

АНТАКОВ ГЛЕБ ИВАНОВИЧ

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТОКСИЧЕСКИХ (ДЕЗОМОРФИНОВЫХ)
ОСТЕОНЕКРОЗОВ ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ**

3.1.7. Стоматология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь, 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь

**Штраубе Галина
Ивановна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, заслуженный врач Российской Федерации, профессор кафедры ортопедической стоматологии и стоматологии общей практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург

**Харитоновна Марина
Павловна**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии с курсами ИДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа

**Аверьянов Сергей
Витальевич**

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России), Российская Федерация, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Защита состоится 22 апреля 2022 года в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.2.052.01 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26) и на сайтах <http://psma.ru>, <http://vak.minobrnauki.gov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор медицинских наук, доцент **Шулятникова Оксана Александровна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Проблема исследования остеонекрозов челюстей связана с увеличением количества случаев их возникновения, а также высокой частотой осложнений и рецидивов заболевания (Спевак А. М. и соавт., 2017). Эффективных методов лечения до сих пор не разработано, более высокий прогноз излечения имеется лишь в начальных стадиях заболевания (Тарасенко С. В. и соавт., 2012). Многие практикующие врачи до сих пор не осведомлены о существовании как о токсических, так и о других видах остеонекрозов. Ошибочный диагноз «одонтогенный остеомиелит» в таких случаях часто приводит к выбору неправильной тактики лечения, вызывая тяжелые осложнения заболевания. Следует отметить, что токсический (дезоморфиновый) остеонекроз челюсти у наркозависимых пациентов протекает наиболее тяжело, характеризуется высоким риском развития септических состояний и летального исхода (Рузин Г. П. и соавт., 2008).

Степень разработанности темы диссертации. В начале XXI века в Российской Федерации и странах содружества независимых государств отмечен резкий рост числа наркопотребителей дезоморфина по причине возможности его кустарного изготовления, а также доступности его составляющих - кодеинсодержащих лекарственных средств, кристаллического йода и красного фосфора (Вершицкая Г. В., 2007). Это вызвало появление такого тяжелого осложнения дезоморфиновой наркомании, как токсический (дезоморфиновый) остеонекроз челюстей. Патогенез данного заболевания малоизучен, основная роль в развитии некротического процесса отводится токсическому действию фосфора, который нарушает тканевой метаболизм и микроциркуляцию челюстных костей (Иващенко А. Л. и соавт., 2009). Многочисленные результаты исследования клинической картины (Маланчук В. А. и соавт., 2010; Skikevich M. G. et al., 2013) и лучевой диагностики (Егорова Е. А. и соавт., 2010; Зорина И. С., 2012, Бабкова А. А. и соавт., 2015; Рузин Г. П. и соавт., 2013) токсического остеонекроза указывают на наличие симптомов, как схожих с симптомами одонтогенного остеомиелита, так и отличных от него. Но до сих пор отсутствуют обоснованные критерии дифференциальной диагностики этих нозологий.

Среди учёных в настоящее время нет единого мнения о тактике лечения

пациентов с остеонекрозами челюстей, в том числе и с дезоморфиновым остеонекрозом. Применение радикальных методик хирургического лечения (Басин Е. М., 2017; Басин Е. М. и соавт., 2013, Медведев Ю. А. и соавт., 2012, Рузин Г. П. и соавт., 2009; Фомичев И. В. и соавт., 2014) не всегда являются эффективными и на фоне выраженного иммунодефицита нередко приводят к развитию рецидива заболевания и тяжелых гнойно-септических осложнений (Басин Е. М., 2017; Рузин Г. П. и соавт., 2009; Уракова Е. В. и соавт., 2014). Также не установлены сроки для проведения оперативного вмешательства при токсическом остеонекрозе, которые могли бы минимизировать возникновение данных осложнений. Немногочисленные работы в данном направлении (Лебедянцев В. В. и соавт., 2015) говорят о повышении успеха в хирургическом лечении только через 6-8 месяцев после начала заболевания. Это требует дальнейшего изучения особенностей стадийного течения заболевания для определения оптимальных сроков оперативного вмешательства. Кроме того, в настоящее время нет стандарта лечения дезоморфинового остеонекроза, отражающего диагностику и тактику медикаментозного и хирургического лечения данной патологии в зависимости от стадии процесса.

Цель исследования - Повышение эффективности диагностики и результативности лечения пациентов токсическим (дезоморфиновым) остеонекрозом челюстей путем использования щадящих хирургических подходов.

Задачи исследования:

1. С помощью метода математической статистики установить диагностические критерии токсического остеонекроза челюстей.
2. С целью прогнозирования оптимального периода для проведения оперативного вмешательства, определить средние сроки секвестрации кости при разном объеме её поражения.
3. Изучить состав микрофлоры и её чувствительность к антибактериальным препаратам при токсическом остеонекрозе челюстей в хроническую стадию и в фазу обострения для подбора наиболее эффективной схемы антимикробной терапии.

4. Разработать методику щадящей секвестрэктомии, позволяющую уменьшить риск рецидива заболевания и других осложнений.

5. Оценить и проанализировать ближайшие и отдалённые результаты проведенного лечения с использованием клинико-рентгенологических данных.

6. Сформировать стандарт лечения пациентов с токсическим остеонекрозом челюстей.

