

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
АКАДЕМИКА Е. А. ВАГНЕРА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Антаков Глеб Иванович

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

3.1.7. Стоматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Штраубе Галина Ивановна

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	12
1.1 Основные сведения об одонтогенном остеомиелите.	13
1.2 Этиология, патогенез, методы диагностики и лечения постлучевых и бисфосфонатных остеонекрозов челюстей.	15
1.3 История изучения токсического (дезоморфинового) остеонекроза челюстей.	26
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	39
2.1 Тип исследования.	39
2.2 Дизайн исследования.	39
2.3 Материалы исследования.	39
2.4 Клинико-лабораторные методы исследования.	42
2.4.1 Бактериологический метод исследования.	42
2.4.2 Патогистологическое исследование.	43
2.4.3 Рентгенологические методы исследования.	43
2.5 Статистический метод исследования.	44
2.6 Описание методики щадящей секвестрэктомии при токсическом остео-некрозе.	45
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ОСОБЕННОСТЕЙ ДИАГНОСТИКИ ТОКСИЧЕСКИХ (ДЕЗОМОРФИНОВЫХ) ОСТЕОНЕКРОЗОВ ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ.	49
3.1 Клинические методы диагностики.	49
3.2 Лабораторные и инструментальные методы диагностики.	61
3.3 Дифференциальная диагностика токсического остео-некроза челюстей и хронического одонтогенного остеомиелита.	81
ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ТОКСИЧЕСКИХ (ДЕЗОМОРФИНОВЫХ) ОСТЕОНЕКРОЗОВ ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ.	86
4.1 Медикаментозное лечение токсических остео-некрозов челюстных ко-	

стей.	86
4.1.1 Общие принципы медикаментозной терапии токсического остео- некроза и осложнений.	86
4.1.2 Особенности антибактериальной терапии при токсическом остео- некрозе.	92
4.2 Анализ результатов хирургического лечения токсических остео- некрозов челюстных костей.	96
4.3 Экспертиза временной нетрудоспособности и реабилитация пациен- тов с токсическим остео-некрозом. Вариант стандарта лечения токсического остео-некроза челюстей.	117
4.4 Клинические примеры.	124
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	137
ВЫВОДЫ.	149
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	151
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	153
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	154
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	163

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Проблема исследования остеонекрозов челюстей связана с увеличением количества случаев их возникновения, а также высокой частотой осложнений и рецидивов заболевания. В международной классификации болезней 10-го пересмотра данная патология относится к классу болезней органов пищеварения и выделена в блоке болезней полости рта, слюнных желез и челюстей (K10.2). Развитие остеонекроза челюсти может быть связано с рядом причин. Он возникает как осложнение медикаментозной и лучевой терапии, используемой для лечения злокачественных опухолей, а также вследствие инъекционного употребления фосфорсодержащих наркотических веществ. В настоящее время частота развития остеонекрозов челюстей достигает 8-27% [33]. Увеличение случаев их возникновения обусловлено ростом заболеваемости наркоманией и злокачественными новообразованиями. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, в 2020 году в мире от онкологических заболеваний умерло около 10 миллионов человек, а наркотическая зависимость выявлена у 35 миллионов человек. Это говорит об острой необходимости изучения особенностей диагностики и лечения остеонекрозов челюстей, являющихся осложнением данных заболеваний.

Эффективных методов лечения исследуемой нозологии до сих пор не разработано, более высокий прогноз излечения имеется лишь в начальных стадиях заболевания [34]. Многие практикующие врачи до сих пор не осведомлены о существовании как токсических, так и других видов остеонекрозов. Ошибочный диагноз «одонтогенный остеомиелит» в таких случаях приводит к выбору неправильной тактики лечения, вызывая тяжелые осложнения заболевания. Следует отметить, что токсический (дезоморфиновый) остеонекроз челюсти у наркозависимых пациентов характеризуется высоким риском развития септического состояния – до 8,33%, что может стать причиной летального исхода [15].

Кроме того, в настоящее время отсутствуют федеральные стандарты лече-

ния дезоморфинового остеонекроза, отражающие этапы диагностики и тактику медикаментозного и хирургического лечения данной патологии в зависимости от стадии процесса.

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 ингредиентов - кодеинсодержащих лекарственных средств, кристаллического йода и красного фосфора [3]. 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 метаболизм костной ткани и микроциркуляцию челюстных костей [8]. Многочисленные результаты исследования клинической картины [15; 78] и лучевой диагностики [5; 7; 11; 12; 27] 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 [1; 2; 17; 18; 28; 41] не всегда являются эффективными и на фоне выраженного иммунодефицита нередко приводят к развитию рецидива заболевания и тяжелых гнойно-септических осложнений [1; 2; 28; 40]. Также не установлены сроки для проведения оперативного вмешательства при токсическом остеонекрозе. Немногочисленные работы в данном направлении [10] 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.

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 и практическая 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 настоящего исследования состоит в повышении эффективности диагностики и лечения пациентов с токсическим остеонекрозом челюстей. Кроме того, 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 остео-некрозе челюстных костей» 22.07.20г.), которые применяются в работе с пациен-тами с токсическим остеонекрозом челюстей в клинической стоматологической больнице ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России.

Использование методики щадящей секвестрэктомии позволило избежать развития рецидивов и гнойно-септических осложнений остеонекроза, улучшить прогноз болезни. Определена тактика ведения больного в ранний и поздний послеоперационный периоды.

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 «Хрони-ческий одонтогенный остеомиелит». Предметом изучения явились результаты клинико-лабораторного и инструментального методов обследования, позволив-шие сформулировать критерии дифференциальной диагностики указанных выше заболеваний, определить состав микрофлоры с целью подбора эффективной анти-бактериальной терапии, а также выявить ориентировочные сроки оперативного вмешательства на основе изучения особенностей секвестрации. Получены резуль-таты применения предложенной методики хирургического лечения пациентов токсическим остеонекрозом челюстей и её оценка с использованием клинико-рентгенологических способов тестирования. Все этапы исследования выполнены с учетом принципов доказательной медицины. Весь цифровой материал обрабо-тан с применением современных методов статистики лицензионной программы.

Положения, выносимые на защиту

1. Всесторонний анализ и систематизация результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования при токсическом остеонекрозе позволил выявить достоверные критерии дифференциальной диа-

гностики 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.

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.

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

Основные результаты исследования внедрены в практику клинической стоматологической больницы ФГБОУ ВО ПГМУ им. ак. Е. А. Вагнера Минздрава России (г. Пермь), являющейся главным учреждением Пермского края, оказывающим 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, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 85 источниками, из которых 40 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 14 таблиц, 11 графиков и 58 рисунков.

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, описанный в диссертации, достаточен для анализа и достоверных выводов.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Актуальность проблемы изучения остеонекрозов челюстей связана с увеличением количества случаев их возникновения, а также высокой частотой осложнений и рецидивов заболевания [33]. Многочисленные отечественные и зарубежные исследования этиологии, патогенеза, диагностики и лечения, а также профилактики постлучевых и бисфосфонатных остеонекрозов внесли большой вклад в изучение данных заболеваний. Но эффективных методов лечения до сих пор не разработано, более высокий прогноз излечения лишь в начальных стадиях заболевания [34].

Ещё более интенсивного изучения требует такой вид остеонекроза челюстей, как токсический (дезоморфиновый). Это связано с несколькими причинами. Считается, что данный тип остеонекроза самый «молодой» из всех, этиология и патогенез его малоизученные, в отличие от других остеонекрозов. К тому же, дезоморфиновые остеонекрозы – это осложнение дезоморфиновой наркомании. В связи с этим изучаемая группа людей практически всегда имеет выраженное снижение иммунного статуса организма [6], что значительно утяжеляет клиническую картину заболевания, и также усложняет поиск методов лечения. Стоит сказать, что люди, больные наркоманией – это чаще всего люди с низким социальным статусом, происходит постепенная психическая, интеллектуальная, физическая и нравственная деградация личности [4]. К сожалению, здоровье у таких людей находится совсем не на первой ступени в иерархии потребностей, что ещё более углубляет проблему изучения данной патологии. Очень сложно фиксировать и оценивать отдаленные результаты лечения, так как многие испытуемые недисциплинированны. И, наконец, следует учесть то, что токсический остеонекроз – это в основном проблема Российской Федерации и стран содружества независимых государств. Это связано с относительной дешевизной и простотой изготовления дезоморфина, а также невысокими доходами населения в этих странах [42]. Поэтому сообщений о случаях возникновения этого заболевания за рубежом практически не зарегистрировано, с чем связано отсутствие работ по изучению данной

патологии в странах дальнего зарубежья. В России и СНГ исследовательские работы по изучению токсического остеонекроза весьма немногочисленны и не создают полную картину решения проблем по данной нозологии [25].

Многие практикующие врачи до сих пор не осведомлены о существовании как токсических, так и других видов остеонекрозов. Ошибочный диагноз «одонтогенный остеомиелит» в таких случаях часто приводит к выбору неправильной тактики лечения, вызывая тяжелые осложнения заболевания. Поэтому очень важно дальнейшее изучение остеонекрозов челюстей. Хотя остеонекрозы челюстей во многом схожи с одонтогенным остеомиелитом, они имеют также и принципиально важные отличия, определяющие совершенно иные подходы к их лечению. Для понимания этих отличий важно знать ключевые моменты этиологии, патогенеза, клинической картины, диагностики и лечения одонтогенного остеомиелита.

1.1 Основные сведения об одонтогенном остеомиелите

Этиология одонтогенного остеомиелита - это инфекционный фактор, который при определённых обстоятельствах (сенсбилизация организма, нарушения микроциркуляции, нейрогуморальный дисбаланс, иммунодефицит – особенно на фоне хронических сердечно-сосудистых, эндокринных и иных заболеваний) вызывает сначала острый, а затем хронический патологический воспалительный процесс в кости за счёт формирования многочисленных порочных кругов [31]. В начале прошлого века главной задачей в изучении одонтогенного остеомиелита была борьба с микроорганизмами, его вызывающими. Только лишь устранение одонтогенного очага воспаления не приводило к излечению, заболевание лишь принимало хроническую форму и прогрессировало. Большой прорыв в решении данной задачи наступил только после открытия Александром Флемингом в 1928г. первого антибиотика – пенициллина и выделения его в чистом виде Флери и Чейном в 1938г. Именно тогда, с наступлением эры антибиотиков, появилась возможность вылечить остеомиелит, устранив этиологию заболевания.

Синтезированные во второй половине 20 века антибактериальные препараты – линкозамиды, цефалоспорины, фторхинолоны – повысили успех в лечении одонтогенных остеомиелитов благодаря своим остеотропным свойствам [43]. В

настоящее время данные лекарства считаются препаратами выбора и, помимо хирургического лечения, являются обязательной базовой терапией. Назначение антибиотиков и вскрытие гнойных очагов в околочелюстных мягких тканях при остеомиелитическом процессе приводило к купированию острых воспалительных явлений. В ряде случаев наступало выздоровление, но в большинстве случаев отмечался переход в хроническую форму, которая требовала хирургического лечения (удаления участка омертвевшей кости).

Огромную роль в совершенствовании диагностики и методов хирургического лечения одонтогенного остеомиелита сыграло развитие лучевой диагностики. Открытие Вильгельмом Рентгеном в 1895г. X-лучей и методики рентгенографии позволило выделить учёным (Александров Н. М., 1954г., Лукьяненко В. И., 1968 и др.) стадии и распространённость остеомиелитического процесса, а также сроки и показания к проведению хирургического лечения – секвестрэктомии [21]. Дальнейшее развитие рентгенодиагностики (изобретения КТ в 1972г. Г. Хаунсфилдом и А. Кормаком и многие другие открытия) способствовало совершенствованию методик проведения секвестрэктомии и улучшению прогноза в излечении больных. Многочисленные исследования в иммунологии (Дж. Гованс, 60-е года 20 века и другие) повлияли на формирование новых взглядов на принципы лечения одонтогенного остеомиелита путём коррекции иммунологического статуса организма. В настоящее время считается, что состояние иммунной реактивности организма во многом определяет выраженность воспалительной реакции, характер течения заболевания, а также объем пораженной кости [32].

Таким образом, благодаря ранее проведённым исследованиям, в настоящее время сформировался комплексный подход в лечении одонтогенного остеомиелита. Он включает этиотропную (антибактериальную) и патогенетическую терапию (коррекция иммунитета, применение противовоспалительных средств) и хирургическое лечение (удаление причинного зуба, вскрытие околочелюстных гнойных очагов и секвестрэктомия). Это позволило назвать одонтогенный остеомиелит в подавляющем большинстве своём излечимым заболеванием с благоприятным прогнозом при своевременной диагностике и лечении.

Но побочным эффектом научно-технического прогресса 20 века стало появление новых форм воспалительных заболеваний челюстей – остеонекрозов, которые во многом схожи с остеомиелитом по клинической картине. У данной нозологической группы на первое место в этиологии выступают не микроорганизмы, а внешние причины. Микроорганизмы играют вторичную роль, утяжеляя течение остеонекроза. С открытием рентгеновских лучей и развитием рентгенотерапии стали появляться случаи постлучевого некроза челюстей. Широкое внедрение новых лекарственных средств в онкологическую и геронтологическую практику – бисфосфонатов, привело к возникновению бисфосфонатных некрозов. Изобретение синтетических кодеин-содержащих препаратов от кашля, создание на их основе наркотического препарата – дезоморфина, а также простота его получения кустарным способом способствовали появлению дезоморфиновой наркомании и её осложнений – дезоморфиновых (токсических) некрозов челюстей.

При этом, лечение остеонекрозов челюстей по принципам лечения одонтогенного остеомиелита не приводит к выздоровлению, а в некоторых случаях даже усугубляет процесс. Данный факт подтолкнул учёных к изменению привычных взглядов на развитие воспалительного процесса в челюстях, способствовал дальнейшему изучению механизмов развития остеонекрозов и формированию совершенно иных принципов лечения, во многом отличных от одонтогенного остеомиелита.

1.2 Этиология, патогенез, методы диагностики и лечения постлучевых и бисфосфонатных остеонекрозов челюстей

Открытие в 1895 году В. К. Рентгеном X-лучей положило начало новой вехе в истории медицины – развитие лучевой диагностики и лучевой терапии. Данное открытие сразу же вызвало неподдельный интерес учёных. Уже в 1897 году Э. Бенъе и А. Данло впервые применили рентгеновские лучи для лечения заболеваний – в частности, кожных. Исследования в области рентгенотерапии быстро вошли в поиск способов лечения злокачественных новообразований. В 1901 году В. Пуси провел облучение лимфоузлов у пациентов с лимфогранулематозом. В 1909 году Бек применил рентгенотерапию для лечения рака желудка. Но воздействие

рентгеновских лучей на здоровые ткани ещё было мало изучено, при применении их в высоких дозах без специальной защиты развивались острые лучевые реакции, острая и хроническая лучевая болезнь, поздние лучевые осложнения. Не только исследуемые, но и исследователи были подвержены этим осложнениям. Это заставило учёных работать в направлении открытия способов защиты от излучения, диагностики и лечения побочных эффектов лучевой терапии.

Одно из самых тяжелых поздних осложнений лучевой терапии злокачественных новообразований головы и шеи – это *остеорадионекроз челюстей*. Впервые данный термин был описан в 1926 г. D. Phemister и J. Ewing. Однако, начиная с 50-х годов XX века, этот термин стал употребляться по отношению и к другим костям скелета, подверженных лучевому воздействию [51]. Основными клиническими симптомами были проявления признаков, сходных с одонтогенным остеомиелитом – появление свищей, гноетечение, воспалительные изменения окружающих мягких тканей, иногда – оголение некротизированной кости. Данные симптомы появлялись спустя 3 месяца - 5 лет с момента проведения лучевой терапии и чаще всего были связаны с последующим удалением зубов из зоны, которая подвергалась облучению. Отличия от остеомиелита состояли в том, что течение заболевания очень длительное, часто отсутствует зона демаркации и секвестрация, радикальное хирургическое лечение приводило к усугублению некротического процесса. Патогенез лучевого некроза был плохо изучен, до 1983 года существовала концепция постепенной девитализации кости после облучения, присоединение вторичной инфекции приводило к обширным деструктивным процессам.

В 1983 году Маркс предложил теорию «3 Г», которая актуальна и в настоящее время: тканевая гипоксия, клеточная гипоксия и гиповаскуляризация, которые были вызваны ионизирующим излучением. Эти процессы прогрессируют, то есть наблюдается явление последействия. Вторую теорию предложил Дамбрэн в 1993 году — это теория 2 «И»: ишемия и инфекция. Ионизирующее излучение напрямую повреждает клетки эндотелия, и на фоне гиповаскуляризации тканей происходит присоединение инфекционного фактора, чаще всего одонтогенного. Эти теории в настоящее время равносильны и взаимодополняют друг друга.

В последние десятилетия идёт активное изучение провоцирующих факторов, способов диагностики, лечения и профилактики остеорадионекроза. Так, ведутся исследования в области внедрения различных методов лучевой терапии и их комбинация, а также изменение дозы и кратности облучения. Раджапова М. У. и соавторы (2012 год) пришли к выводу, что частота развития поздних лучевых повреждений после разнофракционной лучевой терапии по сравнению со стандартным облучением значительно меньшая. Так, после лучевой терапии с дроблением дозы облучения 1 Гр + 1,5 Гр и 1 Гр + 2 Гр частота поздних токсических осложнений составляет 8,9% и 10,8% против 20,2% при самостоятельной лучевой терапии [24].

Исаев П. А. и соавторы (2010 год) также изучали факторы, способствующие развитию остеорадионекроза. Они отметили, что частота лучевого некроза без повреждения нижней челюсти во время комбинированного лечения составляет 15,3%, при сочетании с резекцией или иссечением надкостницы - 45,4% [19]. Тимофеев А. А. (2016 год) своим исследованием подтвердил типичную клиническую картину заболевания. При постлучевом остеонекрозе челюстей наблюдается значительная деструкция костной ткани, которая сопровождается отторжением секвестров. После лучевого воздействия на околочелюстные мягкие ткани наблюдаются изменения в тканях и органах полости рта [36].

Немаловажное внимание уделялось лучевой диагностике остеорадионекроза. В своей работе Зорина И. С. и соавторы (2012 год) указали, что при обследовании пациентов с остеорадионекрозом отмечались преимущественно склеротические изменения кости. Полностью сформированные секвестры определялись только в 35% случаев. В основном были представлены секвестры на стадии формирования. Периостальной реакции не выявлялось. У 14% пациентов были диагностированы патологические переломы [13].

Лечение заболевания в настоящее время до сих пор вызывает значительные трудности. Существует ряд работ, посвящённых поиску методов лечения. Так, Маркс в 1983 году предложил метод гипербарической оксигенации как дополнительный метод лечения заболевания. Юлдашев И. М. (1992 год) указал, что

постлучевой остеонекроз встречается у 3,9% пациентов, получавших лучевую терапию. Автор предложил биохимический метод определения катепсина Н для дифференциальной диагностики заболевания с рецидивом опухоли. При этом, основным методом лечения остеорадионекроза – резекция нижней челюсти, проведённая у 73% пациентов. Кроме того, автор указывал на возможность проведения радикального лечения в комбинации с лазерным облучением крови с целью улучшения результатов лечения [44]. Ежов В. Г. и соавторы (2006 год) наоборот, рекомендовали придерживаться консервативной тактики лечения заболевания, особенно на начальных этапах заболевания. Хирургическое лечение показано только в случае неэффективности консервативной терапии [35].

Большую роль в профилактике развития остеорадионекроза отводят своевременной санации полости рта. Титова О. Н. (2004 год) сообщила, что хирургическую санацию полости рта больным злокачественными опухолями ЧЛО, которым показана радиотерапия, необходимо проводить до начала лучевого лечения или в период первого этапа ДГТ с суммарной очаговой дозой до 20 Грей [38]. Рущкий А. Н. и соавторы (2010 год) поставили вопрос об удалении зубов в зоне лучевого воздействия, поскольку у пациентов, перешагнувших 2–3–5-летний рубеж, облучённые зубы в результате некроза твёрдых тканей теряют функциональную и эстетическую ценность. Коронки их изменяются в цвете, нередко отламываются у шеек. Такие зубы являются источниками инфекции, увеличивая тем самым возможность развития лучевого остеомиелита челюстей. Они доказали, что развитию лучевого остеомиелита челюстей часто способствует также удаление зуба в зоне облучения. Возникающая травма тканей является входными воротами для проникновения микроорганизмов. В таких случаях удаление зуба должно быть особенно щадящим, на лунку накладываются швы, назначаются антибактериальные препараты, антисептические полоскания. Удаление зуба предпочтительнее проводить в условиях стационара [29].

Таким образом, даже на современном этапе развития науки и медицины лечение остеорадионекроза – довольно сложная задача, что усугубляется наличием у больных иммуносупрессии после проведённых курсов комбинированного ле-

чения по поводу злокачественного заболевания. Зачастую лечение лучевых некрозов становится куда более серьёзной проблемой, чем лечение первичной опухоли, по поводу которой проводилась лучевая терапия.

История изучения *бисфосфонатных некрозов* неразрывно связана с изучением бисфосфонатов. Хотя бисфосфонаты были синтезированы ещё в 1865 году в Германии, в течение полувека они использовались только в промышленных целях – при производстве минеральных удобрений, нефтепереработке, а также для смягчения воды. Только в 1960-х годах эти вещества впервые были испытаны в медицине для лечения остеопороза. Основанием для медицинского использования послужила их способность предотвращать растворение гидроксиапатита - основного костного минерала, тем самым снижая потерю костной массы. Исследователи Fleisch и другие в 1962 году установили, что плазма и моча содержат соединения, которые предупреждают осаждение фосфата кальция, что обусловлено действием неорганического пирофосфата. Однако лишь в последние три десятилетия на основе этих веществ были разработаны лекарственные препараты для лечения заболеваний костной ткани, зубов и нарушений метаболизма кальция. В конце XX века был продемонстрирован механизм их действия на примере Fosamax (алендронат), выпущенного компанией «Merck». Они селективно присоединяются к костной ткани, так как имеют высокую степень сродства к гидроксиапатиту, где уменьшают резорбцию и ремоделирование кости путем влияния на активность остеокластов. Это послужило основанием для их эффективного использования в лечении болезней костной ткани (болезнь Педжета), а также в онкологии при метастатических поражениях костной ткани. Это подтверждено работами Vody (2001 год), Reid (2005 год). В настоящее время бисфосфонаты являются препаратами первой линии при лечении постменопаузального остеопороза [23; 84].

Но, несмотря на большую пользу бисфосфонатов при лечении многих заболеваний, их применение вызвало появления ряда осложнений, ранее не встречавшихся в истории медицины. Самое тяжёлое из них – это бисфосфонатные

остеонекрозы челюстей, которые стали описываться различными авторами в странах Европы и США в 2001-2003 годах одновременно с их широким внедрением в схемы лечения онкологических заболеваний и остеопороза. Клинически заболевание имеет много общего с одонтогенным остеомиелитом, но есть и ряд важных отличий: кроме выраженного болевого синдрома заболевание практически всегда сопровождается оголением некротизированного участка кости, течение заболевания прогрессирующее, а любые инвазивные манипуляции в полости рта приводят к распространению некроза на соседние участки видимо неизменной кости. Таким образом, лечение бисфосфонатного остеонекроза по принципам одонтогенного остеомиелита лишь усугубляет процесс. Это заставило исследователей всего мира обратить внимание на изучение патогенеза, клинической картины, принципов лечения и профилактики бисфосфонатного некроза челюстей. Так как наиболее широкое применение бисфосфонатов имеет место в странах Европы и США, количество зарубежных научных работ, посвящённых изучению данного вопроса, несомненно выше, чем отечественных. В России бисфосфонаты пока применяются чаще всего для лечения метастазов злокачественных новообразований.

Большое внимание уделяется изучению патогенеза заболевания. Наиболее популярны две теории развития остеонекроза – сосудистая и морфоструктурная. Согласно сосудистой теории происходит нарушение кровоснабжения за счет уменьшения вазоэндотелиального фактора роста, индукции апоптоза эндотелиальных клеток и ингибирование неоангиогенеза [68; 69]. Эти процессы приводят к асептическому некрозу челюсти. Также увеличивается скорость апоптоза кератиноцитов, что приводит к ослаблению барьерных функций слизистой оболочки и проникновению микрофлоры полости рта [55]. Вторая теория предполагает изменение цитоскелета и морфологии остеонов за счёт нарушения работы остеокластов [48]. В результате постоянной жевательной нагрузки формируются микротрещины кости. Это даёт сигнал остеокластам для проведения резорбции, а остеобластам – для реминерализации кости. Но так как функция остеокластов ингибирована, нормального ремоделирования кости не происходит, формируется

бесклеточный и аваскулярный остеон [49]. Гистологически поражённый участок представляет собой костный некроз с формированием секвестра. Часто в препаратах выявляются факультативные микроорганизмы – актиномицеты [62].

Исследование микроорганизмов, усугубляющих течение остеонекроза, играет особую роль в изучении патогенеза данного заболевания. В своём эксперименте на мышах Li Dan (2010 год) в участках остеонекроза выявил отсутствие грануляционной ткани и наличие грамм-положительной биоплёнки в костном мозге. Эти данные говорят об увеличении бактериальной нагрузки из-за блокирования резорбтивной функции остеокластов, что приводит к снижению лимфатического дренажа и предотвращению эвакуации некротизированной кости, являющейся источником питания для бактерий [56].

Aghaloo T. L. и соавторы (2011 год) продолжили изучение участия микроорганизмов в механизме остеонекроза, проведя серию опытов на крысах. Они выяснили, что одонтогенные патологические процессы создают воспалительную зону, вызывая резорбцию альвеолярной кости. Лизис кости при наличии воспаления необходим для того, чтобы позволить установить эффективный иммунный ответ. При наличии данных процессов на фоне приёма бисфосфонатов лизиса кости не происходит из-за блокады деятельности остеокластов. Это приводит к формированию среды, богатой бактериальными токсинами, цитокинами, нарушаются окислительно-восстановительные реакции. Эта среда высоко токсична для клеток костной ткани, в результате чего развивается остеонекроз [45].

Помимо прямого действия токсинов микроорганизмов на костную ткань, важно и опосредованное их влияние в виде развития иммунного ответа. Pazianas M. (2001 год) установил, что ведущую роль в патогенезе бисфосфонатного остео-некроза играют нарушения макрофагальной структуры и функции фагоцитоза [71].

Несмотря на наличие большого количества вопросов в изучении патогенеза заболевания, клиническая картина бисфосфонатного остео-некроза довольно типична. Чаще всего, как и другие формы остео-некроза, симптомы проявляются после проведения каких-либо стоматологических вмешательств в полости рта (в

основном после удаления зуба) и характеризуются отсутствием заживления лунки, формированием участков обнаженной, некротизированной кости, появлением болевого синдрома. Berenson J. (2016 год) отметил, что при присоединении вторичной инфекции появляется клиника хронического остеомиелита, формируются внутри- и внеротовые свищи. При локализации процесса в области верхней челюсти может развиваться синусит [47]. Однако известно, что начальная стадия заболевания может сопровождаться отсутствием характерной картины, а иметь лишь неспецифические признаки в виде дискомфорта, ноющих болей в челюстно-лицевой области. Этот факт побудил учёных проводить исследования начальной стадии остеонекроза с учетом рентгенологических данных. Таким образом, Hutchinson M. (2010 год) установил, что при начальной стадии бисфосфонатного остеонекроза единственным рентгенологическим признаком является остеосклероз в поражённой области [61].

На основании накопленных научных работ, появления мировой тенденции к увеличению заболеваемости бисфосфонатным остеонекрозом, трудностей в лечении данной патологии, Американской Ассоциацией Стоматологов-хирургов и Челюстно-лицевых хирургов разработана классификация бисфосфонатного остеонекроза челюстей, а также предложена тактика лечения в зависимости от стадии заболевания.

Стадия 0 - нет клинических признаков некротизированной кости, но присутствуют неспецифические симптомы (боль, остеосклероз кости). Применяется симптоматическая терапия (анальгетики).

Стадия 1 – появление участков оголения некротизированной костной ткани без признаков присоединения вторичной инфекции. Назначают антисептические полоскания полости рта и диспансерное наблюдение.

Стадия 2 – наличие участков оголённой кости, формирование свищевых ходов с присоединением вторичной инфекции. Назначают лечение пероральными антибиотиками, антисептические полоскания полости рта, анальгетики.

Стадия 3 – обнажение некротизированной кости, выходящее за пределы альвеолярного отростка, что приводит к возникновению патологического перелома,

внеротовых свищей, ороантрального сообщения. Проводят антисептические полоскания полости рта, антибактериальную терапию, назначают анальгетики. И только на этой стадии появляются показания для хирургического лечения - секвестрэктомия или резекция челюсти [72].

Несмотря на то, что данная классификация проливает свет на возможные методы лечения бисфосфонатного остеонекроза, она не позволяет врачу в полной мере повлиять на течение и исход заболевания. Чаще всего остеонекроз неуклонно прогрессирует, развиваясь в 3 стадию. Поэтому до настоящего времени разработка эффективных принципов лечения остеонекроза является большой проблемой для всего научного мирового сообщества. Большинство исследователей придерживаются консервативных методов лечения остеонекроза, так как хирургическое вмешательство лишь усугубляет процесс [79].

Многие учёные ищут альтернативу традиционному хирургическому лечению. Vescovi P. (2012 год) доказал, что хорошие результаты в лечении бисфосфонатного остеонекроза показывает метод лазерной терапии, обладающий антибактериальными и биостимулирующими свойствами. Некрэктомия лазером сводится к постепенному испарению некроза кости. Также лечение лазером снижает термическое повреждение окружающих тканей, позволяет отличить васкуляризованную и некротизированную кость [83].

Оптимальную стратегию лечения бисфосфонатного остеонекроза еще предстоит установить. При этом, прекращение приема бисфосфонатов недостаточно. Для разработки принципов лечения необходим мультидисциплинарный подход. Лечение должны совместно осуществлять стоматолог, челюстно-лицевой хирург и онколог. В качестве варианта возможного дополнительного лечения может применяться гипербарическая оксигенация (ГБО). Vescovi P. и соавторы (2014 год) доказали, что использование ГБО приводит к ремиссии или улучшению у более чем 62,5% пациентов [54]. Ряд авторов предлагает проведение радикального хирургического вмешательства - сегментарную остеотомию, но она рекомендуется только в тяжелых случаях [50; 58; 67; 70] в связи с относительно высокой частотой рецидива и ухудшением качества жизни пациентов [75]. Однако, выбор

между оперативным и консервативным лечением - это сложный вопрос, который должен быть сделан на индивидуальной основе. Также применяются антибиотики с учётом бактериальной чувствительности. Традиционно антибиотиками выбора считаются Флуклоксациллин или Клиндамицин [74].

Многие исследователи изучают сочетание различных традиционных методов лечения в зависимости от стадии остеонекроза, а также ищут альтернативные способы эффективного лечения заболевания. Икебе Т. (2013 год) считает, что при 1 и 2 стадии бисфосфонатного остеонекроза применяют консервативные методы лечения, на 3 стадии может применяться хирургическое лечение. Одним из основных консервативных методов лечения является местное лечение - орошение физиологическим раствором или использование антимикробных полосканий. В некоторых случаях временное прекращение терапии бисфосфонатами может быть эффективно для восстановления костной ткани [80]. Отмена бисфосфонатов рекомендуется более чем за 3 месяца до удаления зуба, если пациент получал бисфосфонаты перорально более 3-х лет. Ожидается, что восстановление структуры кости в данном случае происходит в течение 3 месяцев. Это подтверждено докладом Marx R. E. и соавторами [66], в котором определялась степень кросс-связывания сывороточного пептида коллагена I типа (СТХ), выделяющегося при резорбции костной ткани. Он использовался в качестве маркера восстановления кости. Они обнаружили, что при отмене приема бисфосфонатов в течение 3 месяцев сывороточная концентрация СТХ увеличилась с 72,4 Пг/мл до 150 Пг/мл, что являлось критерием низкого риска развития бисфосфонатного остеонекроза. Treister N. также сообщает, что слизистая оболочка полностью закрывает обнажённую кость во 2 стадии остеонекроза через 4 месяца после прекращения приема бисфосфонатов [82]. Однако остается спорным, является ли концентрация СТХ в сыворотке критерием прогностического маркера для заболевания, поскольку значения его изменяются не всегда [76; 46]. Также учитывая длительный период полувыведения бисфосфонатов из костной ткани (годы), неизвестно, повлияет ли отмена приёма данных медикаментов на частоту развития остеонекроза.

Также сообщается, что течение заболевания улучшает применение терипаратида [53; 60; 78]. Это рекомбинантный паратиреоидный гормон человека, используемый для лечения глюкокортикоид-индуцированного остеопороза. Он играет важную роль в регуляции метаболизма кальция. Когда ПТГ постоянно повышен, костная ткань из-за активации остеокластов сильно резорбируется, чтобы увеличить концентрацию кальция в сыворотке крови. Но при прерывистом введении ПТГ, наоборот, стимулирует дифференцировку и функцию остеобластов, а не остеокластов, чем достигается анаболическое воздействие на кости. [64]

Одно из перспективных направлений в лечении – это воздействие на механизм блокирования бисфосфонатами остеокластов. Kimachi K. и соавторы обнаружили, что добавление геранил-геранил дифосфата, который является метаболитом заблокированной бисфосфонатами ФПП синтазы, резко восстановило резорбтивную активность культивируемых предшественников остеокластов, которую ранее тормозили бисфосфонаты [85]. Таким образом, использование промежуточного метаболита может стать эффективным способом лечения бисфосфонатного остеонекроза челюсти [59].

Ввиду большой сложности лечения бисфосфонатного остеонекроза, отдельное внимание занимают исследования по предупреждению данной патологии. Эффективная гигиена полости рта, своевременное лечение кариеса и его осложнений способствуют снижению риска развития заболевания [63; 65; 81]. Suleman Y. F. (2007 год) отметил, что в качестве профилактики любой зуб с сомнительным прогнозом должен быть удалён, необходимо провести коррекцию протеза. Следует избегать проведения внутрикостных биопсий, если они не должны быть проведены для исключения метастазирования. Среднее время между первым приемом бисфосфонатов и появлением симптомов остеонекроза составляли 9-14 месяцев [79]. По мнению Ruggiero S. L. и соавторов (2006 год), перед началом терапии бисфосфонатами пациент должен быть направлен на тщательное стоматологическое обследование для устранения всех одонтогенных источников инфекции. Начало терапии бисфосфонатами должно быть отложено на 4-6 недель, чтобы произошло заживление лунок удалённых зубов [75]. Антимикробные полоскания

до и после хирургических вмешательств в полости рта также могут уменьшить риск развития остеонекроза [57; 73].

Таким образом, проблема роста заболеваемости бисфосфонатным остеонекрозом челюсти как одного из самых тяжёлых осложнений приёма бисфосфонатов, является значимой мировой проблемой современной медицины. Отсутствие точного понимания патогенеза заболевания, необходимость выявления прогностических признаков возможного возникновения данной патологии на фоне приёма бисфосфонатов, а также разработка эффективных методов лечения, приводящих к выздоровлению больных, требуют дальнейшего всестороннего исследования новой нозологии 21 века - бисфосфонатного остеонекроза.

1.3 История изучения токсического (дезоморфинового) остеонекроза челюстей

Одной из самых острых проблем современного общества является наркомания, которая охватывает все слои населения во всех странах мира. В 1803 году впервые выделен в чистом виде морфин, после чего отмечено постепенное распространение пагубного пристрастия к наркотическим веществам. Сначала это коснулось Европы и США, затем и других стран. Стоит отметить, что всплеск наркомании наблюдается в основном в периоды кризисов, войн и глубоких экономических депрессий. В России проблема наркомании появилась в годы Первой мировой войны из-за многократного увеличения объёма поставок наркотических веществ из-за границы и недостаточного медико-полицейского надзора. Второй период всплеска наркомании в России пришёлся 1970-е годы, когда во время Афганской войны был налажен поток поступления наркотиков из стран Средней Азии. В начале 1990-х годов, по данным ООН, Россия заняла первое место по числу героиновых наркоманов. Но себестоимость получения героина достаточно высокая. Поэтому на фоне экономического кризиса в России и странах СНГ в начале 21 века и роста наркопотребителей, всё активнее стали использоваться более дешёвые синтетические заменители героина [30].

Один из таких заменителей – дезоморфин, синтезированный ещё в 1932 году

в США, но не нашедший применения в медицине из-за короткого терапевтического анальгетического действия (2-4 часа) и быстрого привыкания. Именно этот наркотик всё чаще стали применять наркопотребители ввиду того, что его легко получить в домашних условиях из кодеинсодержащих лекарственных средств, находившихся в свободной продаже, и других легко доступных веществ – кристаллического йода и красного фосфора [3]. Себестоимость получения дезоморфина была в разы меньше, чем героина. Поэтому в России и странах СНГ к 2005 году кустарно произведённый дезоморфин стал одним из основных применяемых наркотических средств. Конечно, отмечались случаи применения дезоморфина и в других странах (США, Бельгия, Швеция, Германия, Нидерланды), но они были единичны. Расширение пространства Internet, где в свободном доступе можно найти инструкцию по изготовлению дезоморфина - «крокодила», что позволило всё большему количеству наркопотребителей приобщиться к употреблению дезоморфина.

