

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «СТАВРОПОЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

МЕБОНИЯ

Теа Теймуразовна

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ  
У ПАЦИЕНТОВ С БИСФОФОНАТНЫМИ ОСТЕОНЕКРОЗАМИ  
НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

14.01.14 – стоматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор А.А. СЛЕТОВ

Ставрополь 2015

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ БИСФОСФОНАТНЫХ ОСТЕОНЕКРОЗОВ ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ: ПРИЧИНЫ, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА (обзор литературы)	13
1.1. Механизм действия бисфосфонатов и их роль в патогенезе остеонекроза челюстных костей	15
1.2. Современные способы лечения остеонекрозов челюстей	25
1.3. Механизмы взаимодействия ЭМИ КВЧ с биологическими структурами	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
2.1. Характеристика объектов исследования	34
2.2. Метод определения цитоморфометрических характеристик эритроцитов	37
2.3. Методы определения количественных и морфологических показателей лейкоцитарного звена	40
2.4. Материалы и методы рентгенологического исследования	42
2.5. Материал и методы статистической обработки данных	43
ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА КОНСТРУКЦИИ ВНЕРОТОВОГО УСТРОЙСТВА ДЛЯ АНАТОМИЧЕСКОГО ПОЗИЦИОНИРОВАНИЯ ФРАГМЕНТОВ ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМАХ НА ФОНЕ БИСФОСФОНАТНЫХ ОСТЕОНЕКРОЗОВ	44
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОМЕТРИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	55
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	105
ВЫВОДЫ	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	115

**ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ СОКРАЩЕНИЯ:**

АР - адаптационная реакция;

БФОН – бисфосфонатные остеонекрозы;

МРТ - магниторезонансная томография;

ОН - остеонекрозы

ОПТ – ортопантомография;

РКТ – рентгеновская компьютерная томография;

НГ – нейтрофильные гранулоциты;

ПЯ – палочкоядерные нейтрофилы;

СЯ – сегментоядерные нейтрофилы;

НЧ – нижняя челюсть;

ОНЧ — остеонекрозы нижней челюсти;

ЧЛО – челюстно-лицевая область;

КВЧ – крайне высокая частота;

ЭМИ КВЧ - электромагнитное излучение крайне высокой частоты;

КЦКК – компьютерная цитоморфометрия клеток крови;

СЗМ - сканирующие зондовые микроскопы;

СТС - сканирующая туннельная спектроскопия;

СТМ - сканирующая туннельная микроскопия.

## ВВЕДЕНИЕ

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

В доступной литературе встречаются данные о тактике хирургического лечения и целесообразности проведения консервативных мероприятий, обоснованность использования которых определяются длительностью заболевания и выраженностью локальных проявлений остеонекроза челюсти, объёмом вовлечённых в патологический процесс около челюстных тканей, возрастом и общим состоянием пациента (Q. Filleul, 2013; P. Fournier, 2014). Встречаются лишь единичные литературные данные, посвящённые разработке способов профилактики и лечения остеонекрозов нижней челюсти (S. Khosla, 2012). Основной причиной роста числа пациентов с данной патологией по

мнению авторов, является отсутствие точных знаний патогенеза заболевания, что затрудняет выбор способа профилактики и метода лечения. Среди причин остеонекроза челюстных костей преобладают нарушения минерального обмена, обусловленного химической структурой бисфосфонатных препаратов и их эффектами (Ю.А. Медведев, 2010; С.А. Migliorati, 2014).

В то время, когда ведущими фармацевтическими концернами ведется разработка и создание селективных антирезорбтивных препаратов, способных блокировать метастатические очаги поражения в костной ткани. Интерес хирургического профессионального сообщества сконцентрирован на разработке хирургических способов лечения бисфосфонатного остеонекроза челюсти, патологических переломов развивающихся в очаге поражения, а также поиске методов профилактики воспалительных осложнений (Ю.А. Медведев, 2012; С.В. Сирак, 2014). Патологические переломы и формирующиеся объёмные дефекты костной ткани нижней челюсти являются функционально значимыми для активности мышечного аппарата челюстно-лицевой области.

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

### **Цель исследования**

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

### **Задачи исследования**

1. Изучить частоту встречаемости осложнённых вариантов клинического течения бисфосфонатных остеонекрозов, выявить их характер и тяжесть, на основании полученных данных разработать рабочую классификацию заболевания.
2. Определить наиболее информативные методы прогнозирования осложнений, развивающихся при приёме препаратов бисфосфонатной группы.
3. Разработать устройство для анатомического позиционирования фрагментов патологического перелома челюстных костей при бисфосфонатном остеонекрозе способствующего профилактике воспалительных осложнений.
4. В клинических условиях определить преимущества и недостатки разработанного способа лечения патологических переломов нижней челюсти и их осложнений.
5. Изучить зависимость лейкоэритробластического соотношения и морфофункциональных характеристик форменных элементов крови от частотных характеристик электромагнитного излучения крайне высокой частоты используемого у пациентов с патологическими переломами нижней челюсти в раннем послеоперационном периоде.
6. Обосновать необходимость включения в комплекс лечебных мероприятий больных с патологическими переломами нижней челюсти на фоне бисфосфонатных остеонекрозов курса электромагнитной терапии крайне высокой частоты.

### **Научная новизна**

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

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

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

Установлено, что характер клинико-морфологических изменений в костной ткани нижней челюсти и околочелюстных тканях, зависит от длительности приёма бисфосфонатных препаратов, уровня гигиенического индекса полости рта, характеризуется реакцией хронической лейкоцитарной инфильтрации, венозного застоя в слизистой и подслизистом слое.

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

В результате динамического наблюдения отмечен рост числа атипичных и условно физиологических форм эритроцитов, как в очаге остеонекроза, так и впервые сутки после операции до 11,5%, со смещением лейкоэритробластического соотношения до 3,5:0,96 в обеих подгруппах основной группы. Установлены информативные и динамически значимые морфофункциональные характеристики лейкоцитарного и эритроцитарного звена, а так же их соотношения у пациентов при хронической бисфосфонатной интоксикации костной ткани и на фоне лечебно-профилактического эффекта ЭМИ КВЧ.

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

### **Практическая значимость**

Получены достоверные статистические данные о распространённости осложнённых форм бисфосфонатных остеонекрозов нижней челюсти у жителей Ставропольского края находящихся на диспансерном учете в краевом онкологическом диспансере в период с 2010 по 2014 гг.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Основные научные положения диссертации, выносимые на защиту:**

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

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

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

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

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

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

### **Внедрение результатов исследований**

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

Результаты исследования внедрены и используются в лечебной работе государственных и частных учреждений, в том числе в онкологическом диспансере, ГБУЗ Ставропольская краевая клиническая больница, стоматологической поликлинике №1 г. Ставрополя, в частных стоматологических клиниках «Аполония», «Фитодент», «Полет».

### **Публикации и апробация работы**

По теме диссертации опубликованы 8 печатных работ, из них 5 – в изданиях, включенных в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, выполненных и опубликованных в соавторстве со Слетовым А.А., Сираком С.В., получен 1 патент на изобретение. Материалы диссертации доложены на конференции «Современные проблемы амбулаторной хирургической стоматологии» (г. Ростов-на-Дону, 2010 г), VII Всероссийском научном форуме с международным участием «Стоматология 2012» (г. Москва, 2012), XI Научно-практической конференции стоматологов Ставропольского края «Актуальные проблемы стоматологии», (Ставрополь, 2013), XV итоговой (межрегиональной) научной конференции студентов и молодых ученых (Ставрополь, 2014); IV Открытой межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Ставрополь, 2014 г).

Апробация диссертации проведена на расширенном заседании сотрудников кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии СтГМУ.

**Объем и структура диссертации.** Работа изложена на 137 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы характеризующей материал и методы исследования, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы. Указатель использованной литературы включает 217 источников, из них 120 отечественных и 47 иностранных автора. Диссертация иллюстрирована 46 рисунками и фотографиями, содержит 18 таблиц. Диссертационное исследование выполнено на кафедре хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Ставропольского государственного медицинского университета в рамках отраслевой научно-исследовательской программы №22 «Стоматология». Номер государственной регистрации: 01206863109.

## ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ БИСФОСФОНАТНЫХ ОСТЕОНЕКРОЗОВ ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ: ПРИЧИНЫ, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА (обзор литературы).

### 1.1. Механизм действия бисфосфонатов и их роль в патогенезе остеонекроза челюстных костей.

Динамическое развитие цивилизации сопровождалось неотъемлемым стремлением целителей и лекарей применить достижения науки на практике. Влияние деятельности человека, проявляющееся в изменение климата и экологии, сопровождающееся изменением характера питания, качества воды, изменением ритма жизни, откладывает отпечаток на качество жизни и здоровье человека. Не смотря на современные достижения медицины, очевидна динамика роста числа многих заболеваний, что не оставляет человечеству оптимизма на длительное и здоровое существование.

Интенсивное развитие теоретических знаний медицинских наук способствует закономерному совершенствованию как диагностических, так и лечебных методик. Использование современных технологий позволяет на ранних стадиях диагностировать и своевременно начинать курс лечебных мероприятий. Однако результаты статистических исследований демонстрируют рост финансирования для разработки и создания новых приборов, лекарственных средств, без адекватных результатов по таким критериям эффективности, как: заболеваемость, смертность, продолжительность и качество жизни. Кроме того, стремительный прогресс науки рождает парадоксы, именно так происходит с целой группой лекарственных препаратов.

Различные соединения фосфора в промышленных целях использовали для смягчения воды в ирригационных системах апельсиновых рощ, в текстильной и нефтяной промышленности, в химической отрасли для защиты от коррозии [11, 214].

В медицинской отрасли бисфосфонаты начали впервые использовать в 60-х годах прошлого столетия, с целью коррекции нарушенного метаболизма в костной ткани. Выявленная способность фосфорсодержащих препаратов предотвращать растворение гидроксиапатита, ускорила процесс более широкого использования бисфосфонатов в здравоохранении [89, 173, 175].

В 1990-е годы, компанией Merck впервые разработан и детально продемонстрирован механизм антирезорбтивного действия бисфосфонатов [183, 187].

Широкое использование бисфосфонатов при различных метаболических и злокачественных костных заболеваниях, таких как остеопороз, болезни Педжета, педиатрическом несовершенном остеогенезе направлено на улучшение обменных процессов и качества жизни больных. Однако механизм действия бисфосфонатов и их роль в патогенезе изучены не достаточно.

Разностороннее изучение структуры лекарственных препаратов бисфосфонатной группы, позволило классифицировать их по содержанию молекулярных структур азотного остатка. Так, аминокислоты, обладающие широким набором свойств и лечебных эффектов, ингибируют обменные пути мевалоната, блокируют фермент фамезил-дифосфатсинтазу, разрушающий специфический белок остеокластов. Как результат отмечен рост числа кренированных форм остеокластов, что ускоряет процесс апоптоза и приводит к выраженному снижению эффекта резорбции костной ткани. В результате последующих исследований установлено, что антирезорбтивное действие различных аминокислотных бисфосфонатов неодинаково в зависимости от способности препятствовать этому ферментному пути [6, 48, 100, 193].

Кроме этого рядом исследователей установлено, часть препаратов данной группы обладают эффектом снижения уровня геранил-дифосфата, необходимого для регуляции локального кровообращения в костной ткани, и для мембран вновь образующихся остеокластов [217].

Установлено, что фармакокинетика препаратов данной группы многогранна и способна оказывать влияние на функциональную активность

остеокластов, их ферментов, формировать химический барьер между костью и остеокластами, активируя процесс саморазрушения остеокластов [216].

Имеет место сообщения о том, что бисфосфонаты, связывая кальций, препятствуют его работе, снижая расщепляющую активность остеокластов, что и определяет показание к их назначению при остеопорозе. Установлено, что синтетические аналоги естественных пирофосфатов, устойчивы к действию собственных ферментов организма потому, что, проникая в структуру кости, они проявляют свойства ингибиторов костной резорбции. Механизм, с помощью которого они подавляют костную резорбцию, до конца еще не выяснен. Известен и тот факт, что уровень концентрации оксипролина и щелочной фосфатазы в крови напрямую зависит от содержания бисфосфонатных препаратов, связанных с гидроксиапатитными участками кости. Многогранность и неоднозначность эффектов бисфосфонатных препаратов, полученных многими исследователями, ставят под сомнение эффективность их использования и подвергаются дальнейшим исследованиям [101, 107, 111, 186, 201].

С целью определения клинической эффективности бисфосфонатов используются различные биохимические маркеры. Например, определяют скорость костного метаболизма по соотношениям кальций/креатинин и гидроксипролин/креатинин в моче. Однако оба показателя могут существенно меняться в зависимости от характера питания и других факторов, которые не связаны с разрушением костной ткани. В последнее время с этой целью определяются молекулы-маркеры костной резорбции, которые перекрестно связаны с коллагеном - пиридинолин и дезоксипиридинолин; их уровень повышен у 60-80% и 58-88% больных с костными метастазами. На фоне лечения бисфосфонатами наблюдается снижение в моче уровня этих соединений, более чем на 50% от исходного уровня [164, 169, 172, 173]. Ряд авторов считает перспективным определение C\* концевых и N\*концевых телопептидов коллагена типа I и костного сиалопротеина. Показано, что эффективность бисфосфонатов ниже у тех больных, которые имели повышение

исходного уровня Ntx более чем в 2 раза [201, 202, 207]. В целом же, в настоящее время, эти сведения имеют больше теоретическое значение и далеки от практического использования.

По мнению ряда авторов, группа бисфосфонатных препаратов оказывает хороший терапевтический эффект при остеопорозе, снижает интенсивность болей при метастазировании онкологических процессов в костную ткань, по средствам устранения явлений гиперкальциемии, но некорректная дозировка может стать причиной тяжелых осложнений. Среди основных побочных эффектов, развивающихся при не рациональном приеме бисфосфонатов, следует выделить:

- токсическое воздействие на почки;
- гипокальциемия, которая зачастую становится осложнением при введении бисфосфонатов в вену;
- бисфосфонатный остеонекроз челюсти, который развивается при терапии аминобисфосфонатами;
- патологические переломы шейки бедра, нижней челюсти, что обусловлено блокированием восстановления костной ткани при наличии рака;
- высокий риск фибрилляции предсердий, вероятность которого значительно выше на фоне имеющегося органического поражения сердца и его проводящей системы;
- диспепсические явления в виде боли в эпигастрии, запор или диареи, а также в виде нарушенного глотания (дисфагия);
- эрозии пищевода;
- лихорадка и боль в мышцах при введении бисфосфонатов. Такие гриппоподобные побочные эффекты связывают с чрезмерной активацией Т-лимфоцитов;
- общая слабость и тошнота;
- дерматологические реакции ( эритема, сыпь различного характера);
- очень редко проявляют негативное влияние на органы зрения – у пациентов развиваются конъюнктивит, склериты, нарушается зрение.

Однако, в настоящее время не существует достоверных лабораторных методов исследования позволяющих с достаточной долей вероятности определить, у кого из пациентов, принимающих бисфосфонаты, разовьется остеонекроз челюсти.

По данным Американской коллегии ревматологов, ежегодная заболеваемость остеоартрозами, онкологической патологией колеблется, на 100000 пациентов, остеонекроз челюсти развивается у 5-10% получающих препараты внутривенно. Результаты исследований показывают, что важную роль в предрасположенности пациентов остеонекрозу челюсти играют генетические факторы.

Доктор А. Заварас с коллегами проанализировали геном 30 пациентов с остеонекрозом челюсти, принимавших бисфосфонаты, и сравнили с геном нескольких пациентов без признаков осложнения на фоне приема бисфосфонатов [209, 214].

Исследователи обнаружили, что пациенты с небольшими изменениями в гене RBMS3 в 5,8 раз были более склонны к развитию ОНЧ, чем без этой мутации. Исследование также выявило небольшие изменения в генах IGFBP7 и ABCC4, которые также сопровождали развитие ОНЧ.

Стоматологами Израиля используется лабораторный тест СТХ, позволяющий измерить скорость обновления костной ткани, который можно заказать частным образом в двух лабораториях. Однако тест может предсказать степень риска от минимума до максимума [171].

Японскими исследователями установлено, что наибольшему риску развития остеонекроза челюстей подвержены пациенты пожилого возраста. В исследовании приняли участие 3216 мужчин и женщин в возрасте от 20 лет и старше, страдающих остеопорозом и/или различными типами рака челюстей. Всем исследуемым в период между апрелем 2006г. и июнем 2009 г. Проводилось удаление зубов в Отделении Стоматологии и Челюстно-Лицевой Хирургии Университетской Больницы Киото (Kyoto University Hospitals Department of Oaland Maxillofacial Surgery). Около 4% из них (126 человек)

затем принимали бисфосфонаты в таблетированной форме (99 человек) и в форме внутривенных инъекций (27 человек), в то время как 96% (3090 пациентов) не получали указанного лечения. Ученые установили, что спустя 42 месяца после удаления зуба распространенность остеонекроза челюстей была значительно выше среди пациентов, принимающих бисфосфонаты. Согласно результатам исследования на 5 пациентов, получавших БФ, у которых развилось данное заболевание, приходился 1 пациент из контрольной группы [177, 190].

Больше всего негативному воздействию подвергалась нижняя челюсть (60%), по сравнению с верхней челюстью (40%) со стороны золедроната (40%) и памидроната 30% (Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. *Narrat. Ann Intern Med* 2006). От 1 до 10% людей, принимающих бисфосфонаты внутривенно, подвержены остеонекрозу, риск возникновения, которого повышается спустя 12 месяцев непрерывной бисфосфонатной терапии (Durie BG, Katz M, *N Engl J Med* 2005).

До настоящего времени нет данных рандомизированных исследований, свидетельствующих об эффективности бисфосфонатов в первой линии лечения распространенного рака предстательной железы (одновременно с эндокринотерапией). Однако при гормон рефрактерном заболевании золендронат показал способность снижать частоту развития SRE на 36% и в настоящее время рекомендован для применения [112]. При других солидных опухолях (за исключением рака молочной и предстательной железы) исследования III фазы, показавшие достоверное снижение частоты SRE (примерно на 30%), проведены только для золендроната [49, 111, 172, 178]. При множественной миеломе доказательства эффективности существуют для золендроната [110, 180] и памидроната [175], но не для бондроната.

В настоящее время проходят клинические испытания ряд препаратов, подавляющих остеолитическими путями, отличными от действия бисфосфонатов. Наиболее многообещающим из них является денозумаб, представляющий собой моноклональное антитело к лиганду активирующего рецептора ядерного

фактора RANKL [110, 111, 112]. Использование данного препарата зарегистрировано в США для больных с метастазами в костях. В исследованиях II фазы денозумаб показал способность подавлять остеолит при множественной миеломе и раке молочной железы. Более того, по результатам рандомизированного исследования III фазы, получены свидетельства о преимуществе денозумаба над золедронатом. В марте 2011 года денозумаб был рекомендован к применению ASCO у больных раком молочной железы, имеющих метастатическое поражение костей [193, 205].

По мнению авторов предлагаемые бисфосфонаты значительно снижают частоту SRE у больных с остеолитическими метастазами, снижают потребность в обезболивающей терапии, отодвигают сроки проявления SRE, снижают болевой синдром и уменьшают потребность в анальгетиках, а также легко переносятся.

Основной целью использования бисфосфонатов у больных с метастазами в кости является профилактика развития SRE (лечение и профилактика болевого синдрома при литических метастазах, лечение и профилактика гиперкальциемии, профилактика патологических переломов) [11, 173, 214, 207].

Однако остается нерешенным вопрос сравнительной эффективности бисфосфонатов. В настоящее время известен ряд препаратов данной группы с различной активностью, установленной на тестовых системах *in vitro* и *in vivo*. Проводились немногочисленные попытки сравнения отдельных бисфосфонатов. Так, I. J. Diel и соавт. [174, 194, 203] в рандомизированном исследовании (клодронат *per os* и внутривенно, памидронат внутривенно) продемонстрировали, что болевой синдром в большей степени купируется памидронатом: соответственно у 15%, 25% и 30% больных. Однако при последующем динамическом наблюдении патологические переломы возникали реже на фоне постоянного приема внутрь клодроната: в 10%, 18,4% и 15,6% случаев; особенно были выражены различия по числу патологических переломов: в 11,6%, 24,3% и 25,3% случаев [161, 168, 215].

Имеются сообщения, что при использовании монотерапии памидронатом у 17-25% больных раком молочной железы с костными метастазами рентгенологически регистрируется формирование остеосклероза в зоне опухолевой деструкции [8, 48, 102, 201]. При сочетании памидроната с химиотерапией отмечена аналогичная закономерность: при применении бисфосфонатов в 52% случаев зарегистрированы склеротические изменения в костях, по сравнению с 44% - в группе больных, подвергшихся химиотерапии в сочетании с плацебо [12, 161]. Контролируемые исследования памидроната на фоне химиотерапии и гормонотерапии по сравнению с сопоставимой группой больных, получавших плацебо, выявили увеличение медианы выживаемости на 60% у больных моложе 50 лет – соответственно 24,6 и 15,7 мес. [19, 40, 198, 206, 211].

Подтверждена возможность увеличения медианы выживаемости за счет бисфосфонатов ( $p < 0,01$ ) и в многоцентровом плацебо контролируемом исследовании при использовании ибандроната.

В связи с этим начаты проспективные исследования адъювантного применения бисфосфонатов после мастэктомии, в частности, золендроната – у больных с неблагоприятными прогностическими признаками (с поражением регионарных лимфатических узлов, с повышенной концентрацией в сыворотке крови костного сиалопротеина). В одном из завершенных рандомизированных исследований показано, что при адъювантном применении бисфосфонатов после мастэктомии совместно с антиэстрогенами отмечается достоверное повышение минеральной плотности костей, пока без указаний на улучшение показателей выживаемости [2, 31, 164, 165].

Механизмом противоопухолевого действия бисфосфонатов может быть ингибирование клеточной адгезии инвазии, ингибирование ангиогенеза, ингибирование роста и индукция апоптоза самостоятельно или в комбинации с паклитакселом, доксорубицином и тамоксифеном (при раке молочной железы). Ведутся работы по изучению противоопухолевого эффекта бисфосфонатов с цитостатиками. В исследовании P.Ottewell и соавт. Выявлено, что введение

золендроновой кислоты через 24 часа после доксорубина ведет к ингибированию роста клеточной линии MDA-MB-231 раком молочной железы у мышей. Предполагается, что такое введение доксорубина потенцирует золендроновой кислоты опухолевыми клетками [196]. Наиболее часто апоптоз отмечен при использовании комбинации доксорубина, с последующим введением золендроновой кислоты. В исследовании I фазы, куда входили пациенты гормонорезистентным раком предстательной железы, проводилось изучение комбинации доцетаксела и золендроновой кислоты. Получен положительный эффект у 6 из 9 пациентов, получавших комбинацию доцетаксела (50 мг) и золендроновой кислоты (4мг) каждые две недели. В клиническом исследовании ANZAC (NCT00525759) в неoadьювантном режиме больные раком молочной железы получали 5фторурацил, эпирубицин и доцетаксел +/- золендроновая кислота. Достоверных различий в противоопухолевом эффекте получено не было. Учитывая, что одним из описываемых эффектов бисфосфонатов является ингибирование ангиогенеза путем накопления HIF1 $\alpha$  и снижения экспрессии VEGF, проводятся исследования по применению препаратов данной группы в метастатическом режиме. В исследовании *in vitro* показано ангиогенное действие ибандроната (в дозе 1,252 micro M) на пупочные эндотелиальные клетки, увеличение апоптоза этих клеток. Однако блокирование bFGF привело к некоторому увеличению VEGF [175, 179, 191].

По результатам case control study применение бисфосфонатов с целью профилактики и лечения остеопороза снижает риск развития РМЖ на 30% [191, 210, 204].

Таким образом, показанием для терапии бисфосфонатами в настоящее время являются:

- костные метастазы распространенных злокачественных опухолей и миеломная болезнь;
- лечение и профилактика болевого синдрома при литических метастазах; профилактика и снижение риска деформаций и патологических переломов,

компрессии спинного мозга; снижение потребности в проведении лучевой терапии или оперативных вмешательств на кости;

- лечение и профилактика гиперкальциемии.

Продолжаются исследования по изучению терапии бисфосфонатами с целью профилактики метастазов в кости у больных раком молочной железы. Все бисфосфонаты характеризуются наличием бисфосфоновой структуры, обеспечивающей активное связывание с костным матриксом, и боковой цепи, определяющей особенности механизма действия, спектр лечебных и побочных эффектов.

## 1.2 Современные способы лечения остеонекрозов челюстей.

Побочными реакциями при лечении бисфосфонатами являются диспепсия (менее 10%), лихорадка и гриппоподобные состояния (около 10%), транзиторная гипокальциемия, местные реакции (боль, отечность, гиперемия), головные боли, зуд, сыпь, гематурия, асептический остеонекроз челюсти.

Первые упоминания о возникновении остеонекроза появились в литературе в 2001-2003 годах. Это были пациенты, получавшие нитрогенсодержащие препараты (памидронат, золендронат) и в 80% случаев этому предшествовали стоматологические вмешательства [54, 212].

С целью профилактики остеонекроза челюсти рекомендуется задержка начала введения бисфосфонатов до санации ротовой полости и заживления слизистой, систематическое полоскание с хлоргексидином, «ограничение продолжительности лечения бисфосфонатами 2 годами у больных с эффектом лечения и стабилизацией» (ASCO practical guidelines 2007).

«Препараты эти широко используются и, как правило, считаются безопасными и эффективными» - говорит руководитель исследования, доцент кафедры стоматологии и эпидемиологии, руководитель отдела эпидемиологии и биостатистики пероральных препаратов стоматологического факультета Колумбийского университета Атанасиос И. Заварас (Athanasios I. Zavras). «Но

популярная литература и блоги «завалены» историями больных, у которых на длительной терапии бисфосфонатами развился остеонекроз челюсти».

Остеонекроз челюсти (ОНЧ) болезненное и трудно поддающееся лечению локальное повреждение, которое может привести к тотальному некрозу челюстной кости.

Впервые бисфосфонатный остеонекроз (БФОН) челюстей – Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ), связанный с применением БФ, был описан Marx R.E. в 2003 году [183]. БФОН (также известный как «синдром мертвой челюсти») челюстей возникает у 5-10% больных, применяющих БФ [184, 199]. Средняя продолжительность применения БФ, после которого образуется ОН, составляет 31, 8 месяцев (минимальный срок составляет 4 месяца).

Filleul Q. et al. [171] провели обзор литературы, включающий 2400 больных. По этим данным, у всех больных существовала оголенная кость в полости рта, желто-белого цвета (на нижней челюсти-65%, на верхней-27%, на обеих челюстях-8%). В области оголения кости может наблюдаться гноеотечение, а десна, в этой области, имеет красновато - цианотичную окраску.

Среди других клинических проявлений наблюдались: наружные свищи, верхнечелюстной синусит, ороантральные свищи, патологические переломы, абсцессы мягких тканей, внутриротовые свищи, абсцесс орбиты [48, 101] .

По данным литературы, в большинстве случаев, БФОН челюстей образуется после удаления зуба (53,8%) [175, 186]. После удаления зубов, долгое время не происходит заживления лунки удаленного зуба, после чего больные обнаруживают оголенные костные участки на альвеолярных отростках челюстей. Описаны многочисленные случаи спонтанного ОН челюстей, когда нет явных причин, приводящих к ОН. Это можно объяснить следующим образом: происходит макро- или микротравма десны (этому способствуют грубая пища, экзостозы, торусы и т.д.), которая приводит к воспалительным процессам подлежащих тканей, что может дать начало остеонекрозу [196]. В

связи с этим, авторы выделяют местные и общие факторы риска, которые могут способствовать образованию ОН челюстей [178].

По мнению разных авторов, инфицирование кости, в основном, происходит вторично, уже после образования ОН челюстных костей [10]. Инфекции передается ведущие значение в резорбции кости, так как уже было указано выше, БФ угнетают функции остеокластов, которые отвечают за резорбцию кости. Некоторые виды бактерии могут стимулировать резорбцию кости, другие могут ингибировать образование кости. Из бактериальных медиаторов остеолитического действия, хорошо изучены липополисахариды от грамотрицательных бактерий, которые стимулируют местное образование цитокинов [204].

Однако конечный механизм образования ОН челюстей не выявлен. По мнению ряда авторов, патогенез ОН челюстей состоит из комплекса факторов, которые совместно приводят к некрозу. Очевидно, что ведущим из этих факторов является применение БФ, механизм действия которых следующий: БФ угнетают активность и жизнеспособность остеокластов, активируют их апоптоз, угнетают образование остеокластов из клеток предшественников, угнетают ангиогенез, БФ повреждают слизистую оболочку полости рта [197]. Из вышеуказанного можно судить, что БФ угнетают ремоделинг костной ткани, и при любом обстоятельстве, когда требуется активное обновление, регенерация костной ткани, может привести к остеонекрозу [183].

Лечение БФОН челюстей считается трудным и малоэффективным [115, 206]. Существуют разные мнения при лечении БФОН челюстей. Много авторов придерживается мнения о целесообразности консервативной терапии [177, 186, 201, 214]: антибиотики, местные антисептики, поверхностный кюретаж зон некрозов, удаление только подвижных секвестров. Однако, мы считаем консервативный подход нецелесообразным, так как при консервативном подходе лечение может длиться много месяцев, до тех пор, пока некротизированная кость не секвестрируется и не выделяется самостоятельно, что вряд ли возможно во всех клинических случаях. Все это время больные

будут принимать огромное количество лекарств, которые могут иметь отрицательное влияние на функцию печени и почек (особенно после химиотерапии). Изначально нельзя предугадать, что болезнь не будет прогрессировать, а в таких случаях консервативное лечение вовсе будет безуспешным. Даже, если все пройдет нормально, и некротизированная кость выделится в виде секвестра.

«Наша конечная цель заключается в разработке фармакогенетических тестов, до назначения бисфосфонатов оценивающих риски развития ОНЧ»- говорит доктор А. Заварас: «При положительном тесте нужно будет подобрать другие методы лечения, а при отрицательном не опасаться развития ОНЧ» [171].

Ввиду многообразия клинических проявлений ОН, неясности патогенеза ОН, возникла необходимость и была создана исследовательская группа специалистов из больницы Кареджи при Университете Флоренции, которые поставили перед собой цель провести эпидемиологические, ретроспективные и перспективные исследования для развития критического мышления в мире стоматологии и общей врачебной практике. Доктор Джузеппе Спинелли вносит свой вклад в это исследование как врач, специализирующийся в челюстно-лицевой хирургии. Подход в выборе лечебной тактики, предложенной доктором Спинелли, обоснован на различной степени поражения и общего состояния больных. По его мнению, могут потребоваться разные виды хирургических вмешательств, например, кюретаж альвеолы, резекция нижней челюсти, резекция и реконструкция нижней челюсти с помощью свободного лоскута из малоберцовой кости [214].

Ю.А. Медведевым разработаны и внедрены в клинику методики удаления некротически измененной костной ткани, с использованием элементов первичной реконструкции. Автором отмечено, что выраженных изменений в общеклинических показателях лабораторных методов не выявлено. Однако отмечены характерные количественные отклонения лабораторных показателей в группе пациентов с наличием сопутствующей патологии [66, 100, 101, 102].

Комплексное лечение больных проводили с учетом локализации первичного очага остеонекроза, зон распространения патологического процесса, и явлений распространяющегося гнойно-воспалительного характера в мягкие ткани ЧЛЮ, уделяя особое внимание коррекции сопутствующей общесоматической патологии.

Дробышев А.Ю. предлагает комплексный подход к лечению больных с остеонекрозом челюстей, объём проводимых мероприятий зависит от стадии остеонекроза, определение которой проводят в соответствии с рекомендациями американских стоматологов. В качестве хирургического метода предлагается использовать эрбиевый лазер с длиной волны 2940 нм. Комплексный подход с предварительным полным обследованием с использованием ортопантомографии, мультиспиральной компьютерной томографии сцинтиграфии. С учетом отмеченного роста распространённости данной патологии предлагается шире использовать высокотехнологичные методы лечения [48, 49].

Рядом авторов предлагается включить озон-терапию в комплексе лечебных мероприятий, что возможно, и оправдано при отсутствии рентгенологических и клинических признаков сформированных секвестров. Предлагаемая методика позволяет исключить необходимость проведения многокомпонентного хирургического лечения с элементами пластики мягкими тканями дефектов челюстных костей, минимизируя риск повреждения здоровой костной ткани и развитие рецидивов. Кроме того, комплексный подход позволяет провести психологическую и социальную реабилитацию пациентов в ранние сроки [201, 214].

### 1.3. Механизмы взаимодействия ЭМИ КВЧ с биологическими структурами

Характер взаимодействия электромагнитного излучения с различными структурами организма на протяжении многих лет широко обсуждается как в практическом здравоохранении, так и в научных кругах. Особый интерес

представляет вопрос резонансного взаимодействия ЭМИ КВЧ с макромолекулами у пациентов с различными патологическими процессами. В настоящее время хорошо известно, что частот колебательных движений в  $10^9$ - $10^{11}$  Гц характерна для механических колебательных движений молекул ферментов, Нб, некоторых других белков, крупномасштабных молекул ДНК, для продольных колебаний водородной связи, а также некоторые энергетические переходы между колебательными состояниями изолированных белковых молекул, вращательными качаниями отдельных молекулярных групп. В ходе многочисленных исследований установлено, что действие ЭМИ КВЧ на биоорганические объекты связано с ограниченными движениями сегментов макромолекул и отдельных молекул. В ходе исследований зарегистрированы резонансные полосы поглощения электромагнитного излучения различными биологическими объектами и растворами по данным спектроскопии [26, 44, 57].

Некоторыми авторами обсуждалось мнение о возможной роли кислорода в биологических эффектах, посредством передачи части поглощенной энергии водородно связанным молекулам воды при УВЧ облучении. Данное предположение стало возможным благодаря полученным наблюдениям конвективного движения поверхностных слоёв воды при воздействии КВЧ излучения, и ускоренном поступлении кислорода воздуха в кювету, о чём судили по скорости нарастания полярографического тока. Так под воздействием ЭМИ КВЧ, по мнению ряда авторов, могут объясняться транспортные свойства клеточных мембран, ускоряющих процесс доставки кислорода воздуха в водный раствор за счет конвективного переноса.

Физиологический процесс лимитированной транспортировки кислорода в тканях и клетках хорошо изучен по частотно селективными (резонансными) эффектами переноса газов в жидкие среды на примере активного транспорта ионов  $\text{Na}^+$  через кожу лягушки, а также изменение проницаемости бислойных липидных мембран эритроцитов для ионов  $\text{K}^+$ .

А так же результат работы Г.К. Фрейлих (1972), посвященный изучению предельной цикличности нелинейных колебаний низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты и их роли в механизмах метаболического процесса, выявили сильную зависимость отклика биосистем от частоты и интенсивности внешнего электрического поля [ 45, 109, 147].

