерапию назначали с 3-х суток после оперативного вмешательства. Она состояла из 10 сеансов, проводимых ежедневно в первой половине дня, однократно. Процедура осуществлялась на аппарате Полюс-2м в импульсном режиме 1:1 с мощностью в 2 Вт, посылка и пауза по 2 с, с частотой 80–100 Гц по 20–25 мин., с пульсирующей формой тока. Механизм действия основан на изменении физико-химических свойств жидких фракций организма с ориентацией крупных ионизированных молекул и свободных радикалов. Катализируя внутриклеточные процессы посредством преобразования скорости биохимических и биофизических процессов, магнитотерапия улучшала проходимость клеточных

мембран, что усиливало местное кровоснабжение и передачу нейрональных импульсов.

Ранняя механотерапевтическая нагрузка, начиная с 7-го дня после оперативного вмешательства, включала дозированные ежедневные трехкратные динамические упражнения, направленные на коррекцию вертикальных движений нижней челюсти. Пациенты самостоятельно воспроизводили открывание и закрывание рта плавными, медленными движениями в течение 3–5 минут. Присоединение сагиттальных и трансверзальных движений разрешали по мере увеличения амплитуды движения нижней челюсти, что коррелировало с уменьшением послеоперационной отечности и ослаблением болевой реакции.

Кинезио-терапевтические манипуляции осуществляли с 10-го дня послеоперационного периода, согласно выявленным триггерным точкам.

Применяемая методика (миофасциальное растяжение) основана на приложении пассивного усилия достаточной длительности и интенсивности для растяжения мышечных и фасциальных элементов, подверженных спастическим явлениям в ответ на биомеханическую дисфункцию.

Согласно методике Монхейма К., Лавэ Д. (1990), последовательность в выполнении манипуляции следующая:

- собственно пальпация задействованного в патологический процесс мышечного элемента с определением триггерной точки (зоны, подверженной растяжению);
- выполнение растяжения по ходу линий мышечных волокон до появления у пациента ощущения сопротивления;
- удерживание мышечного элемента в состоянии растяжения в течение 10–60 секунд по нарастающей в течение 6 дней от начала проведения терапии;
- повторение двух предыдущих пунктов до достижения максимального растяжения задействованного мышечного элемента.

Техника миофасциального растяжения использовалась для крупных мышц кранио-вертебральной области, включая грудино-ключично-сосцевидные,

трапециевидные, кивательные мышцы, поверхностную мышцу шеи, лестничные и ременные мышцы.

Для коррекции нарушений мышечного тонуса в мышцах челюстно-лицевой области выбор методики основывался на глубине залегания мышечного элемента, его объема и выраженности патологических проявлений.

Ручное воздействие, основанное на вязко-эластических свойствах мышечно-фасциальной системы, соматических и рефлекторных механизмах и биомеханической функциональной активности, осуществлялось посредством миофасциальной релиз-техники. Для правильного мануального выполнения различными отечественными и зарубежными авторами определены барьеры подвижности, существующие у каждого мышечного элемента.

Первый - физиологический барьер - является границей активного движения.

Второй - эластический барьер - является границей пассивного движения.

Третий - анатомический барьер - является границей объема мануального смещения, определяемого прочностью подверженных манипуляции тканей.

Согласно барьерам подвижности, при патологии смещается граница между физиологическими и эластическими барьерами с возникновением миофасциальной контрактуры (гипертонуса).

Для ее купирования при проведении манипуляции пользовались правилом трех «Т»:

- осуществление послойного давления на миофасциальные структуры до проникновения на максимальную глубину (тензия);
- максимальное растяжение тканей до возникновения барьера (тракция);
- проведение торзии, окручивания тканей (твистинг).

Для коррекции гипертонуса жевательных и височных мышц выбрана техника «мышечного веретена». Для медиальной и латеральной крыловидных мышц - техника «Аппарата Гольджи».

Техника «мышечного веретена» заключается в сведении (сближении) или разведении (растяжении) мышечных волокон в области наибольшего напряжения мышечного элемента (Шмидт И. Р., 2001). Соответственно проводимой коррекции,

при сближении мышечных волокон их тонус уменьшается, при растяжении - увеличивается, таким образом, при чередовании восстанавливается физиологический мышечный тонус. Направление выполняемых движений в проекции жевательных мышц начинается от края нижней челюсти латерально и кверху к скуловому отростку верхней челюсти и наоборот как изнутри полости рта, так и со стороны кожных покровов. Для височных мышц движения начинаются изнутри полости рта от венечного отростка к скуловой дуге с воздействием на сухожильный пучок. Со стороны кожных покровов, начиная от височной поверхности лобной кости к скуловой дуге по всей поверхности проецируемой височной ямки.

Техника «Аппарата Гольджи» применялась с целью минимальной инвазии на мышечные элементы, в частности, пучки медиальной и латеральной крыловидных мышц, требующих осторожного обращения. Принцип действия заключался во внутриротовом воздействии посредством приложения усилия на сухожилия мышечных элементов. Рецепторный «Аппарат Гольджи» состоит из сухожильных нитей, отходящих от экстрафузальных мышечных волокон, имеющих двигательную иннервацию от альфа-мотонейрона (Клиническая миология, 2003). Являясь датчиком системы регуляции мышечного напряжения, «Аппарат Гольджи» определен как основной элемент воздействия при оказываемой терапии. Мануальная техника заключается в оказании пальпаторного давления на сухожильный аппарат мышц с целью его растяжения, взаимоудаления друг от друга точек крепления мышечных элементов, что приводит к снятию мышечного спазма.

Выбранные техники воздействия необходимы для устранения биомеханических нарушений зубочелюстной системы без применения силовых воздействий, которые могут стать причиной развития тяжелых осложнений, в частности, прогрессирования нарушения кровоснабжения, травматизации мягкотканых и костных структур.

### **3.2.6. Анализ изменения качества жизни пациентов с БОНЧ на фоне этиопатогенетической терапии**

Оценку качества жизни выполняли по методике, описанной ранее, с использованием модернизированного опросника.

Показатели критериев качества жизни в первой группе пациентов были следующие: боль по субъективным ощущениям больных в предоперационном периоде в пределах 85–90 баллов, общее состояние здоровья 25–30 баллов, социальное функционирование 30–40 баллов, физическое функционирование 20–25 баллов, психологическое здоровье 15–20 баллов.

Показатели критериев качества жизни во второй группе пациентов: боль по субъективным ощущениям больных в предоперационном периоде в пределах 75–80 баллов, общее состояние здоровья 25–30 баллов, социальное функционирование 30–40 баллов, физическое функционирование 20–25 баллов, психологическое здоровье 15–20 баллов.

Показатели критериев качества жизни в третьей группе пациентов: боль по субъективным ощущениям больных в предоперационном периоде в пределах 85–95 баллов, общее состояние здоровья 20–25 баллов, социальное функционирование 20–25 баллов, физическое функционирование 10–20 баллов, психологическое здоровье 15–20 баллов.

Сводные данные по критериям качества соответствуют объему патологического процесса и вовлеченности в процесс анатомически значимых структур. Субъективная оценка психологического здоровья основана на других критериях, включая боль, социальное и физическое функционирование как основные критерии, резко снижающие жизнеспособность пациентов. Невозможность полноценного выполнения жизненных функций пациентами, ограниченный круг лиц в социальном функционировании закономерно являлись факторами, способствующими прогрессированию ухудшения качества жизни.

Оценка критериев качества жизни в раннем послеоперационном периоде выполняли на 14-е сутки после оперативного вмешательства. У пациентов первой

группы зарегистрированы следующие показатели: боль в пределах 40 баллов, общее состояние здоровья 50 баллов, социальное функционирование 50 баллов, физическое функционирование 60 баллов, психологическое здоровье 40 баллов. У пациентов второй группы показатели несколько отличались от первой группы: боль в пределах 30 баллов, общее состояние здоровья 55 баллов, социальное функционирование 60 баллов, физическое функционирование 60 баллов, психологическое здоровье 40 баллов. У пациентов третьей группы показатели приближались к таковым в первой группе: боль в пределах 40 баллов, общее состояние здоровья 50 баллов, социальное функционирование 40–45 баллов, физическое функционирование 50 баллов, психологическое здоровье 40 баллов.

Показатели имели положительную динамику, при этом оставались критически низкими для психологического здоровья и социального функционирования. Отмечена более активная социализация со стороны пациентов второй группы, легкий выход на контакт с медицинским персоналом и больными, находящимися в отделении. Основное беспокойство по поводу возможности адаптации в обществе пациенты третьей группы связывали с наличием фиксированного аппарата, который, со слов больных, приносил эстетический дискомфорт и вызывал интерес со стороны окружающих, что неблагоприятно влияло на достижение привычного образа жизни.

Оценка критериев качества жизни через один месяц после оперативного вмешательства выявила у пациентов первой и второй групп изменения ряда важных показателей: боль в пределах 30 баллов, общее состояние здоровья 50 баллов, социальное функционирование 60–75 баллов, физическое функционирование 60–65 баллов, психологическое здоровье 80 баллов. Объединение показателей первой и второй группы пациентов обосновано схожими данными, полученными в ходе нейрофизиологического мониторинга и оценки критериев качества жизни. Идентичная симптоматика, выражающаяся в возникновении осложнений воспалительного характера, являлась определяющим фактором в ухудшении общего состояния и прогрессировании биомеханических нарушений.

У пациентов третьей группы показатели прогрессивно изменялись: боль в пределах 20 баллов, общее состояние здоровья 50 баллов, социальное функционирование 40–45 баллов, физическое функционирование 60 баллов, психологическое здоровье 50 баллов. Показатели имели положительную динамику, при этом оставались критически низкими для психологического здоровья и социального функционирования у всех пациентов, что обусловлено наличием болевой реакции и медленно прогрессирующей положительной динамикой в разрешении биомеханических нарушений.

Дальнейшее динамическое наблюдение за пациентами осуществлялось через 3 и 6 месяцев. Причем было отмечено более раннее обращение нескольких пациентов: 2 (66,7 %) из первой группы, по 1 пациенту (4,3 % и 3,7 % соответственно) из второй и третьей групп. Причина обращения пациентов первой и второй групп заключалась в наличии отделяемого из полости носа, чувства тяжести в проекции верхней челюсти с патологически пораженной стороны, что, по данным мультиспиральной компьютерной томографии, соответствовало обострению хронического верхнечелюстного синусита. Пациент из третьей группы предъявлял жалобы на наличие острого фрагмента в проекции зоны резецируемого фрагмента, что доставляло дискомфорт ввиду травмирования языка и других мягких тканей полости рта, прилежащих к дефекту. Разрешение патологических процессов в обеих группах носило одноэтапный характер, включая фракционный диализ на протяжении месяца у пациентов первой и второй групп и удаление оскольчатого фрагмента у пациента третьей группы.

К 3-му месяцу после проведенного оперативного вмешательства пациенты первой и второй групп оценивали критерии качества жизни следующим образом: болевая реакция сохранялась на уровне 30 баллов, находясь в стагнации, что можно характеризовать как неудовлетворительный результат проведенного вмешательства. Социальное функционирование в пределах 70 баллов, физическое функционирование 70 баллов, психологическое здоровье 80 баллов, жизнеспособность 80 баллов. Пациенты отмечали улучшение общего состояния в ответ на проводимую этиопатогенетическую комплексную терапию. Отмечена

коррекция таких симптомов, как апатия и слабость, при этом внешний вид доставлял значительные беспокойства ввиду выраженных рубцовых изменений, деформирующих нижнюю треть лица.

К 3-му месяцу у пациентов третьей группы критерии качества жизни имели следующие показатели: болевая реакция сохранялась на уровне 20 баллов с возникновением при максимальном открывании рта. Социальное функционирование в пределах 90 баллов, физическое функционирование 80 баллов, психологическое здоровье 90 баллов, жизнеспособность 85-90 баллов. Пациенты отмечали значительное улучшение общего состояния в ответ на проводимую этиопатогенетическую комплексную терапию, устранение таких симптомов, как апатия и слабость, улучшение эстетического вида. К окончанию этиопатогенетическую комплексной терапии, проводившейся для коррекции минерального и аминокислотного составов, в ответ на улучшение лабораторной картины с приближением к референсным значениям, на 6-й месяц также выполняли оценку критериев качества жизни.

Согласно анкетированию, у пациентов третьей группы получены наилучшие показатели, в среднем равнявшиеся 80-85 баллов с погрешностью в субъективной оценке общего здоровья и физического функционирования. Такую оценку пациенты объясняют наличием других сопутствующих заболеваний и ранее установленным диагнозом по онкологическому профилю. Социальное функционирование и психическое здоровье оценивались в 90-100 баллов с полной социальной адаптацией, несмотря на наличие дефектов, требующих реконструктивно-восстановительной хирургии в дальнейшем.

Значительно ускоренный период реабилитации с профилактикой вторичного инфицирования послеоперационной раны значительно улучшает динамику показателей качества жизни, включая социальное функционирование как один из основных критериев, обеспечивающих адекватную жизнеспособность. Сравнительный анализ показателей критериев качества жизни на предоперационном этапе и в послеоперационном периоде в динамике представлены в таблицах 65, 66.

Таблица 65 - Средние показатели критериев качества жизни в первой и второй группах

Критерий качества жизни	Боль	Социальное функционирование	Физическое функционирование	Психологическое здоровье	Жизнеспособность
Временной промежуток	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
Предоперационный этап	85±0,6 баллов	35±0,6 баллов	23±0,6 балла	17±0,6 баллов	26±0,6 баллов
14-е сутки от начала проведения терапии	30±0,6 баллов	50±8 баллов	60±0,6 баллов	40±0,6 баллов	50±0,6 баллов
Через 1 месяц	40±0,6 баллов	70±0,6 баллов	72±0,6 балла	80±0,6 баллов	70±0,6 баллов
Через 3 месяца	30±0,6 баллов	70±0,6 баллов	70±0,6 баллов	80±0,6 баллов	80±0,6 баллов
Через 6 месяцев	25±0,6 баллов	70±0,6 баллов	80±0,6 баллов	80±0,6 баллов	80±0,6 баллов
ANOVA-тест, р	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>

Таблица 66 - Средние показатели критериев качества жизни в третьей группе

Критерий качества жизни	Боль	Социальное функционирование	Физическое функционирование	Психологическое здоровье	Жизнеспособность
Временной промежуток	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
Предоперационный этап	85±0,6 баллов	23±0,6 балла	15±0,6 баллов	17±0,6 баллов	23±0,6 балла
14-е сутки	40±0,6 баллов	50±0,6 баллов	60±0,6 баллов	40±0,6 балло в	50±0,6 баллов
Через 1 месяц	40±0,6 баллов	42±0,6 балла	60±0,6 баллов	50±0,6 баллов	50±0,6 баллов
Через 3 месяца	20±0,6 баллов	90±0,6 баллов	80±0,6 баллов	90±0,6 баллов	87±4 баллов
Через 6 месяцев	10±0,6 баллов	95±0,6 баллов	95±0,6 баллов	95±0,6 баллов	95±0 баллов
ANOVA-тест, р	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>

Полученные данные, согласно анкетированию на предмет оценки критериев качества жизни, позволили сделать вывод, что показатели в первой и второй группах (в послеоперационном периоде) не имеют положительной прогрессивной динамики.

Положительная локальная клиническая картина, данные аинограмм и спектрограмм коррелировали с положительной динамикой показателей качества жизни. У пациентов значительно снижался уровень боли, который сопровождался максимальной синхронизацией движений в трех взаимно перпендикулярных проекциях. Полученные результаты объективных лабораторных современных методов исследования позволили теоретически обосновать и предложить способы, методы и устройства в едином блоке многофункциональных мер, направленных на устранение всех звеньев патологического процесса с высокими прогностическими коэффициентами этиопатогенетической комплексной терапии.

Внедрение и использование этиопатогенетической комплексной терапии обусловлено, прежде всего, наличием многофункциональных механизмов адаптации поврежденных костно-мышечных структур посредством коррекции биомеханических нарушений, разработанным позиционирующим устройством. При его использовании достигалось перераспределение жевательной нагрузки, вследствие чего исчезла необходимость выполнения промежуточных оперативных вмешательств.

По результатам проводимых исследований разработана, обоснована, апробирована и внедрена этиопатогенетическая комплексная терапия. Предложенная терапия основана на принципах каскадного введения препаратов. Ступенчатая схема коррекции патогенетических звеньев хронического отравления способствовала последовательному запуску репаративных и восстановительных механизмов. Нарушения физиологических процессов, развивавшиеся вследствие интоксикации макро- и микроэлементами, сопровождались снижением количества и угнетением функциональной активности аминокислот.

Благодаря использованию дезинтоксикационных препаратов удалось привести в соответствие референсные значения макро- и микроэлементов в крови. Последовательно на каждом из этапов отмечали коррекцию аминокислотного профиля с нивелированием клинических проявлений гипераммонемии. Использование антиоксидантов способствовало инактивации окислительного стресса. Ангиопротекторы нормализовали метаболические процессы, что сопровождалось улучшением локальной микроциркуляции и оксигенации тканей. Гепатопротекторы оптимизировали физиологические функции печени за счет стабилизации биофизических процессов в клеточных мембранах. Результаты применения этиопатогенетической комплексной терапии приводили к клинически значимому улучшению показателей качества жизни пациентов. Детальное изложение эффективности препаратов в указанных механизмах заболевания представлено ниже в соответствующих разделах исследования.

### **3.2.7. Стоматологическая реабилитация бисфосфонат обусловленных дефектов нижней челюсти васкуляризированными аутотрансплантатами и дентальными имплантатами**

Тотальная и (или) субтотальная резекция нижней челюсти по данным анализа критериев качества жизни за счёт эстетических и функциональных дефектов свидетельствует о низких показателях качества жизни. Для устранения дефекта используют различные имплантационные и трансплантационные комплексы, они позволяют восстановить некоторые функциональные и эстетические показатели.

Зубочелюстное протезирование имплантатами и трансплантатами выполняли через 3 и 6 месяцев после завершения курса лечения с использованием устройства, позиционировавшего фрагменты нижней челюсти, использованного для профилактики биомеханических нарушений (на момент подготовки результатов диссертационного исследования к докладу в полном объёме протезирование выполнено у 21 пациента).

Критериями включения пациентов послужили:

- наличие субтотального и (или) тотального дефекта нижней челюсти с позиционированием фрагментов строго в одной плоскости (сагиттальной, вертикальной и трансверзальной);

- отсутствие рецидива патологического процесса (бисфосфонатного остеонекроза);

- отсутствие явлений воспалительного характера в проекции реципиентного ложе;

- адекватная проходимость сосудов нижних конечностей;

- наличие информированного добровольного согласия на проведение планируемого оперативного вмешательства

Критерии исключения:

- выраженная окклюзия сосудов нижних конечностей;

- конвергенция и (или) дивергенция фрагментов нижней челюсти;

- наличие тяжелой соматической патологии в стадии обострения;

-наличие явлений воспалительного характера в проекции реципиентного ложе;

-отсутствие согласия пациента;

В предоперационном периоде всем пациентам, давшим согласие на выполнение оперативного вмешательства, проводилась субтракционная рентген ангиография обеих нижних конечностей, так же визуализировали состоятельность сосудистого русла в планируемом донорском ложе (рисунок 104).



Рисунок 104 - Пациентка М., 49 лет, субтракционная рентген ангиография нижних конечностей

По итогам проводимого дополнительного визуального метода исследования производили выбор участка для забора аутотрансплантата.

После визуализации реципиентного ложе в предоперационном периоде по данным МС КТ лицевого скелета изготавливали виртуальный шаблон.

Планируя имплантацию, размещение тел дентальных имплантатов в трансплантируемом блоке, предварительно выполняли разметку на гипсовых моделях, регистрируя высоту прикуса будущей ортопедической конструкции.

Сопоставляя данные двух выше указанных виртуального изображения и гипсовой модели фиксированной в артикуляторе, приступали к планированию

оперативного вмешательства. Малоберцовый ауто трансплантат использовали у всех пациентов.

Протокол оперативного вмешательства состоял из следующих этапов:

- предоперационная разметка;
- гидропрепаровка тканей реципиентного и донорского ложе;
- забор малоберцового ауто трансплантата;
- подготовка к принятию ауто трансплантата реципиентного ложе;
- моделирование ауто трансплантата согласно предоперационной виртуальной модели;
- через 3 месяца дентальная имплантация с установкой формирователей десны согласно предоперационной разметке;

После подготовки донорского ложе под эндотрахеальным наркозом по предварительной предоперационной разметке (рисунок 105) приступают к разрезу кожи, выполняемому вдоль длинной малоберцовой мышцы.