Последствия приёма этого наркотика необратимы. Кустарно изготовленный препарат с наличием множества примесей оказывает выраженное токсическое действие на организм, вызывая серьёзные повреждения тканей.

С 2007 года в стоматологические лечебные учреждения стали обращаться наркозависимые пациенты, принимающие дезоморфин, с жалобами на подвижность и выпадение зубов, оголение кости, формирование свищей. Сначала данные пациенты регистрировались как больные атипичным одонтогенным остеомиелитом. Но лечение по принципам одонтогенного остеомиелита не приводило к улучшению, а лишь усугубляло процесс. Это заставило практических врачей и учёных более детально оценить клинику данного заболевания. И, несмотря на наличие ряда общих признаков с одонтогенным остеомиелитом, это заболевание было принципиально новой нозологией, сформировавшейся как осложнение приёма дезоморфина. Оно получило название дезоморфиновый (токсический) остеонекроз челюстей.

Рост дезоморфиновой наркомании подтверждают и данные ФСКН России. С 2005 по 2009 годы количество преступлений, связанных с незаконным оборотом

дезоморфина, увеличилось в 10 раз. В 2009 году на каждые 3 изъятые дозы героина производилась 1 доза дезоморфина. Задачей номер один являлась организация мониторинга продажи кодеинсодержащих средств в аптеках [16]. В последующем, с 1 июня 2012 года был введён запрет на свободную продажу кодеина и его производных. И в 2014 году глава ФСКН РФ объявил победу над «крокодиллом». Тем не менее даже спустя 3 года, в стоматологические учреждения России продолжают обращаться пациенты с дезоморфиновыми некрозами челюстей, хоть и в меньшем количестве. Это значит, что исследования в области данной патологии сохраняют свою актуальность ввиду отсутствия единых принципов дифференциальной диагностики и лечения токсических остеонекрозов.

Как ни странно, сходные симптомы болезни 21 века встречались и два столетия назад. В те времена учёными регистрировались случаи фосфорных некрозов челюстей. История «phossy jaw» началась с 1858 г. на фабриках Англии по производству спичек, где с 1800 г. в качестве сырья применяли жёлтый фосфор (вещество, образующееся при экспозиции белого фосфора на свету). При этом работники, подвергшиеся длительному контакту с парами жёлтого фосфора, страдали от болей в челюстях, абсцессов в полости рта, оголения кости челюстей, в 20% случаев отмечались смертельные исходы. Использование желтого фосфора было запрещено Бернской Конвенцией в 1906 г. из-за тяжелого токсического действия, а вместо него стал использоваться более безопасный красный фосфор [52]. Таким образом, учитывая практически идентичную клиническую картину, а также факт того, что красный фосфор используется для изготовления дезоморфина, можно предположить, что именно фосфор является главным токсическим компонентом наркотика, а дезоморфиновый остеонекроз попытаться отнести к категории фосфорных остеонекрозов. Эта взаимосвязь является одной из опорных пунктов в изучении патогенеза остеонекроза у наркотически зависимых пациентов.

Так, по данным Иващенко А. Л. (2009 год), фосфор способен заблокировать дифференцировку остеобластов, усилить апоптоз и стимулировать остеокластактивирующий фактор, в результате чего возникает глубокая супрессия метабо-

лизма костной ткани. Кроме того, известны антиангиогенные свойства фосфора, приводящие к ингибированию роста эндотелия сосудов и усилению их склероза [8].

Другие ученые связывают патологическое влияние первитина (синоним дезоморфина) с действием эфедрина, который в значительном количестве содержится в этом наркотическом веществе. Как и другие амфетамины, эфедрин в больших дозах вызывает резкий выброс серотонина, вследствие чего происходит увеличение количества Т-супрессоров и снижение уровня Т-хелперов, а также значительное повышение содержания дофамина в периферической крови, что приводит к угнетению иммунного ответа за счет В-клеточного звена иммунитета. И таким образом, наблюдается развитие выраженного иммунодефицита и угнетение клеточного иммунитета в целом [14]. До настоящего времени единого мнения по поводу патогенеза токсического остеонекроза нет, поэтому необходимы дальнейшие экспериментально-клинические исследования в этом направлении.

Учитывая тяжёлые последствия, которые вызывает приём дезоморфина, ранние исследования были направлены не только на поиски диагностики и лечения остеонекрозов, но и на диагностику самой дезоморфиновой наркомании. Как известно, основной объективный метод – это выявления наркотика и его метаболитов в биологических жидкостях организма. Но, по причине кустарного изготовления дезоморфина, при исследовании биологических объектов ему сопутствует целый ряд лекарственных веществ, что влечет за собой определенные трудности при применении тонкослойной хроматографии и интерпретации ее результатов [9]. Из этого следует, что практически единственным критерием для установления факта приёма дезоморфина как причины развития остеонекроза у обращающихся в медицинские учреждения пациентов, является сбор анамнестических данных.

Во всех случаях токсического остеонекроза авторы отмечали присоединение вторичной инфекции, осложняющей течение заболевания. В выделениях из свищевых ходов преимущественно высеваются золотистый и эпидермальный ста-

филококки, стрептококк, кишечная и синегнойная палочки, диплококк, а также облигатные анаэробы [37].

Изучение особенностей клинической картины заболевания продолжил ряд авторов. Так, Маланчук В. А. (2007 год) отметил, что для него характерным является тяжелое и атипичное течение патологического процесса, который захватывает более одной зоны челюсти одновременно, также быстрое распространение воспаления на ранее неповрежденные участки челюсти, гипоэргический тип общей реакции с вялым клиническим течением, несоответствие видимых границ некроза челюсти реально существующим ее поражению, ноющие боли, значительное гноетечение из свищей, длительная интоксикация, возникновение новых очагов остеонекроза и рецидивов даже после радикальных оперативных вмешательств [15]. Скикевич М. Г. (2013 год), отмечал, что основными причинами, которые заставили пациентов обратиться за медицинской помощью, были наличие неприятного запаха изо рта, подвижность зубов, обнажение альвеолярной кости (оседания десны), отечность лица и внеротовые свищи, невозможность полностью откусывать и жевать пищу (особенно у больных с некрозом нижней челюсти), попадание жидких пищевых продуктов в нос, дефекты речи в произношении звуков - гнусавость (у больных с некрозом верхней челюсти). Но другие общие проявления, например, повышение температуры тела, не наблюдались [78]. Таким образом, клиническая картина токсических остеонекрозов достаточно ясна, но требует дополнений путём введения критериев дифференциальной диагностики с другими схожими заболеваниями.

Интенсивно изучается и лучевая диагностика дезоморфинового остеонекроза. Так, Егорова Е. А. и соавторы (2010 год) отметили, что при вовлечении в воспаление костной ткани характерным были гиперостоз, периостит, остеосклеротические изменения, наличие свищей, но без тенденции к формированию секвестров. Рентгенологическая картина остео радионекроза очень сходна с токсическим некрозом, но без периостальных реакций [5].

В дальнейшем при изучении заболевания в плане лучевой диагностики отмечены характерные особенности токсического остео некроза, отличающиеся от

других остеонекрозов. А именно, при выполнении мультиспиральной компьютерной томографии Зориной И. С (2012 год) обнаружены массивные бахромчатые периостальные наслоения, покрывающие нижнюю челюсть со всех сторон от уровня отсутствующего зуба до отростков ветви. Костная ткань в области тела нижней челюсти в пределах зубного ряда неоднородна за счет наличия очагов остеолита и остеонекроза [7]. Таким образом, автору удалось выявить и описать диффузное поражение нижней челюсти некротическим процессом.

Ружин Г. П. (2013 год) обратил внимание на степень и размеры деструкции кости у больных с токсическим остеонекрозом челюстей. Он выявил формы течения заболевания: литическая, секвестральная и многоочаговая литическая. Была предложена классификация в зависимости от объема поражения челюсти, что упрощает выбор методики проведения оперативного вмешательства [27]. Продолжив изучение рентгенологической диагностики пациентов с остеонекрозом, Бабкова А. А. и соавторы (2014 год) проанализировали возможные лучевые методики, используемые в диагностике данного заболевания. Они пришли к выводу, что лишь комплексные и гибридные технологии (МСКТ, РНД) при исследовании всей костной системы у этой группы пациентов позволяют своевременно установить характер патологического процесса, его реальную распространенность, наличие осложнений. Эти признаки определяют дальнейшую тактику хирургического лечения данной категории пациентов, а также обеспечивают оценку качества проводимой терапии, позволяют впоследствии спланировать при необходимости реконструктивно-восстановительное лечение [12].

Продолжая свои исследования в 2015 году, авторы выявили, что в ряде случаев определялся остеоэклероз в области венечного и мышечного отростков нижней челюсти. Линия перелома выявлена у 22,3% пациентов, преимущественно в области углов, ветвей и тела нижней челюсти. Явления периостита выявлялись у пациентов в 36% случаев. К тому же, интенсивность периостальных наслоений, степень их выраженности была различна: в 7,5% отмечался линейный периостит, местами переходящий в слоистый, а в 84% - выраженный слоистый, так называемый луковичный тип. В 20% случае определялось увеличение разме-

ра нижней челюсти за счет слоистого периостита. Очаги остеонекроза имели неправильную форму, сливающийся характер. Таким образом, установлено, что на фоне остеонекроза происходит выраженная репарация костной ткани за счёт окружающей надкостницы в виде луковичного периостита, охватывающего поражённую кость. Также авторы описали некоторые рентгенологические признаки осложнений после радикальных хирургических вмешательств. В 24% случаях отмечено неудовлетворительное состояние установленных имплантатов: смещение, несоответствие анатомической проекции удаленной нижней челюсти, разрыв сетчатого эндопротеза. У 16,5% пациентов определялось наличие костных фрагментов в области резецированных челюстей [11]. Высокий процент осложнений говорит о необходимости поиска альтернатив радикальному хирургическому лечению, а также определения строгих показаний к нему.

Среди учёных в настоящее время нет единого мнения о тактике лечения пациентов с данным заболеванием. Как консервативные, так и радикальные методики оказываются эффективными лишь в определённых случаях. В остальных – либо процесс рецидивирует, либо осложняется сепсисом. К тому же, радикальные операции вовсе не гарантируют излечение больного и практически всегда приводят к инвалидизации. Но тем не менее, за 10 лет изучения токсических остеонекрозов, имеется определённая тенденция к формированию обоснованной тактики лечения данной патологии. Многие авторы склоняются к радикальному лечению остеонекрозов, даже в случае распространения процесса за пределы челюстей. Так, по данным Рузина Г. П. (2009 год), опыт хирургического лечения больных с дезоморфиновым остеонекрозом за период 2005-2009 гг. свидетельствует в пользу радикальной хирургической тактики при операциях секвестрэктомии в очагах остеомиелита на фоне противовоспалительной терапии, соответствующей тяжести общего состояния больного и объёму операции. При обширных поражениях, распространяющихся на основание черепа, операции носят паллиативный характер. Но в то же время, отмечался высокий риск септических осложнений и летальных исходов - до 8,33% [28].

В последующем на этапе реабилитации из-за медленного обмена в костной

ткани Ткаченко О. В. (2010 год) предложил диспансерное наблюдение сроком не менее 10 лет за пациентами с наркотической зависимостью при условии полного отказа от употребления дезоморфина и других наркотиков [39].

Медведев Ю. А. (2012 год) продолжил изучение возможности радикального лечения токсического остеонекроза. Во время оперативного лечения предложено отступать от визуально измененной кости на 1–1,5 см. Остеотомию нижней челюсти рекомендовано осуществлять пилой Джигли, различными борами и фрезами с обильным орошением физиологическим раствором. В последующем необходимо ушивать слизистую полости рта с наложением второго ряда швов и проводить установку эндопротеза из никелид-титана. Автор считает, что использование первичных элементов реконструкции при проведении резекций челюстей у пациентов с наркотической зависимостью позволяет добиться удовлетворительных функциональных результатов, а также способствует созданию топографо-анатомических ориентиров при проведении последующего восстановительного лечения [17]. Однако данная тактика лечения не может широко применяться, поскольку одномоментное замещение дефекта эндопротезом на фоне активного воспаления неизбежно приводит к росту частоты гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде.

Поэтому в дальнейшем потребовалось более детальное изучение возможных методов радикального хирургического лечения для уменьшения частоты этих осложнений, требовался дифференцированный подход. К тому же, необходимо было определить объём операции в зависимости от величины поражения остео-некрозом. Так, автором в 2013 году была разработана клинко-рентгенологическая классификация с учетом разделения челюстей на 4 квадранта, 2 из которых были на нижней челюсти. Каждый квадрант на нижней челюсти был разделен на 4 части: I – подбородочный отдел нижней челюсти от центрального резца до клыка на одной стороне, II – тело нижней челюсти, III – угол нижней челюсти, образованный горизонтальной линией, проходящей на 2 мм выше нижнечелюстного отверстия и вертикальной прямой, проходящей перпендикулярно горизонтальной линии вдоль наружной кривой линии, IV – мышечковый и

венечный отростки. Рентгенологическая классификация поражения челюстей способствовала выбору оптимальной хирургической тактики:

1. При поражении альвеолярного отростка нижней челюсти рекомендовалось проведение блок-резекции нижней челюсти. Использование этого вмешательства рекомендовано при поражении не более 27,5% нижней челюсти.
2. В случае распространения патологического процесса ниже линии, проведенной на 2 мм выше нижнечелюстного канала в области тела и на 2 мм выше верхушек фронтальных зубов в подбородочном отделе, рекомендовано оперативное вмешательство в объеме резекции нижней челюсти с нарушением ее непрерывности.
3. При локализации в области угла и тела нижней челюсти (70-85% случаев) также рекомендованы оперативные вмешательства в объеме резекции нижней челюсти с нарушением ее непрерывности. При этом интраоперационно принимается решение о проведении экзартикуляции, так как клинические изменения в зоне остеонекроза, чаще всего на 1–1,5 см шире, чем по данным КТ.
4. У пациентов с изменениями в области двух квадрантов на нижней челюсти и суммарным поражением более 50% (из 200%) рекомендуется проведение блок-резекции (или с нарушением непрерывности) на нижней челюсти в пределах всего зубного ряда [18]. Таким образом, появился более дифференцированный, щадящий подход к оперативному лечению данного заболевания в зависимости от объема поражения.

Учитывая то, что основной метод лечения больных токсическим остеонекрозом – хирургический, возникает вопрос об эффективном обезболивании таких пациентов. С одной стороны, учитывая объём оперативных вмешательств, показано общее обезбоживание. С другой стороны, ввиду высокого риска анестезиологического пособия (органная недостаточность на фоне иммунодефицита, сложность интубации из-за локализации патологического процесса в челюстно-лицевой области), показания к проведению общего обезбоживания должны быть строго регламентированы, а риск обезбоживания не должен превышать риск самого вмешательства. К тому же, таким пациентом противопоказано обезболива-

ние наркотическими средствами в послеоперационном периоде. Этим вопросом занимался Нестеров А. А. (2013 год). Он выявил ряд особенностей анестезиологического пособия пациентам с токсическими остеонекрозами: тромбоз периферических вен затрудняет внутривенную анестезию, установка центрального катетера в подключичную вену имеет высокий риск из-за возможности введения через него наркотических средств самим пациентом при продолжении приема наркотиков, премедикация и послеоперационное обезболивание промедолом или его аналогами могут привести к рецидиву наркотической зависимости и сопряжены с организационными сложностями при проведении лечения в амбулаторных условиях, кодеинсодержащие обезболивающие препараты недостаточно эффективны и могут вызывать у пациента лекарственную зависимость. Проанализировав своё исследование, автор сделал вывод, что в послеоперационном периоде препарат выбора для обезболивания – «Кетанов» [22]. Таким образом, высокий риск анестезиологического пособия в настоящее время сопряжён с большой вероятностью летального исхода в интраоперационном периоде.

Продолжая идею радикального хирургического лечения, Басин Е. М. (2013 год) отметил, что при невозможности удаления секвестров верхней челюсти внутриротовым доступом или рецидиве заболевания, а также при наличии свищевых ходов в области средней зоны лица, необходимо использовать открытый доступ к верхней челюсти в сочетании с элементами первичной реконструкции и формированием местных васкуляризированных лоскутов, а также использовать пластические рассасывающиеся материалы на основе коллагена для закрытия дефектов [2]. В то же время, возможность приживления лоскутов в большинстве случаев весьма сомнительна ввиду наличия большого количества относительных противопоказаний в данной методике. В работах представляются лишь успешные случаи вмешательств, которые нельзя перенести на генеральную совокупность всех больных данным заболеванием. Тем более, что отдалённые результаты отследить достаточно сложно из-за недисциплинированности данной группы пациентов.

Исследователи Фомичев И. В. и Флейшер Г. М. (2014 год) стали использо-

вать более дифференцированный подход к лечению пациентов с токсическими остеонекрозами, разделив его на этапы. На первом этапе - полное прекращение употребления наркотиков пациентом, лечение у нарколога. Как правило, проводится амбулаторно-медикаментозная терапия, направленная на улучшение периферического кровообращения, улучшение реологических свойств крови, курсовая антибактериальная терапия, иммунотерапия. На 2 этапе при очаговом процессе выполнялась секвестрэктомия. В случаях диффузного процесса выполнялась резекция челюстей. Также в оперативном лечении остеомиелитов челюстей был внедрен внутриротовой доступ при тотальной резекции нижней челюсти. Авторы считают, что такой оперативный доступ позволяет избежать послеоперационных осложнений, таких как оростомы, менее травматичен и облегчает послеоперационное ведение больного. На 3 этапе через 6-8 месяцев дефекты верхней и нижней челюсти замещаются ортопедическими протезами. Также проводились реконструктивные пластические операции для последующего зубного протезирования [41].

Уракова Е. В. и Нестеров О. В. (2014 год) также проводили радикальное хирургическое лечение (резекции челюсти). Одновременно проводились антибактериальная терапия, физиолечение, иммунокоррекция. Но авторы отметили, что при проведении секвестрэктомии с некрэктомией мягких тканей клиническое течение характеризовалось неудовлетворительным заживлением послеоперационных ран и низкой эффективностью проводимых лечебных мероприятий. При этом, из всех госпитализированных и пролеченных больных с данной патологией летальный исход зафиксирован у 18,5% пациентов, смерть наступала в результате сепсиса и полиорганной недостаточности [40]. Таким образом, использование радикального хирургического вмешательства как метода выбора при токсических остеонекрозах остается весьма спорным.

Также проводятся исследования в отношении сроков для проведения хирургического лечения. Радзикович М. К. (2015 год) отметил, что у пациентов, не принимающих дезоморфин более шести месяцев, появляется слегка заметная секвестрация. При этом, в некоторых случаях при дальнейшем употреблении «пер-

витина» или по настоянию пациента и родственников была проведена операция (секвестрэктомия и остеосинтез) до явной демаркации секвестров. Итоги вмешательства оказались неудовлетворительными (подвижность титановой реконструктивной пластины, формирование кожных свищей). В данных случаях спустя 8-12 месяцев было проведено повторное вмешательство с удалением массивного сегмента нижней челюсти и восстановлением дефекта посредством реконструктивной пластины большего размера [26]. Это говорит об отсутствии определённо установленных сроков, во время которых показано оперативное лечение. Операции чаще всего проводятся либо по факту обращения пациента, либо не дожидаясь полной секвестрации.

Одним из наиболее значимых исследователей в области диагностики и лечения токсических остеонекрозов челюстей является Басин Е. М. В своей докторской диссертации (2017 год) он впервые предлагает критерии диагностики, а также варианты радикального хирургического лечения данной патологии. Автор указал, что лечение тотальных некрозов челюстей методом резекции является наиболее эффективным. В то же время, не учтена оценка возможных рисков данного вида оперативных вмешательств у пациентов, большинство из которых имеют выраженный иммунодефицит, а также отсутствуют показания к оперативному лечению в зависимости от сроков с момента начала заболевания и возникновения секвестрации. Также исследователь выявил относительно высокий процент осложнений после проведения резекций челюстей [1], как воспалительного (нагноение, рецидив), так и невоспалительного характера (деформация лица, нарушение движения нижней челюсти, миграция имплантатов).

Лебедев В. В. и соавторы (2015 год) провели попытку обоснования сроков проведения оперативного лечения с учётом патологоанатомической картины. Выявлено, что у больных с рентгенологически четкой демаркацией секвестров, некротизированные костные фрагменты были изолированы уже плотной волокнистой соединительной тканью. Но в этой капсуле имелись мелкие секвестры. К тому же обнаружение зон кровоизлияний в очаге поражения свидетельствует о действии фосфора на сосудистую стенку. При этом консервативной терапией

при условии отказа от приема наркотика можно добиться демаркации секвестров соединительнотканной капсулой через 6–8 месяцев от начала заболевания. Таким образом, в эти сроки показана секвестрэктомия, которая значительно улучшает состояние больных. Оперативное лечение должно включать широкое иссечение слизистой оболочки с некробиотическими нарушениями по окружности её дефекта и тщательное удаление грануляций из костного дефекта, так как в них длительное время сохраняются мелкие секвестры [10]. Таким образом, появилось патогистологическое обоснование в использовании более щадящих методов лечения, а именно секвестрэктомии в определённо установленные сроки секвестрации. Однако, результативность этой методики ещё предстоит выяснить, исследований в данном направлении ещё нет. Но в любом случае, вывод автора предполагает поиск более щадящих методик операций для исключения таких последствий, как инвалидизация вследствие нарушения функций жевания и глотания, развитие полиорганной недостаточности и септических состояний, возникающих после обширных хирургических вмешательств. Также последующие исследования должны быть направлены на поиск методов лечения, позволяющих избежать неоднократных повторных радикальных вмешательств и по возможности ограничиться более щадящими для пациента в случае необходимости.

Немаловажным в изучении токсического остеонекроза челюстей является и совершенствование послеоперационного этапа лечения. Основным в этом этапе является ортопедическое замещение образовавшихся дефектов челюстей, позволяющее устранить анатомические и функциональные нарушения зубочелюстной системы. Так, Митин Н. Е. и Гуйтер О. С. отметили, что применение замещающих акриловых съёмных протезов при ортопедической реабилитации больного с последствиями дезоморфинового остеонекроза челюстей имеет преимущества. Комбинированный функциональный разгружающий оттиск позволил точно отобразить архитектуру протезного ложа и адекватно распределить нагрузку на область приобретенных дефектов верхней и нижней челюстей. Использование подобных ортопедических конструкций позволяет больным быстрее адаптироваться в социальной среде [20].

Итак, токсический остеонекроз челюстей – принципиально новое социально значимое заболевание с малоизученным патогенезом, особой клинико-рентгенологической картиной и длительно текущим, часто прогрессирующим течением. Эффективных методов лечения заболевания в настоящий момент не разработано, что требует проведения дальнейшего всестороннего исследования в отношении данной патологии.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Тип 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).

2.2 Дизайн исследования

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.

2.3 Материалы исследования

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. Полученные данные фиксировались в медицинской карте стационарного больного (Ф. № 003/у). Лабораторные и микробиологические исследования, а также морфологические исследования проводились в отделении лабораторной диагностики клинической стоматологической больницы ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России. Рентгенологические исследования проводились в отделении лучевой диагностики клинической стоматологической больницы ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России.

Клиническая и лабораторная часть исследования включала в себя углубленное обследование и лечение пациентов с токсическими остеонекрозами, изучение особенностей микрофлоры при данной патологии, а также анализ клинико-рентгенологической картины результатов хирургического лечения в ближайшие и отдаленные сроки после проведения оперативного вмешательства. 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 (таблица 1). 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.

Таблица 1

Распределение пациентов по полу и по возрасту

Возраст	Абсолютные показатели		Удельный вес %		Всего	
	М	Ж	М	Ж	Абс.	Отн. %
21–27	10	6	23,26	22,22	16	22,9
28–34	16	10	37,21	37,04	26	37,1
35–41	13	9	30,23	33,33	22	31,4
Старше 41	4	2	9,3	7,41	6	8,6
Итого	43	27	100,0	100,0	70	100,0

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:
 - с терминальной стадией ВИЧ-инфекции;
 - с циррозом печени;
 - с полиорганной недостаточностью;
 - с менингоэнцефалитом;
 - с активной формой 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.

2.4 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 ВИЧ, 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 (ОПТГ, конусно-лучевая томография челюстей).

2.4.1 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. Забор образца проводился в первый день госпитализации перед назначением антибактериальной терапии с соблюдением правил асептики. В фазу обострения воспалительного процесса использовались образцы раневого содержимого (гнойного 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. В бактериологической лаборатории ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России проводился посев присланного материала на следующие питательные среды: кровяной агар, желточно-солевой агар и среду эндо (агар, лактоза, основной фуксин) для культивирования бактерии, а также на среду Сабуро для культивирования грибковой микрофлоры. Далее с помощью бумажных дисков проводилось исследование

микроорганизмов на чувствительность к различным антибиотикам. В их число входили как традиционные, так и новые препараты: пенициллины (оксациллин, ампициллин, амоксициллин с клавулановой кислотой), цефалоспорины (цефазолин, цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон с сульбактамом), аминогликозиды (гентамицин, амикацин), фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин), макролиды (klarитромицин, эритромицин), карбапенемы (имипенем, меропенем), линкозамиды (линкомицин, клиндамицин), а также хлорамфеникол и линезолид. В случае роста грибковой микрофлоры проводилось исследование на чувствительность к нистатину, флуконазолу, амфотерицину В, кетоконазолу. Проведено 70 исследований.

2.4.2 Патогистологическое исследование

Объектом исследования являлись биопсированные фрагменты некротизированной кости и удаленные секвестры, а в случае развития околочелюстных флегмон - также увеличенные лимфатические узлы. Операционный материал фиксировался в 10% нейтральном забуференном формалине в отношении 1:20, направлялся в патогистологическую лабораторию ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. В случае исследования кости проводилась процедура декальцинации Трилоном Б. Материал подвергался процессингу на модульной станции для заливки парафином HistoStar, затем осуществлялось создание парафиновых блоков, после чего с помощью механического ротационного микротомы НМ 325 проводилось изготовление срезов, толщиной 4-5 мкм. Срезы монтировались на стекла, для окраски препаратов гематоксилином и эозином применялась станция для ручной окраски Manual Staining Station. Проведено 130 исследований, которые консультировал врач-патологоанатом Сажин Э. В.

2.4.3 Рентгенологические методы исследования

Для объективной оценки распространённости некротического процесса, а также для оценки результатов проведённого лечения применялись ОПТГ 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. Ис-

следования проводились на этапе диагностики, непосредственно после проведения оперативного вмешательства, а также через 3 и 6 месяцев после хирургического лечения. Всего проведено 280 исследований (из них, ОПТГ - 176, КЛКТ - 104). Идентичность рентгеновских снимков обеспечивалась использованием только одного вида исследования у каждого пациента, а также соблюдением одинакового режима съемки в разные периоды наблюдений.

2.5 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. В тех случаях, когда распределения были близки к нормальному, результаты представлялись в виде $X \pm S_{\sim}$, где X – выборочное среднее и S – стандартная ошибка среднего.

Для разработки критериев дифференциальной диагностики токсического остеонекроза с одонтогенным остеомиелитом использовался статистический метод информационно-вероятностной логики - это диагностический метод, при котором рассчитывается вероятность того или иного диагноза при данном наборе симптомов. Данный подход к синдромной диагностике строится на известной в математической статистике (дискретной) формуле Байеса. Она представляет собой отношение произведения вероятности одного из событий системы на условную вероятность этого события относительно соответствующего события системы к полной вероятности наступления события A с учётом всех событий системы. То есть по формуле Байеса вероятность вычисляется как отношение одного ко всем: $P(B_j|A) = (P(A|B_j) \times P(B_j)) / (\sum_{j=1}^n P(A|B_j) \times P(B_j))$

Знаменатель в этой формуле - как полная вероятность события A , а числители для каждого отдельного случая равны первому, второму, и так далее до n -го слагаемому суммы, находящейся в знаменателе.

2.6 Описание методики щадящей секвестрэктомии при токсическом остеонекрозе челюстей

Целью хирургического лечения токсического остеонекроза челюстей является минимизация рецидива и осложнений заболевания. Для её реализации применялся щадящий подход при проведении оперативного вмешательства в сроки формирования секвестров. Была разработана методика щадящей секвестрэктомии, имеющая некоторые отличительные особенности по сравнению с традиционной секвестрэктомией.

Первый этап – обезболивание. Показания для проведения местного обезболивания были расширены ввиду наличия у большинства пациентов сопутствующей патологии, повышающей риск анестезиологического пособия (хронические вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция в стадии СПИД, хронические воспалительные заболевания легких). 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 (рисунок 1).

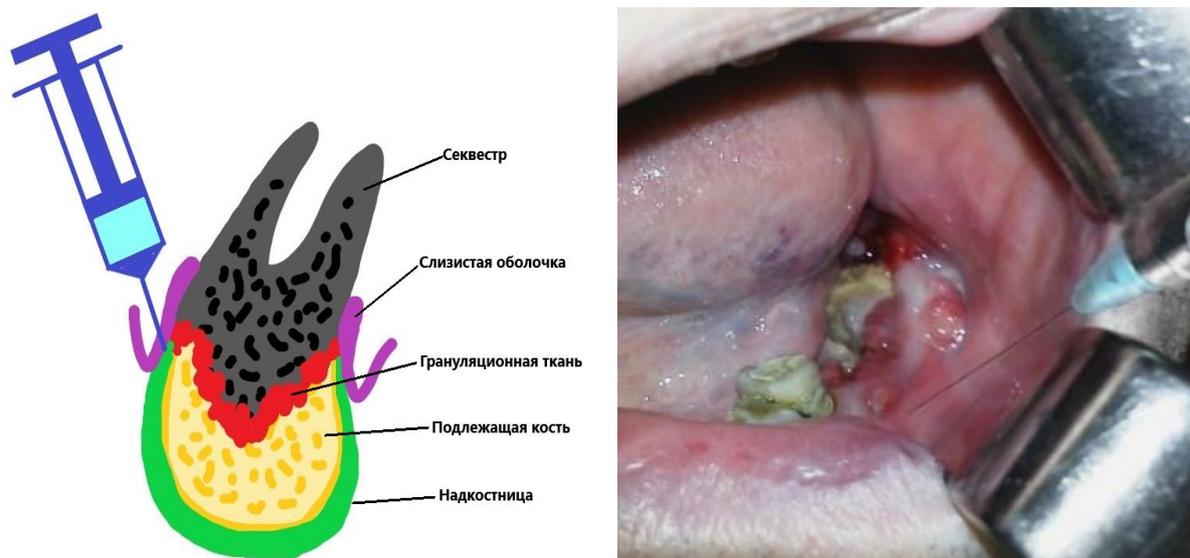


Рисунок 1. Обезболивание – первый этап методики щадящей секвестрэктомии

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.

При наличии внутриротовых свищей проводился их кюретаж без иссечения ходов. При наличии наружных свищей – проводился коретаж, их иссечение и ушивание кожи с целью предупреждения формирования патологического сообщения между полостью рта и внешней средой в послеоперационном периоде (рисунок 2).

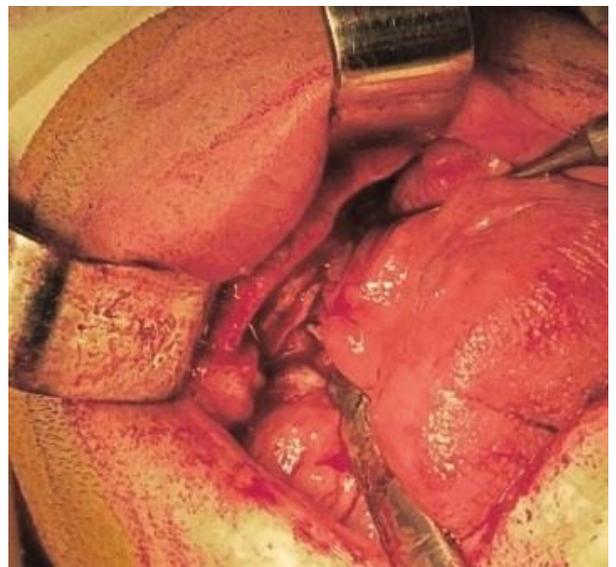


Рисунок 2. Создание доступа к поражённому участку кости

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 3).

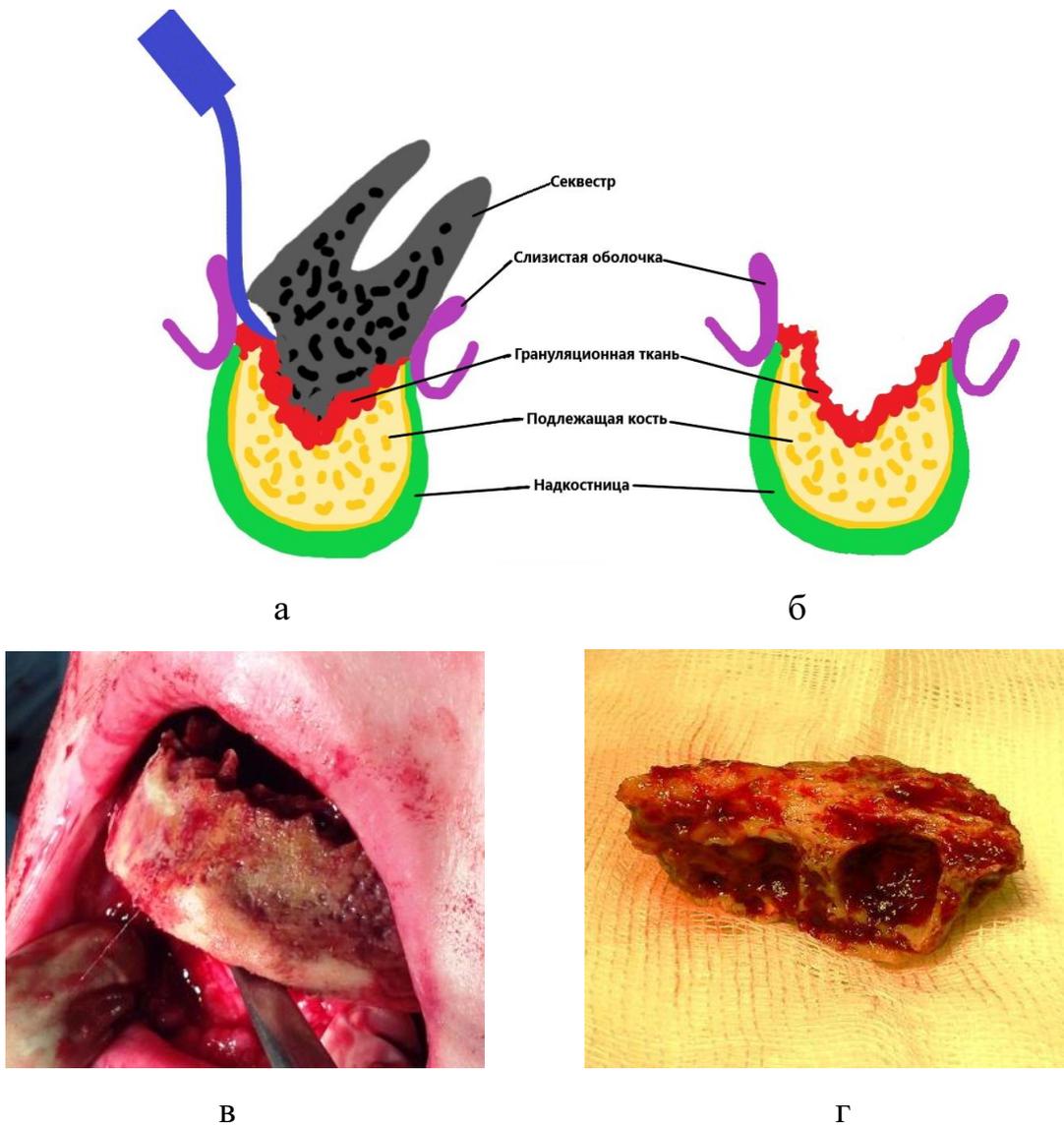


Рисунок 3. Выделение (а, в) и извлечение секвестра (б, г) при проведении щадящей секвестрэктомии в области нижней челюсти

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 (рисунок 4).

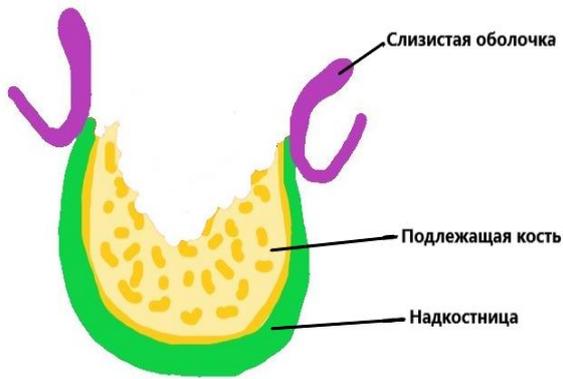


Рисунок 4. Кюретаж секвестральной полости

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 (рисунок 5).