Кроме того К.Г. Фрейлихом высказано предположение о взаимодействии ЭМИ КВЧ с живыми организмами по средствам электромеханических колебаний биоструктур, угасание которых компенсируется энергией метаболизма, является основной идеей требующей дальнейшей разработки.

Совершенно иное объяснение механизма биоэффектов электромагнитного излучения сформулировал А.С. Давыдов, основанное на теории молекулярных солитонов-уединённых волн, которое является решением для некоторых дифференциальных уравнений как частное решение [43, 57, 108]. Данные уравнения описывают характер распространение возбуждения в непрерывных средах, обладающих дисперсией и нелинейностью. Данное возбуждение способствует эффективному переносу энергии гидролиза АТФ от места синтеза к различным «нуждающимся» биологическим объектам, для синтеза белков, поддержания ионных потоков против градиента концентрации и т.д. В экспериментальной работе отмечено, что под влиянием электромагнитных полей волны могут создавать локальную деформацию молекулярной цепи, в том числе когерентные колебания могут трансформировать биомембраны эритроцитов. Диапазон резонансных частот при этом колеблется в пределах 34-65 ГГц, что соответствует длине волны ЭМИ КВЧ 6,6-8,8 мм.

Поглощение биоструктурами электромагнитного излучения КВЧ диапазона в настоящее время рассматривается в различных аспектах, в том числе при изучении структуры глобулярных белков. Однако стройной теории механизма нетепловых биологических эффектов с соответствующей экспериментальной базой в настоящее время не создано [28, 30, 32, 61, 65].

В ряде экспериментальных работ существуют указания на наличие специфических сенсорных механизмов способных воспринимать и адекватно реагировать на различные частоты электромагнитного излучения. Так в представленной И.В. Родштатом «Физиологической модели» выявлены характерные изменения в структуре кожного коллагена, обладающего пьезоэлектрическими свойствами и стимулирующих рецепторы сенсорных нейронов [133, 134, 135].

С.П. Ситько (2001) предложил рассматривать организм человека, как макроскопическую квантовую систему, обладающую когерентным, синхронизированным по фазе электромагнитным полем с набором характерных частот. В работе так же установлено, что когерентность в миллиметровом диапазоне находится в прямой зависимости от метаболизма клеток. Другими словами все физиологические процессы в организме предопределены и синхронизированы в единое электромагнитное поле с гармоничной колебательной системой. Любое изменение в клеточном, тканевом или органном метаболизме приводит к рассогласованию внутренних ритмов и дезорганизации гармоничной колебательной системы – «электромагнитного гомеостаза».

Н. Д. Девятковым в соавторстве высказано предположение о том, что внешнее электромагнитное излучение может имитировать собственное излучение организма, синхронизируя его по принципу резонанса, оказывая влияние на информационно-управляющую систему организма, восстанавливая его «электромагнитный резонанс». Первичным воспринимающим звеном является клеточная мембрана, в последующем информация передается к управляющим органам по нервным волокнам [37, 38, 39, 46].

Среди прочих гипотез особого внимания заслуживает гипотеза лечебного эффекта ЭМИ КВЧ. В основе, которой лежит резонансное взаимодействие молекулярных осцилляторов больного организма с собственными колебаниями. Результатом действия физиологической резонансной частоты является перепрограммирование не синхронизированных молекулярных колебаний и

передачи «деформированным» осцилляторам организма корригирующих квантов энергии.

В последних публикациях встречаются оригинальные гипотезы о существовании так называемого корреляционного механизма активации собственных электромагнитных полей клеток организма при внешнем облучении, выдвинута биоэнергетическая точка зрения на механизм взаимодействия ЭМИ мм-диапазона с биологическим объектом с отведением особой роли двойного резонанса при наличии модуляции мощности излучения. Поскольку конечный терапевтический эффект такого воздействия - восстановительные процессы, ликвидирующие патологию клетки, ткани, органа – несомненно достигается энергозатратными биофизическими и биохимическими реакциями, то речь идет об иницировании внешним биоинформационным сигналом энергетических процессов [116, 117,131].

Данные проблемы в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии решают путем разработки новых способов реконструктивных операций с использованием материалов, восполняющих дефекты челюстных костей и улучшающих ее репаративные свойства. Все эти методы и способы должны не только соответствовать определенным требованиям: не вызывать токсических, аллергических и воспалительных реакций; не влиять на генный аппарат, но и хорошо интегрироваться с тканями организма, не вызывая их деградации, десинхронизации; быть простыми и универсальными в использовании, быть относительно дешевыми в производстве.

#### 1.4. Резюме

Таким образом, по данным литературы, из существующих методов профилактики и лечения патологических переломов нижней челюсти на фоне бисфосфонатного остеонекроза, можно выделить два основных направления – симптоматическая консервативная терапия и хирургический метод резекции пораженного участка нижней челюсти.

Морфологические процессы бисфосфонатного остеонекроза описаны в ряде публикаций на клеточном и тканевом уровне отображают динамику патологического процесса. Однако ряд факторов (недостаточная гигиена полости рта, отсутствие настороженности у пациентов и врачей, отсутствие необходимого обследования и подготовки пациентов перед курсом химиотерапии), способствуют негативному результату проводимого химиотерапевтического лечения. Меры, направленные на профилактику или устранение осложнений, носят симптоматический, порой формальный характер и основан на приеме фармакологических препаратов. Оценка результатов симптоматической терапии основана на купировании симптомов. В связи, с этим очевидна необходимость своевременной и качественной подготовки пациентов к предстоящему курсу химиотерапии, плановой санации полости рта, устранению всех провоцирующих факторов способствующих развитию остеонекроза нижней челюсти.

В случае клинических проявлений бисфосфонатного остеонекроза необходимо установить степень тяжести патологического процесса, выполнить диагностический поиск причинно-следственных связей, выбрать метод лечения с учётом индивидуальных особенностей конкретного пациента.

Среди лабораторных методов диагностики особо необходимо выделить метод сканирующей зондовой микроскопии. Данный метод позволяет идентифицировать каждую клетку крови, систематизировать эритроциты человека по морфологическим признакам (форме, размеру, функциональным показателям). Также важным диагностическим признаком является соотношение показателей лейкоцитарного и эритроцитарного звена. Стандартные лабораторные методы исследования имеют количественные характеристики, которые принципиально не информируют и специалиста, не позволяют адекватно купировать очаги остеонекроза. Современные высокотехнологичные методы диагностики являются золотым стандартом при диагностике и проведения корригирующей терапии бисфосфонатных остеонекрозов.

Сегодня в медицинской практике активно внедряются физические методы реабилитации больных в послеоперационном периоде. При проведении анализа современных литературных данных по исследуемой проблеме, выявлены сведения о положительных биологических эффектах ЭМИ КВЧ на клеточном уровне (эритроциты), которые оказывают стимулирующий характер на ферментативные процессы, активизируют транспортную активность в эритроцитарных мембранах, снижают необратимые гемолитические процессы. Однако до сегодняшнего времени многие вопросы, касающиеся обоснования выбора эффективного хирургического метода лечения, обусловленного анатомо-топографическими особенностями костного дефекта, а также течением остеонекроза, в сочетании с низкоинтенсивным электромагнитным излучением крайне высокой частоты остаются неизученными. В этой связи сравнительная характеристика традиционных методов лечения патологических переломов на фоне бисфосфонатных остеонекрозов, по данным мультиспиральной компьютерной топографии и результатам сканирующей зондовой микроскопии является оправданным и актуальным, но не достаточно изученным способом диагностики и хирургическим видом помощи, и требует дальнейшего изучения.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходя из поставленных задач настоящего исследования, определены основные методы и объем научной работы, направленных на повышение эффективности лечения больных с осложнённым течением бисфосфонатных некрозов нижнечелюстной кости.

Методы исследования: цитоморфологические, клинические, лабораторные, статистические, мультиспиральная компьютерная томография, компьютерное моделирование.

Материалы исследования: форменные элементы крови, стереолитографические модели.

В группу исследования вошли 158 абсолютно здоровых донора и 89 пациентов после курса химиотерапии с использованием бисфосфонатных препаратов. Исследование в группе доноров проведено с целью идентификации пространственно-геометрических характеристик форменных элементов крови в популяции, постоянно проживающей на данной территории. Возраст доноров и 89 пациентов прошедших курс химиотерапии колебался от 35 до 65 лет. (табл. 1)

Таблица 1

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

Группу пациентов после курса химиотерапии препаратом Золендроновой кислоты – Зомета, разделили на группы сравнения и основную группу. В ходе исследования у 24 (27,1 %) пациентов прошедших курс химиотерапии выявлены клинические признаки бисфосфонатного остеонекроза. Первые клинические признаки остеонекроза пациенты начали отмечать через 9 месяцев после регулярного приёма препаратов Золендроновой кислоты.

Через полтора года с момента первого приёма бисфосфонатных препаратов у 19 пациентов отмечены клинические признаки патологического перелома нижней челюсти, из них у 4 пациентов отмечены двухсторонние патологические переломы, с характерными выраженными клиническими проявлениями обусловленными смещением костных фрагментов.

## 2.1. Характеристика объектов исследования

Для решения поставленной цели и задач диссертационной работы проведен комплекс цитоморфологических, клинических, лабораторных, рентгенологических, радиологических исследований.

Проведено проспективное контролируемое исследование. Рандомизация проведена случайным образом. Все пациенты были разделены на группы сравнения и основную группу. Пациентам в основной группе проводили курс лечебных мероприятий по разработанной комплексной методике с использованием индивидуального устройства («Внеротовое устройство для анатомического позиционирования фрагментов челюстных костей», патент РФ на изобретение №2441609 по заявке № №2010148254 (069698); заявл. 25.11.2010; опубл. 10.02.2012, Бюл. 5) и электромагнитного излучения крайне высокой частоты миллиметрового диапазона (ЭМИ КВЧ) аппаратом «Явь – 1». Сеанс ЭМИ КВЧ с частотой 61,22 ГГц, плотностью мощности потока 10 мкВт/см<sup>2</sup> и экспозицией 45 минут осуществлялся непосредственно на область операционной раны. Курс ЭМИ КВЧ ММ диапазона включал до 10 сеансов и начинался впервые сутки после операции.

Перед операцией всех пациентов информировали о характере, объёме оперативного вмешательства, методах обезболивания. Данная информация отражена в медицинской документации лечебного учреждения и доведена до сведения пациентов под роспись.

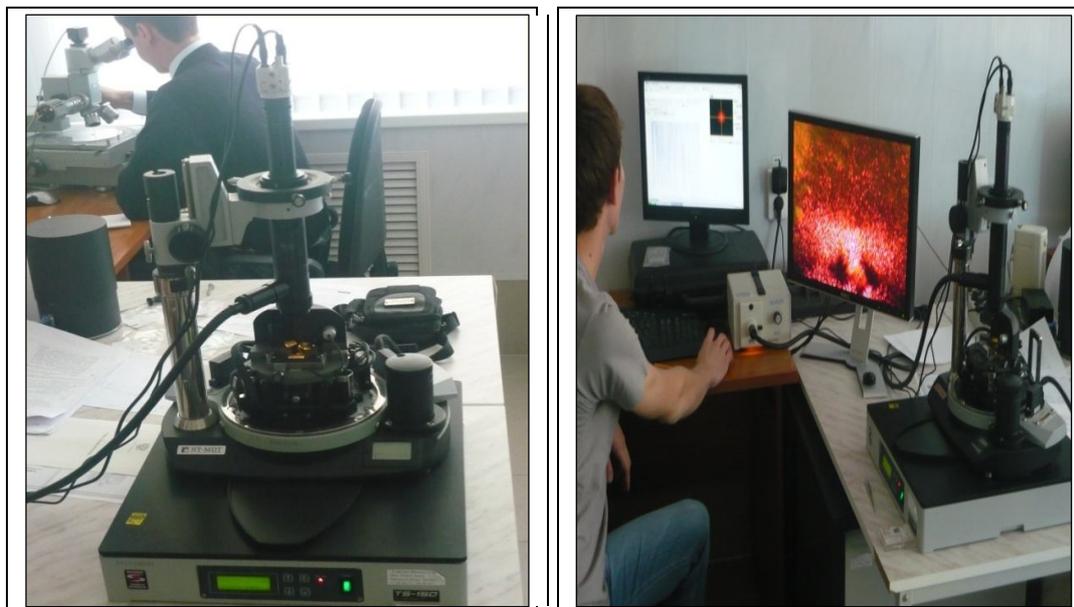
В послеоперационном периоде проводился забор крови из локтевой вены и в проекции операционной раны в 07:00 утра, натощак, с целью мониторинга морфофункциональных (форма, размер эритроцита, электрическая прочность, деформируемость и осмотическая резистентность мембран эритроцитов) показателей форменных элементов крови. Забор крови, выполняли впервые сутки после операции и после проведения сеанса ЭМИ КВЧ, а так же на четвертые и десятые сутки после операции.

## 2.2. Метод определения цитоморфометрических характеристики форменных элементов крови (эритроцитов)

Для объективной оценки механизма биологического воздействия электромагнитного излучения использовали микрообъект с хорошо изученной морфофункциональной структурой, адекватно реагирующей на токсические и дезинтекационные эффекты.

С целью получения объективной информации использовали современный метод визуализации форменных элементов крови эритроциты, лейкоциты, а так же определяли процентное лейкоэритробластическое соотношение.

Использование сканирующей зондовой микроскопии позволяет минимизировать затраты лабораторного исследования, получить максимально наглядную информацию с возможностью чёткой интерпретации полученных результатов, методика не требует специальной подготовки для проведения исследования.



*Рис. 1. Сканирующий зондовый микроскоп, ф. Nanotechnology MDT, НТЕ*

Современные методы визуализации позволяют выполнить сравнительный анализ поверхности клеток, с построением 3D реконструкций эритроцитов, лимфоцитов, с помощью программ провести измерение геометрических и размерных показателей клетки в различные этапы исследования.

3 D изображение клеток периферической крови с беспрецедентным разрешением поверхности клетки и её размеров, что позволило провести мониторинг полученных результатов, измерить проводимость и деформируемость и модуль упругости мембран, а так же распределение статических зарядов на поверхности эритроцитов. Полученные сканы обрабатываются с использованием программного обеспечения, минимизируя погрешности позволяют регистрировать истинные размеры и форму клетки, которые имеют прямую зависимость от наличия патологических факторов оказывающих непосредственное, негативное влияние на процессы клеточного метаболизма. В процессе выполнения диссертационного исследования использовали сканирующий зондовый микроскоп - фирмы Nanotechnology MDT, НТЕ (рис.1).

Для получения объективной информации, на предварительном этапе был произведён забор крови с разделением на фракции лимфоцитов и эритроцитов из общего кровотока и преддверия полости рта по переходной складки нижней

челюсти у 158 практически здоровых доноров, с целью определения показателей: концентрация, средний диаметр, фактор формы эритроцита, деформируемость мембраны, коэффициент гемолиза.

Забор крови проводили в области переходной складки верхней и нижней челюсти, и из периферической (локтевой) вены в соответствии с существующими правилами (утром натощак). Гепарин вносили из расчёта 0,02 мл (1 кап) на 5,0-10,0 мл венозной крови. Первые 0,5-1,0 мл крови отбрасывали. Венозной кровью заполняли специальный капилляр для проведения анализа на автоматическом гематологическом микроскопе МЕКОС-Ц1, и наносили на предметное стекло, для определения морфологических показателей эритроцитов в сканирующем зондовом микроскопе.

В дальнейших исследованиях полученные результаты у доноров постоянно проживающих на территории и Ставропольского края были приняты за норму. Полученные мазки подвергали анализу с использованием сканирующего зондового микроскопа, данная методика не только не требует специальной подготовки исследуемого материала, но и практически безразлична к изменениям оптических и (или) электронных свойств, достоверно отображая топографические особенности форменных элементов крови практически online. Так же СЗМ позволяет визуализировать архитектуру клетки в наномасштабе при тесном взаимодействии с «окружающей» средой, что позволяет, при вертикальном положении пьезосканера, получить дополнительную возможность количественного изучения силы взаимодействия цитоплазмы с белковой оболочкой и белковых субъединиц между собой.

Получать 3D изображения с высоким разрешением используя данную методику возможно, как в воздушных, так и в водных средах. Полученные результаты с использованием чрезвычайно важны как для практического здравоохранения, так и для фундаментальных научных изысканий.

В состав СЗМ-комплекса входит компьютер, который принимает и записывает регистрируемые зондом данные, производит на их основе построение СЗМ-изображения и позволяет обрабатывать полученное

изображение. СЗМ, может получать спектры с площадями, сравнимых по размерам с отдельными атомами. Исследование зависимости сигнала сканирующей туннельной микроскопии (СТМ) от местной электронной структуры поверхности известно как сканирующая туннельная спектроскопия, которая охватывает ряд методов: получение «топографических» (в режиме постоянного тока) изображений с использованием различных рабочих напряжений и сравнение их; получение «токовых изображений» (в режиме постоянной высоты) при различных зазорах; варьирование рабочего напряжения при позиционировании острия над интересующим элементом топографии с одновременной регистрацией тока туннелирования (рис. 2,3).

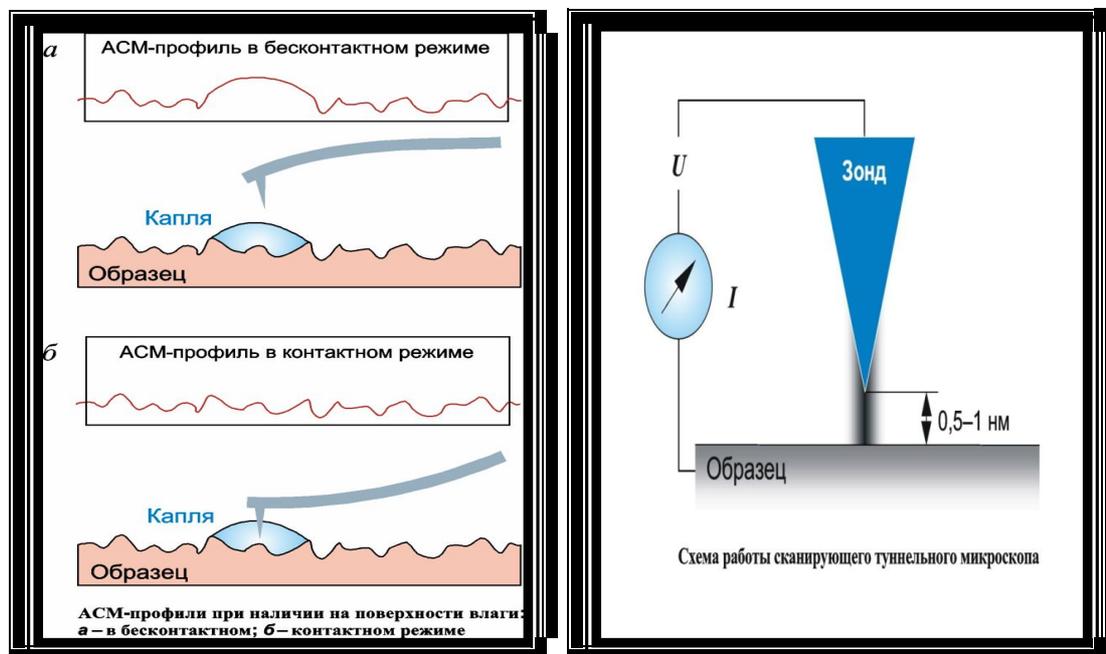


Рис. 2. Принципиальная схема работы АСМ (рисунки автора)

Предложенный метод объективной оценки позволил определить концентрацию эритроцитов в крови и построить эритроцитометрическую кривую Прайс – Джонса, что позволяет автоматически рассчитать средний диаметр эритроцитов (СДЭ) в локальном очаге поражения и прогнозировать эффективность проводимого комплекса лечебных мероприятий.

Работа сканирующего зондового микроскопа в статическом режиме обеспечивает лёгкость качественного воспроизведения изображений с высокой скоростью сканирования. Так же высокочувствительные детекторы

сканирующего зондового микроскопа в динамическом режиме работы могут фиксировать в субангстромном вертикальном разрешении те изображения, которые отражают такие морфологические характеристики, как средняя толщина эритроцита (ТЭ), сфероцитарного индекса эритроцита (СИЭ). Кроме того возможно использовать информативные методы позволяющие мониторировать функциональные возможности форменных элементов крови, такие, как транспортная активность эритроцитарных мембран, которые зависят от электрической прочности мембран эритроцитов обусловленных влиянием экзогенных и эндогенных факторов.

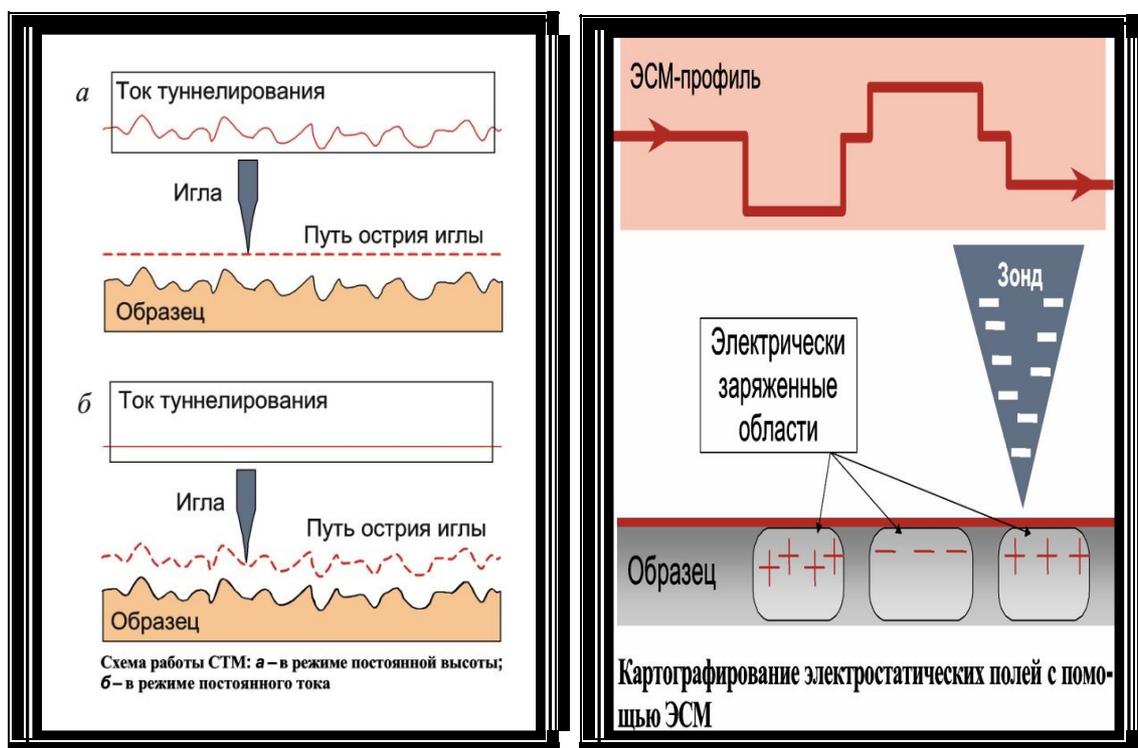


Рис. 3. Схемы работы СТМ в режиме постоянной высоты и постоянного тока (рисунки автора)

В ходе проводимого исследования, определяли толщину эритроцитов в мкм, сфероцитарный индекс является безразмерной величиной, но имеет важное значение, характеризующее функциональные возможности эритроцитов. Так же акцентировали внимание на деформируемости и осмотической резистентности эритроцитов определяющих состояние клеточной мембраны, т.е. объём и форму клетки на различных этапах проводимого исследования, в том числе после использованием электромагнитного излучения

крайне высокой частоты в раннем послеоперационном периоде. У всех пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами выявлены морфологические отклонения эритроцитов, лейкоцитов, лейкоэритробластического соотношений от нормы в сравнении с данными полученными в группе доноров.

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

### 2.3. Методы определения количественных и морфологических показателей лейкоцитарного звена

Для исследования архитектоники лейкоцитов в мазках, использована компьютерная морфометрическая установка МЕКОС-Ц1 (ЗАО «Медицинские компьютерные системы» Москва), что позволяет измерять такие цитометрические параметры, как площадь клетки, ядра, поперечного сечения, периметр, фактор формы, оптическую плотность и её профиль, и многое другое. На основании анализа формы, контура клеток и профиля их оптической плотности проведена автоматическая классификация клеток на морфологические типы характерные для крови здорового человека, а также при различных патологических состояниях.

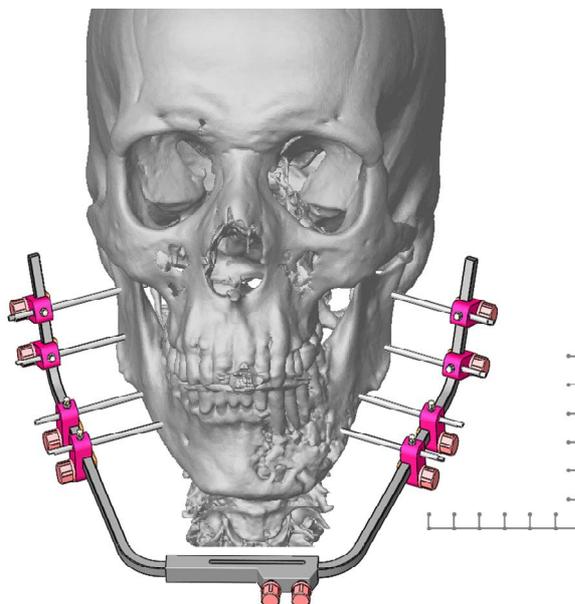
Для достоверности оценки гетерогенной популяции лейкоцитов производили измерения не менее 500 клеток на один препарат. При этом с каждой выделенной лейкоцитарной клетки считывается до 14 различных оптических и геометрических параметров. Расчёт средних значений по каждому из признаков производили автоматически и представили в виде

таблицы с данными статистической обработки: стандартным отклонением, коэффициентом вариации, минимальным и максимальным значением.

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

#### 2.4. Материалы и методы рентгенологического исследования

Цифровая ортопантомография выполнялась на аппарате «Planmeca Proscan» по стандартной методике с распределением визуализируемых структур по величине отображения в пропорции от 1:1,2 до 1:1,75. Всего выполнено 202 исследования. При анализе анатомо-топографических особенностей строения нижней челюсти по данным мультиспиральной компьютерной томографии проводили измерения поражённых участков нижнечелюстной кости, моделировали и планировали этапы предстоящего хирургического лечения с использованием индивидуального устройства (Рис 4). Кроме того, проводили последовательное усиление срезов плотности, преобразование амплитудного рельефа и псевдорельефа, что позволяло лучше оценить структуру кости до и после операции. Так же по данным МС КТ определялась соотношение кортикального и губчатого слоев, визуализированы периостальные реакции и деструктивные процессы костной ткани в очаге остеонекроза.



*Рис. 4. Пациент Ц. Трёхмерная реконструкция костей лицевого скелета, виртуальное планирование фиксирующего устройства*

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

По данным МС КТ и стереолитографических моделей для всех пациентов с диагнозом: бисфосфонатный остеонекроз, патологический перелом нижней челюсти, хроническая нейропатия II ветви V пары ЧМН изготавливалось индивидуальное устройство, по запатентованной методике, которое устанавливалось в условиях операционной с одномоментной резекцией поражённых участков костной ткани. Контрольные исследования включали в себя, выполнение повторного МСКТ, ортопантомографии, стандартного набора лабораторных методов диагностики.

## 2.5. Статистическая обработка полученных данных

Материалы исследования подвергнуты математической обработке на персональном компьютере с помощью пакетов статистических программ Excel

2007, Statistica for Windows 5.0. Результаты представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ( $M \pm m$ ). Полученную информацию переносили в сводные таблицы. По всем изучаемым показателям осуществляли расчет точечных и интервальных оценок: среднего значения, дисперсии, стандартной ошибки и абсолютной ошибки при доверительной вероятности  $\alpha = 0,95$ .

Достоверность различий выборочных средних величин оценивали разностным методом, а достоверность различия определяли по критерию Стьюдента при соответствующей степени свободы. Взаимосвязь между количественными признаками изучали на основе коэффициентов корреляции, значимость которых определялась при помощи таблицы критических значений коэффициентов корреляции для соответствующих степеней свободы. Для характеристики интервала индивидуальной нормы был использован метод дисперсионного анализа для вычисления наименьшей существенной разницы.

Сравнение долей интересующего признака осуществлялось по методу Фишера. В процессе анализа исходных данных возникала необходимость рассматривать различные регрессивные модели, параметры которых оценивали, на основании метода наименьших квадратов.

### ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА КОНСТРУКЦИИ ВНЕРОТОВОГО УСТРОЙСТВА ДЛЯ АНАТОМИЧЕСКОГО ПОЗИЦИОНИРОВАНИЯ ФРАГМЕНТОВ ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМАХ НА ФОНЕ БИСФОСФОНАТНЫХ ОСТЕОНЕКРОЗОВ

История идеи всех современных внеротовых (чрескожных) способов фиксации отломков челюстей восходит к опыту Lambotte (1913) и Anderson (1936), впервые реализовавших ее при фиксации отломков трубчатых костей. Развитие этой идеи применительно к челюстным костям принадлежит Bercher, Ginestet (1934), Clouston Walker (1943), Mac-Gredor, Fickling (1943) PennBrown (1943), В.Ф. Рудько (1955), Ю.И. Вернадскому (1956, 1957), В.П. Панчохе (1957), Я.М. Збаржу (1957), В.М. Уварову (1958) и др. Применение большинства этих аппаратов показано при легко репонируемых переломах, при отсутствии зубов на верхней и нижней челюстях и наличии дефекта тела нижней челюсти.

В нашей стране применяется несколько моделей внеротовых аппаратов (Рудько, Збаржа, Панчохи, Вернадского, Уварова, Пенн-Брауна, Кагановича и др.) для закрепления отломков нижней челюсти. Все эти аппараты сконструированы по одному принципу и отличаются только в деталях. Каждый аппарат имеет накостные зажимы или внутрикостные спицы, по средствам которых происходит фиксация отломков челюстей и всех элементов предлагаемых аппаратов. Кроме накостных или внутрикостных фиксаторов каждый аппарат имеет еще соединительные муфты, объединяющие стержни и ряд других деталей.

Наиболее близким по технической сущности и принятым в качестве прототипа является аппарат для фиксации отломков нижней челюсти С.И. Кагановича (авторское свидетельство на изобретение №167008 МПК А61В от 12.12.1964).

Аппарат для фиксации отломков нижней челюсти содержит направляющие с муфтами, подвижный и неподвижный кронштейны, спицы и

элементы их крепления, гайку натяжного винта, обладающей компрессией за счёт пружины.

Через прокол в мягких тканях с помощью бормашины в каждый отломок челюсти вводят по две спицы и ввертывают их в губчатое вещество кости на глубину 3,5 см. После этого в развилку неподвижного кронштейна вводят муфту и насаживают на безрезьбовой конец направляющей дуги. Затем на направляющую надевают еще две муфты, а саму направляющую вводят в нижний канал кронштейна и фиксируют стопорным винтом. Подвижный кронштейн фиксируется стопорным винтом. Концы спиц заводят в отверстия винтов и затягивают гайками. На резьбовой конец направляющей навинчивается подпружиненная гайка, с помощью которой регулируют компрессию.

Преимущества прототипа.

Аппарат для фиксации отломков нижней челюсти позволяет удерживать фрагменты челюсти, вовлечённые в воспалительный процесс, путем увеличения числа спиц и создания регулируемой компрессии при их сближении за счёт гайки натяжного винта.

Прототип имеет следующие недостатки. Предлагаемые кронштейны и спицы не обладают достаточной размерностью к объёмным дефектам образующегося в результате поражения костной ткани двух и более сегментов кости, как следствие не могут обеспечить надёжной фиксации фрагментов.

Спицы предлагаемого автором диаметра не могут обеспечить их первичной стабилизации в костной ткани ввиду морфологической деструкции костной ткани, обусловленной нарушением фосфорно-кальциевого обмена, как следствие типичная мышечная нагрузка воспринимается как чрезмерное механическое напряжение. В результате установленные спицы со всеми узлами аппарата не обладают первичной стабильной фиксацией, что и приводит к их отторжению.

Подпружинивающая пружина предлагаемого аппарата требует постоянной регулировки, так как вектор работы предлагаемой пружины и

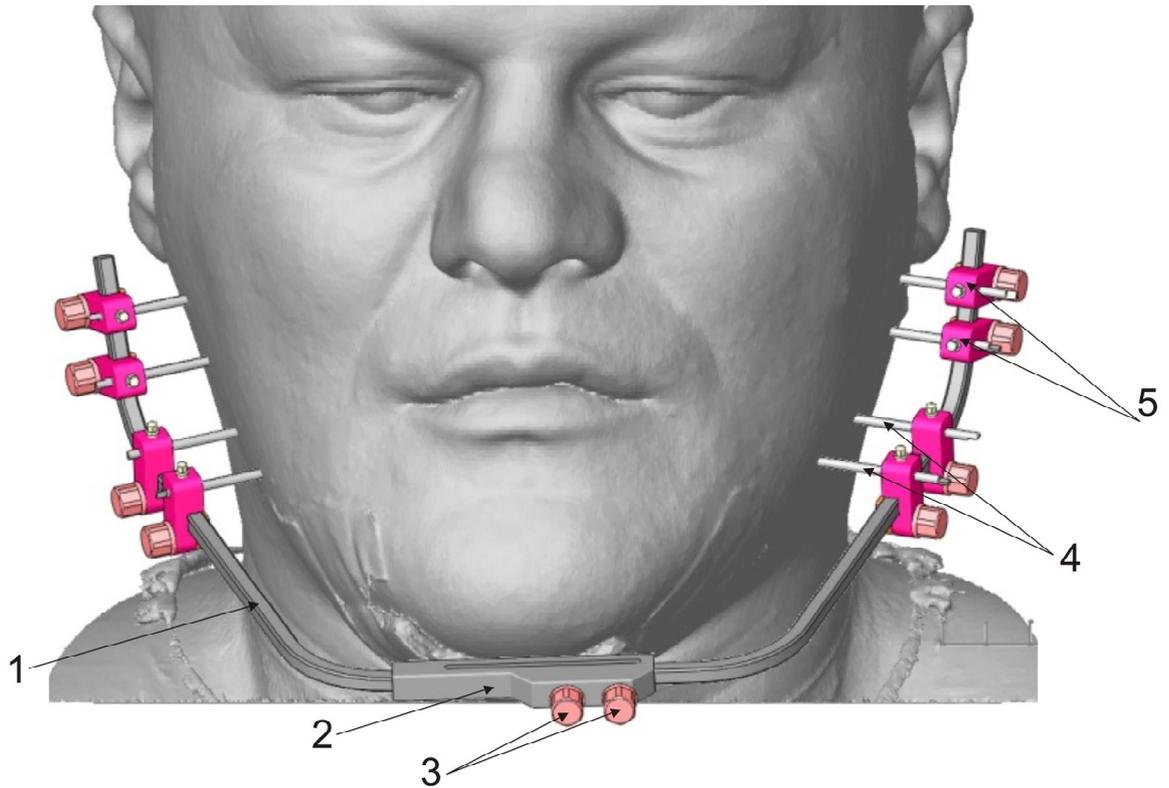
вектор работы мышц, прикреплённых к костным фрагментам разнонаправлен, что затрудняет надёжную фиксацию костных фрагментов. Развивающийся дисбаланс обусловлен неадекватным перераспределением нагрузок, как минимум в двух взаимно противоположных векторах. Очевиден и тот факт, что сила сокращения мышц, располагающихся непосредственно в очаге остеонекроза и подвергшихся патологическому воздействию воспалительного процесса, несоизмерима с силой сокращения симметричных мышц и мышц антагонистов, не вовлеченных в патологический процесс. Разнонаправленное по вектору и силе сокращение мышц способствует грубым функциональным отклонениям, как следствие наблюдается функциональная несостоятельность аппарата-прототипа. Лечение объёмных поражений нижней челюсти бисфосфонатными остеонекрозами и профилактика развивающихся осложнений с использованием аппаратом требует существенной доработки. В патогенезе длительно существующего воспалительно-инфильтративного поражения мышц прогрессирует выраженный болевой синдром, который в скором времени является ведущим. Подпружинивающая пружина, спица и кронштейны аппарата-прототипа не способны в полном объёме устранить все причинно-следственные связи в патогенезе «замкнутого круга» развивающегося при бисфосфонатном остеонекрозе и его осложнениях.