Научная новизна. На основании анализа клинико-лабораторных и инструментальных данных определены и статистически обоснованы критерии дифференциальной диагностики токсического остеонекроза челюсти и хронического одонтогенного остеомиелита, что повысит эффективность диагностики изучаемого заболевания в клинической практике.

Впервые определены средние сроки секвестрации при токсическом остеонекрозе, позволяющие спрогнозировать период, в который хирургическое вмешательство будет проводиться с наименьшим риском развития рецидивов и осложнений.

На основании результатов изучения бактериологического состава микрофлоры при дезоморфиновом остеонекрозе и её чувствительности к противомикробным препаратам, определены группы антибактериальных препаратов, наиболее эффективных для применения в хроническую стадию заболевания и в фазу обострения.

Разработана и обоснована методика щадящей секвестрэктомии, позволяющая уменьшить риск рецидива остеонекроза. Данный метод оперативного лечения может стать методом выбора у большинства пациентов ввиду высокой репаративной способности надкостницы, окружающей очаг остеонекроза, даже при обширном поражении челюсти. Полученные положительные результаты применения методики щадящей секвестрэктомии подтверждают её эффективность и безопасность.

Впервые предложен стандарт лечения пациентов с токсическим остеонекрозом челюстей, отражающий методы диагностики и выбор тактики лечения в зависимости от стадии заболевания.

Теоретическая значимость работы. Выявленные критерии дифференциальной диагностики токсического остеонекроза, результаты анализа

бактериологического метода исследования, разработанная концепция лечения токсического остеонекроза, основанная на малотравматичной методике оперативного вмешательства в определённые сроки заболевания, а также доказательная база эффективности применения разработанной методики лечения вносят существенный вклад в теорию стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

Практическая значимость работы. Настоящее исследование повышает эффективность диагностики и лечения пациентов с токсическим остеонекрозом челюстей. Полученные во время исследования результаты позволили сформировать единый стандарт лечения данного заболевания, который может быть внедрён в клиническую практику. Разработано 5 рационализаторских предложений (№2813 «Способ антибактериального лечения токсического остеонекроза челюстных костей» 22.07.20г., №2814 «Способ оказания медицинской помощи пациентам с токсическим остеонекрозом челюстей» 22.07.20г., №2814 «Способ дифференциальной диагностики токсического остеонекроза челюстей и хронического одонтогенного остеомиелита» 22.07.20г., №2816 «Способ определения срока секвестрации при токсическом остеонекрозе нижней челюсти» 22.07.20г., №2817 «Способ щадящей секвестрэктомии при токсическом остеонекрозе челюстных костей» 22.07.20г.), которые применяются в работе с пациентами с токсическим остеонекрозом челюстей в клинической стоматологической больнице ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Всесторонний анализ и систематизация результатов клинко-лабораторных и инструментальных методов исследования при токсическом остеонекрозе позволил выявить достоверные критерии дифференциальной диагностики заболевания с хроническим одонтогенным остеомиелитом, определить средние сроки секвестрации и обосновать применение наиболее эффективных антимикробных препаратов в различные фазы заболевания, что повысит уровень качества лечения исследуемой нозологии.

2. Комплексная оценка ближайших и отдаленных результатов разработанной нами методики оперативного лечения токсического остеонекроза

челюстей свидетельствует о ее безопасности и высокой эффективности. Это позволяет сделать её методом выбора в большинстве случаев, а также включить данную методику в стандарт лечения токсического остеонекроза.

Методология и методы диссертационного исследования. Осуществлено клиническое исследование пациентов с отбором групп наблюдения и сравнения. Объектом исследования стали 35 человек с токсическим остеонекрозом челюстей, группой сравнения - 35 пациентов с диагнозом «Хронический одонтогенный остеомиелит». Предметом изучения явились результаты клиничко-лабораторного и инструментального методов обследования, позволившие сформулировать критерии дифференциальной диагностики указанных выше заболеваний, определить состав микрофлоры с целью подбора эффективной антибактериальной терапии, а также выявить ориентировочные сроки оперативного вмешательства на основе изучения особенностей секвестрации. Получены результаты применения предложенной методики хирургического лечения пациентов токсическим остеонекрозом челюстей и её оценка с использованием клиничко-рентгенологических способов тестирования. Все этапы исследования выполнены с учетом принципов доказательной медицины. Весь цифровой материал обработан с применением современных методов статистики лицензионной программы.

Связь с научными программами. Диссертационная работа выполнена в соответствии с основными направлениями научной деятельности ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации, касающиеся вопросов диагностики и лечения токсических остеонекрозов челюстных костей, соответствуют паспорту научной специальности 3.1.7. Стоматология (медицинские науки).

Степень достоверности. Достоверность положений, выводов и рекомендаций, содержащихся в диссертации, обеспечивается значительным клиническим материалом, включающим 70 пациентов, 280 рентгенологических снимков, 130 патогистологических микропрепаратов, 70 результатов бактериологического посева и репрезентативным объемом клинических,

лабораторных и инструментальных исследований, достаточного объема исходного материала, сроками проведенных наблюдений до 3-х лет, с корректным применением адекватного набора методов исследования – статистического и оценки медицинской эффективности. Основные положения, выводы и рекомендации аргументированы, логически вытекают из результатов исследований и соответствуют его целям и задачам.

