

ШЕЛЕГОВА Ирина Георгиевна

**РАЗРАБОТКА И ОЦЕНКА КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ
ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛГОРИТМА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОПТИЧЕСКОЙ
ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У
ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ**

3.1.7. Стоматология

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Нуриева Наталья Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Привалов Алексей Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Официальные оппоненты:

Енгибарян Марина Александровна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая отделением опухолей головы и шеи ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава РФ

Яременко Андрей Ильич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет имени Академика И.П. Павлова» Минздрава РФ

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 25 июня 2025 г. в 10.00 часов на заседании постоянно действующего диссертационного совета ПДС 0300.028 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.) и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovet/dissertacionnye-sovety/pds-0300028>

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь

ПДС 0300.028

кандидат медицинских наук, доцент

Макеева Мария Константиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Остеомодифицирующие агенты применяются в онкологии для профилактики и лечения костных осложнений у пациентов с костными метастазами. Однако в процессе терапии остеомодифицирующими агентами может возникнуть серьезное побочное явление – медикаментозный остеонекроз челюстей (МОНЧ) [Виноградова Н. Г., 2021; Спевак Е. М., 2023]. В настоящее время активно разрабатываются новые методы лечения данного осложнения, исследуется влияние предикторов на развитие МОНЧ, однако важной нерешенной задачей является диагностика МОНЧ на ранних стадиях. Разработка способа диагностики МОНЧ на ранней стадии является своевременной. Исследование динамики плотности костной ткани при приеме остеомодифицирующих агентов и при возникновении МОНЧ является перспективным в зарубежных и отечественных публикациях [Виноградова Н. Г., 2020; Ito K., 2021; Reinert C., 2022]. В свете данной проблемы остается актуальным изучение влияния остеомодифицирующих агентов на плотность челюстных костей, новые научные данные расширят представление об этом процессе.

Степень разработанности темы диссертации. Разработкой темы влияния остеомодифицирующих агентов на плотность челюстных костей занимаются многие отечественные и зарубежные специалисты: Н. Г. Виноградова, Д. Д. Теремов, В. А. Румянцев, М. П. Харитонов, S.Chen, C.L. Shapiro и др. Новой тенденцией в диагностике МОНЧ является анализ результатов ПЭТ–КТ с фтордезоксиглюкозой (18F–ФДГ) и ПЭТ–КТ с фторидом [Reinert C. P., 2022]. ПЭТ–КТ с 18F–ФДГ предлагается использовать для мониторинга эффективности лечения МОНЧ [Kitagawa Y., 2019]. Исследуется влияние золендроновой кислоты на плотность костей скелета и челюстей [Кривова А.В., 2021; Van Poznak S., 2022; Теремов Д. Д., 2023]. Новые научные данные о влиянии золендроновой кислоты на плотность челюстей помогут глубже понять механизмы развития МОНЧ.

Цель исследования: повышение эффективности лечения пациентов с онкологическими заболеваниями при использовании разработанного алгоритма определения оптической плотности костной ткани нижней челюсти.

Задачи исследования:

1. Разработать алгоритм определения оптической плотности костной ткани нижней челюсти у онкологических пациентов и оценить его клинико-диагностическую эффективность.
2. Исследовать стоматологический статус и показатели оптической плотности костной ткани нижней челюсти у онкологических пациентов.

3. Изучить связь между жевательной эффективностью по Н.И. Агапову и оптической плотностью костной ткани нижней челюсти у онкологических пациентов.

4. Изучить влияние пола и возраста на оптическую плотность костной ткани нижней челюсти у онкологических пациентов.

5. Исследовать влияние золендроновой кислоты на оптическую плотность костной ткани нижней челюсти у онкологических пациентов.

6. Разработать модель для предсказания оптической плотности костной ткани нижней челюсти на основе количества введений золендроновой кислоты.

Научная новизна исследования. Впервые, благодаря использованию разработанного алгоритма определения оптической плотности костной ткани нижней челюсти, получены новые научные данные, расширяющие представление о значениях оптической плотности костной ткани нижней челюсти у пациентов в процессе лечения онкологического заболевания: средние значения оптической плотности костной ткани нижней челюсти во фронтальном отделе составляют 660 ± 64 НУ, в боковых отделах 601 ± 90 НУ.

Впервые изучена связь между жевательной эффективностью по Н.И. Агапову, индексом КПУ и оптической плотностью костной ткани нижней челюсти у онкологических пациентов: не выявлено статистически значимой связи между оптической плотностью костной ткани нижней челюсти и индексом КПУ ($p=0,478$), не выявлено статистически значимой связи между оптической плотностью костной ткани нижней челюсти и жевательной эффективностью по Агапову ($p=0,813$).

Впервые изучено влияние пола и возраста на оптическую плотность костной ткани нижней челюсти у онкологических пациентов: не наблюдается половых и возрастных различий в значениях оптической плотности костной ткани нижней челюсти у онкологических пациентов.

Впервые при использовании авторской методики выявлено статистически значимое ($p<0,001$) повышение оптической плотности костной ткани нижней челюсти у онкологических пациентов на фоне приема золендроновой кислоты на сканах ПЭТ–КТ. Впервые разработана математическая модель для предсказания оптической плотности костной ткани нижней челюсти на основе количества введений золендроновой кислоты: у 42,5 % пациентов прирост оптической плотности костной ткани нижней челюсти составляет 5,9 НУ при введении 4 мг золендроновой кислоты.

Разработан, научно обоснован, интеллектуально защищен патентом и внедрен в практическое здравоохранение способ топографии участков нижней челюсти для денситометрии на сканах позитронно–эмиссионной томографии (патент на изобретение

РФ № 2779366 «Способ топографии участков нижней челюсти для денситометрии на сканах позитронно–эмиссионной томографии»). Впервые в авторской методике найдены оптимальные участки на нижней челюсти для денситометрии у онкологических пациентов на позитронно–эмиссионных томограммах.

Разработан, научно обоснован, интеллектуально защищен патентом и внедрен в практическое здравоохранение способ топографии участков нижней челюсти для измерения оптической плотности кортикального и трабекулярного вещества на сканах позитронно–эмиссионной томографии (патент на изобретение РФ № 2808009 «Способ топографии участков нижней челюсти для измерения оптической плотности кортикального и трабекулярного вещества на сканах позитронно–эмиссионной томографии»).

Теоретическая и практическая значимость работы. Диссертационное исследование имеет фундаментально–прикладной характер и описывает алгоритм определения оптической плотности костной ткани нижней челюсти у онкологических пациентов.