Предложенный аппарат не позволяет обеспечить надёжной фиксации костных фрагментов, не учитывает всех анатомических особенностей конкретного пациента, что необходимо принимать во внимание на всех этапах развития бисфосфонатного остеонекроза челюстей.

Поставлена задача: разработать устройство для анатомического позиционирования фрагментов челюстных костей при бисфосфонатном остеонекрозе с дальнейшей возможностью лечения и профилактики заболевания.

Поставленная задача решена путем изготовления и использования устройства для анатомического позиционирования фрагментов челюстных

костей по данным мультиспиральной компьютерной томографии методом стереолитографического прототипирования (фиг. 1).



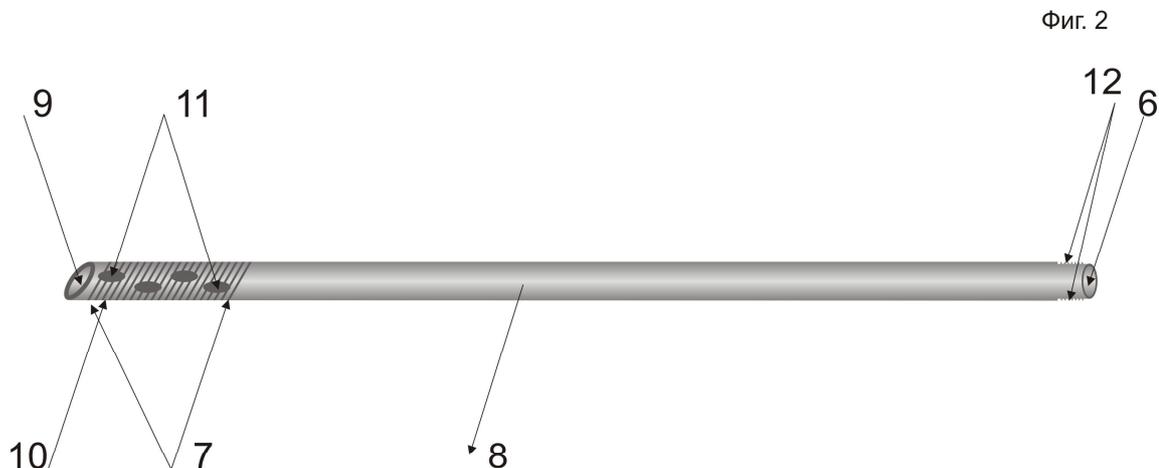
Фиг. 1

Устройство состоит из направляющей в форме дуги (далее – направляющая дуга), спиц и разборных кронштейнов с силиконовым уплотнителем, состоящим из 2 частей – наружной и внутренней.

Направляющая - 1, точно отображает все анатомические структуры нижней челюсти пациента, в том числе повреждённые патологическим процессом. Направляющая дуга состоит из двух фрагментов, фиксируемых между собой подвижным кронштейном (2), стабилизирующая функция которого достигается по средствам двух контргаяк (3). Направляющая дуга фиксирована к ранее установленным спицам (4) с помощью разборного кронштейна с силиконовым уплотнителем (5).

Спица (фиг. 2) изготовлена в виде полый трубки - 6, и имеет внутрикостную - 7 и вне костную части - 8. Началом внутрикостной части спицы является косой срез к продольной оси спицы под углом  $45^\circ$  (9), что облегчает введение спицы через кожу и кость. Для стабильной фиксации спицы

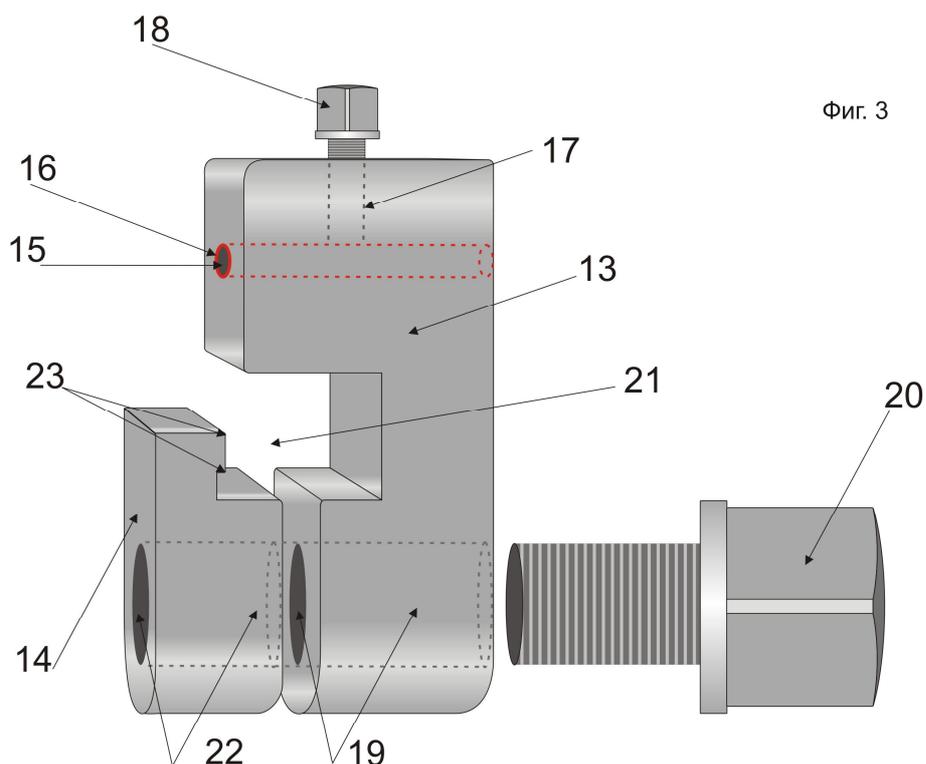
в костном фрагменте на наружной поверхности внутрикостной части спицы нанесена агрессивная резьба (10), с шагом резьбы 0,75 мм и длиной 20 миллиметров.



Фиг. 2

Во внутрикостной части спицы выполнены 8 технологических отверстий (11), диаметром 1 мм каждое, через технологические отверстия вводят лекарственные препараты внутрикостно. Внекостная часть спицы заканчивается уплощённой рифлёной поверхностью (12) для фиксации электродклемы при проведении сеансов лекарственного электрофореза и фиксации заглушки.

Разборный кронштейн с силиконовым уплотнителем (фиг. 3.) состоит из наружного (13) и внутреннего (14) фрагмента. Наружный фрагмент разборного кронштейна в верхней части имеет два взаимно перпендикулярных технологических отверстия. Горизонтальное технологическое отверстие (15) диаметром 3 мм изнутри выполнено силиконовым уплотнителем (16). Вертикальное технологическое отверстие (17), диаметром 1,8 миллиметра предназначено для резьбового фиксатора спицы (18). Через горизонтальное технологическое отверстие наружный фрагмент разборного кронштейна с силиконовым уплотнителем нанизывается на спицу.



Фиг. 3

Фиг. 3

Наружный фрагмент разборного кронштейна в нижней части имеет горизонтальное технологическое отверстие, диаметром 6 мм с внутренней резьбой шагом 0,5 мм (19) для фиксации с внутренним фрагментом разборного кронштейна с помощью болта (20).

На внутренней поверхности наружного фрагмента разборного кронштейна с силиконовым уплотнителем между верхней и нижней частью сформирована воспринимающая поверхность (21) для фиксации направляющей дуги.

Силиконовый уплотнитель (16) выполняет две функции. Первая функция диэлектрика, необходимая для изоляции направляющей дуги при подаче электрического напряжения на спицу во время проведения сеанса лекарственного электрофореза. Вторая функция - амортизирующая позволяет за счёт эластичности силиконового уплотнителя обеспечить динамическую стабильность фиксированных костных фрагментов к направляющей дуге посредством спицы.

Внутренний фрагмент разборного кронштейна с силиконовым уплотнителем имеет горизонтальное технологическое отверстие (22), диаметром шесть миллиметров с внутренней резьбой шагом 0,5 мм (19), для фиксации с наружным фрагментом разборного кронштейна (14) с помощью болта (20). На наружной поверхности внутреннего фрагмента разборного кронштейна с силиконовым уплотнителем сформирована воспринимающая поверхность (21) для фиксации направляющей дуги посредством стопора (23). При завинчивании болта внутренний фрагмент разборного кронштейна с силиконовым уплотнителем устанавливается вокруг направляющей дуги и жёстко фиксируется за счет стопора.

Описанное устройство позволяет адаптировать смещённые костные фрагменты в необходимой плоскости, позволяет выполнить коррекцию мышечных сокращений всех групп мышц, функциональная активность которых нарушена в результате развития патологического процесса.

Технический результат, достигаемый заявляемым устройством - повышение эффективности лечения бисфосфонатных остеонекрозов за счет анатомического позиционирования фрагментов челюстных костей с дальнейшей возможностью профилактики и лечения данного заболевания.

Сравнительный анализ с прототипом показал, что заявляемое устройство отличается от прототипа использованием новых конструктивных элементов и материалов: направляющей дуги, состоящей из двух фрагментов, фиксируемых между собой подвижным кронштейном с двумя контргайками, полый спицы специальной конструкции, разборного кронштейна с силиконовым уплотнителем и заглушкой, сочетанное использование которых в заявляемом устройстве обеспечивает необходимый технический результат.



*Рис. 5. Пациент Б. Ортопантомография*

В марте 2013 года в отделение челюстно-лицевой хирургии краевой клинической больницы г. Ставрополь обратился пациент В., 1981 г. рождения. На момент обращения предъявлял жалобы: на диффузные боли в области нижней челюсти с иррадиацией по ходу II ветвей V пары черепно-мозговых нервов больше слева, носящих невыносимый характер, не купируемых ненаркотическими анальгетиками. На общую слабость, на наличие дефекта слизистой в преддверии полости рта и оголение кости нижней челюсти, на гноетечение через свищевой ход в подбородочной области (рис 5).

Из анамнеза установлено, что пациент в течение 2,5 лет употреблял дезоморфин, изготовленный кустарным способом из препаратов («Коделак», «Терпинкод», «Тетралгин», «Пенталгин», «Седал- М»). Дезоморфин в процессе получения подвергается обработке бензином или ацетоном, кроме того содержит кристаллический йод, красный фосфор, и ряд побочных, токсических веществ. Доказано, что химические вещества, входящие в состав дезоморфина, способны оказывать локальные токсические, так и общие тератогенные эффекты на различные органы и ткани организма.

Со слов больного, около 5 месяцев назад, врачом стоматологом удален одиночно стоящий, подвижный нижний левый моляр, выраженного болевого

симптома указанный зуб не имел. После удаления зуба, лунка зуба не закрылась, через некоторое время появилось гноетечение из лунки.



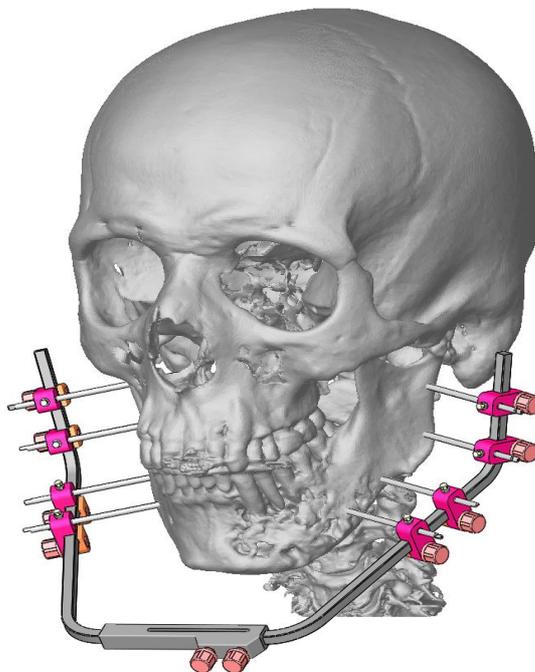
*Рис. 6. Пациент Б. Контрольная ортопантомография, очаг деструкции тела, ветви нижней челюсти слева*

В течение пяти месяцев, пациенту трижды проведена периостотомия, однако облегчения не наступало, но пациент отмечает катастрофически быстрое оголение кости в полости рта, после каждого хирургического вмешательства.

При поступлении в отделение, пациенту проведено общеклиническое обследование, выполнена мультиспиральная компьютерная томография с трёхмерной реконструкцией, проведён курс противовоспалительной, нейротропной, общеукрепляющей терапии, пациент выписан через семь дней с улучшением, под наблюдение хирурга по месту жительства, даны рекомендации (рис. 6).

По данным контрольной ортопантомограммы через 2 месяца, отмечено распространение патологического процесса, характеризующегося деструкцией костной ткани в проекции отсутствующей, жевательной группы зубов нижней челюсти слева. Деструкция костной ткани в проекции тела нижней челюсти слева, с сохранением целостности компактного слоя по нижнему краю тела

нижней челюсти. С учётом полученного негативного результата лечения у 10 пациентов со стандартными аппаратами и представленной клинорентгенологической картиной пациента Б., с профилактической и лечебной целью по данным виртуального моделирования изготовлен индивидуальный полифункциональный аппарат заявляемой конструкции (Рис 7).



*Рис. 7. Пациент Б. 3D реконструкция планируемого индивидуального устройства*

В плановом порядке с учётом выраженного болевого синдрома под эндотрахеальным наркозом, с учётом данных виртуального моделирования, полученных с использованием мультиспиральной компьютерной томографии и стереолитографического прототипирования нижней челюсти проведена разметка точек для установки спиц. Чрескожно с соблюдением параллельности установлены три спицы в левой половине нижней челюсти, к которым фиксированы наружные фрагменты разборных кронштейнов с силиконовыми уплотнителями на внутренней поверхности. В пазы располагающихся на внутренней поверхности наружные фрагменты разборных кронштейнов с силиконовыми уплотнителями установлена левая половина дуги. Чрескожно с соблюдением параллельности установлены три спицы в правой половине нижней челюсти, к которым фиксированы наружные фрагменты разборных

кронштейнов с силиконовыми уплотнителями на внутренней поверхности. В пазы располагающихся на внутренней поверхности наружные фрагменты разборных кронштейнов с силиконовыми уплотнителями установлена правая половина дуги. Оба фрагмента дуги фиксированы между собой с помощью кронштейна с двумя контргайками. После фиксации всех узлов проведена оценка функциональной активности устройства в целом, без динамической нагрузки. Выявленные недостатки в отдельных узлах устройства скорректированы. Устройство жёстко окончательно фиксировано во всех сопряжённых узлах. Проведены нагрузочные пробы в трансверзальной, сагиттальной и фронтальной плоскости, на каждый узел в отдельности и на устройство в целом.

Получен положительный результат, проявляющийся в адекватной реакции симметрично располагающихся анатомических образований нижней челюсти за счет анатомического позиционирования фрагментов челюстных костей с дальнейшей возможностью профилактики и лечения данного заболевания. В проекции кожных покровов лица, подвергшихся нарушениям целостности, проведена асептическая обработка, больной переведён в отделение. В ходе проведённого оперативного вмешательства сохранено анатомическое и окклюзионное соотношение челюстей. В раннем послеоперационном периоде пациент отмечает улучшение общего состояния, уменьшение гноетечения и значительное снижения болевого синдрома.

Проведённое лечение способствовало купированию локальных клинических симптомов воспаления в короткие сроки. С целью локальной дезинтоксикации и улучшения обменных процессов проводилась курс ЭМИ КВЧ терапии по схеме.

## ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ «А», «В», «С» И ОСНОВНОЙ ГРУППЕ

*4.1. Результаты цитоморфологического исследования лейкоцитарного звена в группах сравнения «А», «В», «С» и основной группе на этапах комплексного лечения.*

Использование в исследовательской работе автоматической машины для сегментации клеток, позволило определить морфологические границы клеток, по единым компьютерным алгоритмам, исключая влияние субъективизма конкретного исследования. Изучение морфотипа клеток по фиксированным препаратам крови методом компьютерной морфометрии в данной работе было обосновано рядом преимуществ данного метода в сравнение с традиционными визуальными методами подсчета клеток в мазке. Автоматическая «визуализация» позволяла в кратчайшие сроки получать объективную информацию о пространственных характеристиках всего клеточного пула. Интерпретация полученных морфологических показателей позволила судить о функциональных возможностях тех или иных клеточных звеньев.

Сравнительный анализ морфологических данных с клиническими симптомами позволил прогнозировать динамику развития процесса, а так же рационально корректировать проводимую комплексную терапию на всех этапах.

В процессе анализа цитоморфологического исследования лейкоцитарного звена, определены следующие показатели: площадь клетки; диаметр клетки; фактор формы; поляризация клетки; площадь ядра, диаметр ядра; поляризация ядра, коэффициент выпуклости; ядерно-цитоплазматическое отношение; ядерно-клеточное отношение, удельная оптическая плотность цитоплазмы, среднестатистические показатели в группах представлены в таблицах 2, 3, 4, 5.

Морфологические показатели лимфоцитов группы сравнения «А» (158 доноров)

	S кл.	D кл.	Ф-ор ф-ы кл.	Пол- ция к-л.	S ядра	D ядра	Ф-ор ф-мы яд	Пол- ция ядр	Коэф вып. ядр	Кол. сегм. ядр	Я- Ц. отно- шение
Лимфоциты											
M	71,5	8,91	16,4	0,10	44,0	7,380	25,40	0,145	0,042	1,030	0,6310
M	3,61	0,45	0,87	0,01	1,94	0,17	0,32	0,01	0,0097	0,05	0,01
N	158	158	158	158	158	158	158	158	158	158	158

Таблица 3

Морфологические показатели лимфоцитов группы сравнения «В» (65 пациентов)

	S кл.	D кл.	Ф-ор ф-ы кл.	Пол- ция к-л.	S ядра	D ядра	Ф-ор ф-мы ядр	Пол- ция ядр	Коэф. вып. ядр	Кол. сегм. ядр	Я- Ц. отно- -ие
Лимфоциты											
M	69,12	7,70	14,2	0,98	42,00	6,980	23,12	0,138	0,044	1,29	0,611
M	2,41	0,25	0,47	0,01	1,63	0,15	0,29	0,02	0,01	0,04	0,01
N	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65

Таблица 4

Морфологические показатели лимфоцитов группы сравнения «С» (10 пациентов)

	S кл.	D кл.	Ф-ор ф-ы кл.	Пол- ция к-л.	S ядра	D ядра	Ф-ор ф-ы ядр	Пол- ция ядр	Коэф. вып. ядр	Кол. сегм. ядр	Я- Ц. отно- шение
Лимфоциты											
M	68,96	7,73	13,94	0,96	39,87	5,740	22,92	0,117	0,049	1,27	0,591
M	2,38	0,39	0,77	0,01	1,94	0,16	0,29	0,02	0	0,05	0,01
N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Таблица 5

Морфологические показатели лимфоцитов основной группы (14 пациентов)

	S кл.	D кл.	Ф-ор ф-ы кл.	Пол- ция к-л.	S ядра	D ядра	Ф-ор ф-ы я-ра	Пол- ция я-ра	Коэф. вып. я-ра	Кол. сегм. я-ра	Я- Ц. отно- шение
Лимфоциты											
M	67,9	7,71	13,54	0,97	39,98	5,880	22,34	0,128	0,047	1,028	0,597
M	2,91	0,4	0,79	0,01	1,88	0,17	0,29	0,01	0,03	0,04	0,01

N	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

Изображение Т- и В- лимфоцитов в трёхмерной реконструкции с отображением морфологических особенностей полученное с использованием компьютерной цитометрии представлено на рисунке 8.

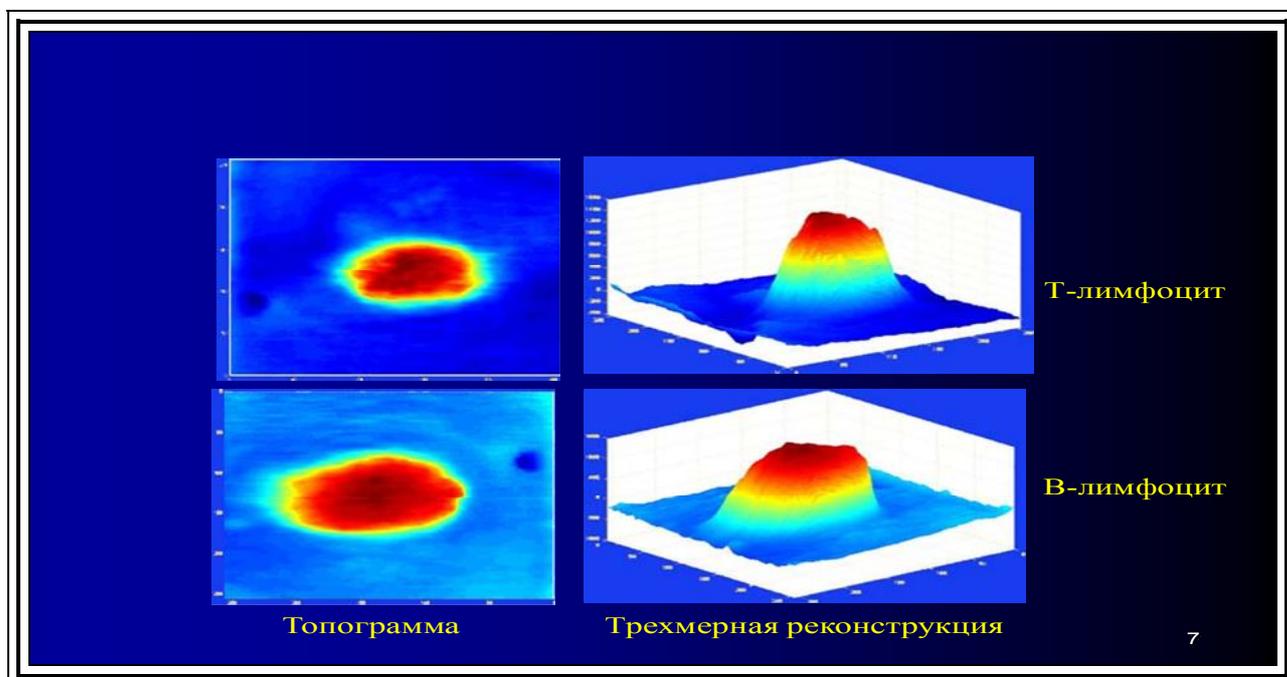


Рис. 8. Морфологические типы живых лимфоцитов периферической крови (по данным компьютерной морфометрии, увеличение 500 x) пациентов группы сравнения «А»

Из литературных данных известно, что фактор формы лимфоцита, характеризует степень его функциональной активности по степени изрезанности его поверхности. Другими словами функциональная активность лимфоцитарного пула зависит от интенсивности образования псевдоподий, которые наглядно представлены на трехмерных изображениях полученных группе сравнения «А». Статистика изученных морфологических показателей лимфоцитарного звена основной группы и групп сравнения представлены ранее в таблицах.

Полученные результаты в основной группе и группах сравнения «В» и «С» на этапе предоперационной подготовки, а так же в ранний

послеоперационный период, характеризовались высокими показателями дегенеративно-измененных клеточных форм (рис. 9, 10), со сдвигом лейкоэритробластического соотношения до 3,5:0,98.

В то время, как у 67,8% пациентов в основной группе после курса (сеансов) ЭМИ КВЧ-терапии средняя площадь лимфоцита увеличилась с  $39,58 \pm 2,2688$  мкм<sup>2</sup> до  $41,75 \pm 5,7145$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ).

Отсутствие выраженной положительной динамики отмечено, как в раннем послеоперационном периоде, так и в отдаленные сроки послеоперационного периода в группе сравнения «С». Полученные данные проанализированы и представлены ниже.

Фактор формы лимфоцита увеличился с  $13,54 \pm 0,79$  до  $15,98 \pm 0,2615$ ;

Средняя поляризация лимфоцита увеличилась с  $0,97 \pm 0,01$  до  $0,101 \pm 0,01$ ;

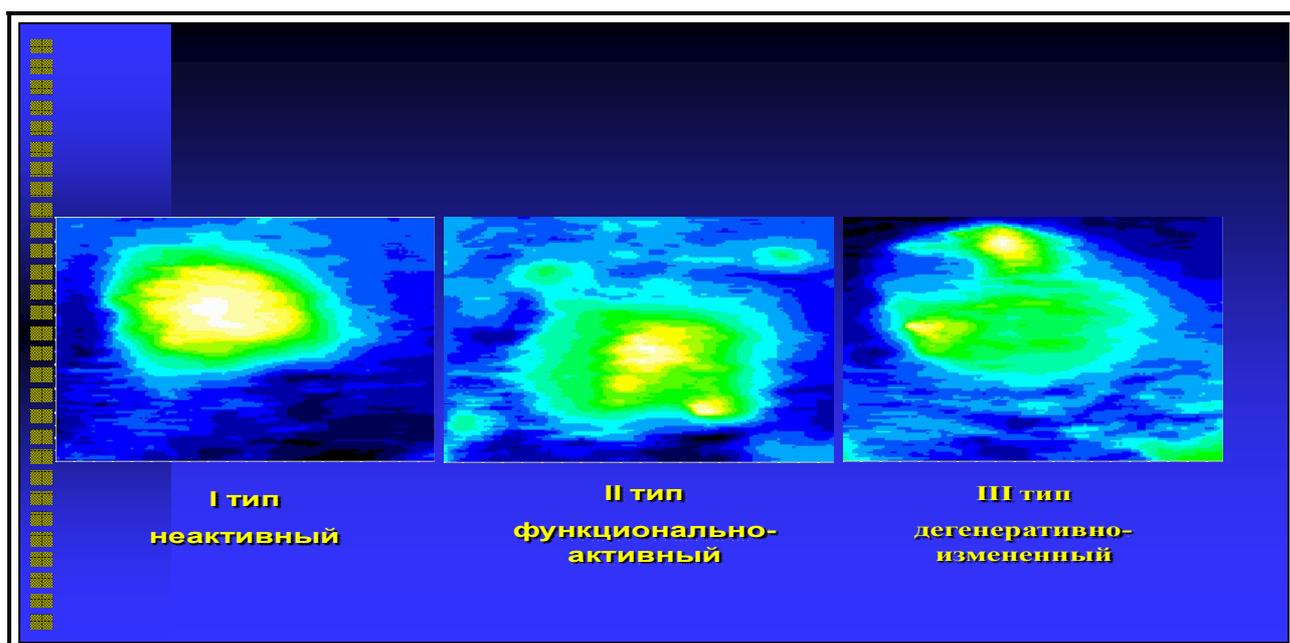
Средняя площадь ядра лимфоцита увеличилась с  $39,58 \pm 1,88$  до  $42,69 \pm 1,94$ ;

Средний диаметр ядра лимфоцита увеличился с  $5,880 \pm 0,17$  до  $7,380 \pm 0,17$ ;

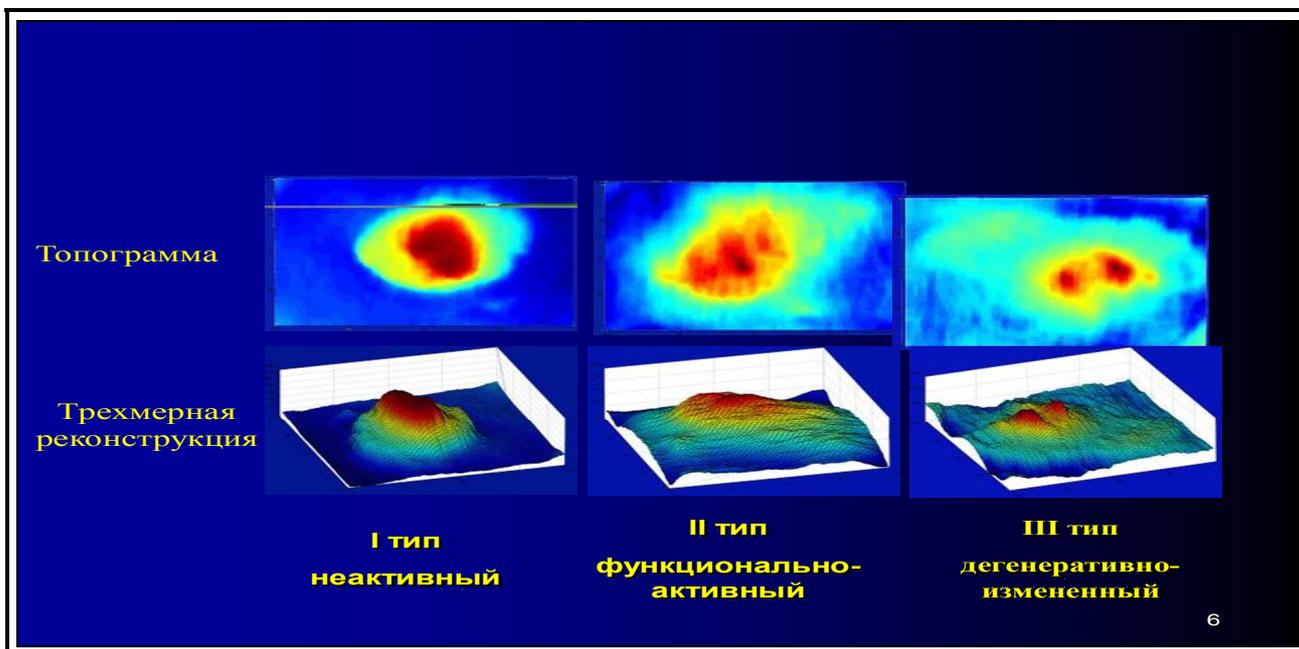
Фактор формы ядра лимфоцита увеличился с  $22,34 \pm 0,29$  до  $24,95 \pm 0,32$ ;

Средняя поляризация ядра лимфоцита увеличилась с  $0,108 \pm 0,0098$  до  $0,139 \pm 0,0107$ ;

Средний коэффициент выпуклости ядра лимфоцита уменьшился с  $0,047 \pm 0,0308$  до  $0,042 \pm 0,0097$ ;



*Рис. 9. Морфологические типы живых нейтрофильных лейкоцитов периферической крови (по данным компьютерной цитоморфометрии) пациентов группы сравнения «А»*



*Рис. 10. Морфологические типы живых нейтрофильных лейкоцитов периферической крови (по данным компьютерной цитоморфометрии, 3D реконструкции) пациентов группы сравнения «А»*

Среднее количество сегментов ядра лимфоцита увеличилась с  $1,028 \pm 0,04$  до  $1,029 \pm 0,0474$ ;

Среднее ядерно-цитоплазматическое отношение лимфоцита увеличилось с  $0,597 \pm 0,0135$  до  $0,6128 \pm 0,0119$ ;

Полученные результаты в группах сравнения «В» и «С» имели различные показатели. В группе сравнения «В» в ходе исследования отмечен неуклонный рост числа дегенеративно-изменённых форм клеток белой крови, так же отмечен прогрессирующий сдвиг лейкоэритробластического соотношения 3,5:0,97.

Установлено, что трехмерное изображение площади клетки, является информативным показателем, позволяющим интерпретировать и прогнозировать функциональные возможности не только конкретной клетки, но и за счет характерного логарифмического распределения их, в различные стадии патологического процесса, клеточного пула в целом. В ходе

исследования установлено. Что пространственно-геометрическая и функциональная зависимость прямо пропорциональна и более всего характерна для значений площади и диаметра лейкоцитов, а так же их ядерно-цитоплазматического соотношения.

Известен и тот факт, что фактор формы, является показателем функциональной активности лейкоцитов, а его значение во многом зависит от длительности и интенсивности воздействия, экзогенных и эндогенных факторов на организм человека. В ходе исследования установлена прямая зависимость выраженности морфологических отклонений (формы лейкоцитов) со степенью их реактивности т.е., способности к активации и угнетению функциональной активности всего клеточного пула. Данная взаимосвязь отчетливо прослеживается у пациентов основной группы и группы сравнения «С» на фоне хронической интоксикации химиотерапевтическими препаратами, острой травмы на фоне той же хронической интоксикации, с выраженным положительным резонансным эффектом ЭМИ КВЧ.

Поляризация одной клетки или электрохимический потенциал всего клеточного звена, определяет их эллиптичность, которая опосредованно характеризует степень функциональной активности. Полученные результаты в основной группе исследования представлены в сводной таблице.

Удельная оптическая плотность несёт информацию о степени насыщенности лейкоцитов гранулами, энергетической основой их функциональной активности.

Известно, что увеличение доли крупных (функционально-активных) лейкоцитов в крови может являться результатом стимуляции мегакариоцитарного роста кроветворения [38, 91].

В ходе проведенного исследования установлено, что первые сутки после операции в основной группе отмечены скудные численные показатели крупных клеток лейкоцитарного ряда. В группе сравнения «С» и в раннем послеоперационном периоде и на протяжении всего периода наблюдения отмечен минимальный рост числа крупных клеток, статистически незначимый.

В процессе дальнейшего наблюдения в группе сравнения «В», по мере отрицательной динамики клинических показателей на фоне приёма бисфосфонатных препаратов, отмечен рост числа морфофункционально неактивных форм лейкоцитарного звена.

В группе сравнения «С» в раннем послеоперационном периоде в области операционной раны в течении 36 суток сохранялись симптомы вяло текущего воспалительного процесса. Кожа имела бледно синюшную окраску характерную для воспалительных инфильтратов. Устья свищевых ходов гранулировали длительно, отмечено наличие патологических грануляций до 56 суток с момента проведения оперативного лечения. Отмечены признаки выраженного болевого синдрома, имеющей ремитирующий характер, который четко коррелирует со всеми выше сказанными клиническими симптомами, а так же сроками проведения контрольных цитоморфологических исследований, что, скорее всего, обусловлено ослабленной иммунной системой и сохраняющейся интоксикацией.