Рисунок 5. Тампонада послеоперационного дефекта

С учётом вышеописанного, данную методику секвестрэктомии в полной мере можно назвать щадящей, её преимущество состоит в уменьшении риска дальнейшего распространения процесса при токсическом остеолизе челюстей.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ОСОБЕННОСТЕЙ ДИАГНОСТИКИ ТОКСИЧЕСКИХ (ДЕЗОМОРФИНОВЫХ) ОСТЕОНЕКРОЗОВ ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ

3.1 Клинические методы диагностики

Как и при любой нозологической форме, клиническая диагностика токсического остеонекроза челюстных костей начиналась со *сбора жалоб* исследуемых. Все жалобы можно разделить на 3 группы.

Первая группа включала в себя местные проявления некротического процесса в челюстях и составляла основную долю жалоб. Наличие оголенной кости в полости рта было отмечено практически всеми исследуемыми (94%). При этом, у 8 пациентов (23%) определялось оголение некротизированной кости на обеих челюстях. Большинство больных остеонекрозом (86%) также предъявляли жалобы на болевые ощущения, которые описывались как ноющие, но длительно сохраняющиеся от нескольких дней до нескольких месяцев и периодически иррадиирующие по ходу ветвей тройничного нерва. Кроме того, были отмечены жалобы на наличие экстра- и интраоральных свищевых ходов с гнойным отделяемым (у 43% пациентов) на неприятный запах из полости рта (40%), на онемение нижней губы (29%), на ограничение открывания рта (у 26% пациентов), на кровоточивость десны вокруг оголенной кости (у 23% исследуемых) и на попадание воздуха, жидкости и пищи из полости рта в полость носа (11%).

Вторая группа жалоб отмечалась у пациентов в фазе обострения заболевания при развитии гнойно-воспалительных осложнений в окологлазничных мягких тканях. При этом, пациенты отмечали наличие болезненной припухлости в различных областях лица (29% испытуемых) обильное гнойное отделяемое из свищевых ходов (28%), выраженные боли при открывании рта (14%), боли при глотании (9% пациентов).

Третья группа жалоб характеризовалась системными проявлениями воспалительной реакции организма. Часть пациентов (17%) предъявили жалобы на повышенную температуру тела (от непостоянного субфебрилитета в фазу хронического процесса до лихорадки с ознобами в фазу обострения). Слабость, недомога-

ние и снижение аппетита выявлено у 14% испытуемых, головные боли – у 8%.

Стоит отметить, что объем указанных жалоб в первой группе значительно варьировался и во многом зависел от наличия фазы воспалительного процесса и распространенности остеонекроза (таблица 2). Так, у 5 пациентов в хронической фазе процесса и с поражением одного сегмента челюсти кроме наличия оголенной кости в полости рта ничего не беспокоило, а у 3 пациентов в фазе обострения воспаления и обширным поражением челюстей отмечались все вышеописанные в трёх группах жалобы.

Таблица 2

Структура предъявляемых жалоб при токсическом остеонекрозе в зависимости от фазы воспалительного процесса

Группа предъявляемых жалоб	Частота встречаемости в подгруппах (%)	
	Хроническая фаза	Фаза обострения
Местные проявления некроза	96%	93%
Жалобы, характерные для обострения воспаления	0%	100%
Системные проявления некротического процесса	12%	38%

Анамнез заболевания у всех исследуемых с токсическим остеонекрозом челюстей имел характерные особенности. Во-первых, большинство пациентов (94%) четко отмечали связь начала заболевания с инвазивными манипуляциями в полости рта (из них, удаление зуба по поводу хронического периодонтита – в 58% случаях, обострения хронического периодонтита – в 21%, хронического пародонтита – в 9%, обострения хронического пародонтита – в 6%). Один пациент указал на начало заболевания после проведенного внутрикостного остеосинтеза нижней челюсти спицами, один – на повреждение десны при приеме жесткой пищи. Таким образом, все больные остеонекрозом отмечали наличие травматического фактора в анамнезе, послужившего толчком для начала заболевания.

Во-вторых, при опросе основная часть пациентов (89%) указала на признаки дальнейшего развития заболевания, характерные для первично-хронического процесса. Отмечалось, что лунки после удаления зубов не заживали на протяжении 2-4 недель. В последующем, в течение 7-10 дней у исследуемых отмечалось оголение костных стенок альвеолы, появление неприятного запаха изо рта. На протяжении от 3 недель до 2 месяцев (в среднем, $1,3 \pm 0,1$ месяц) в зависимости от распространенности процесса происходило дальнейшее оголение кости в области соседних зубов, в 5 случаях некротический процесс распространялся на альвеолярную часть нижней челюсти в пределах всего зубного ряда. У 8 пациентов при одновременном удалении зубов на верхней и нижней челюсти в рамках хирургической санации полости рта перед протезированием было отмечено поражение одновременно обеих челюстей. Зубы, находящиеся в участках остеонекроза, расшатывались и выпадали без выраженного болевого синдрома. При этом, признаков острого воспалительного процесса ни в окологлазничных мягких тканях, ни на системном уровне выявлено не было: температура тела не повышалась, самочувствие не нарушалось, отсутствовала отечность лица, выраженный болевой синдром. В связи с вышеуказанной причиной, данные пациенты поздно обращались за медицинской помощью (в среднем, в течение $58 \pm 1,5$ дней от начала появления первичных симптомов). И только у четверых пациентов в течение 1-2 суток после удаления отмечались симптомы периостита (отёк тканей лица, выраженная болезненность в области лунки зуба, повышение температуры тела до фебрильных цифр). Обращаясь в стоматологические поликлиники за помощью, этим пациентам устанавливался диагноз «Острый гнойный одонтогенный периостит», проводилась периостотомия, а также кюретаж лунок. В последующем явления острого воспалительного процесса стихали, но указанные лунки, как и при первично-хроническом начале заболевания, не заживали.

После повторного обращения пациентов в городские стоматологические поликлиники и частные стоматологические кабинеты, 29% исследуемых (10 человек) были сразу направлены на консультацию в клиническую стоматологическую больницу ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А Вагнера Минздрава России, где

им был установлен диагноз «Токсический остеонекроз челюсти». Другие 14 пациентов (40%) продолжили лечение в амбулаторных условиях. Появление оголения кости и формирование свищей было расценено врачами-клиницистами как развитие одонтогенного остеомиелита. Проводились неоднократные попытки удаления образовавшихся участков остеонекроза путем кюретажа, спиливания выступающих краев, закрытия сформировавшихся дефектов местными тканями – но это лишь усугубляло процесс, в связи с чем, данные пациенты были направлены в стационар через 2-4 недели после повторного обращения.

В случае возникновения обострения воспалительного процесса у 31% пациентов, сопровождающегося формированием окологлазничных абсцессов и флегмон, они были доставлены в клиническую стоматологическую больницу ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А Вагнера Минздрава России бригадой скорой помощи (7 человек), либо обратились самостоятельно (4 человека) и госпитализированы по экстренным показаниям (график 1).

График 1

Структура обращений пациентов с токсическим остеонекрозом челюстей в клиническую стоматологическую больницу ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А Вагнера Минздрава России



В-третьих, все исследуемые отмечали прием наркотического вещества - дезоморфина в анамнезе. Сроки внутривенного употребления наркотика варьировались от однократного приема до трёх месяцев. Развитие остеонекроза при относительно коротких сроках употребления дезоморфина и даже в случаях его одно-

кратного введения, вероятно, связано с выраженным токсическим эффектом на костную ткань, вызывая значительные нарушения микроциркуляции зубочелюстной системы. На момент первичного обращения в клиническую стоматологическую больницу ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А Вагнера Минздрава России ни один испытуемый не указал на дальнейшее употребление дезоморфина. Самостоятельно связав развитие данного заболевания с приемом дезоморфина, либо прочитав об этом в сети «Internet», пациенты отказались от приема наркотика. При этом в исследование не включались пациенты, которые перестали принимать дезоморфин, но при опросе отметили факт употребления других наркотических препаратов в настоящее время, а также пациенты, которые не могли вспомнить название употребляемого ранее наркотического вещества. Из 35 опрошенных, 11 человек отказались от приема дезоморфина на 0,5-2,5 месяца раньше начала первичных симптомов остеонекроза (в среднем, $1,2 \pm 0,1$ месяц). Другие 24 пациента отказались от приема дезоморфина в первые 1-4 недели от начала заболевания (в среднем, $2,1 \pm 0,1$ неделя). Таким образом, развитие остеонекроза не исключается даже в том случае, если пациент перестал принимать дезоморфин.

Объективное обследование. Оценка соматического статуса исследуемых проводилась по общепризнанной методике – осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация по системам организма. При осмотре обращал на себя внимание внешний вид пациентов. Большинство из них имели пониженный тип питания (77%), с наличием пустулезных высыпаний (31% пациентов) и татуировками (71%) на теле. В области локтевых сгибов, голеней, паховых складок отмечались рубцовые изменения от проводимых инъекций (86%). Исследование систем организма не выявило значительных изменений у большинства пациентов (66% испытуемых) Но у части больных (26%) отмечалось увеличение нижней границы печени из-за наличия хронического вирусного гепатита В и/или С, признаки артериальной гипертензии – повышение уровня артериального давления, акцентуация второго тона над аортой, расширение левой границы сердца (у 14%), признаки пневмонии – ослабление дыхания, хрипы (у 6%). В данных случаях все пациенты были осмотрены врачом-терапевтом. Были назначены курсы лечения в зависимо-

сти от выявленной соматической патологии, которые проводились параллельно с лечением основного заболевания. Также, 11 пациентов (31%) отметили наличие легочного туберкулёза в анамнезе, в связи с чем назначалась консультация фтизиатра, с целью получения заключения об отсутствии необходимости госпитализации в противотуберкулёзный диспансер. Обратившиеся пациенты с декомпенсированной сопутствующей патологией, связанной с терминальной стадией ВИЧ-инфекции, циррозом печени, полиорганной недостаточностью и явлениями менингоэнцефалита, а также с активной формой туберкулёза, не участвовали в исследовании ввиду наличия противопоказаний для оперативного лечения и были направлены в профильные стационары для коррекции соматического статуса.

В случае развития системной воспалительной реакции при обострении процесса, у 29% пациентов были выявлены неспецифические изменения: бледность кожных покровов, фебрильная или субфебрильная температура тела, тахикардия, приглушение тонов сердца. Кроме того, у одного исследуемого определялась клиническая картина септицемии (высокая лихорадка, выраженная тахикардия, тахипноэ и гипотония), которая была подтверждена выраженным лейкоцитозом со сдвигом лейкоформулы влево и положительным прокальцитониновым тестом более 10 нг/мл.

Местные изменения при токсическом остеонекрозе челюсти имели много общего с одонтогенным остеомиелитом и постлучевым некрозом челюсти, но при этом был выявлен ряд существенных отличий (рисунок 6).



а



б

Рисунок 6. Типичные изменения в полости рта при токсическом остеонекрозе (а) и одонтогенном остеомиелите (б) верхней челюсти

В хроническую фазу отмечался небольшой отёк околочелюстных мягких тканей в проекции пораженного участка кости (54% исследуемых при остео-некрозе, 60% человек при одонтогенном остеомиелите), что чаще всего отмечалось при локализации процесса в области нижней челюсти. Кожные покровы указанных областей в цвете не изменены, либо отмечалась слабо выраженная застойная гиперемия (9% в исследуемой группе, 17% в группе сравнения). У части пациентов отмечалось наличие экстраоральных свищей, данный симптом был более характерен для одонтогенного остеомиелита (31% случаев), чем для остео-некроза (6% случаев) (рисунок 7).



Рисунок 7. Типичные внешние проявления токсического остео-некроза в виде отёка околочелюстных тканей (а) и одонтогенного остеомиелита, сопровождающегося формированием экстраоральных свищей (б)

Вышеуказанное различие может быть связано с наличием обширных дефектов слизистой оболочки при токсическом остео-некрозе, что обеспечивает достаточно хороший отток экссудата в полость рта даже из глубоких отделов кости. При пальпации инфильтрации окружающих тканей не определялось. При поражении нижней челюсти отмечалось её утолщение за счет периостальной реакции: по нижнему краю больше при токсическом остео-некрозе (69% случаев, в группе сравнения – в 11%), а в области альвеолярного отростка с вестибулярной и язычной сторон – больше при одонтогенном остеомиелите (57% пациентов, в исследуемой группе – у 3%). Такие различия могут быть связаны с тем, что некротиче-

ский процесс и оголение кости в полости рта приводят к гибели надкостницы в верхних её отделах, ближе к зубному ряду, при сохранении в нижних - ближе к краю нижней челюсти. При одонтогенном остеомиелите надкостница альвеолярного отростка чаще всего сохраняется, в связи с чем преобладают изменения в кости, прилежащей к альвеоле (рисунок 8).

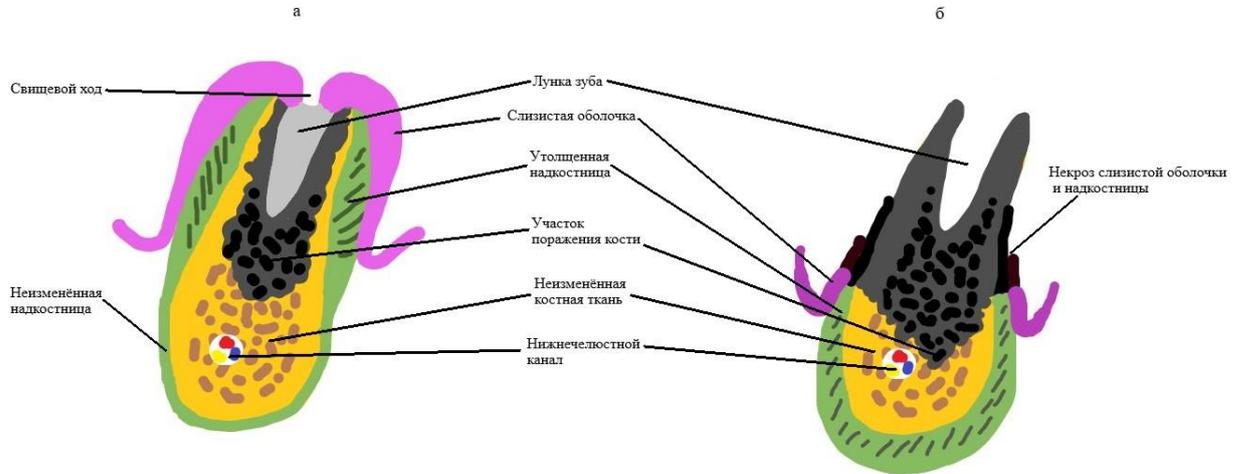


Рисунок 8. Особенности периостальной реакции нижней челюсти при одонтогенном остеомиелите (а) и токсическом остеонекрозе (б)

Частота снижения чувствительности тканей в зоне иннервации нижнелуночкового нерва была примерно одинаковой (46% – в исследуемой группе, 43% – в группе сравнения). Регионарные лимфоузлы (околоушные, поднижнечелюстные, подподбородочные, верхние шейные) были увеличены примерно у половины каждой группы пациентов (51% – при токсическом остеонекрозе, 47% – при остеомиелите). Открывание рта было нарушено у 2 человек в исследуемой группе и у 3 человек в группе сравнения за счет рубцовых изменений жевательной мышцы при локализации патологического процесса в области угла-ветви нижней челюсти.

В полости рта также имелись признаки, отличающие пациентов с остео-некрозом от пациентов с остеомиелитом. В исследуемой группе преобладало наличие обширных участков оголения кости альвеолярного отростка с обнажением альвеол и некрозом надкостницы и слизистой оболочки над ними (в 92% случаев, в группе сравнения – в 6%) – рисунок 9.



а



б

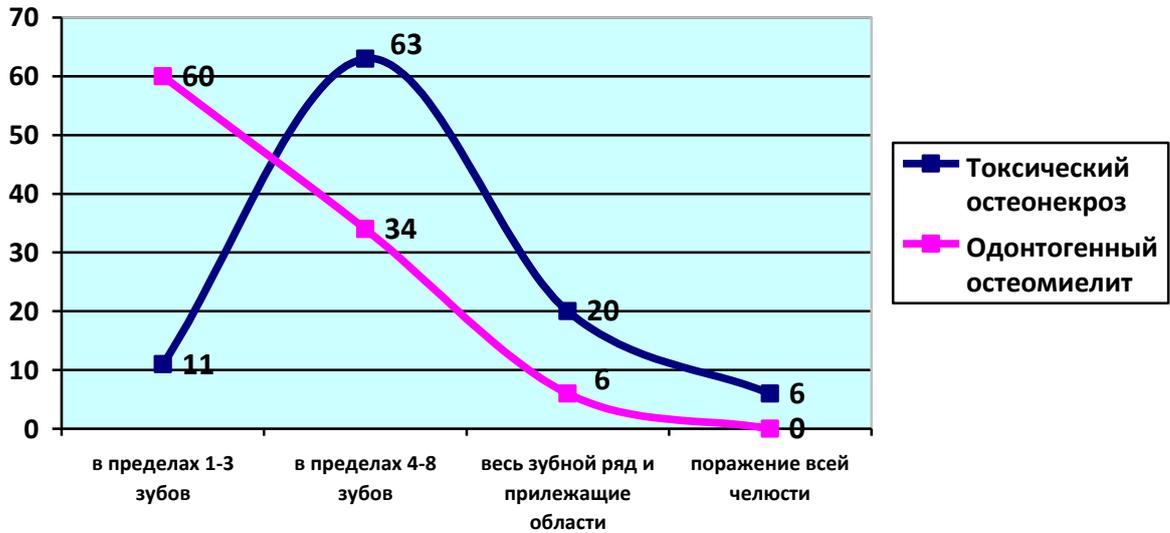
Рисунок 9. Клиническая картина токсического остеонекроза верхней (а) и нижней (б) челюсти

Напротив, формирование интраоральных свищей в области лунок удаленных зубов, а также по переходной складке, в области твердого нёба или с язычной стороны нижней челюсти больше характерно для одонтогенного остеомиелита, что было выявлено у 80% пациентов в группе сравнения и у 9% - в исследуемой группе. При этом некроза слизистой оболочки и надкостницы не происходило. Определялись застойная гиперемия окружающей слизистой оболочки, отёчность и умеренная болезненность при её пальпации. Объём поражения кости при осмотре также различался. Для остеонекроза было типично более обширное поражение, чем при одонтогенном остеомиелите (рисунок 10, график 2).



Рисунок 10. Местные изменения при токсическом остеонекрозе. Отмечается значительный объём поражения нижней челюсти

Распределение пациентов в исследуемых группах в зависимости от объема поражения челюсти (в процентах)



Кроме того, в исследуемой группе у 8 человек (23%) имелось поражение одновременно обеих челюстей, что отсутствовало в группе сравнения (рисунок 11).



Рисунок 11. Клинический пример одновременного поражения верхней и нижней челюсти при токсическом остеонекрозе

Гнойная экссудация присутствовала в обеих группах, но преобладала в группе сравнения (в 31% случаях при токсическом остеонекрозе, в 74% - при одонтогенном остеомиелите). Изменённая костная ткань также имела свои особенности: при токсическом остеонекрозе она серо-коричневого цвета вплоть до

черного, при зондировании – плотная; при одонтогенном остеомиелите видимая часть омертвевшей кости серо-желтая, при зондировании размягчена, значительно узурирована. В зависимости от размеров поражения, в области патологического очага возникала подвижность зубов как в первой, так и во второй группе. Но самопроизвольное выпадение зубов в основном отмечалось при токсическом остео-некрозе (у 63% пациентов) и было единичным при одонтогенном остеомиелите (рисунок 12).



Рисунок 12. Клиническая картина токсического остео-некроза нижней челюсти. Обращает на себя внимание наличие пустых лунок выпавших интактных премоляров и 3.6 зуба, а также дальнейшее распространение процесса на фронтальный отдел нижней челюсти

Такие осложнения, как патологический перелом (возникновение подвижности фрагментов нижней челюсти) и верхнечелюстной синусит (гнойные выделения из носового хода с поражённой стороны, наличие ороантростомы), наблюдались приблизительно с одинаковой частотой (1 и 7 случаев в исследуемой группе, 2 и 5 случаев в группе сравнения соответственно). У всех пациентов в обеих группах определялось большое количество мягких и твердых зубных отложений, кариозных дефектов коронок оставшихся зубов, отмечалось наличие пигментированных корней и явления генерализованного пародонтита (рисунок 13).



Рисунок 13. Неудовлетворительное гигиеническое состояние полости рта при токсическом остеонекрозе верхней челюсти

При обострении процесса кроме вышеуказанных особенностей имелась клиника гнойно-воспалительных явлений в околочелюстных мягких тканях (абсцессов, флегмон) – появление инфильтрации, усиление болезненности, обильное гнойное отделяемое из свищевых ходов. Указанные симптомы были сходны между собой в обеих группах. Но стоит отметить, что частота развития указанных осложнений несколько отличалась: в исследуемой группе фаза обострения отмечалась у 31% пациентов, в группе сравнения – у 52%. При этом, острое начало болезни в анамнезе было отмечено лишь в 11% случаях с токсическим остеонекрозом и преобладало в 97% случаях при одонтогенном остеомиелите (таблица 3).

Таблица 3

Наличие острого начала заболевания и фазы обострения в исследуемых группах

Нозология	Начало заболевания		Период обострения	
	Острое	Хроническое	Присутствовал	Отсутствовал
Токсический остеонекроз	11%	89%	31%	69%
Одонтогенный остеомиелит	97%	3%	52%	48%

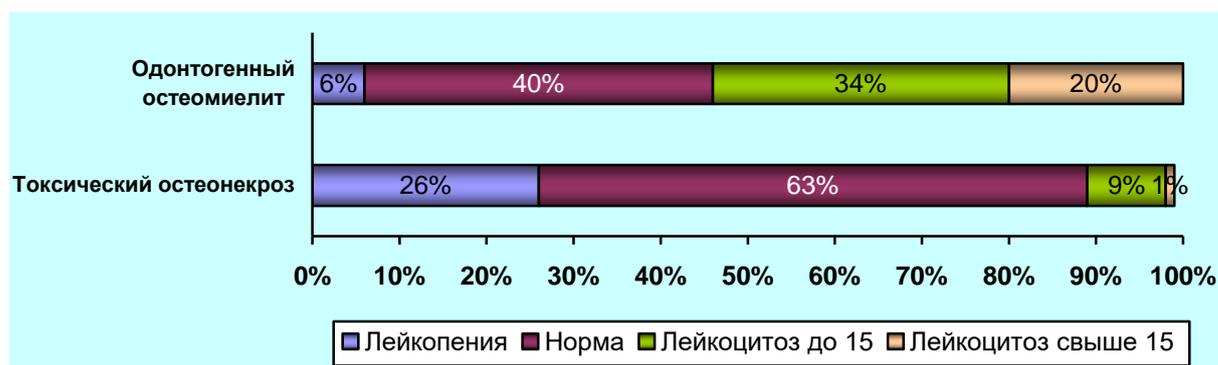
3.2 Лабораторные и инструментальные методы диагностики

Общеклиническое обследование было дополнено *стандартными методами диагностики*, включавшими в себя анализы крови – общий, биохимический, коагулограмма, микрореакция на сифилис, исследование на антитела к ВИЧ, HBs-Ag и Anti-HCV-сум., общий анализ мочи и ЭКГ. Данные исследования отражали как степень выраженности воспалительного процесса при основной патологии, так и признаки сопутствующих заболеваний.

В общем анализе крови изменения в обеих группах касались числа лейкоцитов и лейкоформулы, скорости оседания эритроцитов, уровня показателей красной крови. Так, в исследуемой группе лейкоцитоз $10-15 \times 10^9$ отмечался у 3 человек (9%), более 15×10^9 – у 1 (3%). Он был характерен только в фазу обострения остеонекроза. Сдвиг лейкоформулы влево до юных форм отмечался в 2 случаях. Нормальное количество лейкоцитов (от $4,5$ до 9×10^9) наблюдалось в данной группе у 22 пациентов (63%), лейкопения (менее $4,5 \times 10^9$) определялась в остальных 9 случаях (26%). В группе сравнения выраженный лейкоцитоз более 15×10^9 и сдвигом лейкоцитарной формулы влево до юных форм отмечался в фазу обострения остеомиелита в 7 случаях (20%), умеренный лейкоцитоз $10-15 \times 10^9$ был выявлен у 12 пациентов (34%), наблюдался как в хроническую фазу, так и в фазу обострения. У 14 человек (40%) определялось нормальное количество лейкоцитов в крови, а в 2 случаях (6%) отмечалась лейкопения. Эти показатели были характерны только для хронической фазы остеомиелита (график 3).

График 3

Изменение лейкоцитов в общем анализе крови при токсическом остеонекрозе и одонтогенном остеомиелите



Скорость оседания эритроцитов повышалась также неравномерно: у пациентов с остеонекрозом СОЭ более 15 мм/ч было зарегистрировано в 37% случаях, с остеомиелитом – в 77%. На основании полученных данных, можно проследить тенденцию к гипозэргическому характеру течения токсического остеонекроза в исследуемой группе в соотношении с группой сравнения пациентов с одонтогенным остеомиелитом. Частота выявления анемии (уменьшение уровня эритроцитов и/или гемоглобина в крови) особо не различалась в обеих группах (в исследуемой группе у 34% пациентов, в группе сравнения - у 29%) и отмечалась чаще у женщин (в 67% и 70% случаях соответственно). Анемия была связана как с наличием сопутствующей соматической патологии, так и с длительной с хронической интоксикацией организма, а также вследствие сочетания обеих причин. При этом в группе пациентов с остеонекрозом, у которых была выявлена анемия, в 75% случаях она была лёгкой степени (уровень гемоглобина до 90 г/л), в 25% – средней (уровень гемоглобина 60-90 г/л) в 10% – тяжелой (уровень гемоглобина менее 60 г/л). В группе пациентов с остеомиелитом - в 70% случаях отмечена анемия легкой степени, в 30% – средней.

В биохимическом анализе крови обращали на себя внимание изменения уровня печеночных ферментов, а также С-реактивного белка. Повышение аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в крови до 50-200 ЕД/л отмечалось при нарушении функции печени, обусловленной хроническим вирусным гепатитом. В исследуемой группе изменения отмечались в 13 случаях, в группе сравнения – в 3. С-реактивный белок указывает на наличие воспалительного процесса в организме, был повышен (до 30-120 мг/л) в обеих группах как в острую, так и в хроническую фазу: при токсическом остеонекрозе изменения наблюдались в 27 случаях, при одонтогенном остеомиелите – в 25.

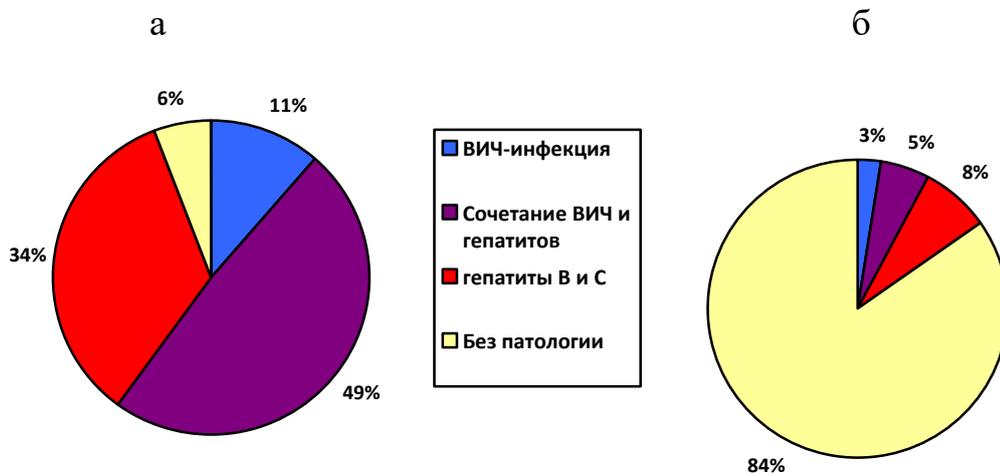
Изменение показателей коагулограммы в сторону гипокоагуляции (уменьшение уровня протромбинового индекса, тромбинового времени) отмечалось у небольшого количества пациентов (в исследуемой группе – 5 человек, в группе сравнения – 1 человек) и было связано с нарушением функции печени вследствие хронического вирусного гепатита. Микрореакция на сифилис проводилась у всех

госпитализированных пациентов в соответствии со стандартами обследования стационарных больных. У двух пациентов в исследуемой группе она была положительной в связи с ранее перенесенным заболеванием. По заключению дерматовенеролога, в дополнительном лечении они не нуждались.

Результаты лабораторных показателей крови, характеризующие наличие хронических вирусных инфекций – гепатитов В и С, а также ВИЧ-инфекции, значительно отличались в исследуемой группе и группе сравнения (график 4).

График 4

Распределение пациентов по наличию сопутствующей хронической вирусной патологии (гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция) в группе исследования (а) и группе сравнения (б)



Это связано с тем, что пациенты с наркоманией являются группой риска по указанным заболеваниям. Так, у пациентов с токсическим остеонекрозом положительный анализ на HBs-Ag был выявлен у 14 человек, Anti-HCV-сум. – у 22 человек, антитела к ВИЧ-инфекции определялись в 21 случае. У пациентов с одонтогенным остеомиелитом – 4, 2 и 3 соответственно. При этом, в первой группе сочетания ВИЧ-инфекции и гепатитов встречались у 17 человек, во второй – у 3. В группе сравнения отрицательные результаты на вышеуказанные инфекции отмечены у 30 человек, в исследуемой группе – лишь у 2. Наличие сопутствующей хронической вирусной патологии и связанный с ней вторичный иммунодефицит значительно усугубляли процесс в исследуемой группе, что могло обусловить более распространенный процесс в кости, а также увеличение сроков течения болез-

ни и её гипозэргический характер.

В общем анализе мочи в обеих группах не было выявлено значительных отклонений. Лишь у трех человек в группе пациентов с токсическим остеонекрозом и у двух – в группе с одонтогенным остеомиелитом, было выявлено повышение количества лейкоцитов в моче до 15 в поле зрения, а также наличие бактерий и слизи в небольшом количестве, что соответствовало латентному течению хронического воспаления мочевыводящих путей. Изменения на ЭКГ (гипертрофия и увеличение потенциалов левого желудочка) не были специфичными для воспалительного процесса в челюсти и являлись симптомами сопутствующей гипертонической болезни, что было выявлено у 14% пациентов в исследуемой группе и у 23% – в группе сравнения. Кроме того, у одного человека в первой группе определялись метаболические изменения миокарда, это связано с наличием септического процесса. В остальных случаях патологических изменений на ЭКГ не отмечалось.

Рентгенологическая картина токсических остеонекрозов челюстей также имела свои особенности.

Во-первых, обе группы отличались между собой распространённостью процесса. Объем поражения костной ткани варьировался от поражения костной ткани в пределах 1-3 зубов до вовлечения в патологический процесс всей челюсти. Размеры повреждения кости при токсическом остеонекрозе в целом значительно превышали таковые при одонтогенном остеомиелите. Для определения степени поражения, верхняя и нижняя челюсти были разделены нами на сегменты. Нижняя челюсть условно разделялась на 5 сегментов: два парных и один непарный сегменты, согласно анатомической структуре. Непарный сегмент - фронтальный отдел тела нижней челюсти в пределах 3.3- 4.3 зубов. Дистальные отделы тела нижней челюсти от третьего моляра до первого премоляра справа и слева отмечены как два передних парных сегмента. Угол и ветвь нижней челюсти с мышечковыми и венечными отростками справа и слева объединены в два парных задних сегмента. Верхняя челюсть была также условно разделена на 5 сегментов: непарный – альвеолярный отросток в пределах фронтальной группы зубов и нижняя

стенка грушевидного синуса, два парных нижних – альвеолярный отросток от первого премоляра до третьего моляра, а также бугор верхней челюсти. Вышележащие структуры верхней челюсти (скуловой, лобный, нёбный отростки, тело верхней челюсти, нижнеглазничная поверхность) с каждой стороны были объединены в парные верхние сегменты (рисунок 14).

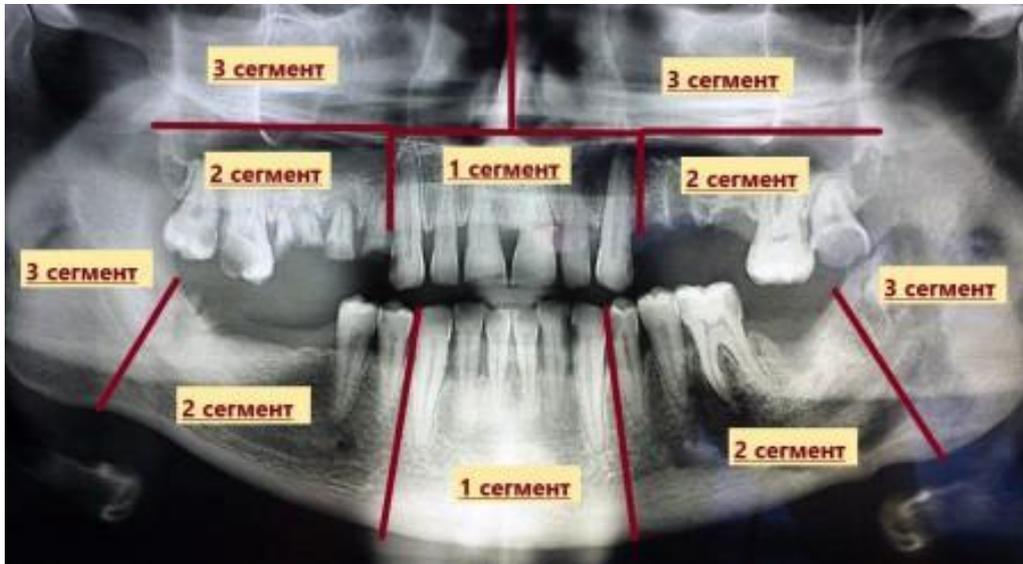
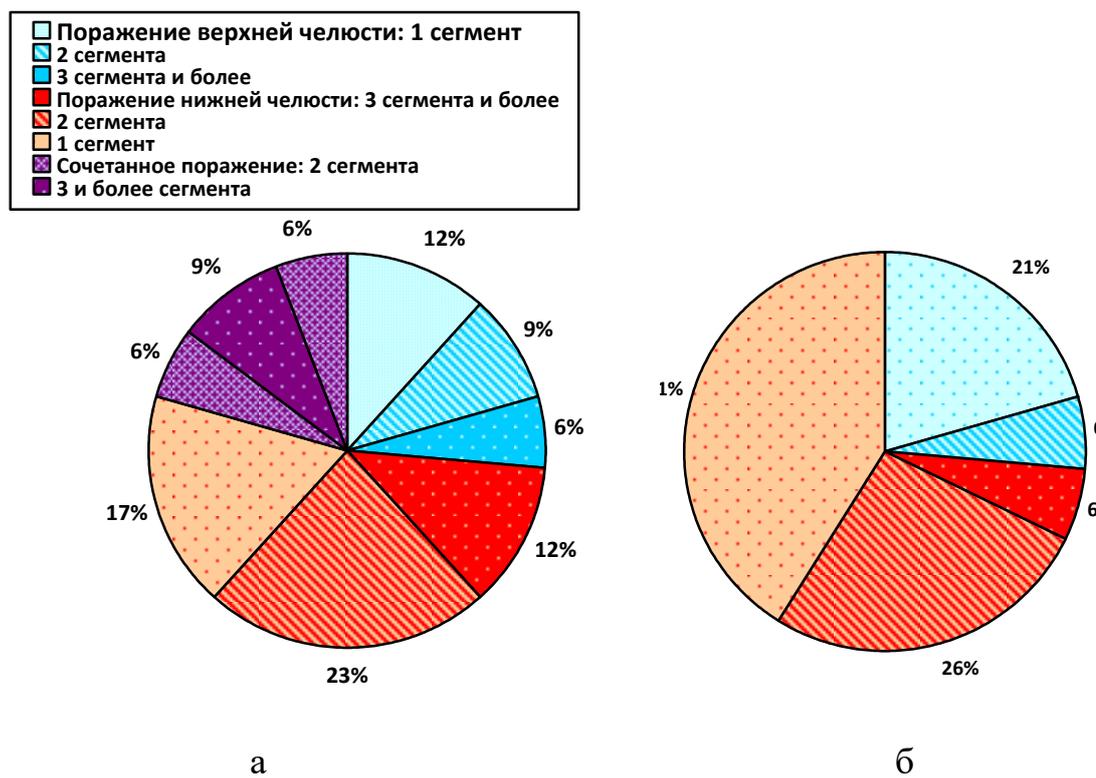


Рисунок 14. Разделение верхней и нижней челюсти на сегменты

Проанализировав данные ОПТГ и КЛКТ пациентов с токсическим остео-некрозом, были выявлены следующие результаты: поражение нижней челюсти отмечено в 18 случаях (51%), из них у 6 человек отмечалось поражение одного сегмента, у 8 – два сегмента, у 4 – 3 и более сегмента. Поражение верхней челюсти определялось в 9 случаях (26%), из них у 4 человек был поражен один сегмент, у 3 – два сегмента, у 2 – три и более сегмента. В остальных 8 случаях (23%) было выявлено одновременное поражение обеих челюстей, при этом все пораженные сегменты суммировались: в 4 случаях было поражено 2 сегмента (один на нижней челюсти, один – на верхней), в 3 случаях – 3 и более сегмента. В группе сравнения результаты были несколько иные: у 25 пациентов (71%) выявлено поражение нижней челюсти, из них у 14 был поражен один сегмент, у 9 – два, у 2 – 3 и более. Из оставшихся 10 человек (39%) с поражением верхней челюсти у 7 был поражен один сегмент, у 3 – два. Одновременного вовлечения в процесс обеих челюстей при одонтогенном остеомиелите не отмечалось (график 5).