Полученные результаты. Разработанный алгоритм определения оптической плотности костной ткани нижней челюсти у онкологических пациентов обеспечивает персонафицированный подход к выбору тактики лечения остеомодифицирующими агентами. Разработанные оригинальные авторские способы топографии участков нижней челюсти для денситометрии на сканах позитронно–эмиссионной томографии (патент на изобретение РФ № 2779366 «Способ топографии участков нижней челюсти для денситометрии на сканах позитронно–эмиссионной томографии», патент на изобретение РФ № 2808009 «Способ топографии участков нижней челюсти для измерения оптической плотности кортикального и трабекулярного вещества на сканах позитронно–эмиссионной томографии») рекомендуются к применению в практической деятельности рентгенологов, онкологов, стоматологов, химиотерапевтов для оценки плотности нижней челюсти при планировании лечения онкологических пациентов. Рекомендуется определять показатели оптической плотности костной ткани нижней челюсти у онкологических пациентов на фоне терапии золендроновой кислотой на сканах ПЭТ–КТ с целью возможной диагностики патологических изменений на нижней челюсти. Мониторинг оптической плотности костной ткани нижней челюсти важно проводить у пациентов, принимающих золендроновую кислоту, независимо от их пола, возраста, индекса КПУ и жевательной эффективности по Агапову. Терапия золендроновой кислотой увеличивает оптическую плотность костной ткани нижней челюсти. Согласно разработанной математической

модели, у 42,5 % пациентов прирост оптической плотности костной ткани нижней челюсти составляет 5,9 HU при введении 4 мг золендроновой кислоты.

Методология и методы исследования. Осуществлено сравнительное ретроспективное исследование пациентов с повторными измерениями с отбором групп наблюдения и сравнения. Объектом исследования стали 14 пациентов с онкологическим заболеванием, принимающих золендроновую кислоту по поводу костных метастаз, группой сравнения – 31 пациента с онкологическим заболеванием, не принимающие остеомодифицирующие агенты. Предметом изучения явились результаты клинических и инструментальных методов обследования, результаты стоматологического осмотра и анализ видов лечения.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Разработанный алгоритм определения оптической плотности является дополнительным инструментом диагностики состояния костной ткани нижней челюсти у онкологических пациентов.

2. Повышение плотности костной ткани нижней челюсти на фоне терапии золендроновой кислотой является статистически значимым.

Степень достоверности результатов работы. Результаты исследования достоверны, поскольку обусловлены необходимым объемом выборки, сформулированными критериями включения, использованием адекватных методов исследования и современных методов диагностики. Полученные результаты не противоречат данным, представленным в независимых источниках по представленной тематике. В работе использованы современные методики сбора и обработки исходной информации.

Апробация результатов работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: Всероссийской научной конференции студентов и молодых исследователей «Солопаевские чтения» (г. Нижний Новгород, 2021), Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2021), VI Сеченовском международном биомедицинском саммите SIBS – 2022 (г. Москва, 2022), XIX Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии» (г. Челябинск, 2022); XX Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии» (г. Челябинск, 2023); Международной научно-практической конференции «Перспективы и инновации в челюстно-лицевой хирургии. Решения молодых ученых» (г. Ташкент, 2023); Международной научно-практической конференции «Перспективы и инновации в челюстно-лицевой хирургии. Решения молодых ученых» (г. Ташкент, 2023); IX Арктическом стоматологическом

форуме с международным участием (г. Архангельск, 2023); XXI Всероссийской научно–практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии» (г. Челябинск, 2024).

Апробация проведена на совместном заседании Проблемной комиссии № 9, кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии, и кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, протокол № 9 от 23.09.2024.

Личный вклад автора в исследование. Вклад автора состоит в личном участии на всех стадиях диссертационного исследования. Совместно с научными руководителями: д.м.н., профессором кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии Южно–Уральского государственного медицинского университета Н. С. Нуриевой и д.м.н., профессором кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии Южно–Уральского государственного медицинского университета А. В. Приваловым проводилась постановка цели и задач исследования, формирование дизайна научного исследования. Анализ инструментальных обследований пациентов проводился диссертантом под руководством врача–радиолога Центра позитронной эмиссионной томографии ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» Д. А. Важениной. Автор собственноручно проводил обработку полученных данных статистическими методами, анализ результатов, их интерпретацию, написание и оформление рукописи диссертации, представление результатов исследовательской работы в научных публикациях и в виде докладов на конференциях.

Внедрение результатов исследования. Внедрение результатов диссертационного исследования в учебную работу проводилось на базе кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России и на базе кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России в содержание лекционных и практических занятий у студентов лечебного и стоматологического факультетов. Полученные результаты диссертационного исследования внедрены и используются в клинической практике отделения рентгеновской компьютерной и магнито-резонансной томографии ГАУЗ «Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины». Полученные результаты диссертационного исследования внедрены и используются в практической работе ООО «Центральная стоматология» г. Челябинска.

Публикации. Соискателем по материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ, из которых 10 работ опубликованы в рецензируемых научных изданиях, которые включены в перечень российских научных журналов, рекомендованных ВАК, 3 статьи из них – в международной базе данных Scopus; получено 2 патента на изобретения.

Объем и структура диссертационной работы. Диссертационное исследование представлено на 158 страницах, состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований», «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации», «Приложения» и «Список литературы», включающего 146 источника: 80 работ отечественных авторов и 66 источников зарубежной литературы. Работа содержит 31 рисунок и 45 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы. Дизайн исследования.