В основной группе на фоне проведенного первого сеанса ЭМИ КВЧ, не отмечено прогрессивного снижения функциональной активности лимфоцитов, обусловленного выраженной операционной травмой, что отмечено в группе сравнения «С».

К 10 суткам после проведенного оперативного лечения и 10 сеансов электромагнитного излучения крайне высокой частоты, количество неактивных, дегенеративно-измененных форм лимфоцитов и лейкоцитов, в основной группе обследованных было минимальным и составило 4,17% (табл. 6).

Анализ динамики показателей Т-; и В-; лимфоцитов и лейкоцитов в группах сравнения «В» и «С» характеризуется незначительным сдвигом морфологических показателей, что коррелирует с клиническими проявлениями основной группе пациентов. Мониторинг показателей лейкоцитарного звена в группах сравнения и основной группе в раннем после операционном периоде имеет существенные различия по всем морфологическим показателям, что

обусловлено вторичным иммунодефицитом, но фоне химиотерапевтического лечения бисфосфонатными препаратами, длительными локальными воспалительными реакциями, которые усугубляются объёмным травматическим повреждением.

Таблица 6

Параметр	Основная группа 1 сутки	Основная Группа 10 сутки	Величина изм-ия	Группа ср-я «А» (донор)
площадь клетки**	58,58	67,75*	9.17	71,51
диаметр клетки**	6,12	7,88*	1,76	8,91
фактор формы клетки**	13,2133	15,9816*	2,7683	16,4778
поляризация клетки**	0,91016	0,9971	0,08694	0,1052
площадь ядра**	37,4327*	42,6939	5,2612	44,0000
диаметр ядра**	5,8650*	6,7564	0,8914	7,3822
фактор формы ядра**	23,4173*	24,8735*	1,4562	25,3500
поляризация ядра**	0,1114*	0,1318*	0,0204	0,1449
коэффициент выпуклости ядра**	0,0182*	0,0358*	0,0176	0,0421
количество сегментов ядра**	1,0165*	1,0256	0,0091	1,0344
ядерно-цитоплазматическое отношение**	0,4788*	0,5628*	0,084	0,6314

Примечание: \* - достоверно отличается от контроля ( $p < 0,05$ ), \*\* -достоверно изменяется после курса лечения ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты морфологических исследований в основной группе, в раннем послеоперационном периоде после проведённого курса ЭМИ КВЧ свидетельствуют о положительных морфологических и функциональных изменениях показателей гомеостаза в периферической крови и в крови, полученной из санированного очага поражённой нижнечелюстной кости.

В ходе проведенного исследования по данным клинико-лабораторного мониторинга сформулировало предложение о том, что пусковым механизмом бисфосфонатного остеонекроза является хроническая интоксикация организма в целом. Известный ранее дезинтекационный эффект электромагнитного излучения крайне высокой частоты подтверждён в данном исследовании, так же сформулировано мнение о каскадном и много векторном характере данного

эффекта. ЭМИ КВЧ ММ диапазона на биорезонансной частоте оптимизирует локальные показатели, оптимизируя деформированный гомеостаз в целом.

#### 4.2. Результаты исследования морфологических характеристик эритроцитарного звена в группах сравнения «А», «В», «С» и основной группе на этапах комплексного лечения.

В современной литературе существует ряд мнений о том, что количественное соотношение клеток предшественников в костном мозге к зрелым клеткам периферической крови у здорового человека остаётся постоянным всю жизнь. Так же существует мнение, о том, что с возрастом функциональная активность костного мозга снижается и это сопровождается ростом числа дегенеративных клеточных форм периферической крови.

Однако исследования последних лет показали, что в возрасте 80 лет и старше количественные показатели уровня гемоглобина находятся в пределах  $143 \pm 11$  г/л для мужчин и  $136 \pm 10$  г/л для женщин без существенных различий в гемограмме [38,80].

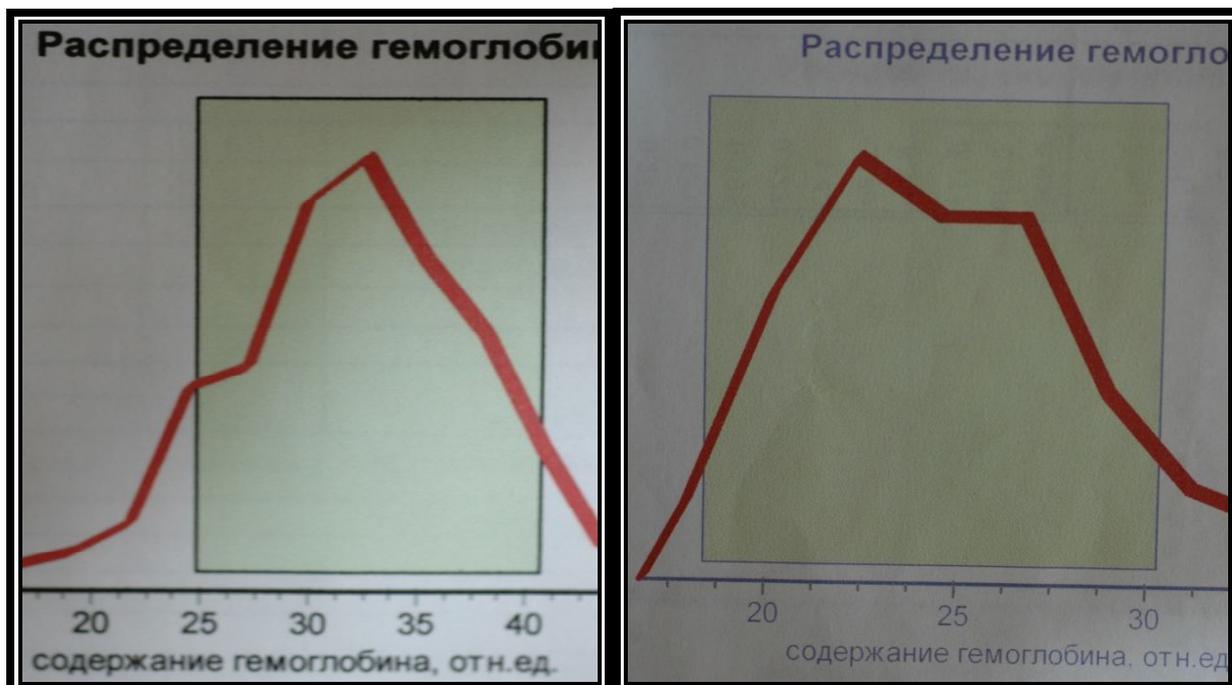


Рис. 11. Уровень гемоглобина у пациентов основной группы до и после курса ЭМИ КВЧ ММ диапазона

В то же время в процессе онтогенеза в клетках эритроидного ряда под влиянием экзо гневных и эндогенных факторов наблюдаются динамические колебания уровня гемоглобина (рис. 11). По средствам сложных лабораторных исследований установлено, снижение внутри клеточного числа органелл, с выраженными изменениями их формы и накоплением специфических белков вследствие не адекватного внутри клеточного метаболизма.

В ходе проведенного исследования установлен ряд закономерностей структурной организации клеток эритроидного ряда на разных этапах патологического процесса, которые соответствовали их функциональной активности. С учетом полученных морфометрических исследований определена роль электромагнитного излучения миллиметрового диапазона, в процессах эффективного и неэффективного эритропоэза.

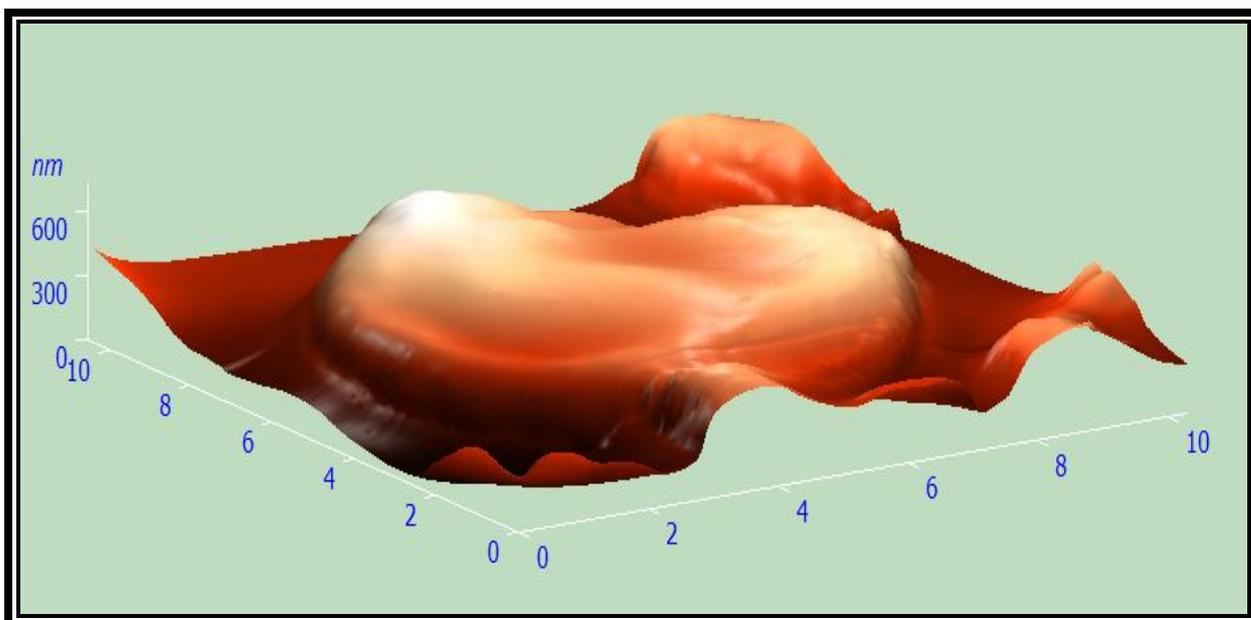
В ходе исследования установлено, что диаметр эритроцита в группе сравнения «А» (158 доноров) в среднем составляет 6,9-7,7мкм, объём 90мкм<sup>3</sup> (рис. 12), а площадь 142 мкм<sup>2</sup>, наибольшая толщина 2,4 мкм, минимальная 1 мкм, средний диаметр на высушенных препаратах 7,55мкм (рис. 13, 14). Ультраструктура эритроцита однородна, густой консистенции (табл.7).

Таблица 7

Средние значения размера эритроцитов здорового человека (n=158, M±m)

Группы	Диаметр эритроцитов (мкм)						
	4	5,25	6,25	7,75	9,25	10,75	11,5
Групп сравн-ия «А»	3,39 ± 0,011	8,57 ± 0,24	22,54 ± 1,14	53,8 ± 3,43	5,23 ± 0,98	3,57 ± 0,26	2,9 ± 0,02

В раннем послеоперационном периоде в ходе мониторинга эритроидного звена, определена функциональная активность зрелых эритроцитов, которая коррелирует с морфологическими показателями.



*Рис. 12. Сканированное изображение эритроцита (нормоцита), полученное скани рубящим зондовым микро скопом (нормоцита 3D формат) в группе сравнения «А»*

Установлено, что у 82,4% пациентов основной группы сравнения «С» в раннем послеоперационном периоде выявлен рост числа дегенеративных форм эритроцитов с характерные наличием выростов на их поверхности. Так же отмечен рост числа эритроцитов с минимальными клеточными размерами, что характерно для эритроцитов с низким уровнем эластичности мембран. Данные морфологические отклонения характеризуется дефицитом АТФ, что усугубляет локальную гипоксию на фоне острой травмы и (или) хронической химической агрессии и способствует, локальному метаболическому дисбалансу. В ходе послеоперационного мониторинга в группе сравнения «С» выявлен метаболический дисбаланс, который имел генерализованный и (или) декомпенсированный характер.

Установлено, что у 13,44% пациентов основной группы и групп сравнения «С» в 1-Е сутки после операции эритроциты имели форму микро- и макросфероцитов, у 8,4% пациентов (табл. 8), (рис. 13, 14).

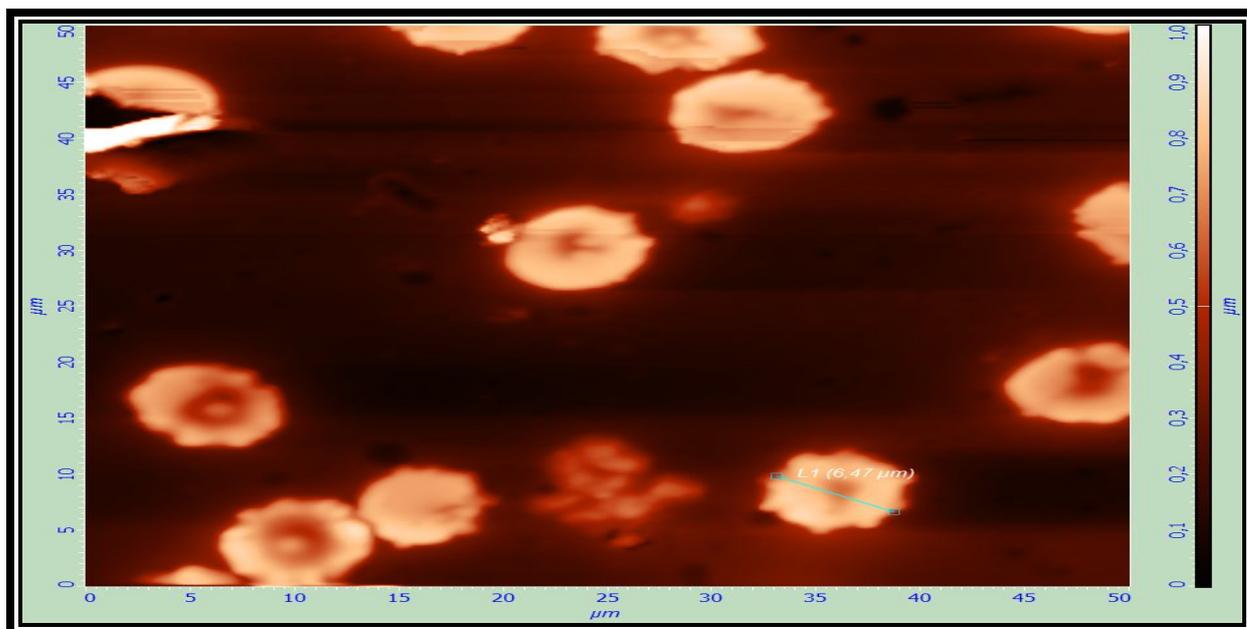


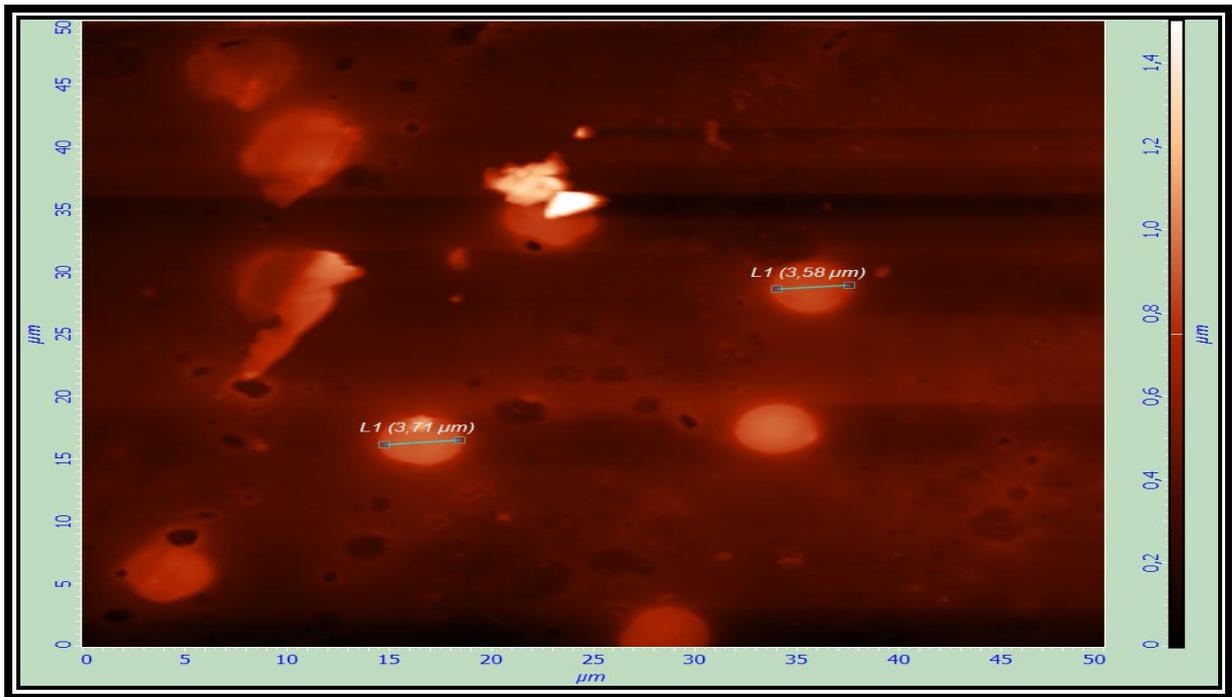
Рис. 13. Выросты на поверхности эритроцитов основной группе и группе сравнения «С» 2 сутки после операции

В ходе проведенного исследования с использованием сканирующего зондового микроскопа так же выявлен рост числа атипичной и условно физиологических форм эритроцитов, таких как дискоциты с множественными выростами, эритроциты в виде спущенного мяча, эритроциты в виде тутовой ягоды, куполообразные эритроциты, сферические эритроциты, дистрофические эритроциты, шизоциты.

Таблица 8

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

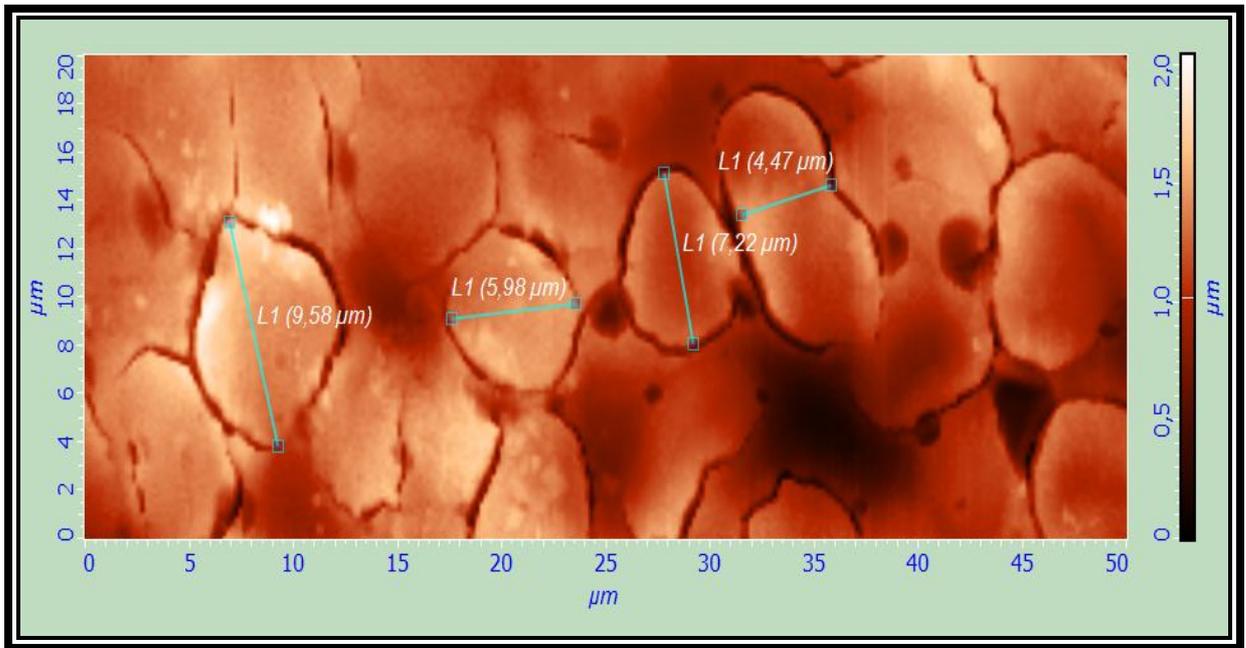
Группы	Диаметр эритроцитов (мкм)						
	4	5,25	6,25	7,75	9,25	10,75	11,5
Группа сравнения «А»	3,39 ±0,01	8,57 ±0,24	22,54 ±1,14	53,8 ±3,43	5,23 ±0,98	3,57 ±0,26	2,9 ±0,02
Основная группа и группа сравнения «С» 1-е сутки после операции	15,56 ±0,41	19,65 ±0,71	12,79 ±1,33	16,74 ±2,18	11,08 ±0,48	12,09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



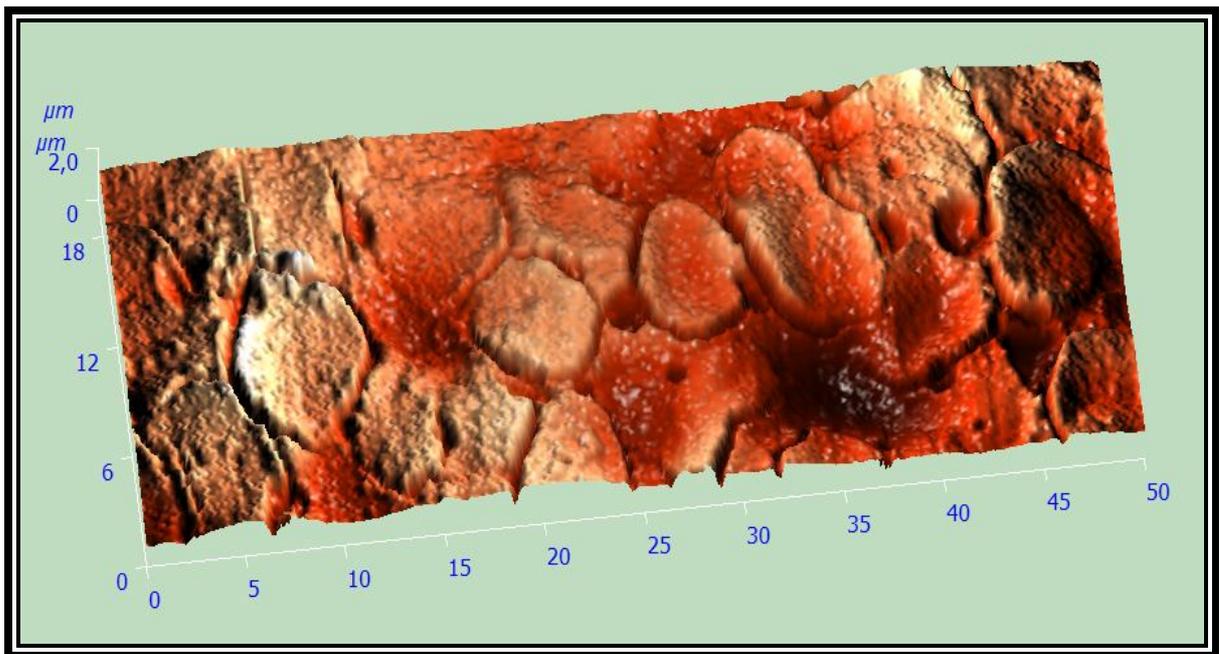
*Рис. 14. Сканированное изображение эритроцитов. Микроциты, с явлениями гемолиза и обрывками эритроцитов у пациентов в основной группе в раннем послеоперационном периоде.*

Повторный забор крови в группе сравнения «С» и основной группе проводился на 10, сутки после оперативного вмешательства. Морфологические показатели эритроцитов в основной группе соответствовали норме в 76,8% случаев, в 14,6% случаев эритроциты имели отклонения в пределах условно физиологических характеристик, и 8,6% пациентов после проведенного курса ЭМИ КВЧ сохранились атипичные (дегенеративные) формы эритроцитов (рис. 17).

В группе сравнения «С» впервые сутки после операции у 87,1% пациентов отмечено нарастание локальных явлений анизоцитоза. Повторный морфологический анализ, в группе сравнения «С» и в основной группе на 10 сутки после оперативного вмешательства характеризовался наличием явлений анизоцитоза у 78,2% и 23,8% обследованных соответственно, к 30 суткам у 58,6% пациентов группы сравнения «С» сохранились явления анизоцитоза, с выраженными клиническими патологическими признаками локальной инфильтрации около челюстных мягких тканей (рис 15,16).



*Рис.15. Сканированное изображение эритроцитов. Явление анизоцитоза у пациентов группа сравнения «С», 10 сутки после операции*



*Рис. 16. Сканированное изображение эритроцитов. Явления анизоцитоза 3D формат, пациенты группы сравнения «С», 10 сутки после операции*

У 71,2% пациентов основной группы после проведенного курса ЭМИ КВЧ отмечено снижение числа эритроцитов с морфологическими признаками микро и макросфероцитоза, полученные в области операционной раны и общем

кроваток в 94,43% случаев, представлены физиологическими формами. Лейкоэритробластическое соотношение характеризовалась сдвигом до 3, 94:1.

У 48,81% пациентов группы сравнения «С» к 10 суткам в мазках крови отмечено наличие эритроцитов малого диаметра, в то время как в основной группе отмечена положительная клиническая и морфологическая динамика процесса тканевой регенерации (таб. 9).

Таблица 9

Средние размеры эритроцитов в области очага остеонекроза в основной группе и группе сравнения «С» (n=24 M±m)

Группы	Диаметр эритроцитов (мкм)						
	4	5,25	6,25	7,75	9,25	10,75	11,5
Группа сравнения «А»	3,39 ± 0,011	8,57 ± 0,24	22,54 ± 1,14	53,8 ± 3,43	5,23 ± 0,98	3,57 ± 0,26	2,9 ± 0,02
Группа сравнения «С»	18,36 ± 0,51	21,95 ± 0,41	13,74 ± 1,33	19,34 ± 3,18	13,18 ± 0,48	4,89 ± 0,24	6,54 ± 0,11

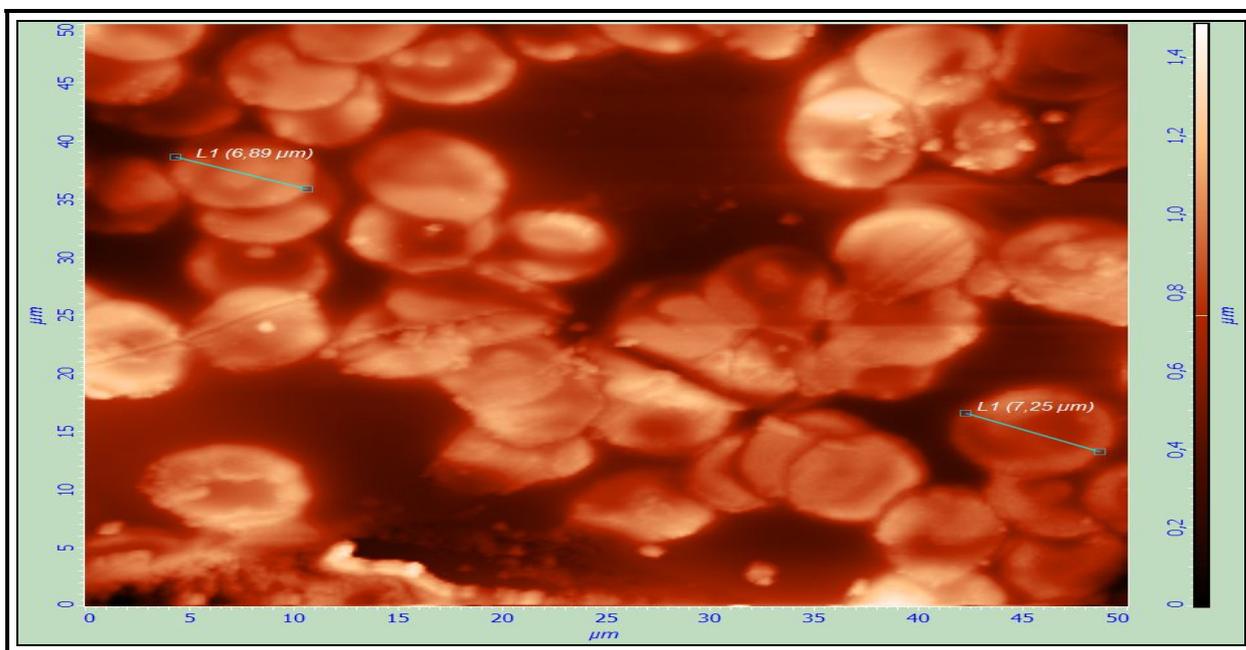
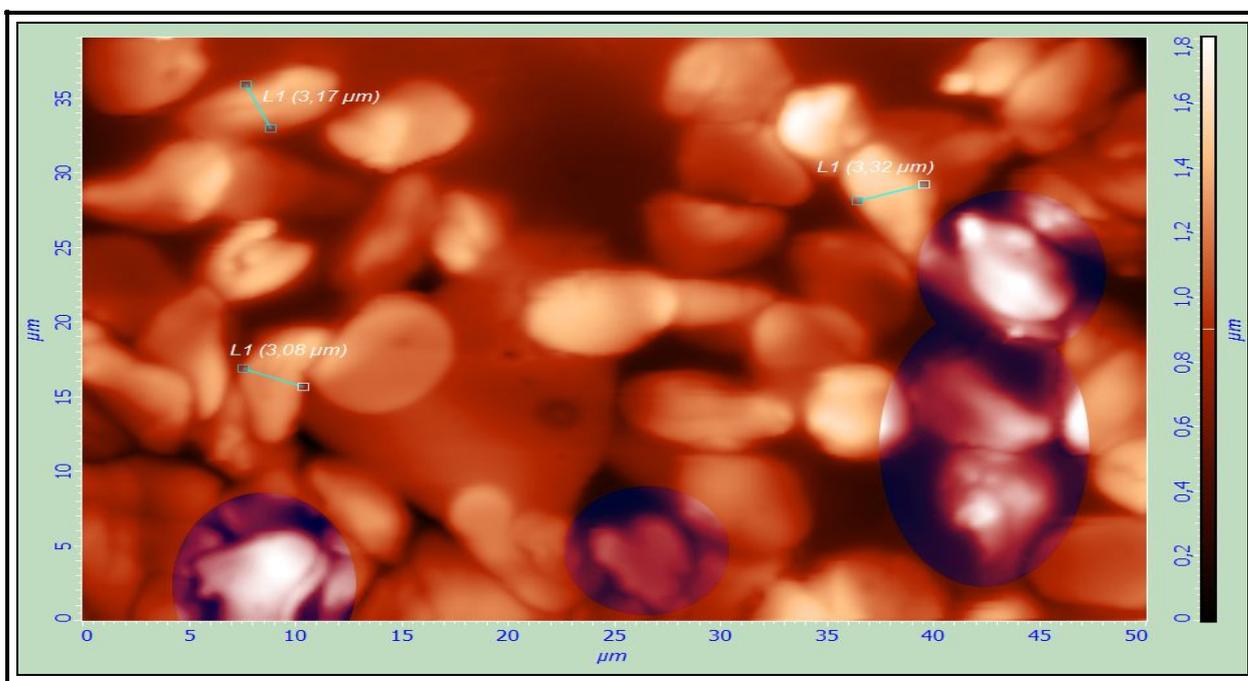


Рис. 17. Сканированное изображение эритроцитов. Эритроциты среднестатистических размеров уложены в столбики. Пациенты основной группы, 10 сутки после операции

Проведенный курс ЭМИ КВЧ ММ диапазона способствовал появлению эритроцитов богатых гемоглобином, восстановлению функциональных и морфологических показателей эритроцитов. После завершения курса ЭМИ КВЧ был отмечен рост числа плоских форм эритроцитов (паноцитов), наличие которых стимулировало создание оптимальных условий для эффективного формирования клеточных агрегатов по типу монетных столбиков (рис. 17).

Отмеченный индуцируемый эффект ЭМИ КВЧ - паноцитоз эритроцитов, значительно снижал гидры динамические силы сопротивления со стороны плазмы и способствовал агрегации эритроцитов в области операционной раны, при удалении поражённого участка челюстной кости у пациентов в основной группе.



*Рис. 18. Сканированное изображение эритроцитов. Микроцитоз, хаотичное расположение эритроцитов. 10 сутки после операции группа сравнения «С»*

В раннем послеоперационном периоде (рис.18) в мазках пациентов группы сравнения «С» преобладают мелкие фрагменты эритроцитов до 2,0 - 3,0 мкм в диаметре, либо фрагменты дегенеративных форм эритроцитов, что является признаком локальной микроангиопатии сопровождающейся гемолитической реакцией, на фоне ярко выраженных нарушений таких реологических показателей, как отека и гиперемия (рис. 19).

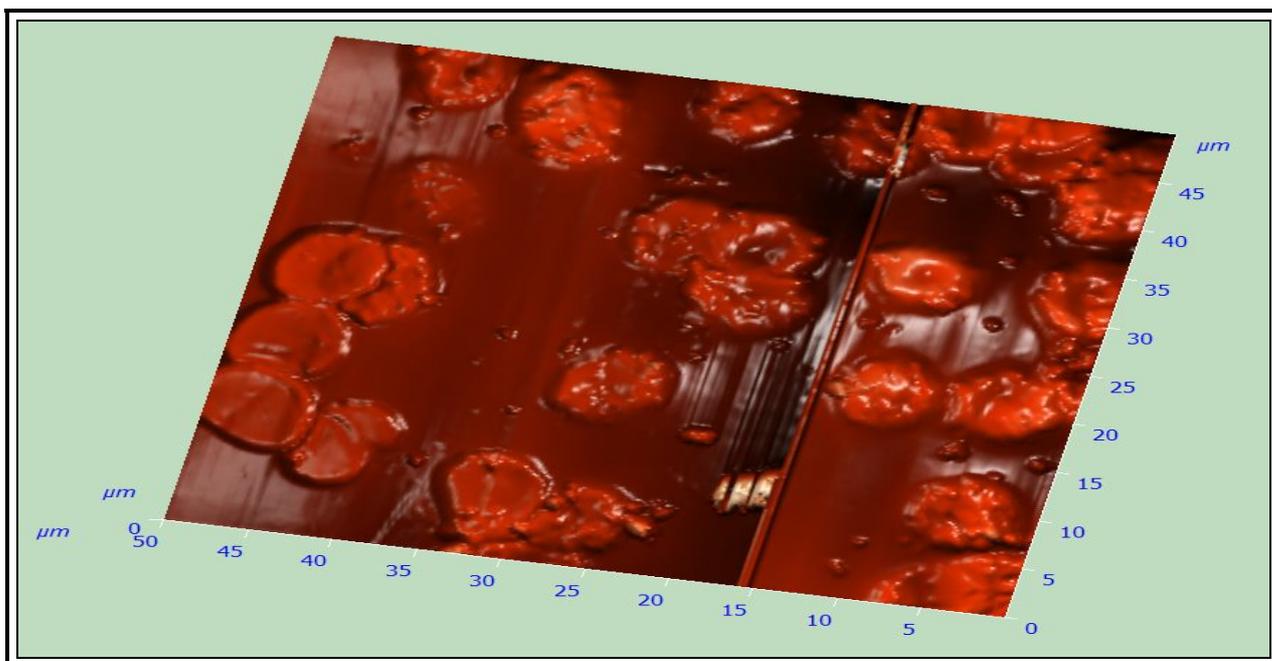


Рис. 19. Мелкие фрагменты гемолизированных эритроцитов до 2,0-3,0 мкм в диаметре, дегенеративно-измененные формы эритроцитов 3D (формат). 10 сутки после операции группа сравнения «С».

