

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

На правах рукописи

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук,
профессор Нуриева Н.С.,
доктор медицинских наук,
профессор Привалов А.В.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. Обзор литературы	18
1.1. Влияние золендроновой кислоты на костную систему человека. Проблема медикаментозного остеонекроза челюстей	18
1.2. ПЭТ–КТ диагностика: принцип метода, использование в современной медицине.....	26
1.3. Денситометрия в современной стоматологии	29
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования	39
2.1. Дизайн и алгоритм исследования	39
2.2. Общая характеристика пациентов в группах наблюдения	41
2.3. Комплексное обследование пациентов с онкологическим заболеванием. Анализ медицинской документации	43
2.4. Инструментальные методы исследования. ПЭТ–КТ исследование	54
2.4.1. Измерение оптической плотности костной ткани нижней челюсти ..	56
2.4.2. Авторские способы топографии участков нижней челюсти для измерения оптической плотности костной ткани нижней челюсти на сканах позитронно–эмиссионной томографии.....	58
2.5. Методы статистической обработки и анализа результатов исследования	64
ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований	68
3.1. Анализ половозрастного состава и структуры заболеваемости в группах наблюдения.....	68
3.2. Результаты стоматологического обследования	75
3.3. Результаты денситометрического исследования на нижней челюсти. Коэффициент вариации	79
3.4. Исследование связи между индексом КПУ, жевательной эффективностью по Н.И. Агапову и оптической плотностью костной ткани нижней челюсти у онкологических пациентов. Корреляционный анализ ..	86
3.5. Исследование влияния золендроновой кислоты, гормональной терапии, лучевой терапии, таргетной терапии и химиотерапии на оптическую	

плотность костной ткани нижней челюсти у онкологических пациентов. Многомерный дисперсионный анализ	89
3.6. Исследование влияния пола, возраста, терапии золендроновой кислотой, гормональной терапии, лучевой терапии, таргетной терапии и химиотерапии на динамику оптической плотности костной ткани нижней челюсти у онкологических пациентов. Многофакторный многомерный дисперсионный анализ с повторными измерениями	94
3.7. Разработка модели для предсказания оптической плотности костной ткани нижней челюсти на основе количества введений золендроновой кислоты	105
3.8. Оценка клинико-диагностической эффективности разработанного алгоритма.....	111
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	121
ВЫВОДЫ.....	127
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	128
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	130
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	149
Приложение А. Информированное согласие пациента на участие в исследовании	149
Приложение Б. Форма информационного листка испытуемого	150
Приложение В. Шкала для оценки риска систематических ошибок в когортных исследованиях (шкала Ньюкасл – Оттава).....	152
Приложение Г. Технические характеристики диагностического комплекса Siemens Biograph 40/64	153
Приложение Д. Патент № 2779366 Российская Федерация. Способ топографии участков нижней челюсти для денситометрии на сканах позитронно–эмиссионной томографии.....	155
Приложение Е. Патент № 2808009 Российская Федерация. Способ топографии участков нижней челюсти для измерения оптической плотности кортикального и трабекулярного вещества на сканах позитронно–эмиссионной томографии.....	156

Приложение Ж. Описательная статистика для оптической плотности костной ткани нижней челюсти в начале эксперимента и в конце эксперимента в основной группе	157
Приложение З. Описательная статистика для оптической плотности костной ткани нижней челюсти в начале эксперимента и в конце эксперимента в группе сравнения	158

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Совершенствование диагностики, оптимизация лечебных и профилактических мероприятий в онкологии актуально во всех развитых странах. В 2019 – 2024 годах в РФ реализуется федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями» в рамках национального проекта «Здравоохранение». Задачами данного проекта являются разработка и усовершенствование методов диагностики и лечения онкологических заболеваний, в том числе с применением современных 3D технологий, профилактика онкологических заболеваний среди населения, внедрение телемедицинских технологий и др. Мультикомандный подход становится важным аспектом при оказании помощи онкологическим пациентам.

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) [9,17,67].

Развитие данного осложнения требует прекращения терапии у пациентов, что снижает эффективность лечения и уменьшает срок жизни пациента. Патогенез медикаментозного остеонекроза челюстей исследуется отечественными и зарубежными учеными на протяжении 20 лет, однако до сих пор отсутствует единый взгляд на его этиологию [123,141]. Зарубежные авторы систематизировали все гипотезы МОНЧ, однако ни одна из этих теорий не может полностью объяснить процесс заболевания и охватить все его признаки [138].

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. Современные аппараты, например, конусно–лучевые компьютерные томографы (КЛКТ) и позитронные эмиссионные томографы, совмещенные с компьютерным томографом (ПЭТ–КТ), имеют в программном обеспечении функцию определения плотности тканей, что может быть полезным для разработки данной темы. Исследование динамики плотности костной ткани при приеме остеомодифицирующих агентов и при возникновении МОНЧ является перспективным в зарубежных и отечественных публикациях [17,18,111,128].

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 другие [17,18,64,90,129]. Предмет изучения научного коллектива Н. Г. Виноградовой – оптическая плотность костной ткани челюстей при МОНЧ [17,18].

Стоматологами–исследователями изучается плотность костной ткани челюстей в норме и патологии. Определение плотности костной ткани челюстей используется для оценки эффективности лечения периапикальных патологических процессов, заболеваний пародонта, имплантации и апробации костнозамещающих материалов у пациентов различного возраста [19,48,53,67].

Большое количество публикаций, посвященных влиянию золендроновой кислоты или деносумаба на плотность челюстей, рассматривают эту тему в свете проблемы развития МОНЧ [38,95,127]. Современные гипотезы развития медикаментозного остеонекроза челюстей описывают около 9 механизмов его развития, что обсуждается в многочисленных публикациях [88,112,122,129,135].

Новой тенденцией в диагностике МОНЧ является использование ПЭТ–КТ с фтордезоксиглюкозой (18F–ФДГ) и ПЭТ–КТ с фторидом [127]. ПЭТ–КТ с 18F–ФДГ предлагается использовать для мониторинга эффективности лечения МОНЧ [111]. Исследуется влияние золендроновой кислоты на плотность костей скелета и челюстей [36,67,134,143], однако таких исследований немного. 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 HU, в боковых отделах 601 ± 90 HU.

Впервые изучены значения оптической плотности костной ткани нижней челюсти у онкологических пациентов различного пола и возраста.

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 HU 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, в частности, медикаментозного остеонекроза челюстей. 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.

В норме значения оптической плотности костной ткани нижней челюсти в боковых отделах должны коррелировать между собой, при выявлении на ПЭТ-КТ участков патологического неравномерного остеосклероза на нижней челюсти обязателен осмотр стоматолога с дальнейшей диагностикой на предмет развития медикаментозного остеонекроза челюстей на фоне терапии ОМА.

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.

Материалы диссертационного исследования целесообразно использовать в образовательном процессе медицинских вузов, при подготовке медицинских кадров.

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, позволившие изучить показатели оптической плотности костной ткани нижней челюсти и обосновать применение авторских способов определения оптической плотности костной ткани нижней челюсти у онкологических пациентов.

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.

Связь диссертационной работы с научными программами

Тема диссертации утверждена решением ученого совета ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, протокол № 4 от 26.11. 2021 года. Изменение формулировки темы диссертации утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, протокол № 7 от 02.02.2024 года. Введение второй научной специальности, введение второго научного руководителя и утверждение новой формулировки темы утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, протокол № 15 от 28.06.2024 года. Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной темы научно–исследовательской работы «Совершенствование диагностических и лечебных подходов в стоматологической практике за счет использования инновационных лечебно–диагностических технологий» (номер государственной регистрации

№ АААА–А19–119060490052–9). Ее результаты вошли в отчеты по НИР ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Сферой исследования данной диссертационной работы является изучение проблем хирургической стоматологии с разработкой методов диагностики и лечения заболеваний челюстей и полости рта (п. 3 Паспорта научной специальности). Данная область и методы исследования соответствуют специальности 3.1.7. Стоматология.

Сферой исследования данной диссертационной работы является разработка и совершенствование программ скрининга и ранней диагностики онкологических заболеваний (п. 3 Паспорта научной специальности). Данная область и методы исследования соответствуют специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Степень достоверности

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 (дисциплина «Челюстно-лицевое протезирование») в содержание лекционных и практических занятий у студентов стоматологического факультета.

Внедрение результатов диссертационного исследования в учебную работу проводилось на базе кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (дисциплина «Онкология, лучевая терапия») 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:

- 1. 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. (ВАК)

2. 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. (ВАК)

3. 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. (ВАК)

4. 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.

5. 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.

6. 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.

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. (ВАК)

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. (ВАК)

9. 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. (Scopus)

10. 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. (Scopus)

11. 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. (Scopus)

12. 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. (ВАК)

13. 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. (ВАК)

1. 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

2. 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.

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.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Влияние золендроновой кислоты на костную систему человека. Проблема медикаментозного остеонекроза челюстей

Остеомодифицирующие агенты (ОМА) применяются в онкологии для профилактики и лечения костных осложнений у пациентов с метастазами в кости злокачественных опухолей, для лечения и профилактики остеопороза, у пациентов с болезнью Педжета, у детей с несовершенным остеогенезом и при других заболеваниях, сопровождающихся снижением плотности костной ткани. К ОМА относятся бифосфонаты (БФ) и моноклональные антитела (ингибиторы RANK– лиганда): клодроновая кислота, ибандроновая кислота, памидроновая кислота, золендроновая кислота и моноклональное антитело – деносумаб.

Отечественными и зарубежными учеными хорошо изучен механизм действия бифосфонатов. Бисфосфонаты ингибируют резорбцию кости посредством нескольких механизмов, таких как ингибирование образования остеокластов, снижение скорости обновления костной ткани и апоптоз остеокластов [51,126].

Бифосфонаты проявляют химическое сродство к гидроксиапатиту, поэтому в течение длительного периода могут сохраняться в участках активного костеобразования, что обуславливает продолжительное сохранение эффекта после прекращения лечения [134].

Бифосфонаты увеличивают минеральную плотность костной ткани, обеспечивают снижение частоты переломов длинных трубчатых костей и компрессионных переломов позвонков, обладают противовоспалительным эффектом, оказывают анальгезирующее действие и эффективны при вторичных формах остеопороза. Противопоказаниями к применению бисфосфонатов являются заболевания, характеризующиеся костным склерозом и повышенной минеральной плотностью костной ткани, беременность, почечная недостаточность, активный рахит [51].

В связи с демографическим старением населения России и увеличением числа онкологических больных ОМА, особенно бифосфонат золендроновая кислота, широко применяются в нашей стране.