Диссертационная работа выполнена по плану НИР, одобрена решением Этического комитета (заключение Этического комитета ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол №1 от 24.01.2019) и заключение Этического комитета ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол №1 от 11.01.2024, протокол №5 от 10.06.2024) в связи с изменением темы диссертационного исследования). Аспирантом Шелеговой И. Г. было проведено сравнительное ретроспективное исследование 46 пациентов с онкологическим заболеванием с повторными измерениями. Один пациент был исключен из исследования по причине отсутствия информации о лечебных мероприятиях в медицинской карте. Были сформированы две группы наблюдений:

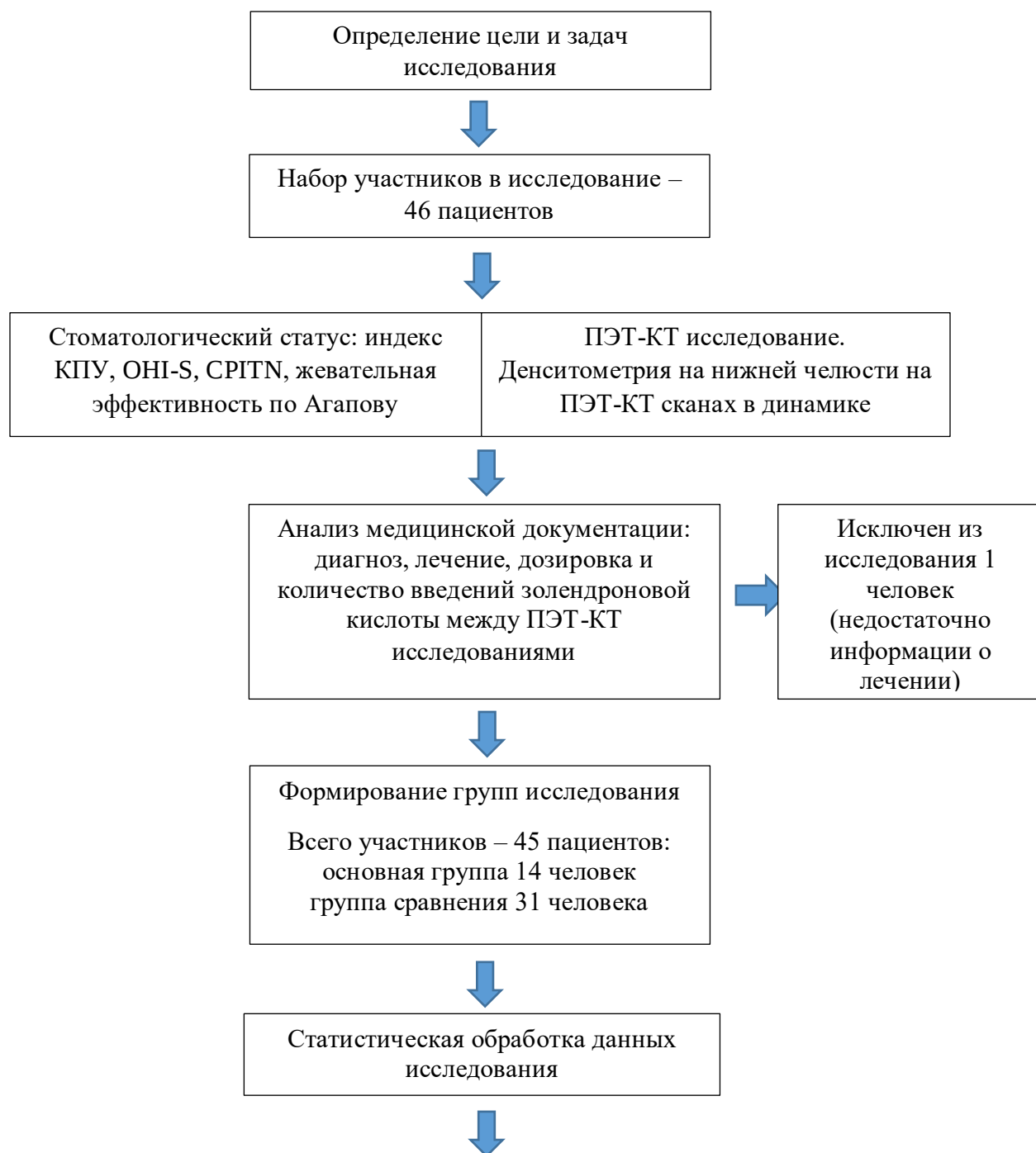
– основная группа: 14 пациентов с онкологическим заболеванием, находящихся на поддерживающей терапии. Поддерживающая терапия – прием золендроновой кислоты. Состав группы: 1 мужчина (7,14%) и 13 женщин (92,85%), средний возраст обследованных составил $60,7 \pm 8,2$ года;

– группа сравнения: 31 пациент с онкологическим заболеванием, не принимающие ОМА. Состав группы: 8 мужчин (25,8%) и 23 женщины (74,2%), средний возраст обследованных составил $52,30 \pm 13,83$ года.

Критериями включения в основную группу являлись: возраст от 18 лет, наличие информированного согласия на участие в исследовании, наличие онкологического заболевания, наличие двух ПЭТ–КТ сканов в базе данных, прием золендроновой кислоты, отсутствие онкологического заболевания челюстных костей и отсутствие метастаз в челюстные кости. *Критерии исключения* пациентов из исследования: отсутствие информированного согласия, метастазирование в челюстные кости (C79.5), доброкачественные онкологические заболевания костей черепа и лица (D16.4), злокачественные онкологические заболевания костей черепа и лица (C41.0), остеонекроз челюстей (K10.2), недостаточно подробная информация о проводимом лечении в медицинской карте, наличие дентальных имплантатов. *Критерии включения пациентов в*

группу сравнения: возраст от 18 лет, наличие информированного согласия на участие в исследовании, наличие онкологического заболевания, наличие двух ПЭТ–КТ сканов в базе данных, отсутствие онкологического заболевания челюстных костей и отсутствие метастаз в челюстные кости. *Критерий исключения пациентов из группы сравнения:* возраст до 18 лет, отсутствие информированного согласия на участие в исследовании, терапия золендроновой кислотой, остеонекроз челюстей (K10.2), недостаточно подробная информация о проводимом лечении в медицинской карте, наличие дентальных имплантатов.

Алгоритм исследования представлен на рисунке 1.



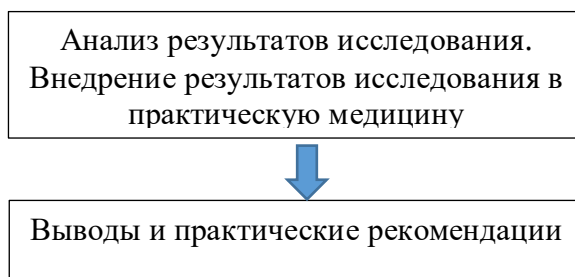


Рисунок 1 – Алгоритм исследования

Отбор пациентов осуществлялся в Центре позитронной эмиссионной томографии ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» с января 2019 года до мая 2021 года. Способ формирования выборки – сплошной отбор пациентов, подходящих по критериям включения и исключения. Комплексное обследование пациентов проводилось в поликлинике и лечебных отделениях ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» врачами–онкологами и врачами смежных специальностей. Результаты клинического обследования, результаты дополнительных методов обследования, диагнозы, заключения врачебных комиссий, схемы и этапы лечения, истории госпитализаций были занесены в медицинскую информационную систему МИС БАРС специалистами ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины». Данные медицинской документации МИС БАРС были тщательно проанализированы лично автором.