Таблица 10

Средние значения размера эритроцитов (%) в области устранённого участка нижней челюсти, (n=22 M±m)

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

У 42,7% пациентов группы сравнения «С» в раннем послеоперационном периоде отмечено наличие эритроцитов серповидной формы и мегалоцитов. Появление их связано, скорее всего, с низким содержанием кислорода в крови. Сохраняющиеся в мазках крови к 10 суткам после проведенного оперативного

лечения у 38,2% пациентов эритроциты серповидной формы и мегалоциты (таб.10) коррелирует с клиническими проявлениями локальной тканой гипоксии, метаболическим дисбалансом (рис. 20, 21).

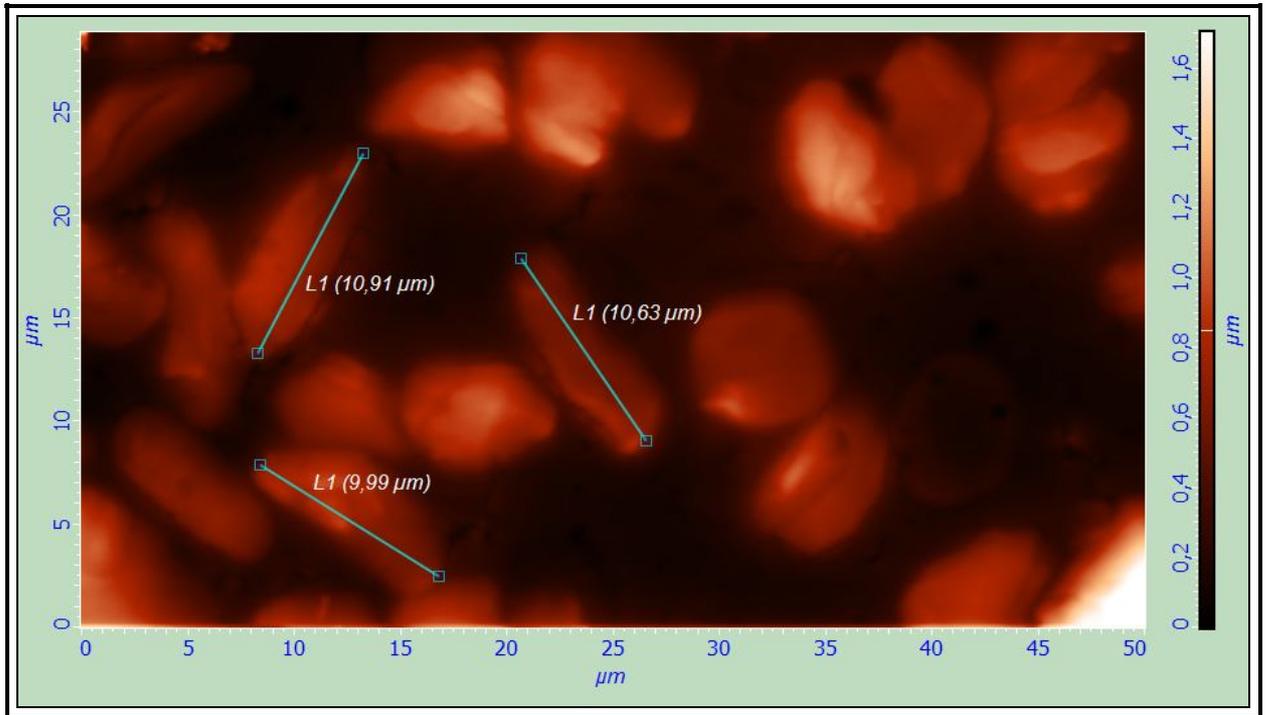


Рис. 20. Сканированное изображение эритроцитов. Мегалоциты, группа сравнения «С» 10 сутки после операции

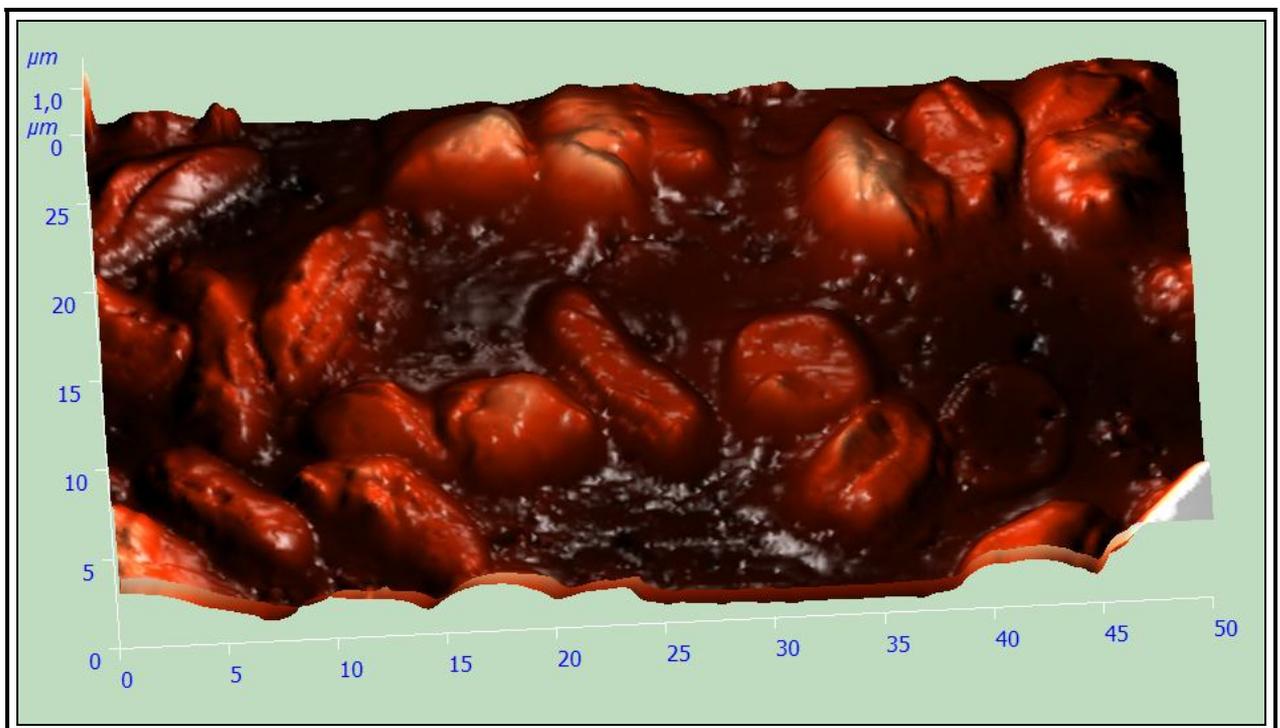
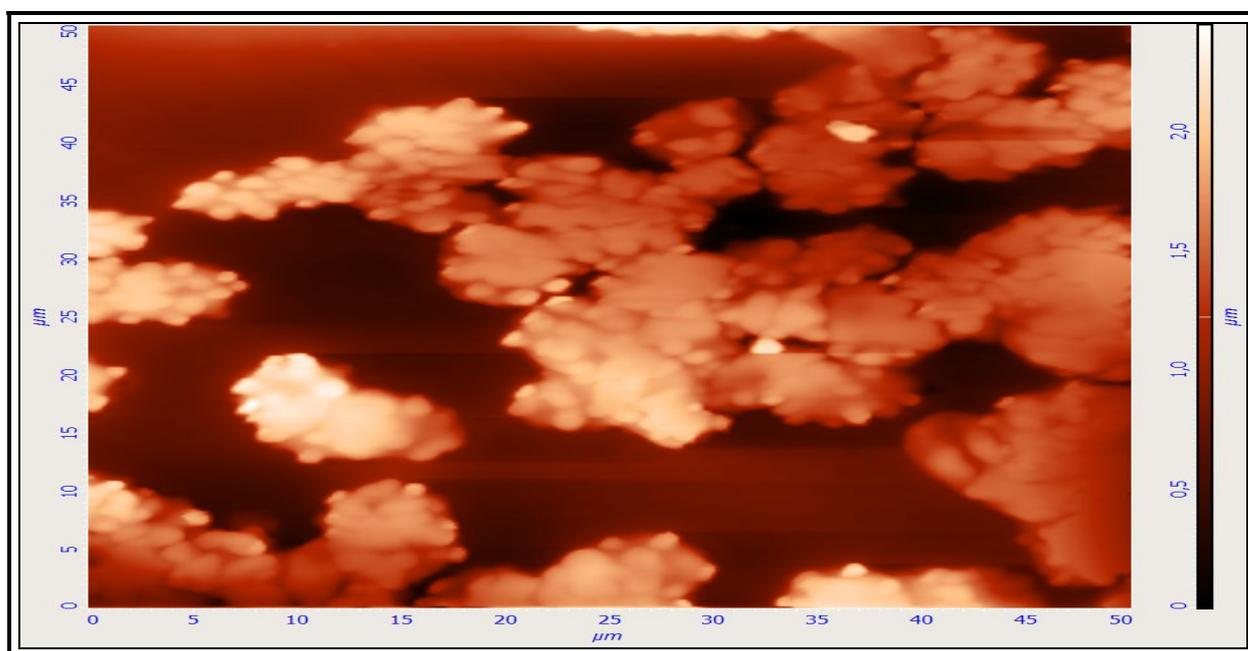


Рис. 21. Сканированное изображение эритроцитов. Мегалоциты (3D) группа сравнения «С» 10 сутки после операции

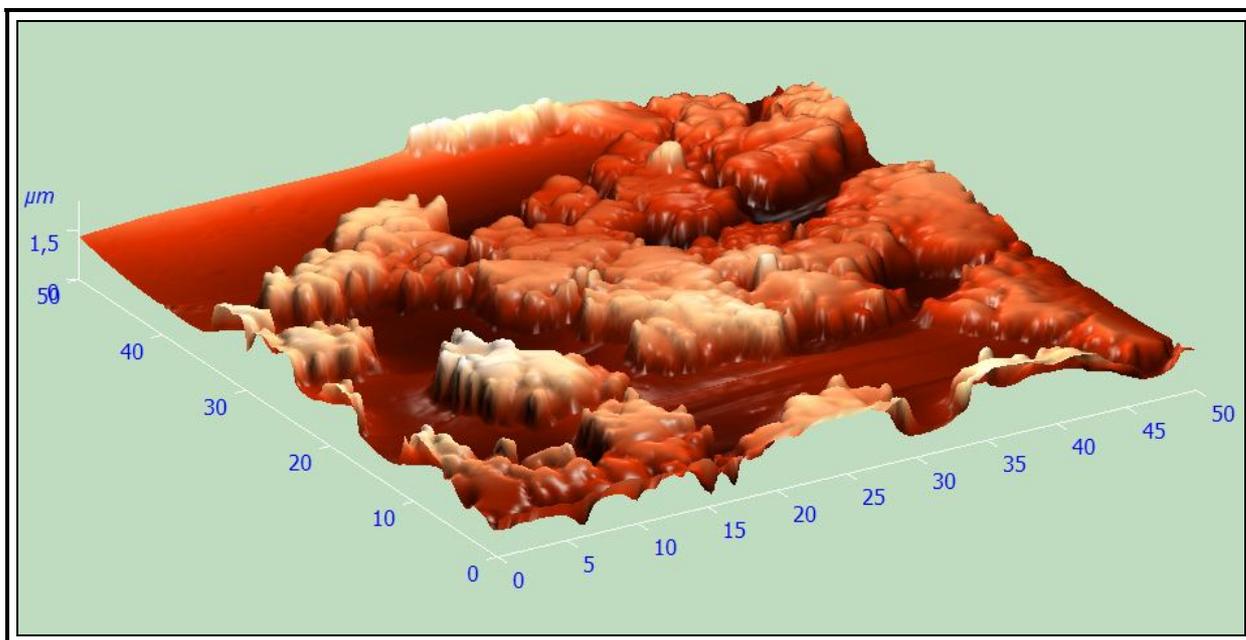
В группе сравнения «С» у 1,3% пациентов в раннем послеоперационном периоде отмечены клинические признаки выраженного локального воспалительного процесса, с морфологическими отклонениями показателей эритроцитов, появление форм в виде тутовой ягоды (рис. 22, 23), что ранее не встречались ни в одной группе. Полученные результаты, нашли подтверждение того, что возникшая при гипоксии активация фосфолипаз и пероксидация липидов мембран эритроцитов способствовала нарушению гомеостаза и биоэнергетики, усиливающей процессы деструкции клеток, формируя патологический замкнутый круг.



*Рис. 22. Сканированное изображение эритроцитов. Эритроцит в виде тутовой ягоды. 10 сутки после операции группа сравнения «С»*

В результате проведенного исследования установлено, что явления прогрессирующей блокады системы транспортировки кислорода обусловлены морфофункциональными повреждениями полипептидных и фосфолипидных систем мембраны со снижением внутри клеточного энергетического уровня и де стабилизацией мембраны эритроцита. Что обусловлено действием экстремальных факторов, в основной группе и группах сравнения «В» и «С» приводящих к дисбалансу процессов активного транспорта ионов, и кислорода, что способствует прогрессивному нарастанию явлений остеонекроза челюсти. Наличие пускового механизма в виде химиотерапевтического препарата далее

по принципу обратной связи стимулирует процесс эритродиереза, что приводит к локальной хронической инфильтрации околочелюстных тканей, патологическому перелому нижней челюсти.



*Рис. 23. Сканированное изображение эритроцитов. Эритроцит в виде тутовой ягоды (3D формат). 10 сутки после операции группа сравнения «С»*

Оперативное лечение стандартными методами не позволяет устранить сложившиеся порочные причинно следственные связи, так как дополнительная хирургическая травма и действия препаратов для наркоза оказывают отрицательный эффект на локальных процессы, что отмечено у 42,7% пациентов в группе сравнения «С» в виде тяжёлых форм морфологических отклонений.

Наличие мегалоцитов и серповидных форм эритроцитов, сопровождалось увеличением их площади, и появлением щели, в виде центрального просчета увеличивал их объём на 20%-30%, что способствовало снижению функциональной активности. Лейкоэритробластическое соотношение имело сдвиг до 3,68:1. Полученные морфологические данные коррелирует с клиническими данными и характеризуется явлениями рецидива локального воспаления у 36,7% пациентов в группе сравнения «С» в послеоперационном периоде.

По мере копирования явлений локального воспаления ( отек, гиперемия, боль), на фоне завершения курса противовоспалительной терапии отмечена незначительная положительная динамика клинической картины. Морфофункциональными показателями у 36,7% пациентов в группе сравнения «С» не имели положительной динамики, что, скорее всего, обусловлено иммунодепрессивным эффектом антибактериальных препаратов. Полученные данные представлены в таблице 11.

Таблица 11

Средние значения размера эритроцитов (%) в области устраняемого очага остеонекроза в клинике (n 192 M±m)

Группы исследования	Диаметр эритроцитов (мкм)						
	4	5,25	6,25	7,75	9,25	10,75	11,5
Группа сравнения «А»	3,39 ± 0,011	8,57 ± 0,24	22,54 ± 1,14	53,8 ± 3,43	5,23 ± 0,98	3,57 ± 0,26	2,9 ± 0,02
Группа сравнения «С» группа	2,19 ± 0,011	7,87 ± 0,24	18,94 ± 1,14	46,8 ± 3,43	13,3 ± 0,98	9,87 ± 0,26	1,03 ± 0,02
Группа сравнения «С» и основная 1 сутки после операции	12,36 ± 0,51	16,45 ± 0,41	13,74 ± 1,33	19,34 ± 3,18	13,18 ± 0,48	12,89 ± 0,24	12,4 ± 0,11

Сравнительный анализ морфологических показателей в группах сравнения и основной группе выявил взаимосвязь клинических проявлений патологического процесса от наличия и выраженности эндогенных факторов, от особенностей локальной гемодинамики в послеоперационном периоде, которая была predeterminedена способом хирургического лечения и использованием комплекса мероприятий, направленных на коррекцию локальных реологических нарушений. Выявлена зависимость адаптационных и компенсаторных возможностей циркулирующих в общем кровотоке, и в области операционной раны эритроцитов, которая определяется длительностью оперативного вмешательства, объёмом и характером операционной травмы, методом коррекции метаболической инактивации эритроцитов в раннем послеоперационном периоде. В соответствии с выявленными в процессе

исследования особенностями седиментации эритроцитов, электрической прочности, деформируемости и осмотической резистентности мембран эритроцитов, а так же эффективности влияния ЭМИ КВЧ на морфологические отклонения эритроцитов в послеоперационном периоде установлен ряд закономерностей.

В основной группе в послеоперационном периоде положительные эффекты эритроцитарной мембраны характеризовались ускорением скорости оседания эритроцитов, повышением индекса деформируемости (ИД) и снижением вязкости плазмы (ИА). Ведение реабилитационного послеоперационного периода с использованием электромагнитного излучения в основной группе индуцировало энергетический эффект планоцитоза эритроцитов, результатом чего стало снижение влияния гидродинамических сил сопротивления со стороны плазмы. Данное явление способствовало снижению частоты морфофункциональных нарушений со стороны эритроцитарной мембраны, снижению частоты осложнений воспалительного и дистрофического характера.

Так же установлено, что агрегация эритроцитов в области дефекта нижней челюсти, у 92,8% прооперированных основной группы после курса ЭМИ КВЧ характеризовалось стабилизацией показателей эритроцитарного звена в общем кровотоке.

Таким образом, как показали результаты проведенного исследования, мишенью действия КВЧ-излучения с длиной волны 61.22 ГГц, являются кренированные формы эритроцитов. Однако очевидно, что электромагнитная энергия поглощается всеми форменными элементами крови, так как в ходе исследования отмечена положительная динамика лейкоэритробластического соотношения, сопровождающийся ростом числа активных форм лейкоцитарного звена. Смещение эритробластического соотношения к нормальным показателям отмечено после курса ЭМИ КВЧ ММ диапазона из 10 сеансов.

## ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### *5.1. Анализ частоты использования химиотерапевтических препаратов (на примере Ставропольского краевого онкологического диспансера)*

В химиотерапевтическом отделении Ставропольского онкологического диспансера в период с 2010 г. по 2014 г., по данным Росстата Ставропольского края назначено 11149 упаковок химиотерапевтических препаратов.

В 2010 г. назначено 1460 упаковок химиотерапевтических препаратов, в том числе Золикс 78 упаковок, Зомета 820 упаковок, Резокластин 150 упаковок, Резорба 412 упаковок.

В 2011 г. назначено 2107 упаковок химиотерапевтических препаратов, в том числе Акласта 2 упаковки, Бластера 196 упаковок, Золикс 703 упаковки, Зомета 147 упаковок, Резокластин 941 упаковки, Резорба 118 упаковок.

В 2012 г. назначено 4080 упаковок химиотерапевтических препаратов, в том числе Акласта 4 упаковки, Зомета 19 упаковок, Резокластин 1002 упаковки, Резорба 3055 упаковок.

В 2013 г. назначено 2107 упаковок химиотерапевтических препаратов, в том числе Акласта 9 упаковки, Верокласт 192 упаковки, Золендронат-Тева 92 упаковки, Золендроник–Рус 36 упаковок, Золикс 1996 упаковок, Зомета 23 упаковки, Резокластин 372 упаковки, Резорба 6 упаковок.

В 2014 г. назначено 776 упаковок химиотерапевтических препаратов, в том числе Акласта 1 упаковка, Верокласт 122 упаковки, Золендронат-Тева 122 упаковки, Золендроник – Рус 126 упаковки, Золикс 122 упаковки, Резокластин 127 упаковки, Резорба 156 упаковок.

Из 89 пациентов находившихся под наблюдением с курсом химиотерапии препаратом Золендроновой кислоты – Зомета, введение препарата проводилось в соответствии со стадией онкологического процесса с учётом возраста и наличия сопутствующих заболеваний, однократно в течение 28 суток, внутривенно.

В ходе ретроспективного анализа медицинских карт онкологических больных за период с 2010 по 2014 г., установлено, что длительность приёма химиотерапевтических препаратов, способы введения препаратов с подробным описанием общего состояния пациентов во время процедуры и в раннем постинъекционном периоде осуществлялись с чёткой детализации объективного статуса пациента. При наличии сопутствующих общесоматических заболеваний пациентам кроме препаратов БФ группы назначались препараты для коррекции сопутствующих заболеваний.

Исследовательской группой и сотрудниками кафедры челюстно-лицевой хирургии СтГМУ при сборе анамнеза заболевания установлено, что пациентам перед началом курса химиотерапии не проводилось адекватной санации полости рта с определением исходного гигиенического уровня зубочелюстной системы.

В ходе исследования так же установлено, что из 89 пациентов в возрасте от 35 до 70 лет у 5 (5,6%) пациентов первые клинические признаки бисфосфонатного остеонекроза нижней челюсти с различной интенсивностью их проявления отмечались после 6 сеансов.

24 (27,1 %) пациентов с клиническими признаками бисфосфонатного остеонекроза впервые клинические проявления отметили через 9 месяцев после первого приёма препаратов Золендронной кислоты. Пациенты предъявляли жалобы на зубную боль различной интенсивности и локализации, которая являлась причиной обращения к врачу стоматологу. В более половины (58%) случаев обращения, в амбулаторных картах стоматологических больных отсутствовали анамнестические данные о наличие основного заболевания и приёме химиотерапевтических препаратов. Радикальное хирургическое лечение в объёме удаления причинного зуба проводилось без предварительного улучшения гигиенического состояния полости рта, что способствовало присоединению вторичной инфекции и не приносило облегчения пациентам в послеоперационном периоде. После удаления зуба, 98% пациентов в течение первых суток отмечали резкое ухудшение общего и локального состояния,

которое являлось причиной повторных и неоднократных обращений на приём к врачу стоматологу. При повторном обращении хирург стоматолог диагностировал, как альвеолит или очаговый остеомиелит, лечение проводилось по стандартной методике с использованием антибактериальных препаратов и обработки лунки удалённого зуба растворами антисептиков.

Из карт стоматологического больного установлено, что у 12 пациентов выполнено удаление одного или нескольких зубов по поводу обострения хронического периодонтита, пародонтита или в целях санации полости рта при подготовке к ортопедическому лечению. Двое пациентов, при наличии выраженного дефекта слизистых и костных структур, пользовались нерационально изготовленными съёмными ортопедическими конструкциями, которые, по их мнению, и являлись причиной повреждения тканей.

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

Нарастающий выраженный болевой синдром, резко неприятный запах из полости рта, а так же отсутствие положительного эффекта от приёма ненаркотических анальгетиков, являлся причиной госпитализации 24 пациентов в отделение нейрохирургии ГБУЗ СККБ, с выраженной клинической картиной хронической нейропатии III ветви V пары ЧМН, у четырёх пациентов процесс имел двусторонний характер. У 12 пациентов через полтора года с момента первого приёма бисфосфонатных препаратов отмечены клинические признаки патологического перелома нижней челюсти, из них у 4 пациентов отмечены двухсторонние патологические переломы, с характерными выраженными клиническими проявлениями обусловленными смещением костных фрагментов.

*5.2. Изучение распространённости и локализации очага остеонекроза, обоснование выбора метода лечения патологических переломов*

В соответствии с поставленной целью и задачами исследования определена клиническая эффективность метода лечения патологических переломов на фоне бисфосфонатного остеонекроза нижней челюсти. Используемые в ходе исследования, методы лечебной и профилактической иммобилизации нижней челюсти продемонстрировали их адекватность и эффективность. Технические и функционально-эксплуатационные характеристики предлагаемых к использованию устройств подвергнуты глубокому и детальному анализу на этапах лечения, и в течение всего периода реабилитации.

По результатам наблюдений 98 пациентов, находящихся на различных этапах химиотерапевтического лечения в химиотерапевтическом отделении Ставропольского онкологического диспансера, отмечено, что метастазы в костные ткани скелета наблюдаются у пациентов с онкологической патологией (Рис 25) предстательной железы в 65–75% случаев, раке молочной железы у 65–75% пациентов. Реже метастазы в кости наблюдаются при раке щитовидной железы (60%), мочевого пузыря (40%), немелкоклеточном раке легкого (30–40%), опухоли почек (20–25%) и меланоме (15–45%).

По данным сцинтиграфии скелета установлено, что остеолитические метастазы чаще поражают кости позвоночника (57–59%), таза (49%), ребер (30%), проксимальную часть бедренной кости (24%), череп (34%), у 38 % пациентов находившихся под наблюдением отмечено сочетанное поражение костей различной анатомической принадлежности.

Как показали результаты исследования, в не зависимости от формы и способа введения бисфосфонатных препаратов у 76% пациентов, так же отмечены явления общего недомогания, тошноты, диспепсии, тахикардии, головокружения с кратковременными расстройствами функциональной активности ЖКТ.



отмечены явления остеонекроза, которые осложнялись патологическими переломами нижней челюсти. Локализация переломов нижней челюсти отражена в таблице 12.

Таблица 12

Локализация перелома	пациентов	% пациентов
Тело нижней челюсти справа	9	44
Тело нижней челюсти слева	10	48
Подбородочный сегмент	5	8
Альвеолярный отросток верхней челюсти	4*	4,02*

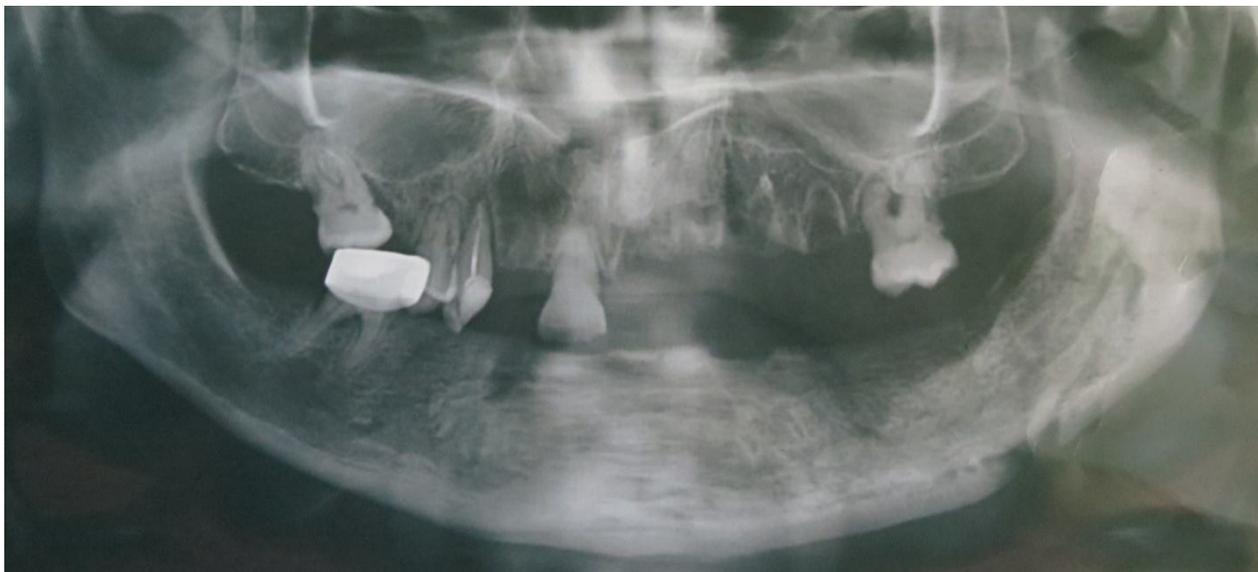
\* поражение верхней челюсти изолированно не встречалось, у всех 4 пациентов оно развивалось на фоне поражения нижней челюсти.

У 4,02 % пациентов отмечены клинические проявления остеонекроза в проекции альвеолярного отростка с поражением костных структур верхнечелюстных синусов и характерной клинической картиной подострого воспаления гайморовой пазухи сопровождавшихся явления выраженной инфильтрации окологлазничных тканей без признаков нагноения (рис 25,26).



Рис. 25. Остеонекроз альвеолярного отростка верхней челюсти, пациента Е., 46 лет, С-г молочной железы, проведено 12 химиотерапевтических процедур препаратами Золендроновой кислоты

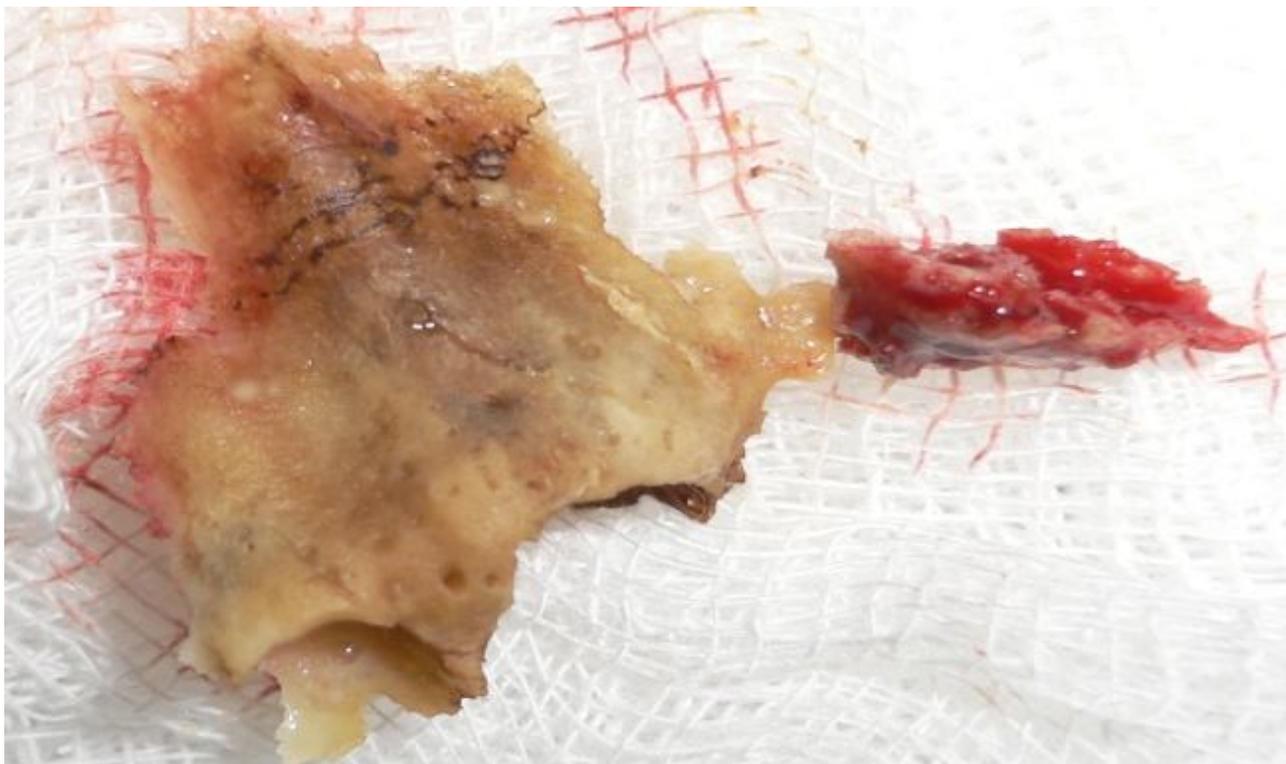
У 2% пациентов получивших курсовую дозу бисфосфонатных препаратов, отмечены явления остеонекроза распространяющиеся на небную пластинку (рис. 27,28). В анамнезе заболевания у этих пациентов отмечены локальные и общие этиологические факторы способствующие прогрессированию остеонекроза.



*Рис. 26. Ортопантомограмма пациентки Е., 46 лет. Остеонекроз альвеолярного отростка верхней челюсти. Д-з: С-г молочной железы, проведено 12 химиотерапевтических процедур препаратами Золендроновой кислоты*



*Рис. 27. Пациент В. 48 лет, бисфосфонатный остеонекроз пластинки твёрдого нёба с поражением слизисто-надкостничного лоскута твёрдого нёба, Д-з:С-г предстательной железы, проведено 10 химиотерапевтических процедур препаратами Золендроновой кислоты*



*Рис. 28. Пациент В. 48 лет, фрагмент пластинки твёрдого нёба из очага остеонекроза, Д-з: С-г предстательной железы, проведено 10 химиотерапевтических процедур препаратами Золендроновой кислоты*

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

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

#### *5.4 Оценка клинической эффективности лечения патологических переломов нижней челюсти на фоне бисфосфонатного остеонекроза стандартными методами*

Основываясь на данных литературы, ретроспективном анализе клинического материала, собственном клиническом опыте выполнена попытка систематизировать имеющиеся материалы и разработать методы профилактики и лечения патологических переломов нижней челюсти. В качестве примера приводим клинический случай.

Пациент 3. 36 лет, в 2011 установлен диагноз: С-г правой почки.