Сравнительная характеристика объема поражения костной ткани при токсическом остеонекрозе (а) и одонтогенном остеомиелите (б)



Во-вторых, в обеих группах имелись отличия в структуре пораженной кости. У всех исследуемых пациентов с токсическим остеонекрозом в начальных стадиях заболевания и в последующие 2-2,5 месяца при ярко выраженной клинической картине отмечались весьма скудные рентгенологические проявления. Пораженная костная ткань практически не отличалась от здоровой – петлистость кости была сохранена или чуть расширена, лунки удаленных зубов пустые, без признаков деструкции или оссификации (рисунок 15).

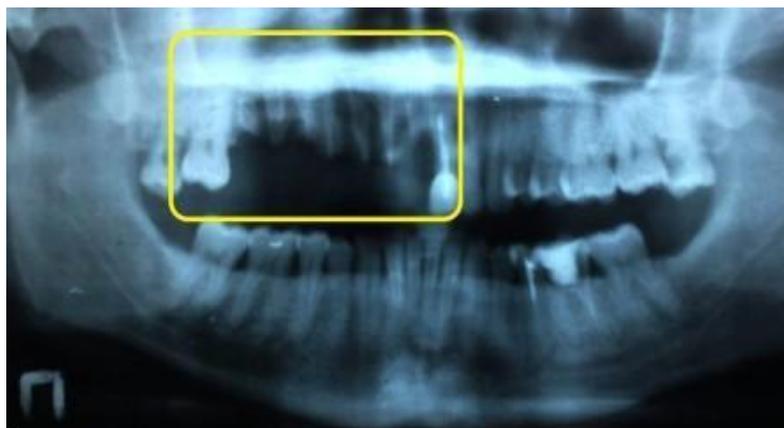


Рисунок 15. Ранний период токсического остеонекроза верхней челюсти. Отсут-

ствии границы между поражённой и здоровой костью, 47 дней после появления клинических симптомов

В связи с этим, границу между некротизированной и здоровой костью определить было невозможно. По истечении длительного времени (не ранее, чем через 2 месяца) появлялись признаки начала формирования зоны демаркации – появление участков разрежения кости в пределах одного или нескольких сегментов челюсти, размытость костного рисунка в этой области. На этом фоне, при поражении нижней челюсти возникала реакция надкостницы в виде «перемычки» – её утолщение и возникновение участков оссификации в нижних отделах тела челюсти и по нижнему краю (рисунок 16).

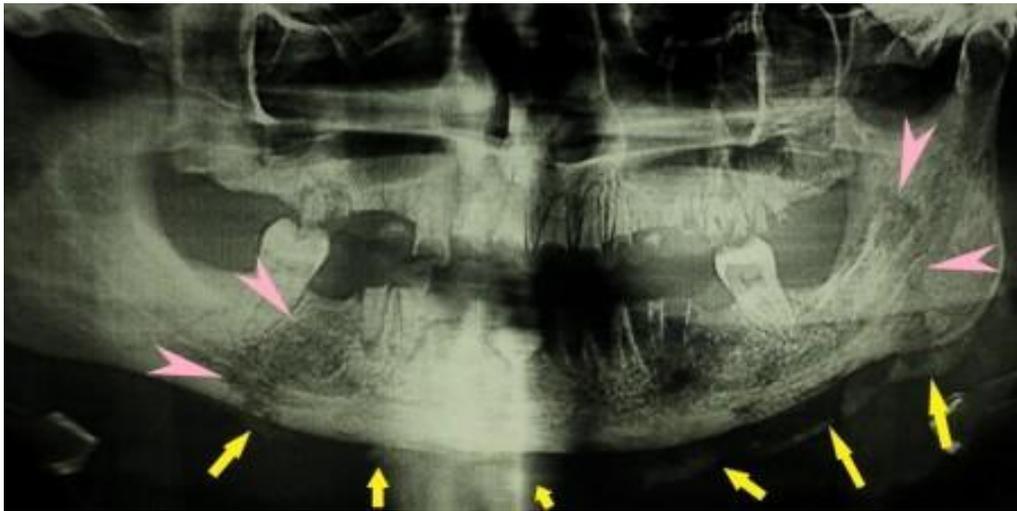


Рисунок 16. Появление первичных рентгенологических изменений при токсическом остеонекрозе. Появление очагов деструкции по периферии участка поражённой кости (треугольные стрелки), возникновение признаков оссификации надкостницы (прямоугольные стрелки), 9,5 месяцев после начала заболевания

В дальнейшем, через 3,5-20 месяцев наступала секвестрация некротизированного участка: формирование чёткой зоны демаркации, наличие секвестра определённого объема челюсти. В случае поражения нижней челюсти на всю высоту – от альвеолярной части до нижнего края (у 10 пациентов), надкостница полностью оссифицировалась в пределах пораженных сегментов и сформировала костный «чехол», шириной от 5 до 9 мм, окружающий сформированный секвестр (рисунок 17).

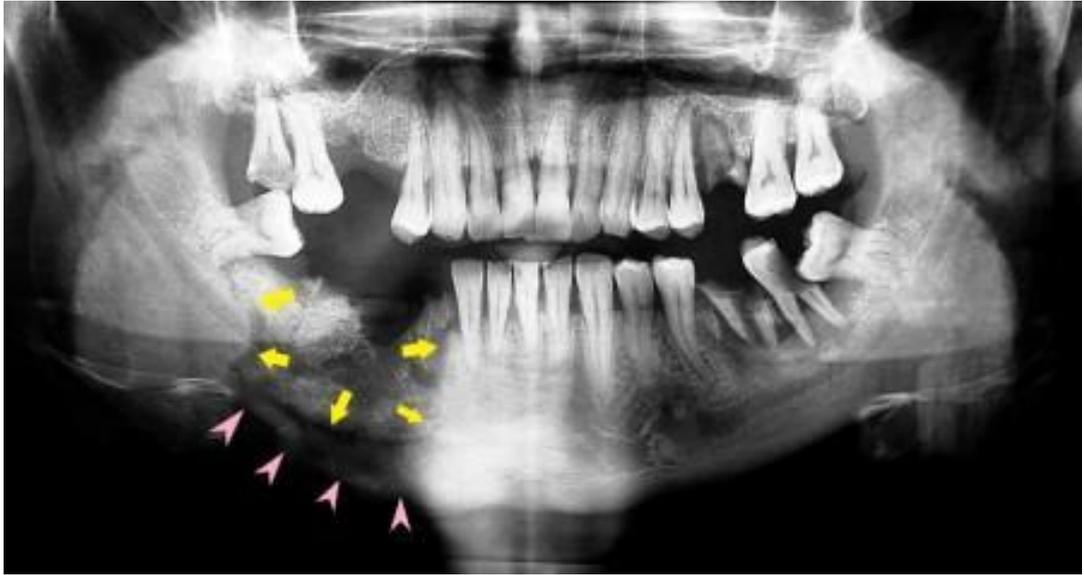


Рисунок 17. Секвестрация при токсическом остеонекрозе нижней челюсти. Формирование зоны демаркации (прямоугольные стрелки) и прочного оссифицированного участка надкостницы (треугольные стрелки), удерживающего фрагменты; 8 месяцев после начала заболевания

Также, у двух пациентов, имевших обширные повреждения верхней челюсти, длительный процесс секвестрации сочетался с формированием костной «перемычки» между здоровыми участками кости, верхнечелюстным синусом, стенками полости носа и пораженным участком верхней челюсти (рисунок 18).

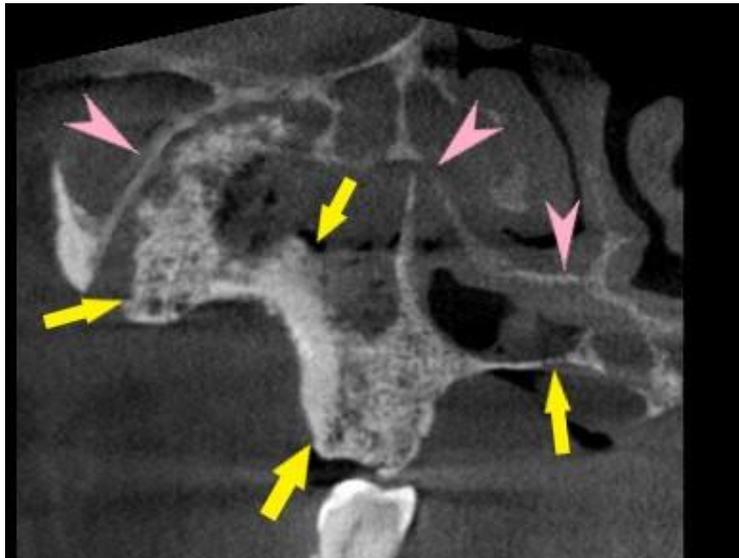


Рисунок 18. Секвестрация при токсическом остеонекрозе верхней челюсти. Формирование обширного секвестра (прямоугольные стрелки) и костных «мостиков», отделяющих секвестральную полость от полости носа и верхнечелюстной пазухи (треугольные стрелки), 15 месяцев после начала заболевания

В группе пациентов с одонтогенным остеомиелитом в 96% случаях первоначальные изменения были уже через 7-14 дней после начала острой формы (появление участков остеопороза, нечёткость стенок лунок удалённых зубов, расширение периодонтальных щелей соседних зубов) - рисунок 19.



Рисунок 19. Начальные признаки одонтогенного остеомиелита в области угла нижней челюсти справа: нечёткость границ лунки, участки остеопороза кости (отмечена стрелками), 14 дней после начала заболевания

Затем, в подострую стадию (2-3 недели после начала заболевания), появлялись участки деструкции кости, а при переходе заболевания в хроническую стадию (через 3,5-5 недель) после начала заболевания появлялись признаки формирования зоны демаркации, а также начинали прослеживаться границы формирующихся секвестров (рисунок 20).

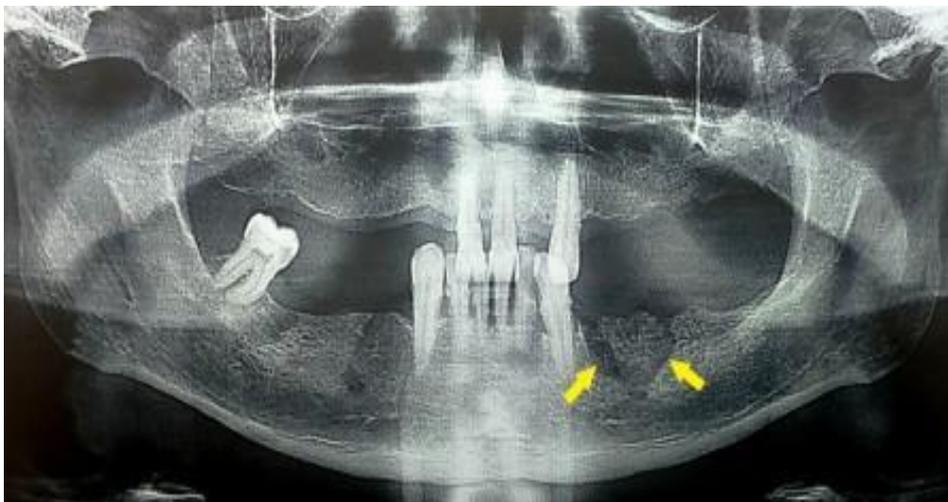


Рисунок 20. Стадия секвестрации при одонтогенном остеомиелите нижней челюсти

сти. Формирование зоны демаркации и секвестра, 35 дней после начала заболевания

Одновременно определялись явления утолщения и оссификации надкостницы в области очагов деструкции, которые локализовались в основном в области альвеолярной части и верхнего отдела тела нижней челюсти, а также в области угла и ветви. В группе сравнения поражение нижней челюсти на всю высоту отмечалось в двух случаях. Однако, оссификации надкостницы не наблюдалось или она была маловыраженной и достигала 1-2 мм (рисунок 21).

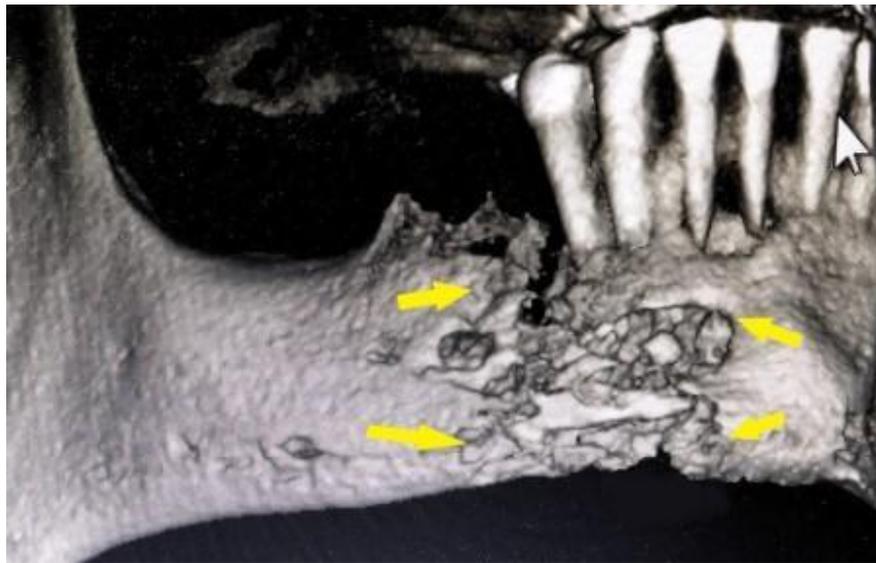


Рисунок 21. Рентгенологическая картина хронического одонтогенного остеомиелита нижней челюсти. Определяется зона секвестрации, отмеченная стрелками. Отсутствует оссификация надкостницы, 4 месяца после начала заболевания

Четкая зона демаркации и выраженные границы сформированных секвестров, характеризующие окончание секвестрации, у 92% исследуемых возникли через 6-16 недель после начала заболевания, лишь в 8% случаях она удлинялась до 7 месяцев из-за большого объема поражения кости в пределах 3 сегментов. У одного пациента из группы сравнения секвестрации не отмечалось, а наблюдалось выраженное утолщение и оссификация надкостницы в зоне поражения, а также появление участков остеосклероза. Данные признаки указывали на наличие гиперпластической формы хронического одонтогенного остеомиелита.

В обеих группах при поражении нижней челюсти отмечалось разрушение стенок нижнечелюстного канала (в 69% и 57% случаях соответственно). У 1 па-

циента с токсическим остеонекрозом и у 2 пациентов с одонтогенным остеомиелитом были выявлены линии перелома нижней челюсти, характеризующие патологический перелом. При наличии процесса в области верхней челюсти отмечалась либо неравномерная, либо тотальная завуалированность верхнечелюстной пазухи с пораженной стороны у 7 пациентов в исследуемой группе и у 5 пациентов в группе сравнения (рисунок 22).

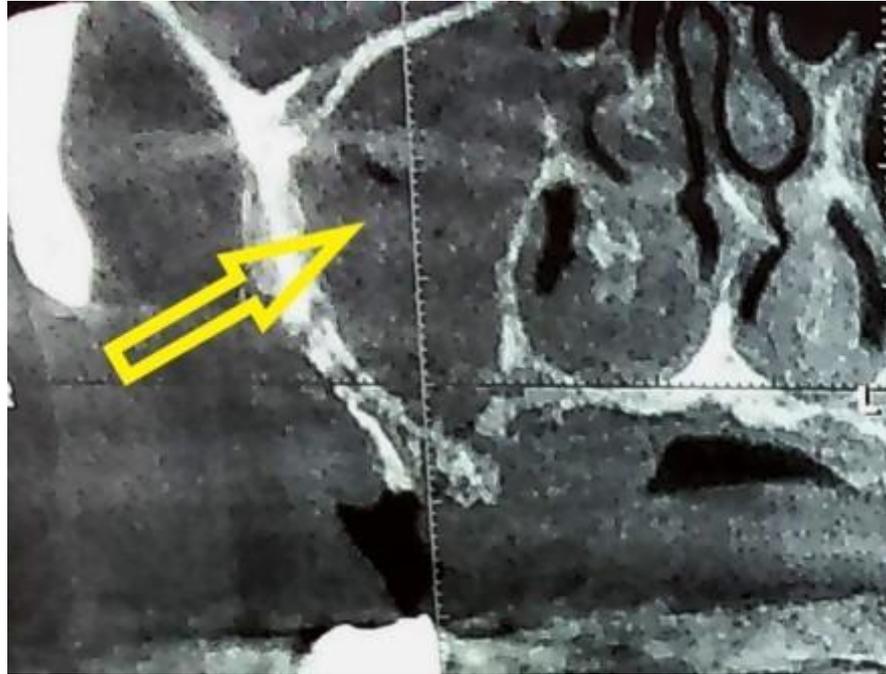


Рисунок 22. Рентгенологическая картина верхнечелюстного синусита при токсическом остеонекрозе верхней челюсти

В целом, можно отметить, что стадийность изменения рентгенологической картины при токсическом остеонекрозе в основном соответствует таковой при одонтогенном остеомиелите: отсутствие выраженных костных изменений, появление четких рентгенологических признаков изменения кости, секвестрация. Однако, рентгенологические симптомы в исследуемой группе имеют свои особенности, характеризующиеся выраженной оссификацией окружающей надкостницы, вовлечением в процесс большего объема кости, иногда – обеих челюстей одновременно, а также более длительным периодом секвестрации. Более длительные сроки секвестрации могут быть связаны с нарушением процесса лизиса некротизированной кости, а также ослаблением иммунологического статуса пациентов ввиду наличия сопутствующей патологии. Это приводит к более позднему фор-

мированию зоны демаркации по сравнению с секвестрирующей формой одонтогенного остеомиелита.

Для определения средних сроков секвестрации и их сравнения в обеих группах определялось время между появлением первичных симптомов заболевания и сроком наступления секвестрации у исследуемых. Оно варьировалось от 3,5 до 20 месяцев в исследуемой группе и от 1,5 до 7 месяцев в группе сравнения. Соотношение сроков секвестрации и объема поражённой кости позволили выявить определённые тенденции (таблица 4).

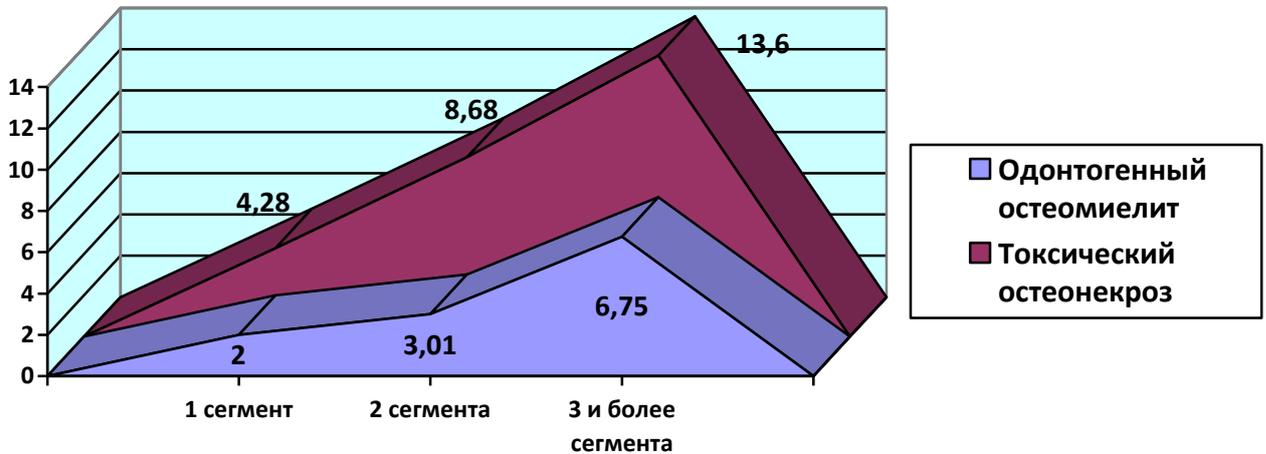
Таблица 4

Соотношение сроков секвестрации и объема поражённой кости в обеих исследуемых группах (количество выявленных случаев)

Сроки секвестрации	Токсический остеонекрроз			Одонтогенный остеомиелит		
	Поражение одного сегмента	Поражение двух сегментов	Поражение 3 и более сегментов	Поражение одного сегмента	Поражение двух сегментов	Поражение 3 и более сегментов
1,5-3 месяца	-	-	-	21	8	-
3-6 месяцев	10	-	-	-	7	-
6-9 месяцев	1	9	1	-	-	2
9-12 месяцев	-	6	4	-	-	-
12-20 месяцев	-	-	4	-	-	-

Так, у пациентов с токсическим остеонекррозом при поражении одного сегмента сроки секвестрации наступали через 3,5 – 6,5 месяцев (в среднем, через $4,28 \pm 1,21$ месяца). У испытуемых с поражением 2 сегментов – через 6,5 – 10,5 месяцев (в среднем, через $8,68 \pm 1,26$ месяца). В случае поражения 3 и более сегментов – через 9,5 – 20,0 месяцев (в среднем, через $13,16 \pm 1,75$ месяца). У пациентов с одонтогенным остеомиелитом при поражении одного сегмента, сроки секвестрации наступали через 1,5 - 3 месяца (в среднем, через $2,0 \pm 0,38$ месяца). У исследуемых с поражением 2 сегментов – через 2-4 месяца (в среднем, через $3,01 \pm 0,47$ месяца). В случае поражения 3 сегментов – через 6,5 - 7 месяцев (в среднем, через 6,75 месяцев) – график 6.

Средние сроки секвестрации в группах исследования (в месяцах)



Это свидетельствует о наличии четкой зависимости между объемом поражения кости и сроками секвестрации, что может быть полезным для прогнозирования сроков оперативного вмешательства.

Патогистологическое исследование применялось в нескольких случаях. Во-первых, при наличии завершённой секвестрации в обеих группах (35 и 34 человека соответственно) при проведении секвестрэктомии удалённый операционный материал (секвестры, грануляции) были направлены на микроскопическое исследование. Патогистологическая картина при этом была похожей. В костном мозге определялись поля, заполненные некротическими массами, детритом и окруженные большими скоплениями сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов. Секвестры прилежали к некротизированной ткани, которая без резких границ переходила в волокнистую соединительную ткань, содержащую фибробласты, остеокласты. Грануляционная ткань, окружающая секвестры, имела резко расширенные сосуды, густо инфильтрированные миелоидными элементами различной степени зрелости. (рисунок 23).

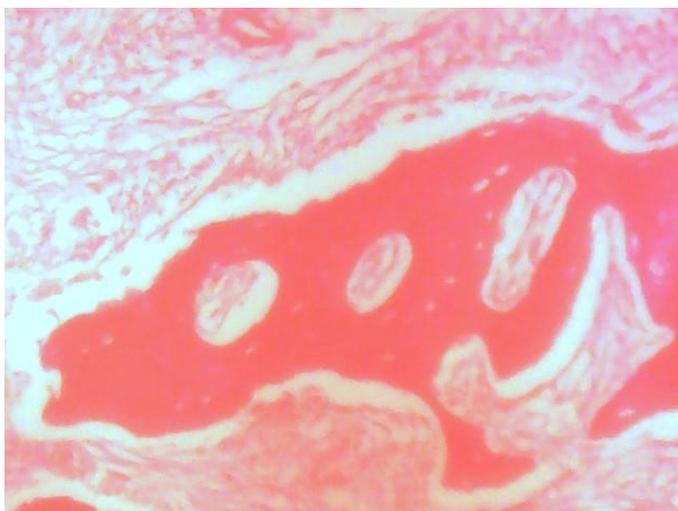


Рисунок 23. Микрофотография секвестра нижней челюсти при одонтогенном остеомиелите. Лизис костной ткани по периферии и в толще секвестра (ув. х 400)

Во-вторых, при обострении воспалительного процесса, сопровождающегося развитием околочелюстных абсцессов и флегмон, требовались их вскрытие и дренирование. Во время проведения данного типа вмешательств в случае обнаружения увеличенных, полнокровных регионарных лимфоузлов также проводилось их патогистологическое исследование в обеих группах (11 и 18 человек соответственно). Микроскопическая картина также была похожа: полнокровие капилляров, иммунный ответ, нарушение структуры коркового слоя, увеличение светлых герминативных центров. (рисунок 24).

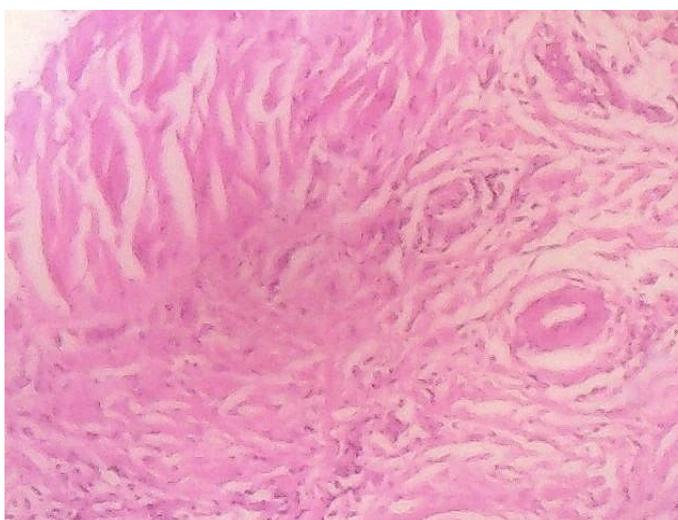


Рисунок 24. Гиперплазия лимфоузла при обострении токсического остеонекроза нижней челюсти. Лимфоплазмочитарная пролиферация (ув. х 600)

И в-третьих, у пациентов с токсическим остеонекрозом в начальный период развития заболевания (отсутствие начала секвестрации, в 32 случаях) проводилась биопсия некротизированной кости, определявшейся в полости рта. Микроскопическая картина имела определённые особенности: в корковом веществе гаверсовы каналы расширены, изъедены, костные балки истончены, отмечается обилие кокков и грибковой флоры. В костном мозге отмечаются нарушения структуры костных балок, слабая лимфо-плазмоцитарная и нейтрофильная инфильтрация. Признаки лизиса костного вещества практически не определяются из-за незначительного наличия остеокластов. (рисунок 25).

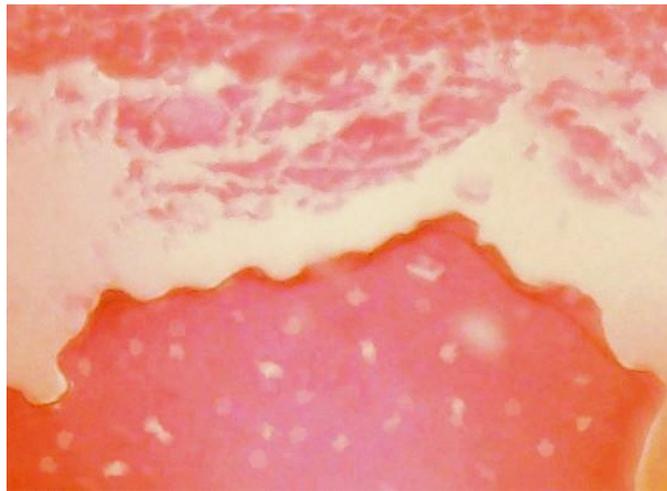


Рисунок 25. Микрофотография начального периода развития токсического остеонекроза нижней челюсти. Обращает на себя внимание отсутствие лизиса кости (ув. х 400)

Это говорит о том, что при токсическом остеонекрозе длительное время отсутствует разрушение некротизированной кости, что увеличивает период начала секвестрации и болезни в целом по сравнению с одонтогенным остеомиелитом.

Бактериологический метод исследования. При анализе результатов бактериологического исследования с определением чувствительности выявленных микроорганизмов к антибиотикам были обнаружены определенные закономерности. В разных исследуемых группах выявлены различия как в составе преобладающей микрофлоры, так и в спектре чувствительности к антибиотикам. Как в первой, так и во второй группе были выявлены ассоциации 2-3 видов микроорганиз-

мов, но их преобладающий состав в данных группах оказался различным и в исследуемой группе особо зависел от фазы воспалительного процесса (таблица 5).

Таблица 5

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%

При сравнении полученных результатов определяются различия в составе микрофлоры. В группе пациентов с токсическим остеонекрозом состав микроорганизмов более разнообразный и явно зависит от фазы процесса. В группе испытуемых с одонтогенным остеомиелитом микрофлора более однородна.

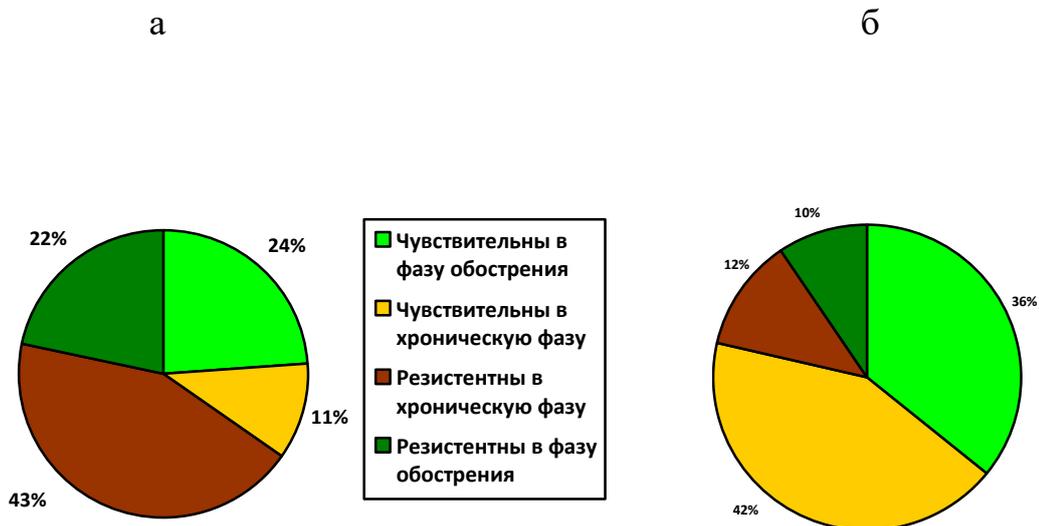
Среди пациентов, поступивших на лечение остеонекроза в фазе обострения (11 человек), преобладающими группами бактерий оказались, стафилококки (*St. aureus, epidermidis, agalactiae*), затем - стрептококки (*Str. mitis, lactis, haemolyticus, durans, fecalis*), а также энтерококки (*Ent. durans, faecium*) и ацинетобактер (*Acin. calcoaceticus, baum*). В то же время, у части испытуемых, поступивших на лечение остеонекроза в хроническую фазу (24 человека), преобладающими группами микроорганизмов стали стрептококки (*Str. mitis, mutans, lactis, haemolyticus, pyogenes, equi*), затем - стафилококки (*St. epidermidis*) и бациллы (*Bac. mucoides*). Кроме того, у этих пациентов в исследуемых пробах определялся рост грибковой микрофлоры (*Candida albicans, krusei, tropicalis*), чего не отмечалось при обострении

процесса. Как в фазу обострения, так и в хроническую фазу, были выявлены единичные случаи роста энтеробактера (*Ent. cloacae*). В группе сравнения преобладающими микроорганизмами как в фазу обострения (18 человек), так и в хроническую фазу (17 человек) оказались стафилококки и стрептококки практически в равной степени (*St. aureus*, *epidermidis*, *Str. mitis*, *lactis*, *haemolyticus*). Отмечались единичные случаи роста бацилл и энтерококков в обе фазы воспалительного процесса (*Bac. mucoides*, *Ent. durans*) и грибка *Candida* (*Candida albicans*) в хроническую фазу.

Анализ результатов чувствительности к антибиотикам также выявил различия в обеих группах (график 7).

График 7

Доля резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам по результатам бактериологического посева в различные фазы воспалительного процесса при токсическом остеонекрозе (а) и одонтогенном остеомиелите (б)



В группе пациентов с токсическим остеонекрозом чётко прослеживалась зависимость спектра чувствительности от фазы воспалительного процесса. Устойчивость микрофлоры в хроническую фазу в целом была выше, чем в острую.

В фазу обострения группа стафилококков проявила чувствительность к пенициллинам, цефалоспорином, аминогликозидам, линкозамидам и устойчивость к

фторхинолонам. В хроническую фазу группа стафилококков, показала выраженную устойчивость ко всем группам антибактериальных препаратов, кроме аминогликозидов (в частности, гентамицина).

Группа стрептококков оказалась чувствительна в фазу обострения к таким группам антибиотиков, как пенициллины, фторхинолоны (левофлоксацин), левомицетин и устойчива к цефалоспорином, макролидам линкозамидам. В хроническую фазу данная группа микроорганизмов, оказалась также более устойчивой и проявила чувствительность лишь к фторхинолонам (в частности, к левофлоксацину).

Группа энтерококков в фазу обострения оказалась чувствительной к цефалоспорином, фторхинолонам (левофлоксацину), левомицетину и устойчивой к макролидам и линезолиду. При этом, в хроническую фазу данные микроорганизмы показали выраженную устойчивость ко всем антибактериальным препаратам, кроме левофлоксацина.

Группа ацинетобактер, выявленная в фазу обострения и группа бацилл, выявленная в хроническую фазу, были устойчивы к карбапенемам и линезолиду. Обнаруженная во второй группе грибковая микрофлора оказалась чувствительной к нистатину и амфотерицину В и устойчивой к кетоконазолу и флуконазолу (таблица 6).

Таблица 6

Чувствительность выявленных микроорганизмов к антибактериальным препаратам в зависимости от фазы токсического остеонекроза

Группа микроорганизмов	Группа антибактериальных препаратов	Фаза воспалительного процесса	
		Обострения	Хроническая
Staphylococci	Пенициллины	Чувствительны	Резистентны
	Цефалоспорины	Чувствительны	Резистентны
	Аминогликозиды:		
	- Гентамицин	Чувствительны	Чувствительны
	- Амикацин	Чувствительны	Резистентны
Линкозамиды	Чувствительны	Резистентны	
Фторхинолоны			
(Ципрофлоксацин)	Резистентны	Резистентны	Резистентны

Streptococci	Пенициллин Цефалоспорины Макролиды Левомецетин Линкозамиды Фторхинолоны (Левифлоксацин)	Чувствительны Резистентны Резистентны Чувствительны Резистентны Чувствительны	Резистентны Резистентны Резистентны Резистентны Резистентны Чувствительны
Enterococci	Цефалоспорины Левомецетин Макролиды Линезолид Фторхинолоны (Левифлоксацин)	Чувствительны Чувствительны Резистентны Резистентны Чувствительны	Резистентны Резистентны Резистентны Резистентны Чувствительны
Acinetobacter	Карбапенемы Линезолид	Резистентны Резистентны	Резистентны Резистентны
Bacilli	Карбапенемы Линезолид	Резистентны Резистентны	Резистентны Резистентны
Candida	Амфотерицин В Флуконазол Нистатин Кетоконазол	-	Чувствительны Резистентны Чувствительны Резистентны

В группе пациентов с одонтогенным остеомиелитом спектр чувствительности к антибиотикам был шире и практически не зависел от фазы воспалительного процесса. В целом, в группе сравнения у многих групп антибактериальных препаратов (бета-лактамы, фторхинолоны, линкозамиды, карбапенемы), отмечалась хорошая чувствительность к микрофлоре в любую фазу воспаления. При этом, наблюдалось снижение чувствительности группы аминогликозидов к микроорганизмам, вызывающим одонтогенный остеомиелит (таблица 7).