Распределение пациентов по локализации злокачественного новообразования: рак молочной железы – 14 пациентов (31,1 %), рак матки – 12 пациентов (26,6 %), лимфома – 5 пациентов (11,1 %), рак яичников – 4 пациента (8,9 %), рак легкого – 2 пациента (4,4 %), рак почки – 2 пациента (4,4 %), меланома – 2 пациента (4,4 %), рак предстательной железы – 1 пациент (2,2 %), рак ротоглотки – 1 пациент (2,2 %), липосаркома – 1 пациент (2,2 %), хондросаркома – 1 пациент (2,2 %). Распределение пациентов по стадиям онкологического заболевания: стадия I установлена у 4 пациентов, стадия II – у 7 пациентов, стадия III – у 16 пациентов, стадия IV – у 16 пациентов, стадия Tх – у 2 пациентов.

У пациентов основной группы изучалась дата начала терапии золендроновой кислотой, дозировка, количество введений. Полученные данные сопоставлялись с датами проведения ПЭТ–КТ, на основании чего рассчитывалось количество введений золендроновой кислоты между двумя ПЭТ–КТ исследованиями. Поддерживающую терапию золендроновой кислотой в дозировке 4 мг 1 раз в 28 дней по поводу костных метастаз получали 14 пациентов основной группы, из них 7 пациентов принимали гормональную терапию одновременно с золендроновой кислотой, 4 пациента –

гормональную терапию, лучевую терапию и золендроновую кислоту, 2 пациента принимали золендроновую кислоту в режиме монотерапии.

В группе сравнения также проводился анализ вида лечения между ПЭТ–КТ исследованиями: таргетную терапию получали 6 пациентов, химиотерапию – 5 пациентов, химиотерапию и лучевую терапию – 4 пациента, химиотерапию и таргетную терапию – 4 пациента, отсутствие активного лечения – 4 пациента, гормональную терапию – 3 пациента, лучевую терапию + химиотерапию + таргетную терапию – 3 пациента, трансплантацию костного мозга – 1 пациент, гормональную терапию и химиотерапию – 1 пациент.

Сравнительная характеристика исследуемых пациентов по возрасту, полу и терапии онкологического заболевания приведена в таблице 1. Исследуемые группы различались по возрасту, $p=0,042$, $p<0,05$. Не было выявлено статистически значимых различий по полу у исследуемых пациентов ($p=0,236$, $p\geq 0,05$) и лучевой терапии ($p=0,717$, $p\geq 0,05$). Были выявлены статистически значимые различия у исследуемых пациентов по качественным показателям: гормональная терапия ($p=0,001$, $p<0,05$), химиотерапии ($p=0,003$, $p<0,05$), таргетная терапия ($p=0,004$, $p<0,05$).

Таблица 1 – Сравнительная характеристика исследуемых пациентов по возрасту, полу, терапии

	Основная группа: пациенты, принимающие золендроновую кислоту (n=14)	Группа сравнения (n=31)	p
Возраст, лет, М (SD)	60,7 (8,2)	52,30 (13,83)	0,042
Пол, м/ж, n (%)	1 (7,14) /13 (92,85)	8(25,8)/23(74,2)	0,236
Гормональная терапия, n (%)	12 (85,7)	4 (12,9)	0,001
Лучевая терапия, n (%)	4 (28,5)	7 (22,5)	0,717
Химиотерапия, n (%)	1 (7,1)	17 (54,83)	0,003
Таргетная терапия, n (%)	0	13 (41,9)	0,004

Клиническое стоматологическое обследование пациентов проводилось диссертантом на базе ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» и включало: сбор жалоб и анамнеза, внешний осмотр, пальпацию

височно-нижнечелюстного сустава, пальпацию лимфоузлов головы и шеи, осмотр полости рта с заполнением зубной формулы. Всем пациентам были установлены стоматологические диагнозы согласно классификации МКБ-10, структура заболеваемости представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика исследуемых пациентов по стоматологическим болезням, n (%)

	Основная группа: пациенты, принимающие ОМА (n=14)	Группа сравнения: пациенты, не принимающие ОМА (n=31)
K00.0 Адентия	14 (100)	28 (90,3)
K02.0 Кариес зубов	5 (35,7)	8 (25,8)
K03 Болезни твердых тканей зубов	4 (28,6)	8 (25,8)
K04 Болезни пульпы зубы	1 (7,1)	2 (6,5)
K05 Гингивит и болезни пародонта	10 (71,4)	18 (58,1)
K06.0 Рецессия десны	2 (14,3)	0 (0)
K08.1 Потеря зубов вследствие несчастного случая, удаления или локальной периодонтальной болезни	13 (92,9)	25 (80,6)
Z97.2 Наличие зубного протезного устройства	10 (71,4)	10 (32,3)

Были определены по общепринятым методикам индексы интенсивности кариеса зубов КПУ, индекс Грина-Вермиллиона (ОHI-S), индекс нуждаемости в лечении заболеваний пародонта CPITN, жевательная эффективность по Н.И. Агапову. Проводился осмотр имеющихся ортопедических конструкций на предмет их состоятельности, на основании результатов осмотра выявлялась нуждаемость пациента в протезировании либо замене текущей конструкции.

Инструментальные методы исследования включали: ПЭТ-КТ исследование. ПЭТ–КТ исследование проводилось врачами – радиологами Центра позитронной эмиссионной