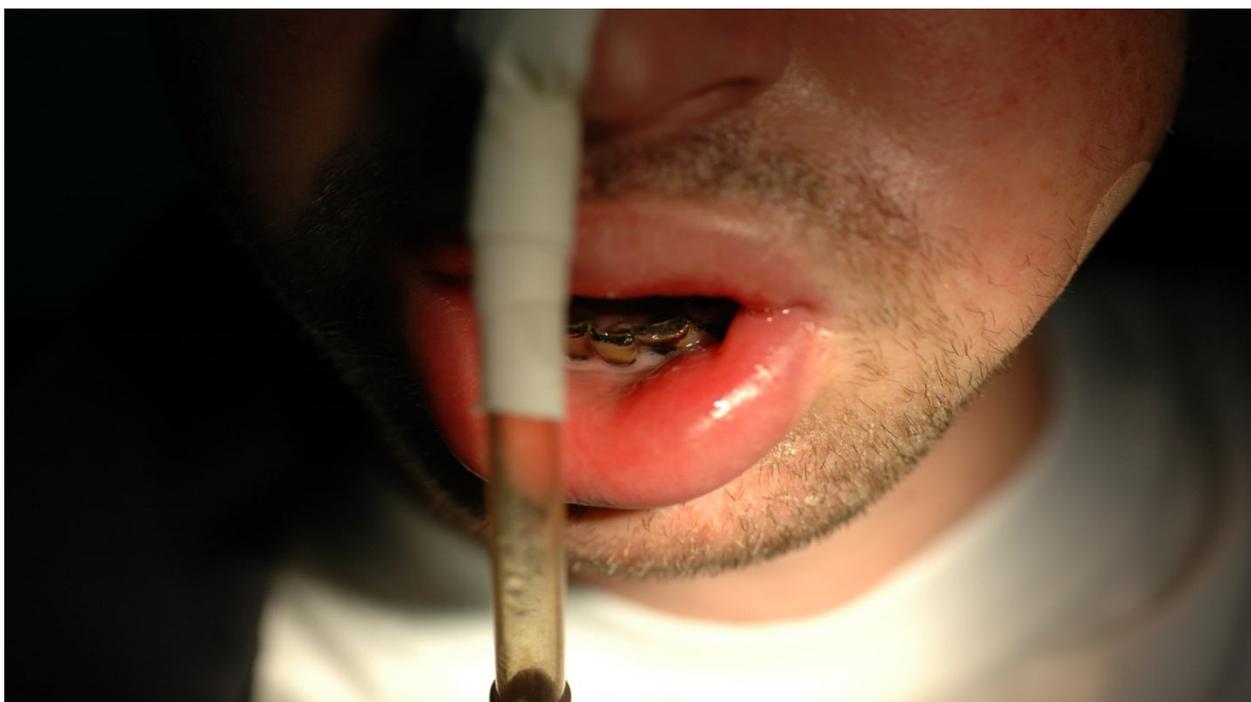


*Рис. 29. Пациент 3. 36 лет, диагноз: С-г правой почки. Остеонекроз тела нижней челюсти справа, с повреждением целостности слизистой*

В течение полутора лет проведено 18 химиотерапевтических процедур. Через 10 месяцев, после начатого курса химиотерапевтического лечения, пациент отмечает появление первых симптомов поражения нижней челюсти. На фоне крайне низкого уровня гигиены полости рта, пациент отмечает появление дефекта слизистой в проекции тела нижней челюсти справа. Обратился к врачу стоматологу по месту жительства, где выполнено удаление

моляров и премоляров. После проведённого хирургического лечения, отмечено, что явления оголения костной ткани стали прогрессировать (рис 29).

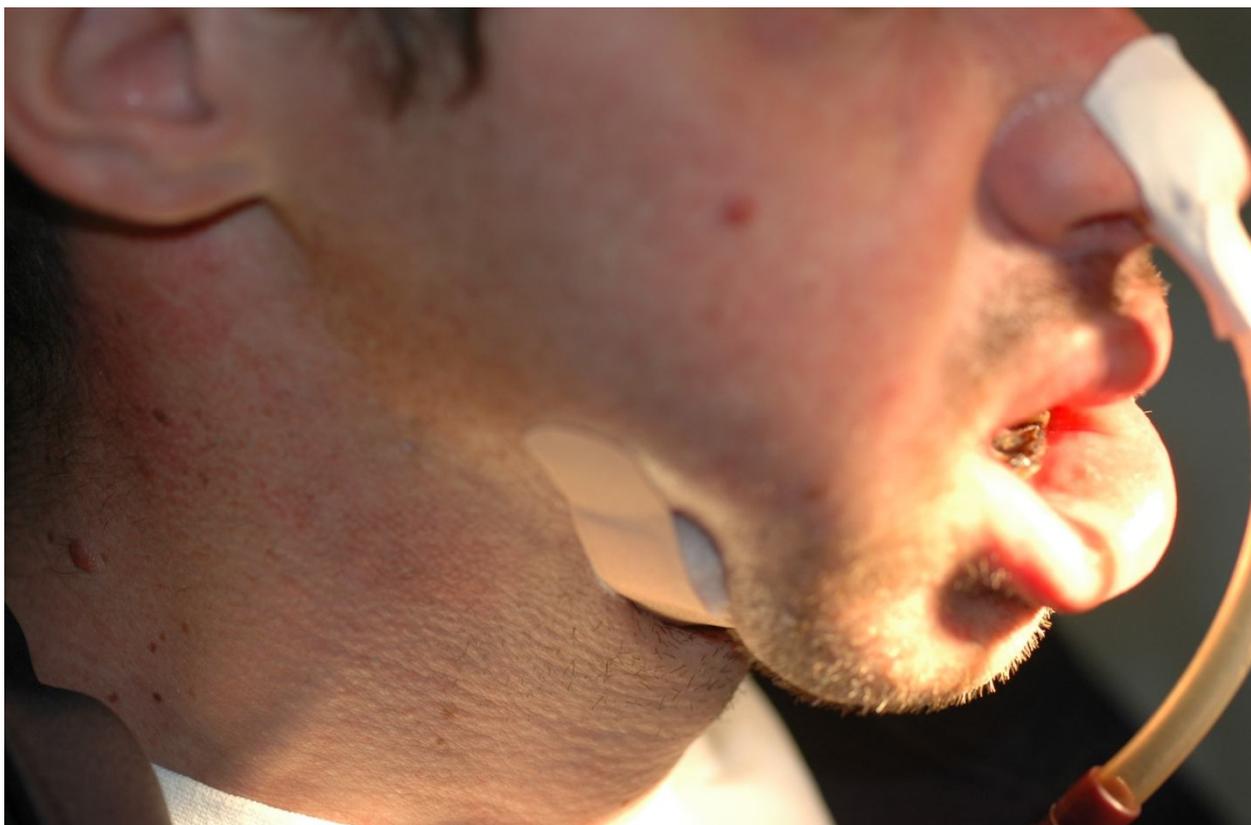
В течение последующих шести месяцев пациент принимал анальгетики, выполнял полоскания полости рта растворами антисептиков, хирургом стоматологом проведена неоднократная, безуспешная попытка ушить дефект слизистой. Со временем, боли стали носить невыносимый характер, пациент обратился в отделение нейрохирургии Краевой клинической больницы с жалобами на выраженные боли в области нижней и средней трети лица, не купируемые ненаркотическими анальгетиками. На общую слабость, выраженные головные боли, бессонницу, невозможный приём пищи, боли при движениях нижней челюстью. На обильное слюнотечение, невозможное глотание, нарушенную дикцию.



*Рис. 30. Пациент 3. 36 лет, диагноз: С-р правой почки. Остеонекроз тела нижней челюсти справа, с повреждением целостности слизистой полости рта, инфильтрация мягких тканей нижней трети лица, патологический перелом тела нижней челюсти справа и слева, назогастральный зонд, вид спереди*

При внешнем осмотре, контуры лица асимметричны за счёт выраженной инфильтрации мягких тканей средней и нижней трети лица. Рот полуоткрыт за счёт смещения подбородочного сегмента книзу и кнаружи (рис. 30).

На коже в области правого угла рта участки мацерации и изъязвления. На коже подчелюстных областей устья свищевых ходов, с серозно-геморрагическим отделяемым (рис. 31). Кожа вокруг свищевых ходов несколько гиперемирована, при пальпации подлежащие ткани инфильтрированы, болезненны, без признаков флюктуации. Пациент занимает вынужденное положение, придерживая руками подбородок. При незначительном движении головой пациент отмечает выраженный приступ боли разлитого характера в средней и нижней трети лица с иррадиацией в переднюю и заднюю поверхность шеи, затылочные, теменные и височные области.



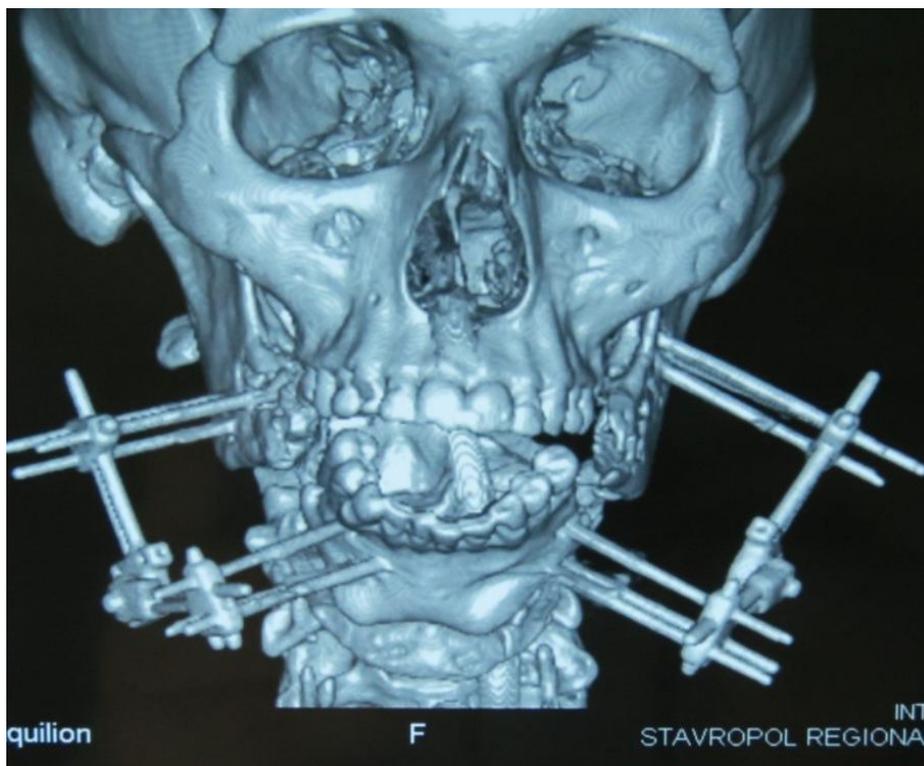
*Рис. 31. Пациент 3. 36 лет, диагноз: С-г правой почки. Остеонекроз тела нижней челюсти справа и слева, патологический перелом тела нижней челюсти справа и слева, свищевой ход в подчелюстной области справа, назогастральный зонд, вид с боку*

Движения нижней челюстью ограничены, болезненны. При бимануальном обследовании определяется патологическая подвижность фрагментов нижней челюсти в проекции тела нижней челюсти справа и слева, с крепитацией фрагментов. Симптом Венсана положителен. Нагрузочные пробы положительны в проекции тела нижней челюсти справа и слева. В полости рта зубы обильно покрыты зубными отложениями, слизистые в проекции вершин альвеолярных гребней в проекции премоляров и моляров с нарушением целостности.

В полость рта выстоят дистальные фрагменты, которые представлены смещёнными ветвями нижней челюсти кнутри и кверху, проксимальный фрагмент, представлен подбородочным сегментом, который смещён кверху и упирается в жевательную поверхность зубов верхней челюсти. Язык обильно покрыт налётом, отёчен, на боковых поверхностях участки изъязвления, обусловленные хроническим раздражением о выстоящие в полость рта костные фрагменты. Описанную клиническую картину пациент отмечает в течение последних шести месяцев. Установлен диагноз: Бисфосфонатный некроз нижней челюсти, осложнённый патологическим переломом тел нижней челюсти справа и слева со смещением фрагментов. С целью устранения выраженного болевого синдрома обусловленного смещением фрагментов нижней челюсти пациенту, по срочным показаниям запланирована установка стандартного компрессионно–дистракционного устройства с регулируемым углом вектора движения (КДУ).

Ввиду ограниченной мобильности нижней челюсти обусловленной выраженным болевым синдромом, пациента на операционном столе интубировали через нос с привлечением врача бронхоскописта. Интубация сложная. В ходе ревизии полости рта удалены участки поражённых, свободно выстоящих костных фрагментов подбородочного сегмента нижней челюсти, упирающихся в жевательную поверхность зубов верхней челюсти, с ревизией инфильтрированных участков слизистой полости рта. Подбородочный сегмент мобилизован, разблокирован, локально отмечены явления кровотечения

травмированных перифокальных мягкотканых участков. Гемостаз. Подбородочный сегмент мобилен по вертикали, трансверзальные движения ограничены и сопровождаются усилением локального кровотока. Гемостаз. Визуализированы смещённые кверху и кнутри ветви нижней челюсти, слизистые щёчных областей, крыловидно-челюстных складок инфильтрированы, инструментально удалены поражённые участки костной ткани в пределах здоровых тканей. Выполнена ручная репозиция с ротацией ветвей нижней челюсти кнаружи. Мобилизация дистальных фрагментов нижней челюсти была сопряжена с рядом трудностей, которые обусловлены инфильтрацией и формирующейся рубцовой контрактурой жевательной мускулатуры, а так же явлениями фиброзного анкилозирования ВНЧС справа и слева. Мобилизованные дистальные и проксимальные фрагменты нижней челюсти выставлены в положение максимально приближенное к анатомическому.



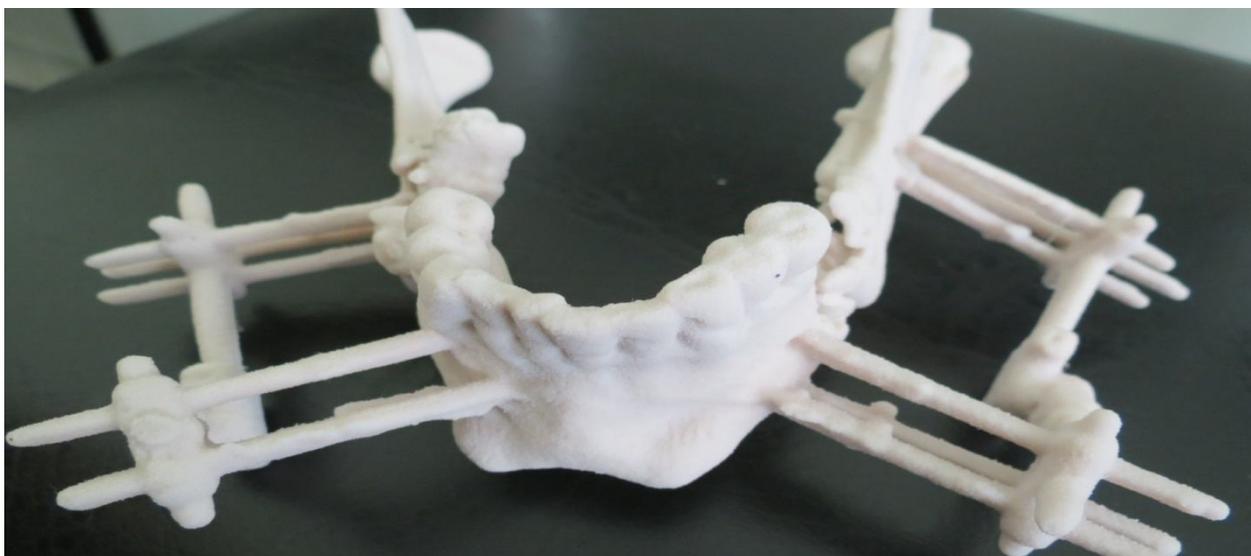
*Рис. 32. 3D реконструкция нижней челюсти пациента 3. С-г правой почки, бисфосфонатный остеонекроз тела нижней челюсти справа и слева, патологический перелом тела нижней челюсти справа и слева, со смещением фрагментов*

Во все фрагменты через проколы в коже введены и фиксированы спицы. На установленные спицы, фиксированы в максимальном отведении и активированы элементы стандартного компрессионно-дистракционного устройства. Окончательный гемостаз, проведена проверка функциональной активности установленных компрессионно-дистракционных устройств и фиксация их к максимально приближенным антропометрическим показателям. Асептические повязки. Больной переведён в отделение ИТАР.

Всем пациентам на этапе подготовки к оперативному лечению, впервые сутки после операции и на 10 сутки после операции проведён забор периферической крови из локтевой вены и из очага остеонекроза для дальнейшего изучения с использованием сканирующей зондовой микроскопии (полученные данные представлены в главе 2 и 4).

В послеоперационном периоде начат курс механотерапии, общеукрепляющей, иммуностимулирующей, противовоспалительной, дезинтекационной терапии.

Впервые сутки после операции пациент отмечает улучшения общего состояния, ввиду отсутствия выраженных приступов боли. Через двое суток выполнена контрольная визуализация (рис 32), проведённой хирургической манипуляции, с использованием мультиспиральной компьютерной томографии (МС КТ). По данным трехмерной реконструкции МС КТ изготовлена стереолитографическая модель (рис. 33).



*Рис. 33. Пациент 3. 36 лет, диагноз: С-г правой почки. Остеонекроз тела нижней челюсти справа и слева, патологический перелом тела нижней челюсти справа и слева. Стереолитографическая модель нижней челюсти с установленными стандартными КДУ*

Анализ контрольной МС КТ и имеющейся стереолитографической модели выявлен ряд существенных недостатков установленных ранее конструкций (рис. 34). Во-первых, не возможно достигнуть жёсткой фиксации фрагментов, во вторых не возможно достигнуть положения отломков максимально приближенных к анатомическим, что не позволяет достичь высокого лечебного эффекта.

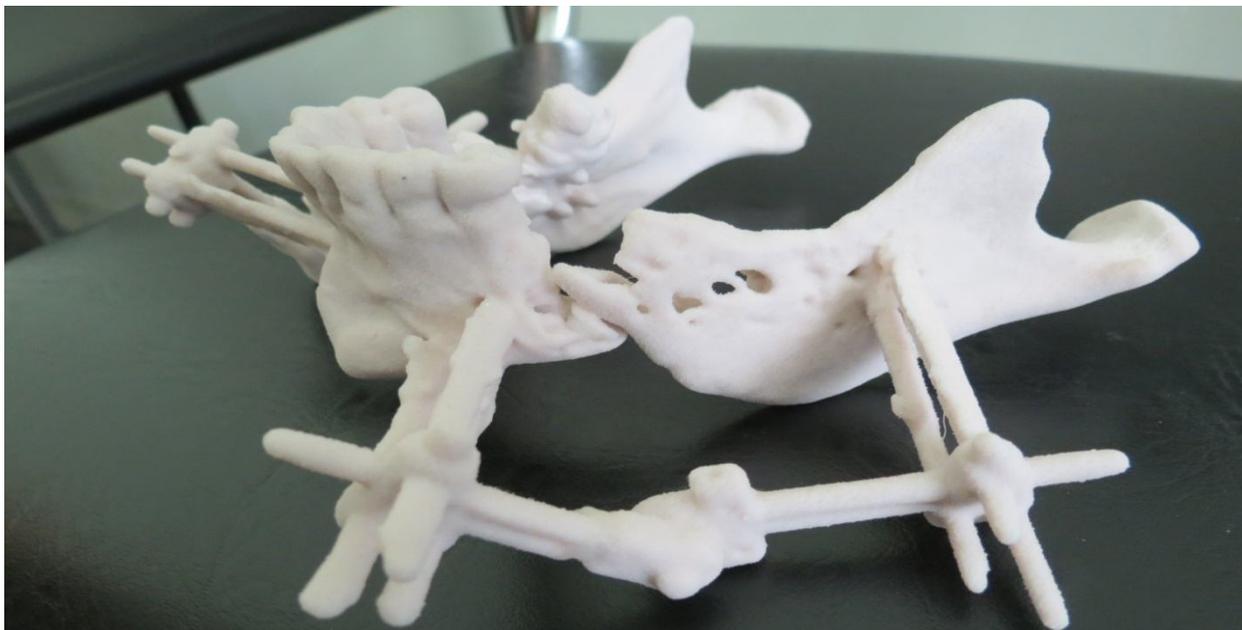


*Рис. 34 Пациент 3. 36 лет, диагноз: С-г правой почки. Остеонекроз тела нижней челюсти справа и слева, патологический перелом тела нижней челюсти справа и слева, 3 D реконструкция нижней челюсти с установленными КДУ, смещение костных фрагментов нижней челюсти ввиду отсутствия жёсткой иммобилизации*

Установлено, что наличие мобильного узла позволяет менять угол (рис 35) наклона и вектор движения зафиксированных фрагментов, разобщая костные фрагменты порочно стоящие костные фрагменты и в кратчайшие

сроки нивелировать клинические проявления их патологического соотношения, но с другой стороны данный узел имеет ряд недостатков.

Во-первых, фиксация мобильного узла к периферическим блокам не жёсткая, что лишает его возможности адекватно стабилизировать костные фрагменты.



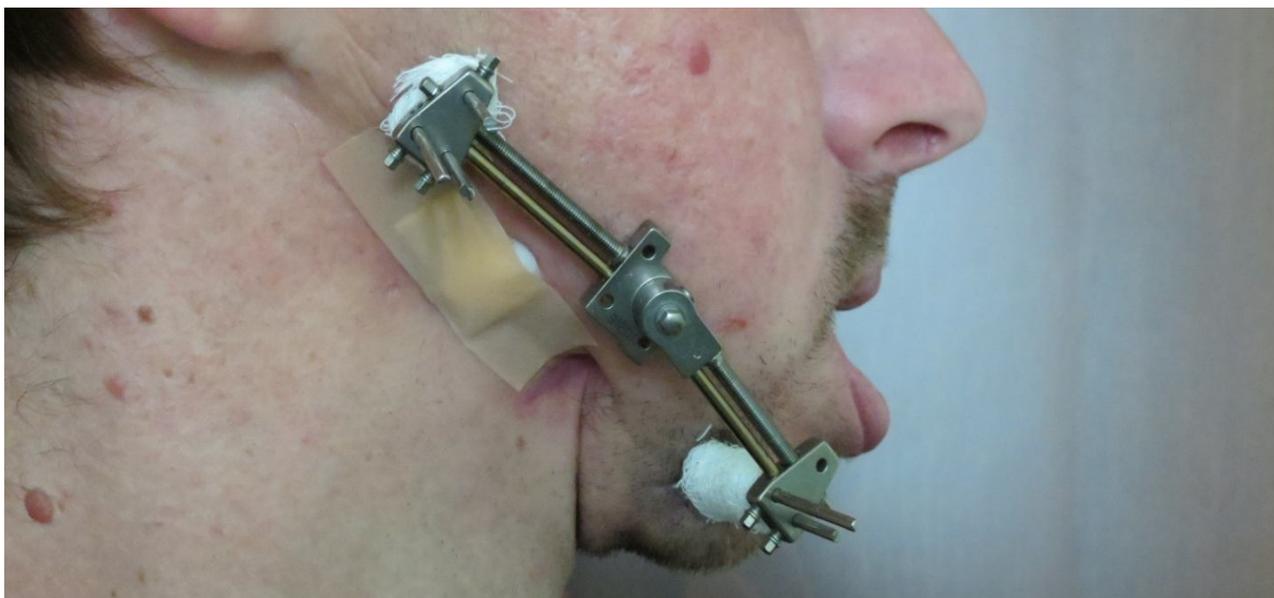
*Рис. 35. Пациент 3. 36 лет, диагноз: С-г правой почки. Остеонекроз тела нижней челюсти справа и слева, патологический перелом тела нижней челюсти справа и слева, стереолитографическая модель нижней челюсти с установленным КДУ пациента с двух сторонним патологическим переломом*

Во-вторых, каждая активация мобильного элемента КДУ сопровождается непрогнозируемой деформацией сопряжённых с ним периферических подвижных элементов, что препятствует жёсткому удержанию фиксированных на спицы фрагментов челюсти в стабильном состоянии, как следствие многократные попытки добиться конгруэнтного соотношения компрессионно-дистракционного устройства и фрагментов челюстей не были достигнуты. В состоянии максимальной дистракции (рис. 36, 37) используемых КДУ, получено разобщение дистальных и подбородочного фрагментов.

Однако отсутствие монолитной фиксации всех элементов конструкции, на фоне интенсивно проводимого курса механотерапии не позволило достигнуть мобильности в височно-нижнечелюстных суставах, так же не

удалось устранить клиническую картину открытого прикуса. У пациента сохраняется обильное слюноотечение, нарушен акт глотания, сохраняется положительный симптом Венсана.

Спустя 5 месяцев после установки двух стандартных КДУ, у пациента сохраняется функциональные нарушения жевательной мускулатуры нижней трети лица.



*Рис. 36. Пациент 3. 36 лет, диагноз: С-г правой почки. Остеонекроз тела нижней челюсти справа и слева, патологический перелом тела нижней челюсти справа и слева, состояние максимальной дистракции КДУ, вид сбоку*

Мягкие ткани нижней губы мене инфильтрированы. В течение всего периода реабилитации ежемесячно проводились манипуляции с применением элементов профессиональной гигиены полости рта, с использованием ультразвуковой или пескоструйной техники, микроэлементов с целью локальной реминерализующей терапии. Клинически у пациента отмечена положительная динамика, слизистые полости рта бледно-розовой окраски, отсутствуют обильные над - и поддесневые отложения, посевы на микрофлору характеризуются скудным ростом ассоциаций сапрофитной микрофлоры в полости рта.



*Рис. 37. Пациент 3. 36 лет, диагноз: С-г правой почки. Остеонекроз тела нижней челюсти справа и слева, патологический перелом тела нижней челюсти справа и слева, состояние после установки КДУ, устье свищевого хода в подчелюстной области слева, вид сбоку*



*Рис. 38. Пациент 3. 36 лет, диагноз: С-г правой почки. Остеонекроз тела нижней челюсти справа и слева, патологический перелом тела нижней челюсти справа и слева, состояние после установки КДУ, ограничение движения нижней челюсти, вид спереди*

За весь период реабилитации 10 пациентов с использованием стандартного компрессионно-дистракционного устройства у 6 пациентов лишь частично восстановлена функциональная активность жевательной мускулатуры (рис 38). Как следствие у пациентов данной группы прогрессировали явления анкилозирования ВНЧС, что требовало повторных хирургических манипуляций.

В группе сравнения «С» проведена фиксация фрагментов нижней челюсти с использованием стандартных конструкций, в результате чего достигнут положительный клинический эффект, который проявлялся, прежде всего, в купировании выраженного болевого синдрома. Достигнуть монолитной фиксации фрагментов нижней челюсти и всех элементов конструкции на фоне попыток проведения механотерапии не удалось, кроме того мобильность височно-нижнечелюстного сустава ввиду отсутствия жевательной активности мышечного аппарата угасала с максимальной скоростью.

Технические и конструкционные возможности, а именно максимальный рабочий ход стандартных устройств, число фиксирующих внутрикостных конструкций не достаточны, как для жёсткой фиксации, так и для обеспечения функциональной активности зубочелюстной системы.

Попытки частичного удаления фрагментов нижней челюсти в проекции пораженных участков, способствовали диффузному распространению патологического процесса ввиду не радикального подхода.

С учётом отрицательной динамики лечения патологических переломов на фоне бисфосфонатных остеонекрозов стандартными компрессионно-дистракционными устройствами диссертантом разработан и предложен к практическому применению патогенетически обоснованный комплексный метод лечения.

*5.4 Оценка клинической эффективности комплексного метода лечения патологических переломов на фоне бисфосфонатного остеонекроза нижней челюсти с использованием разработанного устройства*

С учётом отсутствия положительного клинического эффекта и нерешенных задач с использованием стандартных компрессионно-дистракционных устройств, а так же отсутствием значимой положительной динамики при использовании симптоматических средств определены приоритетные направления, по разработке информационно достоверных методов диагностики, прогнозируемых методов лечения и эффективных способов профилактики тяжёлых осложнений остеонекрозов.

На основании клинической картины у пациентов находящихся под наблюдением выделены группы осложнённых и не осложнённых бисфосфонатных остеонекрозов. Осложнённые бисфосфонатные остеонекрозы характеризуются значительным оголением участков костной ткани нижней челюсти (более 3-х зубов), инфильтрацией мягких тканей без признаков нагноения. Наиболее тяжёлыми осложнениями остеонекрозов являются патологические переломы сопровождающиеся смещением костных фрагментов, выраженной инфильтрацией окологлазничных тканей, мышечной контрактурой, мучительными болями и функциональными нарушениями зубочелюстного аппарата.

Исходя из очевидных общих и локальных недостатков используемых при лечении патологических переломов нижней челюсти стандартных КДУ, а так же отсутствие профилактической направленности данных устройств, разработан универсальный способ профилактики и лечения осложнённого течения бисфосфонатных остеонекрозов.

14 пациентам основной группы исследования, находившимся под наблюдением в отделении нейрохирургии, краевой клинической больницы города Ставрополь с клинической картиной прогрессирующего диффузного остеонекроза осложнённого переломом нижней челюсти в период с 2012 г. по 2014 г, установлены разработанные индивидуальные аппараты.

В качестве примера приводим клинический случай. В марте 2013 года в отделение нейрохирургии краевой клинической больницы г. Ставрополь обратился пациент К. 1971 г. рождения. На момент обращения пациент

предъявляет жалобы: на диффузные боли в области нижней челюсти с иррадиацией по ходу III ветвей V пары черепно-мозговых нервов справа, носящих не выносимый характер, не купируемых ненаркотическими анальгетиками. На общую слабость, на наличие дефекта слизистой в преддверии полости рта, оголение альвеолярного гребня нижней челюсти (рис 20), на гноетечение из свищевого хода в подбородочной области.

Из анамнеза установлено, что пациент в течение 1,5 лет находится под наблюдением врача онколога (уролога), по назначению врача химиотерапевта получал препарат Залендроновой кислоты по 40 мг внутривенно ежеквартально.

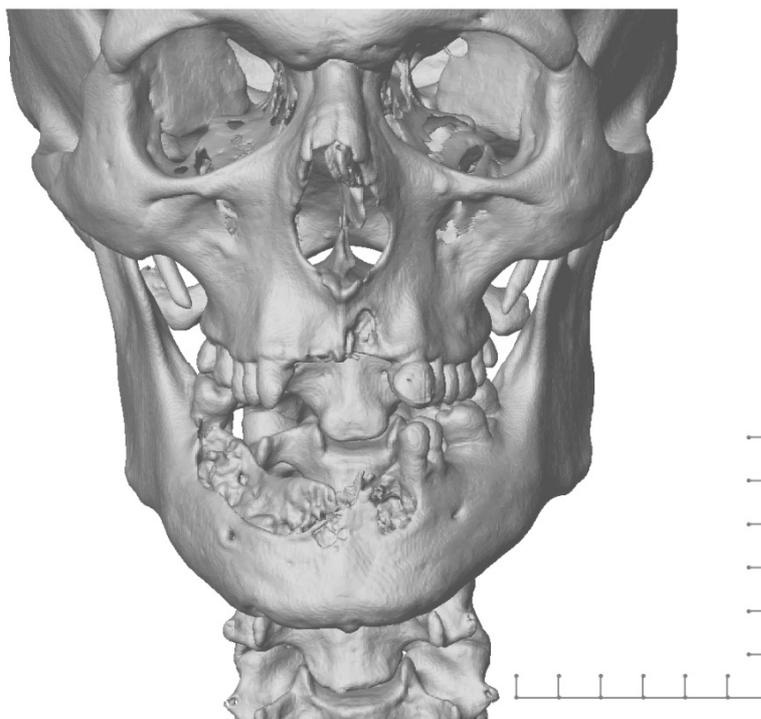
Со слов больного, около 5 месяцев назад находился на приёме у врача стоматолога с жалобами на боли и подвижность нижнего правого клыка. После удаления зуба, через некоторое время пациент отмечает гноетечение из лунки. В течение пяти месяцев, пациент трижды отмечает усиление болей и появление припухлости с незначительной гипертермией.

Каждый раз врач стоматолог выполнял периостотомию. После каждого хирургического вмешательства, пациент отмечает катастрофически быстрое оголение кости в проекции ранее удалённого зуба нижней челюсти справа. При поступлении пациент имел направление с диагнозом: «Остеофлегмона подчелюстной, подбородочной области», проведено клиническое, лабораторное и рентгенологическое обследование, показаний к активной хирургической тактике нет. Проведён курс противовоспалительной, нейротропной, общеукрепляющей терапии, пациент выписан через семь дней с улучшением, под наблюдение хирурга по месту жительства, с рекомендациями.

По данным трёхмерной реконструкции мультиспиральной компьютерной томографии (рис. 39), отмечено распространение патологического процесса, характеризующегося деструкцией костной ткани в проекции жевательной группы зубов нижней челюсти справа и подбородка. Деструкция костной ткани в проекции тела нижней челюсти справа, с истончением и сохранением целостности компактного слоя тела нижней челюсти на незначительном

участке вестибулярной поверхности.

Пациент предъявляет жалобы, на выраженные боли в области нижней челюсти, не купируемые ненаркотическими анальгетиками, бессонницу, на ограниченное открывание рта, на нарушение дикции, на боли в области боковой поверхности языка и ограничения движений языком, на затруднённый приём пищи, общую слабость, периодическое повышение температуры тела.



*Рис. 39. Пациент К. 42 г., Д-з: С-г предстательной железы. Бисфосфонатный остеонекроз тела нижней челюсти справа и подбородочного сегмента. Трёхмерная реконструкция.*

На обильное гнойное отделяемое из свищевого хода в подподбородочной области (рис 40). На обильное слюнотечение, затруднённое глотание.

При внешнем осмотре контуры лица асимметричны, за счёт коллатерального отёка мягких тканей нижней и средней треть лица справа. Открывание рта ограничено, болезненно. Из рта неприятный, сладковато приторный запах. В полости рта визуализируется дефект слизистой по вершине альвеолярного гребня и преддверия полости рта в проекции отсутствующих 47 - 33 зуба. Корни 33 и 48 зубов оголены на 1/3, подвижность 2 степени, из

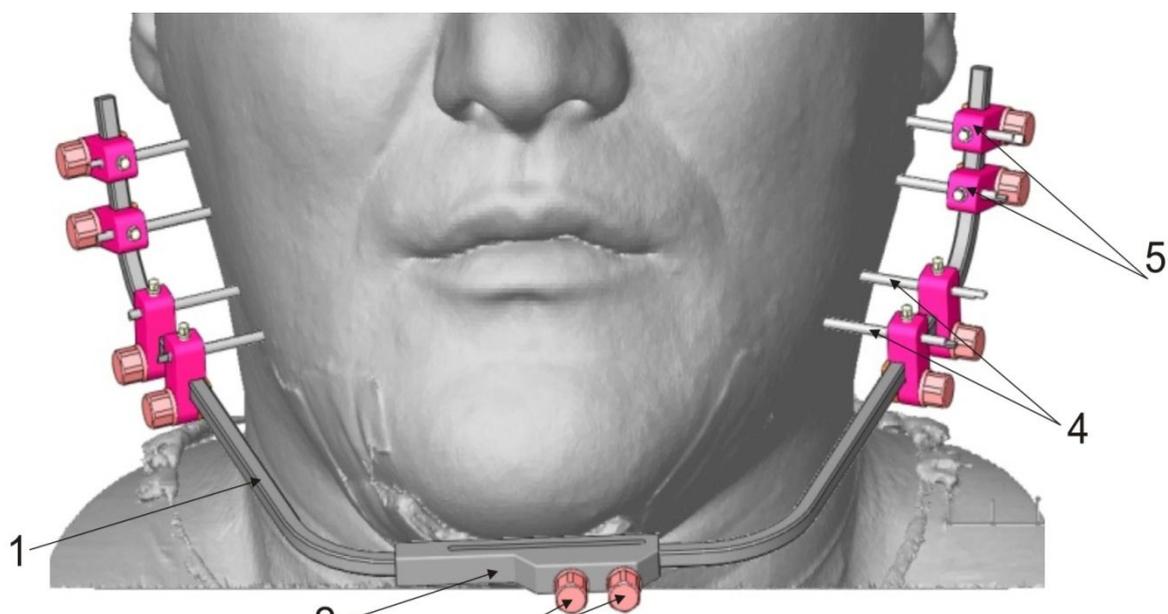
парадонтальных карманов скудное серозно-геморрагическое отделяемое. Выстоящий в полость рта костный фрагмент грязно-серого цвета, представлен кортикальной пластинкой, лишённый губчатого субстрата, при инструментальном обследовании определяется тугая патологическая подвижность выстоящего фрагмента.