У пациентов с метастазами в кости терапия золендроновой кислотой проводится внутривенно по 4 мг в 100 мл раствора для инфузий, не содержащего кальций, длительность инфузии не менее 15 минут. Интервалы между введениями 3–4 недели [4].

В 2019 г. были зарегистрированы два отечественных дженерика – ибандроновая кислота 3 мг для внутривенного (в/в) введения 1 раз в 3 мес (Резовива) и золендроновая кислота 5мг в 100мл раствора для в/в капельного введения 1 раз в год (Остеостатикс), которые с 2020 г. в рамках импортозамещения стали внедряться в клиническую практику [21,46].

Отечественными и зарубежными учеными изучается влияние золендроновой кислоты на значения минеральной плотности костной ткани. На фоне однократного введения 5 мг золендроновой кислоты прирост минеральной плотности кости у 30 женщин через 12 месяцев в поясничном отделе составил 4,9% ($p < 0,0001$), в шейке бедра – 2,7% ($p < 0,01$), а в бедре в целом – 3,0% ($p < 0,0001$) [68].

В когортном проспективном исследовании [36] 14 пациенток получали золендроновую кислоту в течение 2 лет. При сравнении минеральной плотности костной ткани L2–L4 поясничного отдела выявлено, что спустя год от начала лечения ее увеличение относительно базового значения составило 4,6%, что было статистически незначимо. После 2 лет лечения минеральная плотность костной ткани L2–L4 увеличилась относительно базовых значений на 12% и различия были статистически значимыми [36].

При исследовании на животных моделях введение золендроновой кислоты вызвало увеличение количества и плотности костной ткани, остеосклероз трабекулярной кости на нижней челюсти и бедренной кости [135]. У пациентов, получавших золендроновую кислоту ежемесячно и

ежеквартально, отмечается увеличение плотности костной ткани как в челюстной кости, так и в шейных позвонках [144].

Однако в процессе терапии ОМА, в частности, бифосфонатов может возникнуть серьезное побочное явление – медикаментозный остеонекроз челюстей [9,17,67].

Проблема медикаментозного остеонекроза челюстей, связанного с приемом остеомодифицирующих агентов, появилась только в начале 21 века. R. E. Marks в 2003 г. первым описал атипичный некроз челюстных костей на фоне приема бифосфонатов [30].

В прошлом при приеме бисфосфонатных препаратов обычно сообщалось об остеонекрозе челюсти, поэтому изначально был предложен термин «бифосфонатный остеонекроз челюстей» (БОНЧ). Далее последовал термин АРОНЧ (антирезорбтивный остеонекроз челюсти). Совсем недавно сообщалось, что другие новые лекарственные препараты, такие как ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов, ингибиторы тирозинкиназы и гуманизированные антитела, которые влияют на остеокластическое действие, в нескольких случаях инициируют действие остеокластов. По этой причине в 2014 году Американская ассоциация челюстно–лицевых хирургов изменила термин на МОНЧ – медикаментозный остеонекроз челюсти.

МОНЧ включает 3 критерия диагностики:

1. Наличие участков обнаженной кости или кости, зондируемой через свищ, в челюстно – лицевой области. Эти проявления сохраняются 8 и более недель [39].

2. Текущее или предшествующее лечение антирезорбтивными препаратами отдельно или в сочетании с иммуномодуляторами или ингибиторами ангиогенеза [39].

3. Отсутствие в анамнезе метастазов или лучевой терапии в области челюстей [39,129].

Актуальным является распространение информации о данном осложнении среди медицинских работников, особенно медработников со стажем работы. Отмечается низкий уровень осведомленности стоматологов о побочных эффектах остеомодифицирующих агентов: доля осведомленных о БФ составляет 16,8%, доля знаний о МОНЧ – 20,2% [124].

Медикаментозный остеонекроз челюстей, ассоциированный с бифосфонатами, возникает в челюстно–лицевых костях, несмотря на системное введение лекарства [123].

МОНЧ наблюдается на верхней и нижней челюсти, включая твердое небо, челюстно–подъязычную область и щечную пластинку [85].

Предполагается, что обильное кровоснабжение и быстрое ремоделирование костной ткани в челюстно–лицевой области обуславливают развитие МОНЧ. Тем не менее, прочная научная база, объясняющая причины его возникновения, все еще отсутствует [123].

В настоящее время продолжается изучение патофизиологии МОНЧ. Согласно одним источникам, главная роль в развитии МОНЧ отводится бифосфонатам, которые действуют как антиостеокласты, индуцируя апоптоз остеокластов, что приводит к снижению скорости резорбции кости. Патогенез остеонекроза включает гибель остеобластов, остеокластов и остеоцитов, также при остеонекрозе нарушаются функции эндотелиальных клеток, эпителиальных клеток и фибробластов, что приводит к нарушению ангиогенеза и замедлению регенерации тканей [141,145].

Механизм гибели остеоцитов при МОНЧ может иметь решающее значение для предотвращения заболевания и разработки подходов к лечению [131].

Предполагается, что нарушение процесса остеогенеза обусловлено нарушением количественного и, возможно, качественного состава аминокислот [41].

Согласно другим источникам, главная роль в развитии МОНЧ отводится системным и местным факторам: на фоне терапии ОМА

альвеолярная кость становится внутренне поврежденной. Триггерные факторы, такие как травма и инфекция пародонта, могут вызвать остеонекроз уже поврежденной кости [112].

Зарубежные авторы недавно систематизировали все гипотезы МОНЧ. Гипотезы включают следующие механизмы:

- повышенное накопление бисфосфонатов в челюстях вследствие высоких темпов костного обмена;
- прямое токсическое действие бисфосфонатов на слизистую оболочку полости рта;
- более высокая чувствительность типов клеток полости рта, таких как остеобласты, пародонтальные фибробласты или мезенхимальные стволовые клетки, к бисфосфонатам;
- отчетливая чувствительность челюстей по сравнению с длинными костями к развитию остеонекроза, что отражается в разнообразном составе, эмбриологическом происхождении или характере развития (интрамембранный или эндохондральный);
- измененный иммунный ответ тканей полости рта на травму или инфекцию;
- неполноценное заживление ран тканей полости рта на фоне применения антирезорбтивных средств;
- ингибирование ангиогенеза;
- генетическая основа, которая предрасполагает пациентов к развитию МОНЧ;
- системные сопутствующие заболевания, которые затрудняют заживление тканей полости рта.

Однако ни одна из этих теорий сама по себе не может полностью объяснить процесс заболевания и охватить все его признаки. Похоже, что МОНЧ — это многофакторное заболевание [138].

При анализе литературы выявлены разногласия авторов относительно частоты развития МОНЧ. В России распространённость МОНЧ у пациентов с

онкологией составляет около 10% [77,78]. МОНЧ возникает у 7% и 2% онкологических пациентов, получающих лечение БФ или деносумабом [124]. Риск развития остеонекроза челюсти у пациентов, получающих бифосфонат или деносумаб, колеблется от 0,7% до 6,7% [101,108]. При применении антирезорбтивных препаратов выше риск развития МОНЧ у пациентов с метастазами. Период развития МОНЧ при приеме БФ составляет около 2 лет, для деносумаба — около 1,3 года, а для ромосозумаба — менее 1 года [125]. В исследовании [131] отмечается одинаковая частота развития МОНЧ на фоне приема золендроновой кислоты и деносумаба. Отмечается, что прием золендроновой кислоты в течение 18 месяцев может увеличить риск рецидива у пациентов с МОНЧ [93]. В другом исследовании отмечается, что МОНЧ возникает редко [87].

Факторами риска МОНЧ является прием антирезорбтивных препаратов, травмы, заболевания пародонта, иммуносупрессия, травма зубов, удаление зубов, дентоальвеолярная хирургия, сопутствующие заболевания и вредные привычки [84, 90, 114].

Риск МОНЧ намного выше у пациентов со злокачественными новообразованиями, по сравнению с пациентами с доброкачественными заболеваниями костей, из-за более высоких доз и более частого применения антирезорбтивных препаратов. Не исключено, что повышающая регуляция некоторых генов может способствовать МОНЧ [146].

Исследование клинических и генетических факторов риска, связанных с МОНЧ у пациентов с метастазами выявило, что пациенты с МОНЧ реже получали памидронат, чем золендроновую кислоту [141].

Отечественными авторами предложены классификации МОНЧ [29,64]. В основе классификации Н.А. Жуковой лежит рентгенологическая картина МОНЧ: начальная стадия характеризуется патологическим повышением плотности костной ткани, на первой стадии появляется деструктивный очаг, на второй стадии происходит формирование секвестра, на третьей стадии секвестрация прогрессирует, на четвертой стадии появляются участки

репарации. При развития МОНЧ увеличивалась плотность кости на верхней челюсти в одних участках со 170 – 200 НУ до 700 НУ, в других участках с 700 до 1200 НУ[29].

Спевак Е. М. и Христофорандо Д. Ю. разработали следующую классификацию МОНЧ:

- 0 стадия — зона остеонекроза клинически и рентгенологически отсутствует при наличии болей в области челюсти без одонтогенной, воспалительной, травматической либо невралгической причины.

- 1 стадия — зона остеонекроза занимает не более 1—2 лунок рядом расположенных зубов.

- 2 стадия — зона некроза занимает более двух лунок рядом расположенных зубов, в том числе, если имеется двустороннее поражение одной из челюстей.

- 3 стадия — наличие любого из осложнений остеонекроза — патологический перелом челюсти, свищевой ход на коже челюстно-лицевой области, ороантральное сообщение, а также поражение двух челюстей.

- стадия клинической ремиссии — отсутствие признаков остеонекроза в течение года после проведенного лечения [64].

Дифференциальная диагностика МОНЧ проводится с альвеолярным остеитом, синуситом, гингивитом и периодонтитом, кариесом, периапикальной патологией, одонталгией, атипичными невралгиями, фиброзно–костными поражениями, саркомой, хроническим склерозирующим остеомиелитом, инфекционным остеомиелитом, опухолями, метастазами, а также патологией ВНЧС [39,97,129].

Широко изучаются возможности компьютерной томографии в диагностике МОНЧ. МОНЧ имеет четыре стадии, однако нулевую стадию трудно обнаружить с помощью компьютерной томографии. КТ позволяет количественно оценить особенности текстуры нормального костного мозга нижней челюсти и костного мозга с МОНЧ [108].

КТ помогает выявить изменения, связанных с антирезорбтивной терапией, и является полезным инструментом для прогнозирования прогрессирования заболевания [61, 99,144].