Таблица 7

Чувствительность выявленных микроорганизмов к антибактериальным препаратам в зависимости от фазы одонтогенного остеомиелита

Группа микроорганизмов	Группа антибактериальных препаратов	Фаза воспалительного процесса	
		Обострения	Хроническая
Staphylococci	Пенициллины Цефалоспорины Аминогликозиды: - Гентамицин - Амикацин Линкозамиды Фторхинолоны (Ципрофлоксацин)	Чувствительны	Чувствительны
		Чувствительны	Чувствительны
		Резистентны	Резистентны
		Чувствительны	Резистентны
		Чувствительны	Чувствительны
		Чувствительны	Чувствительны

Streptococci	Пенициллин Цефалоспорины Макролиды Левомецетин Линкозамиды Фторхинолоны (Левифлоксацин)	Чувствительны Чувствительны Резистентны Чувствительны Чувствительны Чувствительны	Резистентны Чувствительны Чувствительны Резистентны Чувствительны Чувствительны
Enterococci	Цефалоспорины Левомецетин Макролиды Линезолид Фторхинолоны (Левифлоксацин)	Чувствительны Чувствительны Резистентны Чувствительны Чувствительны	Чувствительны Резистентны Чувствительны Чувствительны Чувствительны
Bacilli	Карбапенемы Линезолид	Чувствительны Резистентны	Чувствительны Чувствительны
Candida	Амфотерицин В Флуконазол Нистатин Кетоконазол	-	Чувствительны Чувствительны Чувствительны Чувствительны

Таким образом, в группе пациентов с токсическим остеонекрозом бактериологическое исследование выявило более пёстрый состав и более высокую резистентность микрофлоры по сравнению с группой сравнения, что четко зависело от фазы воспалительного процесса. Среди поступивших на стационарное лечение в фазе обострения токсического остеонекроза, преобладающей группой микроорганизмов стали стафилококки, а в группе пациентов с хронической фазой остеонекроза - стрептококки. Это связано с тем, что стафилококки являются основными патогенными микроорганизмами, вызывающими острые гнойные воспалительные процессы. То есть развитие стафилококков в участках остеонекроза челюстей, сопровождающегося формированием абсцессов и флегмон окологлазничных мягких тканей, можно считать осложнением некротического процесса в кости, что является примером замены резидентной микрофлоры на транзитную. Присоединение других видов бактерий (ацинетобактер, энтерококки) значительно утяжеляет клиническую картину заболевания и повышает устойчивость к проводимой антибактериальной терапии.

Преобладание различных видов стрептококков в хроническую фазу связано с тем, что они являются доминирующей микрофлорой полости рта, вызывающей кариозный процесс в твердых тканях зуба. Наряду со стрептококками, у второй группы отмечалось наличие грибковой микрофлоры, что может служить основа-

нием для назначения противогрибковой терапии в комбинации с антибактериальным лечением в хроническую фазу.

Стоит отметить что, при токсическом остеонекрозе в фазе обострения выделенные микроорганизмы оказались более чувствительными к антибактериальным препаратам, чем в хроническую фазу. Более высокая резистентность микроорганизмов у последней группы пациентов может быть связана с наличием неоднократных курсов антибактериальной терапии в анамнезе, которые проводились при обострениях воспалительного процесса. Это вызвало привыкание микроорганизмов к антибиотикам и формирование устойчивости к их воздействию. Учитывая результаты 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. Вследствие высокой резистентности, не рекомендуется назначение макролидов, линкозамидов, а также ципрофлоксацина. Кроме того, в хроническую фазу нежелательно применение антибактериальных препаратов группы пенициллинов и цефалоспоринов. Также следует отметить наличие устойчивости выделенных микроорганизмов к новым, современным антибиотикам (цефтазидим, линезолид, карбапенемы). Особенно это касается такой группы бактерий, как ацинетобактер. Учитывая результаты чувствительности грибковой флоры, показано лечение амфотерицином В и нистатином в хроническую фазу остео-некроза.

3.3 Дифференциальная диагностика токсического остео-некроза челюстей и хронического одонтогенного остеомиелита

Учитывая вышеописанные результаты, можно сделать вывод, что токсический остео-некроз челюстей имеет достаточно схожую клинико-рентгенологическую картину с хроническим одонтогенным с остеомиелитом. Но в то же время, имеются принципиальные различия между данными заболеваниями. До сих пор отсутствуют достоверные критерии дифференциальной диагностики между этими нозологиями, в связи с чем, у практикующего врача достаточно часто возникают сложности в постановке правильного диагноза. Сложность

диагностики обусловлена, в том числе, и отсутствием патогномичных симптомов, характерных для каждого из указанных заболеваний и встречающихся у всех без исключения пациентов. Единственным ключевым критерием дифференциальной диагностики в данное время является указание пациента на прием дезоморфина в анамнезе. Но с одной стороны, факт приема дезоморфина вовсе не гарантирует у него развитие именно токсического остеонекроза, а не одонтогенного остеомиелита в будущем. С другой стороны, отрицание приема дезоморфина в анамнезе не позволяет отвергнуть диагноз «Токсический остеонекроз», так как пациенты могут дать неточные сведения при опросе и скрыть факт наркопотребительства. Это обуславливает необходимость разработки критериев дифференциальной диагностики, на основании полученных нами данных.

Для разработки критериев дифференциальной диагностики токсического остеонекроза с одонтогенным остеомиелитом использовался статистический метод информационно-вероятностной логики - это диагностический метод, при котором рассчитывается вероятность того или иного диагноза при данном наборе симптомов. Данный подход к синдромной диагностике строится на известной в математической статистике (дискретной) формуле Байеса. Для этого был составлен список основных симптомов, встречавшихся в обеих группах пациентов, и вычислялась вероятность каждого симптома при разных заболеваниях. Для удобства вычисления все симптомы были объединены в три группы симптомокомплексов: первая включала симптомы, больше характерные для токсического остеонекроза (разница между количеством выявленных одинаковых симптомов в исследуемой группе и группе сравнения более 7, что составляло более 20% всех исследуемых в каждой группе), вторая – симптомы, больше характерные для одонтогенного остеомиелита (определялись по тем же параметрам, как и в первой группе), третья группа – симптомы, встречающиеся в обеих нозологиях примерно с одинаковой частотой (разница между количеством выявленных одинаковых симптомов в обеих группах не более 7). Для каждого обнаруженного симптома вычислялась вероятность его наличия при токсическом остеонекрозе и при одонтогенном остеомиелите (таблица 8).

Количество выявленных симптомов в группах исследования, формирование СИМПТОМОКОМПЛЕКСОВ

Симптом	Токсический остеонекротоз (количество случаев/вероятность симптома)	Одонтогенный остеомиелит (количество случаев/вероятность симптома)	Группа симптомо- комплекса
Острое начало заболевания	4 (12%)	34 (97%)	2
Первично хроническое начало заболевания	31 (88%)	1 (3%)	1
Отек мягких тканей	19 (57%)	21 (63%)	3
Экстраоральные свищи	2 (6%)	11 (33%)	2
Периостальная реакция по нижнему краю	24 (72%)	4 (12%)	1
Периостальная реакция в области альвеолярного отростка	1 (3%)	20 (60%)	2
Положительный симптом Венсана	16 (48%)	15 (45%)	3
Увеличение регионарных лимфоузлов	18 (51%)	15 (45%)	3
Контрактура	2 (6%)	3 (9%)	3
Оголение кости в полости рта	33 (94%)	2 (6%)	1
Интраоральные свищи	3 (9%)	28 (84%)	2
Поражение обеих челюстей	8 (23%)	0 (0%)	1
Плотная кость при зондировании	32 (88%)	0 (0%)	1
Размягченная кость при зондировании	0 (0%)	33 (91%)	2
Самопроизвольное выпадение зубов	22 (66%)	1 (3%)	1
Патологический перелом	1 (3%)	2 (6%)	3
Верхнечелюстной синусит	7 (21%)	5 (15%)	3
Развитие фазы обострения, околочелюстных абсцессов и флегмон	11 (33%)	18 (51%)	3
Лейкоцитоз	4 (12%)	19 (57%)	2
Лейкопения	9 (25%)	2 (6%)	3
Увеличение СОЭ	13 (36%)	27 (76%)	2
Увеличение С-реактивного белка	27 (76%)	25 (70%)	3
Наличие сопутствующих парентеральных вирусных инфекций	33 (94%)	5 (15%)	1
Поражение 1 сегмента челюсти	11 (33%)	21 (63%)	2
Поражение 2 и более сегментов челюсти	24 (71%)	14 (42%)	1
Формирование выраженной «муфты» из надкостницы	12 (36%)	0 (0%)	1
Сроки секвестрации до 6 месяцев	10 (30%)	32 (91%)	2
Сроки секвестрации более 6 месяцев	25 (72%)	2 (6%)	1

Применяя полученные данные, рассчитывалась условная вероятность $P(S_i/D_j)$, которая означает, что, если у больного установлено заболевание с диа-

гнозом D_j , симптомы S_i , относящиеся к данному заболеванию, имеют вероятность $P(S_i/D_j)$. Далее вычислялась условная вероятность каждого симптомокомплекса $P(S_{ci}/D_j)$ по формуле: $P(S_{ci}/D_j) = P(S_1/D_j) * P(S_2/D_j) * \dots * P(S_n/D_j)$ – таблица 9.

Таблица 9

Условная вероятность $P(S_{ci}/D_j)$ каждого симптомокомплекса при токсическом остеонекрозе и одонтогенном остеомиелите

Симптомокомплекс	Токсический остеонекроз	Одонтогенный остеомиелит
№1	$4778,881 * 10^{-5}$	$0,002 * 10^{-5}$
№2	$0,072 * 10^{-5}$	$3646,095 * 10^{-5}$
№3	$0,314 * 10^{-5}$	$0,221 * 10^{-5}$

Затем проводилось вычисление априорной вероятности каждого диагноза $P(D_j)$. Учитывая рассмотрение 2 групп пациентов по 35 человек с двумя различными диагнозами, априорная вероятность каждого диагноза принималась за 0,5. После этого проводилось вычисление нормировочного коэффициента (P_{sc}) по формуле $P_{sc} = P(S_{ci}/D_1) * p(D_1) + P(S_{ci}/D_2) * p(D_2) + \dots + P(S_{ci}/D_n) * p(D_n)$. Эта величина несет математический смысл, представляя собой полную сумму попарных произведений условных вероятностей симптомокомплекса для данного диагноза на априорную вероятность этого диагноза. Нормировочный коэффициент P_{sc} симптомокомплекса №1 оказался равным $2389,442 * 10^{-5}$, P_{sc} симптомокомплекса №2 равен $1823,084 * 10^{-5}$, P_{sc} симптомокомплекса №3 - $0,268 * 10^{-5}$.

Наконец, проводилось вычисление вероятностей диагнозов при данном симптомокомплексе ($P(D_j/S_{ci})$) на основе теоремы Байеса (формула вероятности гипотез): $P(D_j/S_{ci}) = [P(S_{ci}/D_j) * P(D_j)] / [P_{sc}]$. В результате данного этапа была определена вероятность каждого из имеющихся диагнозов (таблица 10).

Таблица 10

Вероятность каждого из имеющихся диагнозов при выделенных симптомокомплексах №1, 2 и 3

Симптомокомплекс	Токсический остеонекроз	Одонтогенный остеомиелит
№1	99,9%	0,1%
№2	0,5%	99,5%
№3	56,6%	41,3%

Таким образом, статистически доказано наличие определённого симптомо-

комплекса, характерного для токсического остеонекроза челюсти. В него входят такие симптомы, как 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). К тому же, при наличии данного симптомокомплекса, высока вероятность наличия сопутствующих парентеральных вирусных инфекций, что может являться поводом для дополнительной диагностики данных заболеваний.

Указанные симптомы считаются достоверными критериями дифференциальной диагностики токсического остеонекроза с наиболее распространённым воспалительным заболеванием челюсти – одонтогенным остеомиелитом и могут быть включены в клинические рекомендации для использования в практической медицине. Для удобства работы врачу-клиницисту желательно использовать предложенную нами дифференциально-диагностическую таблицу, согласно которой при наличии 5 и более симптомов в первой колонке можно с уверенностью считать, что у пациента имеется токсический остеонекроз челюсти (таблица 11).

Таблица 11

Дифференциально-диагностическая таблица, предложенная для использования в клинической практике

Симптомы, характерные для токсического (дезоморфинового) остеонекроза	Симптомы, характерные для хронического одонтогенного остеомиелита
Первично хроническое начало заболевания	Острое начало заболевания
Оголение кости в полости рта	Экстраоральные и интраоральные свищи
Периостальная реакция по нижнему краю	Периостальная реакция в области альвеолярного отростка
Возможное поражение обеих челюстей	Поражение только одной челюсти
Плотная кость при зондировании	Размягченная кость при зондировании
Самопроизвольное выпадение зубов	Сохранение зубов в патологическом очаге
Лейкопения или нормальный уровень лейкоцитов	Лейкоцитоз, повышение СОЭ
Поражение 2 и более сегментов челюсти	Поражение 1 сегмента челюсти
Формирование выраженной «муфты» из надкостницы	Отсутствие муфты из надкостницы
Сроки секвестрации более 6 месяцев	Сроки секвестрации до 6 месяцев

ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ТОКСИЧЕСКИХ (ДЕЗОМОРФИ- НОВЫХ) ОСТЕОНЕКРОЗОВ ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ

4.1 Медикаментозное лечение токсических остеонекрозов челюстных костей

4.1.1 Общие принципы медикаментозной терапии токсического остео- некроза и осложнений

Лечение токсического остеонекроза проводилось комплексно и зависело от фазы воспалительного процесса, объема поражения костной ткани, степени секвестрации, а также от выраженности общей реакции организма на воспалительный процесс. Оперативные вмешательства проводились только в период обострения остеонекроза, сопровождающегося развитием окологлазничных абсцессов и флегмон (в экстренной форме), и в период окончательной секвестрации (в плановом порядке). В отличие от хирургического лечения, которое было показано не во все периоды заболевания, медикаментозное лечение необходимо проводить в течение всего периода заболевания, которое обеспечивало профилактику обострения воспалительного процесса в хроническую фазу, предотвращало дальнейшее распространение гнойного воспаления в фазу обострения, а также создавало условия для ускорения секвестрации. Лекарственная терапия включала в себя применение, как системных препаратов, так и лекарственных средств местного действия (рисунок 26).



Рисунок 26. Схема медикаментозного лечения токсического остеонекроза

Системное применение медикаментов проводилось по общим принципам лечения воспалительного процесса и включало в себя этиотропное лечение (антибактериальная терапия), патогенетическое лечение (противовоспалительная, гипосенсибилизирующая, детоксикационная, микроциркуляторная, общеукрепляющая и иммулотропная терапия), симптоматическое лечение.

Антибактериальная терапия назначалась всем пациентам в исследуемой группе. Использовались препараты широкого спектра действия с обязательным бактериологическим исследованием и коррекцией лечения в случае необходимости. Количество и объем курсов антибиотикотерапии зависели от фазы остео-некроза, частоты обострения процесса. Введение антибиотиков осуществлялось как парентерально в фазу обострения, так и перорально в хроническую фазу. Кроме того, антибактериальная терапия сочеталась с назначением противогрибковых средств.

Противовоспалительная терапия включала в себя использование нестероидных противовоспалительных средств, которые применялись в фазу обострения, а также после проведения секвестрэктомии. Ввиду достаточно выраженного болевого синдрома и развития гипертермии в некоторых случаях, было показано назначение НПВС с хорошим анальгезирующим и антипирогенным эффектом. Использовались такие препараты, как Кетолорак, Кетопрофен, Нимесулид и Ибупрофен внутримышечно или перорально 1-2 раза в день курсом 5-7 дней. В случае наличия хронического болевого синдрома при поражении нижнелуночкового нерва, назначались НПВС селективного действия (Мелоксикам, Целекоксиб) – сроком на 2-3 недели. Использование наркотических средств не было показано ввиду отсутствия чрезмерно выраженного болевого синдрома у пациентов, а также факта наркомании в анамнезе.

Гипосенсибилизирующая терапия использовалась в фазу обострения остео-некроза. Для уменьшения выраженности явлений воспаления, а также в рамках противоотёчной терапии, назначались антигистаминные препараты первого поколения - Димедрол, Хлоропирамин, Супрастин, Диазолин внутримышечно или перорально 1 раз в день курсом 5-7 дней.

Детоксикационная терапия также проводилась в фазу обострения в случае наличия выраженной системной воспалительной реакции организма, сопровождающейся лихорадкой, лейкоцитозом, общей слабостью. Назначались курсы внутривенных инфузий солевых кристаллических растворов (0,9% раствор хлорида натрия, 5% раствор глюкозы, раствор Рингера) в объеме 500-1500 мл ежедневно на 3-5 дней до исчезновения симптомов общей интоксикации организма. Кроме того, в одном случае при наличии септического процесса в сочетании с тяжелой гипохромной анемией, потребовалось проведение трансфузионной терапии (переливание эритроцитарной взвеси и свежезамороженной плазмы) с целью лечения гипоксического синдрома и профилактики развития полиорганной недостаточности и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания.

Препараты, улучшающие микроциркуляцию, использовались как в фазу обострения, так и после проведения секвестрэктомии. При развитии окологлоточных абсцессов и флегмон, с целью профилактики тромбообразования в мелких сосудах мягких тканей и кости, назначалась Ацетилсалициловая кислота в малых дозировках – 125 мг 1 раз в день перорально курсом 3-5 дней при отсутствии признаков гипокоагуляции. После проведения секвестрэктомии, с целью улучшения условий для эпителизации дефекта кости, использовался Пентоксифиллин внутривенно 1 раз в день в период стационарного лечения, затем – перорально до 1-2 месяцев после выписки.

С целью повышения резистентности организма, использовалась общеукрепляющая и иммуномодулирующая терапия. Общеукрепляющая терапия назначалась в хроническую фазу в период секвестрации пациентам, не имеющим ВИЧ-инфекцию: применялись препараты Эхинацеи, Элеутерококка, Левзеи курсом 2-3 месяца с целью повышения общей иммунорезистентности организма и активации неспецифического иммунитета. Кроме того, использовалась витаминотерапия. С целью улучшения синтеза коллагена во время рубцевания послеоперационных ран и ускорения эпителизации в послеоперационном периоде назначались аскорбиновая кислота по 50 мг 3 раза в день перорально курсом 14 дней, а также препараты, содержащие витамин А («Аевит» по 1 драже 1 раз в день перорально 7

дней). При наличии симптомов нейропатии нижнего альвеолярного нерва назначалась нейротропная терапия с использованием препаратов группы В (В₁ – тиамин и В₆ - пиридоксин) в виде 5% раствора подкожно 1 раз в день, чередуя через день каждый по 10 дней. В случае выявления ВИЧ-инфекции, пациенты направлялись на консультацию к врачу-инфекционисту, который определял показания для назначения или коррекции антиретровирусной терапии, а также иммуномодулирующих препаратов (Циклоферон, Полиоксидоний).

Симптоматическая терапия использовалась в обе фазы остеонекроза. Для профилактики дисбактериоза совместно с курсами антибактериальной терапии пациентам назначались пробиотики (Лактобактерин, Линекс) и пребиотики (Хилак Форте). В фазу обострения процесса с целью профилактики формирования стрессовых повреждений желудочно-кишечного тракта назначались блокаторы протонной помпы (Омепразол) – перорально 2 раза в день в течение 5-7 дней. Кроме того, в случае необходимости после консультации терапевта проводилась медикаментозная терапия сопутствующих заболеваний (назначались антигипертензивные средства, уросептики, препараты железа и другие).

Местное медикаментозное лечение токсического остеонекроза необходимо проводить в течение всего периода заболевания. Его цель – поддержание гигиены полости рта, профилактика обострения процесса, дезодорирование полости рта в хроническую фазу, уменьшение явлений воспаления и ускорения заживления ран в фазу обострения, а также после проведенной секвестрэктомии. Всем пациентам с токсическим остеонекрозом назначался лечебно-охранительный режим: рекомендовалось исключить переохлаждение и перегрев организма, избегать чрезмерных физических нагрузок на протяжении всего периода лечения, в фазу обострения – постельный режим. Кроме того, давались рекомендации по диете: исключение слишком жёсткой, горячей, холодной, острой, солёной пищи, употребление продуктов, богатых белком, витаминами и клетчаткой. Все пациенты отмечали положительный эффект от назначенной диеты – уменьшение болезненности и кровоточивости слизистой оболочки, окружающей патологический очаг, повышение аппетита. При наличии клинических или рентгенологических признаков па-

тологического перелома, назначался прием жидкой пищи в течение 1 месяца, фиксация теменно-подбородочной повязки. В случае развития контрактуры нижней челюсти, проводилась механотерапия. Физиолечение пациентам в исследуемой группе не проводилось ввиду отсутствия окончательных научных исследований, касающихся типов патофизиологических реакций, протекающих при токсическом остеонекрозе. В процессе всего периода лечения исследуемым было противопоказано проведение инвазивных манипуляций в полости рта, которые могли спровоцировать распространение остеонекроза (удаление зубов в рамках хирургической санации полости рта, профессиональная гигиена полости рта, кюретаж пародонтальных карманов). При наличии корней в полости рта, нами рекомендовалось их пломбирование до верхушки без восстановления коронковой части, а удаление зубов – лишь в тех случаях, когда сохранение зубов неминуемо могло бы привести к развитию гнойно-воспалительного процесса (при обострении хронического периодонтита).

Орошения полости рта проводились путём сочетания различных медикаментозных препаратов. Применение антисептических средств (хлоргексидина биглюконат, слабый раствор перманганата калия, «Мирамистин») было показано в период обострения процесса, а также в начальной стадии заболевания и после проведенной секвестрэктомии курсами не более 14 дней для уменьшения риска возникновения резистентности микрофлоры к данным антисептикам. В дальнейшем, для орошения полости рта пациенты использовали медикаментозные средства – отвары ромашки, шалфея, календулы, «Стоматофит», «Лесной бальзам», «Ротокан», обладающие как противовоспалительными, так и дезодорирующими свойствами. Эти препараты назначались курсом на 1-1,5 месяца каждый, после чего производилась замена препарата. Для гигиены полости рта рекомендовалось применение мягких зубных щёток с использованием зубных паст на растительной или солевой основе («Parodontax», «Лесной бальзам», «Солевая»). Кроме того, на участки оголения кости проводились аппликации с антибактериальными средствами («Метрогил-дента», «Дентамет») в фазу обострения, и препаратов растительного происхождения (масляный раствор «Хлорофиллипта», «Камистад»), а

также «Холисала» - в хроническую фазу. С целью освобождения поднутрений оголённой кости от остатков пищи, применялись индивидуальные ирригаторы с со слабым или умеренным режимом силы струи (рисунок 27).



Рисунок 27. Процедура ирригации в области поднутрений обнажённой кости при токсическом остеонекрозе нижней челюсти

В фазу обострения токсического остеонекроза, сопровождающегося развитием осложнений (абсцессов, флегмон), после проведенного хирургического лечения проводились перевязки и промывания свищевых ходов с учетом течения раневого процесса. В стадию альтерации и гнойной экссудации проводилось дренирование ран, промывание их растворами антисептиков (хлоргексидина биглюконат, перманганат калия, «Бетадин»), также использовались ферменты (трипсин, химотрипсин), сорбенты («Полисорб»), бактериофаги (стафилококковый, стрептококковый), антибактериальные средства (Метронидазол-гель), повязки с гипертоническими солевыми растворами. В фазу гранулирования и эпителизации раны применялись мази – «Левомеколь», «Метилурациловая мазь», «Банеоцин». В случае наличия ороантрального сообщения при наличии гнойной экссудации проводилась санация верхнечелюстного синуса антисептическими средствами (диоксидин, хлоргексидина биглюконат), а при отсутствии гнойной экссудации – физиологическим раствором хлорида натрия.

Стоит отметить, что назначение всех вышеуказанных лекарственных средств как системного, так и местного действия, проводилось не одновременно, а последовательно; количество одновременно используемых препаратов составляло не более 4-5 для исключения развития полипрагмазии.

Таким образом, проводимая медикаментозная терапия токсического остео-некроза входила в обязательный комплекс лечения и соответствовала общим принципам лечения гнойно-воспалительных процессов челюстей. Особое значение придавалось лечению в длительный период секвестрации, основная его цель – профилактика развития гнойно-воспалительных осложнений и создание условий для ускорения процессов формирования зоны демаркации. В данном случае важно сформировать психологический настрой пациента на излечение. Но стоит отметить, что в отличие от одонтогенного остеомиелита, проведение курсов антибактериальной терапии при токсическом остео-некрозе имело определённые особенности с учетом фазы заболевания на основании проведенного анализа результатов бактериологического посева.

4.1.2 Особенности антибактериальной терапии при токсическом остео-некрозе

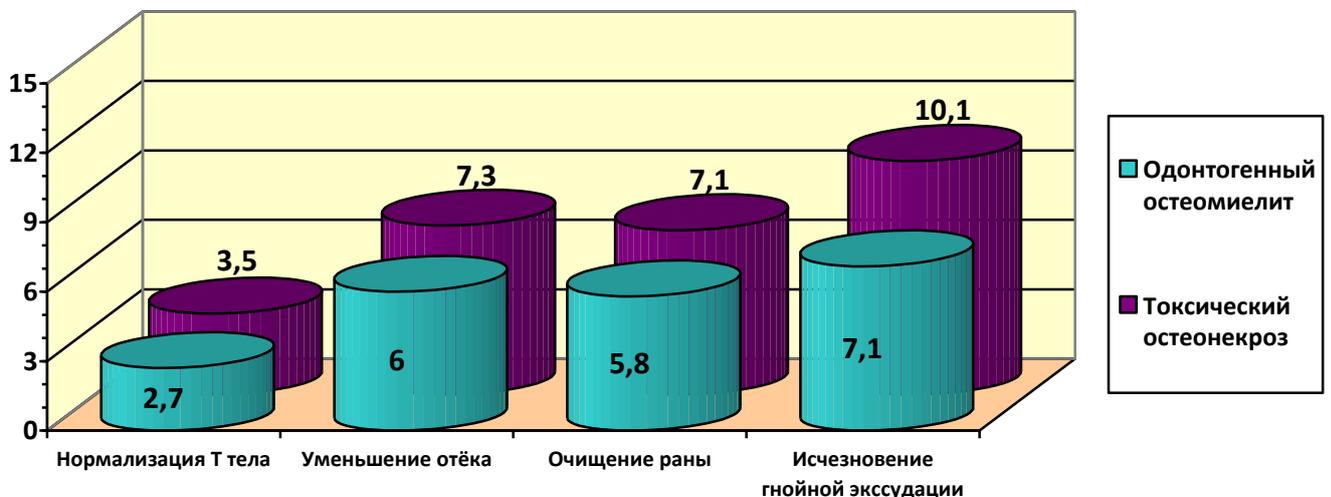
Всем исследуемым пациентам в обеих группах проводилось назначение антибактериальных препаратов как в острую, так и в хроническую фазу. При первичном поступлении в фазу обострения, исследуемые получали антибиотики широкого спектра действия. В исследуемой группе это были цефалоспорины (Цефазолин, Цефтриаксон) и Гентамицин, в группе сравнения – цефалоспорины (Цефазолин, Цефтриаксон) и Линкомицин, обладающие остеотропным эффектом. Кроме того, в обеих группах проводилось назначение второго антибактериального препарата – Метронидазола – ввиду того, что данный препарат избирательно действует на факультативную анаэробную микрофлору, присутствующую в полости рта в большом количестве и входящую в ассоциации бактерий, вызывающих гнойное воспаление. Так как их выявление достаточно проблематично и технически сложно, и в обычных бактериологических посевах рост анаэробной микрофлоры не обнаруживается, Метронидазол назначался всем исследуемым пациентам как дополнение к основному антибактериальному средству. Выбор основного антибактериального препарата зависел от аллергологического анамнеза, наличия сопутствующей патологии, применяемых ранее курсов антибактериальной тера-

пии.

Коррекция терапии (6 человек в основной группе, 5 человек в группе сравнения) проводилась в случае выявления резистентности к выявленным препаратам после получения результатов бактериологического посева через 5-7 дней после начала лечения, а также в случае отрицательной динамики воспалительного процесса. В фазу обострения вышеуказанные препараты применялись парентерально в обеих группах (внутривенное, внутримышечное введение). Для анализа эффективности назначенной антимикробной терапии в обеих группах в фазу обострения использовались следующие критерии: нормализация температуры тела, уменьшение воспалительного отёка окологлазничных мягких тканей, очищение раны от некроза, исчезновение выраженной гнойной экссудации. Определялось время появления данных признаков в обеих группах. При этом, учитывались только те пациенты, которым не проводилась коррекция антибактериальной терапии в данный период (график 8).

График 8

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



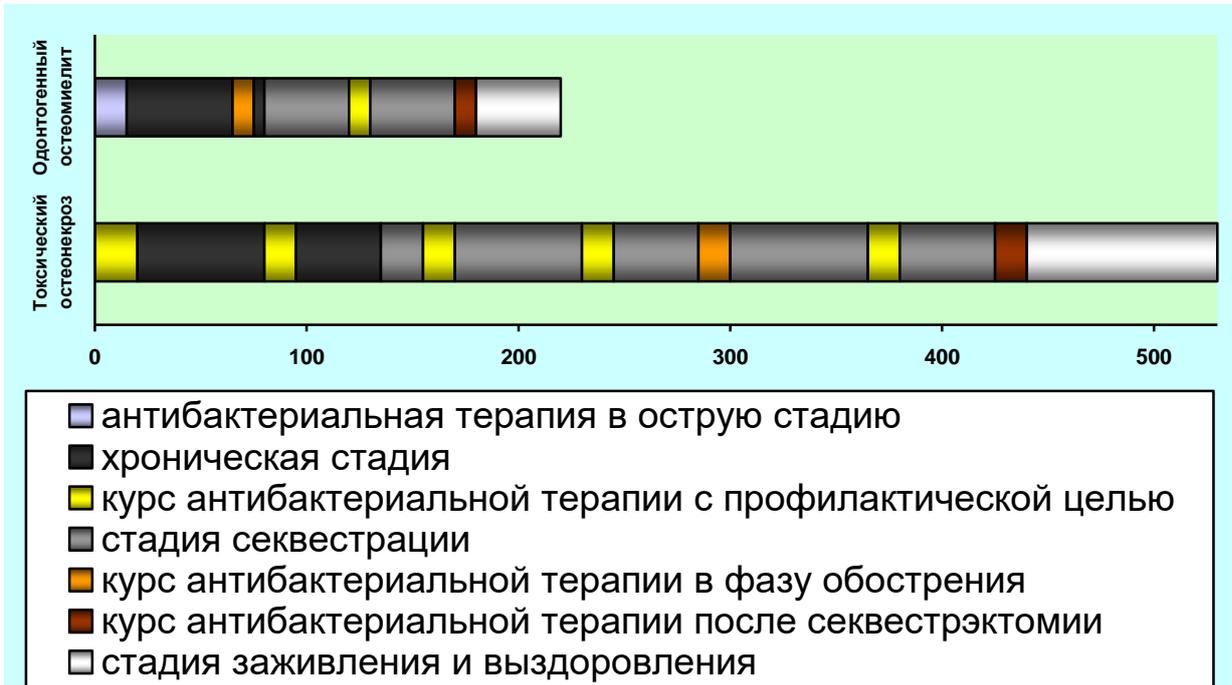
В исследуемой группе нормализация температуры тела отмечалась в среднем через $3,5 \pm 0,3$ дня, уменьшение отёка – через $7,3 \pm 0,7$ дней, очищение раны –

через $7,1 \pm 0,6$ дней, исчезновение выраженной гнойной экссудации – через $10,1 \pm 0,9$ дня. В группе сравнения определялось сокращение сроков: $2,7 \pm 0,2$ дня, $6,0 \pm 0,6$ дней, $5,8 \pm 0,5$ дней и $7,1 \pm 0,6$ дней соответственно. Максимальное различие отмечалось между средними сроками исчезновения выраженной гнойной экссудации и составило три дня, что является обоснованием для увеличения курса проводимой антибактериальной терапии при токсическом остеонекрозе в сравнении с одонтогенным остеомиелитом. Продолжительность антибактериальной терапии при остеонекрозе в фазу обострения должна составлять не менее 14 дней.

В стадию секвестрации в группе сравнения в большинстве случаев (21 человек) проведение антибактериальной терапии не требовалось. В остальных 14 случаях, включавших поражение 2 и более сегментов челюсти, проводилось назначение пероральных антимикробных средств (линкомицин, ципрофлоксацин) курсом 14-21 день с целью профилактики обострения процесса. Учитывая намного более длительный период секвестрации в исследуемой группе, а также вторичное иммунодефицитное состояние у большинства больных, вероятность развития обострения процесса значительно увеличивалась, что требовало обязательного назначения антибактериальных препаратов в хроническую фазу всем без исключения пациентам.

С учетом бактериологического посева пациентам назначались такие препараты, как левофлоксацин, доксициклин, клиндамицин, хлорамфеникол перорально курсом 2-3 недели. Указанные лекарственные средства назначались при появлении симптомов начинающегося обострения процесса (появление отека, усиление болезненности) с целью купирования данных симптомов и предотвращения развития околочелюстных абсцессов и флегмон. Стоит отметить, что указанные симптомы отмечались практически у всех пациентов (33 человека) и чаще всего сигнализировали о начале формирования зоны демаркации (в 22 случаях). Средняя кратность курсов антибактериальной терапии у исследуемых – один в два-три месяца. При длительности секвестрации более года у четырех пациентов с токсическим остеонекрозом требовалось до 7 курсов противомикробной терапии за весь период лечения (график 9).

Общая кратность и длительность курсов антибактериальной терапии на примере двух случаев поражения нижней челюсти в пределах 3 сегментов при одонтогенном остеомиелите и токсическом остеонекрозе (по оси абсцисс указана длительность заболевания в днях)



Учитывая невозможность полной элиминации патогенных микроорганизмов из патологического очага, так как большей частью в хроническую фазу ими являются микроорганизмы полости рта, основной задачей курсов антибактериальной терапии являлась профилактика обострения воспалительного процесса путём уменьшения численности микробов в участке остеонекроза. Кроме того, применение антибактериальных средств обязательно сочеталось с использованием противогрибковых препаратов (Нистатин), а также средств от дисбактериоза.

После проведения хирургического лечения (секвестрэктомии) в обеих группах антибактериальные препараты назначались по тем же принципам, что и при обострении процесса, с обязательным учётом результатов ранее проведенных бактериологических посевов. Целью назначения антибиотиков в данном случае служила профилактика гнойно-воспалительных процессов в послеоперационном периоде, что создавало благоприятные условия для заживления раны и снижало риск рецидива заболевания.

4.2 Анализ результатов хирургического лечения токсических остео-некрозов челюстных костей

Хирургическое лечение, как в исследуемой группе, так и в группе сравнения, проводилось по определённым показаниям в различные стадии заболевания. При обострении процесса, сопровождающегося развитием околочелюстных абсцессов и флегмон, проводилось их вскрытие и дренирование, а в случае окончания секвестрации – проведение секвестрэктомии.

Вскрытие абсцессов и флегмон проводилось по всем правилам гнойной хирургии, доступ (интраоральный, экстраоральный) зависел от локализации процесса и величины инфильтрата. Оперативные вмешательства осуществлялись под комбинированным обезболиванием (сочетание внутривенного потенцирования и местной анестезии), на всю величину инфильтрата, с учетом хода сосудистых и нервных ветвей, естественных складок лица (рисунок 28).



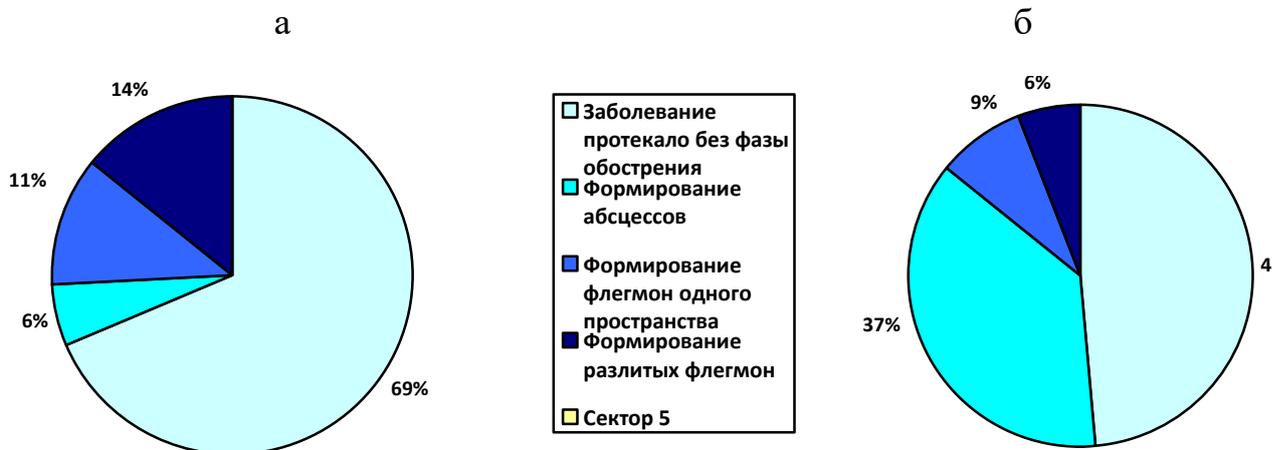
Рисунок 28. Хирургическое лечение токсического остео-некроза в фазе обострения. Разметка разреза при флегмоне околоушно-жевательной области слева (а), состояние послеоперационной раны на 7-е сутки после вскрытия абсцесса нижнего отдела субмассетериального пространства слева (б)

Проведен анализ указанных осложнений в зависимости от распространённости процесса и локализации в каждой группе пациентов. В исследуемой группе отмечено наличие осложнений в 11 случаях (31,4%), в группе сравнения – в 18 (51,4%). При этом, развитие ограниченного гнойного воспаления (абсцессов) превалировало в группе сравнения: 2 в исследуемой группе (18,2% от числа пациентов с осложнениями или 6,2% всех больных остеонекрозом), 12 в группе сравнения (63,1% от числа пациентов с осложнениями или 37,5% всех больных одонтогенным остеомиелитом).