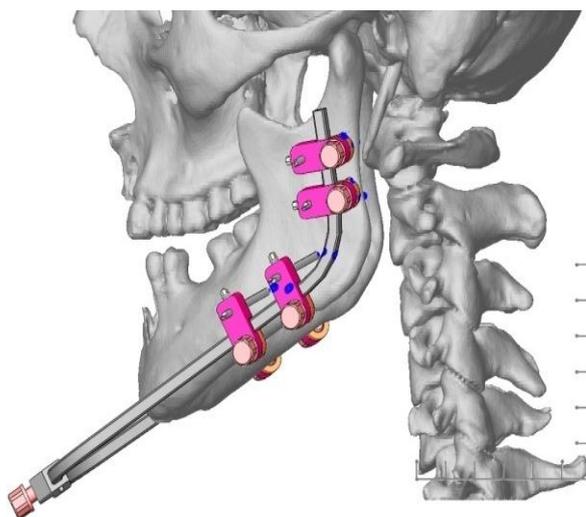
*Рис. 40. ОПГ пациента К. 42 г., бисфосфонатный остеонекроз тела нижней челюсти справа и подбородочного сегмента, патологический перелом тела нижней челюсти справа, без смещения фрагментов*

Язык инфильтрирован, болезнен при пальпации, ограничен в движении, на боковой поверхности повреждённые участки слизистой покрыты фибринозным налётом.

С учётом данных компьютерного моделирования, прогнозируемого смещения костных фрагментов в проекции патологического перелома, а так же негативных результатов лечения 10 пациентов с патологическими переломами стандартными аппаратами, пациенту К., с профилактической и лечебной целью по данным мультиспиральной компьютерной томографии и виртуального моделирования (рис. 41, 42) изготовлено индивидуальное устройство.



*Рис. 41. Виртуальная модель индивидуального устройства, пациент К., трёхмерная реконструкция на этапе предоперационной подготовки и планирования, вид спереди*



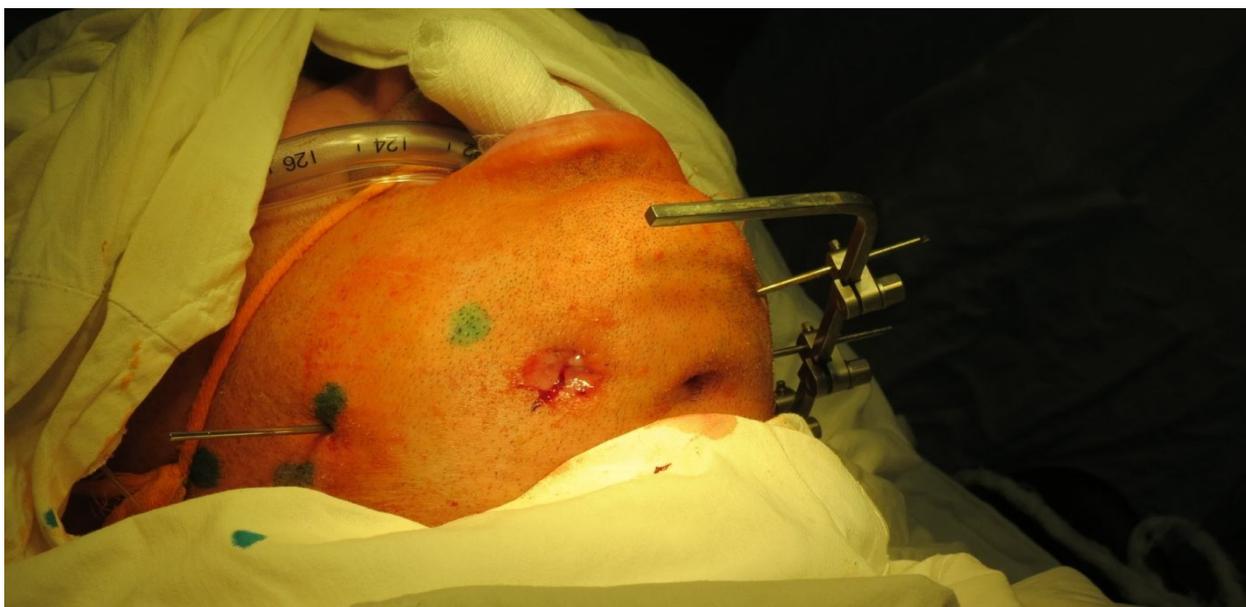
*Рис. 42. Виртуальная модель индивидуального устройства пациент К., трёхмерная реконструкция костных структур на этапе предоперационной подготовки и планирования, вид сбоку*

В течение семи дней изготовлено устройство для анатомического позиционирования фрагментов челюстных костей для профилактики осложнений и лечения патологических переломов у пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами. Устройство стерилизовано и подготовлено к фиксации (рис. 43).



*Рис. 43. Устройство для анатомического позиционирования костных фрагментов, на этапе хирургического лечения патологического перелома нижней челюсти*

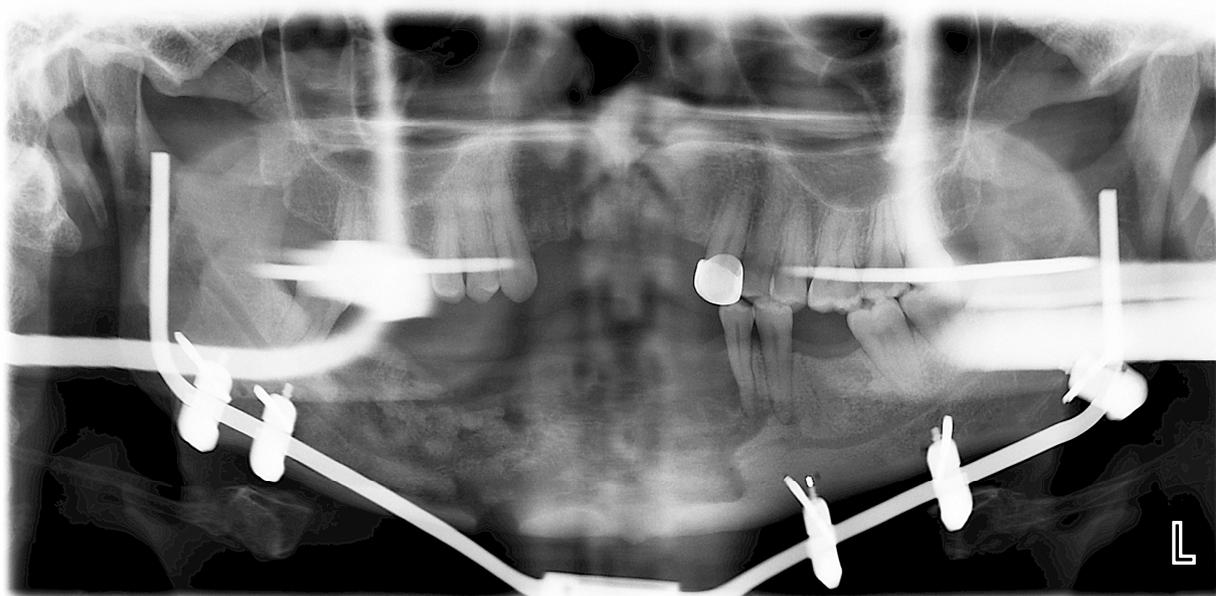
С учётом выраженного болевого синдрома, под эндотрахеальным наркозом, проведена установка и фиксация аппарата (рис. 44).



*Рис. 44. Пациента К. 42 г., бисфосфонатный остеонекроз тела нижней челюсти справа и подбородочного сегмента, патологический перелом тела нижней челюсти справа, на хирургическом этапе установки индивидуального устройства*

В ходе установки аппарата проведена оценка функциональной активности отдельных его узлов (рис. 44).

В раннем послеоперационном периоде всем пациентам основной группы начат курс ЭМИ КВЧ ММ диапазона (см глава 2 и 4). В ранние сроки отмечено клиническое улучшение общего состояния больного, за счёт значительного снижения явлений болевого синдрома. Кроме, этого у пациента в течение 12 дней, достигнуто состояние функциональной стабильности повреждённых костно-мышечных структур, за счёт жёсткой фиксации мобильных фрагментов нижней челюсти индивидуальным анатомическим позиционирующим устройством (рис. 45).



*Рис. 45. Ортопантомограмма пациента К. 42 г., бисфосфонатный остеонекроз тела нижней челюсти справа и подбородочного сегмента, патологический перелом тела нижней челюсти справа*

По истечении 10 суток после операции пациент отмечал купирование явлений инфильтрации мягких тканей. Гноетечение отсутствует (в посевах на микрофлору, патогенной микрофлоры не выявлено), отмечен скудный рост грануляционной ткани в устье свищевого хода (рис 46).

В основной группе проведена фиксация фрагментов нижней челюсти с использованием разработанных конструкций, в результате чего достигнут положительный клинический эффект, который проявлялся, в купировании выраженного болевого синдрома.



*Рис. 46. Пациента К. 42 г., бисфосфонатный остеонекроз тела нижней челюсти справа и подбородочного сегмента, патологический перелом тела нижней челюсти справа, 10 сутки после операции*

Достигнута жёсткая фиксация фрагментов нижней челюсти, всех элементов конструкции на фоне активно проводимой механотерапии, достигнута максимальная мобильность височно-нижнечелюстного сустава и функциональная активность жевательной мускулатуры челюстно-лицевой области. Клинические симптомы локального воспалительного процесса окологлазничных мягких тканей сопровождались активным регрессом, что подтверждено данными лабораторных методов исследования с использованием сканирующей зондовой микроскопии, результаты представлены в главах 2 и 4.

С учётом положительной динамики лечения патологических переломов на фоне бисфосфонатных остеонекрозов разработанными устройствами предложено практическому здравоохранению для широкого практического применения патогенетически обоснованного комплексного метода лечения с использованием электромагнитного излучения крайне высокой частоты миллиметрового диапазона.

Полученные результаты цитоморфологических и клинорентгенологических исследований выявлена взаимосвязь между длительностью приёма бисфосфонатных препаратов и развивающимися тяжёлыми осложнениями, определены группы риска среди пациентов с низким уровнем

гигиены полости рта и наличием некомпенсированных форм общесоматических заболеваний.

С целью эффективной профилактики остеонекрозов челюстей и адекватного лечения развивающихся осложнений, врачам онкологам, стоматологам предложены лабораторные и рентгенологические методы диагностики, разработан комплекс лечебно-профилактических мероприятий основанный на использовании электромагнитного излучения и разработанного хирургического метода лечения. Весь полученный материал подвергнут анализу, оформлен в виде методического пособия для специалистов и в виде информационных буклетов для пациентов находящихся в группе риска.

## Заключение

В задачи исследования входило изучение частоты использования бисфосфонатных препаратов, частоты осложнений на фоне их использования, частоты встречаемости осложнённых вариантов течения бисфосфонатных остеонекрозов, их характер и тяжесть.

По данным ретроспективного анализа установлено, что в химиотерапевтическом отделении Ставропольского онкологического диспансера в период с 2010 г. по 2014 г., назначено 11149 упаковок химиотерапевтических препаратов. Из них в 2010 г. назначено 1460 упаковок, 2011 г. назначено 2107 упаковок, 2012 г. назначено 4080 упаковок, 2013 г. назначено 2107 упаковок, 2014 г. назначено 776 упаковок. 89 пациентам проведен курс химиотерапии препаратом Золендроновой кислоты – Зомета.

По результатам проведенного исследования установлено, что частота встречаемости бисфосфонатных остеонекрозов челюстных костей вариабельна. По данным литературы от 12 до 17%, по данным заявленным в аннотациях фирм производителей 2-3%, по результатам проведенного исследования частота встречаемости у лиц, проживающих в Ставропольском крае и получающих бисфосфонатные препараты около 27,1%.

Таблица 13

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

По данным клинико-рентгенологических наблюдений у 98 пациентов принимающих бисфосфонатные препараты 9 месяцев и более постоянно проживающих в Ставропольском крае, выявлено 24 (27,1%) пациента с бисфосфонатными остеонекрозами нижней челюсти с осложнённым течением.

В подгруппу с осложнённым течением остеонекрозов включены пациенты с диффузным поражением нижней челюсти (более двух сегментов) - с патологическими переломами без смещения фрагментов и со смещением фрагментов (Табл. 13).

У 4% пациентов при приеме препаратов более одного года, отмечено сочетанное поражение верхней и нижней челюсти, у 24% пациентов после приёма препаратов более 1,5 лет отмечены явления остеонекроза, которые осложнялись патологическими переломами нижней челюсти (табл. 14).

Таблица 14

Локализация перелома	пациентов	% пациентов
Тело нижней челюсти справа	9	44
Тело нижней челюсти слева	10	48
Подбородочный сегмент	5	8
Альвеолярный отросток верхней челюсти	4*	4,02*

*\* поражение верхней челюсти изолированно не встречалось, у всех 4 пациентов, в том числе выявлены признаки бисфосфонатных остеонекрозов нижней челюсти.*

Одной из задач исследования являлся поиск информативных методов прогнозирования осложнений, развивающихся при приёме препаратов бисфосфонатной группы. По результатам проведенного исследования установлено, что наиболее информативными методами прогнозирования осложнений, развивающихся при приёме препаратов бисфосфонатной группы являются, рентгенологические методы исследования. В ранние сроки приёма бисфосфонатных препаратов показано выполнение цифровой ортопантомографии, в более поздние сроки необходимо проведение мультиспиральной компьютерной томографии в костном и мягкотканом режимах.

В задачи исследования входила разработка способа лечения челюстных костей при бисфосфонатном остеонекрозе, при этом часть исследования была направлена на разработку способа лечения патологических переломов нижней челюсти и их осложнений. Как показали результаты проведенного исследования, разработанное устройство для анатомического позиционирования фрагментов челюстных костей позволяет не только стабильно и жёстко фиксировать костные фрагменты вне зоны патологического перелома нижней челюсти, но и сохранить функциональную активность костно-мышечного аппарата челюстно-лицевой области (патент РФ на изобретение №2441609 по заявке № №2010148254 (069698); заявл. 25.11.2010; опубл. 10.02.2012, Бюл. 5). По результатам клинического исследования установлено, что предложенный метод хирургического лечения позволяет сократить длительность послеоперационного пребывания в стационаре до 2 суток, снизить количество послеоперационных осложнений, длительность реабилитационного периода, улучшить качество жизни пациентов в отдалённые сроки.

В планы диссертационной работы входило изучение показателей лейкоэритробластического соотношения и цитоморфологических показателей форменных элементов крови (табл. 15), у пациентов с патологическими переломами нижней челюсти на фоне бисфосфонатных остеонекрозов. Для получения объективной информации, на предварительном этапе исследования произведён забор крови из общего кровотока и преддверия полости рта у 158 практически здоровых доноров, с целью определения показателей: площади клетки, среднего диаметра, фактора формы лимфоцита, и т.д.

У всех пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами выявлены отклонения морфологических показателей лейкоцитарного звена, лейкоэритробластического соотношения от нормы в сравнении с данными полученными в группе сравнения «А» доноров (табл. 16).

Таблица 15

Морфологические показатели лимфоцитов группы сравнения «А» (158 доноров)

	S кл.	D кл.	Ф-ор ф-мы кл.	Пол- ция к-л.	S ядра	D ядра	Ф-ор ф-мы яд.	Пол- ция ядр.	Коэф вып. ядр	Кол. сегм. ядр	Я-Ц. отнош -ение
Лимфоциты											
M	71,52	8,91	16,4	0,105	44,00	7,380	25,40	0,145	0,042	1,030	0,6310
M	3,61	0,45	0,87	0,01	1,94	0,17	0,32	0,01	0	0,05	0,01
N	158	158	158	158	158	158	158	158	158	158	158

Таблица 16

Морфологические показатели лимфоцитов группы сравнения (158 доноров)

	S кл.	D кл.	Ф-ор ф-ы кл.	По- ция к-л.	S ядра	D ядр а	Ф-ор ф-мы яд	Пол- ция ядр	Коэф вып. ядр	Кол. сегм. ядр	Я- Ц. отно- шение
Лимфоциты											
M	71,5	8,91	16,4	0,10	44,0	7,380	25,40	0,145	0,042	1,030	0,6310
M	3,61	0,45	0,87	0,01	1,94	0,17	0,32	0,01	0,0097	0,05	0,01
N	158	158	158	158	158	158	158	158	158	158	158

В ходе проводимого исследования, в группе сравнения, так же определяли толщину эритроцитов в мкм, проводили поиск оптимального размерного соотношения эритроцитарного пула в периферической крови в группах сравнения и основной группе, на их основе определяли сфероцитарный индекс, который является безразмерной величиной, но имеет важное значение, характеризующее функциональные возможности эритроцитов.

Таблица 17

Средние значения размера эритроцитов здорового человека (n=158, M±m)

Группы	Диаметр эритроцитов (мкм)						
	4	5,25	6,25	7,75	9,25	10,75	11,5
Групп сравн-ия «А»	3,39 ± 0,011	8,57 ± 0,24	22,54 ± 1,14	53,8 ± 3,43	5,23 ± 0,98	3,57 ± 0,26	2,9 ± 0,02

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

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

Установлено, что деформируемость и осмотическая резистентность эритроцитов определяют объёму формой клетки, которые имели различные показатели на этапах проводимого исследования, в том числе после использования электромагнитного излучения крайне высокой частоты в раннем послеоперационном периоде.

Полученные результаты в основной группе и группах сравнения «В» и «С» на этапе предоперационной подготовки, а так же в ранний послеоперационный период, характеризовались высокими показателями дегенеративно-изменённых клеточных форм, со сдвигом лейкоэритробластического соотношения до 3,5:0,98.

Полученные результаты в группе сравнения «С» в послеоперационном периоде характеризовались неуклонным ростом числа дегенеративно-изменённых форм клеток белой крови, с прогрессирующим сдвигом лейкоэритробластического соотношения до 3,5:0,96.

Полученные результаты морфологических исследований в основной группе, в раннем послеоперационном периоде после проведённого курса ЭМИ КВЧ свидетельствуют о положительных морфологических и функциональных изменениях показателей гомеостаза в периферической крови и в крови, полученной из санированного очага поражённой нижнечелюстной кости.

В ходе проведенного исследования по данным клинико-лабораторного мониторинга сформулировано предположение о том, что пусковым механизмом бисфосфонатного остеонекроза является хроническая интоксикация организма в целом. Известный ранее дезинтекационный эффект электромагнитного излучения крайне высокой частоты подтвержден в данном исследовании, так же сформулировано мнение о каскадном и много векторном характере данного эффекта. ЭМИ КВЧ ММ диапазона на биорезонансной частоте оптимизирует локальные морфологические отклонения кренированных клеток крови, стимулирует их функциональную активность и улучшает локальные реологические показатели, оптимизируя деформированный гомеостаз в целом.

Курс ЭМИ КВЧ с длиной волны 7.1 мм, мощностью потока 10 мВт/см<sup>2</sup> с экспозицией 45 минут в основной группе сократил лейкоэритробластическое соотношение до 3,9:1 у 64% пациентов после 10 сеансов. Кроме этого, в основной группе впервые сутки после операции цитоморфологические показатели форменных элементов крови у 86% пациентов характеризовались аномальной формой и размерами эритроцитов, после проведенного курса ЭМИ КВЧ отмечено увеличение числа функционально активных форм эритроцитов до 64,% в сравнении с данными группы сравнения «С».

Таким образом, как показали результаты проведенного клинического исследования, хирургическое лечение больных с патологическими переломами нижней челюсти на фоне бисфосфонатных остеонекрозов имеет ряд особенностей, обусловленных анатомо-топографической очага остеонекроза, локализацией патологического перелома и хирургического вмешательства, обусловленных морфологическими признаками, высокой вероятностью осложнений вторичного инфицирования и нагноения с вовлечением в патологический процесс окружающих тканей.

Поиск способа оперативного лечения больных с патологическими переломами нижней челюсти на фоне бисфосфонатных остеонекрозов, лежит в плоскости профессионализма и технической оснащенности врача-стоматолога.

В свою очередь, решение вопросов ухода за пациентом в послеоперационном периоде, направленного на предотвращение рецидива заболевания или развития хронических вялотекущих воспалительных реакций требует привлечения смежных специалистов, таких, как онкологи, микробиологи, патофизиологи, иммунологи и оториноларингологии на ранних этапах лечения.

## ВЫВОДЫ

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

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

2. Наиболее информативными методами прогнозирования осложнений, развивающихся при приёме препаратов бисфосфонатной группы являются данные рентгенологического исследования: на ранних стадиях - цифровая ортопантомография, на более поздних стадиях - мультиспиральная компьютерная томография в костном и мягкотканом режимах.

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

4. Предложенный метод хирургического лечения позволяет сократить длительность послеоперационного пребывания в стационаре до 2 суток, снизить количество послеоперационных осложнений, длительность реабилитационного периода, улучшить качество жизни пациентов.
5. В основной группе в первые сутки после операции установлено повышенное содержание дегенеративных форм эритроцитов со сдвигом лейкоэритробластического соотношения до 3,4:1. Однократный сеанс ЭМИ КВЧ в области дефекта длиной волны 7.1 мм, мощностью потока 10 мВт/см<sup>2</sup> с экспозицией 45 минут сократил лейкоэритробластическое соотношение до 3,9:1 у 64% пациентов.
6. В основной группе в первые сутки после операции цитоморфологические показатели форменных элементов крови у 86% пациентов характеризовались аномальной формой и размерами эритроцитов, после проведённого курса ЭМИ КВЧ отмечено увеличение числа функционально активных форм эритроцитов на 64,5% по сравнению с контрольной группой.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

3. Рекомендуется включение в курс послеоперационной терапии у больных с патологическими переломами нижней челюсти на фоне бисфосфонатных остеонекрозов курса ЭМИ КВЧ в первые сутки после операции с профилактической и лечебной целью, как на область операционной раны, так и в области коллатерального отёка, стимулируя процессы реабилитации реологических нарушений.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов, Г.Г. Перспективы развития компьютерной цитогистопатологии /Г.Г. Автандилов// Архив патологии. - 2013. - №2. - С. 3-5.
2. Архипов, В.Д. К характеристике биологического действия низкоинтенсивного лазерного излучения для лечения стоматологических заболеваний / В.Д. Архипов, В.П. Решетникова, М.А. Кутафина // Актуальные вопросы стоматологии. Самара, 2012. - С. 14 - 17.
3. Архипов, В.Д. Использование низкочастотного ультразвука при лечении травм воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / В.Д. Архипов, Д.А. Трутин, В.П. Кириллова, А.М. Хамадеева // ФПП практическому здравоохранению. Самара, 2005. - С. 145-146.
4. Архипова, Н.В. Влияние времени проведения анализа на конечные параметры периферической крови /Н.В. Архипова//Клиническая лабораторная диагностика. - 2011. - №1. - С. 37 - 38.
5. Балабуткин В.А. Оптимизация аппаратно-программного обеспечения гематологических исследований / В.А. Балабуткин // Автореф....дисс. док. мед.наук. Москва. - 1999. - С. 48.
6. Балуда В.П. Физиология системы гемостаза / В.П. Балуда // М. - 1995. - С. 243.
7. Баркаган З.С. Основы диагностики нарушений гемостаза /З.С. Баркаган, А.П. Момот//Учебное пособие. М. - 1999. - С.224.
8. Баркаган З.С. Основы диагностики нарушений гемостаза /З.С. Баркаган, А.П. Момот // М., «Ньюдиамед-АО», 1999. С. 217.
9. Байдунов Л.В., Капшор С.А., Парпара А.А. [и др.];. Автоматическая эритроцитометрия в роботизированном микроскопе. МЕКОС-Ц1// Клин. лаб. диагн. 2003. №6. С. 39-42.
10. Баранова О.Ю., Волкова М.А., Френкель М.А. [и др.]; Первичные острые миелоидные лейкозы с миелодисплазией: клинико-лабораторные особенности и прогноз. // Гематол. и трансфузиол. 2005. Т.50. №4. С. 10 - 12.
11. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Бифосфонаты: мифы и реальность// Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. 2010. №9 (сентябрь). С. 52 - 59.

12. Бондарь Т.П. Лабораторно-клиническая диагностика сахарного диабета и его осложнений / Т.П. Бондарь, Г.И. Козинец // Мед. информ. агенство.- М., 2003. - С.87.
13. Веткин А.Н. Клинические аспекты КВЧ-терапии / А.Н. Веткин // Избранные вопросы 1 КВЧ-терапии в клинической практике. Информационный сборник. М., 1991. - №4. - С. 66 - 68.
14. Виноградова Ю.Э. Оценка состояния тромбоцитарного ростка при гематологических заболеваний с помощью проточной цитометрии. Проблемы гематологии / Ю.Э. Виноградова, И.А. Замулаева, Е.И. Селиванова, А.М. Кременецкая, Т.В. Иванова // 2001. - №3. - С.5 - 9.
15. Возный Э.К. Применение бифосфонатов в клинической практике / Вторая ежегодная Российская онкологическая конференция. М., 1998. С. 1215.
16. Воложин А.И. Особенности тканевой реакции при имплантации инъекционного полиакриламидного геля, содержащего ионы серебра и гидроксиапатит / А.И. Воложин, А.Б. Шехтер, Т.Х. Агнокова // Стоматология. - 2000. - №6. - С. 11 - 15.
17. Руководство по гематологии: в 3 томах. / Под ред. Воробьева А.И. 3-е изд., перераб. и допол. // М.: Ньюдиамед. - 2002. - Т. 1. - С.280.
18. Воробьев И.А., Захарова А.И., Атауллаханов Ф.И. [и др.]; Определение условий компьютерной записи микроскопического изображения на примере кариоцитов периферической крови. // Пробл. Гематол. - 1998. - №3. - С. 14 - 20.
19. Воробьев И.А., Худолеева О.А., Рощупкина Т.Д. [и др.]; Иммунофенотипирование опухолей системы крови и лимфотических опухолей. Часть II. Острые лейкозы.// Гематол. и трансфузиол. - 2005. - Т. 50. - №3. С. 8 - 14.
20. Воронков В.Н. Морфологические изменения в коже при действии КВЧ ЭМИ / В.Н. Воронков, Е.П. Хижняк // Миллиметровые волны нетепловой интенсивности в медицине. М., 1991. - С. 635 - 639.
21. Гапонюк П.Я. Применение электромагнитного излучения миллиметрового диапазона для лечения больных гипертонической болезнью / П.Я. Гапонюк,

- В.В. Коваленко, Т.Ю. Шерковина // Миллиметровые волны в медицине и биологии . М., 1989. - №3. - С. 35 - 37.
- 22.Гаркави Л.Х. О критериях оценки неспецифической резистентности организма при действии различных биологически активных факторов с позиции теории адапционных реакций / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина //Миллиметровые волны в медицине и биологии. - 1995. - №6. - С. 11 - 21.
- 23.Гедымин Л.Е. Электромагнитные волны миллиметрового диапазона, используемые для устранения непереносимости противотуберкулезных препаратов / Л.Е. Гедыман // Миллиметровые волны в медицине и биологии.М., 1995. №5. С. 11 - 13.
- 24.Гильмутдинов Р.Я. Физиология крови. Казань / Р.Я. Гильмутдинов, Р.З. Курбанов // Изд-во Татарского государственного гуманитарного института, 1999. С. 183.
- 25.Говалло В.И. Продукция ЭМИ-облучения лимфоцитами и фибробластами человека фактора, активирующего пролиферацию клеток / В.И. Говалло, Ф.С. Барер, И.А. Волчек // Миллиметровые волны не тепловой интенсивности в медицине: Сб. докл. Межд.симп. .М.,1991. Ч. 2. С. 340 -344.
- 26.Голант М.Б. Влияние монохроматических электромагнитных излучений миллиметрового диапазона малой мощности на биологические процессы / М.Б. Голант // Биофизика. 1986. Т. 31. №1. С. 139.
- 27.Голант М.Б. О проблеме резонансного действия когерентных электромагнитных излучений миллиметрового диапазона волн на живые организмы / Голант М.Б. // Биофизика. 1989. Т. 34. Вып. 2. С. 339 - 348.
- 28.Голант М.Б. Основная физическая особенность действия миллиметровых волн на живые организмы при КВЧ-терапии / Голант М.Б. // Избранные вопросы КВЧ-терапии в клинической практике: Информационный сборник. 1991. №4, вып. 61. С. 24 - 36.
- 29.Голант М.Б. Подход к механизмом иммунологии с позиции радиоэлектроники / Голант М.Б. // Радиоэлектроника. 1989. Т. 32. 10. С. 4 -14.

30. Голант М.Б. Почему не возможно создание универсально действующих лечебных средств и что принципиально нового внесено в эту проблему развитие информационной биологии / Голант М.Б. // Миллиметровые волны в медицине и биологии. М. 1995. С.158 - 162.
31. Голант М.Б. Роль миллиметровых волн в процессах жизни деятельности // Миллиметровые волны не тепловой интенсивности в медицине / Голант М.Б. // М., 1991. С. 545 - 547.
32. Голант М.Б. Специфические законы медицины, связанные с физическими законами сохранения энергии и ее преобразования из не упорядоченных форм в упорядоченные / М.Б. Голант, Д.Г. Мудрик, Т.Б. Реброва // Миллиметровые волны не тепловой интенсивности в медицине: Сб. докл. Межд. симп. М., 1991. С. 539 - 544.
33. Гольдберг Е.Д. Роль гемопозиндуцирующего микро окружения в регуляции крове творения при цитостатических миелосупрессиях / Е.Д. Гольдберг, А.Н. Дыгай, В.В. Жданов // Томск, СТТ, 1999. С. 128.
34. Гонский Я.И. Коррекция метаболических нарушений при экспериментальном токсическом поражении печени путем воздействия волнами миллиметрового диапазона / Я.И. Гонский, И.Н. Клищ, М.М. Корда // Миллиметровые волны не тепловой интенсивности в медицине: Сб. докл. Межд. симп, М.,1991. С. 387 - 391.
35. Гузовский Е.В. Трансфузии компонентов крови в клинической практике / Е.В. Гузовский, Г.И. Козинец // Медицинская консультация, 1999, №4. С. 31 - 33.
36. Дворецкий Л.И. Гипохромные анемии / Л.И. Дворецкий // Ревматология, гематология. 2001. №9. С. 443 - 450.
37. Девятов В.А. Острый подчелюстной лимфаденит: лечение и прогнозирование / В.А. Девятов, Ю.К. Едемский, С.В. Петров // Стоматология. 1991.-№5. С. 42 - 44.
38. Девятков Н.Д. Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона длины волны на биологические объекты / Н.Д. Девятков // Успехи физич. наук. 1993. Т. 11. №3. С. 453.

39. Девятков Н.Д. Вопросы использования электромагнитных излучений малой мощности крайне высоких частот ( миллиметровых волн ) в медицине / Н.Д. Девятков // Ижевск: Удмуртия, 1991. С. 212
40. Девятков Н.Д. Применение низкоинтенсивных электромагнитных миллиметровых волн в медицине / Н.Д. Девятков, Ю.Л. Арзуманов, О.В. Бецкий // Миллиметровые волны в медицине и биологии. М., 1995. С. 6 - 8.
41. Девятков Н.Д. Воздействие электромагнитных колебаний миллиметрового диапазона волны на биологические системы / Н.Д. Девятков, О.В. Бецкий, Э.А. Гельвин // Радиобиология. 1991. -Т.21. №2. С. 163.
42. Девятков Н.Д. Лечение без лекарств и его радиофизические аспекты / Н.Д. Девятков, М.Б. Голант // Миллиметровые волны нетепловой интенсивности в медицине. М., 1991. С. 529 - 534.
43. Девятков Н.Д. Пути развития электронных приборов миллиметрового и субмиллиметрового диапазонов волн / Н.Д. Девятков, М.Б. Голант // Радиотехника. 1967. №11. С. 1973 - 1978.
44. Девятков Н.Д. Миллиметровые волны и их роль в процессах жизнедеятельности / Н.Д. Девятков, М.Б. Голант, О.В. Бецкий // М., Радио и связь, 1991. С. 160.
45. Девятков Н.Д. Физика процессов в организме при воздействии на него электромагнитных волн миллиметрового диапазона / Н.Д. Девятков, М.Б. Голант, О.В. Бецкий // Краткие сведения для врачей, используют их установки «Явь -I» Н.П.О. «Исток». М., 1989. С. 3 - 5.
46. Девятков Н.Д. Различия в подходе и устранении обратимых и необратимых функциональных нарушений организма с помощью когерентных излучений миллиметрового диапазона волн / Н.Д. Девятков, М.Б. Голант, М.Б. Реброва // Миллиметровые волны в медицине и биологии. М., 1989. С. 106.
47. Детлав И.Э. Электромагнитное излучение КВЧ при заболеваниях опорно-двигательной системы / И.Э. Детлав, И.Я. Наудина, А.В. Турауска // Миллиметровые волны нетепловой интенсивности в медицине: Сб. докл. Межд. симп. М., 1991. Ч. 1. С.30 - 31.

48. Дробышев А.Ю., Остеонекроз челюстей на фоне приема наркотических препаратов// Материалы I Междисциплинарного конгресса по заболеваниям органов головы и шеи. Медицина XXI века – междисциплинарный подход к патологии органов головы и шеи. Опухоли головы и шеи. Москва 27-29 мая 2013г.
49. Дробышев А.Ю., Лечение бифосфонатных остеонекрозов челюстей у больных со злокачественными новообразованиями различной локализации // материалы I Междисциплинарного конгресса по заболеваниям органов головы и шеи. Медицина XXI века - междисциплинарный подход к патологии органов головы и шеи. Опухоли головы и шеи. Москва 27-29 мая 2013г.
50. Дружинин Ю.О., Краснов А.Е. Информационные средства обработки и морфометрического анализа изображений клеток. // Сб. тр. РАН Интпробл. упр.1998. №7. С. 57 - 58.
51. Дьяконенко Е.Е. Возможности получения гидроксиапатита заданного фазового и гранулометрического состава, с различной степенью закристаллизованности / Е.Е. Дьяконенко, Н.Л. Козырева, Н.М. Лонгинова // Новое в стоматологии. 2000. №7. С.80 - 82.
52. Дягилева О.А. Определение содержания ретикулоцитов в периферической крови: клиническое значение и современные методические возможности / О.А. Дягилева, Т.Г. Сарычева, Г.И. Козинец // гематология и трансфузиология. 2000. №2. С. 35 - 37.
- 53.Ефимов Е.И. Опыт применения аппарата КВЧ-терапии в профилактике иммунодефицитных состояний при острых респираторных заболеваниях / Е.И. Ефимов, С.А. Разгулин, В.А. Балчугов, А.В. Корнаухов // Воен.-мед.журн. 1999. №5. С.58 - 59.
54. Жабина А.С. Practical oncology ПРАКТИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ . Т. 12, №3 – 2011 131 complications in patients with breast cancer and bone metastases // Ann. Oncol. 2003. Vol.14(9). P.1399.