В исследовании [122] анализировали участки МОНЧ с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) кости, особенно взаимосвязь между характеристиками пациента и максимальным стандартизированным значением поглощения (SUV). Максимальный показатель SUV, оцененный с помощью ОФЭКТ, был значительно увеличен у пациентов с МОНЧ. ОФЭКТ кости может быть эффективным инструментом для анализа МОНЧ [122].

Однако также отмечается, что текущие методы оценки МОНЧ не имеют количественного согласования с течением заболевания и отсутствуют «конечные точки» МОНЧ в измерении костей [104].

Новой тенденцией в диагностике МОНЧ является использование ПЭТ–КТ с ^{18}F –ФДГ и ПЭТ–КТ с F–фторидом [127]. ПЭТ–КТ с ^{18}F –ФДГ можно использовать для мониторинга эффективности лечения МОНЧ [111].

Многие современные исследования посвящены профилактике и лечению МОНЧ. Общее мнение таково, что отказ от удаления зубов в процессе лучевой терапии и приема БФ, и позже, на протяжении всей жизни пациента, является предупредительной мерой. Большое значение имеет: планирование стоматологического лечения у пациентов до лечения онкологического заболевания, пожизненная профилактика стоматологических заболеваний, поддержание здоровья полости рта. Важен мультикомандный подход к ведению таких пациентов в виде регулярных осмотров стоматолога и координирования процесса лечения онкологом [83,117,129].

Необходима долгосрочная стратификация риска пациентов, принимающих ОМА для улучшения качества жизни и выживаемости пациентов с костными метастазами солидных раков [102].

1.2. ПЭТ–КТ диагностика: принцип метода, использование в современной медицине

Позитронная эмиссионная томография — это томографический радионуклидный метод исследования внутренних органов человека. Принцип метода заключается в регистрации пары γ – квантов, возникающих при реакции аннигиляции позитронов, которые образуются при распаде радионуклида, входящего в состав радиофармацевтического препарата (РФП) [100,106,110].

В качестве позитронных эмиттеров радионуклидов применяются в основном элементы–органогены (углерод, азот, кислород), что позволяет использовать разнообразные биологически активные соединения, содержащиеся в нормально функционирующем живом организме, меченные этими радионуклидами.

В настоящее время синтезируется более 45 видов радионуклидов для медицинских целей. Для диагностики используется около 27 видов радионуклидов, в терапевтических целях — около 37 [73].

Благодаря ПЭТ стало возможно получение функциональных изображений, отражающих процессы жизнедеятельности органов и тканей организма человека на молекулярном уровне, включая метаболизм глюкозы и утилизацию кислорода, интенсивность кровотока, концентрацию сродство специфических рецепторов и др. Методом ПЭТ можно исследовать многие функции организма [82,91].

Радиомика — это количественное извлечение особенностей изображения из медицинских сканирований. Основными преимуществами радиомики ПЭТ являются способность захватывать информацию, выходящую за рамки возможностей человеческого глаза, неинвазивность, реакция в реальном времени и полнопольный анализ поражения [109].

ПЭТ, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ–КТ), является гибридным методом диагностики, используемым в онкологии, кардиологии и неврологии [28,43].

При поиске литературных источников в научной электронной библиотеке «Elibrary» мы обнаружили большое количество исследований, подтверждающих, что ПЭТ–КТ является «золотым стандартом» в диагностике онкологических заболеваний.

Так, ПЭТ–КТ с ^{18}F –ФДГ дает относительно точную оценку размера опухолевого образования в легких, печени [8,31]. Отмечается высокая эффективность ПЭТ–КТ в диагностике инфекционного эндокардита протезированного клапана [6], опухолей поджелудочной железы [14], опухолей репродуктивной системы [5,57,81], опухолей желудочно–кишечного тракта [34]. Описан опыт интерпретации ПЭТ–сканирований для выявления пациентов, нуждающихся в диссекции шеи [89].

ПЭТ–КТ с половинной дозой РФП используется для диагностики онкологии у детей [94]. ПЭТ–КТ с ^{18}F – NaF используется при диагностике костных метастазов опухолей [7,130].

Отмечается, что ПЭТ–КТ является точным и высокоэффективным методом диагностики опухолей и метастазов челюстно–лицевой области и может войти в «золотой стандарт» диагностики пациентов со злокачественными новообразованиями орорациальной области [56,71].

ПЭТ–КТ предоставляет более точную диагностическую информацию для оценки опухолей подчелюстной и подъязычной слюнных желез [113]. ПЭТ–КТ является наиболее экономически эффективной стратегией начальной N–стадии плоскоклеточного рака полости рта по сравнению с магнитно–резонансной томографией (МРТ) и КТ [92].

Отмечается, что использование наборов изображений с меньшей толщиной среза может повысить общую точность слияния, данный факт следует учитывать при совмещении изображений, когда объем опухоли небольшой и опухоль расположена на нижней челюсти [107].

Авторы [137] проводили ПЭТ–КТ с 18F–ФДГ легких и выявили связь между средним стандартизированным значением поглощения (SUV_{mean}) и единицей Хаунсфилда (HU).

Нами были проанализированы зарубежные исследования, посвященные диагностике состояния челюстей с помощью ПЭТ–КТ. Поиск статей проводился на сайте библиотеки медицинских исследований «Pubmed» по ключевым словам «ПЭТ, челюсть». За 5 лет (2018-2023 годы) было опубликовано около 80 статей, значительная часть которых посвящена изучению МОНЧ.

Так, проведение ПЭТ–КТ с 18F–ФДГ способствовало диагностике окостеневающей фибромы челюсти с первичным гиперпаратиреозом [121], остеонекроза твердого неба у пациента с назальной Т–клеточной лимфомой [136].

Сцинтиграфия костей и ПЭТ–КТ с 18F–ФДГ позволяет выявить минимальные и субклинические изменения в костях раньше, чем обычные радиологические методы. Дифференциальный диагноз с МОНЧ рекомендуется при обнаружении аномально высокого поглощения в челюстях пациентов с метастазами в кости [143].

Диагностика МОНЧ с помощью ПЭТ–КТ с 18F–ФДГ и ПЭТ–КТ с F–фторидом является новой тенденцией [128].

ПЭТ–КТ с 18F–ФДГ можно использовать для мониторинга эффективности лечения МОНЧ [111].

В одном из исследований F–NaF–ПЭТ использовалась для количественного анализа костного метаболизма при приеме золендроновой кислоты и деносумаба [103].

Зарубежные исследователи изучали особенности визуализации остеомиелита челюсти с использованием ПЭТ–КТ с [18F]фторидом и 18F–ФДГ. У пациентов был выявлен трабекулярный склероз в пораженной кости челюсти по сравнению со здоровой челюстью (560 ± 328 HU против $282 \pm$

211 HU) [128]. Предлагается использовать ПЭТ–КТ для наблюдения за течением остеомиелита [139].

Отмечено, что ПЭТ–КТ с 18F–ФДГ может быть полезна для раннего прогнозирования резистентности к лечению остеорадионекроза челюстей по протоколу PENTOCLO (протокол пентоксифиллина, токоферола и клотроната) с соответствующей антибиотикотерапией [98].

Разработана балльная система данных ПЭТ–КТ с 18F–ФДГ для выявления рецидива рака нижней челюсти у пациентов с подозрением на остеорадионекроз челюсти [93].

ПЭТ–КТ использовали для изучения моделей химически индуцированного остеоартрита у крыс [88].

Таким образом, ПЭТ–КТ широко используется при обследовании пациентов с онкологическими заболеваниями. При анализе исследований зарубежных авторов мы выявили, что ПЭТ–КТ с 18F–ФДГ и F–фторидом является перспективной для диагностики воспалительных и онкологических заболеваний челюстно–лицевой области. Актуальным направлением в зарубежных исследованиях является ПЭТ–КТ диагностика медикаментозного остеонекроза челюстей, а инструмент определения оптической плотности челюстей позволяет дифференцировать здоровые и пораженные ткани челюстей с высокой точностью.

1.3. Денситометрия в современной стоматологии

Количественный метод определения рентгеновской плотности объекта называют денситометрией. В настоящее время с помощью медицинских аппаратов можно определить плотность любых тканей и органов. Частным видом денситометрии является остеоденситометрия [20,44].

В КТ измеряют коэффициент ослабления рентгеновского излучения в относительных к коэффициенту ослабления воды единицах, называемых

единицами Хаунсфилда (HU). В источнике [15] приведены показатели оптической плотности различных структур (рисунок 1.1).

Область измерения	ДКТ (ед. HU)
Воздух вокруг зоны обследования	-1000 / -800
Воздух в полостях черепа (в пазухах и дыхательных путях)	-500 / -900
Губчатое вещество костей	200 / 800
Компактное вещество костей и корни зубов	1600 / 2300
Коронковая часть зубов (эмаль)	2000 / 3500
Металлические коронки и имплантаты	3500 / 5500
Хрящевая ткань	-200 / -350
Подкожно-жировая клетчатка	-100 / -300
Мягкие ткани (мышцы и др.)	-50 / 250

Рисунок 1.1 – Показатели плотности различных структур

Для сравнения различных рентгеновских методов определения минеральной плотности костной ткани между собой существует фантом РСК–ФК, при помощи которого определены поправочные коэффициенты для увеличения точности измерения минеральной плотности костной ткани. Фантом также используется в целях стандартизации и сопоставления измерений [59].

Согласно классификации Misch (1999), челюстная кость с оптической плотностью более 1250 HU – относится к D1 классу, 850–1250 HU – D2 класс, 350–850 – D3 класс, менее 350 – D4 класс [118].

Классификация качества кости по Misch:

D1 – преимущественно состоит из плотной кортикальной костной ткани,

D2 – состоит из плотной или толстой пористой кортикальной костной ткани на гребне и грубой трабекулярной костной ткани под ней,

D3 – состоит из более тонкой пористой кортикальной ткани гребня и тонкой трабекулярной ткани внутри,

D4 – рыхлая, тонкая компактная кость.

В практической стоматологии в настоящее время широко используется инструмент компьютерной денситометрии, встроенный в программное обеспечение аппаратов КЛКТ. Компьютерная томография является «золотым стандартом» среди рентгенологических методов диагностики в стоматологии, с высокой степенью точности демонстрирует клинко–рентгенологическую картину патологических процессов в челюстно–лицевой области [1]. Специальное программное обеспечения КЛКТ помогает челюстно–лицевым хирургам и имплантологам в планировании оперативных вмешательств [22].