томографии ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины». Исследуемым пациентам с онкологическим заболеванием проводилось ПЭТ–КТ исследование с радиофармпрепаратом ^{18}F – ФДГ (44 пациента) и Na-F (1 пациент) в режиме «Whole Body», которое визуализирует область от козелков ушных раковин до средней трети бедер и позволяет определить локализацию метастазов. Исследование проводилось на сертифицированном диагностическом комплексе позитронной эмиссионной и компьютерной томографии Siemens Biograph 40/64, производство США. Проводились измерения оптической плотности губчатого вещества на нижней челюсти на аксиальном срезе КТ в 3 участках: в боковых участках в проекции премоляров и во фронтальном отделе в проекции центральных резцов согласно разработанному алгоритму.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием статистической программы «IBM SPSS Statistic 23». Были вычислены средние арифметические значения и стандартные отклонения. Нормальность распределения признаков оценивалась при помощи критерия Шапиро-Уилка. Различия между сравниваемыми группами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Полученные данные округляли до второго десятичного знака. Для качественных (номинальных) признаков вычисляли абсолютную и относительную частоту в процентах. Для показателей с нормальным распределением вычисляли среднее значение и стандартное отклонение. Полученные данные округляли до второго десятичного знака. Корреляционный анализ использовался для исследования связи между индексом КПУ, жевательной эффективностью по Н.И. Агапову и оптической плотностью костной ткани нижней челюсти у онкологических пациентов. Многомерный дисперсионный анализ использовался для оценки влияния золендроновой кислоты, гормональной терапии, лучевой терапии, таргетной терапии и химиотерапии на оптическую плотность костной ткани нижней челюсти во фронтальном и боковых отделах. С помощью многофакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями исследовалось влияние терапии золендроновой кислотой, гормональной терапии, лучевой терапии, таргетной терапии и химиотерапии, пола и возраста на динамику оптической плотности костной ткани нижней челюсти во фронтальном и боковых отделах. Разработка модели для предсказания оптической плотности костной ткани нижней челюсти на основе количества введений золендроновой кислоты проводилась с помощью линейного регрессионного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено клиническое обследование с денситометрическим исследованием нижней челюсти на ПЭТ–КТ 45 пациентов. В основную группу были включены 14 пациентов: 1 мужчина (7,14 %) и 13 женщин (92,85 %), средний возраст обследованных

пациентов составил $60,7 \pm 8,2$ года. В группу сравнения вошли 31 пациента: 8 мужчин (25,8%) и 23 женщины (74,2%), средний возраст обследованных составил $52,30 \pm 13,83$ года.

Нами был разработан алгоритм определения оптической плотности костной ткани нижней челюсти у онкологических пациентов, который заключается в следующем:

1. Пациенту проводят стандартное ПЭТ–КТ исследование с РФП.
2. На полученном трехмерном КТ изображении с помощью системы навигации на аксиальном срезе находят нижнюю челюсть.
3. На аксиальном срезе путем прокручивания ролика компьютерной мыши на нижней челюсти находят верхний край ментального отверстия.
4. Находят искомую плоскость над нижнечелюстным каналом путем прокручивания ролика компьютерной мыши выше на 2–3 мм.
5. Найдена оптимальная плоскость для измерения оптической плотности кортикального и трабекулярного вещества нижней челюсти. В данной искомой плоскости с помощью инструмента ROI (region of interest) выделяют участки трабекулярного вещества округлой формы диаметром не менее 2 мм, оптимальным является 2,5–3,5 мм.
6. Измерения оптической плотности губчатого вещества в данной плоскости целесообразно проводить в 3 участках: в боковых участках в проекции премоляров и во фронтальном отделе в проекции срединной линии, так как, согласно литературным источникам, именно эти отделы наиболее подвержены риску возникновения МОНЧ (рисунок 2).



Рисунок 2 – Измерение оптической плотности костной ткани нижней челюсти во фронтальном и боковых участках на ПЭТ-КТ согласно предложенному алгоритму

7. Полученные значения плотности в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения в единицах Хаунсфилда нужно оценить на предмет однородности. Для этого рассчитывается коэффициента вариации по выборке, при определении плотности губчатой костной ткани в участках диаметром 2,5-3,5 мм, согласно нашему алгоритму, значение коэффициента вариации меньше единицы.

8. Для динамической оценки предлагается в мультиоконном виде открывать одновременно два КТ – исследования с разными датами и путем детального сравнения проводить измерения в идентичных участках на нижней челюсти.

9. Согласно данному алгоритму, средние значения оптической плотности костной ткани нижней челюсти во фронтальном отделе составляют 660 ± 64 HU, в боковых отделах 601 ± 90 HU. Наблюдается прямая сильная связь между значениями оптической плотности в III, IV сегментах, которая статистически значимо отличается от нуля ($p < 0,001$). Наблюдается средняя сильная связь между значениями оптической плотности во фронтальном и боковых отделах (III и IV сегментах), которая статистически значимо отличается от нуля ($p < 0,001$). Полученные данные рассматриваются нами как характерные для нормального состояния нижней челюсти.

10. При появлении участков патологического неравномерного остеосклероза, сопровождающихся жалобами на беспричинные боли в челюстях – обязателен осмотр стоматолога с дальнейшей диагностикой на предмет развития медикаментозного остеонекроза челюстей на фоне терапии ОМА.

Согласно разработанному алгоритму, проводились измерения оптической плотности костной ткани нижней челюсти у исследуемых пациентов. На рисунке 3 представлены средние значения оптической плотности костной ткани нижней челюсти во фронтальном и боковых отделах в начале и в конце эксперимента в основной группе. На рисунке 4 представлены средние значения оптической плотности костной ткани нижней челюсти во фронтальном и боковых отделах на начало и к концу эксперимента в группе сравнения.

Выявлена статистически значимая связь между значениями оптической плотности костной ткани нижней челюсти во фронтальном, III и IV сегментах. Коэффициент корреляции Пирсона указывает на прямую сильную связь между значениями оптической плотности костной ткани нижней челюсти в III, IV сегментах и статистически значимо отличается от нуля ($p < 0,001$). Коэффициент корреляции Пирсона указывает на среднюю

сильную связь между значениями оптической плотности костной ткани нижней челюсти во фронтальном и боковых отделах (III и IV сегментах) и статистически значимо отличается от нуля ($p < 0,001$).