55. Жуков Б.Н. Влияние миллиметровых волн на микроциркуляцию в эксперименте / Б.Н. Жуков, Н.А. Лысов, А.Э. Махлин // Миллиметровые волны в медицине и биологии. М., 1995. С. 129 - 130.
56. Зайцева И.А. Применению КВЧ-терапии в клинике кожных болезней под контролем иммунограммы / И.А. Зайцева, С.В. Донецкая // Миллиметровые волны в медицине и биологии. М., 1995. С. 51 - 52.
57. Зайцева И.А. Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на систему гемостаза у детей с острыми вирусными гепатитами / И.А. Зайцева, В.Ф. Киричук, А.А. Шульдяков // Миллиметровые волны в медицине и биологии. М., 1995. С. 20 - 21.
58. Замобовская Н.П. Биологические реакции как основа гигиенической оценки электромагнитных волн миллиметрового диапазона / Н.П. Замобовская // Автореф. дис. д-ра мед. наук. -Киев: Мед. инст. им. А.А. Богомольца, 1979. С. 29.
59. Ильинский И.С. КВЧ-терапия в сочетании с аэроионо-и водолечением у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / И.С. Ильинский // Миллиметровые волны в медицине и биологии. М., 1995. №4. С. 67 - 68.
60. Каменев Ю.Ф. Миллиметровое излучение в лечении осложненных раневой инфекции повреждений конечностей. Вопросы использования электромагнитных излучений малой мощности крайне высоких частот ( миллиметровых волн ) в медицине / Ю.Ф. Каменев // под ред. акад. Н.Д. Девяткова. Ижевск: Удмуртия, 1991. С. 86 - 101.
61. Каменев Ю.Ф. Применение миллиметровых волн в травматологии и ортопедии. Миллиметровые волны нетепловой интенсивности в медицине / Ю. Ф. Каменев // Сб. докл. Межд. симп. М., 1991. С. 15 - 20.
62. Карлов В.А. Применение аппарата. «Электроника - КВЧ» при лечении ДВС-синдрома у больных с сосудистыми заболеваниями головного и спинного мозга / В.А. Карлов, И.В. Родштат, Ю.Д. Калашников // Аппаратный комплекс « Электроника -КВЧ » и его применение в медицине. М., 1991. С.112 - 119.

63. Киричук В.Ф. Влияние различных режимов КВЧ-терапии на состояние системы гемостаза у больных острым инфарктом миокарда / В.Ф. Киричук // Миллиметровые волны нетепловой интенсивности в медицине: Сб. докл. Межд. симп. М., 1991. 4.1.С. 65 - 69.
64. Киричук В.Ф. Динамика показателей гемостаза у больных инфарктом миокарда получивших КВЧ-терапию / В.Ф. Киричук, Т.В. Головачева, С.В. Семенова // Миллиметровые волны нетепловой интенсивности в медицине: Сб. докл. Межд. симп. М., 1991.4.1. С. 71 - 74.
65. Коваленко В.В. Применение КВЧ-терапии при лечении гипертонической болезни, бронхиальной астмы, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / В.В. Коваленко // Избранные вопросы КВЧ-терапии в клинической практике. Информационный сборник М., 1991. №4. вып.61. С.91 - 93
66. Козинец Г.И. Интерпретация анализов крови и мочи / Г.И. Козинец // М., Триада-Х. 1998. С.104.
67. Козинец Г.И. Кровотечение в норме и патологии, консерватизм и современные аспекты / Г.И. Козинец // Матер, научно-практической конференции – «Гематологический диагноз в лаборатории» 17-18 июня С.-П. 1999. С. 6 - 22.
68. Козинец Г.И. Физиологические системы организма человека, основные показатели / Г.И. Козинец // М., 2000. С.384.
69. Козинец Г.И. Экология и кроветворение / Г.И. Козинец // Гематология и трансфузиология .1990. С. 7 - 11.
70. Козинец Г.И. Исследование системы крови в клинической практике / Г.И. Козинец, Ю.С. Арустамян, Г.Д. Ашуров и др. // М., Триада. 1997. С. 480.
71. Козинец Г.И., Гусев А.А., Антипов Н.Н. [и др.]; Автоматический анализ мазков крови: пересчет количества клеток с плоскости на объем. // Клин.лаб. диагн. 2000. №9. С. 33 - 34.
72. Козинец Г.И. Клетки периферической крови и экологические факторы внешней среды / Г.И.Козинец, Д.Ф. Каюмова, В.М. Погорелов // Клин.-лаб. диагностика. 1993. №1. С. 14 – 20.

73. Козинец Г.И. Цитофотометрия гемопоэтических клеток / Г.И.Козинец, В.М. Котельников, В.Е. Гольдберг // Томск. Изд-во ТГУ. 1986. С. 224.
74. Козинец Г.И. Стабильность кроветворения и его адаптационные возможности / Г.И.Козинец, Ю.К. Новодержкина // Клин.-лаб. диагностика. 1997. 35. С. 16.
75. Козинец Г.И. Клетки крови – современные технологии их анализа / Г.И. Козинец, В.М. Погорелов, Д.А. Шмаров и др. М., 2002, С.534.
76. Клетки крови: современные технологии исследования. / Козинец Г.И., Погорелов В.М., Шмаров Д.А., Боев С.Ф., Сазонов В.В. // М., Триад-Фарм, 2002. С. 451.
77. Козинец Г.И. О стабильности кроветворения и его лабораторных показателей / Г.И.Козинец, В.М. Погорелов, В.М. Котельников и др. // Лаб. дело 1988. С. 3 – 7.
78. Козинец Г.И. Физиологическая ( запрограммированная ) гибель клеток при гемопоэзе / Г.И.Козинец, В.М. Погорелов, Г.И. Хазем и др. // Клин.-лаб. диагностика. 1996. №1. С. 35 – 37.
79. Гематологический атлас. Настольная книга врача лаборанта. / Козинец Г.И., Сарычева Т.Г., Луговская С.А. // М.: практическая медицина, 2008. С.187.
80. Козинец Г.И., Сазонов В.В., Гусев А.А. [и др.]; Опыт использования системы автоматической микроскопии периферической крови.
81. Козинец Г.И. Поверхностная архитектура клеток периферической крови / Г.И. Козинец, Симоварт Ю. // Таллин: “Валгус”, 1984. С.116.
82. Козинец Г.И. Гематология и трансфузиология / Г.И. Козинец, Е.Г. Жилиева, В.И. Легеза и др. // 1994. №2. С. 3 - 10.
83. Козинец Г.И. Электрофорез клеток гемопоэтической ткани / Г.И. Козинец, М.М. Зоделава, Л.В. Борзова, Р.А. Кульман // Тбилиси. Сабочота Сакиртвело. 1986. С. 149.
84. Клетки крови и костного мозга. Цветной атлас. / Козинец Г.И., Шишканова З.Г., Сарычева Т.Г. // М.: Медицинское международное агенство, 2004. С. 203.
85. Козинец Г.И. Донорство – новые резервы / Г.И.Козинец, Д.А. Шмаров, Т.Г. Сарычева и др. // Клин. геронтология. 1999. №2. С. 9 - 17.

86. Козинца Г.И. Атлас клеток крови и костного мозга /Г.И. Козинца // “Триада - X”, 1998. С. 160.
87. Козинца Г.И. Исследование системы крови в клинической практике . / Г.И. Козинца, В.А. Макарова // М.,Триада-Х. 1997. С. 480.
88. Козлов В.И. Стимуляция микроциркуляции низкоинтенсивным лазерным излучением / В.И. Козлов, В.А. Буйлин // Новое в лазерной медицине и хирургии . М., 1990. Ч.2. С. 90 – 91.
89. Колеман Р.Е. Бифосфонаты при лечении больных ранним и диссеминированным раком молочной железы. Настоящее и будущее / Третья ежегодная Российская онкологическая конференция. СПб., 1999. С. 47 - 49.
90. Колосова Л.И. Влияние электромагнитного поля миллиметрового диапазона малой мощности на регенерацию периферических нервов / Л.И. Колосова, В.Д. Авелев, Г.Н. Акоев // Миллиметровые волны нетепловой интенсивности в медицине. Межд. симп. М., 1991. Ч.2. С. 398 – 402.
91. Коробова Ф.В. Компьютерная морфометрия тромбоцитов периферической крови здоровых людей. // Автореф.канд. мед. наук. М., 2001.
92. Коробова Ф.В. Роль метода компьютерной морфометрии тромбоцитов в оценке морфологического состояния тромбоцитов периферической крови / Ф.В. Коробова, Т.В. Иванова, Л.Г. Ковалева // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии» Санкт-Петербург. 2000. С. 293.
93. Кочемасов В. В., Саутина В. О., Воробьев А. И. Приоритетные направления развития фундаментальных научных исследований по проблеме гемобластозов до 2010 г. // Гематол. и трансфузиол. 2007. № 5. С. 3 - 10.
94. Лебедева Н.Н. Модифицирующее действие ММ – волн на функциональное состояние нервной системы человека при моделировании стресса / Н.Н. Лебедева, О.П. Сулиман // Миллиметровые волны в медицине и биологии. М.,1994. №3. С.16 – 21.
95. Луговская С.А. Что могут гематологические анализаторы / С.А. Луговская // Лаборатория. 1997.№5. С. 7 – 9.

96. Луговская С.А. Лабораторная гематология / С.А. Луговская, В.Т. Морозова, М.Е. Почтарь и др. // М., 2002. С. 114.
97. Макаренков А.С., Терехов С.М., Калашникова А.Е. [и др.]; Использование компьютерных систем анализа изображений в исследованиях на клетках человека *in vitro*. II Медицинская генетика : Ежемесячный научно-практ. журнал. 2003. Том 2, N 4 . С. 170 - 174.
98. Малахов В. Н., Исаева О. М., Сердюк А. П. [и др.]; Показатели качества гематологических исследований в здравоохранении РФ по данным ФСВОК. // Клин. лаб. диагн. 2006. № 6. С. 36-40.
99. Медведев Ю.А. Басин Е.М. Патологический перелом нижней челюсти на фоне приема наркотического препарата дезоморфин // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2011. №2, С. 58 -65.
100. Медведев Ю.А. Басин Е.М. Фосфорные некрозы челюстей: вчера и сегодня// Зубоврачевание в России: история и современность. Материалы конференции. Москва, 2011. С. 117 -119.
101. Медведев Ю.А. Басин Е.М. Фосфорные некрозы челюстей // Врач, 2012. №1. С. 21 – 25
102. Медведев Ю.А., Платонова В.В., Басин Е.М. Патологические переломы нижней челюсти на фоне приема наркотических синтетических препаратов / Медведев Ю.А., Платонова В.В., Басин Е.М. // XVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» Сборник материалов конгресса. Москва, 2011. С. 617.
103. Медовый В. С., Николаенко Д. С., Парпара А. А. и др.; Автоматизация микроскопических анализов мазков крови и контроль качества с применением референсных виртуальных слайдов. // Клин. лаб. диагн. -2008. №6. С. 46 - 50.
104. Медовый В. С., Парпара А. А., Пятницкий А. М. и др.; Методики автоматизированной микроскопии биоматериалов (обзор литературы) Клин. лаб. диагн. 2006. № 7. С. 15 - 20.

- 105.Меньшиков В. В. Точность, неопределенность и прослеживаемость в клинических лабораторных исследованиях /В.В. Меньшиков// Клин. лаб. диагн. 2007.№9. С. 33 - 34.
- 106.Меньшиков В. В. Эталоны, стандартные образцы и образцы сравнения в клинической лабораторной аналитике. // Клин. лаб. диагн. 2008. № 9. С. 47 - 48.
- 107.Мороз В.А. БИФОСФОНАТЫ В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. Национальный фармацевтический университет/ Л.Г. Ланько, ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева». – 2009. - №8. – 133 с.
- 108.Морозов П.В. Экстракорпоральная обработка аутокрови КВЧ-излучением в лечении одонтогенной инфекции / П.В. Морозов // Автореф. дис. канд. мед. наук. Самара, 2001. С. 23.
- 109.Мосежный А.Е. Электромагнитные волны миллиметрового диапазона в лечении больных церебральным атеросклерозом, с неврозоподобными состояниями / А.Е. Мосежный, А.А. Гуляев, В.К. Никифоров // Избранные вопросы КВЧ-терапии в клинической практике: Информационный сборник. М., 2011. - №4. - Вып.61. - С. 153 – 155.
- 110.Муравская Н. П. Проблемы создания эталонной базы в области лабораторной медицинской аналитики. // Клин. лаб. диагн. 2008. - №9. - С. 41.
- 111.Муралёва Н.А. Влияние алендроната на состояние костной ткани преждевременно стареющих крыс OXYS / Н.А. Муралёва, М.А. Садовой, Н.Г. Колосова // Успехи геронтологии. - 2011. - Т.24. - №1. - С.143 - 146.
- 112.Сравнение эффективности бифосфонатов в эксперименте: исследование на преждевременно стареющих крысах OXYS / Н.А. Муралёва, Н.Е. Офицеров, В.П. Тихонов, Н.Г. Колосова // Остеопороз и остеопатии: Тезисы IV Российского конгресса по остеопорозу. Приложение к научно-практическому медицинскому журналу. 2010. №1.С.130 - 131.
- 113.Муслимов С.А. Морфологические основы применения биоматериалов в регенеративной хирургии / С.А. Муслимов // Автореф. дис. канд. мед. наук. Уфа, 2000. С. 49.

114. Недзвецкий В.А. Опыт лечения нефритов методом КВЧ-терапии / В.А. Недзвецкий // миллиметровые волны нетепловой интенсивности в медицине. Межд. симп. М., 1991. С. 257 – 262.
115. Новик А.А. Проблема апоптоза в гематологии / А.А. Новик, О.Б. Крысюк, Л.Б. Салтыкова, В.В. Лесничий // В кн.: «Программированная клеточная гибель». Санкт.-Петербург, : Наука. 1996. С. 157 – 176.
116. Новодержкина Ю.К. Стабильность кроветворения и его автоматизированный контроль в условиях микрогравитации / Ю.К. Новодержкина // Автореф. докт. дисс. М., 1998. С. 40.
117. Павлюк В.М. Влияние электромагнитных колебаний миллиметрового диапазона на динамику заживления экспериментального инфаркта миокарда у крыс / В.М. Павлюк, В.И. Ковалев // Миллиметровые волны нетепловой интенсивности в медицине. Межд. симп. М., 1991. С. 393 – 396.
118. Панкратов А.С. Использование остеопластических материалов при лечении нагноившейся костной раны нижней челюсти в эксперименте / А.С. Панкратов, А.С. Древаль, В.М. Пылаев // Российский стоматологический журнал. 2000. №5. С. 4 – 6.
119. Пивоварова А.И. Влияние электромагнитного излучения на пролиферативную активность лимфоцитов крови человека / А.И. Пивоварова // миллиметровые волны нетепловой интенсивности в медицине. Межд. симп. М., 1991. С. 408 – 413.
120. Плетнев С.Д. Применение излучений крайне высоких частот (миллиметрового диапазона волн ) в онкологии. Вопросы использования электромагнитных излучений малой мощности крайне высоких частот (миллиметровых волн) в медицине / С.Д. Плетнев // Под. ред. Академика Н.Д. Девяткова. Ижевск, 1991. С. 163 – 180.
121. Плетнев С.Д. Применение электромагнитных волн ММ- диапазона в клинической медицине / С.Д. Плетнев // Миллиметровые волны в медицине и биологии. М., 1995. С. 9 – 10.

122. Плясунова С.А., Балугян Р.Ш., Хмельницкий К.С., [и др.]; Автоматизированные методики микроскопических анализов мазков крови — медицинские испытания комплекса МЕКОС-Ц2. // Клин. лаб. диагн. 2006. № 10. С. 22 - 39.
123. Погорелов В.М. «АСПЕКТ» - отечественная система автоматической микроскопии мазков периферической крови / В.М. Погорелов, И.А. Иванова, Н.В. Верденская и др. // Лаборатория. 1999. С. 16 – 17.
124. Погорелов В.М. Морфология апоптоза при нормальном и патологическом гемопоэзе / В.М. Погорелов, Г.И. Козинец // Гематол. и трансфузиол. 1995. №5. С. 17 – 25.
125. Погорелов В.М. Морфология клетки – золотой стандарт клинической гематологии / В.М. Погорелов, Г.И. Козинец // Проблемы гематол. и перелив. крови. 1998. №2. С. 5 – 10.
126. Погорелов В.М., Козинец Г.И. Диагностическая значимость морфологических особенностей эритроцитов в мазках периферической крови. // Гематол. и трансфузиол. 2005. Т. 50. № 5. С. 13 – 17.
127. Погорелов В. М., Дягилева О. А., Козинец Г. И. Введение в аналитическую цитохимию острых лейкозов (лекция). // Клин. лаб. диагн. 2005. № 8. С. 25 - 32.
128. Погорелов В. М., Дягилева О. А., Луговская С. А., и др.; Принципы и возможности стандартизации морфоцитохимической диагностики острых лейкозов. // Клин. лаб. диагн. 2006. № 7. С. 20 - 38.
129. Цветной атлас системы клеток крови. Один источник и четыре составные части миелопоэза. / Погорелов В.М., Козинец Г.И., Дягилева О.А. // М.: Практическая медицина, 2007. С.176.
130. Пономарев В.Д. Аналитическая химия. 2 часть / В.Д. Пономарев // М., 1982. С.159.
131. Попова В.И., Туровский В.С. Реакция периферической крови на воздействие модулированных электромагнитных полей: Сб. науч. тр. моек. НИИ гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана . М., 1990. С. 49 - 51.

132. Рабухина Н.А. Рентгенодиагностика заболеваний челюстно-лицевой области / Н.А. Рабухина, Н.М. Чупрынина // М., 1999. С. 367.
133. Родштат И.В. Физиологическая концепция взаимодействия миллиметровых радиоволн с организмом человека / И.В. Родштат // миллиметровые волны нетепловой интенсивности в медицине. Сб. докл. / Межд. симп. М., 1991. Ч.3 С. 548 – 553.
134. Родштат И.В. Физиологически обоснованные варианты лечебного воздействия радиоволн на кожу человека / И.В. Родштат // Миллиметровые волны в медицине и биологии. М., 1995. С. 145 – 146.
135. Родштат И.В. Физиологические основы иммунных эффектов миллиметрового радиоволнового воздействия на коже / И.В. Родштат // Миллиметровые волны в медицине и биологии. М., 1993. №2. С. 24 – 35.
136. Рыжиков Л.В. Применение ММВ для лечения нарушений фосфорно-кальциевого обмена при терминальной почечной недостаточности / Л.В. Рыжиков, Д.Ф. Кеслер // Миллиметровые волны в медицине и биологии. М., 1995. С. 47 – 49.
137. Рыжиков Л.В. Защитный эффект низкоинтенсивного миллиметрового облучения при летальной гриппозной инфекции / Л.В. Рыжиков, А.М. Старик, А.П. Волгарев // Миллиметровые волны нетепловой интенсивности в медицине: Сб. докл. Межд. симп. М., 1991. С. 112 – 114.
138. Сарычева Т.Г. Морфофункциональная характеристика эритрона в норме (обзор литературы) / Т.Г. Сарычева, Г.И. Козинец // Клиническая лабораторная диагностика. 2001. №5. С. 3 – 8.
139. Сарычева Т.Г. Эритрон и почечная патология (обзор литературы) / Т.Г. Сарычева, Г.И. Козинец // Клиническая лабораторная диагностика. 2001. №6. С. 20- 24.
140. Сарычева Т.Г. Некоторые особенности эритрона при эритремии / Т.Г. Сарычева, Е.А. Стрелецкая, Г.И. Козинец // Клиническая лабораторная диагностика. 2001. №7. С. 35 – 38.

141. Севастьянова Л.А. Биологическое действие радиоволн миллиметрового диапазона на нормальные ткани и злокачественные новообразования / Севастьянова Л.А. // Эффект нетеплового воздействия миллиметрового излучения на биологические объекты. М., 1983. С. 48 – 62.
142. Соколовский С.И. Клиническая практика применения ЭМИ низкой интенсивности в лечении заболеваний тканей пародонта / С.И. Соколовский, В.Г. Поюйницкий, Р.И. Максудов // Миллиметровые волны нетепловой интенсивности в медицине. Межд. симп. М., 1991. 4.1. С. 282 – 286.
143. Сидорук А.В. г. Волгоград. Волгоградский государственный медицинский университет. АКТУЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ СТОМАТОЛОГИИ МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ, ПОСВЯЩЕННОЙ 75-ЛЕТИЮ ВОЛГОГРАДСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА, 45-ЛЕТИЮ КАФЕДРЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ И 40-ЛЕТИЮ КАФЕДРЫ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ (Том № 67).
144. Славинский А.А. Критерий функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов, основанные на компьютерном анализе изображения и люминесценции. // Автореф.док. мед. наук. М., 2000.
145. Стуклов Н.И. Компьютерная морфометрия ретикулоцитов в норме и при анемических состояниях. // Автореф.канд. мед. наук. М., 2004.
146. Троицкий В.В. Влияние ЭМИ миллиметрового диапазона на течение острого инфаркта миокарда / В.В. Троицкий // Миллиметровые волны нетепловой интенсивности в медицине. М., 1995. С. 36 – 38.
147. Туманянц Е.Н. Применение КВЧ-терапии для повышения неспецифической резистентности у детей из Чернобыльской зоны / Е.Н. Туманянц, Н.А. Темурьянц // Миллиметровые волны в медицине и биологии: Сб. докл. М., 1995. С. 19 – 20.
148. Ушанов Б.Ю. Электромагнитное излучение ММ-диапазона в комплексном лечении острого инфаркта миокарда / Б.Ю. Ушанов // Миллиметровые волны в медицине и биологии. М., 1995. С. 33 – 35.

149. Федулаев Ю.Н. Эффективность миллиметровой терапии у амбулаторных больных стенокардией напряжения II функционального класса / Ю.Н. Федулаев, В.А. Люсов, Н.А. Волон // Миллиметровые волны в медицине и биологии. М., 1995. С. 27 – 28.
150. Хижняк Е.П. О роли пространственного распределения поглощения ЭМИ в формировании биоэффектов при КВЧ – облучении / Е.П. Хижняк, О.В. Бецкий, В.Н. Воронков // Миллиметровые волны нетепловой интенсивности в медицине: Межд. симп. М., С. 132.
151. Чижевский А.Л. Биофизические механизмы реакции оседания эритроцитов / А.Л. Чижевский // Новосибирск: Наука. Сиб.отделение, 1980. С. 177.
152. Шиффман Ф.Д. Патология физиология крови / Ф.Д. Шиффман // Невский диалект. С.-Петербург, 2000. С. 446.
153. Шиффман Ф.Д. Патология физиология крови / Ф.Д. Шиффман // М., Спб. 2000. С. 448.
154. Шмаров Д.А. оценка пролиферативной активности клеток костного мозга методом проточной цитофлуориметрии / Д.А. Шмаров // Клини.-лаб. диагностика.М., 1993. №5. С. 40 – 44.
155. Шмаров Д.А. Пролиферативная активность и клеточный состав костного мозга / Д.А.Шмаров, Б.В. Крехнов, О.Н. Попова, Ю.М. Кучма, С.В. Лепков // Гематол. и интрасфузиол. 1992. №7 – 8. С. 6 – 9.
156. Шмаров Д.А. Изменение стабильности параметров клеточного цикла клеток костного мозга при гематологических заболеваниях / Д.А. Шмаров, Ю.М. Кучма, Г.И. Козинец // Терап арх. 1997. №7. С. 17 – 21.
157. Шмаров Д.А. Проточная цитометрия в гематологии. Методы и техника проточно-цитометрического анализа / Д.А. Шмаров, С.А. Луговская, Е.С. Князева, Г.И. Козинец // Клини. – лаб. диагностика. М., 1997. №8. С. 3-10.
158. Лабораторно-клиническое значение проточно-цитометрического анализа крови. / Шмаров Д.А., Козинец Г.И. // М.: Медицинское международное агентство, 2004. С.128.
159. Abu-Id МН, Warnke РН et al. G OfCranio-Maxillofacial Surg (20008) 36,95-103.

160. Anna A. Phase II Cabozantinib Trial in Patient with Advanced Solid tumors and Bone Metastase // ASCO/ - 2011.
161. Bagan J.V., Jimenez Y., Murillo J., Hernandez S., Poveda R., Sashis J.M. et al. Jaw osteonecrosis associated with bifosfonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extraction. Study of 20 cases. Oral; Oncol 2006. vol 42, N 2 p. 327 – 329.
162. Body J., Diel I., Lichinitser M et al. MF 4265 Study Group. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases // Ann. Oncol. – 2003. – Vol.14(9). – P.1399.
163. Body J., Diel I., Lichinitzer M. et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomized, placebo controlled phase III studies // Brit. J. Cancer. – 2004. –Vol.90. – P.1133.
164. Brown J., Neville–Webbe H., Coleman R.E. The role of bisphosphonates in breast and prostate cancers // Endocr. Relat. Cancer. – 2004. – Vol.11. – P.207
165. Campbell A., Johnson F., Strutt S. The Virtual Film Library: a multi site model for morphology education. // Int. J. Lab. Hematol. 2008. - Vol. 30. (Suppl. 1).-P. 140.
166. Conte P. et al. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: results from a multinational randomized controlled trial // J.Clin.Oncol. – 1996. – Vol.14. – P.2552-2559.
167. Danny H., O'Sullivan G. et al. Evaluation of the CellaVision DM96 for the enumeration of the bone marrow nucleated differential cell count. // Int. J. Lab. Hematol. 2008. - Vol. 30. (Suppl. 1). - P. 8.
168. Diel I. et al. Improvement of bone pain, quality of life and survival time of breast cancer patients with metastatic bone disease treated with intravenous ibandronate // Europ. J. Cancer. – 1999. – Vol.35 (Suppl 4). – S83 (abstr.269).
169. Durie B.G., Katz M. Croweiy J. Osteonecrosis of the jaw and bifisfonates. N Engl J Med 2005 N21, p.99 – 102.
170. Escalante C., Bonin S. Oncologic emergencies / Cancer Management: A Multidisciplinary Approach / Ed By R.Pazdur, L.R.Coia, W.J.Hoskins, L.D.Wagman. PRR Huntington, NY. – 1996-1997. – P.701-718.

171. Filleul Q, Crompton E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases : *G Cancer Res ClinOncol* (2010) 136: 1117-1124.
172. Fleisch H (2002). «Development of bisphosphonates». *Breast Cancer Res* 4 (1): 30–4. DOI:10.1186/bcr414. PMID 11879557.
173. Fournier P et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone – stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats: *Cancer Res*: 62: 6538-6544:2002.
174. Fournier P, Boissier S, Filleul S, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Research* 2002; vol. 62, p. 6538-44.
175. Hillner B., Ingle J., Berenson J. et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol.21. – P.4042.
176. Hortobagji GN, Theriault RL et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J ClinOncol* 1998;16:3038-2044.
177. Hughes De, MacDonald BR, Russel RG, Gowen M. Inhibition of osteoclast-like cell formation by bisphosphonates in long-term cultures of human bone marrow, *J Clin Invest* 1989;83(6) :1930-5.
178. Kanis J. et al. Clodronat decreases the frequency of skeletal metastases in women with breast cancer. – *Bone.* – 1996. –Vol.19. – P.663-667.
179. Kapitola J, Zac J. Effect of pamidronate on bone blood flow. in oophorectomized rats. *Physiol Res* 1998; vol. 47, N 3, p. 237-40.
180. Khosla S, Burr D, Cauley J et al. Bisphosphonate- associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res* 2007: 22: 1479-91.
181. Licht J. D., Sternberg D. W. The Molecular Pathology of Acute Myeloid Leukaemia. // *Am. J. Hematol.*, 2005. Vol. 137. - P. 277-291.
182. Machin S. J. Standardization and Quality Assurance. // *Int. J. Lab. Hematol.* 2008. - Vol. 30. (Suppl. 1). - P. 51-54.

183. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-1117.
184. Martin S, Tallman, D, Gary Gilliland, and Jacob M. Rowe Drug therapy for acute myeloid leukemia. // *Blood*. — 2005. Vol. 106. -P. 1154-1163.
185. Mathe G., Belpomme D., Dantcher D. et al. Immunoblastic acute lymphoid leukemia. // *Biomedicine*. 1974. - Vol. 20. - P. 333 - 340.
186. Merigo E., Manfredi M., Meleti M. et al. Bone necrosis of the jaws associated with bisphosphonate treatment: a report of twenty-nine cases. *Acta Biomed* 2006 vol.77, n 1, p. 109-117.
187. Metzger F. L. Tree-minute peripheral blood film evaluation: Preparing the film. // *Vet. Med*. 2004. - Vol. 131, № 8. - P. 13-20.
188. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emergine oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005: 104:83-93.
189. Montebugnoli L, Felicetti L, Gissi DB, Pizzigallo A, Pelliccioni GA, Marchetti C. Biphosphonate-associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Oct; vol.104, N 4 p.473-7.
190. Montebugnoli L, Felicetti L, Messi D., Pizzi Gallo A., Pelliccioni G., Marchetti C. Biphosphonate associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. – 2007, Oct. – Vol.104.– №4. – P.473-477.
191. Morgan C., Jeremiah S., Wagstaff J. Metronomic administration of ibandronate and its antiangiogenic effects in vitro // *Microvasc Res*. – 2009, Dec. – Vol.78(3). – P.453-458.
192. Murad OM, Arora S, Farag AF, Guber HA. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: a retrospective study. *Endocr Pract*. 2007 May-Jun;13(3):232-8.
193. Nair SP, Meghji S, Wilson M et al. Bacterially induced bone destruction: Mechanisms and misconceptions. *Infect Immun* 1996: 64: 2371-8.

194. Nelson C.L., Hicmon J.G, and Skinner R.A. J. Treatment of experimental osteomyelitis by surgical debridement and the implantation of biodegradable, polyanhydride-gentamicin // *Orthop. Res.* 1997/ -Vol.15. №2. P.249 – 255.
195. Newcomb P., Trentham A. et Hampton J. // *Brit. J. Cancer.* – 2010. – Vol.102. – P.799802.
196. Ottewell P, Lefley D, Cross S, Sustained inhibition of tumor growth and prolonged survival following sequential administration of doxorubicin and zoledronic acid in a breast cancer model // *Int. J. Cancer.* – 2010, Jan 15. – Vol.126(2). –P.522-532.
197. Peter H. Bartels, Ph.D., Hubert G. Karyometry: Correction Algorithm for Differences in Staining. // *Anal. Quant. Cytol. Histol.* 2009. - Vol. 31.-P. 63-73.
198. Rajesh L., Pattari S. et al. Image morphometry of acute leukemias. Comparison between lymphoid and myeloid subtypes. // *Anal. Quant. Cytol. Histol.* 2004. - Vol. 26, № 1. - P. 57-60.
199. Reid IR. Osteonecrosis of the jaw-Who gets it, and Why? *Bone* 44(2009)4-10.
200. Renneville A., Roumier C., Biggio V. Cooperating gene mutations in acute myeloid leukemia: a review of the literature. // *Leukaemia.* — 2008. — Vol. 22.-P. 915-931.
201. Reszka AA, Halasy-Nagy J, Rodan GA. Nitronen- bisphosphonates block retinoblastoma phosphorylation and cell growth by inhibiting the cholesterol biosynthesis pathway in a keratinocyte model for esophageal irritation. *Mol Pharmacol* 2001; 59: 193-202.
202. Rosen L., Gordon D., Kaminski M. et al. Long term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast cancer: a randomized, double blind, multicenter, comparative trial // *Cancer.* – 2003. – Vol.98. – P.1735.
203. Rosen L., Gordon D., Tchekmedyian S. et al. Long term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non small cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, doubleblind, placebo controlled trial // *Cancer.* – 2004. – Vol.100. – P.2613.

204. Saad F., Gleason D., Murray R. et al. Long term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with advanced prostate cancer and bone metastasis // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2004. – Vol.96. – P.879. Saarto T. et al. Clodronate improves bone mineral density in postmenopausal breast cancer patients, treated with adjuvant antioestrogens // *Brit. J. Cancer.* – 1997. – Vol.75. – P.602-605.
205. Satoh C., Ogata K. Hypothesis: Myeloid-restricted hematopoietic stem cells with self-renewal capacity may be the transformation site in acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2006. Vol. 30. - P. 491-495.
206. Scott L., Muir J. Denosumab, a RANK Ligand Inhibitor for Prevention of Skeletal Related Events Due to Bone Metastases From Solid Tumors in Adults // *Drugs.* – 2011, May 28. – Vol.71. – P.8.
207. Shane E (May 2010). «Evolving data about subtrochanteric fractures and bisphosphonates». *N. Engl. J. Med.* 362 (19): 1825–7. DOI:10.1056/NEJMe1003064. PMID 20335574.
208. Sefah K., Tang Z.W., Shangguan D.H. et al. Molecular recognition of acute myeloid leukemia using aptamers. // *Leukaemia.* 2009. - Vol. 23. -P. 235-244.
209. Srinivasan D, Shetty S, Ashworth D, Grew N, Millar B. Orofacial pain - a presenting symptom of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws. *Br Dent J.* 2007 Jul 28;203(2):91-2.
210. Surender Juneja. Morphology of the myeloproliferative disorders. // *Int. J. Lab. Hematol.* 2008. - Vol. 30. (Suppl. 1). - P. 51-61.
211. Tefferi A., Vardiman J.W. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. // *Leukaemia.* — 2007. — Vol. 22. — P. 14-22.
212. Thurlimann et al. Pamidronate for pain control in patients with malignant osteolytic bone disease: a prospective dose effect study // *Support Care Cancer.* – 1994. – Vol.2. – P.61.
213. Vassiliou V, Kalogeropoulou C, Christopoulos C et al. Combination ibandronate and radiotherapy for the treatment of bone metastasis: clinical evaluation and radiologic assessment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:264-72.

214. Watts NB. Bisphosphonate treatment of osteoporosis. Clin Geriatr Med 2003; 19:395-414.
215. Watts NB, Marciani RD. Osteonecrosis of the jaw: Sath Med J: Vol. 10: N.2: February 2008.
216. Weinstein RS, Robertson PK, Manolagas SC, Giant osteoclast formation and long-term oral bisphosphonate therapy, N Engl J Med 2009; 360:53-62.
217. Woitge H. et al. Novel serum markers of bone resorption: clinical assessment and comparison with established urinary indices // J.Bone a. Miner. Rec. – 1999. – Vol.14. – P.792-801.