Однако существенным недостатком аппаратов КЛКТ наряду с высокой шумностью изображения является низкое контрастное изображение мягких тканей. Недостаточная жесткость рентгеновского луча при КЛКТ и избыток рассеянного излучения, по сравнению с обычным КТ, могут изменять значение плотности исследуемых объектов. Поэтому измерение оптической плотности объектов в единицах Хаунсфилда не совсем корректно для изображений КЛКТ, особенно при небольшой зоне сканирования. Объемная картина, получаемая при КЛКТ, имеет существенные преимущества перед стандартными рентгенологическими методиками. Объемная картина позволяет диагностировать периодонтальные карманы с вестибулярной и оральной поверхности, резорбцию костной ткани в области фуркации корней, наружную и внутреннюю резорбцию корней, атипичное расположение корневых каналов, перфорации корней и некоторые другие особенности, которые могут быть не видны на обычных рентгеновских снимках [32].

При сравнении калибровочных кривых при разных режимах работы КЛКТ с калибровочной кривой КТ было установлено, что при увеличении напряжения отклонение чисел Хаунсфилда уменьшается. Ток и длительность

импульса влияют на количество фотонов, проходящих через ткани, и не влияют на числа Хаунсфилда [42].

Мы нашли публикации, посвященные точности определения плотности тканей в единицах Хаунсфилда. Согласно источнику [10], калибровка КТ-аппаратов проводится по воде, поэтому значения единиц Хаунсфилда имеют жесткий критерий ($-7 \dots +7$ HU), который должен удовлетворяться при любой реконструкции и напряжении.

Среднее значение плотности (Mean) имеет наибольшее значение в диагностике. Однако нужно обращать внимание и на стандартное отклонение (SD), которое характеризует степень разброса, неоднородность плотностей. Полученные значения плотности обычно представлены в виде Mean/SD или $\text{Mean} \pm \text{SD}$, вторая цифра – это значение SD через знак « $\pm$ » или «/» после среднего значения плотности. Чрезмерное стандартное отклонение может свидетельствовать о неправильном размещении инструмента ROI, неоднородности структуры исследуемого объекта либо недостаточном качестве КТ-изображений. Интерпретацию среднего значения плотности в этих случаях нужно проводить с осторожностью [72].

Подробно алгоритм денситометрии на КЛКТ описан в источнике [15]: можно провести измерение плотности интересующего объекта в единицах Хаунсфилда (HU) можно в аксиальном, коронарном или саггитальном срезе. Для этого кнопкой мыши следует выбрать опцию «Статистика в единицах Хаунсфилда». Затем навести на интересующий объект курсор мыши, зажать кнопку мыши и растянуть прямоугольник (или круг) – ROI – на необходимую площадь. В данной области автоматически определится плотность в единицах Хаунсфилда [15].

Измерения рентгеновской плотности при КЛКТ уступают в точности измерениям при спиральной КТ. Рекомендуемая площадь измерения должна быть не менее 2 мм^2 для достижения необходимой точности. Измерения следует проводить в центре с однородной плотностью, а не на краю объекта. В области артефактов измерения плотности будут некорректными [15].

Инструмент ROI важно позиционировать правильно в области с однородной структурой. Если в границы измерения вовлечена кортикальная кость, то полученные измерения будут завышены (ложноположительны). В настоящее время разработаны аналитические программные комплексы 2D– и 3D–позиционирования ROI. 3D–позиционирования ROI является предпочтительным в силу большей точности выбора площади исследуемого объекта. Достоинством 3D–позиционирования ROI является максимальное уменьшение погрешности топографического среза, выбор толщины среза и возможность позиционирования ROI одновременно в 3 плоскостях сканирования [44].

Денситометрия твердых тканей зубов и костной ткани челюстей позволяет отследить результаты лечения кариеса, периодонтита, пародонтита и спрогнозировать течение различных стоматологических заболеваний [19,49,54,69].

Показатель оптической плотности костной ткани является важным диагностическим и прогностическим критерием при лечении периапикальных воспалительных процессов, при планировании имплантации и ортодонтического лечения у взрослых и детей [2,52–55,58,74].

Мы проанализировали отечественные и зарубежные источники литературы, посвященные исследованию оптической плотности органов ЧЛЮ. Поиск литературы проводился по ключевым словам в электронных библиотеках «Elibrary» и «Pubmed». Следует отметить, что особенно актуальными являются в настоящее время исследования оптической плотности челюстей при ортодонтическом лечении, а также исследования плотности кости при медикаментозном остеонекрозе челюстей.

Отмечается, что плотность костной ткани различна в 4 областях верхней и нижней челюсти (ВЧ и НЧ). В переднем отделе НЧ средняя плотность костной ткани составляла $944,9 \pm 207$ единиц Хаунсфилда (HU), в переднем отделе ВЧ — $715,8 \pm 190$ HU, в дистальном отделе НЧ — $674,3 \pm 227$ HU, в дистальном отделе ВЧ — $455,1 \pm 122$ HU [16].

Наибольшая плотность кости 559 ± 208 НУ установлена в переднем отделе НЧ, в переднем отделе ВЧ она составила 517 ± 177 НУ и была наименьшей в дистальных участках НЧ 333 ± 199 НУ [132].

Российские исследователи изучали плотность дентина. Денситометрические данные дентина зубов, пораженного кариесом, жевательных групп верхней и нижней челюсти не имеют достоверных различий и находятся в пределах 95,8–98,9 у.е. Денситометрические показатели дентина зубов, пораженных кариесом, по II классу снижены в 1,3 раза на верхней челюсти и в 1,4 раза на нижней челюсти [66].

Исследование [80] выявило, что оптическая плотность костных тканей, окружающих имплантаты, располагается в диапазоне от 2624 НУ до 67 НУ.

Также было изучено, что при заболеваниях пародонта уменьшается оптическая плотность костной ткани альвеолярных отростков челюстей с устойчивой зависимостью от тяжести заболевания [11].

Плотность костной ткани у пациентов с деструктивными процессами в челюстно–лицевой области достоверно ниже по сравнению с показателями плотности костной ткани лиц без патологии [47].

При измерении оптической денситометрии костной ткани по данным радиовизиографии в очагах деструкции при хроническом апикальном периодонтите отмечено значительное снижение ее в среднем на 65,8 у.е. в области фронтальных зубов и на 62,5 у.е. в области жевательной группы по сравнению с нормой [33].

При хроническом периодонтите оптическая плотность в очаге деструкции снижается более чем в два раза [63].

Наблюдается снижение оптической плотности в области разреженной костной ткани альвеолярного отростка при наличии хронических одонтогенных очагов инфекции. Денситометрия альвеолярного отростка рассматривается в качестве составляющей комплексной оценки степени резорбции костной ткани [38].

Исследователи изучали оптическую плотность периапикальных тканей в очаге периодонтита на рентенограммах и отмечают, что значения оптической плотности зависят от степени тяжести периапикального деструктивного процесса [70].

Российские исследователи отмечают, что среднее значение оптической плотности в области жевательной группы зубов верхней челюсти составили $1536,0 \pm 97,9$ у.е., нижней челюсти — $1673,0 \pm 102,7$ у.е. [79].

Научным коллективом Н. Г. Виноградовой исследовалась оптическая плотность костной ткани при медикаментозном остеонекрозе челюстей. Типы кости D3, D4, D5 у пациентов, получающих терапию остеомодифицирующими агентами, более подвержены риску развития МОНЧ по сравнению с типами кости D1 и D2. При типе кости D3 в центральном отделе нижней челюсти средний показатель был равен $571,25 \pm 90,64$ HU, в области угла нижней челюсти $509,94 \pm 118,6$ HU [18].

Исследователь [75] проводил анализ денситометрических показателей костной ткани альвеолярного отростка после ортопедического лечения мостовидными протезами.

Исследователи [65] изучали динамику оптической плотности челюстей на рентгеновских снимках при введении в область дефекта остеотропного материала «Остеоматрикс». Авторы [27] диагностировали остеому, используя данные оптической плотности для имплантации.

Российские исследователи [48] отмечают, что частичная вторичная адентия, сопровождающаяся снижением высоты нижнего отдела лица и дистальная окклюзия способствуют уменьшению относительной оптической плотности компактной и губчатой кости головки нижней челюсти.

Зарубежные ученые при опытах на крысах отмечают, что окклюзионные нагрузки оказывают влияние на плотность костной ткани, и морфология кости с дистальной и мезиальной стороны корня одного и того же зуба отличается [105].

Уровень минеральной плотности кости зависит от механических сил, действующих на этот участок кости [86].

Другие клинические исследования, которые пытались охарактеризовать микроструктуру губчатой кости в нескольких анатомических участках, продемонстрировали, что существуют архитектурные и объемные различия губчатой кости в разных участках скелета у людей, которые могут зависеть от нагрузки на этот участок скелета. Однако мало что известно об основных вариациях плотности губчатой кости во всем скелете у здоровых взрослых людей [96].

Обнаружена обратная корреляция между кортикальным индексом нижней челюсти и местом денситометрии проксимальной кости [119]. Денситометрия рассматривается как полезный инструмент в дифференциальной диагностике одонтогенных патологий [120, 140]. На плотность костной ткани оказывают пагубное влияние диеты с высоким содержанием жиров, а физические упражнения увеличивают плотность костей [116]. Мягкая пища и снижение окклюзионных нагрузок на альвеолярную кость во время жевания приводят к снижению минеральной плотности кости, что сопровождается уменьшением объема и толщины губчатой кости [115].

Резюме

В настоящее время продолжается изучение оптической плотности костной ткани челюстно–лицевой области при различных патологиях. Следовательно, сбор и систематизация данных компьютерной денситометрии в стоматологии продолжают оставаться актуальными.

Компьютерная томография является «золотым стандартом» диагностики в медицине, а инструменты денситометрии программного обеспечения аппаратов компьютерной томографии являются наиболее удобными для работы врачей различных специальностей. При анализе

зарубежных и отечественных источников литературы мы выявили, что проводились исследования оптической плотности дентина и эмали при кариозных поражениях, челюстных костей при пародонтитах, медикаментозном остеонекрозе, исследовалась динамика оптической плотности челюстей при ортопедическом и ортодонтическом лечении. Известно, что ОМА повышают плотность костной ткани, в том числе и челюстных костей. Мы обнаружили, что исследования оптической плотности челюстей при приеме золендроновой кислотой проводились у пациентов при помощи КЛКТ.

Мы встретили несколько исследований оптической плотности челюстей у онкологических пациентов на аппаратах ПЭТ–КТ в зарубежных источниках. Программное обеспечение аппаратов ПЭТ–КТ позволяет проводить денситометрическое исследование, и это направление считается перспективным у зарубежных исследователей. Однако нами не обнаружено источников литературы, посвященных изучению оптической плотности челюстей при приеме золендроновой кислоты у онкологических пациентов при помощи ПЭТ–КТ.