В группе с токсическим остеонекрозом у пациентов с осложнениями в фазе обострения преобладал разлитой характер воспаления околожелюстных мягких тканей (флегмона) в 81,8% случаях, и в 38,1% - в группе с одонтогенным остеомиелитом; из них, вовлечение в процесс двух и более пространств отмечалось в 45,5% и 11,1% соответственно (график 10).

График 10

Распространённость гнойно-воспалительных осложнений в околожелюстных мягких тканях при токсическом остеонекрозе (а) и одонтогенном остеомиелите (б)



Частота вовлечения клетчаточных пространств челюстно-лицевой области в обеих группах была примерно одинаковой: поднижнечелюстное пространство – в 47,4% случаях в первой группе из общего числа вовлеченных пространств и в

47,6% - во второй, околоушно-жевательное – в 21,1% и 28,6%, щёчное – в 15,8% и 14,3%, подбородочное – в 15,8% и 9,5% соответственно.

Таким образом, частота развития явлений обострения при одонтогенном остеомиелите выше, чем при токсическом остеонекрозе. Но в случае развития гнойно-воспалительных осложнений при токсическом остеонекрозе в результате обострения процесса, околочелюстные гнойно-воспалительные 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. Это связано с тем, что объем пораженной кости в исследуемой группе превышает таковой в группе сравнения, а также наличием иммунодефицитного состояния у многих пациентов в исследуемой группе, которое обуславливает гипоэргический характер течения заболевания. Поэтому при токсическом остеонекрозе требуется более интенсивная медикаментозная терапия в фазу обострения с увеличением продолжительности курса лечения, а также обязательное проведение профилактики развития обострений в период длительной секвестрации.

Секвестрэктомия проводилась у всех пациентов на завершающей стадии заболевания – после полного формирования секвестров. При токсическом остео-некрозе процесс секвестрации занимает длительное время (от 3,5 до 20 месяцев), что связано с большим объемом поражения кости, наличием часто встречающегося иммунодефицитного состояния, иным механизмом поражения костной ткани по сравнению с одонтогенным остеомиелитом. При отсутствии завершённой секвестрации некротизированного участка кости какие-либо инвазивные хирургические вмешательства в полости рта могут привести либо к прогрессированию заболевания (увеличение очага некроза), либо к обострению процесса. Ввиду того, что в начальной стадии заболевания, в течение большого промежутка времени (не менее 2 месяцев), практически полностью отсутствует рентгенологическая граница между здоровой и пораженной костной тканью, проведение любых оперативных вмешательств (начиная, от удаления видимо изменённого участка кости, до ради-

кальных методик, включающих резекцию челюсти), крайне нежелательно. Например, кюретаж и медикаментозная обработка лунки причинного зуба при ограниченном одонтогенном остеомиелите чаще всего приводит к выздоровлению, а проведение такой же манипуляции при токсическом остеонекрозе приводит к распространению некротического процесса на костную ткань, окружающую соседние зубы. Этим можно объяснить большое количество работ многих исследователей о неудовлетворительных результатах хирургического лечения токсического остеонекроза, проводимого до стадии секвестрации. Даже самые радикальные методики (резекция челюсти с удалением заведомо здоровой костной ткани) имеют большой риск рецидива, так как отсутствует полная уверенность в объеме резецируемого участка. Поэтому оперативное лечение следует проводить не ранее, чем наступит полная секвестрация пораженного участка кости. Имеющиеся ориентировочные сроки секвестрации, в зависимости от объема пораженной кости (при поражении одного сегмента челюсти, в среднем через $4,28 \pm 1,21$ месяца, 2 сегментов – в среднем через $8,68 \pm 1,26$ месяца, при 3 и более сегментов – в среднем через $13,16 \pm 1,75$ месяца), можно использовать для прогнозирования сроков возможного оперативного лечения в объеме секвестрэктомии.

При наличии острых выступающих краёв некротизированных участков кости, выступающих в полость рта и травмирующих прилежащую слизистую оболочку щёк, губ, языка и подъязычной области, можно проводить лишь нивелировку острого края без удаления остальной части некротизированной кости. Эта манипуляция проводилась у 14 пациентов и была необходима для профилактики развития декубитальных язв и предупреждения возможной малигнизации данных участков слизистой оболочки.

Немаловажным фактом является и формирование широкой «перемычки» из оссифицированной надкостницы в виде «муфты» у пациентов с токсическим остеонекрозом, отмеченной при поражении нижней челюсти до нижнего её края, а также при обширных поражениях верхней челюсти. Наблюдаемый нами процесс носил репаративную функцию, и в первом случае наличие «муфты» способствовало сохранению стабильности костных фрагментов нижней челюсти, а во втором

– изоляции участка остеонекроза верхней челюсти от прилегающих полостей носа и верхнечелюстного синуса. Формирование «перемычки» начиналось одновременно с появлением первичных признаков формирования зоны демаркации и заканчивалось в период полного формирования секвестра. Вышеуказанный факт свидетельствует о возможности проведения секвестрэктомии при токсическом остеонекрозе челюстей даже при обширных поражениях челюсти. В отличие от рекомендуемых радикальных операций при данной патологии, сопровождающихся резекцией челюстей с возможным одномоментным или двухэтапным замещением образовавшегося дефекта различными трансплантационными и имплантационными материалами, проведение секвестрэктомии можно назвать более безопасным и имеющим ряд преимуществ (рисунок 29).

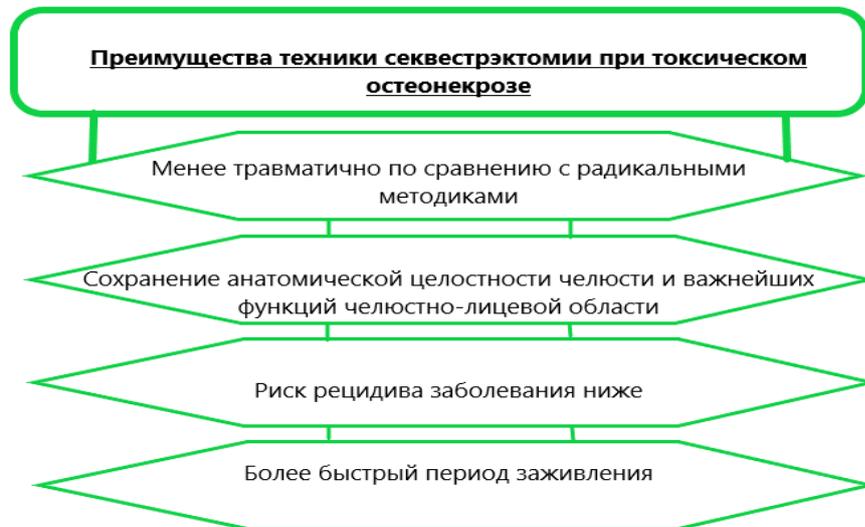


Рисунок 29. Преимущества проведения секвестрэктомии при токсическом остеонекрозе челюстей

Во-первых, само оперативное вмешательство (секвестрэктомия), является менее травматичным хирургическим вмешательством, нежели резекция челюсти. При этом, сокращается длительность оперативного вмешательства, уменьшаются экономические затраты, появляется возможность для более широкого применения местного обезболивания, что немаловажно при наличии противопоказаний для общего обезболивания. Во-вторых, данный вид хирургического лечения позволяет сохранить анатомическую целостность челюсти. Образовавшийся в процессе секвестрэктомии даже больших размеров дефект не влияет на жизненно важные

функции организма – благодаря наличию «муфты» оссифицированной надкостницы, сохраняются функции глотания, движения нижней челюсти и дыхания. Смещения фрагментов при этом не происходит, в связи с чем, минимальна угроза дислокационной асфиксии и острой дыхательной недостаточности. В-третьих, риск рецидива заболевания при секвестрэктомии ниже, чем при резекции челюсти в период отсутствия зоны демаркации, так как формирование секвестра, по сути, является завершающей стадией заболевания, в связи с чем, дальнейшее распространение процесса при отсутствии дополнительных травматических факторов маловероятно. При проведении резекции без учёта сроков секвестрации из-за невозможности чётко определить границы некротизированной кости, а также дополнительной травмы костной ткани, риск рецидива намного выше. Наконец, резекция челюсти без одномоментного замещения дефекта, неминуемо приведет к инвалидизации пациента, так как произойдет нарушение жизненно важных функций организма. В отличие от одонтогенного остеомиелита, фиксация аппаратов внешней фиксации при токсическом остеонекрозе противопоказана ввиду вероятного риска формирования новых очагов некроза. Изготовление ортопедических конструкций с целью удержания фрагментов также может привести к дополнительной травматизации слизистой оболочки оставшихся фрагментов челюсти и привести к рецидиву заболевания. В связи с этим, многими исследователями расширяются показания для одномоментного замещения и фиксации фрагментов имплантационными и трансплантационными материалами при резекции челюсти у пациентов с токсическим остеонекрозом. Но сама техника данного оперативного вмешательства предполагает отсутствие гнойно-воспалительного процесса в окружающих тканях, чего невозможно добиться при остеонекрозе. Проведение трансплантации и имплантации в гнойном очаге значительно повышает риск отторжения материала, а дефицит окружающих дефект мягких тканей часто делает невозможным полное его закрытие. Наличие вторичного иммунодефицита у многих пациентов способствует уменьшению возможности приживления материала, а также увеличивает риск генерализации гнойно-воспалительного процесса при проведении обширных и травматичных операций в челюстно-лицевой области.

Таким образом, предпочтительным методом хирургического вмешательства при токсическом остеонекрозе челюстей является секвестрэктомия, которая должна проводиться только после окончательной секвестрации. Фиксация и замещение фрагментов нижней челюсти имплантационными материалами при токсическом остеонекрозе можно проводить только в тех случаях, когда отсутствует периостальная «муфта», либо она недостаточно выражена на фоне полностью сформированного секвестра. При этом пациент должен быть предупрежден о высокой вероятности развития отторжения имплантируемого материала. В исследуемой группе у всех 10 пациентов с поражением нижней челюсти на всю высоту, сформировалась достаточной толщины костная «перемычка», в связи с чем, показаний для дополнительной фиксации фрагментов не было (таблица 12).

Таблица 12

Сравнительная характеристика видов хирургического вмешательства при токсическом остеонекрозе и одонтогенном остеомиелите

Вид вмешательства	Токсический остеонекроз		Одонтогенный остеомиелит	
	Поражение на всю высоту челюсти	Изолированное поражение	Поражение на всю высоту челюсти	Изолированное поражение
Секвестрэктомия без фиксации фрагментов	Показана, предпочтительна	Показана	Не показана	Показана
Секвестрэктомия с внутренней фиксацией фрагментов	Показана лишь в исключительных случаях	Не показана	Показана, предпочтительна	Не показана
Ортопедическое лечение с целью удержания фрагментов	Противопоказано	Не показано	Показано в основном при адентии и больших дефектах	Не показано
Двучелюстное шинирование как дополнительная иммобилизация	Противопоказано	Не показано	Показано	Не показано
Использование аппаратов внешней фиксации	Противопоказано	Не показано	Показано при высоком риске рецидива	Не показано

Исходя из вышесказанного, можно выделить четкое показание для проведения секвестрэктомии при токсическом остеонекрозе челюстей: данное оперативное вмешательство следует проводить в стадию полного формирования зоны демаркации между неизменённым и некротизированным участком кости, приводящей к появлению секвестра. При этом, следует учитывать увеличение продолжительности заболевания, а также зависимость сроков секвестрации от объёма поражения костной ткани и избегать хирургических вмешательств в полости рта и

на челюстных костях в ранние сроки, при отсутствии формирования четкой демаркационной зоны.

Проведение секвестрэктомии на верхней челюсти имеет свои особенности. При локализации процесса в дистальных отделах верхнего зубного ряда остео-некроз осложнялся контактным верхнечелюстным синуситом с последующим появлением ороантрального сообщения (у 14% пациентов), что отмечалось при поражении верхней челюсти в пределах 1-2 сегментов и не наблюдалось при обширных поражениях верхней челюсти. Это связано с появлением костной «перемычки» между секвестром и верхнечелюстным синусом в последнем случае. Проведение хирургического лечения при вовлечении в процесс верхнечелюстного синуса заключалось в удалении секвестра, ревизии пазухи и закрытием ороантрального сообщения. В отличие от одонтогенного остеомиелита, выполнение данного оперативного вмешательства при токсическом остеонекрозе в один этап сопряжено с высоким риском распространения некротического процесса на стенки пазухи. Поэтому вмешательство проводилось в два этапа. Первоначально выполнялась секвестрэктомия, после чего в течение 3 месяцев проводилась санация верхнечелюстного синуса через сформированное ороантральное сообщение. Затем, только при полном отсутствии клинических и рентгенологических признаков распространения некротического процесса (отсутствие участков оголения кости, краевая эпителизация дефекта, отсутствие гнойной экссудации из пазухи), проводился второй этап хирургического лечения – верхнечелюстная синусотомия с закрытием ороантрального сообщения местными тканями (рисунок 30).



Рисунок 30. Схема этапов хирургического лечения токсического остеонекроза верхней челюсти с поражением верхнечелюстного синуса

По причине иного механизма развития токсического остеонекроза, техника проведения секвестрэктомии должна иметь свои особенности и несколько отличаться от таковой при лечении одонтогенного остеомиелита. Классическая методика секвестрэктомии, применяемая при одонтогенном остеомиелите, предполагает следующие этапы: обезболивание, создание внутриротового либо наружного доступа к секвестральной полости с иссечением свищевых ходов, вскрытие секвестральной полости, удаление секвестра, кюретаж секвестральной полости с удалением патологических грануляций, механическая обработка стенок секвестральной полости до видимо здоровых участков кости с хорошим кровоснабжением, закрытие (ушивание) послеоперационного дефекта. Проведение секвестрэктомии по классической методике при токсическом остеонекрозе челюстей может вызвать рецидив заболевания в послеоперационном периоде ввиду достаточно большого механического воздействия на прилегающие к участку некроза кость и мягкие ткани. Это может быть одной из причин неудачных попыток проведения данной операции большинством исследователей, занимающихся изучением остеонекроза. Стоит сказать, что практически все исследуемые пациенты связывали начало заболевания именно с травмирующим фактором в полости рта, причем в отсутствие выраженного воспаления при этом.

Вышеизложенные обстоятельства указывают на необходимость изменения техники секвестрэктомии при токсическом остеонекрозе. 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), которая была применена у всех пациентов с токсическим (дезоморфиновым) остеонекрозом.

Далее были проанализированы *ранние и отдаленные результаты оперативного лечения.*

Было прооперировано 35 пациентов с токсическим остеонекрозом челюстей. Из них, у 51% испытуемых отмечено поражение нижней челюсти и проводилась секвестрэктомия в области нижней челюсти, у 26% пациентов – поражение

верхней челюсти, выполнена секвестрэктомиа в области верхней челюсти. У остальных 33% испытуемых наблюдалось одновременное поражение как верхней, так и нижней челюсти, в связи с чем, оперативные вмешательства на каждой челюсти проводились отдельно, по мере формирования зоны демаркации.

Таким образом, щадящая секвестрэктомиа в процессе исследования была выполнена 43 раза. Для оценки результатов оперативного лечения применялись субъективные ощущения пациента, данные объективного и лабораторного методов исследования, а также динамика рентгенологической картины в различные сроки послеоперационного периода (ранний послеоперационный период – на 7-е и 14-е сутки, поздний – через 3, 6, 12 месяцев) – таблица 13.

Таблица 13

Критерии эффективности проведения щадящей секвестрэктомии у пациентов с токсическим остеонекрозом верхней и нижней челюсти по суррогатным точкам

Критерий эффективности	Поражение нижней челюсти	Поражение верхней челюсти
7 суток после операции		
- болезненные ощущения и другие субъективные жалобы	19% исследуемых	12% исследуемых
- умеренный послеоперационный отёк	67% исследуемых	6% исследуемых
- отсутствие ранних послеоперационных осложнений (кровотечение, нагноение, дислокация тканей)	отсутствуют	отсутствуют
- появление грануляций	у 88% исследуемых	у 100% исследуемых
- рентгенологическая картина	отсутствие остатков секвестра	отсутствие остатков секвестра
14 суток после операции		
- болезненные ощущения и другие субъективные жалобы	отсутствуют	отсутствуют
- умеренный послеоперационный отёк	отсутствует	отсутствует
- ранние послеоперационные осложнения	нет	нет
- краевая эпителизация	у 80% пациентов	у 100% пациентов
3 месяца после операции		
- болезненные ощущения и другие субъективные жалобы	нет	нет
- отсутствие рецидива заболевания	отсутствует	отсутствует
- функциональные нарушения	нет, кроме нарушения жевательной эффективности	нет, кроме нарушения жевательной эффективности
- рентгенологическая картина	дальнейшая секвестрация отсутствует, появление петлистого костного рисунка в области «муфт»	дальнейшая секвестрация отсутствует, при вовлечении в процесс верхнечелюстного синуса отмечалась неравномерная завуалированность пазухи

6 месяцев после операции		
- болезненные ощущения и другие субъективные жалобы	нет	Нет
- отсутствие рецидива заболевания	отсутствует	отсутствует
- функциональные нарушения	нет, кроме нарушения жевательной эффективности	нет, кроме нарушения жевательной эффективности
12 месяцев после операции		
- болезненные ощущения и другие субъективные жалобы	нет	нет
- отсутствие рецидива заболевания	отсутствует	отсутствует
- функциональные нарушения	нет	нет
- рентгенологическая картина	сглаживание краев послеоперационного дефекта с формированием участков остеосклероза прилегающей костной ткани у всех пациентов.	сглаживание краев послеоперационного дефекта с формированием участков остеосклероза прилегающей костной ткани, верхнечелюстной синус удовлетворительной пневматизации

Оценивались такие субъективные данные, как наличие или отсутствие болевого синдрома и общее нарушение самочувствия – слабость, недомогание в течение всего послеоперационного периода. Динамика местных изменений включала выраженность послеоперационного отёка тканей, отсутствие гнойной экссудации, наличие процессов заживления дефекта: возникновение пристеночных грануляций, краевой эпителизации в ранний послеоперационный период, а затем – полной эпителизации стенок дефекта в поздний послеоперационный период. Кроме того, оценивалось наличие или отсутствие осложнений в ранний послеоперационный период – кровотечения, патологического перелома, дислокации тканей. В поздний послеоперационный период определялось функциональное состояние зубочелюстной системы, а также рецидива заболевания. Выявлялись изменения рентгенологических данных (контроль качества проведенной секвестрэктомии на 7-е сутки, формирование новых участков остеонекроза и дальнейшая секвестрация через 3 месяца, изменения костных краев дефекта в динамике - через 24 месяца после операции).

Щадящая секвестрэктомия в области нижней челюсти по вышеописанной методике была проведена у 26 пациентов. При этом, ширина дефекта нижней челюсти после проведения секвестрэктомии варьировала от одного сегмента до обширных поражений, включающих в себя тело, угол, ветвь нижней челюсти (рисунк 31).



а



б

Рисунок 31. Клиническая картина токсического некроза нижней челюсти, секвестр полностью сформирован (а), удалённый секвестр (б)

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: на 7-е сутки у 88% пациентов, на 14-е сутки – у 12% (рисунок 32).



Рисунок 32. Формирование грануляций в области стенок дефекта после проведённой щадящей секвестрэктомии, 8-е сутки после операции

Жалобы на болезненность и нарушение самочувствия после операции отмечались в первые 3-6 суток после операции. Впоследствии указанные жалобы были минимальны (19% пациентов на 7-е сутки, 0% - на 14-е сутки). Умеренный

послеоперационный отек отмечался на 7-е сутки у 67% испытуемых и был незначительным на 14-е сутки. Кроме того, на 7-е сутки после секвестрэктомии проводилась контрольная рентгенография – остатков секвестров обнаружено не было во всех случаях (рисунок 33).



Рисунок 33. Рентгенологический контроль после проведения щадящей секвестрэктомии в области нижней челюсти справа

В последующем, на 14-е сутки у 80% пациентов и на неделю позднее у 20% пациентов, отмечалась краевая эпителизация стенок дефекта - в среднем, процесс эпителизации наступал через $15 \pm 1,1$ суток (рисунок 34).



Рисунок 34. Краевая эпителизация стенок послеоперационного дефекта, 14-е сутки после секвестрэктомии

Затем пациенты выписывались с улучшением на амбулаторное лечение. Функциональных нарушений (ограничение открывания рта, нарушение функций

глотания, речи и приема пищи), в том числе и у 10 пациентов, 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.

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 (рисунок 35).



Рисунок 35. Оссификация надкостницы по нижнему краю нижней челюсти при токсическом остеонекрозе, рентгенологический контроль на 7-е сутки после секвестрэктомии

Это позволило избежать дополнительных этапов операции и ускорило сроки эпителизации дефекта. Также в послеоперационном периоде не наблюдалось возникновение патологических переломов.

Через три и шесть месяцев после проведённого оперативного вмешательства оценивалось состояние послеоперационных дефектов. У 68% пациентов отмечалась окончательная эпителизация и рубцевание дефекта в течение 3 месяцев, у остальных 32% - в течение полугода (в среднем – через $108 \pm 5,5$ суток) - рисунок 36.



Рисунок 36. Рубцевание стенок дефекта нижней челюсти, 4 месяца после проведения секвестрэктомии

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» (рисунок 37).



а



б

Рисунок 37. Рентгенологический контроль через 3 месяца после проведения секвестрэктомии без вовлечения в процесс нижнего края нижней челюсти (а) и при поражении челюсти на всю высоту (б)

В дальнейшем, через 6 месяцев после проведения секвестрэктомии ввиду отсутствия участков альвеолярной части и тела нижней челюсти, исследуемые были направлены на санацию полости рта и зубочелюстное протезирование к

стоматологу-ортопеду. Послеоперационные дефекты нижней челюсти замещались протезом по типу резекционного с восстановлением жевательной функции с помощью искусственных зубов. Предварительная подготовка полости рта к протезированию включала в себя терапевтическую санацию полости рта (лечение кариеса и его осложнённых форм, медикаментозная терапия пародонтита без проведения инвазивных вмешательств), а также проведение профессиональной гигиены без использования ультразвуковых и пескоструйных аппаратов.

Хирургическая санация полости рта не проводилась для исключения возможного рецидива остеонекроза, кроме удаления фрагментов корней, локализованных лишь в толще мягких тканей десны, а не в альвеоле. В случае наличия разрушенных зубов, не подлежащих восстановлению, проводилось пломбирование их каналов с целью ликвидации хронических одонтогенных очагов.

В последующем ортопедическое лечение осуществлялось с учётом необходимости исключения нагрузки зубочелюстного протеза на данные зубы. В качестве базисного материала вместо акриловых пластмасс предпочтительно применение материала AcryFree. Его умеренная жесткость обеспечивает равномерную нагрузку при жевании, а отсутствие мономеров исключает развитие аллергических реакций и раздражающего воздействия на подлежащую слизистую оболочку. При наличии острых краёв послеоперационного дефекта, в конструкцию протеза дополнительно вводились силиконовые материалы, либо рекомендовалось использование мягких подкладок на основе альгината натрия и соединений целлюлозы. Указанные выше особенности ортопедического этапа лечения были направлены на предупреждение развития осложнений в позднем послеоперационном периоде.

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 (рисунок 38).

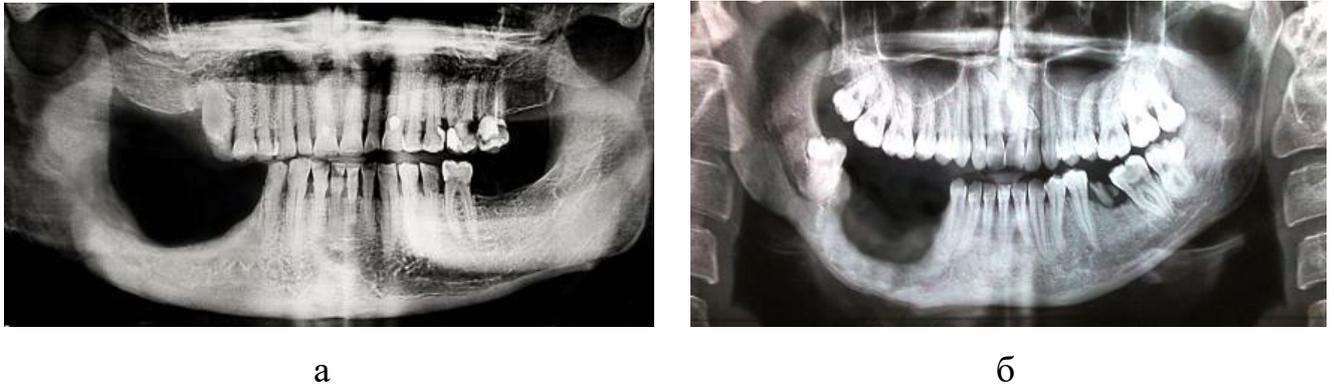


Рисунок 38. Рентгенологический контроль через 12 месяцев после проведения секвестрэктомии без вовлечения в процесс нижнего края нижней челюсти (а) и при поражении челюсти на всю высоту (б)

Щадящая секвестрэктомия в области верхней челюсти была проведена у 17 пациентов. Размеры образовавшегося дефекта варьировали от поражения одного сегмента до вовлечения в процесс всей половины верхней челюсти и прилежащих анатомических структур скуловой кости. При этом, в 41% случаях отмечалось распространение воспалительных явлений на верхнечелюстной синус и формирование ороантрального сообщения в пределах удаленного секвестра. Ранний послеоперационный период после проведенной секвестрэктомии также был удовлетворительным: гнойной экссудации после удаления секвестра и санации пазухи не определялось, появление ярко-розовых грануляций в области стенок дефекта отмечалось у всех пациентов к седьмым суткам после операции (в среднем, через $6,8 \pm 0,2$ суток). Умеренный послеоперационный отек исчезал к третьим суткам у большинства пациентов, и на 7-е сутки он отмечался лишь у 6% пациентов. Болевой синдром также достаточно быстро регрессировал, на 7-е сутки определялся у 12% пациентов. Данные контрольной рентгенографии не выявили остатков секвестров, у 41% пациентов был отмечен дефект кортикальной пластинки дна верхнечелюстного синуса с формированием ороантростомы, неравномерная завуалированность верхнечелюстного синуса за счет наличия полипнозно изменённой слизистой оболочки пазухи. К 14-м суткам после операции у всех пациентов отмечена краевая эпителизация стенок образовавшегося дефекта (в среднем, через $12,8 \pm 0,3$ суток). Выраженных функциональных нарушений в челюстно-лицевой области после проведенного оперативного вмешательства не было. Стоит отме-

туть, что у 12% испытуемых, 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, отмечалось лишь реактивное утолщение прилегающей слизистой оболочки верхнечелюстного синуса и полости носа без полипозных изменений. Поэтому проведение синусотомии и закрытия ороантрального сообщения данным пациентам не требовалось (рисунок 39).



Рисунок 39. Краевая эпителизация стенок дефекта верхней челюсти справа, 13-е сутки после проведения щадящей секвестрэктомии. Обращает на себя внимание отсутствие сообщения полости рта с верхнечелюстным синусом и полостью носа, несмотря на большой объем поражения кости

У 10 пациентов отмечались полная эпителизация и рубцевание стенок дефекта на 38-79 сутки после операции (в среднем, через $54 \pm 4,3$ суток), что свидетельствует о более раннем заживлении после секвестрэктомии на верхней челюсти по сравнению с нижней. Через 3 и 6 месяцев после хирургического лечения у вышеуказанных 10 пациентов клинических и рентгенологических признаков рецидива заболевания отмечено не было (рисунок 40).



Рисунок 40. Рубцевание стенок дефекта верхней челюсти через 2,5 месяца после щадящей секвестрэктомии

Остальным 7 пациентам с наличием ороантрального сообщения через 3 месяца после секвестрэктомии был запланирован второй этап хирургического лечения – ревизия верхнечелюстного синуса (синусотомия) с закрытием ороантрального сообщения местными тканями (рисунок 41).



Рисунок 41. Формирование ороантрального сообщения, 3 месяца после проведённой щадящей секвестрэктомии (первого этапа хирургического лечения)

У всех больных остеонекрозом были исключены клинические и рентгенологические признаки рецидива заболевания, что позволило сделать вывод о возможности проведения второго этапа операции с минимальным риском данного осложнения. Послеоперационный период после второго этапа вмешательства протекал без особенностей и соответствовал таковому при проведении синусото-

мии в случае хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита с наличием свищевого хода (рисунок 42).



Рисунок 42. Ранний послеоперационный период после второго этапа хирургического лечения (верхнечелюстная синусотомия)

Через 3 месяца после проведения синусотомии и закрытия ороантрального сообщения, пациенты были вновь осмотрены. Клинических и рентгенологических признаков рецидива остеонекроза верхней челюсти и верхнечелюстного синусита, как и повторного формирования ороантрального сообщения, не было. Далее исследуемые направлялись к стоматологу-ортопеду для изготовления зубочелюстного протеза с целью замещения образовавшегося дефекта челюсти и восстановления жевательной функции (рисунок 43).



Рисунок 43. Изготовленный зубочелюстной протез на верхнюю челюсть

Стоит отметить, что ортопедическое лечение было проведено лишь части пациентам (21 человек). Это связано с тем, что 14 испытуемых не изъявили жела-

ние пользоваться ортопедическими конструкциями.

Через 12 месяцев после операции (и 6 месяцев после использования протеза) исследуемые также были осмотрены. Рецидивов заболевания не отмечено, основные функции зубочелюстной системы не были нарушены, пациенты жалоб не предъявляли. Также визуально оценивалась эффективность ортопедического лечения – отсутствие участков травматизации протезного ложа и подвижности зубов, на которые были зафиксированы кламмеры протеза, характер смыкания зубов-антагонистов. Проведение коррекции изготовленных протезов потребовалось двум пациентам, в связи с чем они были направлены к стоматологу-ортопеду. На контрольных рентгенограммах, как и в случае поражения нижней челюсти, отмечалось сглаживание краев послеоперационного дефекта с формированием участков остеосклероза прилегающей костной ткани у всех пациентов, верхнечелюстной синус удовлетворительной пневматизации.

Полученные в результате исследования средние сроки гранулирования и эпителизации стенок послеоперационного дефекта позволяют определить ориентировочные интервалы стационарного и амбулаторного лечения пациентов, примерный период временной нетрудоспособности и сроки направления на ортопедическое лечение (таблица 14).

Таблица 14

Применение полученных данных о средних сроках заживления послеоперационного дефекта в клинической практике

Критерий	Средние сроки начала наступления критерия		Клинические мероприятия
	Верхняя челюсть	Нижняя челюсть	
Гранулирование стенок дефекта	7-8 дней	8-10 дней	Минимальный срок стационарного лечения, обеспечивающего круглосуточное наблюдение за пациентом
Краевая эпителизация стенок дефекта	12-13 дней	14-16 дней	Окончание курса антибактериальной терапии Решение вопроса о трудоспособности
Рубцевание стенок дефекта	50-60 дней (при отсутствии оронтрального сообщения)	105-115 дней	Клинико-рентгенологический контроль, решение вопроса о сроках ортопедического лечения

Данное исследование показало, что проведение секвестрэктомии при остео-некрозе челюстей несколько отличается от общепринятой технологии. При этом, данное оперативное вмешательство возможно только при условии секвестрации, имеющей свои особенности. Сроки формирования секвестров при остео-некрозе значительно длительнее, чем при одонтогенном остеомиелите. Также в большинстве случаев отмечается выраженная оссификация надкостницы, окружающей патологический очаг, что способствует сохранению челюсти как органа, даже при обширном некротическом процессе. В некоторых случаях отмечается формирование костных «перемычек» между секвестром и верхнечелюстным синусом. Полученные положительные результаты после проведения щадящей секвестрэктомии позволяют рекомендовать данную методику в стандарт лечения этой группы пациентов и сделать методом выбора хирургического лечения остео-некроза в большинстве случаев. Корректное определение сроков оперативного вмешательства, а также формирование приверженности пациентов к соблюдению лечебно-охранительного режима позволяют добиться полного отсутствия послеоперационных осложнений даже в случае формирования небольшого объема оссифицированной надкостницы. Методика щадящей секвестрэктомии помогает избежать возникновения функциональных нарушений в челюстно-лицевой области, сохраняя в полной мере функцию глотания, речи и предупреждает возникновение послеоперационных осложнений, связанных с применением трансплантатов и имплантационных материалов. Это позволяет значительно ускорить период послеоперационного заживления, снизить частоту рецидива заболевания и улучшить его прогноз.

4.3 Экспертиза временной нетрудоспособности и реабилитация пациентов с токсическим остео-некрозом. Вариант стандарта лечения токсического остео-некроза челюстей

Экспертиза временной нетрудоспособности пациентов проводилась по общим правилам согласно приказу Минздравсоцразвития России №624н от 29.06.2011 года. Все исследуемые были трудоспособного возраста, из них 66% не нуждались в выдаче листка нетрудоспособности, так как были либо не работаю-

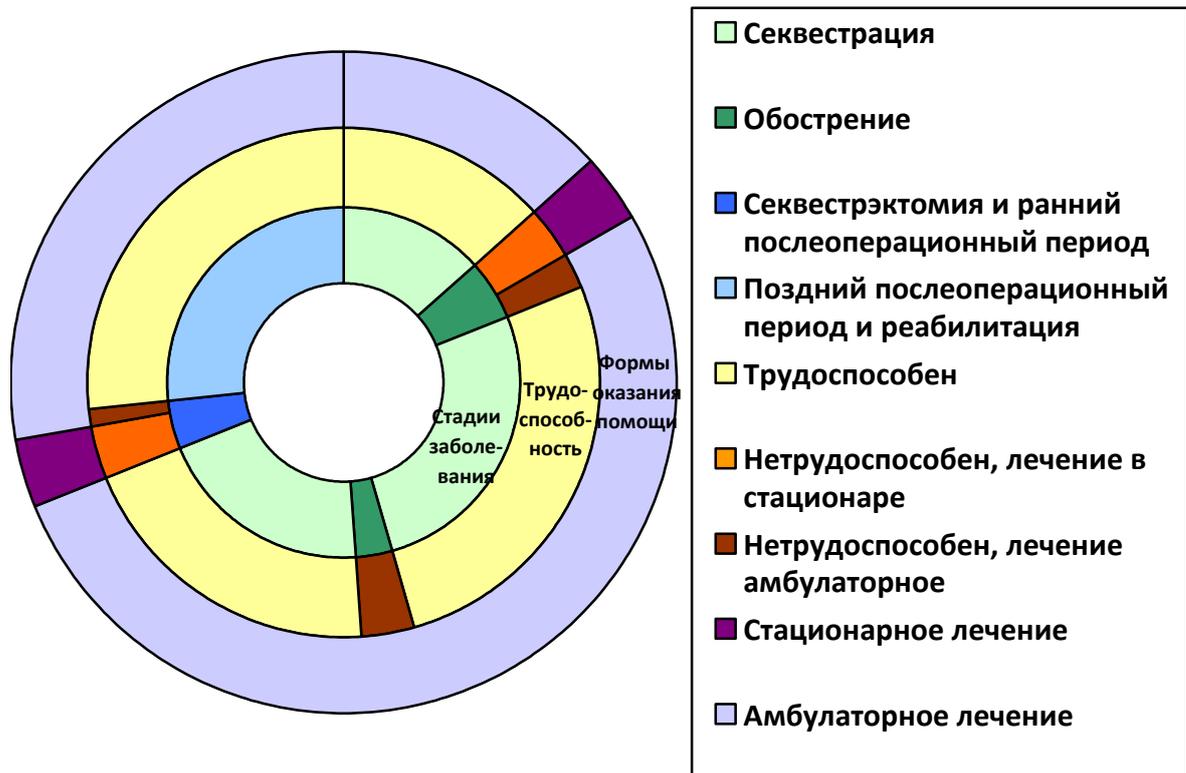
щими, либо работали без трудового договора. Остальные 34% пациентов работали по трудовому договору или состояли в центре занятости населения, в связи с чем, им проводилась экспертиза временной нетрудоспособности с выдачей листка нетрудоспособности. Продление листка нетрудоспособности свыше 15 дней проводилось решением врачебной комиссии. Учитывая, что токсический остеонекротическое заболевание, выдача листка нетрудоспособности на весь период лечения (в среднем, более 1 года) не было необходимым, за исключением обширных поражений челюстей в пределах 3 сегментов и более с формированием экстраоральных свищевых ходов (3 человека).