Рисунок 105 - Пациент Б., предоперационная разметка в проекции забора малоберцового ауто трансплантата

Щадящее отделение фасции от малоберцовых мышц в заднем направлении, с последующей их мобилизацией кпереди, обеспечивало визуализацию

перфорантных сосудов и доступ к латеральному краю малоберцовой кости (рисунок 106).



Рисунок 106 - Пациент Б., интраоперационный этап: визуализация латерального края малоберцовой кости

После обнажения латерального края малоберцовой кости приступали к микрососудистому этапу диссекции и собственно остеотомии, объем забираемого костного аутотрансплантата зависел от протяженности дефекта, сосудистая ножка в среднем составляла не менее 17 см длиной (рисунок 107).

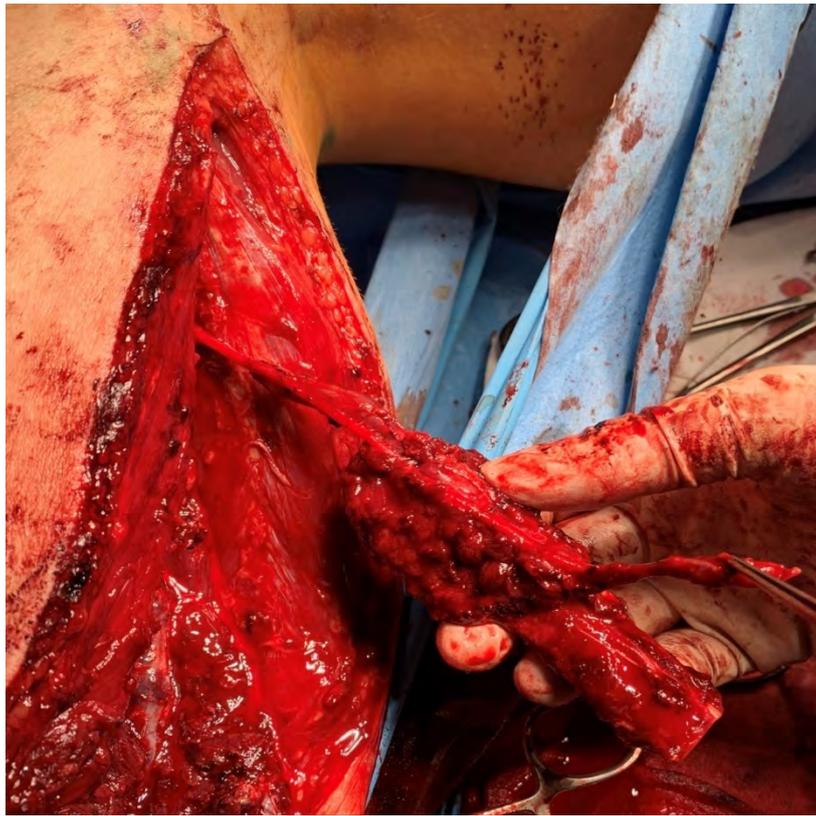


Рисунок 107 - Пациент Б., интраоперационный этап: визуализация аутотрансплантата после медиальной и латеральной остеотомии, длина сосудистой ножки на этапе окончательной диссекции

По окончании забора аутотрансплантата, согласно предоперационному навигационному протоколу, выполняли формирование и моделирование костной основы по анатомическим ориентирам «условно здоровой» стороны, располагаемой в проекции реципиентного ложе. Рана ушивается в три этажа, без избыточного натяжения. Предоперационный контроль состоятельности питающей ножки выполнялся на следующие сутки посредством рентген эндоваскулярной ангиографии.

Для динамического наблюдения как с субъективной, так и объективной точек зрения пациентам выполнялся контроль критериев качества жизни. На 2-ые сутки после оперативного вмешательства у 18 пациентов (86%) болевая реакция в среднем выражалась в 75 баллов, у 3 пациентов (4%) в 80-85 баллов. Беспокойство относительно боли у всех пациентов возникало в проекции реципиентного ложе (нижняя конечность), что характерно для данного оперативного вмешательства.

Болевой синдром купировался в первые сутки посредством наркотических анальгетиков в отделении реанимации, куда пациенты переводились на 24 часа для стабилизации общего состояния после проведения оперативного вмешательства. После перевода пациента в профильное отделение наркотические анальгетики отменялись, для блокирования болевого синдрома использовались инъекции нестероидных противовоспалительных препаратов, компрессия нижней конечности, холодовые компрессы, а также физиотерапевтическое лечение (электрофорез с кетопрофеном 3 раза в сутки). К 14-м суткам послеоперационного периода динамика болевого синдрома значительно улучшалась, показатель снижался у всех пациентов до 40 баллов в максимальном значении. Болевая реакция возникала исключительно при динамической нагрузке. В течение 30 суток 15 пациентов (71%) передвигались с использованием опорных костылей, 6 пациентов использовали данные приспособления в течение первых 14 суток. Контрольное МС КТ нижних конечностей выполняли на 30-ые сутки послеоперационного периода, у 100% пациентов дефект первично консолидированный, стабильный. Болевой синдром не превышал 20 баллов по окончании первого месяца. К концу третьего месяца –этапу дентальной имплантации, болевая реакция составляла до 10 баллов. Движения в конечности (реципиентная область) в полном объеме, с характерным дискомфортом для раннего послеоперационного периода, при этом, всем пациентам рекомендован спокойный образ жизни с умеренными нагрузками до 6 месяцев.

Выраженность болевой реакции четко коррелировала с социальным и физическим функционированием пациентов. На 2-ые сутки у 18 пациентов (86%) показатель СФ не превышал 45 баллов, у 3-х пациентов (14%) варьировал от 30 до 40 баллов. ФФ у всех пациентов не превышало 20 баллов, что клинически соответствовало удовлетворительному общему состоянию, с передвижением исключительно при помощи каталки (на голень с соответствующей стороны накладывалась гипсовая лонгета). К концу первого месяца послеоперационных наблюдений показатели СФ и ФФ в среднем составляли 60 баллов, общее

состояние пациентов оценивалось как удовлетворительное, передвижение вплоть до 30 дня с опорными костылями отмечали у 15 пациентов (71%).

Таблица 67 - Средние показатели критериев качества жизни

Критерий качества жизни	Боль M±m	Социальное функционирование M±m	Физическое функционирование M±m	Психологическое здоровье M±m	Жизнеспособность M±m
Временной промежуток					
Предоперационный этап	20-30±0,6 баллов	70±0,6 баллов	80±0,6 баллов	80±0,6 баллов	80±0,6 баллов
2-е сутки от начала проведения терапии	80±0,6 баллов	40±0,6 баллов	20±0,6 баллов	40±0,6 баллов	40±0,6 баллов
14-е сутки после оперативного вмешательства	40±0,6 баллов	60±0,6 баллов	60±0,6 баллов	70±0,6 баллов	70±0,6 баллов
Через 1 месяц	20±0,6 баллов	70±0,6 баллов	70±0,6 баллов	80±0,6 баллов	80±0,6 баллов
Через 3 месяца	10±0,6 баллов	90±0,6 баллов	80±0,6 баллов	90±0,6 баллов	90-100±0,6 баллов
ANOVA-тест, p	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>

К концу третьего месяца всех пациентов показатели приближались к максимальным и в среднем составляли 90 баллов. Снижение показателя психологического здоровья, зафиксированного у всех пациентов в раннем послеоперационном периоде с первых по 7-ые сутки, что характерно для интенсивно болевой реакции и невозможности привычного физического функционирования. К 14 суткам показатель в 70 баллов свидетельствовал о значительном улучшении общего состояния, что позволило оценить

эффективность и необходимость в применяемом объеме оперативного вмешательства.



Рисунок 108 - Пациент К., 46 лет, контрольная рентгенография через 3 месяца, состояние после восстановления дефекта малоберцовым аутотрансплантатом, признаки несостоятельности аутотрансплантата по средней линии

Жизнеспособность являлась обобщающим показателем, который претерпевал схожие с показателем психологического здоровья изменения. К концу третьего месяца жизнеспособность достигала максимального балла и интерпретировалась пациентами как оценка успеха проводимого вмешательства.

По окончании 3-го месяца послеоперационного контроля пациентам проводилось снятие слепков и КЛ КТ, при совмещении которых выполнялось компьютерное моделирование и последующее изготовление хирургического шаблона, позволяющего выполнять дентальную имплантацию по запланированным параметрам.



Рисунок 109 - Пациент А., состояние через 3 месяца после аутотрансплантации малоберцового лоскута и 9 месяцев после субтотальной резекции н/ч с одномоментным позиционированием фрагментов устройством, устраняющим биомеханические нарушения

Дентальная имплантация с одномоментной установкой формирователей десны, пластикой прикрепленной десны выполнены под местной анестезией с использованием хирургического навигационного шаблона. При тотальном отсутствии зубов на нижней челюсти количество имплантатов варьировало от 4 до 8, что зависело от количества зубов на верхней челюсти, наличия съемных и (или) несъемных ортопедических конструкций, наличия зубочелюстных деформаций. При сохранении зубов на «условно здоровой» стороне количество имплантатов колебалось от 3 до 6. Анестезиологическое пособие с вазоконстрикторами улучшало отслойку слизисто-надкостничного лоскута. Разрез выполнялся по вершине альвеолярного гребня, согласно предоперационной разметке по навигационному шаблону, по стандартному протоколу дентальной имплантации. В ложе имплантата устанавливали формирователи десны соответствующего диаметра (рисунок 110), с ушиванием операционной раны.

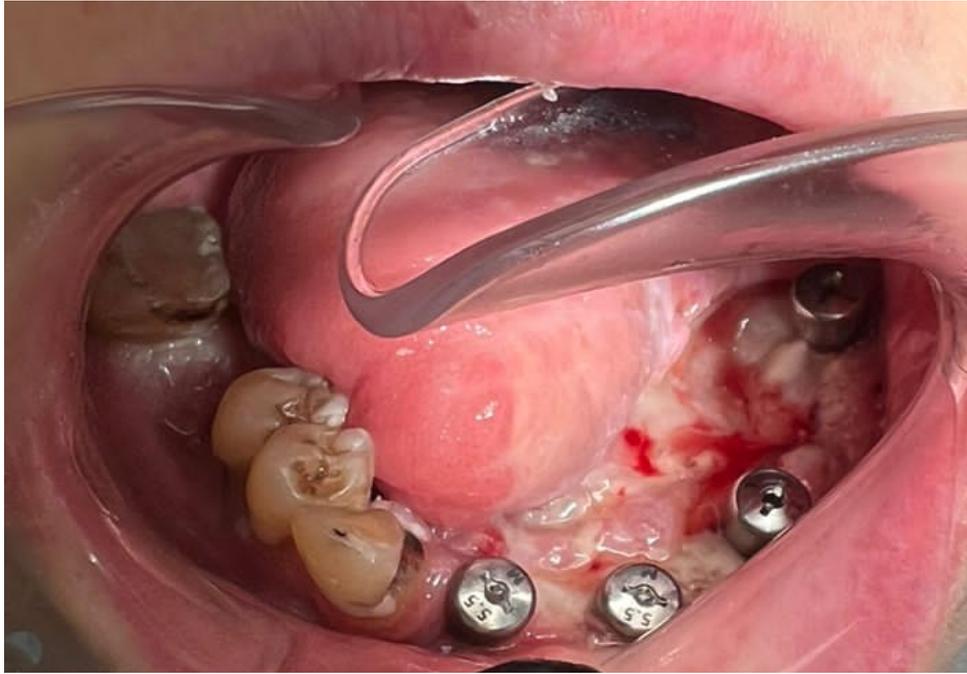


Рисунок 110 - Пациент Л., клинический этап дентальной имплантации в проекции аутотрансплантата с установкой формирователей десны

По окончании оперативного вмешательства пациентам обозначались рекомендации, включающие прием антибактериальных препаратов, пробиотиков, НПВС, холодной компресс в проекцию операционной раны (каждые 2 ч по 10 мин 5 дней), ротовые ванночки слабым раствором перманганата калия (после приема пищи), контроль гигиены полости рта. У 19 пациентов (90%) в раннем послеоперационном периоде осложнений воспалительного характера не возникало. У 3 пациентов (10%) отмечены катаральные признаки воспалительной реакции с болевой реакцией в проекции дентальной имплантации, возникшие в следствие расхождения краев операционной раны. Пациентам с данного рода осложнениям выполняли щадящую ревизию операционной раны с наложением в условиях местной анестезии дополнительных швов.

Следующий этап вмешательства включал снятие слепков с использованием трансферных систем (рисунок 111) для изготовления ортопедических конструкций, восстанавливающих целостность зубного ряда.

Непосредственно перед выполнением следующего этапа всем пациентам выполнялось контрольное КЛ КТ, по результатам которого оценивался характер первичной стабильности дентальных имплантатов (рисунок №).



Рисунок 111- Пациент А., КЛ КТ трехмерна реконструкция, визуализация дентальных имплантатов через 4 месяца после оперативного вмешательства

Данный этап выполнялся через 4 месяца после дентальной имплантации, после остеоинтеграции имплантата. После получения необходимых слепков всем пациентам устанавливали постоянные стандартные титановые абатменты, служащие основой для фиксации несъемных ортопедических конструкций. Абатменты подбирались с учетом высоты будущего прикуса, наклоном окклюзионной плоскости верхней челюсти и собственно проекцией установленного имплантата. Конструкционные особенности данных элементов позволяли выбирать необходимый наклон, высоту и диаметр для надежной фиксации ортопедических конструкций и достижения максимально возможного эстетического результата зубочелюстного протезирования.

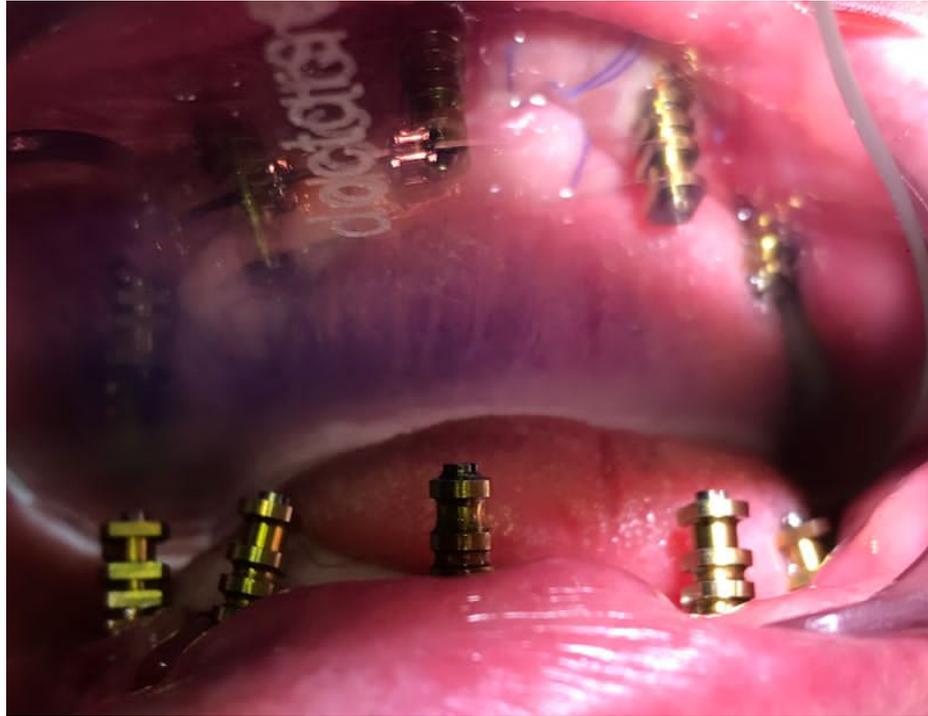


Рисунок 112 - Пациент А., клинический этап: удаление формирователей десны, установка трансферных систем для снятия слепков



Рисунок 113 - Пациент Т., лабораторный этап, расположение трансферных систем относительно окклюзионной плоскости



Рисунок 114 - Пациент А., клинический этап: установка абатментов в шахту дентальных имплантатов

Дальнейшее лечение пациентов проводилось совместно с врачами-ортопедами, которые проводили этап протезирования на дентальных имплантатах (рисунок 115).



Рисунок 115 - Пациент Т., лабораторный этап, расположение абатментов относительно окклюзионной плоскости

После установки абатменов до фиксации ортопедических конструкций временной промежуток занимал от 14 до 29 дней. У 50% пациентов перед этапом протезирования требовалась хирургическая коррекция мягких тканей в проекции дентальных имплантатов с установленными абатментами в виду наличия дополнительного их объема, не позволяющего приступить к ортопедическому этапу. После коррекции мягких тканей протезирование выполняли на 12 сутки непосредственно после снятия швов (рисунок 116).



Рисунок 116 - Пациент А., окончательный этап: фиксированные ортопедические несъемные конструкции

Зубочелюстное протезирование удалось выполнить всем 21 пациентам. Субъективный анализ критериев качества жизни коррелировал с клиническими результатами оперативных вмешательств и высоко оценивался после завершения всех этапов реабилитации в 95% случаев. Контрольные осмотр и анкетирование проводили через 1 месяц после нагрузки дентальных имплантатов несъемными ортопедическими конструкциями. Болевую реакцию отмечали 2 пациента (9%) в

пределах 10 баллов, что вероятнее всего обусловлено перестройкой жевательного давления. СФ и ФФ все пациенты оценивали в 95-100 баллов, психологическое здоровье в 95 баллов, жизнеспособность в 95-100 баллов. Все пациенты отмечали значительное улучшение качества жизни после проведения реконструктивно-восстановительного вмешательства, которое обеспечивало комфортную социальную адаптацию за счет возвращения к привычному образу жизни в социуме.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ доступной литературы свидетельствует о причинно-следственной взаимосвязи между приемом золендроновой кислоты и развитием бисфосфонатного остеонекроза челюстных костей. По мнению большинства исследователей, механизм его возникновения обусловлен специфическими изменениями в сосудистом русле и в соединительных тканях. Эти предположения обоснованы лишь теоретически. Многочисленные результаты патоморфологических исследований свидетельствуют об этих нарушениях, но они получены после резекции поврежденных тканей, а не на этапе развития заболевания. Клинические, лабораторные, визуальные методы исследования также выполняются в разгар заболевания, полученные результаты позволяют лишь констатировать факт наличия изменений и объяснить их, полагаясь на знания патологической анатомии и физиологии. В доступной литературе сведения о минеральном и аминокислотном составах крови и костной ткани у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом отсутствуют. Имеются единичные сообщения о мониторинге уровня содержания  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{P}^{3+}$  в костной ткани пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом. Доступные данные имеют информационную направленность без детализации роли микро- и макроэлементов элементов, а также уровня аминокислот в нарушенном процессе остеогенеза. Фармакокинетика и фармакодинамика препаратов бисфосфонатного ряда, изложенная в аннотации производителя, лишь вскользь отражает динамику показателей аминокислот, микро- и макроэлементов в крови и костях. Результаты патоморфологических исследований, недостаточно информативные сведения о динамике  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{P}^{3+}$  не отражают истинных причин развития бисфосфонатного остеонекроза, провоцирующего необходимость выполнения объемных резекций челюстных костей. Формирующиеся дефекты способствуют развитию нарушения биомеханики зубочелюстной системы.

Доступные результаты исследований сформулированной выше проблемы продемонстрировали нецелесообразность используемого для ее решения лечебно-диагностического алгоритма, что и определило цели и задачи настоящего исследования. В диссертационной работе обоснована необходимость проведения экспериментальной части исследования по моделированию основных звеньев патологического процесса, а именно, бисфосфонатного остеонекроза, объемного дефекта челюсти с нарушенной биомеханикой. На экспериментальном этапе предложено внедрение лабораторных и клинических методов исследования, направленных на поиск факторов, провоцирующих развитие данного заболевания и приводящих к биомеханическим нарушениям и снижению показателей качества жизни.

В результате мониторинга уровня аминокислот, микро- и макроэлементов в крови и костных тканях у экспериментальных животных выявлен патологический сдвиг показателей, по своей сути идентичный хроническому отравлению. Моделируя патологический процесс, максимально приближенный к клинической картине у человека, проведен курс локальных инъекций золедроновой кислоты в дозировке 0,6 мг/кг на килограмм массы тела животного 4 сеанса с интервалом 28 суток. Чистота эксперимента достигалась посредством чистоты породы животных, используемых для исследования, без сопутствующей патологии, а также на основании генотипического и анатомо-топографического сходства строения зубочелюстной системы. Клиническая картина моделируемого заболевания, общее состояние и локальный статус животных находились в прямой корреляционной зависимости со сниженным уровнем аминокислот, повышенным содержанием минеральных микро- и макроэлементов в крови. Данные показатели также коррелировали со сроками введения, уровнем накопления золедроновой кислоты в организме и дисфункцией дезинтоксикационных органов и систем. Экспериментальное исследование на лабораторных животных доказательно демонстрирует нарушения минерального и аминокислотного состава после локального введения бисфосфонатных препаратов, что способствовало формированию костного дефекта, нарушению функции жевательной мускулатуры

и биомеханики зубочелюстной системы, потребовавших их устранения устройством, позиционирующим сохраненные фрагменты челюсти.