Анализируя вышесказанное, мы считаем целесообразным исследовать оптическую плотность костной ткани нижней челюсти у пациентов с онкологическим заболеванием, принимающих золендроновую кислоту, при помощи программного обеспечения аппарата ПЭТ–КТ.

Материалы главы отражены в следующих публикациях:

1. 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.

2. 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.

3. Шелегова И. Г. Остеомодифицирующие агенты и бифосфонатный остеонекроз челюстей: зарубежные исследования / И. Г. Шелегова, Н. С. Нуриева // Проблемы стоматологии. – 2022. – № 3. – С. 65–70.

4. Шелегова И. Г. Диагностика, лечение и профилактика медикаментозного остеонекроза челюстей. Литературный обзор / И. Г. Шелегова, Н. С. Нуриева // Стоматология для всех. – 2023. – № 3. – С. 4–8.

5. 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.

6. 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. (Scopus)

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования

2.1. Дизайн и алгоритм исследования

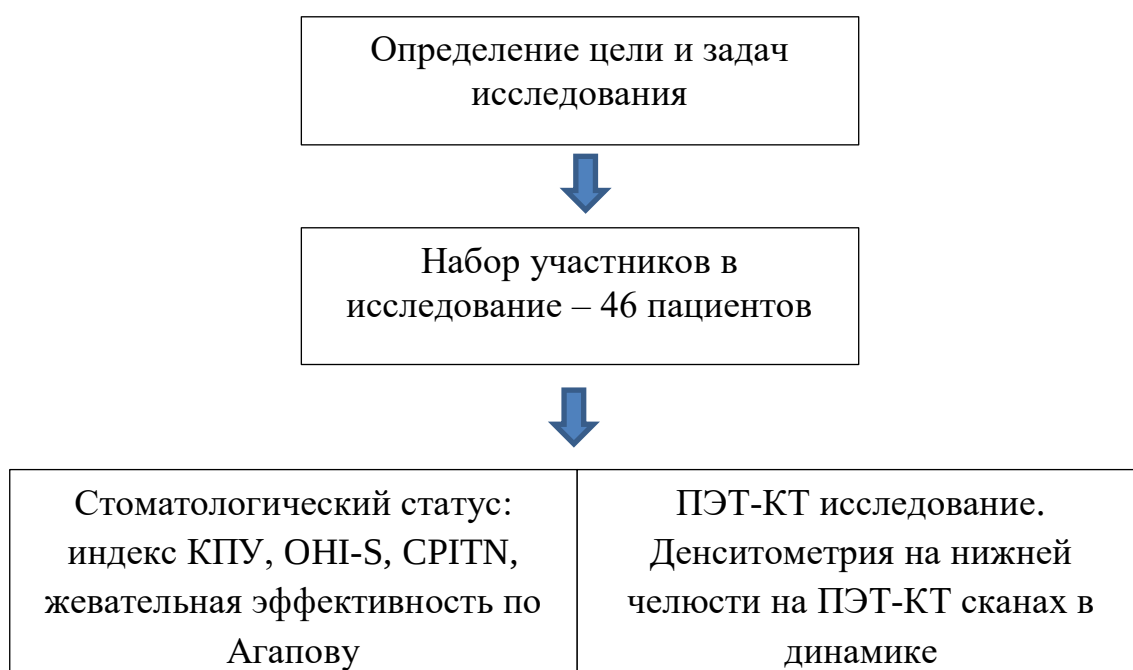
Диссертационная работа выполнена по плану НИР, одобрена решением Этического комитета (заключение Этического комитета ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол №1 от 24.01.2019) и заключение Этического комитета ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол №1 от 11.01.2024, протокол №5 от 10.06.2024) в связи с изменением темы диссертационного исследования). Форма информированного согласия на участие в исследовании представлена в приложении А, приложении Б.

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.

В основную группу вошли 14 пациентов с онкологическим заболеванием, которые принимали золендроновую кислоту.

В группу сравнения включен 31 пациент с онкологическим заболеванием, не принимающие остеомодифицирующие агенты.

Алгоритм исследования представлен на рисунке 2.1.



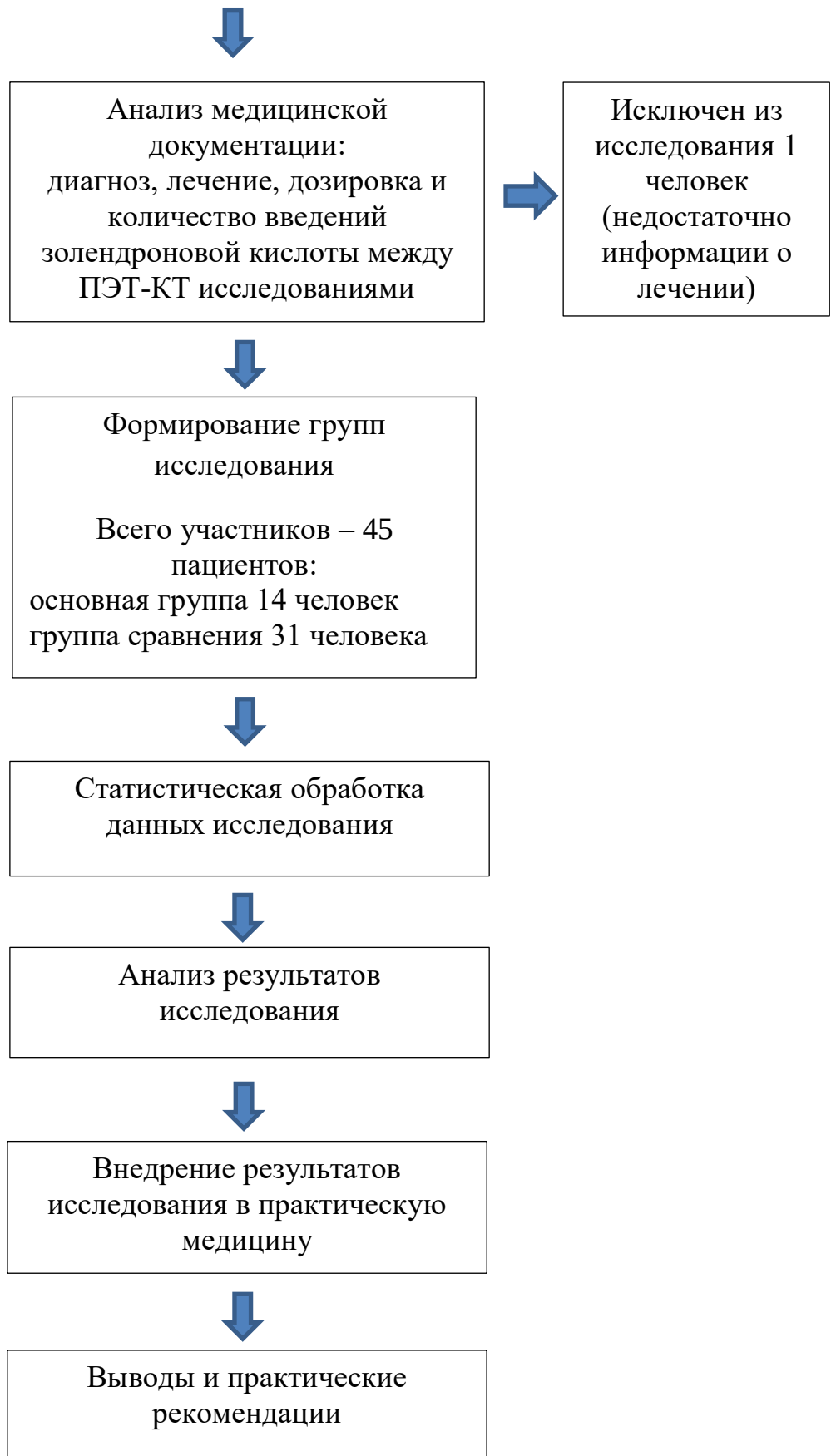


Рисунок 2.1 – Алгоритм исследования

Обследование онкологических пациентов проводилось в ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», ПЭТ–КТ диагностика проводилась в Центре позитронной эмиссионной томографии ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины». Стоматологический осмотр проведен на базе ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины».

У 46 пациентов, подписавших согласие на участие в исследовании, согласно алгоритму исследования, из базы данных Центра позитронной эмиссионной томографии ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» были отобраны 92 ПЭТ–КТ сканов, по 2 ПЭТ–КТ скана каждого пациента с разными датами исследования. Один пациент в дальнейшем был исключен из исследования по причине недостаточно подробной информации о виде проводимого лечения, что могло повлиять на полученные результаты.

2.2. Общая характеристика пациентов в группах наблюдения

Отбор пациентов в основную группу и группу сравнения осуществлялся в Центре позитронной эмиссионной томографии ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» с января 2019 года до мая 2021 года.

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.

Половой и возрастной состав групп представлен в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Половой и возрастной состав групп исследования

	Основная группа	Группа сравнения
Мужчины	7,14 %	25,8 %
Женщины	92,85 %	74,2 %
Средний возраст, лет	$60,7 \pm 8,2$	$52,30 \pm 13,83$

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.

Пациенты с дентальными имплантатами исключались из исследования, так как вокруг дентальных имплантатов накапливается радиофармпрепарат и наблюдается сложность с оценкой качества и измерением оптической плотности костной ткани нижней челюсти на ПЭТ–КТ.

Способ формирования выборки – сплошной отбор пациентов, подходящих по критериям включения и исключения.

2.3. Комплексное обследование пациентов с онкологическим заболеванием. Анализ медицинской документации

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». В соответствии с основным диагнозом по МКБ–10 пациентам были назначены различные виды противоопухолевого лечения, на основании которых исследуемые пациенты были распределены на основную группу и группу сравнения. Данные медицинской документации МИС БАРС были тщательно проанализированы лично автором.