Личный вклад автора. Автор лично провел обследование и хирургическое лечение 35 пациентов с токсическим остеонекрозом верхней и нижней челюстей с использованием предложенной методики щадящей секвестрэктомии. Изучил 35 историй болезней пациентов с хроническим одонтогенным остеомиелитом челюстей. Автор обобщил и проанализировал данные основных клинических, а также дополнительных (лучевых, патогистологических, бактериологических) методов исследования, определив критерии дифференциальной диагностики токсического остеонекроза. Автором проведен анализ полученных результатов предложенного хирургического лечения в полном объеме. Использованный клинический материал, приведенный в диссертации, достаточный для анализа и достоверных выводов.

Апробация работы. Основные положения диссертации представлены и обсуждены на: 89-й итоговой научно-практической конференции студентов, ординаторов, аспирантов, молодых ученых ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (Пермь, 2016); 90-й итоговой научно-практической конференции студентов, ординаторов, аспирантов, молодых ученых ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (Пермь, 2017); конференция "Молодая наука — практическому здравоохранению" (Пермь, 2017); 91-й итоговой научно-практической конференции студентов, ординаторов, аспирантов, молодых ученых ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (Пермь, 2018); научно-практической конференции «Избранные вопросы стоматологии в рамках месяца борьбы с раком полости рта» (Пермь, 2019); 92-й итоговой научно-практической конференции студентов, ординаторов, аспирантов, молодых ученых ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (Пермь, 2019).

Диссертационная работа апробирована на заседании координационного

совета стоматологического факультета ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России (Пермь, 2021).

Внедрение результатов исследования в практику. Основные результаты исследования внедрены в практику клинической стоматологической больницы ФГБОУ ВО ПГМУ им. ак. Е. А. Вагнера Минздрава России (г. Пермь), являющегося главным учреждением Пермского края, оказывающего стационарную медицинскую помощь по профилям хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия на федеральном уровне. Также полученные результаты внедрены в практическую деятельность поликлинической стоматологической службы г. Перми и Пермского края в форме рекомендаций по дифференциальной диагностике токсических остеонекрозов и тактике их лечения в период формирования секвестров. Кроме того, результаты исследования используются в учебном процессе кафедр хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ортопедической стоматологии, терапевтической стоматологии стоматологического факультета, психиатрии, наркологии и медицинской психологии, а также инфекционных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Публикации по теме диссертации. Опубликовано 6 научных работ, в том числе 3 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 170 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 85 источниками, из которых 34 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 14 таблиц, 11 графиков и 58 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Проведено проспективное исследование 35 пациентов, которым был

установлен диагноз «Дезоморфиновый некроз челюсти», с включением группы сравнения пациентов в количестве 35 человек с воспалительными заболеваниями челюстей одонтогенной этиологии (хронический одонтогенный остеомиелит). В соответствии с поставленными задачами проводилось клинико-лабораторное исследование с выявлением отличительных критериев диагностики токсического остеонекроза, а также анализ результатов оперативного лечения пациентов с данной патологией по предложенной методике щадящей секвестрэктомии.

Обследование и лечение пациентов проводилось с 2012 по 2019 годы на базе отделения челюстно-лицевой гнойной хирургии клинической стоматологической больницы ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России. Исследование соответствовало этическим нормам и было одобрено на заседании Локального этического комитета при ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России (протокол №11 от 25.12.2019г., г. Пермь).

В соответствии с установленными целью и задачами проводилось углубленное клинико-лабораторное исследование у 70 пациентов разного пола, возрастом от 21 до 45 лет. Основную группу составляли 35 человек с токсическим остеонекрозом челюстей, в группу сравнения включены 35 пациентов с воспалительными заболеваниями челюстей одонтогенной этиологии (хронический одонтогенный остеомиелит). Состав сравниваемых групп по возрасту, полу и локализации процесса не имел существенных отличий.

Критерии включения. Все участники исследования заполняли добровольное информированное согласие и соответствовали следующим критериям:

- установленный диагноз токсического остеонекроза челюстных костей с наличием в анамнезе наркотической зависимости от дезоморфина;
- пациент должен свободно владеть устным и письменным русским языком.

Критерии исключения:

- пациенты, нарушающие предписанный лечебно-охранительный режим;
- отказавшиеся от госпитализации;
- пациенты, отказавшиеся подписать добровольное информированное согласие;

- наличие тяжелой соматической патологии, при которой хирургическое вмешательство показано лишь по жизненным показаниям (терминальная стадия ВИЧ-инфекции, цирроз печени, полиорганная недостаточность, менингоэнцефалит, активная форма туберкулёза);

- пациенты, не отказавшиеся от приема наркотических веществ в дальнейшем.

Критериальные тесты эффективности. Эффективность лечения оценивалась на основании следующих данных:

1) динамика клинических симптомов после хирургического лечения (ранних - выраженность отека, болезненность, заполнение стенок дефекта грануляциями, отсутствие осложнений – кровотечения, патологического перелома, дислокации тканей; поздних – эпителизация стенок дефекта, функциональное состояние зубочелюстной системы, отсутствие рецидива заболевания);

2) изменение результатов рентгенологических исследований (степень распространения некротического процесса, наличие секвестрации, оценка состояния костной ткани в динамике после оперативного лечения).