Мониторинг биомеханики, клинических и лабораторных показателей у животных с разработанным устройством к послеоперационным 3-м суткам свидетельствовал о восстановлении жевательной функции на 50–55 %, к 14-м суткам не менее чем на 80 %, к моменту снятия устройства достигал 90–95 % с полноценной жизнедеятельностью в привычных условиях. К 6-му месяцу исследования у экспериментальных животных биохимические показатели приближались к референсным значениям с полным восстановлением объема жизненных функций в привычных условиях.

Установленная непосредственная причинно-следственная связь развития бисфосфонатного остеонекроза с нарушениями минерального и аминокислотного составов крови и костей после введения золендроновой кислоты обосновала необходимость поиска способов профилактики и лечения данного заболевания. Очевидно, что формирующиеся дефекты челюстей на фоне прогрессирующих явлений остеонекроза способствуют локальным нарушениям биомеханики и угнетению показателей качества жизни. Данные факты обосновали необходимость создания модели дефекта у экспериментального животного и изучения патологии биомеханических отклонений. Полученные в ходе экспериментального исследования данные свидетельствовали о скором возвращении животных к привычному образу жизни, несмотря на наличие позиционирующего внеротового устройства. Напротив, его наличие способствовало устранению биомеханических нарушений, в том числе за счет купирования локальной инфильтрации и гипертонуса мышц как на здоровой, так и на патологически измененной стороне.

На клиническом этапе исследования так же, как и на доклиническом, выявлено критическое повышение уровня микро- и макроэлементов в крови и пораженной кости. Вероятнее всего, этот рост обусловлен нарушениями процессов фармакокинетики, фармакодинамики, нейрогуморальными и нейроэндокринными сдвигами. Причины и следствия, формирующие патологическую цепную реакцию, обусловленную ростом показателей  $S^{2-}$ ,  $Cl^{-}$ ,  $K^{+}$ , способствовали количественным

нарушениям уровня содержания аминокислот, провоцирующих развитие остеонекроза, с локальным нарушением функциональной активности жевательной мускулатуры и биомеханики зубочелюстной системы. Установлено, что уровень содержания микро-, макроэлементов и аминокислот находится в прямой корреляционной зависимости. Нарушенный баланс минеральных элементов во внутри- и внеклеточной средах провоцировал отклонения кислотно-основного равновесия, физиологического течения биохимических процессов, в частности, минерализации, ремоделирования костной ткани и клеточно-индуцированных реакций в жидких и твердых средах. Нарушая данные процессы, минеральные элементы, находясь в гипер-значениях, рассмотрены как отравляющие вещества, требующие проведения «антидотной» терапии, направленной на купирование клинической картины развивающегося заболевания. Очевидная необходимость мониторинга микро-, макроэлементных показателей у пациентов с нарушениями биомеханики зубочелюстной системы, обусловленной бисфосфонатным остеонекрозом, сформулирована как одна из задач настоящего исследования. Полученные показатели в разделенных фракциях крови (эритроцитарной, лейкоцитарной и PRP-плазме) позволили детализировать механизм развития патологического процесса на клеточном и тканевом уровне в условиях выраженного метаболического ацидоза, обусловленного нарушением градиента концентрации веществ во внутри- и внеклеточной средах. На основании нейроэндокринных и нейрогуморальных нарушений, обусловленных сдвигом аминокислотного состава, определена одна из задач исследования. Важность мониторинга этих показателей обусловлена их ролью регулятора физиологических и патологических процессов.

Дальнейшее исследование проводилось на пациентах с учетом наличия у них той или иной сопутствующей патологии и соответствующего приема ими препаратов с целью максимального исключения побочных факторов, влияющих на данные полученного мониторинга аминокислотного и минерального дисбалансов.

Одной из основных задач настоящего исследования являлось проведение сравнительного анализа нейрофизиологических показателей и функциональной

активности мышц челюстно-лицевой области на здоровой и пораженной стороне у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом. Посредством нейрофизиологического мониторинга на пред-, интра- и послеоперационных этапах исследования регистрировали биоэлектрическую активность, амплитуду движений, активность моторных зон. Полученные данные свидетельствовали о принятии функциональной активности пораженной стороны на условно «здоровую» сторону с формированием в ее мышечных элементах явлений гипертонуса, что в особенности характерно для собственно жевательных мышц. На стороне поражения зарегистрированы счелюстические явления, проявляющиеся укорочением мышечных элементов, формированием в них триггерных точек и снижением биоэлектрической активности минимум в 2,5 раза, что клинически проявлялось мышечной атонией на стороне поражения. Выявленные нарушения являлись основополагающим звеном в биомеханических нарушениях в зубочелюстной системе и кранио-вертебральном сочленении. Степень биомеханических нарушений определялась не только механическими нарушениями, возникающими в ответ на слабость костных структур, но и отсутствием постурального воздействия. Немаловажным фактором в развитии патологического процесса в мягкотканых структурах, в частности, в мышечных элементах, выступал интоксикационный процесс, обусловленный нарушением минерального и аминокислотного составов как крови, так и костной ткани.

Клиническая апробация устройства, позиционирующего фрагменты челюстных костей и устраняющего биомеханические нарушения, основывалась на данных, полученных посредством дополнительных методов визуализации с возможностью стереолитографического прототипирования и детализации объема, границ прогнозируемого дефекта, а также данных, полученных путем нейрофизиологического мониторинга. Для обоснования необходимости применения апробируемого устройства пациенты разделялись на 3 группы. В первой находились 4 пациента с диффузным поражением нижней челюсти, которым хирургическое лечение не проводилось ввиду наличия общесоматических противопоказаний. Во вторую группу вошло 23 пациента с диффузным

поражением нижней челюсти. Пациентам проведено хирургическое лечение в объеме резекции фрагмента наружным чрескожным оперативным доступом из поднижнечелюстного треугольника с полной отслойкой и частичной резекцией жевательной и крыловидно-челюстных мышц. В третью группу вошло 29 пациентов с диффузным поражением нижней челюсти. Пациентам проведено хирургическое лечение в объеме резекции фрагмента внутриворотным доступом с полной отслойкой надкостницы и сохранением целостности сухожилий жевательной и крыловидно-челюстных мышц, а также позиционированием фрагментов челюстных костей устройством, устраняющим биомеханические нарушения.

По итогам исследования у пациентов первой группы после купирования противопоказаний к оперативному вмешательству выполнялась блок-резекция или сегментарная резекция нижней челюсти классическим внеротовым доступом с отсутствием позиционирования фрагментов челюстных костей. Биомеханические нарушения имели прогрессивный характер после проведенного вмешательства. Нарушения усугублялись на фоне формирования выраженных рубцовых контрактур, значительной конвергенции сохранившихся фрагментов челюстных костей, отсутствия адекватного распределения нагрузки.

У пациентов второй группы биомеханические нарушения разрешались с минимальной положительной динамикой в раннем послеоперационном периоде, при этом по истечении одного месяца процесс подвергался стагнации, а к 3-му месяцу и в последующем усиливалась отрицательная динамика, определяющаяся несостоятельностью устанавливаемых одномоментно металлоконструкций или снятием компрессионно-дистракционных аппаратов, провоцирующих конвергенцию сохраненных фрагментов челюстных костей.

У пациентов третьей группы, на которых проводилась апробация устройства, к 6-му месяцу динамического наблюдения биомеханическая функциональная активность на условно «здоровой» стороне приближалась к референсной норме, на пораженной стороне имела значительную положительную динамику в сравнении с предоперационным периодом, при этом отставание от референсного значения

находилось в пределах снижения в 1,2–1,5 раза. Динамическое наблюдение после удаления аппарата не приводило к конвергенции фрагментов челюстных костей, что обусловлено стабилизацией мышечного тонуса, полученного посредством применения устройства.

Мониторинг показателей критериев качества жизни у пациентов с биомеханическими нарушениями, возникшими на фоне бисфосфонатного остеонекроза челюстных костей, позволил изучить и оценить эффективность качества апробируемой помощи. Несмотря на выраженную болевую реакцию, отечность мягких тканей средней и нижней трети лица, гипертермию, сомнительное социальное и физическое функционирование, а также психологическое здоровье в раннем послеоперационном периоде, показатели имели отрицательные критерии в течение короткого периода времени, с улучшением к 7-му дню от проведенного оперативного вмешательства. Реабилитация обследуемых характеризовалась скорейшей адаптацией критериев социального и физического функционирования, несмотря на субъективную неудовлетворенность собственным эстетическим видом. Анкетирование позволило пациентам на собственных ощущениях сформулировать объективные заключения проведенного лечения, самостоятельно оценить клинические результаты, которые соответствовали результатам исследовательской работы.

Апробируемая этиопатогенетическая комплексная терапия, несмотря на свою полипрагматичность, оказывала выраженный терапевтический эффект, подтверждаемый лабораторными исследованиями минерального и аминокислотного составов как в раннем, так и позднем периодах от начала лечения. Комплексный подход, включающий медикаментозное, хирургическое и кинезио-, физио-, механотерапевтические действия, в значительной степени способствовал ускорению реабилитационного процесса. Целенаправленное воздействие на кранио-vertebro-фациальную область для устранения биомеханических нарушений является актуальным методом, требующим минимального количества затрат с минимальным риском формирования осложнений.

Проводимое лечение пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстных костей, включая собственно хирургическое вмешательство с одномоментным позиционированием сохраненных фрагментов челюстных костей устройством, устраняющим биомеханические нарушения, и этиопатогенетическую комплексную терапию, создает условия для последующей прогнозируемой реконструктивно-восстановительной хирургии, требующейся всем пациентам с тотальными и субтотальными дефектами челюстных костей.

## ВЫВОДЫ

1. Ретроспективный анализ литературы и результаты специфических лабораторных методов исследования свидетельствуют о корреляционной зависимости функциональных нарушений биомеханики зубочелюстной системы с величиной дефекта кости, уровнем содержания аминокислот, микро- и макроэлементов в крови и костях, характеризуются патофизиологическими сдвигами и клиническими проявлениями, отображающими суть патологического процесса.

2. Первичное исследование микро- и макроэлементов в крови пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами в среднем составляли у  $S^{-2}$  14,2 мг%, у  $K^{+}$  2710 мг%, у  $Cl^{-}$  1430 мг%, у  $P^{3+}$  4,2 мг%, у  $Ca^{2+}$  6,80 мг%, и сохранялись таковыми до завершения первой ступени этиопатогенетической комплексной терапии, достигнув среднего уровня у  $S^{-2}$  12,8 мг%,  $K^{+}$  410,5 мг%,  $Cl^{-}$  1410 мг%,  $P^{3+}$  3,9 мг%,  $Ca^{2+}$  4,20 мг%, к финальной её ступени достигли показателей для  $S^{-2}$  3,9 мг%,  $K^{+}$  152,3 мг%,  $Cl^{-}$  348 мг%,  $P^{3+}$  3,78 мг%,  $Ca^{2+}$  10,1 мг%, которые на всех этапах обследования характеризовались отличием от референсных значений. Что позволило снизить одержание  $S^{-2}$  снизилось в 3,6 раз,  $K^{+}$  в 17 раз  $Cl^{-}$  в 4 раза, у  $P^{3+}$  в 1,1 раз.

3. Анализ аминокислотных показателей в крови у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом свидетельствовал о снижении: Таурина до 8,1 мкмоль/л, Треонина до 21,4 мкмоль/л, Тирозина до 3,4 мкмоль/л, Фенилаланина до 6,0 мкмоль/л, Орнитина до 11,7 мкмоль/л, Аргинина до 1,1 мкмоль/л, Серина до 14,2 мкмоль/л, Аспарагина до 5,0 мкмоль/л, и их максимальным соответствием референсным значениям к 7-м месяцу после проведения симптом обусловленной комплексной терапии, за исключением Пролина с уровнем в 62,8 мкмоль/л, что ниже референсной нормы в 1,5 раза.

4. В экспериментальной группе животных после первого введения золендроновой кислоты в крови при сравнении с референсными значениями выявлено снижение уровня аминокислот: Таурина до 10,1 мкмоль/л, Треонина до

58,2мкмоль/л, Тирозина до 18,4 мкмоль/л, Фенилаланина до 28,1 мкмоль/л, Орнитина до 25,4мкмоль/л, Аргинина до 12,6 мкмоль/л, Серина до 38,7, Аспарагина до 20,2мкмоль/л, и избыток минеральных элементов: S<sup>-2</sup> до 3,25 мг%, K<sup>+</sup> до 456 мг%, Cl<sup>-</sup> до 378 мг%, P<sup>3+</sup> до 4,4 мг%, Ca<sup>2+</sup> до 3,6 мг%. Что свидетельствует о снижении интоксикации организмов животных после применения золендроновой кислоты.

5. У 2-х экспериментальных животных создана модель субтотального дефекта нижней челюсти, в следствие чего отмечено прогрессивное развитие биомеханических нарушений зубочелюстной системы, восстановление которых стало возможным после установки позиционирующего устройства, обеспечившего сохранность амплитуды вертикальных движений в первые послеоперационные сутки в физиологических границах лишь на 50%, после введение анагетиков и седативных препаратов их объём увеличен до 70-80%, полноценный объём восстановления трансверзальных - жевательных движений более 70-80% отмечен с третьих послеоперационных суток, для чего потребовалось двукратное введение анагетиков без седативных препаратов в течение 7 дней.

6. Нейрофизиологические показатели и функциональная активность жевательных мышц характеризовалась биоэлектрической активностью, превышавшей референсные значения на условно здоровой стороне не менее, чем:

- в 2,5 раза - m. masseter достигая 218,2мкВ, - m.t temporalis достигая 181,7мкВ в состоянии покоя;
- в 6 раз - m. masseter достигая 1020мкВ, m. temporalis достигая 820,6мкВ в состоянии максимального сжатия;
- на пораженной стороне данные показатели у m. masseter достигали 107,2мкВ, у m. temporalis достигали 126,2мкВ в состоянии покоя;
- у m. masseter достигая 253,4мкВ, у m. temporalis достигали 220,6мкВ в условиях сжатия, что минимум в 1,5 раза ниже референсных значений.

7. Разработано и запатентовано устройство, позиционирующее фрагменты челюстей с субтотальными дефектами, которое способствовало восстановлению биомеханической активности у пациентов 3-й группы в

привычном объеме в трансверзальных и сагиттальных направлениях в 100 % случаев, к 14-м послеоперационным суткам, вертикальные движения характеризовались минимальными ограничениями, что было обусловлено субъективной настороженностью пациентов и страхом механической перегрузки в данном векторе движений, который интуитивно ассоциировался у них с линией излома.

Во второй группе у 70% пациентов к 30 послеоперационным суткам движения восстановлены в вертикальной плоскости на 60%, трансверзальные и сагиттальные не более 30%, сопровождавшихся выраженной болевой реакцией как на стороне поражения, так и на условно здоровой стороне.

У 30% пациентов 2-ой группы вертикальные движения к концу 6-го месяца наблюдения восстановлены на 70%, сагиттальные и трансверзальные не более 60%, что обусловлено хирургическим доступом выполненного с нарушением целостности околочелюстных мягких тканей и использованием конструкции, зафиксированной в одной плоскости.

8. Оценка критериев качества жизни у пациентов 3-й группы в раннем и позднем послеоперационном периодах свидетельствует о положительной их динамике, к 1-му месяцу: боль не превышала 30 баллов, общее состояние здоровья 50 баллов, социальное функционирование 60-75 баллов, физическое функционирование 60-65 баллов, психологическое здоровье 80 баллов, к 6-му месяцу послеоперационного периода получены максимальные показатели, с возможной погрешностью в границах субъективной оценки общего здоровья и эмоционального функционирования, в среднем достигавших 80-85 баллов, что было обусловлено наличием сохраняющегося дефекта кости и пониманием пациентом неизбежности и необходимости выполнения дополнительной реконструктивно-восстановительной хирургии.

9. В основу симптом обусловленного комплекса терапевтических мер положен каскадный принцип коррекции преобладающих симптомов, коррелирующих с положительными сдвигами аминокислотного и микроэлементного состава в крови, костях, вследствие купирования большинства

звеньев патологического процесса и патофизиологических явлений, выявленных по данным специфических, лабораторных методов исследования.

10. Максимально ранняя стоматологическая реабилитация со 100% социализацией, с возвращением к привычному образу жизни в полном объеме пациентов с объёмными бисфосфонат обусловленными дефектами челюстей возможна в случае их устранения васкуляризированными аутотрансплантатами с дентальными имплантатами.

11. Врачам-онкологам, химио-терапевтам, челюстно-лицевым хирургам, стоматологам, ЛОР-врачам рекомендовано на этапе подготовки к курсу химиотерапии пациентов с онкологическими заболеваниями предстательной и молочных желёз информировать об диагностической ценности исходных показателей аминокислотного и микроэлементного состава в крови и целесообразности их динамического мониторинга на протяжении всего курса лечения.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачам онкологам и химио-терапевтам с целью профилактики развития бисфосфонатного остеонекроза челюстных костей рекомендовано информировать пациентов перед началом курса химиотерапевтического лечения о необходимости проведения плановой санации полости рта, включая хирургические вмешательства.

2. Врачам онкологам и химио-терапевтам с целью профилактики развития бисфосфонатного остеонекроза и своевременной коррекции нарушений тканевого и клеточного гомеостаза, рекомендовано осуществлять мониторинг уровня аминокислот, микро- и макроэлементов в крови перед началом химиотерапевтического лечения, которое необходимо повторять каждый раз перед очередным сеансом за 7-10 дней.

3. На этапе предоперационной диагностики с целью профилактики прогнозируемых биомеханических нарушений зубочелюстной системы рекомендован внутриротовой оперативный доступ, с резекцией в пределах патологически поражённых тканей, определённых по данным КЛ КТ, МС КТ и (или) дигитальной субтракционной рентгеноваскулярной ангиографии, позволяющих тщательно проанализировать анатомо-топографические особенности и границы аваскулярного поражения кости, прогнозировать размеры дефекта, что повысит качество послеоперационной реабилитации и своевременную профилактику рецидива бисфосфонатного остеонекроза.

4. Планировать и выполнять оперативный доступ к патологическому очагу, рекомендовано внутриротовым доступом, что способствует предупреждению формирования посттравматических рубцовых деформаций и контрактуры жевательной мускулатуры, нейропатий и трофических послеоперационных осложнений.

5. При невозможности одномоментного замещения тотального или субтотального дефекта челюсти васкуляризированным аутооттрансплантатом рекомендовано использование позиционирующего устройства, обеспечивающего

стабильную фиксацию в максимально близком к анатомическому положению, сохраняющему функциональную активность фрагментов кости, способствующий профилактике биомеханических дисфункций вследствие их конвергенции, что зачастую приводит к нарушению целостности мягких тканей, локальному инфицированию и повторным хирургическим вмешательствам.