Распределение пациентов по локализации злокачественного новообразования представлено в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Локализация злокачественного новообразования у исследуемых пациентов (n=45)

Диагноз	Частота, n	Валидный процент, %
Рак молочной железы	14	31,1
Рак яичников	4	8,9
Рак шейки матки	10	22,2
Рак тела матки	2	4,4
Рак предстательной железы	1	2,2
Рак почки	2	4,4
Меланома	2	4,4
Лимфома	5	11,1
Рак ротоглотки	1	2,2
Рак легкого	2	4,4
Липосаркома	1	2,2
Хондросаркома	1	2,2

У 41 пациентов проводилось комбинированное, комплексное либо сочетанное лечение в зависимости от диагноза (таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Терапия у исследуемых пациентов (n = 45)

Терапия	Частота, n
Химиотерапия	5
Гормональная + золендроновая кислота	7
Таргетная	6
Химиотерапия + лучевая	4
Отсутствие активного лечения	4
Гормональная + лучевая + золендроновая кислота	4
Гормональная	3
Химиотерапия+ таргетная	4
Золендроновая кислота	2
Лучевая + химиотерапия + таргетная	3
Трансплантация костного мозга	1
Гормональная+ химиотерапия + золендроновая кислота	1
Гормональная+ химиотерапия	1

У 4 пациентов отсутствовало активное лечение: 3 пациента находились на динамическом наблюдении и 1 пациент отказался от лечения.

Из лучевых методов лечения пациентам проводилась внутритростная лучевая терапия, введение стронция – 89 – хлорида, дистанционная лучевая терапия с радиомодификацией цисплатином. Перечень препаратов представлен в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Перечень препаратов, назначенных пациентам

Вид терапии	Препараты
Химиотерапия	гемцитабин, карбоплатин, цисплатин, иринотекан, доцетаксел, оксалиплатин, доксорубицин и др.
Таргетная	ритуксимаб, бевацизумаб, ниволумаб, дабрафениб, меникист
Гормональная	фарестон, фазлодекс, анастрозол, торамифен, тамоксифен
Поддерживающая	золендроновая кислота

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. Данные представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5 – Терапия у пациентов группы сравнения (n = 31)

Терапия	Частота, n
Химиотерапия	5
Таргетная	6
Химиотерапия + лучевая	4
Отсутствие активного лечения	4
Гормональная	3
Химиотерапия+ таргетная	4
Лучевая + химиотерапия + таргетная	3
Трансплантация костного мозга	1
Гормональная+ химиотерапия	1

Клиническое стоматологическое обследование пациентов проводилось лично диссертантом на базе ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины».

При опросе выявлялись жалобы пациента на текущий стоматологический статус. При сборе анамнеза жизни и заболевания уточнялись:

- давность предыдущего стоматологического осмотра,
- характер ранее проводимого протезирования,
- удовлетворенность пациента ортопедическими конструкциями,
- проводилась ли санация полости рта перед началом лечения онкологического заболевания,
- наличие в анамнезе признаков МОНЧ,
- перенесенные ранее травмы и операции,
- аллергоанамнез: переносимость продуктов питания, химических веществ, медикаментов и различных стоматологических материалов.

При внешнем осмотре оценивался общий вид пациента, цвет кожных покровов лица и слизистых, симметричность лица, наличие отечности, соотношение третей лица, положение мягких тканей при улыбке и в покое, степень открывания рта (рисунок 2.2).



Рисунок 2.2 – Внешний осмотр пациента

Проводилась пальпация височно-нижнечелюстного сустава при открывании и закрывании рта, пальпация лимфоузлов головы и шеи.

Исследование полости рта включало осмотр преддверия полости рта и собственно полости рта с заполнением зубной формулы (рисунок 2.3).



Рисунок 2.3 – Исследование полости рта: пациент с частичным отсутствием зубов во фронтальном отделе

Всем пациентам были установлены стоматологические диагнозы согласно классификации МКБ-10, структура заболеваемости представлена в таблице 2.6.

Таблица 2.6 – 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.

Индекс интенсивности кариеса зубов КПУ определяли как сумму кариозных (К), пломбированных (П) и удаленных (У) зубов: $KPU = K + P + U$. По ВОЗ различают 5 уровней интенсивности кариеса зубов для лиц 35-44

лет: 0,2-1,5 – очень низкий уровень интенсивности кариеса; 1,6-6,2 – низкий; 6,3-12,7 – средний; 12,8 – 16,2 – высокий; 16,3 и выше – очень высокий.

Индекс Грина-Вермиллиона (ОHI-S) – упрощенный гигиенический индекс, в ходе осмотра оценивался объем налета и зубного камня на 6 индексных зубах: на вестибулярной поверхности 1.1 и 3.1, щечной поверхности 1.6 и 2.6, язычной поверхности 3.6 и 4.6. Оценка: 0 – отсутствие зубного налета и камня; 1 – налет покрывает 1/3 поверхности зуба, есть наддесневой зубной камень; 2 – налет поражает до 2/3 зуба, есть поддесневой зубной камень; 3 – налет покрывает более 2/3 зубной поверхности, поддесневой камень на шейках. Сумму оценок делят на 6, качество гигиены определяется по баллам: 0,6 и менее баллов - хорошее, 0,7 – 1,6 баллов - удовлетворительное, 1,7 – 2,5 баллов - неудовлетворительное, более 2,6 баллов - плохое.

Индекс нуждаемости в лечении болезней пародонта (CPITN) определяли по общепринятой методике (ВОЗ,1986): осматривали 10 индексных зубов (1.7, 1.6, 1.1, 2.6, 2.7, 3.7, 3.6, 3.1, 4.6, 4.7) на наличие кровоточивости десны, зубные отложения, глубина кармана. Регистрировали наиболее выраженный результат согласно кодам: 0 - здоровая десна, 1- кровоточивость после окончания зондирования, 2 - ощущение присутствия камня при зондировании, 3- пародонтальный карман глубиной 4-5 мм, 4 - пародонтальный карман 6 мм и более. Нуждаемость в лечении определится согласно кодам. Код 0 (здоров) или X (исключён) для всех 6 секстантов – не нуждается в лечении; код 1 - требуется улучшить гигиеническое состояние полости рта; код 2 – требуется проведение профессиональной гигиены полости рта, устранение факторов, способствующих задержке зубного налёта, обучение гигиене полости рта; код 3 - профессиональная гигиена полости рта и кюретаж; код 4 -комплексное лечение, которое включает в себя глубокий кюретаж, хирургию пародонта и др. (рисунок 2.4).



Рисунок 2.4 – Определение индекса CPITN: в области нижних индексных зубов обилие зубного налета и зубного камня

Жевательную эффективность оценивали по методу Н.И. Агапова в процентах, подсчитывая сумму жевательных коэффициентов оставшихся зубов (рисунок 2.5). Н.И. Агапов разработал данный метод оценки жевательной эффективности зубов, который относится к статическим методам и имеет свои недостатки, тем не менее, широко используется в практической стоматологии. За единицу жевательной эффективности принят боковой резец верхней челюсти; показатели жевательных коэффициентов зубов (от центрального резца до второго моляра) 2-1-3-4-4-6-5.



Рисунок 2.5 – Пациент с потерей жевательной эффективности по Н.И. Агапову

Проводился осмотр имеющихся ортопедических конструкций на предмет их состоятельности (рисунок 2.6, рисунок 2.7).



Рисунок 2.6 – Осмотр имеющихся ортопедических конструкций на предмет их состоятельности: у частичного пластиночного съемного протеза нижней челюсти произошел отлом кламмера в проекции 4.3 зуба



Рисунок 2.7 – Осмотр имеющихся ортопедических конструкций на предмет их состоятельности: базисная пластмасса съемных протезов с пигментированным налетом

У ортопедических коронок оценивалась краевое прилегание, плотность аппроксимальных и окклюзионных контактов; у мостовидных протезов оценивалось краевое прилегание, плотность аппроксимальных и окклюзионных контактов, состояние десны под промывным пространством; у съемных протезов оценивалась фиксация, стабилизация, степень стираемости искусственных зубов (рисунок 2.8).



Рисунок 2.8 – Оценка степени стираемости искусственных зубов съемного протеза

Также проводилась визуальная оценка съемных протезов на предмет качества гигиенического ухода за протезом и признаков старения базисного материала (рисунок 2.9).



Рисунок 2.9 – Визуальная оценка съемного протеза на предмет качества гигиенического ухода за протезом и признаков старения базисного материала: гигиенический уход недостаточный, скопление мягкого и

твердого налета на протезе, признаки старения пластмассы, отлом кламмера в проекции 4.3 зуба.

На основании результатов осмотра выявлялась нуждаемость пациента в протезировании либо замене текущей конструкции.

2.4. Инструментальные методы исследования. ПЭТ–КТ исследование

При обследовании пациентов использовался инструментальный метод исследования – ПЭТ–КТ, который относится к лучевым методам исследования.

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 [12]. Исследование проводилось на сертифицированном диагностическом комплексе позитронной эмиссионной и компьютерной томографии Siemens Biograph 40/64, производство США (рисунок 2.10).



Рисунок 2.10 – Диагностический комплекс Siemens Biograph 40/64 отделения лучевой диагностики и лучевой терапии Центра позитронной эмиссионной томографии ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»

На данном диагностическом комплексе с января 2011 года пациентам ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» проводится исследование с целью определения

распространенности опухолевого процесса и дифференциального диагноза данной патологии, выявления первичного очага, оценки динамики химиотерапевтического лечения, диагностики прогрессирования после проведенного комбинированного лечения [13]. Отмечена высокая эффективность работы данного диагностического комплекса в дифференциальной диагностике онкологических заболеваний [12,13].

Протоколы совмещенного ПЭТ–КТ исследования в режиме «Whole Body» были занесены в электронную медицинскую информационную систему МИС БАРС. В протоколе указывалась дата проведения исследования, аппарат, введенный рентгеноконтрастный препарат и его количество, введенный РФП, введенная активность и лучевая нагрузка, согласно рекомендациям источника [62].

Технические характеристики диагностического комплекса Siemens Biograph 40/64 представлены на языке оригинала в источнике [132], русскоязычный перевод приводится в приложении Г.

2.4.1. Измерение оптической плотности костной ткани нижней челюсти

ПЭТ–КТ исследование пациентов проводилось врачами–радиологами Центра позитронной эмиссионной томографии ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины». Под руководством врача – радиолога, заведующей кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии ГОУ ВО ЮУГМУ Минздрава РФ Важениной Дарьи Андреевны на ПЭТ–КТ скане пациента аспирант Шелегова Ирина Георгиевна проводила поиск нижней челюсти и измерение оптической плотности костной ткани нижней челюсти.

Измерение оптической плотности костной ткани (денситометрия) производилось с помощью инструмента ROI (region of interest) согласно алгоритму, описанному в источнике [15]. Данный инструмент позволяет измерить плотность интересующих объектов в единицах Хаунсфилда (HU).

Проводились измерения оптической плотности губчатого вещества нижней челюсти на аксиальном срезе в 3 участках: в боковых участках в проекции премоляров и во фронтальном отделе в проекции центральных резцов. Подробно поиск плоскости для денситометрии описан в разделе 2.4.2. Авторские способы топографии для денситометрии.