Эффективность лечения оценивалась по суррогатной конечной точке (через 7 и 14 суток, а также 3, 6 и 12 месяцев после проведения операции) по клинорентгенологическим критериям.

Клинико-лабораторные методы исследования. В ходе клинического исследования были использованы основные методы: сбор жалоб и анамнестических данных, осмотр, пальпация, перкуссия, определение подвижности зубов и дополнительные методы исследования (лабораторные и инструментальные). Лабораторные методы исследования включали в себя анализы крови – общий, биохимический, коагулограмма, микрореакция на сифилис, исследование на антитела к инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, HBs-Ag и Anti-HCV-сум., общий анализ мочи, микробиологическое исследование с определением чувствительности к антибиотикам, патогистологическое исследование. Инструментальные методы включали в себя электрокардиографию, а также рентгенологические методы (ортопантомография, конусно-лучевая компьютерная томография челюстей).

Бактериологический метод исследования. Для забора материала

использовался стерильный одноразовый зонд - тампон из пластика и вискозы длиной 15 см. Собранный биологический материал вносился в пробирку с гелем Amies с углем. В фазу обострения воспалительного процесса использовались образцы раневого содержимого (гнояного экссудата, собранного со стенки раневого канала). В фазу хронического процесса материалом для исследования служили смывы с использованием физиологического раствора хлорида натрия с участков оголенной некротизированной костной ткани. Пробирки с исследуемым материалом направлялись в бактериологическую лабораторию для посева на питательные среды и определения чувствительности к антибактериальным препаратам у обнаруженных микроорганизмов.

Патогистологическое исследование. Объектом исследования являлись биопсированные фрагменты некротизированной кости и удаленные секвестры, а в случае развития околочелюстных флегмон - также увеличенные лимфатические узлы. Проведено 130 исследований, которые консультировал врач-патологоанатом Сажин Э. В.

Рентгенологические методы исследования. Для объективной оценки распространённости некротического процесса, а также для оценки результатов проведённого лечения применялись ортопантомография и конусно-лучевая томография. Использовалась рентгеновская установка «Planmeca ProMax® 3D» (Planmeca, Финляндия). Применялась программа «Челюсть», с объёмным размером 160x50 мм, качество 200 вокселей, экспозиция 90 кВ/10 мА. Исследования проводились на этапе диагностики, непосредственно после проведения оперативного вмешательства, а также через 3 и 6 месяцев после хирургического лечения. Всего проведено 280 исследований (ортопантомограмм - 176, конусно-лучевых томограмм - 104). Идентичность рентгеновских снимков обеспечивалась использованием только одного вида исследования у каждого пациента, а также соблюдением одинакового режима съёмки в разные периоды наблюдений.

Статистический метод исследования. Полученные данные в виде цифровых показателей подвергнуты обработке методами математической статистики. Для этого использовались персональный компьютер на базе процессора Intel Core 3 и пакет прикладных программ Excel 2013 для ОС

Windows 10. Для выявления критериев дифференциальной диагностики использовалась формула Байеса (формула полной вероятности), известная в математическом анализе. Это метод, при котором рассчитывается вероятность того или иного диагноза при данном наборе симптомов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЕГО ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности клинической картины токсического остеонекроза и дифференциальный диагноз

Большинство пациентов с токсическим остеонекрозом челюстей (94%) четко отмечали связь начала заболевания с инвазивными манипуляциями в полости рта, в амбулаторных условиях проводились неоднократные попытки удаления образовавшихся участков остеонекроза путем кюретажа, устранения выступающих краев, закрытия сформировавшихся дефектов местными тканями – но это лишь усугубляло процесс, что говорит о большой роли травмирующего фактора в патогенезе данного заболевания. Кроме того, развитие остеонекроза не исключается даже в том случае, если пациент ранее перестал принимать дезоморфин.

Несмотря на схожесть клинической картины токсического остеонекроза с одонтогенным остеомиелитом, были выявлены и существенные отличия. При дезоморфиновом остеонекрозе в большинстве случаев преобладает обширное оголение костной ткани, а наличие экстра- и интраоральных свищевых ходов минимально, что связано с наличием обширных дефектов слизистой оболочки при токсическом остеонекрозе, обеспечивающее достаточно хороший отток экссудата в полость рта даже из глубоких отделов кости (рисунок 1).



а



б

Рисунок 1 - Клиническая картина токсического остеонекроза верхней (а) и нижней (б) челюсти

По этой же причине основные реактивные изменения в надкостнице происходят ближе к нижнему краю нижней челюсти, а при одонтогенном остеомиелите надкостница альвеолярного отростка чаще всего сохраняется, в связи с чем преобладают изменения именно в верхних отделах. Размеры повреждения кости при токсическом остеонекрозе в целом значительно превышали таковые при одонтогенном остеомиелите. Более длительные сроки секвестрации могут быть связаны с нарушением процесса лизиса некротизированной кости, а также ослаблением иммунологического статуса пациентов ввиду наличия сопутствующей патологии.