6. Анкетирование и анализ критериев качества жизни рекомендовано проводить избирательно, с целью контроля психо-эмоционального состояния и формирования доверительных отношений, объективной оценки физического и психического здоровья, а также оценки эффективности оказанного хирургического вмешательства рекомендовано всем пациентам, которым планируется хирургическое лечение и курс симптом обусловленной комплексной терапии.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ОН — остеонекрроз;

МРТ — магниторезонансная томография;

АН — аваскулярный некрроз;

СККМ — стромальные клетки костного мозга;

МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография;

КЛКТ — конусно-лучевая компьютерная томография;

ОПТГ — ортопантограмма;

ВЭЖХ — высокоэффективная жидкостная хроматография;

(TAU) — таурин;

(UREA) — мочеви́на;

(ASP) — аспараги́новая кислота;

(THR) — треонин;

(TYR) — тирозин;

(PHE) — фенилаланин;

(NH<sub>3</sub>) — аммиак;

(ORN) — орнитин;

(ARG) — аргинин;

(SER) — серин;

(ASN) — аспарагин;

(GLU) — глутами́новая кислота;

(PRO) — пролин;

(GLY) — глицин;

(ALA) — аланин;

(LEU) — лейцин.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абдулкадыров, К.М. Бисфосфонаты в лечении больных множественной миеломой/ К.М. Абдулкадыров, С.С. Бессмельцев, Л.В. Стельмашенко// Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: материалы научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 06–08 июня 2000 года / Министерство здравоохранения РФ, Северо-Западное отделение РАМН, Международная академия информатизации. - Санкт-Петербург: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентств», 2000. - 328 с. - EDN TGKBOJ.
2. Акст, А.С. Эффективность применения бисфосфонатов в профилактике и лечении остеопороза у женщин в постменопаузальный период /А.С. Акст, Ахьметов А.Б. // Глобальная экономика в XXI веке: Роль биотехнологий и цифровых технологий: сборник научных статей по итогам работы второго круглого стола с международным участием, Москва, 15–16 апреля 2020 года/ Высшая школа МВА IntegraL (Корпоративный университет); Русско-Итальянский Международный Университет, 2020 год.- Москва.- 237 с.
3. Алиева, С. П. Навигация при дефектах костной ткани на нижней и верхней челюсти / С. П. Алиева // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. - 2019. - № 12. - С. 106-109. - EDN KDNHNI.
4. Анализ литературы рандомизированных исследований о возможностях стоматологических вмешательств у больных при терапии бисфосфонатами и рисками развития остеонекроза нижней челюсти / А. М. Аванесов, Ю. Г. Седов, В. А. Демина, О. С. Морданов // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. - 2018. - Т. 18. - № 4. - С. 88-99. - EDN VVXNND.
5. Анатомия, физиология и биомеханика зубочелюстной системы: Учебник / С. Д. Арутюнов, Л. Л. Колесников, В. П. Дегтярев [и др.]. - 2-е издание, переработанное и дополненное. - Москва: Общество с ограниченной

ответственностью Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2017. - 328 с. - ISBN 978-5-9704-3870-1. -0 EDN VQNNIB.

6. Анатомо-физиологические особенности альвеолярной кости / Н. П. Чеснокова, Е. В. Понукалина, Н. В. Полутова, Бизенкова М. Н. ЛЕКЦИЯ 8 // Научное обозрение. Реферативный журнал. - 2018. - № 1. - С. 81-83. URL: <https://abstract.science-review.ru/ru/article/view?id=1866> (дата обращения: 20.03.2022).

7. Анестезиология и интенсивная терапия: Практическое руководство / Под ред. чл.-корр. РАМН проф. Б. Р. Гельфанда. - 2-е изд., испр. и доп. - М.: Литтерра, 2012. - 640 с. -ISBN 978-5-4235-0046-7.

8. Аракельян, А. С. Диагностически информативные временные интервалы и кратность забора крови у животных / А. С. Аракельян, Д. Н. Ротарь, Е. Н. Черкасова // Новая наука: от идеи к результату. -2016. - № 6–2(90). - С. 9-11. - EDN WGQFMX.

9. Артюшкевич, А. С. Биомеханика нижней челюсти. Основные аспекты / А. С. Артюшкевич // Стоматология. Эстетика. Инновации. - 2017. - Т. 1. - № 2. - С. 276-282. - EDN YMQRGA.

10. Ассаэль, Л. А. Пероральные бисфосфонаты как причина бисфосфонатного остеонекроза челюстей: клинические данные, оценка рисков и профилактические стратегии. / Л.А. Ассаэль // J Oral Maxillofac Surgery. - 2009. May;67(5 Suppl):35-43. doi: 10.1016/j.joms.2009.01.003. PMID: 19371813

11. Атлас топографической анатомии сельскохозяйственных животных [Текст] / Петр Попеско. —Братислава: Словацкое изд-во с.-х. литературы, 1961. - 1 т.; 32 см.

12. Бейнарович, С. В. Особенности биомеханики нижней челюсти у пациентов с дисфункциональными состояниями височно-нижнечелюстных суставов и жевательных мышц / С. В. Бейнарович // Клиническая стоматология. - 2017. — № 2(82). - С. 50–51. -EDNYQQYLD.

13. Бернштейн, Н. А. Биомеханика и физиология движений: избр. психол. тр. / под ред. В. П. Зинченко; сост. А. И. Назаров; Акад. пед. и соц. наук, Моск. Психол.-

- соц. ин-т.- М.: Изд-во «Ин-т практ. психологии»; Воронеж: НПО «МОДЭК», 1997. - 608 с. - (Психологи Отечества: Избранные психологические труды: в 70 т. / Гл. ред. Д. И. Фельдштейн).
14. Бернштейн, Н. А. Очерки по физиологии движений и физиологии активности / Н. А. Бернштейн // Лечебная физкультура и спортивная медицина. - 2012. - № 3(99). - С. 4–6. - EDN OPUHLN.
15. Биологическая химия: [Для фельдш.-лаборант. отд-ний] / М. В. Ермолаев, Л. П. Ильичева. - М.: Медицина, 1989. -318,[1] с., [6] л. ил.: ил.; 21 см. -(Учеб. лит. для учащихся мед. уч-щ); ISBN 5-225-00306-0 (В пер.): 90 к. Ермолаев Михаил Викторович. (Учеб. лит. для учащихся мед. уч-щ) Биохимия - Учебники и пособия.
16. Биометрические и технологические аспекты экспериментальных технологий эндопротезирования нижней челюсти композитными материалами из никелида титана / Н. М. Дюрягин, П. Г. Сысолятин, И. Д. Тазин [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. - 2011. - Т. 10. - № 1. - С. 18-24. - EDN NUNOGX.
17. Биомеханическое описание структуры костных тканей зубочелюстной системы человека / В. М. Тверье, Е. Ю. Симановская, А. Н. Еловицова [и др.] // Российский журнал биомеханики. - 2007. - Т. 11. - № 1. - С. 9-24. - EDN JWTIKV.
18. Биохимия: пособие для студентов вузов/ Н. Ю. Коневалова [и др.]; М-во здравоохранения Республики Беларусь, УО «Витебский гос. мед. ун-т»; под ред. Н. Ю. Коневаловой. - [3-е изд.]. - Витебск: [ВГМУ], 2012. - 689 с.
19. Бугровецкая, О. Г. Постуральное равновесие и височно-нижнечелюстной сустав. Постуральный дисбаланс в патогенезе прозопагий / О. Г. Бугровецкая // Ортодонтия. - 2006. - № 3. - С. 21-26. - EDN HVCIQF.
20. Бурлачева, Е. В. Междисциплинарный подход стоматолога и остеопата в лечении краниомандибулярных расстройств / Е. В. Бурлачева, Н. В. Венатовская // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2017. - Т. 7. - № 9. - С. 1430-1433. - EDN ZXLSHZ.
21. Бюске, Л. Мышечные цепи / Л. Бюске; Леопольд Бюске; [ред. И. А. Литвинова; пер. с 4-го изд. на фр. яз. Г. М. Северской]. - Москва: МИК, 2011. - 24 с. - (Медицинская литература). - EDN QKUGNT.

22. Взаимодействие зубочелюстной системы с другими системами человеческого организма в рамках концепции виртуального физиологического человека / Ю. И. Няшин, А. Н. Еловикова, Я. А. Коркодинов [и др.] // Российский журнал биомеханики. - 2011. - Т. 15. - № 3. - С. 8-26. - EDN OJFBWX.
23. Взаимосвязь биомеханических акустических и гистологических характеристик тканей / Н. С. Снегирева, В. Н. Федорова, С. А. Обрубков [и др.] // Российский журнал биомеханики. - 1999. - Т. 3. - № 2. - С. 108-109. - EDN JXLAIX.
24. Взаимосвязь изменения активности жевательных мышц и моторных зон коры головного мозга при лечении пациентов с дистальной окклюзией / Н. М. Марков, В. В. Иванов, Е. К. Кречина [и др.] // Стоматология. - 2019. - Т. 98. - № 3. - С. 71-79. -doi: 10.17116/stomat20199803171 - EDN FQDZCU.
25. Визуальные методы диагностики остеонекрозов / К. С. Гандылян, А. В. Жидовинов, В. В. Винтаев [и др.] // Актуальные вопросы клинической стоматологии, Ставрополь, 25–26 апреля 2019 года. - Ставрополь: Ставрополь, 2019. - С. 112-115. - EDN WUILXT.
26. Виноградова, Н. Г. Лазерная доплеровская флоуметрия - метод определения границ секвестрэктомии при бисфосфонатном остеонекрозе челюсти / Н. Г. Виноградова, М. П. Харитонова, К. В. Львов // Уральский медицинский журнал. - 2019. - № 2(170). - С. 101-105. -doi: 10.25694/URMJ.2019.02.33 - EDN JQISMT.
27. Влияние кумулятивного эффекта золедроновой кислоты на микроциркуляцию пародонта у крыс. Г. А. Косач, А. Л. Петросян, А. И. Яременко, С. И. Кутукова, А. А. Зубарева, С. Г. Чефу, Т. Д. Власов Челюстно-лицевая хирургия полости рта. 2021 Dec;25(4):487–494. doi: 10.1007/s10006-021-00950-2 Epub 2021 Feb 14. PMID: 33586116.
28. Возможности математического анализа при электромиографическом исследовании состояния жевательных мышц / Л. Б. Накопия, А. Д. Гончаренко, С. Н. Ермольев [и др.] // Dental Forum. - 2019. - № 1(72). - С. 22-26. - EDN PUMWPT.
29. Возможность получения гидроксилapatита заданного фазового и гранулометрического состава, с различной степенью закристаллизованности / Е. Е.

Дьяконова, Н. А. Козырева, Н. М. Лонгинова [и др.] // Новое в стоматологии. - 2000. - № 7. - С. 80-82. - EDN XWVGJCR.

30. Гайдук, А. А. Актуальность применения инструментальных не лучевых методов диагностики для физической коррекции функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата у детей и подростков / А. А. Гайдук // Вестник всероссийской гильдии протезистов-ортопедов. - 2017. - № 2(64). - С. 62-64. — EDN ORQKTX.

31. Герасимов, А. С. Планирование реконструктивных операций при протяженных дефектах нижней челюсти с использованием современных технологий: специальность 14.01.14 «Стоматология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Герасимов Антон Сергеевич. - Санкт-Петербург, 2011. - 18 с. - EDN QHNUVR.

32. Герасимова, Л. П. Электромиографическое исследование функционального состояния жевательной группы мышц при мышечно-суставных дисфункциях височно-нижнечелюстного сустава / Л. П. Герасимова, А. Ф. Хайрутдинова, И. Н. Усманова // Казанский медицинский журнал. - 2007. - Т. 88. - № 5. - С. 440-443. - EDN KVEGUX.

33. Гистология и эмбриональное развитие органов полости рта человека [Текст]: учебное пособие для стоматологических факультетов. Быков Владимир Лазаревич / В. Л. Быков. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 623 с. : ил.; 25 см.; ISBN 978-5-9704-3011-8.

34. Гладилин, Е. Индивидуальное планирование челюстно-лицевых операций с учетом эстетического и функционального результата методом трехмерного биомеханического моделирования / Е. Гладилин // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. - 2016. - № 1. - С. 69. - EDN WFVXQH.

35. Горбушина, А. Д. Фармакотерапия иммунопороза: фокус на бисфосфонаты / А. Д. Горбушина, Ю. А. Сафронова, Д. Г. Дианова // Тенденции развития науки и образования. - 2021. - № 80–6. - С. 111-114. -doi: 10.18411/trnio-12-2021-291 - EDN OWXUDJ.

36. Грищенков, А. С. Разработка и обоснование патогенетической терапии при гипертонии жевательных мышц : специальность 19.00.04 «Медицинская психология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Грищенков Арсений Сергеевич. - Санкт-Петербург, 2014. - 15 с. - EDN ZPHFWZ.
37. Гуртовая, М. Н. Физиологическое понятие «качество жизни» человека и критерии его оценки / М. Н. Гуртовая, Н. Я. Прокопьев // Апробация. - 2013. - № 4(7). - С. 77-82. --EDN TBPQGR.
38. Демиденко, В. А. Классический массаж жевательных мышц / В. А. Демиденко // Молодой ученый. - 2020. - № 8(298). - С. 69–71. - EDN DEFWXV.
39. Демьянов, В. И. Опыт применения реконструктивных пластин, индивидуально изготовленных для оперативного лечения опухолей нижней челюсти с частично сохраненным мышечковым отростком / В. И. Демьянов, О. В. Жданов, Ю. И. Егоренкова // Институт стоматологии. - 2011. - № 4(53). - С. 44-45. - EDN OPRTUT.
40. Диагностика и прогнозирование хирургического лечения пациентов с остеонекрозами и асептическими остеомиелитами челюстных костей / А. А. Слетов, Д. В. Михальченко, А. В. Жидовинов [и др.] // Крымский терапевтический журнал. - 2018. - № 1(36). - С. 73-77. - EDN YQNKCD.
41. Дистракционный остеогенез или инновационный метод предимплантологической реабилитации пациентов со значительными дефектами челюстей / E. A. Melikov, A. Ju. Drobyshev, S. A. Snigerev [etal.] // Российская стоматология. - 2016. -Vol. 9. -No 2. - P. 84. -EDNWDGOBN.
42. Дробышев, А. Ю. Остеонекроз челюстей на фоне приема наркотических препаратов // Материалы 1Междисциплинарного конгресса по заболеваниям органов головы и шеи. Медицина 21 века - междисциплинарный подход к патологии органов головы и шеи. Опухоли головы и шеи. Москва 27-29 мая 2013 г.
43. Ершов, Ю. А. Общая химия. Биофизическая химия. Химия биогенных элементов: Учебник / Ю. А. Ершов, В. А. Попков, А. С. Берлянд. - 10-е изд., пер. и

доп. - Москва: Издательство Юрайт, 2016. - 562 с. - (Бакалавр. Академический курс). - ISBN 978-5-9916-4337-5. - EDN VTWPED.

44. Жевательный аппарат как специализированная многоблочная биомеханическая система и ее функционально-адаптационные механизмы / Е. Ю. Симановская, М. Ф. Болотова, Ю. И. Няшин, А. П. Осипов // Российский журнал биомеханики. - 1999. - Т. 3. - № 2. - С. 101-102. - EDN JXLAGF.

45. Жукова, Н. А. Стадирование бисфосфонатного остеонекроза челюстей у больных злокачественными новообразованиями по данным мультисрезовой компьютерной томографии / Н. А. Жукова // Медицинская визуализация. - 2016. - № 3. - С. 17-27. —EDN WHAWDZ.

46. Забалуева, Л. М. Реабилитация больных с резекционными дефектами верхней челюсти: специальность 14.00.21: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Забалуева Лилия Михайловна. - Москва, 2005. - 23 с. - EDN NIACIX.

47. Закрытие послеоперационных дефектов после радикальных вмешательств на верхней челюсти / А. И. Вафина, Е. В. Самсонова, Т. В. Иванова, М. Д. Матвеева // Проблемы научной мысли. - 2022. - Т. 2. - № 4. - С. 36-38. = EDN CFHKRA.

48. Замещение дефектов нижней и верхней челюсти реваскуляризируемым аутотрансплантатом из малоберцовой кости на питающей ножке / К. С. Гандылян, Н. Н. Боглай, В. А. Слетова [и др.] // Новое в теории и практике стоматологии : Материалы XX Форума научно-практической конференции стоматологов Юга России «Актуальные вопросы клинической стоматологии», посвященной 80-летию со дня рождения профессора А. И. Воложина, Ставрополь, 21 октября 2021 года. - Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, 2021. - С. 131-135. - EDN AZTCCV.

49. Ибрагимхалилова, Т. В. Диалектика оценочных критериев качества жизни / Т. В. Ибрагимхалилова // Вестник Донецкого национального университета. Серия В. Экономика и право. - 2020. - № 1. - С. 87-94. - EDN RRCPEP.

50. Ивашкевич, Л. С. Определение минеральных элементов в биологических субстратах с использованием атомно-эмиссионной спектроскопии /

Л. С. Ивашкевич, А. А. Плешкова, П. П. Гонта // Здоровье и окружающая среда. - 2011. - № 19. - С. 415-420. - EDN ZAUADL.

51. Из истории Отечественной физиологии движений (from the history of the Russian physiology of movement) // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. - 2013. - Т. 63. - № 1. - С. 154. -doi: 10.7868/S004446771301005X - EDN PRFITP.

52. Ильченко, Л.Ю. Гипераммониемия у пациентов на доцирротической стадии: клиническая реальность / Л.Ю. Ильченко, И.Г. Никитин // Архивъ внутренней медицины, 2018. - №3(41). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/giperammoniemiya-u-patsientov-na-dotsirroticheskoy-stadii-klinicheskaya-realnost> (дата обращения: 11.05.2022).

53. Исследование микроэлементного состава фракций крови у больных острым панкреатитом алкогольной этиологии / А. А. Хабаров, К. А. Лушов, Е. О. Федоров, А. Л. Локтионов // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. - 2012. - № 10–2(129). - С. 111-113. - EDN RBWLQH.

54. Исследование системы крови в клинической практике / Ю. С. Арустамян, Г. Д. Ашуров, Г. Г. Белозерская [и др.]. - Москва: Триада-Х, 1997. - 480 с. - ISBN 5-86021-006-Х. - EDN TAKCKN.

55. Кабардов, М. К. Психологическая реабилитация онкологических пациентов / М. К. Кабардов, Е. А. Бауэр, Е. В. Арцишевская // Нейронаука для медицины и психологии : Материалы XIV международного междисциплинарного конгресса, Судак, 30 мая–10 2018 года / Российское физиологическое общество им. И. П. Павлова; ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН; Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова; ФГБНУ НИ Институт нормальной физиологии им. П. К. Анохина; ФГБУН Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН; Институт физиологии и санокреатологии АН Молдовы; Белорусский государственный университет. - Судак: Без издательства, 2018. - С. 231-232. - EDN RQIESX.

56. Камилов, Ф. Х., Фаршатова Е. Р., Еникеев Д. А. Клеточно-молекулярные механизмы ремоделирования костной ткани и ее регуляция // *Фундаментальные исследования*. - 2014. - № 7-4. - С. 836-842; URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=34992> (дата обращения: 11.05.2022).
57. Камилов, Ф. Х. Клеточно-молекулярные механизмы ремоделирования костной ткани и ее регуляция / Ф. Х. Камилов, Е. Р. Фаршатова, Д. А. Еникеев // *Фундаментальные исследования*. - 2014. - № 7-4. - С. 836-842. - EDN SMJYND.
58. Кантюков, С. А. Свободнорадикальное окисление в цельной крови при физических нагрузках различной длительности и интенсивности / С. А. Кантюков, Е. Н. Ермолаева, Л. В. Кривохижина // *Современные проблемы науки и образования*. - 2015. - № 6. - С. 68. - EDN VJPQMV.
59. Качество жизни как критерий эффективности остеопатического лечения / В. В. Матвиенко, А. Д. Бучнов, В. Е. Юдин [и др.] // *Военно-медицинский журнал*. - 2021. - Т. 342. - № 12. — С. 43–47. -doi: 10.52424/00269050\_2021\_342\_12\_43 - EDN DHKDCI.
60. Клиническая биохимия: учебное пособие для студентов медицинских вузов / [В. Н. Бочков и др.]; под ред. В. А. Ткачука. - Изд. 3-е, испр. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 454 с.: ил., табл.; 21 см.; ISBN 978-5-9704-0733-2 (В пер.).
61. Комок, А. А. Фиксация культей челюсти после ее частичной резекции при помощи пластины собственной конструкции / А. А. Комок // *Сборник научных трудов SWorld*. - 2013. - Т. 38. - № 2. - С. 50-55. - EDN QOVOSL.
62. Компьютерное планирование замещения протяженных дефектов нижней челюсти васкуляризированным трансплантатом / Н. В. Калакуцкий, А. С. Герасимов, М. М. Соловьев [и др.] // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. - 2006. - № 4. - С. 81. - EDN KXSMBP.
63. Консервативное лечение аваскулярного некроза головки бедренной кости (обзор литературы) / М. А. Панин, А. В. Бойко, М. Д. Абакиров [и др.] // *Гений ортопедии*. - 2022. - Т. 28. - № 2. - С. 274-281. -doi: 10.18019/1028-4427-2022-28-2-274-281 - EDN QRVJNO.