Так как ПЭТ–КТ сканы сравнивались в динамике, важно было проводить измерения в идентичных областях. Под руководством Важениной Д.А. диссертантом в мультиоконном виде открывались одновременно два ПЭТ–КТ скана с разными датами исследования и путем детального сравнения проводились измерения в идентичных участках на нижней челюсти. Сопоставление двух аксиальных срезов нижней челюсти не вызывало затруднений, так как в процессе ПЭТ–КТ голова пациента фиксируется с помощью шейного упора. Полученные значения оптической плотности в единицах Хаунсфилда были зафиксированы в журнале исследований с указанием даты проведения ПЭТ–КТ.

В ходе исследования обнаружена проблема недостаточно детальной, по сравнению с КЛКТ, визуализации челюстей на саггитальных и коронарных срезах ПЭТ–КТ сканов, на аксиальном срезе плохо визуализировались зубы. Визуализация коронок и периапикальных тканей зубов в целом была затруднена из-за рентгеноконтрастности кортикальной пластинки, зубной эмали, корневых штифтовых конструкций, пломбировочного материала, имплантов и других ортопедических конструкций, в связи с чем возникли сложности с оценкой качества и измерением оптической плотности костной ткани челюстей на ПЭТ–КТ (рисунок 2.11).

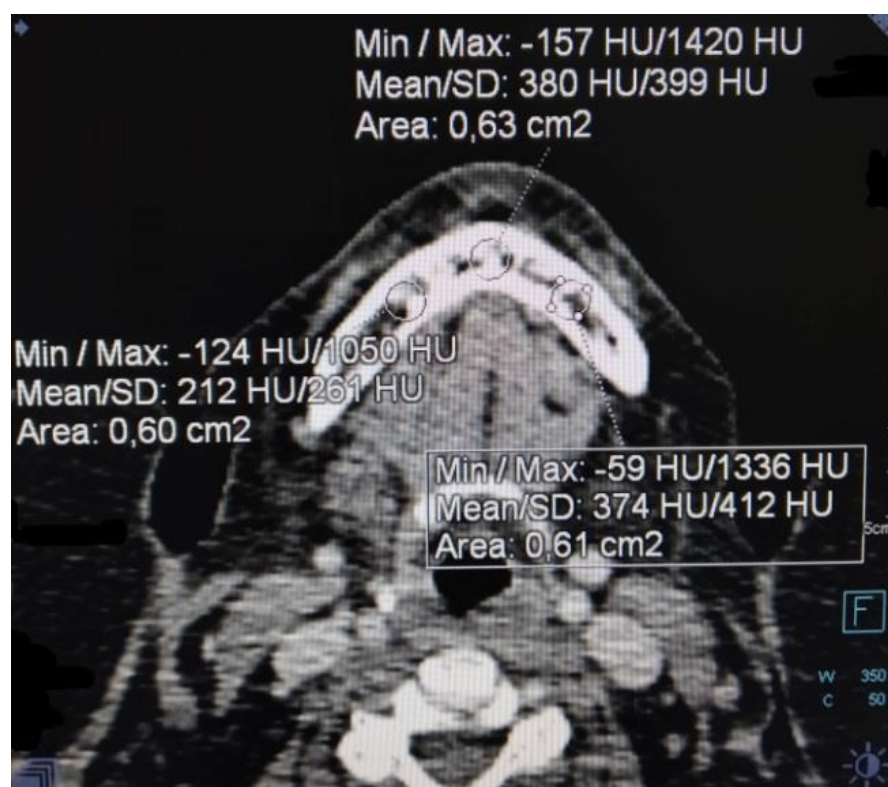


Рисунок 2.11 – Аксиальный срез ПЭТ–КТ скана

2.4.2. Авторские способы топографии участков нижней челюсти для измерения оптической плотности костной ткани нижней челюсти на сканах позитронно–эмиссионной томографии

На кафедре ортопедической стоматологии и ортодонтии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России был разработан способ топографии на нижней челюсти для измерения оптической плотности костной ткани у онкологических пациентов на позитронных эмиссионных томограммах (ПЭТ–КТ сканах) [приложение Д]. В данном способе впервые указываются топографические ориентиры участков на нижней челюсти, хорошо визуализируемых, пригодных для денситометрии на ПЭТ–КТ сканах. Применение способа позволит выбрать оптимальный участок на нижней челюсти для денситометрии на ПЭТ–КТ сканах и уменьшить материальные и временные затраты медицинского персонала. Согласно данному способу, измерение оптической плотности костной ткани нижней челюсти у

онкологических пациентов на позитронно–эмиссионных томограммах (ПЭТ–КТ сканах) осуществляют следующим образом:

1. Пациенту проводят стандартное ПЭТ–КТ исследование. Анализ ПЭТ–КТ сканов проводят в режиме просмотра «Oncology MM».

2. На полученном трехмерном 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 и плоскость перехода ментального отверстия в нижнечелюстной канал.

4. Находят искомую плоскость под нижнечелюстным каналом путем прокручивания ролика компьютерной мыши на 3–4 мм.

5. В данной искомой плоскости с помощью инструмента ROI (region of interest) выделяют участки костной ткани округлой формы в проекции корней центральных резцов и корней премоляров площадью 0,6–1,2 см².

6. Найдены оптимальные участки нижней челюсти для денситометрии.

Механизм действия: ментальное отверстие хорошо просматривается на ПЭТ–КТ сканах и является ориентиром. В боковых отделах нижней челюсти, наиболее уязвимых с точки зрения развития бифосфонатного остеонекроза, оптимальные участки нижней челюсти для денситометрии включают костную ткань под сосудисто – нервным пучком нижнечелюстного канала.

В ходе диссертационного исследования данный способ был модифицирован [приложение Е] с целью получения более точных результатов. Согласно данному способу, измерение оптической плотности костной ткани нижней челюсти у онкологических пациентов на позитронных эмиссионных томограммах (ПЭТ–КТ сканах) осуществляют следующим образом:

1. Пациенту проводят стандартное ПЭТ–КТ исследование. Анализ ПЭТ–КТ сканов проводят в режиме просмотра «Oncology MM» (рисунок 2.12).

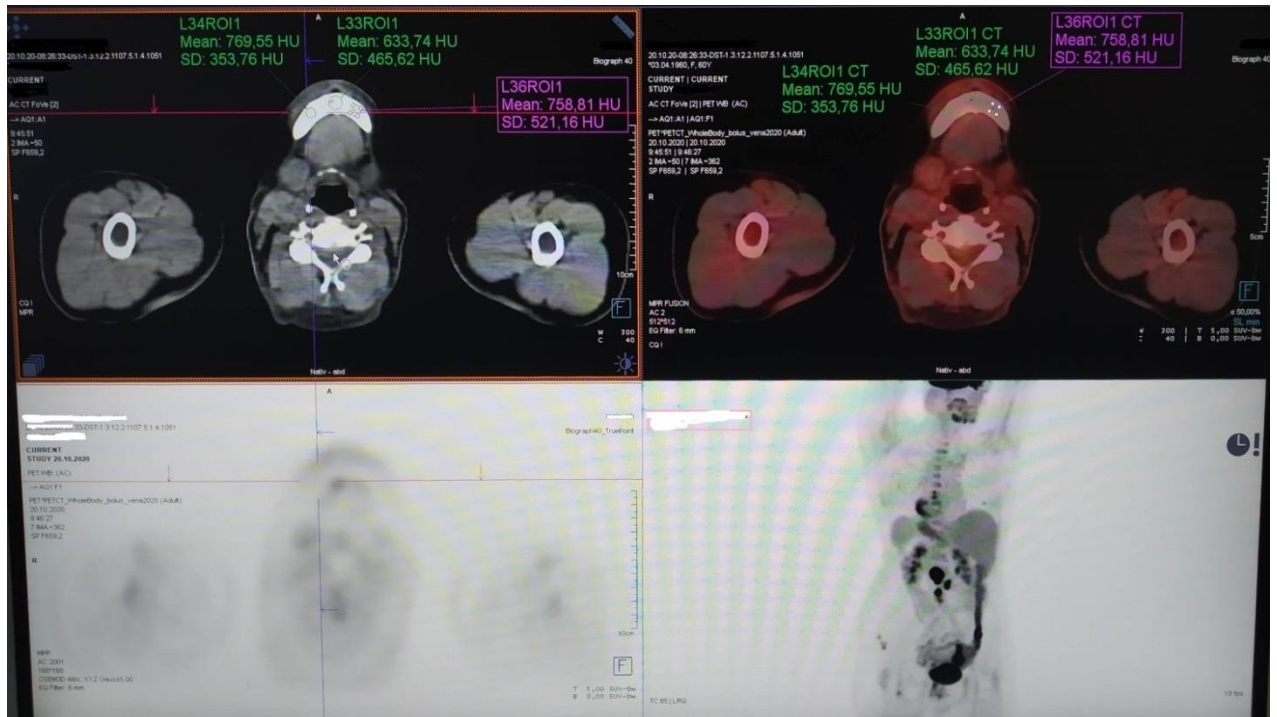


Рисунок 2.12 – ПЭТ – КТ пациента с раком тела матки

2. На полученном трехмерном изображении с помощью системы навигации на аксиальном срезе находят нижнюю челюсть (рисунок 2.13).

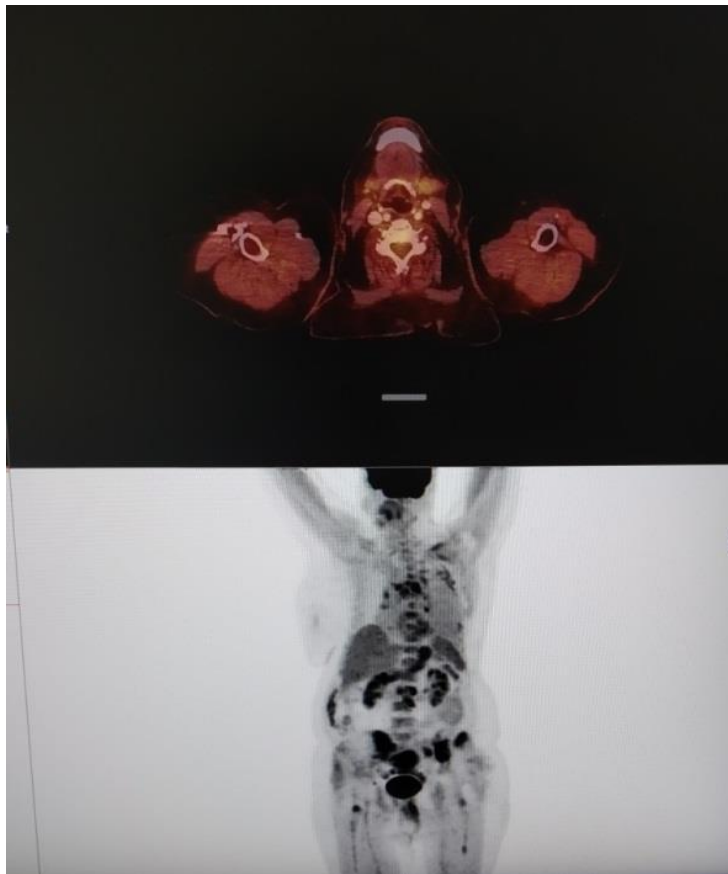


Рисунок 2.13 – ПЭТ–КТ скан

3. На аксиальном срезе путем прокручивания ролика компьютерной мыши на нижней челюсти находят верхний край ментального отверстия (рисунок 2.14).