В длительный период секвестрации (от 3,5 до 20 месяцев) исследуемые наблюдались амбулаторно и могли выполнять полностью или частично свои трудовые функции: отсутствовали выраженные субъективные ощущения, значительные функциональные нарушения в челюстно-лицевой области, получаемое медикаментозное лечение не вызывало необходимость ежедневного наблюдения пациента (динамическое наблюдение осуществлялось 1 раз в неделю, контрольные рентгенографии 1 раз в 3 месяца для выявления признаков секвестрации). В случае наличия профессии, связанной с физическими нагрузками (5 человек), был рекомендован лёгкий труд. Кроме того, ввиду отсутствия неблагоприятного прогноза заболевания при своевременном лечении, а также отсутствия длительной нетрудоспособности на период выдачи листка нетрудоспособности (менее 4 месяцев), пациенты не нуждались в направлении на медико-социальную экспертизу. Исследуемым, работающим по трудовому договору или состоящим в центре занятости населения с обширными поражениям челюстей (3 человека), листок нетрудоспособности выдавался в хроническую стадию на периоды значительной экссудации из экстраоральных свищей, при исчезновении экссудации листок нетрудоспособности закрывался. В период обострения процесса, когда пациенты нуждались в стационарном лечении, выдавался листок нетрудоспособности на весь период лечения до стихания явлений обострения (в среднем, на $20 \pm 2,4$ дня), после чего пациенты признавались трудоспособными. При появлении показаний для проведения секвестрэктомии (формирование чёткой зоны демаркации), пациенты

также госпитализировались для проведения оперативного вмешательства, в связи с чем, им выдавался листок нетрудоспособности на весь период стационарного и в начальный период амбулаторного лечения до начала краевой эпителизации стенок дефекта (в среднем, на $15 \pm 2,1$ дня). В последующем, на этапе амбулаторного лечения после секвестрэктомии, а также в период изготовления ортопедической конструкции и реабилитации, исследуемые признавались трудоспособными. Таким образом, пациенты с токсическим остеонекрозом нетрудоспособны в период обострения процесса, а также на этапе проведения хирургического лечения – секвестрэктомии. В период секвестрации, а также в поздний послеоперационный период большинство пациентов трудоспособны. Несмотря на наличие послеоперационных дефектов, сохранение анатомического соотношения челюстей и основных, жизненно важных функций зубочелюстной системы после проведенной щадящей секвестрэктомии позволяло сохранить трудоспособность исследуемым пациентам и избежать инвалидизации (график 11).

График 11

Соотношение стадий токсического остеонекроза, условий оказания помощи и трудоспособности исследуемых



Реабилитация пациентов с токсическими остеонекрозами челюстей проводилась спустя 12 месяцев после проведенной секвестрэктомии и последующего этапа ортопедического лечения. Так как социальная и трудовая адаптация пациентов значительно не изменялась, реабилитация носила общий характер и была направлена на формирование здорового образа жизни и профилактику повторного развития остеонекроза. Давались рекомендации по соблюдению режима труда и отдыха (ограничить чрезмерные физические нагрузки на организм, избегать стрессовых ситуаций), рациональному питанию (включение в рацион пищи, богатой белками, витаминами, клетчаткой, соблюдение режима приёма пищи), настоятельно рекомендован отказ от вредных привычек.

Все исследуемые пациенты находились на диспансерном учёте у врача-нарколога и других специалистов (врача-инфекциониста, фтизиатра, терапевта) в зависимости от наличия сопутствующей патологии. Также были предписаны тщательное соблюдение гигиены полости рта, ежегодное проведение профессиональной гигиены и санации полости рта, периодические осмотры стоматологом-хирургом 1 раз в 6 месяцев с проведением контрольных рентгенограмм челюстей в динамике с периодичностью 1 раз в год (рисунок 44).



Рисунок 44. Этап реабилитации пациента с токсическим остеонекрозом. Контрольный осмотр спустя 1 год после щадящей секвестрэктомии верхней челюсти с удалением обширного секвестра в пределах трех сегментов. Обращает на себя

внимание отсутствие деформации лица, жевательная функция восстановлена съёмным зубочелюстным протезом.

В настоящее время отсутствует единый стандарт лечения остеонекроза челюстных костей (как токсического, так и других форм – бисфосфонатного, постлучевого). Существующий приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации №553 от 21.07.2006 года «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с остеонекрозом» касается лишь поражения бедренной кости и не может быть применён в отношении остеонекроза челюстей. На основании полученных результатов исследования, мы предлагаем *стандарт лечения больных с токсическим остеонекрозом челюстей* (рисунок 45).

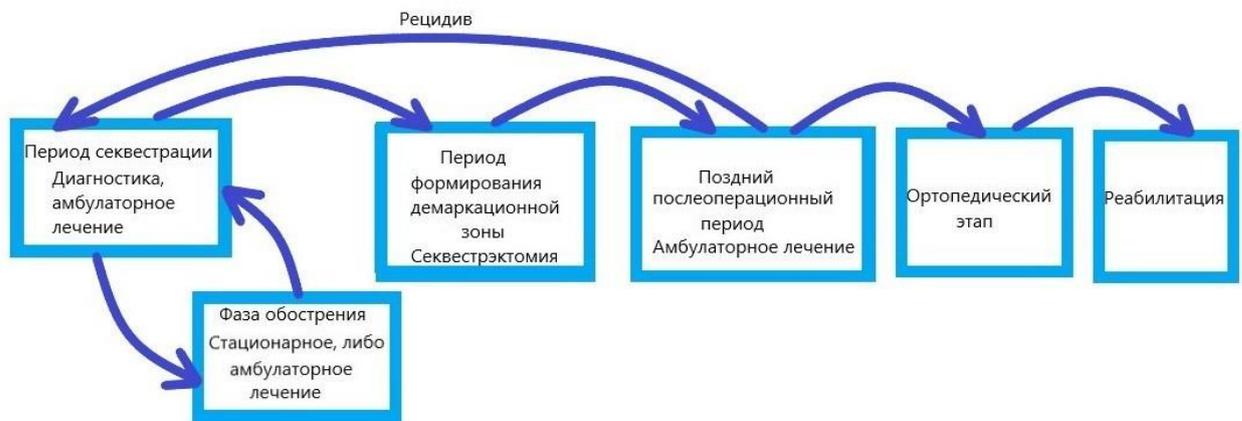


Рисунок 45. Обобщённая схема-стандарт лечения токсического остеонекроза челюстей

Возрастная категория: взрослые

Код по МКБ-10: М87.8 (другой остеонекроз)

Фаза: хроническая, обострение

Стадия: секвестрации, формирования зоны демаркации

Осложнения: вне зависимости от осложнений

Условия оказания: стационарная и амбулаторная, плановая и экстренная

ПОМОЩЬ

1. Диагностика:

- сбор жалоб, анамнеза;
- оценка общесоматического статуса (осмотр, перкуссия, пальпация, аускультация по системам органов);
- оценка местного статуса (осмотр области лица, шеи и полости рта, пальпация мягких тканей лица, шеи и полости рта, пальпация костей лица, определение степени открывания рта и функционального состояния височно-нижнечелюстного сустава, перкуссия и подвижность зубов, определение прикуса);
- общеклинические лабораторные инструментальные исследования проводятся в 100% случаях при стационарном лечении и по показаниям – при амбулаторном (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, исследование крови на вич, гепатиты В и С, микрореакция на сифилис, ЭКГ, флюорография);
- рентгенография челюстей (ОПТГ, КЛКТ – по показаниям);
- бактериологическое исследование с определением чувствительности выявленных микроорганизмов к антибиотикам;
- консультация терапевта, инфекциониста и других специалистов – по показаниям.

2. Период формирования секвестра – в хроническую фазу лечение амбулаторно (не менее 3 месяцев):

- медикаментозное лечение (антибактериальная, противовоспалительная, общеукрепляющая, симптоматическая терапия, местное лечение);
- устранение острых костных выступов по показаниям.

3. Период формирования секвестра – в фазу обострения лечение стационарное при появлении гнойно-воспалительных осложнений в околожелюстных мягких тканях*.

(ориентировочный срок 15 дней):

- хирургическое лечение – вскрытие и дренирование абсцессов, флегмон

по показаниям; проведение ежедневных перевязок;

- медикаментозная терапия – антибактериальная, противовоспалительная, гипосенсибилизирующая, антиагрегантная, детоксикационная, симптоматическая, местное лечение.

(*) - при отсутствии формирования околочелюстных абсцессов и флегмон, а также выраженного интоксикационного синдрома – возможно амбулаторное лечение, показана медикаментозная терапия - антибактериальная, противовоспалительная, гипосенсибилизирующая, местное лечение.

4. Период сформированного секвестра – лечение стационарное

(ориентировочный срок лечения 14 дней):

- хирургическое лечение – щадящая секвестрэктомия, по показаниям – проведение второго этапа лечения (синусотомия с закрытием оронтального сообщения) через 3 месяца при отсутствии рецидива заболевания;

- медикаментозное лечение (антибактериальная, противовоспалительная, симптоматическая терапия, препараты для улучшения микроциркуляции, местное лечение).

5. Поздний послеоперационный период – амбулаторное лечение

(ориентировочный срок - 6 месяцев):

- перевязки с кератопластическими средствами, местное лечение;

- медикаментозная терапия – общеукрепляющая, симптоматическая;

- проведение рентгенографии через 3 месяцев после оперативного лечения.

6. Ортопедический этап лечения (через 6 месяцев после секвестрэктомии при отсутствии рецидива заболевания):

- изготовление и ношение замещающей ортопедической конструкции с восстановлением жевательной функции;

- медикаментозная терапия – общеукрепляющая, симптоматическая (по показаниям).

7. Реабилитация (через 12 месяцев после оперативного лечения):

- комплекс мер по формированию здорового образа жизни;
- диспансерный учёт у стоматолога-хирурга с периодическими осмотрами 1 раз в 6 месяцев и контрольной рентгенографией челюстей 1 раз в год.

4.4 Клинические примеры

Пациентка М., 1983 года рождения, жительница города Пермь, находилась на лечении в отделении гнойной челюстно-лицевой хирургии клинической стоматологической больницы ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России в октябре 2013 года.

Клинический диагноз: основной – К10.2. Токсический остеонекроз нижней челюсти. Сопутствующий: В20. ВИЧ-инфекция с 2009 года.

Жалобы при поступлении: на боли в области нижней челюсти слева, на наличие участка оголенной кости альвеолярной части нижней челюсти.

Анамнез: в ноябре 2012 года проведено удаление 3.6 зуба по поводу обострения хронического периодонтита в стоматологической поликлинике по месту жительства, лунка не заживала (с течение июля-октября 2012 года принимала дезоморфин). В январе 2013 года отметила появление отёка тканей в проекции нижней челюсти слева, затем в течение 2 месяцев в полости рта произошло оголение кости нижней челюсти. Полоскала полость рта (раствором соды, перманганата калия) - без эффекта. К концу июня 2013 года болевой синдром усилился, появилось обильное гноетечение из-под края слизистой оболочки полости рта, окружающей дефект. Бригадой скорой помощи доставлена в клиническую стоматологическую больницу ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, госпитализирована в отделение челюстно-лицевой гнойной хирургии с диагнозом: М87.8. Токсический остеонекроз нижней челюсти, обострение. Проводился курс антибактериальной (ванкомицин, метронидазол), противовоспалительной, гипосенсибилизирующей, детоксикационной, симптоматической терапии, а также местное лечение. По данным ОПТГ от 05.10.2013 года определялись обширные участки деструкции кости в области угла и тела нижней челюсти слева,

пустые лунки зубов. Также отмечалось формирование нечетких демаркационных зон в области 4.5 зуба и угла нижней челюсти слева, имелись признаки реактивного периостита по нижнему краю нижней челюсти в проекции указанных изменений с явлениями оссификации. Учитывая отсутствие формирования зоны демаркации, было принято решение о проведении курса общей и местной противовоспалительной терапии без применения хирургических методов лечения. После стихания воспалительных явлений пациентка была выписана на 10-е сутки на амбулаторное лечение на период секвестрации. Амбулаторно не наблюдалась, назначенные рекомендации не выполняла, так как была заключена под стражу. В начале декабря 2013 года отметила усиление болей в области нижней челюсти, была доставлена в клиническую стоматологическую больницу ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, на ОПТГ от 01.12.2013 года отмечено формирование демаркационной линии и обширного секвестра. Госпитализирована в отделение челюстно-лицевой хирургии для проведения секвестрэктомии.

Общее состояние на момент поступления: ближе к удовлетворительному. Локальный статус при поступлении: отмечается умеренный отёк тканей в околоушно-жевательной области слева. Кожные покровы в этой области слегка гиперемированы, при пальпации ткани эластические, слабоблезненные. В околоушно-жевательной области слева определяется отверстие свищевого хода со скудным серозно-гнойным отделяемым и выбухающими, легко кровоточащими грануляциями (рисунок 46).



Рисунок 46. Экстраоральный свищевой ход у пациентки М., выявленный при внешнем осмотре

При зондировании зонд доходит до плотной, шероховатой кости нижней челюсти. В поднижнечелюстной области слева отмечается увеличенный до 1,5 см, болезненный, подвижный лимфоузел эластической консистенции. Симптом Венсана слева и справа положительный. Рот открывает на 2,5 см, открывание болезненное. В полости рта: определяется дефект слизистой оболочки альвеолярной части нижней челюсти на протяжении с 3.8 по 4.4 зубов с обнажением подлежащей кости, размером 10x1,5 см. Зуб 4.4 III степени подвижности, перкуссия его безболезненная, находится в участке остеонекроза. Из-под краев слизистой в области дефекта отмечается скудное гнойное отделяемое. Слизистая оболочка в области краев дефекта застойно гиперемирована, умеренно отечна, слабобезболезненная при пальпации. Оголенная кость тёмно-серого цвета, плотная. Ткани ротоглотки не изменены. Движения языка в полном объеме, безболезненные. Межальвеолярная высота не фиксирована из-за частичной вторичной адентии на верхней и нижней челюсти.

Рентгенологическое обследование: на ОПТГ от 01 декабря 2013 года – определяется обширный очаг радиолуценции костной ткани в области нижней челюсти справа и слева в пределах лунки 4.4 зуба – ветви нижней челюсти слева, размером 12 x 2.5 см, с неровными контурами до нижнего края челюсти на всем протяжении. В очаге деструкции определяется секвестроподобная тень неправильной формы, повышенной костной плотности, размером 11,5x2,5 см. Ниже очага деструкции отмечается уплотнение и выраженная оссификация надкостницы, толщиной до 9 мм, охватывающая нижние отделы секвестра и распространяющаяся до участков кости с ненарушенным плетистым рисунком с каждой стороны.

Лабораторное обследование и консультации специалистов: в общем анализе крови от 01.12.2013 года – эритроциты $3.65 \cdot 10^{12}$, гематокрит 41.0, тромбоциты $255 \cdot 10^9$, лейкоциты $8.4 \cdot 10^9$, гемоглобин 121 г/л, цветовой показатель 28,3, эозинофилы - 1, палочек - 4, сегментоядерных - 56, моноциты - 4, лимфоциты - 45, СОЭ – 18 мм/ч. Общий анализ мочи от 01.12.2013 года – прозрачная, светло-желтая, удельный вес 1026, реакция 5, белок, сахар – отрицательный, лейкоциты

2-5, эпителий плоский 10-12, слизь + в поле зрения. Остальные лабораторные и инструментальные общеклинические методы исследования – без особенностей.

Бактериологическое исследование от 01.12.2013 года – выделены микроорганизмы *Streptococcus mitis* 10^5 , чувствительны к цефтриаксону, амикацину, цiproфлоксацину, резистентны к линкомицину, пенициллину, линезолиду; *Escherichia coli* 10^5 , чувствительны к цефтриаксону, эритромицину, левофлоксацину, резистентны к пенициллину, цiproфлоксацину. Осмотрена терапевтом, инфекционистом, противопоказаний для оперативного лечения нет.

Учитывая наличие полностью сформированного секвестра, 01.12.2013 года было проведено оперативное лечение - щадящая секвестрэктомия в области нижней челюсти под местным обезболиванием раствором лидокаина 2% 15 мл с внутривенным потенцированием (рисунок 47).



Рисунок 47. Этап выделения и извлечения секвестра при проведении щадящей секвестрэктомии у пациентки М.

После удаления обширного секвестра нижней челюсти, включающего фронтальный отдел, тело, угол и ветвь слева развития таких осложнений, как дислокация тканей и смещение фрагментов не произошло, так как оставшиеся фрагменты были прочно фиксированы новообразованной костью, охватывающей секвестр, которая сформировалась из надкостницы (рисунок 48).



Рисунок 48. Удалённый секвестр нижней челюсти у пациентки М.

Так как больная М. была доставлена под надзором сотрудников полиции, дальнейшее её лечение осуществлялось в госпитале исправительной колонии. Пациентка доставлялась для перевязок и периодических осмотров в послеоперационном периоде.

Получала медикаментозное лечение: Цефтриаксон 1.0 2 раза в день внутримышечно (10 дней), Кетопрофен 5% 2 мл внутримышечно 2 раза в день (6 дней), Дифенгидрамин 1% 1 мл внутримышечно 1 раз в день (6 дней), Метронидазол 0.5 3 раза в день внутривенно капельно (10 дней), тиамин гидрохлорид 5% 1 мл внутримышечно (10 дней), пиридоксин гидрохлорид 5% 1 мл внутримышечно (10 дней), нистатин 500000 ЕД 3 раза в день внутрь (10 дней), инфузионную терапию раствором Рингера 500 мл 1 раз в день (3 дня), также местное лечение.

Болевой синдром и отёк тканей после операции были выражены умеренно, исчезли через 6 дней после операции. Йодоформная турунда удалена на 7-е сутки после операции с появлением первых грануляций. Гнойной экссудации в послеоперационном периоде не наблюдалось, на контрольной ОПТГ от 03.12.2013 года – секвестр удален полностью (рисунок 49).

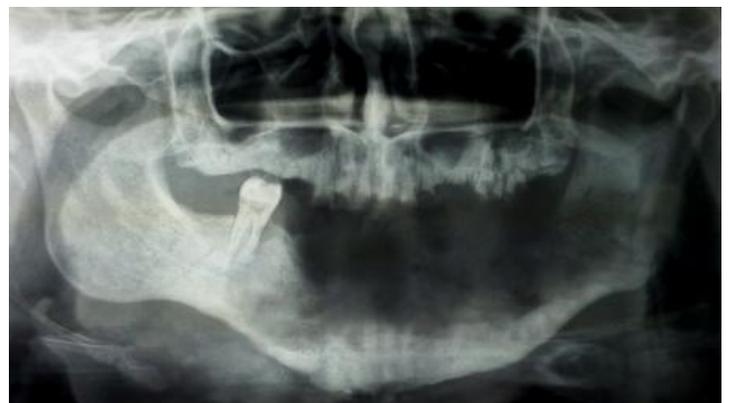


Рисунок 49. Контрольная ОПТГ пациентки М. после проведения щадящей секвестрэктомии

Появления первых признаков краевой эпителизации стенок дефекта отмечены на 15-е сутки. В дальнейшем проводились перевязки с гелем с кератопластическими средствами до рубцевания и эпителизации поверхности дефекта, которая наступила через 95 дней после выписки. На контрольных осмотрах через 3 и 6 месяцев – клинико-рентгенологических признаков рецидива нет. Через 6 месяцев после операции, по освобождению из мест заключения, пациентке рекомендовано изготовление пластмассовой ортопедической конструкции на нижнюю челюсть, от использования которой отказалась. Пациентка повторно осмотрена спустя год, в 2014 году – клинико-рентгенологических признаков рецидива нет (рисунок 50).



а



б

Рисунок 50. Контрольный осмотр пациентки М. спустя год после операции. Клиническая (а) и рентгенологическая (б) картина, данных за рецидив нет
Больная М. была направлена на реабилитацию с рекомендациями.

Пациент П., 1988 года рождения, житель Пермского края, находился на лечении в июне 2017 года в отделении челюстно-лицевой гнойной хирургии клинической стоматологической больницы ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

Клинический диагноз: основной: К10.2. Токсический остеонекроз верхней челюсти, скуловой кости справа.

Сопутствующий: ВИЧ-инфекция с 2007 года, хронический вирусный гепатит С. Клиническое излечение инфильтративного туберкулёза второго сегмента правого легкого, первого и второго сегментов левого легкого.

Жалобы при поступлении: на наличие свищевого хода в подглазничной области справа с гнойным отделяемым, оголение кости альвеолярного отростка верхней челюсти справа.

Анамнез: в 2015 году употреблял дезоморфин однократно. В марте 2016 года после травматизации десны твердой пищей в области верхней челюсти справа отметил постепенно нарастающую подвижность 1.7 зуба. Через 1 месяц самостоятельно удалил зуб 1.7. Лунка удаленного зуба не заживала, впоследствии образовался дефект слизистой оболочки в этой области, с оголением кости. За помощью обратился через 2 месяца в стоматологическую поликлинику по месту жительства, осмотрен, установлен диагноз «Одонтогенный остеомиелит верхней челюсти», назначена антибактериальная терапия (Линкомицин). Через 2 месяца отметил расшатывание и выпадение соседних интактных моляров и премоляров на верхней челюсти справа, спустя 3 месяца выпали интактные зубы во фронтальном отделе верхней челюсти. Лунки зубов не заживали. Весной 2017 года неоднократно обращался в стоматологическую поликлинику по месту жительства, проводилось местное лечение – без положительной динамики. В начале июня 2017 года отметил появление свищевого хода в скуловой области справа, направлен в клиническую стоматологическую больницу ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, госпитализирован в плановом порядке в отделение челюстно-лицевой гнойной хирургии. Общее состояние при поступлении: удовлетворитель-

ное. Осмотр, пальпация, перкуссия и аускультация по системам органов – без особенностей.

Локальный статус при поступлении: конфигурация лица нарушена из-за небольшого отёка в подглазничной, скуловой областях справа. Кожные покровы в цвете не изменены. В скуловой области справа, ближе к нижнему веку, определяется щелевидный свищевой ход, размерами 1.0x0.2см, с гнойным отделяемым и гнилостным запахом (рисунок 51).



Рисунок 51. Экстраоральный свищевой ход, выявленный у пациента П. при осмотре

При зондировании свищевых ходов определяется шероховатая кость. Ткани при пальпации в этих областях эластической консистенции, безболезненные. Чувствительность мягких тканей не изменена. При пальпации в поднижнечелюстной области справа определяются лимфатический узел увеличенный, эластической консистенции, подвижный, размером 1.0x1.5см. При передней риноскопии: слизистая среднего носового хода справа розовая, слегка отёчная, без отделяемого.

Рот открывает на 4.5 см. В полости рта: в области альвеолярного отростка верхней челюсти справа определяется дефект слизистой оболочки в проекции лунок 1.8- 2.2 зубов, размером 10.0 x 1.5 см, с оголением уплотнённой кости с шероховатой поверхностью тёмно – коричневого цвета (рисунок 52).

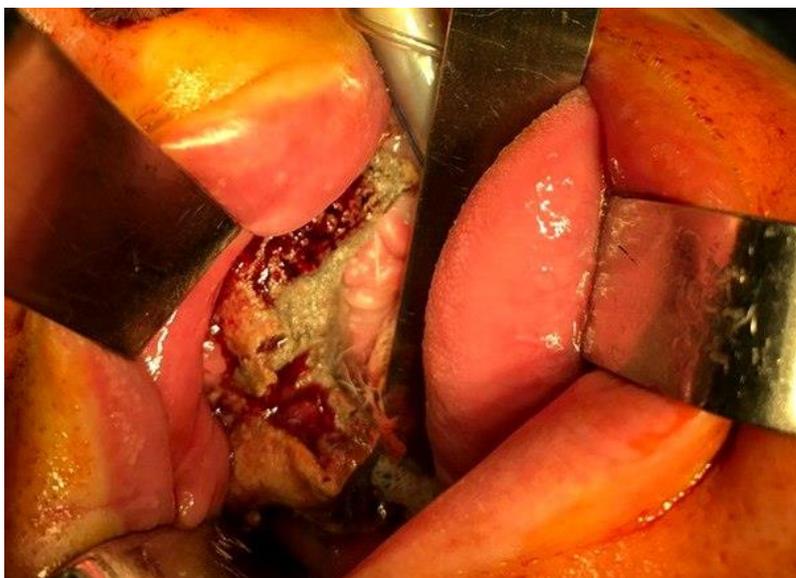


Рисунок 52. Участок оголения кости верхней челюсти у пациента П.

Слизистая оболочка вокруг дефекта застойно гиперемирована, отечна, слабо болезненная при пальпации. Ткани ротоглотки без изменений. Движения языка свободные безболезненные. Частичная вторичная адентия на верхней и нижней челюсти. Перкуссия зубов на верхней и нижней челюсти безболезненная. Частичная вторичная адентия на верхней и нижней челюстях.

Рентгенологическое обследование: на КЛКТ верхней челюсти справа от 15 июня 2017 года – определяется обширный очаг деструкции костной ткани в области верхней челюсти справа размером 10x4x5 см. с нечёткими контурами, с переходом на скуловую кость. Верхнечелюстной синус справа уменьшен в объеме, нижние отделы полости носа справа смещены медиально за счет наличия костной «перемычки», толщиной до 3 мм, отделяющей секвестральную полость от других анатомических структур.

Определяется обширный секвестр верхней челюсти с максимальными параметрами до 9x5,5x4 см, включающий в себя передние отделы тела верхней челюсти без нижнего глазничного края, небную пластинку, альвеолярный отросток верхней челюсти, скулоальвеолярный гребень и часть тела скуловой кости, латеральную стенку правого носового хода (рисунок 53).



Рисунок 53. КЛКТ-картина токсического остеонекроза верхней челюсти справа пациента П.

На рентгенограмме ОГК от 01 июня 2017 года - справа в S1-2 малоинтенсивные очаги без четких контуров, с включениями кальцинатов. Слева в S1-2 ограниченный пневмофиброз и множественные плотные очаги с четкими контурами и включениями кальция и очаги малой плотности, единичные. Корни легких не расширены, структурны. Синусы свободны, средостение срединно.

Лабораторное обследование и консультации специалистов: в общем анализе крови от 15.06.2017 года – эритроциты $4.62 \cdot 10^{12}$, гематокрит 42.1, тромбоциты $186 \cdot 10^9$, лейкоциты $9.6 \cdot 10^9$, гемоглобин 138 г/л, цветовой показатель 29.9, эозинофилы - 1, палочек - 3, сегментоядерных - 38, моноциты - 6, лимфоциты - 52, СОЭ – 20 мм/ч. Общий анализ мочи от 15.06.2017 года – желтая, удельный вес 1025, прозрачная, реакция 5, белок, сахар – отрицательный, лейкоциты 0-1, эпителий плоский 0-1 в поле зрения. Остальные лабораторные и инструментальные общеклинические методы исследования – без особенностей.

Бактериологическое исследование от 15.06.2017 года – выделены микроорганизмы *Streptococcus oralis* 10^5 , чувствительны к цефтриаксону, линкомицину, левофлоксацину, резистентны к амикацину, пенициллину, имипенему; *Candida albicans* 10^5 , чувствительны к нистатину, флуконазолу, резистентны к кетоконазолу.

Осмотрен терапевтом, инфекционистом, фтизиатром – противопоказаний для оперативного лечения нет. Учитывая наличие полностью сформированного секвестра, 16.06.2017 года было проведено оперативное лечение - щадящая секвестрэктомия в области верхней челюсти, скуловой кости справа под эндотрахеальным наркозом (рисунок 54).



Рисунок 54. Удалённый секвестр при проведении щадящей секвестрэктомии у пациента П.

После удаления секвестра благодаря наличию костной «перемычки» формирование ороантрального и ороназального сообщения не произошло. Проведена тампонада дефекта верхней челюсти йодоформной турундой, свищевой ход в скуловой области справа иссечен, рана ушита. Получал медикаментозное лечение: левофлоксацин 500 мг 2 раза в день внутривенно 10 дней, метамизол натрия 50% - 2 мл 2 раза в день внутримышечно 3 дня, дифенгидрамин 1% - 1 мл 1 раз в день внутримышечно 6 дней, ацетилсалициловая кислота 0.5 x 2 раза в день внутрь после еды 3 дня, аскорбиновая кислота 50 мг 3 раза в день внутрь 7 дней, метронидазол 0.5 3 раза в день внутривенно 7 дней, нистатин 500000 ЕД 3 раза в день внутрь 7 дней. Ежедневные перевязки с учетом течения послеоперационного периода. Болевой синдром и отёк тканей после операции были мало выражены и исчезли через 3 дня после операции. Йодоформная турунда удалена на 6-е сутки после операции с появлением первых грануляций, швы на коже сняты на 7-е сут-

ки. Гнойной экссудации в послеоперационном периоде не наблюдалось, на контрольной КЛКТ после операции от 19.06.2017 года – секвестр удален полностью (рисунок 55).



Рисунок 55. Контрольное рентгенологическое исследование пациента П. после щадящей секвестрэктомии

Выписан с улучшением в удовлетворительном состоянии на 14-е сутки после операции на амбулаторное лечение после появления признаков краевой эпителизации стенок дефекта. Проводились амбулаторно перевязки с гелем «Метрогил-Дента», кератопластическими средствами до рубцевания и эпителизации поверхности дефекта, которая наступила через 45 дней после выписки (рисунок 56).



Рисунок 56 – полная эпителизация стенок послеоперационного дефекта у пациента П., 45-е сутки после оперативного вмешательства

Во время контрольных осмотров через 3 и 6 месяцев – клинико-рентгенологических признаков рецидива нет. Пациенту изготовлена пластмассовая ортопедическая конструкция на верхнюю челюсть, замещающая дефект и восстанавливающая жевательную эффективность с помощью искусственных зубов (рисунок 57).

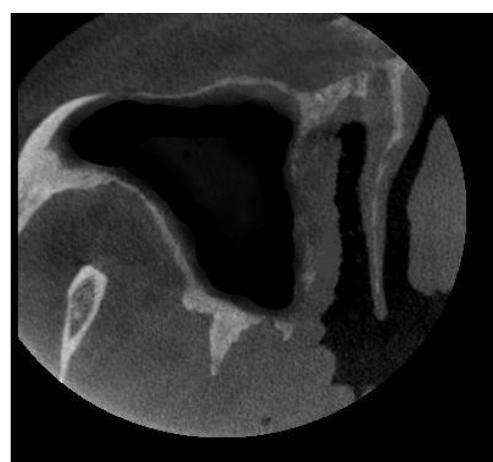


Рисунок 57. Ортопедический этап лечения. Изготовление зубочелюстного протеза на верхнюю челюсть

Пациент повторно осмотрен спустя год после операции, 20 июня 2018 года – клинико-рентгенологических признаков рецидива нет, фиксация протеза и адаптация к нему удовлетворительные (рисунок 58).



а



б

Рисунок 58. Контрольный осмотр пациента П. спустя год после операции. Клиническая (а) и рентгенологическая (б) картина, данных за рецидив нет

Больной П. был направлен на реабилитацию с рекомендациями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До настоящего времени проблема диагностики и лечения пациентов с токсическими остеонекрозами челюстных костей является актуальной и социально значимой. Это связано с тем, что данная патология является новой, мало изученной нозологической формой и является осложнением дезоморфинового наркопотребительства. Симптомы токсического остеонекроза имеют много общего с одонтогенным остеомиелитом, но в то же время лечение остеонекроза по принципам одонтогенного остеомиелита нередко приводят к неудовлетворительным результатам. Патогенез токсического остеонекроза изучен не до конца, диагностика весьма затруднительна, а методы лечения зачастую являются недостаточно эффективными из-за высокой вероятности рецидива заболевания и развития генерализованных осложнений воспалительного характера. Кроме того, многие пациенты с данным заболеванием имеют сопутствующие вторичные иммунодефицитные состояния, что утяжеляет течение болезни. Всё это создаёт относительно неблагоприятный прогноз заболевания, приводящий во многих случаях к инвалидизации и даже к летальному исходу. Современный этап развития стоматологии и челюстно-лицевой хирургии отражает дальнейший поиск ответов на поставленные задачи для успешного решения данной проблемы. Работы российских и иностранных исследователей свидетельствуют об углубленном изучении различных аспектов диагностики и лечения как остеонекрозов челюстей в целом, так и токсических остеонекрозов в частности. Полученные результаты в этом направлении свидетельствуют о совершенствовании имеющихся и необходимости создания новых способов диагностики и лечения этой патологии.

Большинство специалистов-исследователей указывают на сложность выявления основного химического соединения, вызывающего возникновение остеонекроза, что связано с большим количеством примесей, содержащемся в наркотическом средстве при кустарном его изготовлении. Тем не менее, главным пусковым фактором в развитии заболевания считается токсическое воздействие фосфора на костную ткань. Это приводит к глубоким нарушениям в её метаболизме, в

связи с чем, даже небольшое травматическое или биогенное воздействие на кость может вызвать в ней некротический процесс. Кроме того, остеонекроз всегда сопровождается микробным инфицированием, что утяжеляет течение заболевания.

Изучение диагностики токсического остеонекроза с одной стороны, свидетельствует о существенных достижениях в этом направлении – подробно описана клиническая картина, выявлены характерные рентгенологические симптомы, а с другой – до сих пор отсутствуют конкретные диагностические критерии дифференциального диагноза данного заболевания. Разработка хирургических методик лечения токсического остеонекроза челюстей также требует дальнейшего изучения. Несмотря на наличие достаточно большого количества способов и средств, предложенных для лечения данной патологии, многие исследователи указывают на неудовлетворительные их результаты, что выражается в частых осложнениях после проведённых оперативных вмешательств. К тому же, до сих пор не установлены конкретные показания к определённым видам хирургических вмешательств, а также сроки их выполнения в зависимости от стадии заболевания. Поэтому совершенствование имеющихся и поиск новых, более совершенных, методов диагностики и лечения этой патологии, является актуальным и перспективным направлением в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, способным обеспечить высокий уровень качества оказания медицинской помощи пациентам с токсическим остеонекрозом и улучшить прогноз данного заболевания.

Вышеизложенные данные свидетельствуют о необходимости разработки методов дифференциальной диагностики, а также малоинвазивного, эффективного хирургического метода лечения токсического остеонекроза, проводимого в оптимальные сроки для снижения риска рецидива заболевания и других осложнений.

Понимая важность решения этой проблемы, была установлена цель настоящей работы - повышение эффективности диагностики и улучшение результатов лечения пациентов с токсическим остеонекрозом челюстей с использованием методики щадящей секвестрэктомии, которая заключается в минимизации инвазивного воздействия на окружающие секвестр мягкие ткани и кость. Оперативное

вмешательство должно проводиться в оптимальные сроки заболевания, которые зависят от объема поражения костной ткани. Это способствует уменьшению риска развития послеоперационных осложнений, позволяет сохранить основные функции зубочелюстной системы, а также повышает возможность благоприятного исхода заболевания.

Для достижения поставленной цели были сформулированы и решены соответствующие задачи: установлены критерии дифференциальной диагностики токсического остеонекроза челюстей с одонтогенным остеомиелитом, определены сроки секвестрации в зависимости от объема поражения кости, позволяющие выявить ориентировочные сроки оперативного лечения. Также изучен 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. Кроме того, разработана методика щадящей секвестрэктомии, позволяющая уменьшить риск рецидива заболевания и других осложнений, оценены и проанализированы ближайшие и отдалённые результаты проведенного лечения с использованием клинорентгенологических данных, а также сформирован стандарт лечения пациентов с токсическим остеонекрозом челюстей.

В соответствии с поставленными задачами проводилось клинорентгенологическое 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 на базе отделения челюстно-лицевой гнойной хирургии стоматологической больницы ФГБОУ ВО ПГМУ им. ак. Е. А. Вагнера Минздрава России. Полученные данные фиксировались в медицинской карте стационарного больного (Ф. № 003/у). Лабораторные и микробиологические исследования, а также морфологические исследования проводились в отделении лабораторной диагностики клинической стоматологической больницы ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. Рентгенологические исследования проводились в отделении лучевой диагностики

кинической стоматологической больницы ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. Клиническая и лабораторная часть исследования включала в себя углубленное обследование и лечение пациентов с токсическими остеонекрозами, изучение особенностей микрофлоры при данной патологии, а также анализ клинико-рентгенологической картины результатов хирургического лечения в ближайшие и отдаленные сроки после проведения оперативного вмешательства. Исследование проведено 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).

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.

Критериями исключения считались случаи, когда пациенты не понимали цели и задач исследования, отказывались от госпитализации или подписания добровольного информированного согласия, не соблюдали предписанный лечебно-охранительный режим, имели тяжелую соматическую патологию, при которой хирургическое вмешательство показано лишь по жизненным показаниям, а также пациенты, не отказавшиеся от приема наркотических веществ в дальнейшем.