64. Коррекция морфофункциональных нарушений в очаге бисфосфонатного остеонекроза / И. Г. Паникиди, М. В. Солтовец, М. В. Локтионова, Т. С. Супьянов // Новое в теории и практике стоматологии: Материалы XV Форума ученых Юга России в рамках научной конференции, Ставрополь, 27–28 октября 2016 года. - Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, 2016. - С. 267-270. - EDN XAUACT.
65. Костюков, А. И. Динамические свойства двигательной системы млекопитающих / А. И. Костюков; А. И. Костюков; Нац. акад. наук Украины, Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца. - Киев: ФАДА, 2007. - 198 с. - ISBN 978-966-8940-18-7. - EDN QKPUWV.
66. Курденкова, А. В. Конспект лекций «Обработка статистических данных результатов испытаний» : учебное пособие / А. В. Курденкова, Ю. С. Шустов; А. В. Курденкова, Ю. С. Шустов ; Федеральное агентство по образованию, Гос. образовательное учреждение высш. проф. образования «Московский гос. текстильный ун-т им. А. Н. Косыгина». - Москва: МГТУ им. А. Н. Косыгина, 2010. - 60 с. - (Учебно-методический комплекс по специальности 260704.65 «Технология текстильных изделий»). - EDN QJYGEF.
67. Курьсь, В. Н. Биомеханика. Познание телесно-двигательного упражнения: Учебное пособие / В. Н. Курьсь. - Москва: Советский спорт, 2013. - 368 с. - ISBN 978-5-9718-0629-5. - EDN VRTBSD.
68. Левик, Ю.С. Н.А. Бернштейн и смена парадигмы в физиологии движений: от рефлексов к управлению на основе системы внутреннего представления / Ю. С. Левик // Идеи Н. А. Бернштейна в наши дни : сборник статей. - Москва: ООО «Издательский дом КДУ», 2019. - С. 35–51. - EDN TJRMVD.
69. Лечение и профилактика переломов нижней челюсти на фоне бисфосфонатных остеонекрозов / А. А. Слетов, А. В. Жидовинов, А. А. Ждунаева [и др.] // Актуальные вопросы клинической стоматологии: Сборник научных работ, Ставрополь, 30 марта – 01 апреля 2016 года. - Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, 2016. - С. 160-0163. - EDN VWYUMF.

70. Лечение и реабилитация пациентов с объемными дефектами нижней челюсти / А. В. Жидовинов, Д. В. Михальченко, А. А. Слетов, М. В. Локтионова // Клиническая стоматология. - 2016. - № 2(78). - С. 63-66. - EDN VZXHCB.
71. Лечение новообразований нижней челюсти / М. В. Локтионова, А. В. Жидовинов, Э. И. Иванова [и др.] // Современные методы диагностики, лечения и профилактики стоматологических заболеваний: К 25-летию общественной организации «Стоматологическая Ассоциация Ставропольского края», Ставрополь, 05–06 апреля 2018 года. - Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, 2018. - С. 283-285. - EDN YHVSDJ.
72. Липунова, Е. А. Система красной крови: сравнительная физиология / Е. А. Липунова; Министерство образования и науки Российской Федерации, Белгородский государственный университет. - Белгород: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», 2004. - 216 с. - ISBN 5-9571-0113-3. - EDN QKONAN.
73. Литвинова, Т. Н. Химия для медиков: биогенные элементы и комплексные соединения: Учебное пособие / Т. Н. Литвинова, Н. К. Выскубова, Л. В. Ненашева. - 2-е изд. - Москва: Издательство Юрайт, 2019. - 222 с. - (Бакалавр и специалист). - ISBN 978-5-534-10943-6. - EDN MPOKAJ.
74. Лубышева, Л. И. В. К. Бальсевич основоположник Отечественной онтокинезиологии / Л. И. Лубышева // Берегиня. 777. Сова: Общество. Политика. Экономика. - 2013. - № 1(16). - С. 189-191. - EDN YRHFFN.
75. Луговская, С. А. Что могут гематологические анализаторы / С. А. Луговская // Лаборатория. 1997. - № 5. - С. 7–9.
76. Лысенков, С. П. Критерии качества жизни в оценке уровня здоровья / С. П. Лысенков, Р. Ш. Ожева, Р. Г. Шарипов // Фундаментальные исследования. - 2011. - № 9–3. - С. 435-438. - EDN OCQSPJ.
77. Тверье, В. М. Биомеханическое давление, сопутствующее формированию зубоальвеолярного блока у человека / В. М. Тверье, Е. Ю. Симановская,

- Ю. И. Няшин // Российский журнал биомеханики. - 2005. - Т. 9. - № 3. - С. 9-15. - EDN JWTHST.
78. Маланчук, В. А. Изучение биомеханики нижней челюсти на трехмерных компьютерных моделях методом конечных элементов / В. А. Маланчук, Н. Г. Крищук, А. В. Копчак // Вестник стоматологии. - 2009. - № 3(68). - С. 56-62. - EDN RZTLAR.
79. Матчин, А. А. Комплексная реабилитация онкологических больных после резекции верхней челюсти / А. А. Матчин, Л. В. Галицын // Новые технологии в стоматологии: Материалы XVII международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов, Санкт-Петербург, 15-17 мая 2012 года. - Санкт-Петербург: Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург), 2012. - С. 113-114. - EDN XMENNB.
80. Медовый, В. С. Автоматизация микроскопических анализов мазков крови и контроль качества с применением референсных виртуальных слайдов / В.С. Медовый, Д. С. Николаенко, А. А. Парпара [и др.] // Клин. лаб. диагн. - 2008. - № 6. - С. 46-50.
81. Метод забора крови у животных / А. В. Дьякон, И. С. Хрыкина, А. А. Хегай [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2013. - № 11-2. - С. 84-85. - EDN RHDLEN.
82. Методы устранения дефектов нижней челюсти / К. С. Гандылян, М. В. Локтионова, А. Я. Саркисов [и др.] // Современные методы диагностики, лечения и профилактики стоматологических заболеваний: К 25-летию общественной организации «Стоматологическая Ассоциация Ставропольского края», Ставрополь, 05-06 апреля 2018 года. - Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, 2018. - С. 258-260. - EDN VGWACU.
83. Механическое давление как основа биомеханического моделирования зубочелюстной системы человека / В. М. Тверье, Ю. И. Няшин, В. Н. Никитин, Л. Ф. Оборин // Российский журнал биомеханики. - 2014. - Т. 18. - № 1. - С. 24-35. - EDN SBPJСJ.

84. Микрохирургическая реконструкция верхней челюсти после ограниченных резекций по поводу злокачественных опухолей / М. В. Болотин, В. Ю. Соболевский, А. А. Ахундов [и др.] // Опухоли головы и шеи. - 2021. - Т. 11. - № 2. - С. 18-24. -doi: 10.17650/2222-1468-2021-11-2-18-24 - EDN RBYCEG.
85. Мирзоев, М. Ш. Функциональное состояние жевательных мышц после эндопротезирования нижней челюсти / М. Ш. Мирзоев, М. Н. Шакиров, Д. И. Хушвахтов // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. - 2018. - № 1. - С. 29-38. - EDN TPBWUJ.
86. Михайлова, Н. А. Применение бисфосфонатов в терапии минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек: обзор / Н. А. Михайлова // Эффективная фармакотерапия. - 2013. - № 46. - С. 40-45. - EDN SWNZQZ.
87. Многосрезовая компьютерная томография в диагностике токсических фосфорных некрозов челюстей / Н. С. Серова, Д. Н. Курешова, А. А. Бабкова, Е. М. Басин // Вестник рентгенологии и радиологии. - 2015. - № 5. - С. 11-16. - EDN UYHAGR.
88. Моделирование хирургического доступа к новообразованиям краниовертебральной локализации / К. С. Гандылян, А. В. Жидовинов, В. В. Винтаев [и др.] // Актуальные вопросы клинической стоматологии, Ставрополь, 25–26 апреля 2019 года. - Ставрополь: Ставрополь, 2019. - С. 115–119. - EDN MABPRF.
89. Мониторинг критериев качества жизни пациентов с объемными дефектами краниовертеброфациальной локализации / И. Г. Паникиди, М. В. Солтовец, М. В. Локтионова, В. Д. Винтаев // Новое в теории и практике стоматологии: Материалы XV Форума ученых Юга России в рамках научной конференции, Ставрополь, 27–28 октября 2016 года. - Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, 2016. - С. 270-273. - EDN XAUAZB.
90. Морфологическая оценка жевательных мышц у экспериментальных животных при ограничении движений нижней челюсти / Р. А. Сидоренко, И. А. Захаркин, А. Н. Сидоренко [и др.] // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». - 2017. - Т. 19. - № 8. - С. 177-180. - EDN YORPAT.

91. Московский, С. Н. Качественные показатели костной ткани в диагностике дисплазии соединительной ткани: специальность 14.03.02 «Патологическая анатомия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Московский Сергей Николаевич. - Омск, 2016. - 22 с. - EDNZPYNIT.
92. Мостовой, С. О. Идентификация этиологического фактора, вызывающего «винтовые остеомиелиты», и оценка его воздействия на костную ткань и мочевыделительную систему лабораторных белых крыс / С. О. Мостовой, О. В. Остапенко, В. Ф. Шульгин // Ученые записки Таврического национального университета имени В. И. Вернадского. Серия: Биология, химия. - 2012. - Т. 25 (64). - № 2. - С. 244-251. - EDN VEBDDR.
93. Муралева, Н. А. Влияние алендроната натрия на состояние костной ткани преждевременно стареющих крыс OXYS / Н. А. Муралева, М. А. Садовой, Н. Г. Колосова // Успехи геронтологии. - 2011. - Т. 24. - № 1. - С. 143-146. - EDN NEBBPZ.
94. Нагиева, С. Э. Биохимические изменения аллотрансплантатов компактной и губчатой костной ткани при замещении дефектов нижней челюсти (экспериментальное исследование): специальность 03.01.04 «Биохимия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Нагиева Саида Эйзудиновна. - Краснодар, 2010. - 26 с. - EDN ZODLGF.
95. Нарушения кислотно-основного состояния / Э. В. Гузиков, Е. Г. Иванова, Т. Е. Потемина [и др.]. — Нижний Новгород: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2021. - 44 с. - ISBN 978-5-7032-1431-2. - EDN TIRINA.
96. Никитин, В. Н. Распределение усилий жевательных мышц зубочелюстной системы человека при асимметричном тонусе поверхностных жевательных мышц / В. Н. Никитин, Н. Л. Бушуева // Мягкие измерения и вычисления. - 2021. - Т. 41. - № 4. - С. 19–24. -doi: 10.36871/2618-9976.2021.04.003 - EDN DHXCAУ.

97. О реконструкции нижней челюсти, основанной на численном моделировании и обработке изображений / Д. Драгулеску, М. Друкан, Д. Станкиу, М. Тот-Таскау // Российский журнал биомеханики. - 2003. - Т. 7. - № 2. - С. 45-52. - EDN IXAVQP.
98. О токсичности золедроновой кислоты в остром и хроническом эксперименте / П. Н. Лепешко, Ю. А. Соболев, Л. М. Бондаренко [и др.] // Здоровье и окружающая среда. - 2019. - № 29. - С. 127-132. - EDN RSUQSB.
99. Овсянников, А. А. Оценка динамики качества жизни больных раком молочной железы с метастазами в кости в зависимости от одномоментного назначения химиотерапии и бисфосфонатов или последовательного назначения / А. А. Овсянников, Э. Э. Топузов, Н. Г. Аснина // Врач-аспирант. - 2017. - Т. 85. - № 6.5. - С. 508-513. - EDN ZXJFWZ.
100. Омеляненко, Н. П. Соединительная ткань: (гистофизиология и биохимия): [монография] / Н. П. Омеляненко ; Н. П. Омеляненко, Л. И. Слуцкий ; под ред. С. П. Миронова ; Федеральное гос. учреждение «Центральный ин-т травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова Росмедтехнологий». - Москва: Известия, 2009. - ISBN 978-5-206-00740-4. - EDN QKSAIH.
101. Онтокинезиология человека: теория и практика. /В.К. Бальсевич [и др.] // - М.: ТипФК, 2000. - 350с.
102. Опыт лечения пациентки, больной бисфосфонатным остеонекрозом челюсти на фоне хронического периодонтита зубов нижней челюсти (клиническое наблюдение) / Н. А. Заславская, А. Ю. Дробышев, Д. А. Лежнев [и др.] // Эндодонтия Today. - 2014. - № 2. - С. 56-60. - EDN SVYGVТ.
103. Особенности конструирования и применения сложночелюстных протезов после резекции челюстей: Пособие для врачей / С. И. Абакаров, Д. В. Сорокин, К. С. Аджиев [и др.]. — Москва: Российская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Российской Федерации,- 2001. - 28 с. - ISBN 5-7249-0736-4. - EDN RKJEZТ.
104. Оценка биомеханики нижней челюсти по данным индивидуально настроенного артикулятора и телерентгенографии / Д. С. Белоусов, Е. Г. Батуев, В. А. Першин, Б. М. Чимитдоржиев // Научно-исследовательская работа студентов

стоматологического факультета: Материалы V научно-практической конференции студентов стоматологического факультета в рамках дисциплины «Учебная практика. НИР», Чита, 27-28 апреля 2021 года. - Чита: Читинская государственная медицинская академия, -2021. - С. 8-10. - EDN OFOMEN.

105. Оценка качества жизни пациентов с тотальными дефектами челюстей / А. А. Слетов, Д. В. Михальченко, А. В. Жидовинов [и др.] // Медицинский алфавит. - 2021. - № 38. - С. 36-40. -doi: 10.33667/2078-5631-2021-38-36-40. - EDN TNNRWI.

106. Оценка эффективности лечения костных метастазов бисфосфонатами путем анализа остеосцинтиграмм / А. В. Жигимонт, А. В. Верховодко, О. В. Мосин, Е. С. Зарецкая // Фундаментальная наука в современной медицине 2020 : Материалы сателлитной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, Минск, 14 апреля 2020 года / Под редакцией А. В. Сикорского, В. Я. Хрыщановича, Т. В. Горлачевой, Ф. И. Висмонта. - Минск: Белорусский государственный медицинский университет, 2020. - С. 283-287. - EDN ZCGZHF.

107. Панкратов, А. С. Совершенствование методов оперативного лечения больных с переломами нижней челюсти и их осложнениями: специальность 14.00.21 : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Панкратов Александр Сергеевич. - Москва, 2005. - 40 с. - EDN NIBEVH.

108. Патент № 2083155 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/02, А61В 5/00, А61В 5/0452. Способ оценки состояния организма человека как целостной системы по степени напряжения его регуляторных механизмов: № 5054878/14: заявл. 16.07.1992: опубл. 10.07.1997 / В. В. Савицкий, Д. А. Суетина. - EDN QIZXLM.

109. Патент № 2241395 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/24, А61В 17/56. Способ пластики сегментарных дефектов нижней челюсти: № 2003114587/14: заявл. 12.05.2003: опубл. 10.12.2004 / В. А. Петренко, В. П. Журавлев, Е. А. Третьяков; заявитель Государственное учреждение здравоохранения «Свердловская областная клиническая больница № 1». - EDN TQDWND.

110. Патент № 2652749 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/04. Способ регистрации моторной активности жевательных мышц челюстно-лицевой

системы: № 2017112168 : заявл. 10.04.2017: опубл. 28.04.2018 / А. В. Евсеев, В. Р. Шашмурина, В. А. Правдивцев [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. - EDN UBYKXS.

111. Патент № 2680025 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/64, А61С 8/00. Устройство для оптимизации биомеханики нижней челюсти с субтотальным дефектом: № 2017137180: заявл. 23.10.2017: опубл. 14.02.2019 / А. А. Слетов, С. В. Сирак, Е. В. Щетинин [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ставропольский государственный медицинский университет (ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет) Минздрава РФ. - EDN IPGTMZ.

112. Патент № 2682613 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00. Способ моделирования дефекта нижней челюсти у экспериментального животного: № 2017142235: заявл. 04.12.2017: опубл. 19.03.2019 / А. А. Слетов, С. В. Сирак, Е. В. Щетинин [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ставропольский государственный медицинский университет (ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет) Минздрава РФ. - EDN ZEAICD.

113. Патент № 2682615 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/58, А61В 17/60, А61В 17/64. Устройство для фиксации фрагментов нижней челюсти у экспериментального животного: № 2017142236: заявл. 04.12.2017: опубл. 19.03.2019 / А. А. Слетов, С. В. Сирак, Е. В. Щетинин [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ставропольский государственный медицинский университет (ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет) Минздрава РФ. - EDN UUYQMX.

114. Патент № 2752710 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/00, А61В 5/053, А61N 1/36. Способ коррекции функционального состояния жевательных мышц: № 2020142198: заявл. 21.12.2020: опубл. 30.07.2021 / Е. К. Кречина, И. В. Погабало;

заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр «Центральный институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. - EDN DEOQFY.

115. Патент № 2763254 С1 Российская Федерация, МПК А61В 6/02, А61М 5/142, А61К 31/4422. Способ лечения церебрального вазоспазма при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии: № 2020128780 : заявл. 31.08.2020: опубл. 28.12.2021 / А. А. Слетов, Д. В. Михальченко, А. В. Жидовинов [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ФГБОУ ВО ВолГМУ МЗ РФ. - EDN LITDGO.

116. Патент № 2765638 С1 Российская Федерация, МПК G01Т 1/164. Способ прогнозирования вероятности бисфосфонатного остеонекроза нижней челюсти при терапии золендроновой кислотой: № 2021120267: заявл. 08.07.2021: опубл. 01.02.2022 / И. Г. Шелегова, Д. А. Важенина, Н. С. Нуриева; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. - EDN UJJYOF.

117. Патент на полезную модель № 110256 U1 Российская Федерация, МПК А61С 7/00. Устройство для лечения дисфункций жевательных мышц при вторичных смещениях нижней челюсти: № 2011122015/14: заявл. 31.05.2011: опубл. 20.11.2011 / Ф. Ф. Маннанова, Ф. В. Гиззатуллина, И. Р. Исхаков [и др.]. - EDN IKNHHR.

118. Патент на полезную модель № 188728 U1 Российская Федерация, МПК А61С 11/00. Аппарат для имитации работы височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц: № 2018118665: заявл. 21.05.2018: опубл. 22.04.2019 / О. С. Чепуряева, С. В. Клаучек, В. И. Шемонаев [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства

здравоохранения Российской Федерации ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ. - EDN WMIJSI.

119. Патопфизиология. Клиническая патопфизиология: Учебник для курсантов и студентов военно-медицинских вузов, обучающихся по специальностям: 31.05.01 «Лечебное дело», 32.05.01 «Медико-профилактическое дело», 33.05.01 «Фармация». В 2-х томах / В. Н. Цыган, А. В. Дергунов, П. Ф. Литвицкий [и др.]. - Санкт-Петербург: Общество с ограниченной ответственностью «Издательство „СпецЛит”», 2018. - 430 с. - ISBN 978-5-299-00847-0. - EDN LICCZP.

120. Плазмозамещающие, дезинтоксикационные растворы. Препараты для парентерального питания. Учеб.пособие. - Изд. 2., Клец О. П., Минакина Л. Н., Куклина Л. Б. [и др.] - 72с.

121. Плазмолифтинг в стоматологии, новые подходы к использованию метода / Г. В. Неустроев, А. Ю. Малый, Ю. А. Джириков [и др.] // Синергия Наук. - 2019. - № 41. - С. 133-145. - EDN VKZUWR.

122. Планирование, моделирование, замещение субтотального дефекта нижней челюсти по данным мультиспиральной компьютерной томографии / А. А. Слетов, Р. А. Можейко, А. А. Хатагов [и др.] // Мультидисциплинарная эстетическая медицина : сборник тезисов II международного конгресса, Санкт-Петербург, 17–20 июня 2021 года / Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова; РОПРЭХ IMCAS; Санкт-Петербургская Общественная организация «Человек и его здоровье». - Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2021. - С. 113-114.

123. Плотникова, Е. Ю. Различные варианты гипераммониемии в клинической практике / Е. Ю. Плотникова, А. С. Сухих // Медицинский совет. - 2018. - № 14. - С. 34-42. -doi: 10.21518/2079-701X-2018-14-34-42 - EDN YBNDEL.

124. Поляков, К. А. Роль патогенов пародонта в патогенезе бисфосфонатного остеонекроза / К. А. Поляков, Т. П. Иванюшко, Р. А. Балыкин // Проблемы развития современной науки: Сборник статей Международной научно-практической конференции, Уфа, 01 декабря 2015 года / Ответственный редактор: Сукиасян

Асатур Альбертович. - Уфа: Общество с ограниченной ответственностью «АЭТЕРНА», 2015. - С. 77-78. - EDN UXFWQX.