Проведена сравнительная оценка сроков секвестрации при токсическом остеонекрозе и одонтогенном остеомиелите в зависимости от объема поражения костной ткани. У пациентов с токсическим остеонекрозом при поражении одного сегмента сроки секвестрации наступали в среднем через $4,28 \pm 1,21$ месяца, у исследуемых с поражением 2 сегментов – в среднем, через $8,68 \pm 1,26$ месяца. В случае поражения 3 и более сегментов – в среднем, через $13,16 \pm 1,75$ месяца. Это свидетельствует о значительном увеличении сроков секвестрации при токсическом остеонекрозе в сравнении с одонтогенным остеомиелитом и о наличии четкой зависимости между объемом поражения кости и сроками секвестрации, что может быть полезным для прогнозирования сроков оперативного вмешательства (рисунок 2).

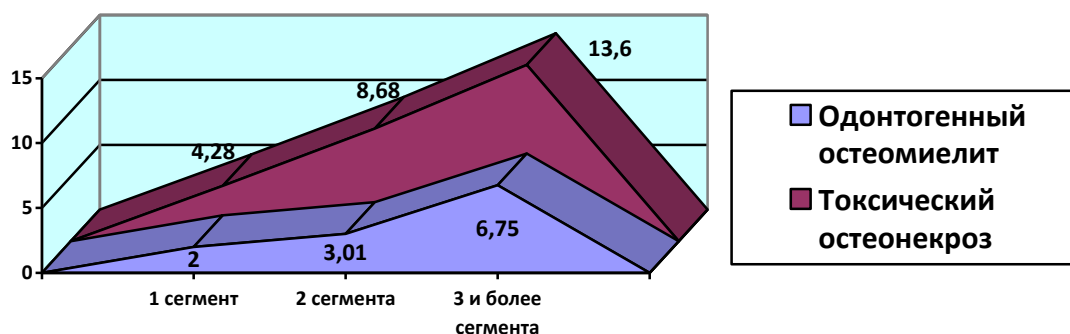


Рисунок 2 - Средние сроки секвестрации в группах исследования (в месяцах)

При анализе результатов патогистологического исследования было установлено, что при токсическом остеонекрозе длительное время отсутствует

разрушение некротизированной кости, что увеличивает период начала секвестрации и болезни в целом по сравнению с одонтогенным остеомиелитом.

Различия были выявлены и при бактериологическом исследовании. В группе пациентов с остеонекрозом оно выявило более пёстрый состав и более высокую резистентность микрофлоры по сравнению с группой сравнения, что четко зависело от фазы воспалительного процесса (таблица 1).

Таблица 1 - Относительное распределение выявленных микроорганизмов в группах исследования в зависимости от фазы воспалительного процесса

Группы микроорганизмов	Токсический остеонекроз		Одонтогенный остеомиелит	
	Фаза обострения	Хроническая фаза	Фаза обострения	Хроническая фаза
Staphylococci	37%	15%	47%	39%
Streptococci	23%	53%	41%	47%
Enterococci	20%	-	6%	3%
Acinetobacter	13%	-	-	-
Bacilli	-	10%	6%	8%
Entrobacter	7%	5%	-	-
Candida	-	17%	-	3%

Используя статистический метод (формулу полной вероятности Байеса), впервые были выявлены и обоснованы критерии дифференциальной диагностики токсического остеонекроза и одонтогенного остеомиелита. Преобладание первично хронического начала заболевания, наличие периостальной реакции по нижнему краю нижней челюсти, оголение участка кости в полости рта, возможное поражение обеих челюстей, плотная кость при зондировании, самопроизвольное выпадение зубов из очага остеонекроза, большой объем поражения кости (2 и более сегментов челюсти), достаточно частое формирование выраженной «муфты» из надкостницы, а также длительные сроки секвестрации (более 6 месяцев) позволяют с вероятностью 99,9% установить диагноз «Токсический остеонекроз».

Медикаментозное лечение токсического остеонекроза

Учитывая результаты чувствительности к антибиотикам, предпочтительно применение следующих схем антимикробной терапии: курсы левофлоксацина и гентамицина в обе фазы токсического остеонекроза, в фазу обострения

дополнительно можно назначать препараты пенициллинового ряда, цефалоспорины и хлорамфеникол. Продолжительность антибактериальной терапии при остеонекрозе в фазу обострения должна составлять не менее 14 дней в связи с более длительным регрессом клинических симптомов обострения процесса (рисунок 3).

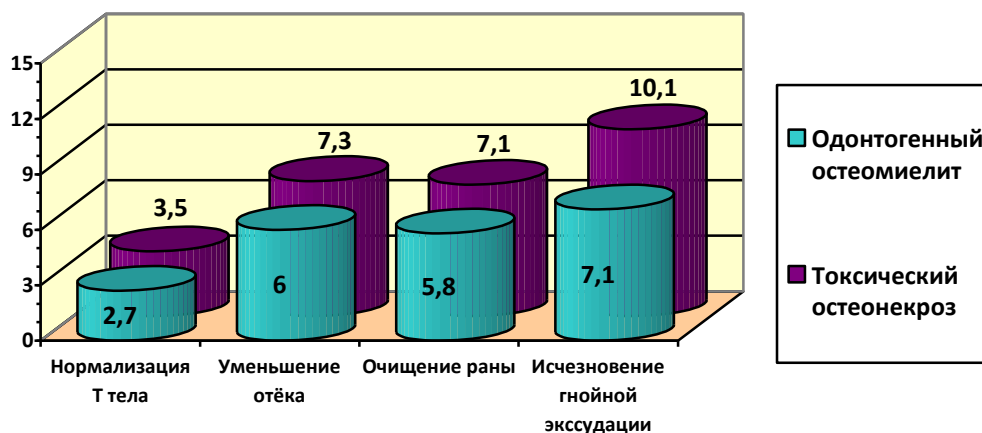


Рисунок 3 - Сроки проявления клинических признаков эффективности антибактериальной терапии в исследуемых группах (в сутках)