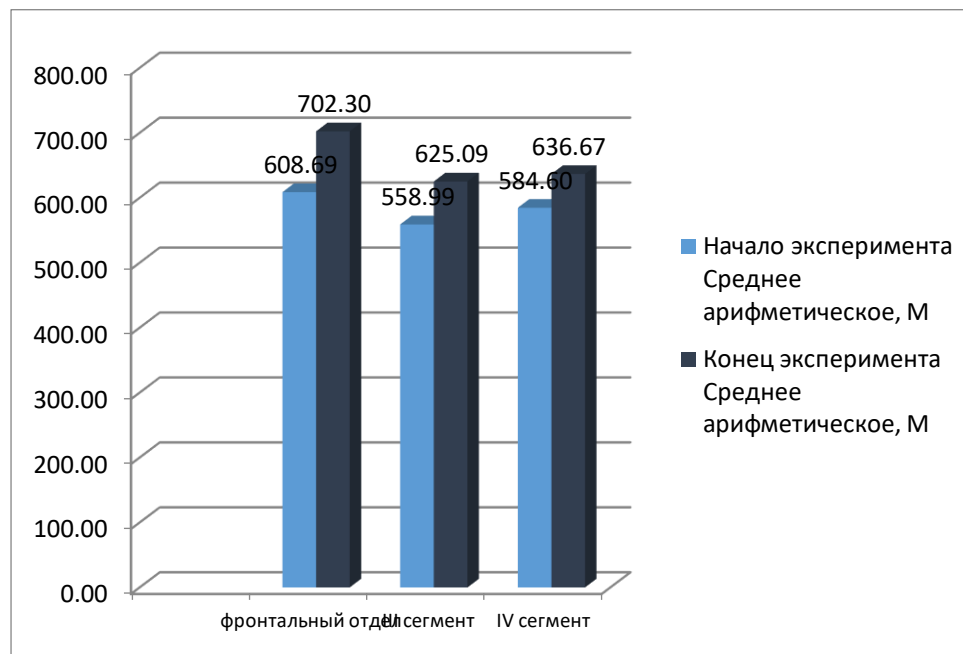


Рисунок 3 – Средние значения оптической плотности костной ткани нижней челюсти во фронтальном и боковых отделах в начале и в конце эксперимента в основной группе (в условных единицах)

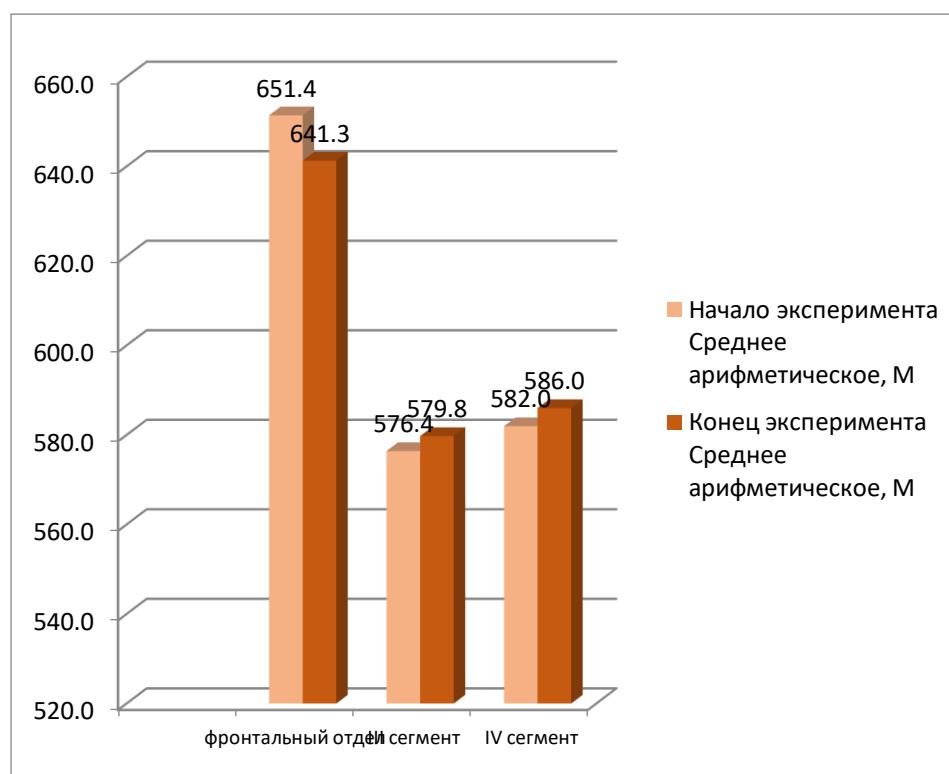


Рисунок 4 – Средние значения оптической плотности костной ткани нижней челюсти во фронтальном и боковых отделах в начале и в конце эксперимента в группе сравнения (в условных единицах)

Стоматологический статус исследуемых пациентов представлен в таблице 3. При внешнем осмотре, пальпации височно-нижнечелюстного сустава при открывании и закрывании рта, пальпации лимфоузлов головы не было выявлено патологии. На момент исследования ни у одного из пациентов не были зафиксированы в медицинской карте жалобы на боли в челюстях, и пациенты не предъявляли подобных жалоб. На момент участия в исследовании у пациентов не было установлен диагноз «K10.2. Воспалительные заболевания челюстей». По результатам стоматологического обследования также не было выявлено признаков остеонекроза челюстей.

Отмечается высокий уровень интенсивности кариеса у всех исследуемых групп пациентов: в основной группе средний индекс КПУ=13,1; в группе сравнения средний индекс КПУ=13,2. Средняя жевательная эффективность составила 70% у пациентов основной группы и 62,2% у пациентов группы сравнения. Индекс Грина-Вермиллиона свидетельствует об удовлетворительном качестве гигиены полости рта в исследуемых группах: в основной группе среднее значение индекса ОНI-S =1,6 ; в группе сравнения среднее значение индекса ОНI-S =1,3. Согласно результатам определения индекса CPITN, пациенты основной группы нуждаются в проведении профессиональной гигиены полости рта, устранении факторов, способствующих задержке зубного налёта, и обучении гигиене полости рта (CPITN=3); пациенты группы сравнения нуждаются в профессиональной гигиене полости рта и кюретаже (CPITN=2). Отмечается высокая нуждаемость в протезировании/замене ортопедических конструкций у всех исследуемых пациентов: у 85,7 % пациентов основной группы и 83,9% пациентов группы сравнения наблюдаются показания к зубочелюстному протезированию.

Таблица 3 – Сравнительная характеристика исследуемых пациентов по результатам стоматологического осмотра

	Основная группа: пациенты, принимающие ОМА (n=14)	Группа сравнения: пациенты, не принимающие ОМА (n=31)	p
Индекс КПУ, М(SD)	13,1 (3,2)	13,2 (5,1)	0,135
Жевательная эффективность по Агапову,% М(SD)	70 (21,4)	62,2 (26,9)	0,415

Индекс SPITN, Me(Q ₁ ;Q ₃)	3 (2;3,5)	2 (1;3)	0,096
Индекс Грина-Вермиллиона	1,6 (0,59)	1,3 (0,93)	0,239
Нуждаемость в протезировании, n (%)	12 (85,7)	26 (83,9)	0,874

Не было выявлено статистически значимой связи между оптической плотностью костной ткани нижней челюсти и индексом КПУ ($p=0,478$). Не было выявлено статистически значимой связи между оптической плотностью костной ткани нижней челюсти и жевательной эффективностью по Агапову ($p=0,813$).