125. Поляков, К. А. Условно-патогенные микроорганизмы в патогенезе бисфосфонатного остеонекроза / К. А. Поляков, Ю. А. Медведев, Т. П. Иванюшко // Качество оказания медицинской стоматологической помощи: способы достижения, критерии и методы оценки: сборник статей международной научно-практической конференции, Казань, 17-18 марта 2016 года. - Казань: Казанский (Приволжский) федеральный университет, 2016. - С. 256-258. - EDN VSISYZ.

126. Полякова, Е. Ю. Влияние терапии бисфосфонатами на минерализацию скелета и композиционный состав тела у детей с несовершенным остеогенезом / Е. Ю. Полякова, Л. А. Щеплягина // Остеопороз и остеопатии. - 2020. - Т. 23. - № 2. - С. 130. - EDN GBFGFD.

127. Применение биологического субстрата хондропротекторного действия оптимизирующей репаративную регенерацию костных дефектов краниовертеброфациальной локализации в послеоперационном периоде / К. С. Гандылян, В. А. Слетова, А. А. Хатагов [и др.] // Новое в теории и практике стоматологии : Материалы XX Форума научно-практической конференции стоматологов Юга России «Актуальные вопросы клинической стоматологии», посвященной 80-летию со дня рождения профессора А. И. Воложина, Ставрополь, 21 октября 2021 года. - Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, 2021. - С. 128-131. - EDN VJCHEK.

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

129. Проценко, В. В. Результаты мониторинга биохимических маркеров костного метаболизма у больных с опухолями костей после эндопротезирования и лечения бисфосфонатами / В. В. Проценко, Е. В. Туз // Травма. - 2017. - Т. 18. - № 2. - С. 128-136. - doi: 10.22141/1608-1706.2.18.2017.102571 - EDN YSYVIT.

130. Раздел 1. Клиническая электроэнцефалография // Практикум по психофизиологии: учебное пособие для студентов высших учебных заведений / под ред. Ф. Ф. Пятина, О. В. Лавровой. - Издание 2-е, доп. и испр. - Самара: ООО «ИПК „Содружество”»; ГОУ ВПО «СамГМУ», 2007. - С. 103-137. - EDN VDEEHF.
131. Регистрация нейтральной зоны при реабилитации пациента после частичной резекции нижней челюсти - клинический случай / Н. С. Крунич, Л. В. Алексов, М. М. Костич [и др.] // Стоматология. - 2011. - Т. 90. - № 3. - С. 66-69. - EDN OYENGD.
132. Рентгенодиагностика часто встречающихся заболеваний органов челюстно-лицевой области у взрослых: Учебное пособие для студентов высших учебных заведений, обучающихся по специальности: 31.05.03. - «Стоматология» / Д. Ю. Харитонов, И. В. Степанов, А. В. Подопригора [и др.]. - Воронеж: Цифровая полиграфия, 2020. - 140 с. - EDN MXOЕКМ.
133. Роль жевательных мышц и височно-нижнечелюстного сустава в реализации контрфорсной функции нижней челюсти / И. В. Гайворонский, А. А. Родионов, М. Г. Гайворонская [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. - 2017. - № 4(60). - С. 158-163. - EDN YLNRTA.
134. Руководство по гематологии: в 3 т. / Под ред. А. И. Воробьева. - 3 изд. перераб. и доп. - М.: Ньюдиамед, 2002.- 30 с. - Т. 1 / (М. Г. Абрамов и др.) - 2002. - 280 с.: ил. цв. ил. табл. Т. 1 / (М. Г. Абрамов и др.).
135. Рябова, М. Г. Смыслжизненные ориентации как основной психологический критерий качества жизни субъекта (субъективного качества жизни) / М. Г. Рябова, Е. А. Уваров // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Психология. - 2009. - Т. 3. - № 2. - С. 97-106. - EDN KYHGМF.
136. Садыков, Р. И. Современные методы медикаментозной и локальной терапии замедленной консолидации переломов (обзор литературы) / Р. И. Садыков, И. Ф. Ахтямов // Гений ортопедии. - 2022. - Т. 28. - № 1. - С. 116-122. -doi: 10.18019/1028-4427-2022-28-1-116-122 - EDN NKРQNZ.
137. Самедов, Т. И. Прикладное значение клинической анатомии челюстно-лицевой области для стоматологов и челюстно-лицевых хирургов / Т. И. Самедов, С. В. Матюшечкин. - Санкт-Петербург: Общество с ограниченной

ответственностью «Издательство „СпецЛит”», 2022. - 183 с. - ISBN 978-5-299-01149-4. - EDN HXBXWN.

138. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022620283 Российская Федерация. Морфометрические, биохимические, гормональные показатели в сыворотке крови и уровень перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты в ткани печени крыс при коррекции нарушений углеводного и жирового обмена минеральными водами различного химического состава, модифицированных селеном на экспериментальной модели диет-индуцированного метаболического синдрома: № 2021621979: заявл. 27.09.2021: опубл. 04.02.2022 / В. Ф. Репс, А. В. Абрамцова, Д. С. Сопрун; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр федерального медико-биологического агентства». - EDN DNHPTY.

139. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019666704 Российская Федерация. Задача теории упругости об определении напряженно-деформированного состояния в двумерной модели нижней челюсти человека с учетом структуры трабекулярной костной ткани: № 2019665054: заявл. 25.11.2019: опубл. 13.12.2019 / А. А. Киченко, В. М. Тверье, Т. Н. Чикова; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский национальный исследовательский политехнический университет». - EDN RYFOJZ.

140. Седракян, А. Н. Современные принципы реабилитации больных, перенесших резекцию альвеолярных отростков верхней и нижней челюсти по поводу новообразований / А. Н. Седракян, И. Н. Пустынский, В. Л. Любаев // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2003. — Т. 14. — № 2. — С. 58–59. — EDN NYRDNP.

141. Сехвейл, С. Постоперационный болевой синдром у нейрохирургических пациентов / С. Сехвейл, З. А. Гончарова // Российский журнал боли. - 2020. - Т. 18. - № 5. - С. 77-78. - EDN NHELEA.

142. Сикорский Д. В. Укрытие реконструктивной пластины с использованием мышечной части пекторального лоскута при реконструкции нижней челюсти после сегментарной резекции / Д. В. Сикорский, А. Н. Володин, А. А. Чернявский // Опухоли головы и шеи. - 2012. - № 1. - С. 17-23. - EDN OTOWVT.
143. Скорикова, Л. А. Характеристика совместной функции жевательных мышц и головного мозга у лиц с парафункциями жевательных мышц / Л. А. Скорикова // Новое в стоматологии. - 2000. - № 7. - С. 86-91. - EDN RWDYIF.
144. Слабковская, А. Б. Биомеханика действия реверсионной дуги / А. Б. Слабковская, В. А. Манукян // Ортодонтия. - 2020. - № 2(90). - С. 3-7. - EDN HUVVOB.
145. Слесарев, В. И. Химия. Основы химии живого: учебник для студентов высших учебных заведений, обучающихся по естественнонаучным направлениям и специальностям / В. И. Слесарев; В. И. Слесарев. - Изд. 5-е, испр. - Санкт-Петербург: Химиздат, 2009. - ISBN 978-5-93808-175-8. - EDN QKSUDH.
146. Слесарев, О. В. Способ координатного определения положения нижней челюсти человека в различных функциональных позициях / О. В. Слесарев // Фундаментальные исследования. - 2015. - № 1–3. - С. 597-602. - EDN TMQHDR.
147. Соколина, И. Минеральная плотность костей у лиц с наркотической зависимостью от дезоморфина / И. Соколина, Е. Басин, Ю. Медведев // Врач. — 2014. — № 10. — С. 75–80. — EDN SYRPKF.
148. Состояние острофазовых белков плазмы крови при местном применении бисфосфонатов у пациентов с остеолитическими метастазами / Е. М. Франциянц, Л. С. Козлова, Л. Н. Ващенко, А. А. Барашев // Злокачественные опухоли. - 2017. - Т. 7. - № 3S1. - С. 172. - EDN YMSYIE.
149. Сравнительный анализ хирургических способов лечения новообразований краниовертебральной локализации / А. А. Слетов, Р. А. Можейко, А. В. Жидовинов, М. В. Локтионова // Актуальные вопросы клинической стоматологии, Ставрополь, 05–07 апреля 2017 года. - Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, 2017. - С. 197-199. - EDN YJIBUH.

150. Сравнительный анализ эффективности визуальных методов диагностики у пациентов с остеонекрозами и асептическими остеомиелитами челюстных костей / А. А. Слетов, А. В. Жидовинов, Р. А. Можейко [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2017. - № 1(61). - С. 78-82. - EDN YHQS VX.
151. Стабилометрическая оценка влияния выдвигания вперед нижней челюсти на общую осанку человека / С. Базер, М. Меснар, Ж. Морлье [и др.] // Российский журнал биомеханики. - 2008. - Т. 12. - № 1. - С. 22-37. - EDN JWXGDL.
152. Стецюра, О. А. Состояние зубочелюстной и постуральной систем у пациентов с пароксизмальными лицевыми болями: специальность 14.00.13: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Стецюра Олеся Александровна. - Москва, 2009. - 25 с. - EDN ZNXPNF.
153. Стоматологическая реабилитация в комплексном лечении пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области / Е. В. Кочурова, В. Н. Николенко, П. А. Деменчук [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. - 2015. - № 2(151). - С. 88-93. - EDN TZCANB.
154. Стуклов, Н. И. Компьютерная морфометрия ретикулоцитов в норме и при анемических состояниях: специальность 14.01.21 «Гематология и переливание крови» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Стуклов Николай Игоревич. - Москва, 2004. - 35 с. - EDN NHXIML.
155. Субтотальная резекция нижней челюсти внутриротовым доступом / А.А. Слетов, А. Б. Давыдов, А. В. Жидовинов [и др.] // Современная стоматология: от традиций к инновациям: материалы международной научно-практической конференции, Тверь, 15–16 ноября 2018 года / Под редакцией М. Н. Калинкина, Б. Н. Давыдова, О. А. Гавриловой, И. А. Жмакина, К. Б. Баканова. - Тверь: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Тверская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2018. - С. 355-360. - EDN VPDQMS.

156. Сухих, А. В. Структурная перестройка лимфатических узлов при замещении дефекта нижней челюсти костнозамещающим материалом (экспериментальное исследование) / А. В. Сухих // Морфология. - 2019. - Т. 155. - № 2. - С. 275. - EDN PUMCUP.
157. Сухоруких, М. О. Изменения в тканях пародонта у пациенток с постменопаузальным остеопорозом на фоне приема терапии бисфосфонатами / М. О. Сухоруких, Я. М. Туманова // Современные достижения хирургической стоматологии : сборник материалов II Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, Москва, 15 октября 2021 года / Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова. - Москва: Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 2021. - С. 63-65. - EDN PEXSOM.
158. Тарасенко, С. В. Опыт применения лазерных технологий в лечении остеонекроза челюсти у пациентов, получавших терапию бисфосфонатами / С. В. Тарасенко, А. Ю. Дробышев, Н. А. Жукова // Лазерная медицина. - 2011. - Т. 15. - № 2. - С. 106-а. - EDN ТВЕМВН.
159. Тверье, В. М. Биомеханическое моделирование онтогенеза зубочелюстной системы человека / В. М. Тверье // XI Всероссийский съезд по фундаментальным проблемам теоретической и прикладной механики : сборник докладов, Казань, 20-24 августа 2015 года / Составители: Д. Ю. Ахметов, А.Н. Герасимов, Ш.М. Хайдаров; ответственные редакторы: Д.А. Губайдуллин, А.И. Елизаров, Е.К. Липачев. - Казань: Казанский (Приволжский) федеральный университет, 2015. - С. 3686-3688. -EDN UXGXDТ.
160. Теоретическая механика и ее приложения к решению задач биомеханики / Р. Н. Рудаков [и др.]; Федеральное агентство по образованию, Гос. образовательное учреждение высш. проф. образования «Пермский гос. технический ун-т». - Пермь: Изд-во Пермского гос. технического ун-та, 2010. - ISBN 978-5-398-00368-0. - EDN QJXFHJ.

161. Тимошенков, В. В. Проблемы и перспективы биомеханики механических преобразователей мускульной энергии / В. В. Тимошенков // Российский журнал биомеханики. - 1999. - Т. 3. - № 2. - С. 116-117. - EDN JXLAMT.
162. Токсические микроэлементозы в клинике профессиональных болезней / Н. А. Рущенко, Н. С. Журавская, Б. В. Окунь [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 3. - С. 133. - EDN TYSIKF.
163. Труды Гематологического научного центра за 1987-2010 гг.: Библиографический указатель. Юбилейное издание к 85-летию ГНЦ. - Москва: ФГБУ ГНЦ МЗСР РФ, 2011. - 605 с. - ISBN 978-5-9902704-3-5. - EDN VALYQJ.
164. Устранение дефицита мягких тканей мобилизованным слизисто-надкостничным лоскутом на модели экспериментального животного / А. А. Слетов, Р. А. Можейко, А. А. Хатагов [и др.] // Мультидисциплинарная эстетическая медицина : сборник тезисов II международного конгресса, Санкт-Петербург, 17-20 июня 2021 года / Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова; РОПРЭХ IMCAS; Санкт-Петербургская Общественная организация «Человек и его здоровье». - Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2021. - С. 115.
165. Фармакогенетические основы терапии бисфосфонатами / Б. И. Ялаев, А. В. Тюрин, Р. З. Нурлыгаянов, Р. И. Хусаинова // Молекулярная медицина. - 2020. - Т. 18. - № 3. - С. 3-10. -doi: 10.29296/24999490-2020-03-01. - EDN XUVQXH.
166. Фархутдинов, Р. Р. Свободнорадикальное окисление: мифы и реальность (избранные лекции) / Р. Р. Фархутдинов // Медицинский вестник Башкортостана. - 2006. - Т. 1. - № 1. - С. 146-152. - EDN MTZTNV.
167. Функциональное состояния жевательной мускулатуры у пациентов с головной болью напряжения / К. С. Ким, В. А. Тишкова, А. Н. Межов, Е. А. Бугровецкая // Российский журнал боли. - 2012. - № 1(34). - С. 41. - EDN OYJCOB.
168. Хирургические способы лечения объемных дефектов нижней челюсти / А. А. Слетов, Р. А. Можейко, А. В. Жидовинов, М. В. Локтионова // Актуальные вопросы

клинической стоматологии, Ставрополь, 05-07 апреля 2017 года. - Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, 2017. - С. 200-203. - EDN YJICNX.

169. Ходячий, А. Е. Возможности сегментации изображения жевательных мышц при реконструктивно-восстановительном лечении челюстно-лицевой области / А. Е. Ходячий, А. Г. Надточий // Стоматология. - 2018. - Т. 97. - № 6-2. - С. 62. - EDN YVWVBB.

170. Храпова, Н. Г. Жидкофазное окисление органических веществ и ингибиторы свободнорадикальных реакций / Н. Г. Храпова // Методы оценки антиоксидантной активности биологически активных веществ лечебного и профилактического назначения. —М., 2004. - С. 7-22.

171. Черкашина, С. А. Психологический статус лиц с признаками парафункций жевательных мышц / С. А. Черкашина // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. - 2012. - № 2(29). - С. 26-27. - EDN XHLUGH.

172. Чеснокова, Н. П. Молекулярно-клеточные механизмы инактивации свободных радикалов в биологических системах / Н. П. Чеснокова, Е. В. Понукалина, М. Н. Бизенкова // Успехи современного естествознания. - 2006. - № 7. - С. 29-36. - EDN IJTWX.

173. Чикова, Т. Н. Применение уравнений перестройки трабекулярной костной ткани в биомеханике нижней челюсти / Т. Н. Чикова, А. А. Киченко // Математика и междисциплинарные исследования - 2019: Материалы Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, Пермь, 15-18 мая 2019 года / гл. ред. А. П. Шкарапута. - Пермь: Пермский государственный национальный исследовательский университет, 2019. - С. 423-426. - EDN RLUHNB.

174. Чистяков, Ю. В. Основы бионеорганической химии : учебное пособие для студентов высших учебных заведений, обучающихся по специальности 020101 - «Химия» / Ю. В. Чистяков. - Москва: Химия, 2007.- (Для высшей школы). - ISBN 978-5-98109-049-3. - EDN QKQSTP.

175. Чойропов, Ц. Ц. Социальность как сущностный критерий качества жизни людей / Ц. Ц. Чойропов // Социальная работа в современном мире: взаимодействие науки, образования и практики: материалы VII международной научно-практической конференции, Белгород, 26-27 ноября 2015 года. - Белгород: Издательский дом «Белгород», 2015. - С. 117-123. - EDN SBDCVV.
176. Чуйко, А. Н. Биомеханический анализ взаимодействия винтов самонарезающих с костной тканью при остеосинтезе на костными пластинами / А. Н. Чуйко, В. Е. Вовк, Д. К. Калиновский // Пародонтология. - 2008. - № 2(47). - С. 39-47. - EDN JUQUXV.
177. Чуйко, А. Н. Компьютерная томография и биомеханическое сопровождение в челюстно-лицевой хирургии / А. Н. Чуйко, Д. К. Калиновский, К. Р. Пограничная // Ортопедия, травматология и протезирование. - 2011. - № 3(584). - С. 29-41. - EDN QLSJMD.
178. Чупров, П. И. Нарушения кислотно-основного состояния организма человека и их коррекция: (учеб.-метод. пособие) / П. И. Чупров, А. Д. Стемпковский; П. И. Чупров, А. Д. Стемпковский; Астрах. гос. мед. акад. — Астрахань: Астрах. гос. мед. акад., 2005. - 51 с. - EDN QKOHVV.
179. Шевцова, В. В. Осложнения и побочные эффекты лечения бисфосфонатами с точки зрения доказательной медицины / В. В. Шевцова // Охрана материнства и детства. - 2018. - № 1(31). - С. 60-63. - EDN XYMMXJ.
180. Шемонаев, В. И. Основы клинической гнатологии (биомеханика зубочелюстно-лицевой системы) часть I / В. И. Шемонаев, Т. Б. Тимачева // Монотематический сборник лекций ученых ВолгГМУ. Органы и структуры пищеварительной системы: Вопросы истории, морфологии, физиологии, этиологии, патогенеза некоторых заболеваний, клиники, лечения, профилактики / Под редакцией В. И. Петрова. - Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2018. - С. 371-379. - EDNYVIFNB.
181. Шмелева, Г. А. Особенности кинезиологических методов в физической реабилитации на основе теории биомеханики / Г. А. Шмелева, С. Н. Зубарев, Н. Е. Александрова // Биомеханика двигательных действий и биомеханический

контроль в спорте. Материалы IX Всероссийской с международным участием научно-практической конференции, Малаховка, 29-30 ноября 2021 года / Министерство спорта Российской Федерации ФГБОУ ВО «Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма» ФГБОУ ВО «Московская государственная академия физической культуры». - Малаховка: Московская государственная академия физической культуры, 2021. - С. 166-173.

182. Экспериментальное моделирование остеонекроза нижней челюсти / А. А. Нестеров, Г. П. Снигур, Ю. В. Ефимов [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. - 2019. - № 2. - С. 32-34. - EDN OYHCQO.

183. Эндovasкулярная диагностика и лечение медикаментозных остеонекрозов / А. А. Слетов, Р. А. Можейко, А. В. Жидовинов, М. В. Локтионова // Актуальные вопросы клинической стоматологии, Ставрополь, 05–07 апреля 2017 года. - Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, 2017. - С. 203-205. - EDN YJICGF.

184. Эндovasкулярная хирургия медикаментозных остеонекрозов / Д. В. Панченко, М. В. Локтионова, Е. В. Елисеева [и др.] // Современные методы диагностики, лечения и профилактики стоматологических заболеваний : К 25-летию общественной организации «Стоматологическая Ассоциация Ставропольского края», Ставрополь, 05-06 апреля 2018 года. — Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, 2018. - С. 285-288. - EDN YHVZRZB.

185. Эндovasкулярный способ диагностики остеонекрозов и асептических остеомиелитов челюстных костей / А. Слетов, Д. Михальченко, А. Жидовинов [и др.] // Врач. - 2017. - № 10. - С. 73-74. - EDN ZQQENP.

186. Яшин, М. А. Постановка задачи реализации фантомов биообъектов для биофизического и биомеханического моделирования / М. А. Яшин, С. А. Яшин // Российский журнал биомеханики. - 1999. - Т. 3. - № 2. - С. 130. - EDN JXLASD.