С учетом наличия продолжительного периода секвестрации в исследуемой группе, а также вторичного иммунодефицитного состояния у большинства больных, вероятность развития обострения процесса значительно увеличивалась, что требовало обязательного назначения антибактериальных препаратов в хроническую фазу всем без исключения пациентам.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение токсического остеонекроза зависело от фазы воспалительного процесса и стадии заболевания. В фазу обострения случае развития гнойно-воспалительных осложнений проводилось вскрытие и дренирование околочелюстных абсцессов и флегмон по общепринятой методике. Установлено, что при токсическом остеонекрозе в результате обострения процесса, околочелюстные нагноительные процессы в окружающих мягких тканях протекают более тяжело, имеют в основном разлитой характер, а зачастую – с вовлечением в процесс 2 и более анатомических клетчаточных пространств.

Выделено четкое показание для проведения секвестрэктомии при токсическом остеонекрозе челюстей: данное оперативное вмешательство следует проводить в стадию полного формирования демаркационной зоны между

неизменённым и некротизированным участком кости, приводящей к появлению секвестра. При этом, следует учитывать большую длительность заболевания, а также зависимость сроков секвестрации от объёма поражения костной ткани и избегать проведения хирургических вмешательств в полости рта и на челюстных костях в ранние сроки, при отсутствии формирования четкой зоны демаркации. Проведение секвестрэктомии по классической методике при токсическом остеонекрозе челюстей могло вызвать рецидив заболевания в послеоперационном периоде ввиду достаточно большого механического воздействия на прилегающие к участку некроза кость и мягкие ткани. Поэтому нами была предложена модифицированная методика данной операции, направленная на уменьшение риска рецидива остеонекроза в послеоперационном периоде путём уменьшения травмирующего воздействия при выполнении основных этапов секвестрэктомии (щадящая секвестрэктомия).

Она состоит из нескольких этапов. Первый этап – обезболивание. Показания для проведения местного обезболивания были расширены ввиду наличия у большинства пациентов сопутствующей патологии, повышающей риск анестезиологического пособия. Предпочтительно применение анестетиков без вазоконстриктора, так как медикаментозное сужение сосудов может привести к дополнительной ишемии в месте создания депо анестетика и увеличению риска рецидива остеонекроза.

Второй этап – создание доступа к пораженному участку кости. Осуществлялся путем разведения краев слизистой оболочки, окружающей омертвевшую костную ткань, и отслаивания её только до зоны демаркации для сохранения периферического кровоснабжения подлежащей кости. С целью предупреждения дальнейшего распространения некротического процесса, проведение дополнительных разрезов в полости рта, выкраивание слизисто-надкостничных лоскутов, и другие манипуляции, приводящие к травматизации слизистой оболочки полости рта, сводились к минимуму. Третий этап – удаление секвестра. Проводился механически с помощью распатора, путём отделения омертвевшего участка кости от секвестральной стенки вдоль всей зоны демаркации. После выделения секвестра и появления его подвижности, осуществлялось его извлечение (рисунок 4).



Рисунок 4 - Этап удаления секвестра нижней челюсти при проведении щадящей секвестрэктомии

Четвертый этап – кюретаж секвестральной полости. Проводился с целью удаления патологической грануляционной ткани, участвующей в формировании гнойной экссудации, а также отделившихся остатков секвестра. Участков размягчения подлежащей кости при токсическом остеолизе не наблюдалось. В отличие от классической техники секвестрэктомии, проведение механической обработки стенок секвестральной полости до кровоточащей, видимо неизменной кости не проводилось, так как данный этап мог также вызвать рецидив и дальнейшее распространение некротического процесса.

Пятый этап – тампонада послеоперационного дефекта йодоформной турундой. Ведение послеоперационной раны проводилось открытым способом, йодоформная турунда выполняла противовоспалительную и защитную функцию в ранний послеоперационный период и использовалась до формирования признаков заживления дефекта вторичным натяжением. Закрытие и ушивание образовавшегося послеоперационного дефекта челюсти не проводилось с целью предотвращения возможного ухудшения питания окружающих мягких тканей и увеличения риска рецидива процесса.

Результаты оперативного лечения

Ранний послеоперационный период у всех пациентов был удовлетворительным: отсутствовала гнойная экссудация, заживление раны сопровождалось формированием ярко-розовых грануляций в области дефекта - в среднем, через $8,5 \pm 1,4$ суток после проведения секвестрэктомии на нижней челюсти (при поражении верхней челюсти - через $6,8 \pm 0,2$ суток). Жалобы на болезненность и нарушение самочувствия после операции отмечались в первые 3-