Многомерный дисперсионный анализ использовался для оценки влияния золендроновой кислоты на оптическую плотность костной ткани нижней челюсти во фронтальном и боковых отделах. Выявлено статистически значимое влияние терапии золендроновой кислотой на значения оптической плотности костной ткани нижней челюсти во фронтальном отделе ($p=0,002$; $p<0,05$). Отсутствие статистически значимого влияния терапии золендроновой кислотой на значения оптической плотности костной ткани нижней челюсти в III сегменте ($p=0,102$; $p\geq 0,05$) и IV сегменте ($p=0,082$; $p\geq 0,05$) нижней челюсти мы объясняем смещением измерений.

В ходе многофакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями выявлено статистически значимое влияние терапии золендроновой кислотой ($p<0,001$) на динамику оптической плотности костной ткани нижней челюсти у онкологических пациентов. Не выявлено статистически значимого влияния пола ($p=0,873$; $p> 0,05$), возраста ($p=0,098$; $p> 0,05$), химиотерапии ($p=0,244$; $p> 0,05$), таргетной терапии ($p=0,301$; $p> 0,05$), лучевой терапии ($p=0,551$; $p> 0,05$), гормональной терапии ($p=0,304$; $p> 0,05$) на динамику оптической плотности костной ткани нижней челюсти у онкологических пациентов.

С помощью линейного регрессионного анализа методом форсированного ввода была разработана модель для предсказания оптической плотности костной ткани нижней челюсти «У» на основе количества введений золендроновой кислоты «X₁». В данной формуле единица измерения плотности – условная единица Хаунсфилда (HU). Все условия для выполнения линейного регрессионного анализа были соблюдены [Шарашова Е.Е., 2017]. Полученная формула для предсказания плотности нижней челюсти: $Y = 5,9 X_1 + 49$, где Y – оптической плотности костной ткани нижней челюсти; предиктор X₁ - количество введений золендроновой кислоты; константа 49 HU. Сводка для модели представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Сводка для модели предсказания оптической плотности костной ткани нижней челюсти

Модель	R	R ²	Скорректированный R ²	Дарбин-Уотсон
	0,652	0,425	0,377	1,091

Согласно данной модели, у 42,5 % пациентов прирост оптической плотности костной ткани нижней челюсти составляет 5,9 HU при внутривенном введении 4 мг золендроновой кислоты. Данная модель имеет ограничения, обусловленные дизайном исследования: количество исследуемых пациентов с онкологией – 14 пациентов, средний возраст пациентов 60,7±8,2 года, терапия золендроновой кислотой назначалась в дозировке 4 мг 1 раз в 28 дней, среднее количество введений золендроновой кислоты 7,5±4,54 (введения), измерения в динамике проводились на аксиальных срезах КТ на нижней челюсти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перспективы дальнейшей разработки темы. Дальнейшие научные исследования, связанные с разработанным нами материалом, могут быть посвящены решению следующих вопросов: разработке алгоритма определения оптической плотности костной ткани на верхней челюсти при проведении ПЭТ-КТ, верификация доклинической стадии медикаментозного остеонекроза челюстей на ПЭТ-КТ. Эти исследования позволят не только углубить понимание процессов влияния остеомодифицирующих агентов на ткани челюстей, но и помогут в дальнейшем усовершенствовать протоколы лечения остеомодифицирующими агентами онкологических пациентов, снизив при этом процент развития осложнения – медикаментозного остеонекроза челюстей.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный алгоритм определения оптической плотности костной ткани нижней челюсти у онкологических пациентов является дополнительным инструментом для оценки состояния нижней челюсти у онкологических пациентов и включает в себя измерение плотности нижней челюсти на аксиальном срезе в плоскости на 2–3 мм выше края ментального отверстия при проведении ПЭТ–КТ исследования. Разработанный алгоритм дает точное представление о плотности костной ткани нижней челюсти одновременно с диагностикой течения онкологического заболевания и не увеличивает лучевую нагрузку на пациента.

2. У пациентов с онкологическими заболеваниями отмечается высокий уровень интенсивности кариеса. Все обследованные пациенты нуждаются в проведении профессиональной гигиены и протезировании.

3. Значения оптической плотности костной ткани нижней челюсти в боковых отделах сильно коррелируют между собой.

4. Индекс КПУ и жевательная эффективность по Н.И. Агапову не влияют на оптическую плотность костной ткани нижней челюсти у онкологических пациентов.

5. Не наблюдается половых и возрастных различий в значениях оптической плотности костной ткани нижней челюсти у онкологических пациентов.

6. Терапия золендроновой кислотой увеличивает оптическую плотность костной ткани нижней челюсти. Согласно разработанной математической модели, у 42,5% пациентов прирост оптической плотности костной ткани нижней челюсти составляет 5,9 HU при внутривенном введении 4 мг золендроновой кислоты.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется к применению разработанный алгоритм определения оптической плотности костной ткани нижней челюсти у онкологических пациентов. Динамическое наблюдение за значениями оптической плотности костной ткани нижней челюсти обеспечивает персонафицированный подход к ведению онкологических пациентов.

2. Рекомендуется к применению разработанный способ топографии участков нижней челюсти для измерения оптической плотности кортикального и трабекулярного вещества на сканах позитронно–эмиссионной томографии (Патент № 2808009 Российская Федерация. Способ топографии участков нижней челюсти для измерения оптической плотности кортикального и трабекулярного вещества на сканах позитронно–эмиссионной томографии: № 2023106556: заявл. 21.03.2023: опубл. 21.11.2023 / Шелегова И.Г., Нуриева Н.С.; патентообладатель ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России).

3. Регулярный стоматологический осмотр и санация полости рта актуальны для пациентов с онкологическими заболеваниями.

4. Мониторинг оптической плотности костной ткани нижней челюсти важно проводить у пациентов, принимающих золендроновую кислоту, независимо от их пола, возраста, индекса КПУ и жевательной эффективности по Агапову.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Публикации в изданиях, включенных в международные базы цитирования
WoS и Scopus**

1. Шелегова И. Г. Медикаментозный остеонекроз челюстей, связанный с приемом остеомодифицирующих препаратов / И. Г. Шелегова, Н. С. Нуриева // Стоматология. – 2024. – Т. 103, № 1. – С. 59–62.
2. Шелегова И. Г. Исследование влияния золендроновой кислоты на плотность нижней челюсти у онкологических пациентов / И. Г. Шелегова, Н. С. Нуриева, М. А. Изосимова, А. В. Привалов // Стоматология. – 2024. – Т. 103, № 3. – С. 21–25.
3. Нуриева Н. С. Динамика плотности нижней челюсти в процессе терапии золендроновой кислотой / Н. С. Нуриева, И. Г. Шелегова, В. А. Фанакин // Стоматология. – 2024. – Т. 103, № 4. – С. 33–36.