187. Adornato MC, Morcos I, Rozanski J. The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth

- factors. *J Am Dent Assoc.* 2007 Jul;138(7):971-7. doi: 10.14219/jada.archive.2007.0294. PMID: 17606496.
188. Aguirre, JI. Preclinical models of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) / J. I. Aguirre, E. J. Castillo, D. B. Kimmel // *Bone.* - 2021. - Vol. 153. - P. 116184. -doi: 10.1016/j.bone.2021.116184 - EDN AWUFDB.
189. Aljohani S, Fliefel R, Ihbe J, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. What is the effect of anti-resorptive drugs (ARDs) on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in osteoporosis patients: A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017 Sep;45(9):1493-1502. doi: 10.1016/j.jcms.2017.05.028. Epub 2017 Jun 3. PMID: 28687467.
190. American Society for Bone and Mineral Research Task Force on Osteonecrosis of the Jaw, Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, Silverman SL, Van Poznak CH, Watts N, Woo SB, Shane E. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Jun;66(6):1320-1; author reply 1321-2. doi: 10.1016/j.joms.2008.01.054. Erratum in: *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Aug;66(8):1778. PMID: 18486811.
191. Aparicio S, Doty SB, Camacho NP, Paschalis EP, Spevak L, Mendelsohn R, Boskey AL. Optimal methods for processing mineralized tissues for Fourier transform infrared microspectroscopy. *Calcif Tissue Int.* 2002 May;70(5):422-9. doi: 10.1007/s00223-001-1016-z. Epub 2002 Mar 27. PMID: 12055658.
192. Aravamudhan A, Ramos DM, Nip J, Harmon MD, James R, Deng M, Laurencin CT, Yu X, Kumbar SG. Cellulose and collagen derived micro-nano structured scaffolds for bone tissue engineering. *J Biomed Nanotechnol.* 2013 Apr;9(4):719-31. doi: 10.1166/jbn.2013.1574. PMID: 23621034.
193. Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyogbe N, Brown EM, Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol.* 2014 Sep 5; 5: 427. doi: 10.3389/fimmu.2014.00427. PMID: 25250028; PMCID: PMC4155789.

194. Assael, LA. Serum CTX to prevent osteonecrosis/orthodontic extraction of third molars: paths toward minimizing surgical risk? *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Dec;65(12):2395–6. doi: 10.1016/j.joms.2007.10.002. PMID: 18022460.
195. Balaji SM. Total reconstruction of mandible by transport distraction after complete resection for benign and malignant tumors / S. M. Balaji // *Indian journal of dental research.* - 2016. - Vol. 27. - No 2. - P. 205-212. -doi: 10.4103/0970-9290.183121 – EDN VMVZYD.
196. Bang WS, Park J, Kim KT, Cho DC, Riew KD, Kim DH, Han IB, Hyun SJ, Yoon DH, Kim YB. Development of Neuromonitoring Pedicle Screw - Results of Electrical Resistance and Neurophysiologic Test in Pig Model. *Neurospine.* 2021 Mar;18(1):117–125. doi: 10.14245/ns.2040424.212. Epub 2020 Nov 18. PMID: 33211943; PMCID: PMC8021819.
197. Barba-Recreo P, Del Castillo Pardo de Vera JL, García-Arranz M, Yébenes L, Burgueño M. Zoledronic acid - related osteonecrosis of the jaws. Experimental model with dental extractions in rats. *J Craniomaxillofac Surg.* 2014 Sep;42(6):744-50. doi: 10.1016/j.jcms.2013.11.005. Epub 2013 Nov 15. PMID: 24342733.
198. Bauchart-Thevret C, Stoll B, Chacko S, Burrin DG. Sulfur amino acid deficiency upregulates intestinal methionine cycle activity and suppresses epithelial growth in neonatal pigs. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009 Jun;296(6):E1239-50. doi: 10.1152/ajpendo.91021.2008. Epub 2009 Mar 17. PMID: 19293331; PMCID: PMC2692405.
199. Benoit P, Michelet FX, Plagnol P, Kremer A, Labrousse P. Reconstructions mandibulaires par greffe osseuse [Mandibular reconstruction with bone graft]. *Rev Odontostomatol Midi Fr.* 1978;36(4):197–221. French. PMID: 377440.
200. Beth-Tasdogan NH, Mayer B, Hussein H, Zolk O. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Oct 6;10(10):CD012432. doi: 10.1002/14651858.CD012432.pub2. PMID: 28983908; PMCID: PMC6485859.
201. Bielecki T, Dohan Ehrenfest DM, Everts PA, Wiczkowski A. The role of leukocytes from L-PRP/L-PRF in wound healing and immune defense: new perspectives.

- Curr Pharm Biotechnol. 2012 Jun;13(7):1153-62. doi: 10.2174/138920112800624373. PMID: 21740376.
202. Bielecki T, Dohan Ehrenfest DM. Leukocyte- and platelet-rich Plasma (L-PRP)/fibrin (L-PRF) in medicine - past, present, future. Curr Pharm Biotechnol. 2012 Jun;13(7):i-ii. doi: 10.2174/138920112800624274. PMID: 22709373.
203. Biodynamics of mercury in mussel tissues as a function of exposure pathway: natural vs microplastic routes / J. R. Rivera-Hernández, B. Fernández, J. Santos-Echeandia [et al.] // The Science of the Total Environment. - 2019. - Vol. 674. - P. 412-423. -doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.04.175 - EDN XQFQPZ.
204. Biomechanical and histomechanical studies of the masticatory apparatus development / E. Y. Simanovskaya, M. Ph. Bolotova, Y. I. Nyashin [et al.] // Russian Journal of Biomechanics. - 2000. - Vol. 4. - No 3. - P. 9-16. - EDN JXLBKF.
205. Blanc JL, Chossegros C. Bisphosphonates oraux et CTX. Du nouveau dans l'évaluation du risque d'ostéonécrose des maxillaires! [Oral bisphosphonates and CTX. New methods for assessing the degree of risk in maxillo-mandibular osteonecrosis]. Rev Stomatol Chir Maxillofac. 2008 Jun;109(3):205-6. French. doi: 10.1016/j.stomax.2008.03.008. Epub 2008 Jun 3. PMID: 18533207.
206. Block MS, Zide MF, Kent JN. Excision of sclerosing osteomyelitis and reconstruction with particulate hydroxylapatite. J Oral Maxillofac Surg. 1986 Mar;44(3):244-6. doi: 10.1016/0278-2391(86)90118-7. PMID: 3005534.
207. Boirie Y, Dangin M, Gachon P, Vasson MP, Maubois JL, Beaufrère B. Slow and fast dietary proteins differently modulate postprandial protein accretion. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997 Dec 23;94(26):14930-5. doi: 10.1073/pnas.94.26.14930. PMID: 9405716; PMCID: PMC25140.
208. BoonenS, ReginsterJY, KaufmanJM, LippunerK, ZanchettaJ, LangdahlB, RizzoliR, LipschitzS, DimaiHP, WitvrouwR, EriksenE, BrixenK, RussoL, ClaessensF, PapanastasiouP, AntunezO, SuG, Bucci-RechtwegC, HruskaJ, InceraE, VanderschuerenD, OrwolleE. Fractureriskandzoledronicacidtherapyinmenwithosteoporosis. N Engl J Med. 2012 Nov 1;367(18):1714-23. doi: 10.1056/NEJMoa1204061. PMID: 23113482.

209. Boonrungsiman S, Gentleman E, Carzaniga R, Evans ND, McComb DW, Porter AE, Stevens MM. The role of intracellular calcium phosphate in osteoblast-mediated bone apatite formation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Aug 28;109(35):14170–5. doi: 10.1073/pnas.1208916109. Epub 2012 Aug 9. PMID: 22879397; PMCID: PMC3435222.
210. Brossard L, Dourmad JY, Rivest J, van Milgen J. Modelling the variation in performance of a population of growing pig as affected by lysine supply and feeding strategy. *Animal*. 2009 Aug;3(8):1114-23. doi: 10.1017/S1751731109004546. PMID: 22444841.
211. Capozzi L, Iannetti G, Martucci E, Leopizzi G. Les possibilités de reconstruction du massif facial après résection partielle [Possibility of reconstruction of the face after partial resection]. *SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd*. 1983 Oct;93(10):961-70. French. PMID: 6359409.
212. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 May;67(5 Suppl):85-95. doi: 10.1016/j.joms.2009.01.006. PMID: 19371819.
213. Chen X, Yan J, Jiang Y, Fan Y, Ying Z, Tan S, Zhou Z, Liu J, Chen F, He S. Platelet-Activating Biomaterials Enhanced Injectable Hydrogels With Superior Bioactivity for Bone Regeneration. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022 Mar 7; 10: 826855. doi: 10.3389/fbioe.2022.826855. PMID: 35330625; PMCID: PMC8940219.
214. Chou TM, Chang HP, Wang JC. Autologous platelet concentrates in maxillofacial regenerative therapy. *Kaohsiung J Med Sci*. 2020 May;36(5):305-310. doi: 10.1002/kjm2.12192. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32052598.
215. Coleman, RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res*. 2006 Oct 15;12(20 Pt 2):6243s-6249s. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0931. PMID: 17062708.
216. Coleman, RE. Risks and benefits of bisphosphonates. *Br J Cancer*. 2008 Jun 3;98(11):1736-40. doi: 10.1038/sj.bjc.6604382. Epub 2008 May 27. PMID: 18506174; PMCID: PMC2410129.
217. Corral-Gudino L, Tan AJ, Del Pino-Montes J, Ralston SH. Bisphosphonates for Paget's disease of bone in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec

1;12(12):CD004956. doi: 10.1002/14651858.CD004956.pub3. PMID: 29192423; PMCID: PMC6486234.

218. Crawford HJ. and Jull GA. (1993). The influence of thoracic posture and movement on range of arm elevation. *Physiotherapy: Theory and Practice* 9 (3) 143-148.

219. Deflected mode of cortical bone tissue in 3-dimensional math mandible model of in state of intraosseous implant loading in lateral part of dentition / V. N. Olesova, G. N. Zhuruli, Iu. M. Magametkhanov [et al.] // *Stomatology*. - 2009. - Vol. 88. - No 6. - P. 60-61. - EDN LFTQZN.

220. Dhillon S. Zoledronic Acid (Reclast®, Aclasta®): A Review in Osteoporosis. *Drugs*. 2016 Nov;76(17):1683–1697. doi: 10.1007/s40265-016-0662-4. PMID: 27864686.

221. Dodson TB. The Frequency of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw and its Associated Risk Factors. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2015 Nov;27(4):509-16. doi: 10.1016/j.coms.2015.06.003. Epub 2015 Sep 9. PMID: 26362367.

222. Dohan Ehrenfest DM, Bielecki T, Mishra A, Borzini P, Inchingolo F, Sammartino G, Rasmusson L, Everts PA. In search of a consensus terminology in the field of platelet concentrates for surgical use: platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), fibrin gel polymerization and leukocytes. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012 Jun;13(7):1131-7. doi: 10.2174/138920112800624328. PMID: 21740379.

223. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*. 2009 Mar;27(3):158-67. doi: 10.1016/j.tibtech.2008.11.009. Epub 2009 Jan 31. PMID: 19187989.

224. Electromyographic Assessment of Neuromuscular Coordination of Mastication Muscles of Edentulous Patients Depending on the Mode of Dental Prosthetics // *Вестник проблем биологии и медицины*. - 2013. - Vol. 1. - No 2. - P. 297-300. - EDN RESFRD.

225. Ersan N, van Ruijven LJ, Bronckers AL, Olgaç V, Ilgüy D, Everts V. Teriparatide and the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a rat model.

- Dentomaxillofac Radiol. 2014;43(1):20130144. doi: 10.1259/dmfr.20130144. Epub 2013 Oct 29. PMID: 24170800; PMCID: PMC3887480.
226. Evaluation of influence factors to reduce mechanical stress on the marginally resected mandibular bone against dental implant-supported occlusion / N. Tamai, M. Hirota, T. Iwai [et al.] // *Journal of Hard Tissue Biology*. - 2018. - Vol. 27. - No 1. - P. 11-16. -doi: 10.2485/jhtb.27.11. - EDN YFGXJJ.
227. Evaluation of quality of life in patients with oral cancer after mandibular resection: Comparing no reconstruction, reconstruction with plate, and reconstruction with flap / M. M. Davudov, I. Harirchi, A. Arabkheradmand [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. - 2019. - Vol. 98. - No 41. - P. e17431. -doi: 10.1097/MD.00000000000017431. - EDN RMFPUP.
228. Fantasia JE. The Role of Antiangiogenic Therapy in the Development of Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2015 Nov;27(4):547–53. doi: 10.1016/j.coms.2015.06.004. PMID: 26515736.
229. Favia G, Tempesta A, Limongelli L, Crincoli V, Maiorano E. Medication-related osteonecrosis of the jaw after once-a-year intravenous zoledronic acid infusion for osteoporosis: Report of eight cases. *Quintessence Int*. 2016;47(5):433-40. doi: 10.3290/j.qi. a 35263. PMID: 26665262.
230. Ferretti C, Rikhotso E, Muthray E, Reyneke J. Interim reconstruction and space maintenance of mandibular continuity defects preceding definitive osseous reconstruction. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Jun;51(4):319-25. doi: 10.1016/j.bjoms.2012.06.012. Epub 2012 Jul 19. PMID: 22818045.
231. Ficarra G, Beninati F. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an update on clinical, pathological and management aspects. *Head Neck Pathol*. 2007 Dec;1(2):132-40. doi: 10.1007/s12105-007-0033-2. Epub 2007 Dec 5. PMID: 20614264; PMCID: PMC2807525.
232. Fitzpatrick SG, Stavropoulos MF, Bowers LM, Neuman AN, Hinkson DW, Green JG, Bhattacharyya I, Cohen DM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws in 3 osteoporotic patients with history of oral bisphosphonate use treated with single yearly zoledronic acid infusion. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Feb;70(2):325–30. doi: 10.1016/j.joms.2011.02.049. Epub 2011 Jul 1. PMID: 21723015.

233. Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, Clézardin P. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res.* 2002 Nov 15;62(22):6538-44. PMID: 12438248.
234. Frasca, M. Bio-inspired emergent control of locomotion systems / M. Frasca, P. Arena, L. Fortuna; Mattia Frasca, Paolo Arena, Luigi Fortuna. - Singapore [etc.]: World sci., 2004. - (World Scientific series on nonlinear science. Ser. A). - ISBN 981-238-919-9. - EDN QKNYJR.
235. Functional adapto - compensating mechanisms of the masticatory apparatus as a special biomechanical system / E. Y. Simanovskaya, M. Ph. Bolotova, Y. I. Nyashin, M. Y. Nyashin // *Russian Journal of Biomechanics.* -1999. - Vol. 3. - No 3. - P. 3-11. - EDN JXLATR.
236. Fusco V, Santini D, Armento G, Tonini G, Campisi G. Osteonecrosis of jaw beyond antiresorptive (bone-targeted) agents: new horizons in oncology. *Expert Opin Drug Saf.* 2016 Jul;15(7):925–35. doi: 10.1080/14740338.2016.1177021. Epub 2016 May 3. PMID: 27074901.
237. Gau YC, Yeh TJ, Hsu CM, Hsiao SY, Hsiao HH. Pathogenesis and Treatment of Myeloma-Related Bone Disease. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 14;23(6):3112. doi: 10.3390/ijms23063112. PMID: 35328533; PMCID: PMC8951013.
238. Gómez Font R, Martínez García ML, Olmos Martínez JM. Osteochemonecrosis of the jaws due to bisphosphonate treatments. Update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008 May 1;13(5): E318-24. PMID: 18449117.
239. Grimm S, Mundethu A, Symmank J, Hennig C, Walter C, Reichardt E, Wehrbein H, Jacobs C. Compressive force strengthened the pro-inflammatory effect of zoledronic acid on il-1 $\beta$  stimulated human periodontal fibroblasts. *Clin Oral Investig.* 2021 Jun;25(6):3453–3461. doi: 10.1007/s00784-020-03667-w. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33169272.
240. Grimm S, Wolff E, Walter C, Pabst AM, Mundethu A, Jacobs C, Wehrbein H, Jacobs C. Influence of clodronate and compressive force on IL-1 $\beta$ -stimulated human

- periodontal ligament fibroblasts. *Clin Oral Investig.* 2020 Jan;24(1):343-350. doi: 10.1007/s00784-019-02930-z. Epub 2019 May 17. PMID: 31102041.
241. Guruprasad R, Rishi S, Nair PP, Thomas S. Masseter and medial pterygoid muscle hypertrophy. *BMJ Case Rep.* 2011 Sep 26;2011: bcr0720114557. doi: 10.1136/bcr.07.2011.4557. PMID: 22679271; PMCID: PMC3185404.
242. Han G, Zuo J, Holliday LS. Specialized Roles for Actin in Osteoclasts: Unanswered Questions and Therapeutic Opportunities. *Biomolecules.* 2019 Jan 9;9(1):17. doi: 10.3390/biom9010017. PMID: 30634501; PMCID: PMC6359508.
243. Hasegawa T, Kawakita A, Ueda N, Funahara R, Tachibana A, Kobayashi M, Kondou E, Takeda D, Kojima Y, Sato S, Yanamoto S, Komatsubara H, Umeda M, Kirita T, Kurita H, Shibuya Y, Komori T; Japanese Study Group of Cooperative Dentistry with Medicine (JCDM). A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ? *Osteoporos Int.* 2017 Aug;28(8):2465-2473. doi: 10.1007/s00198-017-4063-7. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28451732.
244. Haviv Y, Geller Z, Mazor S, Sharav Y, Keshet N, Zadik Y. Pain characteristics in medication-related osteonecrosis of the jaws. *Support Care Cancer.* 2021 Feb;29(2):1073-1080. doi: 10.1007/s00520-020-05600-z. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32601851.
245. Head MD, Sanger JR, Matloub HS, Yousif NJ, Rooney GE. Bilateral microvascular free iliac grafts for mandibular reconstruction in intractable osteomyelitis: report of case. *J Oral Maxillofac Surg.* 1986 Sep;44(9):724-7. PMID: 3528438.
246. Heck C. Invasive Neuromonitoring. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2016 Mar;28(1):77-86. doi: 10.1016/j.cnc.2015.10.001. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26873760.
247. Hellmann D, Brüstle F, Terebesi S, Giannakopoulos NN, Eberhard L, Rammelsberg P, Schindler HJ. Static balancing behaviour of the mandible. *Eur J Oral Sci.* 2015 Dec;123(6):439-46. doi: 10.1111/eos.12223. Epub 2015 Oct 8. PMID: 26446049.

248. Hirbe A, Morgan EA, Uluçkan O, Weilbaecher K. Skeletal complications of breast cancer therapies. *Clin Cancer Res.* 2006 Oct 15;12(20 Pt 2):6309s–6314s. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0652. PMID: 17062720; PMCID: PMC2692197.
249. Inducible Osteonecrosis in a Rabbit Serum Sickness Model: Deposition of Immune Complexes in Bone Marrow / K. Nakata, K. Masuhara, N. Nakamura [et al.] // *Bone.* - 1996. - Vol. 18. - No 6. - P. 609-615. - EDN AOGDLZ.
250. Jääskeläinen S, Lang H. Masseter-heijaste [Masseter muscle reflex]. *Suom Hammaslaakarilehti.* 1990 Aug 15;37(14):804-10. Finnish. PMID: 2244110.
251. Jacobs C, Schramm S, Dirks I, Walter C, Pabst A, Meila D, Jacobs C, Wehrbein H. Mechanical loading increases pro-inflammatory effects of nitrogen-containing bisphosphonate in human periodontal fibroblasts. *Clin Oral Investig.* 2018 Mar;22(2):901-907. doi: 10.1007/s00784-017-2168-1. Epub 2017 Jul 7. PMID: 28688092.
252. Jakob T, Tesfamariam YM, Macherey S, Kuhr K, Adams A, Monsef I, Heidenreich A, Skoetz N. Bisphosphonates or RANK-ligand-inhibitors for men with prostate cancer and bone metastases: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Dec 3;12(12):CD013020. doi: 10.1002/14651858.CD013020.pub2. PMID: 33270906; PMCID: PMC8095056.
253. Kanis JA, Powles T, Paterson AH, McCloskey EV, Ashley S. Clodronate decreases the frequency of skeletal metastases in women with breast cancer. *Bone.* 1996 Dec;19(6):663-7. doi: 10.1016/s8756-3282(96)00285-2. PMID: 8968035.
254. Kanzaki H, Chiba M, Shimizu Y, Mitani H. Periodontal ligament cells under mechanical stress induce osteoclastogenesis by receptor activator of nuclear factor kappaB ligand up-regulation via prostaglandin E2 synthesis. *J Bone Miner Res.* 2002 Feb;17(2):210-20. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.2.210. PMID: 11811551.
255. Kato H, Watanabe K, Saito A, Onodera S, Azuma T, Takano M. Bone regeneration of induced pluripotent stem cells derived from peripheral blood cells in collagen sponge scaffolds. *J Appl Oral Sci.* 2022 Feb 21;30: e20210491. doi: 10.1590/1678-7757-2021-0491. PMID: 35195151; PMCID: PMC8860406.