6 суток после операции. Умеренный послеоперационный отек отмечался на 7-е сутки у 67% испытуемых и был незначительным на 14-е сутки после проведения секвестрэктомии на нижней челюсти (после оперативного вмешательства на верхней челюсти умеренный послеоперационный отек исчезал к третьим суткам у большинства пациентов, и на 7-е сутки он отмечался лишь у 6% пациентов). Кроме того, на 7-е сутки после секвестрэктомии проводилась контрольная рентгенография – остатков секвестров обнаружено не было во всех случаях. В последующем наступал процесс эпителизации – на нижней челюсти в среднем, через $15 \pm 1,1$ суток, на верхней челюсти - в среднем, через $12,8 \pm 0,3$ суток. Функциональных нарушений (ограничение открывания рта, нарушение функций глотания, речи и приема пищи), в том числе и у 10 исследуемых, имеющих зону поражения на всю толщину нижней челюсти, не было выявлено. Это связано с тем, что у этой группы пациентов в период секвестрации сформировался плотный «чехол» из оссифицированной надкостницы, окружающей пораженную часть нижней челюсти, что обусловило формирование прочного каркаса и отсутствие подвижности поражённых фрагментов челюсти после операции (рисунок 5).

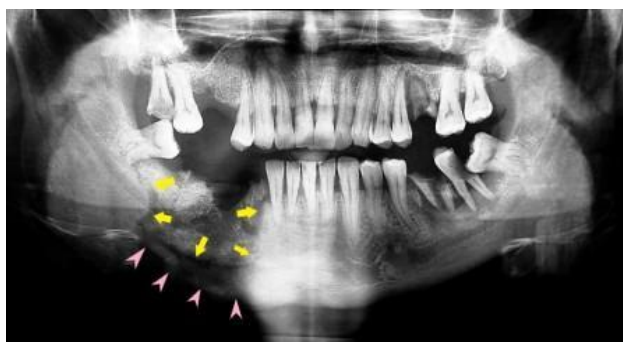


Рисунок 5 - Стадия секвестрации при токсическом остеонекрозе нижней челюсти. Формирование зоны демаркации (прямоугольные стрелки) и прочного оссифицированного участка надкостницы (треугольные стрелки), удерживающего фрагменты; 8 месяцев после начала заболевания

Наблюдаемое явление исключило развитие дислокационной асфиксии, деформацию нижней челюсти и предупредило появление функциональных нарушений в челюстно-лицевой области. Форма челюсти была сохранена, в связи с чем замещение послеоперационного дефекта имплантационными материалами показано не было. Кроме того, у 12% исследуемых, имеющих обширное поражение верхней челюсти, было отмечено формирование костной

«перемычки» вокруг секвестра, в связи с чем стенки верхнечелюстного синуса и полости носа были смещены, а размеры полостей за счет этого уменьшились. В связи с этим, развитие воспалительных явлений и формирование назо- и антростом не наблюдалось. В остальных случаях, при формировании ороантростомы после проведенной секвестрэктомии, ревизия верхнечелюстного синуса и закрытие ороантростомы местными тканями проводилось спустя 3 месяца после первого оперативного вмешательства при отсутствии рецидива заболевания.

Через 3 и 6 месяцев после проведенного оперативного вмешательства оценивалось состояние постоперационных дефектов. У 68% пациентов отмечалась окончательная эпителизация и рубцевание стенок дефекта нижней челюсти в течение 3 месяцев, у остальных 32% - в течение полугода (в среднем – через $108 \pm 5,5$ суток); при поражении верхней челюсти средние сроки сокращались до $54 \pm 4,3$ суток. На контрольных рентгенограммах через 3 месяца после операции признаки рецидива заболевания (формирование новых очагов некроза, дальнейшая секвестрация) отсутствовали у всех пациентов. Отмечалось появление петлистого костного рисунка в области «муфт».

В дальнейшем, учитывая отсутствие участков альвеолярной части и тела нижней челюсти, исследуемые были направлены на сложное зубочелюстное протезирование к стоматологу-ортопеду. Послеоперационные дефекты нижней челюсти замещались протезом по типу резекционного. Через 12 месяцев после операции (и 6 месяцев после ношения протеза) исследуемые вновь были осмотрены. Рецидивов заболевания отмечено не было, основные функции зубочелюстной системы не были нарушены, пациенты жалоб не предъявляли. На контрольных рентгенограммах отмечалось сглаживание краев послеоперационного дефекта с формированием участков остеосклероза прилегающей костной ткани у всех пациентов, верхнечелюстной синус удовлетворительной пневматизации.

В целом было отмечено более раннее заживление тканей после проведения секвестрэктомии на верхней челюсти по сравнению с нижней. Кроме того, периоды временной нетрудоспособности при данной методике лечения значительно сократились.

ВЫВОДЫ

1. Существует характерный симптомокомплекс токсического (дезоморфинового) остеонекроза челюсти, который в 99,9% случаев говорит о наличии у пациента токсического остеонекроза, что можно считать достоверным критерием дифференциальной диагностики токсического остеонекроза данного заболевания с наиболее распространённым воспалительным заболеванием челюсти – одонтогенным остеомиелитом.

2. Сроки секвестрации при токсическом остеонекрозе зависят от объема поражения костной ткани. При поражении одного сегмента секвестрация наступала в среднем через $4,28 \pm 1,21$ месяца после начала заболевания, в случае поражения 2 сегментов – через $8,68 \pm 1,26$ месяца, при поражении 3 и более сегментов – через $13,16 \pm 1,75$ месяца). Полученные данные позволяют спрогнозировать время этапа оперативного лечения.