Эффективность лечения оценивалась на основании данных клинического исследования. Проведён анализ динамики 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) и изменения результатов рентгенологических данных (степень распространения некротического процесса, наличие секвестрации, оценка состояния костной ткани

в динамике после оперативного лечения) в первые 7 и 14 суток, а также через 3, 6 и 12 месяцев после операции.

В ходе клинического исследования были использованы основные методы: сбор жалоб и анамнестических данных, осмотр, пальпация, перкуссия, определение подвижности зуба 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 ВИЧ, 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 (ОПТГ, конусно-лучевая томография челюстей). Для выявления и обоснования критериев дифференциального диагноза токсического остеонекроза с одонтогенным остеомиелитом использовался статистический метод исследования – используемая в математическом анализе формула Байеса.

Проведенное нами исследование позволило выявить некоторые закономерности. Так, 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, спиливания выступающих краев, закрытия сформировавшихся дефектов местными тканями – но это лишь усугубляло процесс. Это говорит о большой роли травмирующего фактора в патогенезе данного заболевания, а также побуждает к необходимости изучения показаний для хирургического лечения и сроков их выполнения с целью минимизации риска рецидива остеонекроза. Кроме того, развитие остеонекроза не исключается даже в том случае, если пациент перестал принимать дезоморфин. Это может быть связано с высокой токсичностью его компонентов, вызываемых глубокие и необратимые изменения в метаболизме костной ткани. Поэтому все наркопотребители, ранее принимавшие дезоморфин, должны быть в группе высокого риска по развитию остеонекроза челюстей. Не только ограничительные меры по

продаже кодеинсодержащих препаратов, но и мультидисциплинарный подход к профилактике данного заболевания смогут уменьшить количество заболевших. Все врачи-наркологи должны быть хорошо осведомлены об этом осложнении дезоморфиновой наркомании и предупреждать пациентов, состоящих на учёте по наркозависимости, о возможном возникновении дезоморфинового остеонекроза.

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. 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. Кроме того, определена тенденция к гипоэргическому характеру течения токсического остеонекроза в исследуемой группе в соотношении с группой сравнения пациентов с одонтогенным остеомиелитом. Наличие сопутствующей хронической вирусной патологии и связанный с ней вторичный иммунодефицит значительно усугубляли процесс в исследуемой группе, что могло обусловить более распространенный процесс в кости, а также увеличение сроков течения болезни и её гипоэргический характер.

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. Это приводило к более позднему формированию зоны демаркации по сравнению с секвестрирующей формой одонтогенного остеомиелита.

Проведена сравнительная оценка сроков секвестрации при токсическом

остеонекрозе и одонтогенном остеомиелита 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. Кроме того, при анализе патогистологической картины 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 токсическим остеонекрозом бактериологическое исследование выявило более пёстрый состав и более высокую резистентность микрофлоры по сравнению с группой сравнения, что четко зависело от фазы воспалительного процесса.

Используя статистический метод (формулу полной вероятности Байеса), нами 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». Вышеуказанный симптомокомплекс следует считать достоверным критерием дифференциальной диагностики, и он может быть внедрен в клинические рекоменда-

ции для использования в практической медицине.

Также в нашем исследовании большое внимание уделялось медикаментозному лечению 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. При этом, продолжительность антибактериальной терапии при остеонекрозе в фазу обострения должна составлять не менее 14 дней. С учетом намного более длительного 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 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 гнойно-воспалительные 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.

Нами было выделено четкое показание для проведения секвестрэктомии при токсическом остеонекрозе челюстей: данное оперативное вмешательство следует проводить в стадию полного формирования зоны демаркации 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 проведение хирургических вмешательств в полости рта и на челюстных костях в ранние сроки, при отсутствии формирования четкой демаркационной зоны. Проведение секвестрэктомии по классической методике при токсическом остеонекро-

зе 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 (хронические вирусные гепатиты, вич-инфекция в стадии СПИД, хронические воспалительные заболевания легких). 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. При наличии внутриротовых свищей проводился их кюретаж без иссечения ходов. При наличии наружных свищей – проводился коретаж, их иссечение и ушивание кожи с целью предупреждения формирования патологического сообщения между полостью рта и внешней средой в послеоперационном периоде.

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 по-

движности, осуществлялось его извлечение.

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 остеонекрозе 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.

Были проанализированы ранние и отдаленные 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 пациентов, 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. 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 проведённой 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 проведённого 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 зубочелюстное протезирование к стоматологу-ортопеду. Послеоперационные дефекты нижней челюсти замещались протезом по типу резекционного с восстановлением жевательной функции с помощью искусственных зубов. 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. В большинстве случаев пациенты были нетрудоспособны в период обострения воспалительного процесса, а также в период проведения секвестрэктомии в условиях стационара. В сравнении с радикальными хирургическими методами лечения, проведение щадящей секвестрэктомии в определённые нами сроки позволило избежать значительного периода нетрудоспособности и возможной инвалидизации больных.

Полученные положительные результаты после проведения щадящей секвестрэктомии позволяют рекомендовать данную методику как метод выбора хирургического лечения остеонекроза в большинстве случаев. После всестороннего изучения дифференциальной диагностики и принципов лечения токсического остеонекроза нами был сформирован стандарт, который может быть внедрен в клиническую практику.

Данное исследование показало, что проведение секвестрэктомии при остеонекрозе челюстей несколько отличается от общепринятой технологии. При этом, данное оперативное вмешательство возможно только при условии секве-

страции, имеющей свои особенности. Сроки формирования секвестров при остео-некрозе значительно длительнее, чем при одонтогенном остеомиелите. Также в большинстве случаев отмечается выраженная оссификация надкостницы, окружающей патологический очаг, что способствует сохранению челюсти как органа, даже при обширном некротическом процессе. В некоторых случаях отмечается формирование костных «перемычек» между секвестром и верхнечелюстным синусом. Таким образом, методика щадящей секвестрэктомии помогает избежать возникновения функциональных нарушений в челюстно-лицевой области, сохраняя в полной мере функцию глотания, речи и предупреждает возникновение послеоперационных осложнений, связанных с применением трансплантатов и имплантационных материалов. Это позволяет значительно ускорить период послеоперационного заживления, снизить частоту рецидива заболевания и улучшить его прогноз.

ВЫВОДЫ

1. Существует характерный симптомокомплекс токсического (дезоморфинового) остео-некроза челюсти – это 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 остео-некроза, большой объем поражения кости (2 и более сегментов челюсти), достаточно частое формирование выраженной «муфты» из надкостницы, а также длительные сроки секвестрации (более 6 месяцев). Проявление всех вышеуказанных симптомов в 99,9% случаев говорит о наличии у пациента токсического остео-некроза, что можно считать достоверным критерием дифференциальной диагностики токсического остео-некроза данного заболевания с наиболее распространённым воспалительным заболеванием челюсти – одонтогенным остеомиелитом.

2. Сроки секвестрации при токсическом остео-некрозе зависят от объема пораже-

ния 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). Таким образом, с увеличением объема участка кости, поражённого остеонекрозом, сроки секвестрации значительно удлиняются. 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. Присоединение других видов бактерий (ацинетобактер, энтерококки) значительно утяжеляет клиническую картину заболевания и повышает устойчивость к проводимой антибактериальной терапии. 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 патологический очаг. Это способствует сохранению челюсти как органа, даже при

обширном некротическом процессе. В некоторых случаях отмечается формирование костных «перемычек» между секвестром и верхнечелюстным синусом. Положительные результаты после проведения щадящей секвестрэктомии позволяют рекомендовать её как метод выбора хирургического лечения остеонекроза, так как она помогает избежать возникновения функциональных нарушений в челюстно-лицевой области, сохраняя в полной мере функцию глотания, речи и предупреждает возникновение послеоперационных осложнений, связанных с применением трансплантатов и имплантационных материалов.

6. Учитывая полученные результаты изучения диагностики и лечения токсического (дезоморфинового) остеонекроза челюстей, предложен стандарт лечения данного заболевания, включающий в себя конкретные методы клинико-лабораторного обследования, а также применение оперативных вмешательств и медикаментозной терапии в различные стадии остеонекроза. Стандарт унифицирует лечебно-диагностический процесс и может быть внедрён в клиническую практику, что позволит повысить качество медицинской помощи пациентам с данной патологией.

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

чёткой зоны демаркации и должно проводиться с минимальным травматическим воздействием на подлежащую кость и окружающие мягкие ткани.

4. Целесообразно использовать стандарт лечения токсического остео-некроза, 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. Наличие длительно незаживающих лунок после экстракции зубов, возникновение участков оголения челюстных костей в полости рта, формирование внутри- и внеротовых свищей могут быть проявлением токсического (дезоморфинового) остео-некроза, в связи с чем пациента необходимо направить на консультацию к стоматологу-хирургу или челюстно-лицевому хирургу.

6. С целью достижения благоприятного исхода заболевания, лечение остео-некроза должно проводиться параллельно с коррекцией общесоматического статуса и лечением наркотической зависимости.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Anti-HCV-сум.	суммарные антитела к вирусному гепатиту С
HBsAg	австралийский антиген
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ДГТ	дистанционная гамма-терапия
КТ	компьютерная томография
КЛКТ	конусно-лучевая компьютерная томография
МКБ-10	международная классификация болезней, десятый пересмотр
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
НПВС	нестероидные противовоспалительные средства
ОГК	органы грудной клетки
ОПТГ	ортопантограмма
РНД	радионуклидная диагностика
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
США	Соединенные Штаты Америки
ФГБОУ ВО ПГМУ им. ак. Е. А. Вагнера Минздрава России	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ЭКГ	электрокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Басин Е. М. Токсические фосфорные некрозы лицевого черепа: автореф. дисс. д-ра мед. наук: 14.01.14 / Е. М. Басин; Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова. – 2017. – 48 с.
2. Басин Е. М., Медведев Ю. А. Принципы лечения остеонекрозов верхней челюсти у лиц с наркотической зависимостью //Тихоокеанский медицинский журнал. – 2013. - №1. - С. 89.
3. Вершицкая Г.В. Исследование кодеинсодержащих лекарственных препаратов, используемых для приготовления наркотического средства дезоморфин // Судебная экспертиза. - 2007. - №2. - С. 60-65.
4. Гостева С. Р. Наркомания – угроза безопасности государства, общества и личности // Среднерусский вестник общественных наук. – 2010. - №4. - С. 35-42.
5. Егорова Е. А., Зорина И. С., Сангаева Л. М. Лучевая дифференциальная диагностика остеомиелитов челюстно-лицевой области при иммунодефицитных состояниях // Сибирский медицинский журнал. - 2010. - № 3, Выпуск 2. - С. 31-37.
6. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией, ИППП и гепатитом С среди женщин-потребительниц инъекционных наркотиков, являющихся участницами программ снижения вред / Плавинский С. Л. [и др.] // Вич-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т.4. - №2. - С. 89-94.
7. Зорина И. С. Лучевая дифференциальная диагностика хронических одонтогенных остеомиелитов // Лучевая диагностика и терапия. – 2012. - №2. – С. 34.
8. Иващенко А.Л., Матрос-Таранец И.Н., Прилуцкий А.С. Современные аспекты этиопатогенеза, клинической картины и лечения остеомиелитов челюстей у пациентов с наркотической зависимостью и ВИЧ-инфекцией // Питання експериментальної та клінічної медицини. Збірник статей. – 2009. – Т.1. - №13. – С. 213-219.

9. Катаев С.С., Зеленина Н.Б., Шилова Е.А. Определение дезоморфина в моче // Проблемы экспертизы в медицине. – 2009. - №1. - С. 35.
10. Клинико-морфологические параллели при поражении челюстей вследствие приёма дезоморфина Лебедев В. В. [и др.] // Fundamental research. – 2015. - №1. - С. 1611-1614.
11. Комплексная лучевая диагностика остеонекрозов у дезоморфинзависимых пациентов / Бабкова А. А. [и др.] // Russian electronic journal of radiology. – 2015. - №5. - С. 15-22.
12. Лучевая диагностика остеонекрозов костей лицевого черепа у пациентов на фоне употребления дезоморфина / Бабкова А. А. [и др.] // Russian electronic journal of radiology. – 2014. – Т. 4. - №2. – С. 109.
13. Лучевая дифференциальная диагностика остео радионекроза и остеомиелита челюстно-лицевой области / Зорина И. С. [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. - №5. – С. 56.
14. Маланчук В. А. Бродецкий И. С. Остеомиелит челюстей у больных на фоне наркотической зависимости. - К., 2013. – С. 268.
15. Маланчук В.А., Копчак А.В., Бродецкий И.С. Клинические особенности остеомиелита челюстей у больных с наркотической зависимостью // Укр. мед. часопис. – 2007. - №4. – С. 111–117.
16. Материалы внеочередного заседания коллегии ФСКН России "Об организации работы по противодействию распространения наркотического вещества дезоморфин. 22.04.10г." // Журнал Наркология. – 2010. - №5. - С. 16-23.
17. Медведев Ю. А., Басин Е. М. Остеонекрозы костей лицевого скелета у лиц с наркотической зависимостью: клиника, диагностика, принципы лечения // Врач. – 2012. - №2. - С. 55-60.
18. Медведев Ю. А., Басин Е. М., Соколова И. А. Клинико-рентгенологическая классификация остео некроза нижней челюсти // Вестник рентгенологии и радиологии. - 2013. - №5. - С. 9-14.

19. Местные лучевые повреждения после лучевого и комбинированного лечения злокачественных новообразования области головы и шеи / Исаев П. А. [и др.] // Радиация и риск. – 2010. - №4. – С. 40.
20. Митин Н. Е., Гуйтер О. С. Применение модифицированной методики изготовления замещающих протезов пациенту с дезоморфиновым остеонекрозом челюстей // Наука молодых. – 2018. – Т.6. - №3. – С. 394-399.
21. Муковозов И. Н. Дифференциальная диагностика хирургических заболеваний челюстно-лицевой области. - Л.: Медицина, 1982. - С. 55.
22. Нестеров А. А. Эффективное обезболивание при лечении пациентов с “дезоморфиновыми” остеонекрозами челюстей // Российский стоматологический журнал. – 2013. - №6. - С. 32.
23. Поворознюк В. В. Бисфосфонаты: роль ибандроновой кислоты в лечении постменопаузального остеопороза // Здоров'я України. – 2007. - №5. – С. 57-58.
24. Поздние лучевые повреждения при разнофракционной химиолучевой терапии рака орофарингеальной области / Раджапова М. У. [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2012. - №3. - С. 22.
25. Предоперационная подготовка, особенности анестезиологического обеспечения пациентов с остеонекрозом лицевого черепа на фоне приема дезоморфина / Силаев Б. В. [и др.] // Вестник интенсивной терапии. - 2016. - №3. - С. 32-37.
26. Радзикевич М. К. Токсический остеомиелит нижней челюсти: клиника, диагностика, лечение // Medicus International medical scientific journal. – 2015. - №6. - С. 127.
27. Рузин Г. П., Ткаченко О. В. Клинико-рентгенологические варианты течения остеомиелита костей лица у наркозависимых больных // Украинский стоматологический альманах. – 2013. - №1 - С. 46-49.
28. Рузин Г. П., Ткаченко О. В. Современные взгляды на патогенез остеомиелита челюстей у лиц с наркотической зависимостью // Український стоматологічний альманах. – 2009. - №5. - С. 7.
29. Руцкий Н. Ф., Боровой В. Н., Руцкий А. Н. Лучевой остеомиелит челюстей // Вестник Смоленской медицинской академии. - 2010. - №2. - С. 113.

30. Синтетические наркотики в России как реальная угроза национальной безопасности / Корчагин А. Н. [и др.] // Актуальные проблемы экономики и права. – 2015. - №1. - С. 245-253.
31. Современная концепция лечения гнойно-воспалительных заболеваний лица и шеи у больных сахарным диабетом / Фомичев Е. В. [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2014. - №3. - С. 35-40.
32. Современные особенности клинических проявлений одонтогенного и травматического остеомиелита нижней челюсти / Е. В. Фомичев [и др.] // Вестник ВолгГМУ. - 2013. - Т.45. - №1. - С. 7-11.
33. Спевак Е. М., Цымбал А. Н. Бисфосфонатные остеонекрозы челюстей: современное состояние проблемы // Казанский медицинский журнал. - 2017. - №1. - С.91-95.
34. Тактика лечения больных с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей / Тарасенко С.В. [и др.] // Российская стоматология – 2012. – №2. – С. 3–13.
35. Тактика лечения лучевых остеомиелитов нижней челюсти / Ежов В. Г. [и др.] // Сибирский онкологический журнал. - 2006. - №S1. - С. 44.
36. Тимофеев А. А. Постлучевой остеонекроз челюстей в практике челюстно-лицевого хирурга. // Современная стоматология. – 2016. - №3. - С. 70.
37. Тимофеев А. А., Дакал А. В. Микрофлора патологических очагов у больных с одонтогенными абсцессами и флегмонами, отягощенными наркоманией // Современная стоматология. – 2009. – №3. – С. 85-88.
38. Титова О. Н. Особенности санации полости рта до, в процессе и после лучевой терапии у больных со злокачественными опухолями челюстно-лицевой области: автореф. дисс. канд. мед. наук: 14.01.21 / О. Н. Титова; МГМСУ. – 2004. - С. 2.
39. Ткаченко О. В., Василенко И. В. Состояние тканей полости рта у больных хроническим остеомиелитом челюстей на фоне наркотической зависимости после оперативных вмешательств. / Матер. Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные до-

- стижения и перспективы развития хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии». – Харьков, 2010. – С. 99–100.
40. Уракова Е. В., Нестеров О. В. Выбор методов оперативного лечения больных с дезоморфиновым остеомиелитом // Практическая медицина. – 2014. – Т.2. - №4. – С. 142-144.
 41. Фомичев И. В., Флейшер Г. М. Опыт лечения остеомиелитического поражения челюстей наркозависимых пациентов в Липецкой области // Проблемы стоматологии. - 2014. - №3. - С. 32-33.
 42. Широков Г. Г., Беликов А. М. Опиумные притоны поздней династии Цинн и дезоморфиновая лихорадка начала XXI века // Антинаркотическая безопасность. – 2015. - №1(4). - С. 121-127.
 43. Этиотропная терапия воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у детей / Карнаухова А. Т. [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2001. – Т.27. - №3. - С. 83-86.
 44. Юлдашев И. М. Оценка клинических признаков, результатов лечения и профилактики ЛОНЧ: автореф. дисс. канд. мед. наук: 14.01.14 / И. М. Юлдашев; СПб МИ им. Павлова. – 1992. - С. 16.
 45. Aghaloo Tara L. Periodontal Disease and Bisphosphonates Induce Osteonecrosis of the Jaws in the Rat // Journal of Bone and Mineral Research. - 2011. - Vol. 26. - №8. – PP. 1871–1882.
 46. Baim S., Miller P. D. Assessing the clinical utility of serum CTX in postmenopausal osteoporosis and its use in predicting risk of osteonecrosis of the jaw // Bone Miner Res. – 2009. – P. 74.
 47. Berenson James R. Medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with cancer // Available from: <http://www.uptodate.com> – 2016.
 48. Bisphosphonate and jaw necrosis: the UMAS experience / Clarke B. [et al] // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2007. – PP. 396–400.
 49. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment / Marx R.E. [et al] // Oral Maxillofac. Surg. – 2005. – P. 75.

50. Carlson E. R., Basile J. D. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2009. - №5. - PP. 85–95.
51. Carlson E.R. The Radiobiology, Treatment, and Prevention of Osteoradionecrosis of the Mandible // *Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx*. — 1994. - Vol. 134 of the series *Recent Results in Cancer Research*. — PP. 191-199.
52. Charnovitz S. The Influence of International Labour Standards on the World-Trading Regime. A Historical Overview // *International Labour Review*. - 1987. - Vol. 126. - №5. - PP. 565 - 571.
53. Cheung A., Seeman E. Teriparatide therapy for alendronate-associated osteonecrosis of the jaw // *N Engl. J Med*. – 2010. – P. 4.
54. Conservative surgical management of stage I bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw / Vescovi P. [et al] // *International Journal of Dentistry*. – 2014. - P. 8.
55. Dimitrakopoulos I., Magopoulos C., Karakasis D. Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases // *Oral Maxillofac. Surg.* - 2006. – P. 93.
56. Effects of antiresorptive agents on osteomyelitis: novel in-sights into the pathogenesis of osteonecrosis of the jaw / Li Dan [et al] // *Journal Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2010. - P. 84.
57. Ferlito S., Puzzo S., Liardo C. Preventive protocol for tooth extractions in patients treated with zoledronate: a case series // *J. Oral Maxillofac Surg.* – 2009. PP. 1–4.
58. Filleul O., Crompton E., Saussez S. Bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. - 2010. - №8. - PP. 1117–1124.
59. Geranylgeraniol – a new potential therapeutic approach to bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw / Ziebart T. [et al] // *Oral Oncol.* – 2011. – P. 201.
60. Harper R.P., Fung E. Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [recombinant human PTH-(1-34)] // *Oral Maxillofac. Surg.* – 2007. – P. 80.

61. Hutchinson M. Radiographic Findings in Bisphosphonate Treated Patients With Stage 0 Disease in the Absence of Bone Exposure // *Oral Maxillofac Surg.* - 2010. – P. 2232.
62. Jaw complications associated with bisphosphonate use in patients with plasma cell dyscrasias / Thakkar S. G. [et al] // *Med Oncol.* – 2006. – P. 6.
63. Kunchur R., Goss A. N. The oral health status of patients on oral bisphosphonates for osteoporosis // *Aust Dent J.* – 2009. – PP. 354–357.
64. Lau A. N., Adachi J.D. Role of teriparatide in treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // *Ther. Clin. Risk Manag.* – 2010. – P. 503.
65. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs / Hellstein J. W. [et al] // *J. Am Dent Assoc.* 2011. – PP. 1243–1251.
66. Marx R E., Cillo J. E., Ulloa J. J. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment // *Oral Maxillofac. Surg.* – 2007. – P. 410.
67. Meucke T., Koschinski J., Deppe H. Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.* – 2011. - Vol. 137. - №5. - PP. 907–913.
68. Migliorati C. A. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis // *Clin Oncol.* – 2003. – P. 4.
69. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases / Ruggiero S. L. [et al] // *Oral Maxillofac. Surg.* - 2004. – P. 34.
70. Outcomes of vascularized bone graft reconstruction of the mandible in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws / Seth R. [et al] // *Laryngoscope.* – 2010. - №11. - PP. 2165–2171.
71. Pazianas M. Osteonecrosis of the Jaw and the Role of Macrophages // *Oxford journal.* – 2011. - №3. - P. 103.

72. Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw // American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. —2014. - P. 1049.
73. Preventive strategies and clinical implications for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of 282 patients / Bonacina R. [et al] // J. Can Dent Assoc. – 2011. – P. 147.
74. Rasmusson L., Abtahi J. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: an update on pathophysiology, risk factors, and treatment // International Journal of Dentistry. – 2014. – P. 9.
75. Ruggiero S. L., Fantasia J., Carlson E. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management // Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology. – 2006. - №4. - PP. 433–441.
76. Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates / Lazarovici T S. [et al] // Oral Maxillofac. Surg. - 2010. - P. 7.
77. Skikevich M. G., Avetikov D. S. Toxic osteomyelitis of the jaw ones against the backgrounds of chronic intoxication // Світ медицини та біології. – 2013. - №1. - С. 195.
78. Successful treatment of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible with adjunctive teriparatide therapy / Lee J. J. [et al] // Head Neck. – 2011. – P. 71.
79. Suleman Y. F. Bisphosphonate-induced Osteonecrosis of the Jaws: Review, Clinical Implications and Case // Head and Neck Pathol. – 2007. - P. 162.
80. Tetsuro I. Pathophysiology of BRONJ: Drug-related osteoclastic disease of the jaw // Oral Science International. – 2013. - №10. - P. 8.
81. Tooth extraction in patients taking intravenous bisphosphonates: a preventive protocol and case series / Lodi G. [et al] // J. Oral Maxillofac Surg. – 2010. – PP. 107–110.
82. Treister N., Woo S. B. Images in clinical medicine Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw // N Engl. J Med. – 2006. – P. 355.

83. Vescovi P. Surgical Approach and Laser Applications in BRONJ Osteoporotic and Cancer Patients // *Journal of Osteoporosis*. – 2012. – P. 8.
84. Watts N. B., Diab D. L. Long-Term Use of Bisphosphonates in Osteoporosis // *Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2010. – Vol. 95. - №4. – PP. 1555–1565.
85. Zoledronic acid inhibits RANK expression and migration of osteoclast precursors during osteoclastogenesis / Kimachi K. [et al] // *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* – 2011. – P. 308.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. График 1. Структура обращений пациентов с токсическим остео-некрозом челюстей в клиническую стоматологическую больницу ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России. С. 52
2. График 2. Распределение пациентов в исследуемых группах в зависимости от объема поражения челюсти (в процентах). С. 58
3. График 3. Изменение лейкоцитов в общем анализе крови при токсическом остео-некрозе и одонтогенном остеомиелите. С. 61
4. График 4. Распределение пациентов по наличию сопутствующей хронической вирусной патологии (гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция) в группе исследования (а) и группе сравнения (б). С. 63
5. График 5. Сравнительная характеристика объема поражения костной ткани при токсическом остео-некрозе (а) и одонтогенном остеомиелите (б). С. 66
6. График 6. Средние сроки секвестрации в группах исследования (в месяцах). С. 73
7. График 7. Доля резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам по результатам бактериологического посева в различные фазы воспалительного процесса при токсическом остео-некрозе (а) и одонтогенном остеомиелите (б). С. 77
8. График 8. Сроки проявления клинических признаков эффективности антибактериальной терапии в исследуемых группах (в сутках). С. 93
9. График 9. Общая кратность и длительность курсов антибактериальной терапии на примере двух случаев поражения нижней челюсти в пределах 3 сегментов при одонтогенном остеомиелите и токсическом остео-некрозе (по оси абсцисс указана длительность заболевания в днях). С. 95
10. График 10. Распространённость гнойно-воспалительных осложне-

- ний в околочелюстных мягких тканях при токсическом остео-
некрозе (а) и одонтогенном остеомиелите (б). С. 97
11. График 11. Соотношение стадий токсического остео-
некроза, формы оказания помощи и трудоспособности исследуемых. С. 119
12. Рисунок 1. Обезболивание – первый этап методики щадящей сек-
вестрэктомии. С. 45
13. Рисунок 2. Создание доступа к поражённому участку кости. С. 46
14. Рисунок 3. Выделение (а, в) и извлечение секвестра (б, г) при про-
ведении щадящей секвестрэктомии в области нижней челюсти. . . . С. 47
15. Рисунок 4. Кюретаж секвестральной полости. С. 48
16. Рисунок 5. Тампонада послеоперационного дефекта. С. 48
17. Рисунок 6. Типичные изменения в полости рта при токсическом
остео-некрозе (а) и одонтогенном остеомиелите (б) верхней челю-
сти. С. 54
18. Рисунок 7. Типичные внешние проявления токсического остео-
некроза в виде отёка околочелюстных тканей (а) и одонтогенного
остеомиелита, сопровождающегося формированием экстраораль-
ных свищей (б). С. 55
19. Рисунок 8. Особенности периостальной реакции нижней челюсти
при одонтогенном остеомиелите (а) и токсическом остео-некрозе
(б). С. 56
20. Рисунок 9. Клиническая картина токсического остео-некроза верх-
ней (а) и нижней (б) челюсти. С. 57
21. Рисунок 10. Местные изменения при токсическом остео-некрозе.
Отмечается значительный объём поражения нижней челюсти. С. 57
22. Рисунок 11. Клинический пример одновременного поражения
верхней и нижней челюсти при токсическом остео-некрозе. С. 58
23. Рисунок 12. Клиническая картина токсического остео-некроза ниж-
ней челюсти. С. 59
24. Рисунок 13. Неудовлетворительное гигиеническое состоя-
ние полости рта при токсическом остео-некрозе. С. 59

- сти рта при токсическом остеонекрозе верхней челюсти. С. 60
25. Рисунок 14. Разделение верхней и нижней челюсти на сегменты. . . С. 65
26. Рисунок 15. Ранний период токсического остеонекроза верхней челюсти. Отсутствие границы между поражённой и здоровой костью, 47 дней после появления клинических симптомов. С. 66
27. Рисунок 16. Появление первичных рентгенологических изменений при токсическом остеонекрозе. Появление очагов деструкции по периферии участка поражённой кости (треугольные стрелки), возникновение признаков оссификации надкостницы (прямоугольные стрелки), 9,5 месяцев после начала заболевания. С. 67
28. Рисунок 17. Секвестрация при токсическом остеонекрозе нижней челюсти. Формирование зоны демаркации (прямоугольные стрелки) и прочного оссифицированного участка надкостницы (треугольные стрелки), удерживающего фрагменты; 8 месяцев после начала заболевания. С. 68
29. Рисунок 18. Секвестрация при токсическом остеонекрозе верхней челюсти. Формирование обширного секвестра (прямоугольные стрелки) и костных «мостиков», отделяющих секвестральную полость от полости носа и верхнечелюстной пазухи (треугольные стрелки), 15 месяцев после начала заболевания. С. 68
30. Рисунок 19. Начальные признаки одонтогенного остеомиелита в области угла нижней челюсти справа: нечёткость границ лунки, участки остеопороза кости (отмечена стрелками), 14 дней после начала заболевания. С. 69
31. Рисунок 20. Стадия секвестрации при одонтогенном остеомиелите нижней челюсти. Формирование зоны демаркации и секвестра, 35 дней после начала заболевания. С. 69
32. Рисунок 21. Рентгенологическая картина хронического одонтогенного остеомиелита нижней челюсти. Определяется зона секвестрации, отмеченная стрелками. Отсутствует оссификация надкостни-

- цы, 4 месяца после начала заболевания. С. 70
33. Рисунок 22. Рентгенологическая картина верхнечелюстного синусита при токсическом остеонекрозе верхней челюсти. С. 71
34. Рисунок 23. Микрофотография секвестра нижней челюсти при одонтогенном остеомиелите. Лизис костной ткани по периферии и в толще секвестра (увеличение в 400 раз). С. 74
35. Рисунок 24. Гиперплазия лимфоузла при обострении токсического остеонекроза нижней челюсти. Лимфоплазмочитарная пролиферация (увеличение в 600 раз). С. 74
36. Рисунок 25. Микрофотография начального периода развития токсического остеонекроза нижней челюсти. Обращает на себя внимание отсутствие лизиса кости (увеличение в 400 раз). С. 75
37. Рисунок 26. Схема медикаментозного лечения токсического остео-некроза. С. 86
38. Рисунок 27. Процедура ирригации в области поднутрений обна-жённой кости при токсическом остеонекрозе нижней челюсти. . . . С. 91
39. Рисунок 28. Хирургическое лечение токсического остеонекроза в фазе обострения. Разметка разреза при флегмоне околоушно-жевательной области слева (а), состояние послеоперационной раны на 7-е сутки после вскрытия абсцесса нижнего отдела субмассете-риального пространства слева (б). С. 96
40. Рисунок 29. Преимущества проведения секвестрэктомии при ток-сическом остеонекрозе челюстей. С. 100
41. Рисунок 30. Схема этапов хирургического лечения токсического остеонекроза верхней челюсти с поражением верхнечелюстного синуса. С. 103
42. Рисунок 31. Клиническая картина токсического некроза нижней челюсти, секвестр полностью сформирован (а), удалённый секвестр (б). С. 107
43. Рисунок 32. Формирование грануляций в области стенок дефекта

- после проведённой щадящей секвестрэктомии, 8-е сутки после операции. С. 107
44. Рисунок 33. Рентгенологический контроль после проведения щадящей секвестрэктомии в области нижней челюсти справа. С. 108
45. Рисунок 34. Краевая эпителизация стенок послеоперационного дефекта, 14-е сутки после секвестрэктомии. С. 108
46. Рисунок 35. Оссификация надкостницы по нижнему краю нижней челюсти при токсическом остеонекрозе, рентгенологический контроль на 7-е сутки после секвестрэктомии. С. 109
47. Рисунок 36. Рубцевание стенок дефекта нижней челюсти, 4 месяца после проведения секвестрэктомии. С. 110
48. Рисунок 37. Рентгенологический контроль через 3 месяца после проведения секвестрэктомии без вовлечения в процесс нижнего края нижней челюсти (а) и при поражении челюсти на всю высоту (б). С. 110
49. Рисунок 38. Рентгенологический контроль через 12 месяцев после проведения секвестрэктомии без вовлечения в процесс нижнего края нижней челюсти (а) и при поражении челюсти на всю высоту (б). С. 112
50. Рисунок 39. Краевая эпителизация стенок дефекта верхней челюсти справа, 13-е сутки после проведения щадящей секвестрэктомии. . . . С. 113
51. Рисунок 40. Рубцевание стенок дефекта верхней челюсти через 2,5 месяца после щадящей секвестрэктомии. С. 114
52. Рисунок 41. Формирование ороантрального сообщения, 3 месяца после проведённой щадящей секвестрэктомии (первого этапа хирургического лечения). С. 114
53. Рисунок 42. Ранний послеоперационный период после второго этапа хирургического лечения (верхнечелюстная синусотомия). С. 115
54. Рисунок 43. Изготовленный зубочелюстной протез на верхнюю челюсть. С. 115

55. Рисунок 44. Этап реабилитации пациента с токсическим остео-некрозом. Контрольный осмотр спустя 1 год после щадящей секвестрэктомии верхней челюсти с удалением обширного секвестра в пределах трех сегментов. С. 120
56. Рисунок 45. Обобщённая схема-стандарт лечения токсического остеонекроза челюстей. С. 121
57. Рисунок 46. Экстраоральный свищевой ход у пациентки М., выявленный при внешнем осмотре. С. 125
58. Рисунок 47. Этап выделения и извлечения секвестра при проведении щадящей секвестрэктомии у пациентки М. С. 127
59. Рисунок 48. Удалённый секвестр нижней челюсти у пациентки М. С. 128
60. Рисунок 49. Контрольная ОПТГ пациентки М. после проведения щадящей секвестрэктомии. С. 129
61. Рисунок 50. Контрольный осмотр пациентки М. спустя год после операции. Клиническая (а) и рентгенологическая (б) картина, данных за рецидив нет. С. 129
62. Рисунок 51. Экстраоральный свищевой ход, выявленный у пациента П. при осмотре. С. 131
63. Рисунок 52. Участок оголения кости верхней челюсти у пациента П. С. 132
64. Рисунок 53. КЛКТ-картина токсического остеонекроза верхней челюсти справа пациента П. С. 133
65. Рисунок 54. Удалённый секвестр при проведении щадящей секвестрэктомии у пациента П. С. 134
66. Рисунок 55. Контрольное рентгенологическое исследование пациента П. после щадящей секвестрэктомии. С. 135
67. Рисунок 56 – полная эпителизация стенок послеоперационного дефекта у пациента П., 45-е сутки после оперативного вмешательства. С. 135
68. Рисунок 57. Ортопедический этап лечения. Изготовление зубоче-

	люстного протеза на верхнюю челюсть.	С. 136
69.	Рисунок 58. Контрольный осмотр пациента П. спустя год после операции. Клиническая (а) и рентгенологическая (б) картина, данных за рецидив нет.	С. 136
70.	Таблица 1. Распределение пациентов по полу и по возрасту.	С. 40
71.	Таблица 2. Структура предъявляемых жалоб при токсическом остеонекрозе в зависимости от фазы воспалительного процесса.	С. 50
72.	Таблица 3. Наличие острого начала заболевания и фазы обострения в исследуемых группах.	С. 60
73.	Таблица 4. Соотношение сроков секвестрации и объема поражённой кости в обеих исследуемых группах (количество выявленных случаев).	С. 72
74.	Таблица 5. Относительное распределение выявленных микроорганизмов в группах исследования в зависимости от фазы воспалительного процесса.	С. 76
75.	Таблица 6. Чувствительность выявленных микроорганизмов к антибактериальным препаратам в зависимости от фазы токсического остеонекроза.	С. 78
76.	Таблица 7. Чувствительность выявленных микроорганизмов к антибактериальным препаратам в зависимости от фазы одонтогенного остеомиелита.	С. 79
77.	Таблица 8. Количество выявленных симптомов в группах исследования, формирование симптомокомплексов.	С. 83
78.	Таблица 9. Условная вероятность $P(\text{Sci/Dj})$ каждого симптомокомплекса при токсическом остеонекрозе и одонтогенном остеомиелите.	С. 84
79.	Таблица 10. Вероятность каждого из имеющихся диагнозов при выделенных симптомокомплексах №1, 2 и 3.	С. 84
80.	Таблица 11. Дифференциально-диагностическая таблица, предложенная для использования в клинической практике.	С. 85

81. Таблица 12. Сравнительная характеристика видов хирургического вмешательства при токсическом остеонекрозе и одонтогенном остеомиелите. С. 102
82. Таблица 13. Критерии эффективности проведения щадящей секвестрэктомии у пациентов с токсическим остеонекрозом верхней и нижней челюсти по суррогатным точкам. С. 105
83. Таблица 14. Применение полученных данных о средних сроках заживления послеоперационного дефекта в клинической практике. . . С. 116