256. Keskinruzgar A, Bozdog Z, Aras MH, Demir T, Yolcu U, Cetiner S. Histopathological Effects of Teriparatide in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: An Animal Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016 Jan;74(1):68-78. doi: 10.1016/j.joms.2015.07.005. Epub 2015 Jul 14. PMID: 26215490.
257. Kim H, Kwon YT, Zhu C, Wu F, Kwon S, Yeo WH, Choo HJ. Real-Time Functional Assay of Volumetric Muscle Loss Injured Mouse Masseter Muscles via Nanomembrane Electronics. *Adv Sci (Weinh).* 2021 Sep;8(17): e2101037. doi: 10.1002/advs.202101037. Epub 2021 Jul 3. PMID: 34218527; PMCID: PMC8425913.
258. King AE, Umland EM. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates. *Pharmacotherapy.* 2008 May;28(5):667-77. doi: 10.1592/phco.28.5.667. PMID: 18447663.
259. Kiran S, Dwivedi P, Kumar V, Price RL, Singh UP. Immunomodulation and Biomaterials: Key Players to Repair Volumetric Muscle Loss. *Cells.* 2021 Aug 7;10(8):2016. doi: 10.3390/cells10082016. PMID: 34440785; PMCID: PMC8394423.
260. Kushiro H, Takahashi H, Tanaka A. Effects of the prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw by local administration of a dental pulp stem cell-conditioned medium to the rat tooth extraction socket. *Odontology.* 2021 Oct;109(4):836–844. doi: 10.1007/s10266-021-00607-2. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33907964.
261. Lecture notes in control and information sciences: optimization and feedback control / Moritz Diehl, Katja Mombaur (ed.). - Berlin [etc.]: Springer, 2006. - (Lecture notes in control and information sciences; Fast motions in biomechanics and robotics). - ISBN 3-540-36118-9. - EDN QMMIXN.
262. Lee CY, Suzuki JB. Medication-related osteonecrosis of the jaws from once per year intravenous zoledronic acid (Reclast): report of 4 cases. *Implant Dent.* 2015 Apr;24(2):227–31. doi: 10.1097/ID.0000000000000227. PMID: 25734948.
263. Lee JY, Kim JN, Yoo JY, Hu KS, Kim HJ, Song WC, Koh KS. Topographic anatomy of the masseter muscle focusing on the tendinous digitation. *Clin Anat.* 2012 Oct;25(7):889-92. doi: 10.1002/ca.22024. Epub 2012 Mar 19. PMID: 22431271.
264. Letonturier P. Les bisphosphonates en questions [Questions and answers about bisphosphonates]. *Presse Med.* 2007 Mar;36(3 Pt 1):440. French. PMID: 17436449.

265. Li, S. Salvianolic acid B prevents steroid-induced osteonecrosis of the femoral head via PPAR $\gamma$  expression in rats / S. Li, J. Wang // *Experimental and Therapeutic Medicine*. - 2017. - Vol. 13. - No 2. - P. 651-656. -doi: 10.3892/etm.2016.4008 - EDN YZYTDD.
266. Liang BC, Shi ZY, Wang B, Wu P, Kong LC, Yao JL, Li CW, Shi XL. Intravenous Zoledronic Acid 5 mg on Bone Turnover Markers and Bone Mineral Density in East China Subjects with Newly Diagnosed Osteoporosis: A 24-month Clinical Study. *Orthop Surg*. 2017 Feb;9(1):103–109. doi: 10.1111/os.12307. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28276638; PMCID: PMC6584087.
267. Liu L, Igarashi K, Kanzaki H, Chiba M, Shinoda H, Mitani H. Clodronate inhibits PGE(2) production in compressed periodontal ligament cells. *J Dent Res*. 2006 Aug;85(8):757–60. doi: 10.1177/154405910608500813. PMID: 16861295.
268. Liu XT, Ma WF, Zeng XF, Xie CY, Thacker PA, Htoo JK, Qiao SY. Estimation of the standardized ileal digestible valine to lysine ratio required for 25- to 120-kilogram pigs fed low crude protein diets supplemented with crystalline amino acids. *J Anim Sci*. 2015 Oct;93(10):4761-73. doi: 10.2527/jas.2015-9308. PMID: 26523569.
269. Macaluso GM, De Laat A. H-reflexes in masseter and temporalis muscles in man. *Exp Brain Res*. 1995;107(2):315-20. doi: 10.1007/BF00230051. PMID: 8773249.
270. Macherey S, Monsef I, Jahn F, Jordan K, Yuen KK, Heidenreich A, Skoetz N. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 26;12(12):CD006250. doi: 10.1002/14651858.CD006250.pub2. PMID: 29278410; PMCID: PMC6486306.
271. Markowitz NR, Catone GA, Merrill R, Wolford DG, Hawkinson R. Immediate permanent reconstruction of a mandibular continuity defect with use of a prosthesis of chromium-cobalt alloy. *J Am Dent Assoc*. 1979 Jun;98(6):943-6. doi: 10.14219/jada.archive.1979.0209. PMID: 287714.
272. Marunick M, Miller R, Gordon S. Adverse oral sequelae to bisphosphonate administration. *J Mich Dent Assoc*. 2005 Nov;87(11):44-9. PMID: 16372548.
273. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med*

- Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1998 Jun;85(6):638-46. doi: 10.1016/s1079-2104(98)90029-4. PMID: 9638695.
274. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Nov;63(11):1567-75. doi: 10.1016/j.joms.2005.07.010. PMID: 16243172.
275. Marx RE. Clinical application of bone biology to mandibular and maxillary reconstruction. *Clin Plast Surg.* 1994 Jul;21(3):377-92. PMID: 7924135.
276. Marx RE. Mandibular reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993 May;51(5):466-79. doi: 10.1016/s0278-2391(10)80501-4. PMID: 8478754.
277. Methods of Maxillofacial Tissue Engineering. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2019 Nov;31(4):579-591. doi: 10.1016/j.coms.2019.07.003. Epub 2019 Aug 21. PMID: 31445759.
278. Migliorati CA. Bisphosphonates are associated with the development of exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) in the oral cavity. *J Evid Based Dent Pract.* 2006 Dec;6(4):283-4. doi: 10.1016/j.jebdp.2006.09.006. PMID: 17174254.
279. Migliorini F, Maffulli N, Spiezia F, Peretti GM, Tingart M, Giorgino R. Potential of biomarkers during pharmacological therapy setting for postmenopausal osteoporosis: a systematic review. *J Orthop Surg Res.* 2021 May 31;16(1):351. doi: 10.1186/s13018-021-02497-0. PMID: 34059108; PMCID: PMC8165809.
280. Montefusco V, Gay F, Spina F, Miceli R, Maniezzo M, Teresa Ambrosini M, Farina L, Piva S, Palumbo A, Boccadoro M, Corradini P. Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. *Leuk Lymphoma.* 2008 Nov;49(11):2156-62. doi: 10.1080/10428190802483778. PMID: 19021059.
281. Monteiro CGJ, Vieira EM, Emerick C, Azevedo RS, Pascoal VAB, Homsy N, Lins RX. Ozonated oil effect for prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in rats undergoing zoledronic acid therapy. *Clin Oral Investig.* 2021 Dec;25(12):6653-6659. doi: 10.1007/s00784-021-03951-3. Epub 2021 Apr 25. PMID: 33895916.

282. Multifocal Osteonecrosis - A Case Report / H. U. Rehman, G. V. Johnson, A. D. Taylor, S. M. Doherty // *Clinical Rheumatology*. - 2002. - Vol. 21. - No 4. - P. 322-323. - EDN BDWITV.
283. Murakami H, Takahashi N, Sasaki T, Udagawa N, Tanaka S, Nakamura I, Zhang D, Barbier A, Suda T. A possible mechanism of the specific action of bisphosphonates on osteoclasts: tiludronate preferentially affects polarized osteoclasts having ruffled borders. *Bone*. 1995 Aug;17(2):137-44. doi: 10.1016/s8756-3282(95)00150-6. PMID: 8554921.
284. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, Henneman Z, Gulde S, Wu W, Mangood A, Russell RG, Ebetino FH. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone*. 2006 May;38(5):617-27. doi: 10.1016/j.bone.2005.05.003. Epub 2005 Jul 20. PMID: 16046206.
285. Olchowyc C, Więckiewicz M, Sconfienza LM, Łasecki M, Seweryn P, Smardz J, Hnitecka S, Dominiak M, Olchowyc A. Potential of Using Shear Wave Elastography in the Clinical Evaluation and Monitoring of Changes in Masseter Muscle Stiffness. *Pain Res Manag*. 2020 Nov 12; 2020: 4184268. doi: 10.1155/2020/4184268. PMID: 33273992; PMCID: PMC7676944.
286. Osteonecrosis of the femoral head in patients with hypercoagulability-from pathophysiology to therapeutic implications / E. Rezus, I. Bratoiu, B. I. Tamba [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. - 2021. - Vol. 22. - No 13. - P. 6801. -doi: 10.3390/ijms22136801 - EDN LX SXHV.
287. Owosho AA, Liang STY, Sax AZ, Wu K, Yom SK, Huryn JM, Estilo CL. Medication-related osteonecrosis of the jaw: An update on the memorial sloan kettering cancer center experience and the role of premedication dental evaluation in prevention. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018 May;125(5):440-445. doi: 10.1016/j.oooo.2018.02.003. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29580668; PMCID: PMC7518027.
288. Park JS, Jung YJ, Kim MJ. Effects of Neuromuscular Electrical Stimulation Synchronized with Chewing Exercises on Bite Force and Masseter Muscle Thickness in Community-Dwelling Older Adults in South Korea: A Randomized Controlled Trial. *Int*

- J Environ Res Public Health. 2020 Jul 7;17(13):4902. doi: 10.3390/ijerph17134902. PMID: 32646041; PMCID: PMC7369815.
289. Pavlova EV. Biomarkers for osteonecrosis in Gaucher disease / E. V. Pavlova, P. B. Deegan, T. M. Cox // Expert Opinion on Medical Diagnostics. - 2012. - Vol. 6. - No 1. - P. 1-13. -doi: 10.1517/17530059.2012.626402 - EDN PGTJVV.
290. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. Clin Ther. 2007 Aug;29(8):1548-58. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.08.008. PMID: 17919538.
291. Pescarini E, Neville C, Gwynn T, Young K, Chandrasekharan L, Nduka C, Kannan RY. The Need for Routine Assessment of Masseter Function After Masseteric Nerve Harvest With the Borschel Method. JAMA Facial Plast Surg. 2019 Sep 1;21(5):461-462. doi: 10.1001/jamafacial.2019.0568. PMID: 31318374; PMCID: PMC6646971.
292. Polascik TJ. Bisphosphonates in oncology: evidence for the prevention of skeletal events in patients with bone metastases. Drug Des Devel Ther. 2009 Sep 21; 3: 27-40. PMID: 19920919; PMCID: PMC2769231.
293. Poveda-Roda R, Moreno P, Bagán J, Margaix M. Myofascial Pain: Ultrasound Width of the Masseter Muscle. J Oral Facial Pain Headache. 2018 Summer;32(3):298-303. doi: 10.11607/ofph.1944. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29561917.
294. Pre- and postoperative computed tomography in planning and postoperative evaluation after autologous flap reconstruction / I. O. Shchekoturov, R. F. Bakhtiozin, A. L. Istranov [et al.] // Russian Electronic Journal of Radiology. - 2020. - Vol. 10. - No 3. - P. 113-119. -doi: 10.21569/2222-7415-2020-10-3-113-119 - EDN HLLNQF.
295. Reeder JG, Brufsky AM. The role of bisphosphonates in the adjuvant setting for breast cancer. Oncology (Williston Park). 2010 May;24(6):462-7, 475. PMID: 20568587.
296. Riefkohl R, Georgiade GS, Georgiade NG. Masseter muscle hypertrophy. Ann Plast Surg. 1984 Jun;12(6):528-32. doi: 10.1097/00000637-198406000-00007. PMID: 6465810.
297. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, Bareggi C, Ascani L, Cislighi E. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after

implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol.* 2009 Jan;20(1):137-45. doi: 10.1093/annonc/mdn526. Epub 2008 Jul 22. PMID: 18647964.

298. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, Pawlicki M, De Souza P, Zheng M, Urbanowitz G, Reitsma D, Seaman J. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer.* 2004 Jun 15;100(12):2613-21. doi: 10.1002/cncr.20308. PMID: 15197804.

299. Ruggiero SL. Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2015 Nov;27(4):479-87. doi: 10.1016/j.coms.2015.06.008. Epub 2015 Aug 18. PMID: 26293329.

300. Russell RG, Xia Z, Dunford JE, Oppermann U, Kwaasi A, Hulley PA, Kavanagh KL, Triffitt JT, Lundy MW, Phipps RJ, Barnett BL, Coxon FP, Rogers MJ, Watts NB, Ebetino FH. Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Nov; 1117:209-57. doi: 10.1196/annals.1402.089. PMID: 18056045.

301. Schmoker R. Die Unterkieferrekonstruktion. Ein geschichtlicher Überblick [Mandibular reconstruction. An historical overview]. *Swiss Dent.* 1989 Dec;10(12):23-34. German. PMID: 2517909.

302. Sermswan P, Tansatit T, Meevassana J, Panchaprateep R. A Cadaveric Study of Dye Spreading: Determining the Ideal Injection Pattern for Masseter Hypertrophy. *Dermatol Surg.* 2021 Oct 1;47(10):1354-1358. doi: 10.1097/DSS.0000000000003171. PMID: 34417381.

303. Simonpieri A, Del Corso M, Vervelle A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 2: Bone graft, implant and reconstructive surgery. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012 Jun;13(7):1231-

56. doi: 10.2174/138920112800624472. PMID: 21740370. Melville JC, Mañón VA, Blackburn C, Young S. Current
304. Sokos D, Everts V, de Vries TJ. Role of periodontal ligament fibroblasts in osteoclastogenesis: a review. *J Periodontal Res.* 2015 Apr;50(2):152-9. doi: 10.1111/jre.12197. Epub 2014 May 24. PMID: 24862732.
305. Sonis ST, Watkins BA, Lyng GD, Lerman MA, Anderson KC. Bony changes in the jaws of rats treated with zoledronic acid and dexamethasone before dental extractions mimic bisphosphonate-related osteonecrosis in cancer patients. *Oral Oncol.* 2009 Feb;45(2):164–72. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.04.013. Epub 2008 Aug 19. PMID: 18715819.
306. Stankovic P, Wittlinger J, Georgiew R, Dominas N, Hoch S, Wilhelm T. Continuous intraoperative neuromonitoring (cIONM) in head and neck surgery-a review. *HNO.* 2020 Aug;68(Suppl 2):86-92. doi: 10.1007/s00106-020-00824-1. PMID: 32219490; PMCID: PMC7403167.
307. Takami M, Suda K, Sahara T, Itoh K, Nagai K, Sasaki T, Udagawa N, Takahashi N. Involvement of vacuolar H<sup>+</sup> -ATPase in incorporation of risedronate into osteoclasts. *Bone.* 2003 Apr;32(4):341-9. doi: 10.1016/s8756-3282(03)00024-3. PMID: 12689676.
308. Tayapongsak P, Morales MJ, Marx RE. Preresection application of reconstruction plates for temporary mandibular reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg.* 1992 Mar;50(3):307-9. doi: 10.1016/0278-2391(92)90335-w. PMID: 1542076.
309. Thumbigere-Math V, Sabino MC, Gopalakrishnan R, Huckabay S, Dudek AZ, Basu S, Hughes PJ, Michalowicz BS, Leach JW, Swenson KK, Swift JQ, Adkinson C, Basi DL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical features, risk factors, management, and treatment outcomes of 26 patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Sep;67(9):1904-13. doi: 10.1016/j.joms.2009.04.051. PMID: 19686928.
310. Trento GDS, Benato LS, Rebellato NLB, Klüppel LE. Surgical Resolution of Bilateral Hypertrophy of Masseter Muscle Through Intraoral Approach. *J Craniofac Surg.* 2017 Jun;28(4):e400-e402. doi: 10.1097/SCS.0000000000003779. PMID: 28437270.
311. Turner B, Ali S, Pati J, Nargund V, Ali E, Cheng L, Wells P. Retrospective Audit: Does Prior Assessment by Oral and Maxillofacial Surgeons Reduce the Risk of

- Osteonecrosis of The Jaw in Patients Receiving Bone-Targeted Therapies for Metastatic Cancers to the Skeleton? — Part II. *Urol Nurs*. 2016 May–Jun;36(3):117-22, 132. PMID: 27501592.
312. Turner B, Drudge-Coates L, Ali S, Pati J, Nargund V, Ali E, Cheng L, Wells P. Osteonecrosis of the Jaw in Patients Receiving Bone-Targeted Therapies: An Overview — Part I. *Urol Nurs*. 2016 May–Jun;36(3):111-6, 154. PMID: 27501591.
313. Udagawa N. [Possible mechanism of the specific action of bisphosphonates on osteoclasts]. *Nihon Rinsho*. 2003 Feb;61(2):207-12. Japanese. PMID: 12638209.
314. Ulkatan S, Jaramillo AM, Téllez MJ, Goodman RR, Deletis V. Feasibility of eliciting the H reflex in the masseter muscle in patients under general anesthesia. *Clin Neurophysiol*. 2017 Jan;128(1):123-127. doi: 10.1016/j.clinph.2016.10.092. Epub 2016 Nov 5. PMID: 27888745.
315. Uyanne J, Calhoun CC, Le AD. Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw. *Dent Clin North Am*. 2014 Apr;58(2):369-84. doi: 10.1016/j.cden.2013.12.006. PMID: 24655528.
316. Veis A, Dorvee JR. Biomineralization mechanisms: a new paradigm for crystal nucleation in organic matrices. *Calcif Tissue Int*. 2013 Oct;93(4):307-15. doi: 10.1007/s00223-012-9678-2. Epub 2012 Dec 16. PMID: 23241924; PMCID: PMC3726565.
317. West BJ. *Biodynamics: why the wirewalker doesnt fall* // B. J. West, L. A. Griffin; Bruce J. West, Lori A. Griffin. — Hoboken, N. J.: Wiley-Liss, 2004. — ISBN 0-471-34619-5. — EDN QKOCMZ.
318. Wilson C, Coleman RE. Adjuvant therapy with bone-targeted agents. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2011 Sep;5(3):241-50. doi: 10.1097/SPC.0b013e3283499c93. PMID: 21785355.
319. Wilson C, Gossiel F, Leonard R, Anderson RA, Adamson DJ, Thomas G, Coleman RE. Goserelin, as an ovarian protector during (neo)adjuvant breast cancer chemotherapy, prevents long term altered bone turnover. *J Bone Oncol*. 2016 Feb 11;5(1):43-9. doi: 10.1016/j.jbo.2016.02.003. PMID: 26998426; PMCID: PMC4782022.

320. Xu Z, Fan C, Zhao X, Tao H. Treatment of osteoporosis with eldecacitol, a new vitamin D analog: a comprehensive review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Drug Des Devel Ther.* 2016 Jan 28; 10: 509–17. doi: 10.2147/DDDT.S84264. Erratum in: *Drug Des Devel Ther.* 2016; 10: 697. PMID: 26869769; PMCID: PMC4734733.
321. Yano T, Ito T, Kanehira Y, Yamada M, Kimura-Suda H, Wagatsuma H, Inoue D. Effects of risedronate, alendronate, and minodronate alone or in combination with eldecacitol on bone mineral density, quality, and strength in ovariectomized rats. *Bone Rep.* 2021 Apr 6; 14: 101061. doi: 10.1016/j.bonr.2021.101061. PMID: 33898659; PMCID: PMC8055548.
322. Yeni YN, Yerramshetty J, Akkus O, Pechey C, Les CM. Effect of fixation and embedding on Raman spectroscopic analysis of bone tissue. *Calcif Tissue Int.* 2006 Jun;78(6):363-71. doi: 10.1007/s00223-005-0301-7. Epub 2006 Jun 21. PMID: 16830201.
323. Yuan J, Zhu QQ, Zhang Y, Qi ZL, Wei M. Influence of partial masseter muscle resection along with reduction of mandibular angle. *J Craniofac Surg.* 2013 Jul;24(4):1111-3. doi: 10.1097/SCS.0b013e31828f2449. PMID: 23851750.