3. Состав высеваемой при токсическом остеонекрозе микрофлоры четко зависит от фазы воспалительного процесса. В фазе обострения преобладающей группой микроорганизмов являются стафилококки, в хронической фазе остеонекроза - стрептококки. К тому же, в хроническую фазу отмечено наличие грибковой микрофлоры. С учётом результатов чувствительности к антибиотикам, предпочтительно применение левофлоксацина и гентамицина в обе фазы токсического остеонекроза. Также, в фазу обострения можно применять препараты пенициллинового ряда, цефалоспорины и хлорамфеникол. Кроме того, в хроническую фазу остеонекроза показано лечение амфотерицином В и нистатином.

4. Проведение секвестрэктомии при токсическом остеонекрозе должно проводиться не раньше формирования чёткой зоны демаркации и с минимальным (щадящим) воздействием на окружающие костную и мягкие ткани. Сочетание этих условий позволяет добиться положительных результатов оперативного лечения в 100% случаях, исключает риск рецидива заболевания, что улучшает его прогноз.

5. Проведение щадящей секвестрэктомии в большинстве случаев позволяет избежать радикальных оперативных вмешательств, так как при токсическом остеонекрозе нередко отмечается выраженная оссификация надкостницы,

окружающей патологической очаг. Это способствует сохранению челюсти как органа, даже при обширном некротическом процессе. В некоторых случаях отмечается формирование костных «перемычек» между секвестром и верхнечелюстным синусом.

6. Учитывая полученные результаты изучения диагностики и лечения токсического (дезоморфинового) остеонекроза челюстей, предложен стандарт хирургического лечения данного заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для дифференциальной диагностики токсического остеонекроза и одонтогенного остеомиелита необходимо обращать внимание на наличие характерного симптомокомплекса.

2. Антибактериальная терапия должна проводиться как в фазу обострения заболевания, так и в хроническую стадию. Антибактериальные препараты первого ряда – левофлоксацин и гентамицин, в хроническую стадию показана комбинация с противогрибковыми препаратами.

3. Для хирургического лечения токсического остеонекроза челюстей рационально применение щадящей секвестрэктомии по предложенной нами методике. Проведение оперативного вмешательства возможно только после формирования четкой зоны демаркации и должно проводиться с минимальным травматическим воздействием на подлежащую кость и окружающие мягкие ткани.

4. Целесообразно использовать стандарт лечения токсического остеонекроза, позволяющий систематизировать применение различных методик лечения заболевания в зависимости от стадии и фазы процесса.

5. При обращении наркозависимых пациентов в учреждения общей лечебной сети, а также в наркологические диспансеры, врачам-интернистам и наркологам следует уделять особое внимание жалобам со стороны челюстно-лицевой области. С целью достижения благоприятного исхода заболевания, лечение остеонекроза должно проводиться параллельно с коррекцией общесоматического статуса и лечением наркотической зависимости.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Антаков Г. И., Штраубе Г. И., Боев И. А. Сроки секвестрации при токсическом остеонекрозе нижней челюсти в зависимости от объёма поражения костной ткани. // Институт стоматологии. - 2019. - № 1 (82). - С. 68-71. (из перечня ВАК)
2. Антаков Г. И., Штраубе Г. И., Боев И. А. Рациональная антибактериальная терапия при токсическом остеонекрозе челюстных костей // Клиническая практика. - 2020. - Т. 11. - № 1. - С. 59-66. (из перечня ВАК)
3. Антаков Г. И., Штраубе Г. И., Боев И. А. Проведение секвестрэктомии при остеонекрозе челюстей, вызванного приемом наркотического вещества дезоморфина. // Аспирантский вестник Поволжья. - 2020. - № 5-6. - С. 68-75. (из перечня ВАК)
4. Антаков Г. И., Боев И. А. Медикаментозная терапия дезоморфинового некроза челюстей, осложненного септическим процессом. / Сборник: Молодая наука - практическому здравоохранению. Материалы 92-й итоговой научно-практической конференции студентов, ординаторов, аспирантов, молодых ученых (до 35 лет) ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера. – Пермь, 2019. - С. 253-254.
5. Антаков Г. И., Соколов Е. А. Использование методики щадящей секвестрэктомии при токсическом остеонекрозе верхней челюсти. Клинический случай. / Сборник: Молодая наука - практическому здравоохранению. Тезисы докладов 91-й итоговой научно-практической конференции студентов, ординаторов, аспирантов, молодых ученых (до 35 лет) ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера. – Пермь, 2018. - С. 276-277.
6. Антаков Г. И., Соколов Е. А. Успешное применение методики щадящей секвестрэктомии при токсическом остеонекрозе нижней челюсти. Клинический случай / Сборник: Молодая наука - практическому здравоохранению. Материалы средневожской научно-практической конференции молодых учёных с международным участием. Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера. – Пермь, 2017. - С. 6-10.

Антаков Глеб Иванович

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТОКСИЧЕСКИХ (ДЕЗОМОРФИНОВЫХ)
ОСТЕОНЕКРОЗОВ ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ**

3.1.7. Стоматология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 17.02.2022. Формат 60x90/16.
Бумага офертная. Гарнитура Times New Roman, 1 п.л.
Печать цифровая.
Тираж 100 экз. Заказ №55/2022

Отпечатано в издательско-типографическом комплексе «ОТ и ДО»
614094, г.Пермь, ул. Овчинникова, 19. тел./факс (342) 224-47-47