Публикации в изданиях, рекомендованных Перечнями РУДН/ВАК

4. Шелегова И. Г. Исследование размеров, томографии, оптической плотности костной ткани ментального отверстия с помощью конусно–лучевой компьютерной томографии / И. Г. Шелегова, Н. С. Нуриева, А. В. Хейгетян, Д. А. Важенина // Проблемы стоматологии. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 90–95.
5. Шелегова И. Г. Оценка качества кости во фронтальном отделе нижней челюсти у пациентов женского пола различных возрастов с помощью конусно–лучевой компьютерной томографии / И. Г. Шелегова, Н. С. Нуриева, Д. А. Важенина // Проблемы стоматологии. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 83–89.
6. Шелегова И. Г. Анализ клинических случаев выявления участков с повышенной активностью обмена веществ у установленных дентальных имплантатов при проведении позитронно–эмиссионной томографии с ФДГ–F18 / Н. С. Нуриева, Д. А. Важенина, А. В. Хейгетян, И. Г. Шелегова // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2020. – № 10. – С. 158–163.
7. Шелегова И. Г. Остеомодифицирующие агенты и бифосфонатный остеонекроз челюстей: зарубежные исследования / И. Г. Шелегова, Н. С. Нуриева // Проблемы стоматологии. – 2022. – № 3. – С. 65–70.
8. Шелегова И. Г. Диагностика, лечение и профилактика медикаментозного остеонекроза челюстей / И. Г. Шелегова, Н. С. Нуриева // Стоматология для всех. – 2023. – № 3. – С. 4–8.
9. Шелегова И. Г. Исследование плотности нижней челюсти у онкологических пациентов / И. Г. Шелегова, Н. С. Нуриева, А. В. Привалов, Д. А. Важенина // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2024. – № 8. – С. 210–214.

10. Шелегова И. Г. Исследование влияния пола и возраста на плотность нижней челюсти у онкологических пациентов / И. Г. Шелегова, Н. С. Нуриева, Д. А. Важенина, А. В. Привалов // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2024. – № 8. – С. 215–218.

Публикации в других изданиях

11. Шелегова И. Г. Анализ половозрастной структуры и заболеваемости онкологических пациентов, обследованных в отделении радионуклидной диагностики / И. Г. Шелегова // Материалы Всероссийской научной конференции студентов и молодых исследователей «Солопаевские чтения». – Нижний Новгород: Изд-во ПИМУ, 2021. – С. 181–184.

12. Шелегова И. Г. Динамика оптической плотности костной ткани на нижней челюсти во фронтальном отделе у пациентов в процессе терапии золендроновой кислотой / И. Г. Шелегова, Д. А. Важенина, Н. С. Нуриева // Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения»: сб. тезисов. – Санкт – Петербург: Изд-во «Человек и его здоровье», 2021. – С. 319.

13. Shelegova I. G. Method of mandibular sections topography for densitometry on positron emission tomography scans / I. G. Shelegova, N. S. Nurieva, D. A. Vazhenina // Abstract book Sechenov International Biomedical Summit 08.11–09.11.2022, Moscow, Russia. 2022. M.: Publishing house of Sechenov University, 2022. P. 52–53.

Патенты

14. Патент № 2779366 Российская Федерация. Способ топографии участков нижней челюсти для денситометрии на сканах позитронно-эмиссионной томографии: № 2021120265: заявл. 08.07.2021 : опубл. 06.09.2022 / Шелегова И.Г., Нуриева Н.С., Важенина Д.А.; патентообладатель ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

15. Патент № 2808009 Российская Федерация. Способ топографии участков нижней челюсти для измерения оптической плотности кортикального и трабекулярного вещества на сканах позитронно-эмиссионной томографии: № 2023106556: заявл. 21.03.2023: опубл. 21.11.2023 / Шелегова И.Г., Нуриева Н.С.; патентообладатель ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

18F–ФДГ – фтордезоксиглюкоза

МОНЧ – медикаментозный остеонекроз челюстей

ПЭТ–КТ – позитронно–эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновским компьютерным томографом

HU – единица Хаунсфилда, единица измерения оптической плотности

Шелегова Ирина Георгиевна

**Разработка и оценка клинико-диагностической эффективности алгоритма
определения оптической плотности костной ткани нижней челюсти у
онкологических пациентов**

Диссертация посвящена актуальной медицинской проблеме - повышение эффективности лечения пациентов с онкологическими заболеваниями.

Разработанный алгоритм является инструментом для оценки состояния нижней челюсти у онкологических пациентов и включает в себя измерение плотности нижней челюсти на аксиальном срезе в плоскости на 2–3 мм выше края ментального отверстия при проведении ПЭТ–КТ исследования. Разработанный алгоритм дает точное представление о плотности костной ткани нижней челюсти одновременно с диагностикой течения онкологического заболевания, не увеличивает лучевую нагрузку на пациента, обеспечивает персонализированный подход к ведению онкологических пациентов.

Терапия золендроновой кислотой увеличивает оптическую плотность костной ткани нижней челюсти: у 42,5 % пациентов прирост оптической плотности костной ткани нижней челюсти составляет 5,9 HU при введении 4 мг золендроновой кислоты.

Shelegova Irina Georgievna

**Development and evaluation of clinical and diagnostic efficiency of the algorithm for
determining the optical density of the mandibular bone tissue in cancer patients**

The dissertation is devoted to an urgent medical problem - improving the efficiency of treatment of patients with cancer.

The developed algorithm is a tool for assessing the condition of the mandible in cancer patients and includes measuring the density of the mandible on an axial slice in a plane 2-3 mm above the edge of the mental foramen during PET-CT examination. The developed algorithm gives an accurate picture of the bone density of the mandible simultaneously with the diagnosis of the course of oncological disease, does not increase the radiation load on the patient, provides a personalised approach to the management of oncological patients.

Therapy with zoledronic acid increases the optical density of the mandibular bone tissue: in 42.5% of patients the increase in the optical density of the mandibular bone tissue is 5.9 HU when 4 mg of zoledronic acid is administered.