Рисунок 2.14 – ПЭТ–КТ скан, аксиальный срез, поиск верхнего края ментального отверстия на нижней челюсти

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 кортикального и трабекулярного вещества округлой формы диаметром не менее 2 мм (рисунок 2.15).



Рисунок 2.15 – ПЭТ–КТ скан, определение оптической плотности костной ткани нижней челюсти по предложенному способу

Измерения оптической плотности губчатого вещества в данной плоскости проводились в 3 участках: в боковых участках в проекции премоляров и во фронтальном отделе в проекции срединной линии (рисунок 2.16). В искомой плоскости измерялась плотность кости в округлых участках диаметром 2,5–3,5 мм. Были получены значения плотности в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения в единицах Хаунсфилда (HU).



Рисунок 2.16 – Схема измерения оптической плотности костной ткани нижней челюсти во фронтальном и боковых участках

Полученные значения оптической плотности в единицах Хаунсфилда были зафиксированы в журнале исследований с указанием даты проведения ПЭТ–КТ.

Анализ медицинской документации и полученные результаты денситометрии на нижней челюсти у пациентов основной группы и группы сравнения позволили сделать вывод о динамике оптической плотности костной ткани нижней челюсти в процессе терапии золендроновой кислотой и о влиянии различных видов терапии онкологического заболевания на оптическую плотность костной ткани нижней челюсти.

2.5. Методы статистической обработки и анализа результатов исследования

Для оценки качества исследования был проанализирован источник [141] и заполнена шкала для оценки риска систематических ошибок в когортных исследованиях (шкала Ньюкасл – Оттава). Риск систематических ошибок был низким [приложение В].

Статистическую обработку результатов исследования проводилась с помощью программы «IBM SPSS Statistic 23».

Для определения минимально необходимого объема выборки основной группы были проанализированы источники [40,45,60]. Расчет объема выборки проводился по формуле (1) для расчета объема выборки n при проведении исследования, в котором предполагается сравнение двух связанных групп для количественных изучаемых признаков из источника [45] по данным пилотного исследования:

$$n = \frac{\sigma_1^2 * t^2 + \sigma_2^2 * t^2}{(X_1 + X_2)^2}, \quad (1)$$

где t – критическое значение критерия Стьюдента при соответствующем уровне значимости (при значимости 0,05 равен 1,96);

σ – стандартное отклонение признака, который будет изучаться в исследовании в каждой группе – стандартное отклонение оптической плотности костной ткани во фронтальном отделе;

X – среднее арифметическое признака, который будет изучаться в каждой группе – оптическая плотность костной ткани во фронтальном отделе.

По данным пилотного исследования значения переменных составили:

$$\sigma_1 = 69,6 ; \sigma_2 = 48,3$$

$$X_1 = 634 ; X_2 = 723$$

$$n = (69,6^2 * 1,96^2 + 48,3^2 * 1,96^2) / (634 - 723)^2 = (4844,16 * 3,8416 + 2332,89 * 3,8416) / (-89)^2 = (18609,32 + 8962,03) / 7921 = 27571,35 / 7921 = 3,48$$

С помощью онлайн-калькулятора <https://medstatistic.ru/calculators/calcsite.html> был проверен расчет объема выборки (рисунок 2.17). По расчетам данного калькулятора объем выборки должен составлять по 10–11 наблюдений.

Укажите известные Вам условия:

Выберите необходимый **уровень точности**: исследование средней точности ▾

Выберите требуемый **уровень значимости (α)**: 0.05 ▾

Значение **переменной A (метод M.Bland)** составляет: **1.96**

Выберите необходимую **мощность исследования**: 80% ▾

Значение **переменной B (метод M.Bland)** составляет: **0.84**

Укажите значение **доверительного коэффициента (t)**: (рекомендуемые значения: 2, 3 или больше)

Введите значение **предельно допустимой ошибки (Δ)**: (рекомендуемые значения: 1, 2, 5, 10)

Введите значение **минимальной клинически значимой разности показателей (δ)**: (соответствует разности средних или долей в сравниваемых группах)

Значение **стандартизированной разницы** составляет: **δ / σ = 1.29**

Выберите **метод формирования выборки**: случайный ▾

В каких **единицах** представлены результаты исследования? средние величины ▾

Введите предполагаемое или полученное в пилотном исследовании значение **среднего квадратического отклонения** для основного изучаемого показателя (σ):

Введите численность **генеральной совокупности (N)**:

Рассчитать

Формулы для расчета необходимого объема выборки:

Наименование метода	Формула для расчета	Значение при заданных условиях
Методика К.А.Отдельновой ¹	По таблице	100
Формула Лера для средних величин (определяет размер каждой сравниваемой группы) ⁴	$N = \frac{16}{(\delta/\sigma)^2}$	11
Формула расчета размера выборки при сравнении двух средних ⁵	$n = \frac{(A + B)^2 \times 2 \times \sigma^2}{\delta^2}$	10

Рисунок 2.17 – Калькулятор расчета объема выборки

Характер распределения значений исследуемых показателей оценивался с помощью критерия Шапиро – Уилка. Выбор критерия обоснован размером выборки [25,26].

Для качественных (номинальных) признаков вычисляли абсолютную и относительную частоту в процентах. Для показателей с нормальным распределением вычисляли среднее значение и стандартное отклонение [3]. Полученные данные округляли до второго десятичного знака [26].

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.

Материалы главы представлены в публикациях:

1. 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. – DOI 10.37882/2223–2966.2020.10.21.

2. 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

3. Shelegova I. G. Method of mandibular sections topography for densitometry on positron emission tomography scans (тезисы на англ. яз.) / I. G. Shelegova, N. S. Nurieva, D. A. Vazhenina // VI Сеченовский международный биомедицинский саммит : технологический суверенитет (SIBS – 2022) : сб. тез. – Москва, 2022. – С. 52–53.

4. 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.

5. 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. (Scopus)

6. 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. (Scopus)

7. 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. (ВАК)

8. 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. (ВАК)

ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований

3.1. Анализ половозрастного состава и структуры заболеваемости в группах наблюдения

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.

С помощью критерия Шапиро – Уилка проверялась нормальность распределения возраста у исследуемых пациентов, распределение было нормальным (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Результат проверки распределения возраста на нормальность в исследуемых группах

Терапия золендроновой кислотой		Критерий Шапиро-Уилка		
		Статистика	df	p
Возраст	основная группа	0,96	14	0,78
	группа сравнения	0,95	31	0,17

Гипотеза о равенстве дисперсий проверялась с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок. Исследуемые группы различались по возрасту, $p=0,042$, $p<0,05$ (таблица 3.2).

Гипотеза о согласии проверялась с помощью критерия хи-квадрат, результаты представлены в таблице 3.2. 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 3.2 – Сравнительная характеристика исследуемых пациентов по возрасту, полу, терапии

	Основная группа: пациенты, принимающие ОМА (n=14)	Группа сравнения: пациенты, не принимающие ОМА (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

Распределение пациентов по локализации злокачественного новообразования представлено в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Локализация злокачественного новообразования у обследуемых пациентов (n=45)

Диагноз	Частота, n	Валидный процент, %
Рак молочной железы	14	31,1
Рак яичников	4	8,9
Рак шейки матки	10	22,2
Рак тела матки	2	4,4
Рак предстательной железы	1	2,2
Рак почки	2	4,4
Меланома	2	4,4
Лимфома	5	11,1
Рак ротоглотки	1	2,2
Рак легкого	2	4,4
Липосаркома	1	2,2
Хондросаркома	1	2,2

В основной группе распределение по диагнозам имело следующий вид (рисунок 3.1).

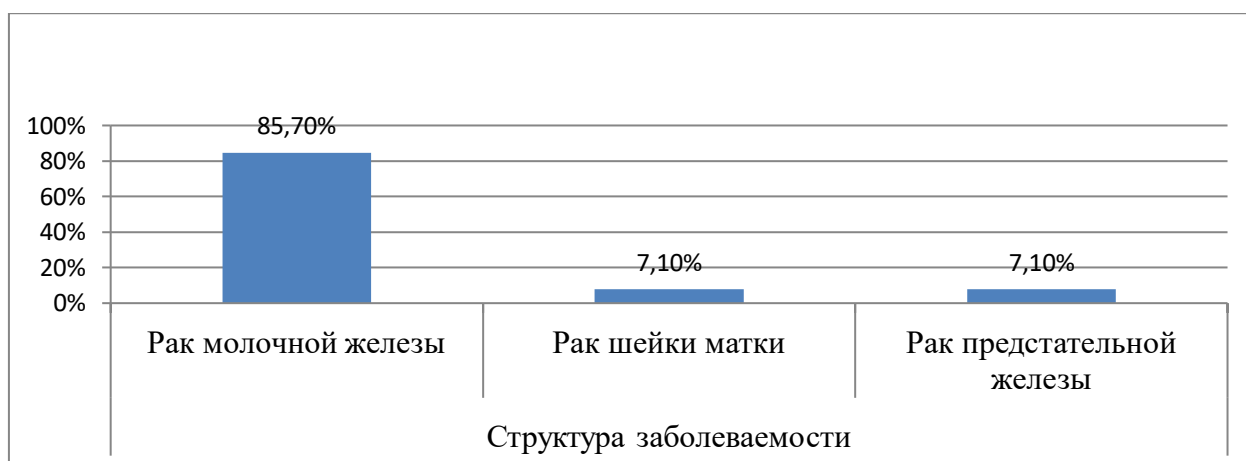


Рисунок 3.1 – Структура заболеваемости в основной группе (%)

Распределение пациентов основной группы по стадиям онкологического заболевания представлено на рисунке 3.2.

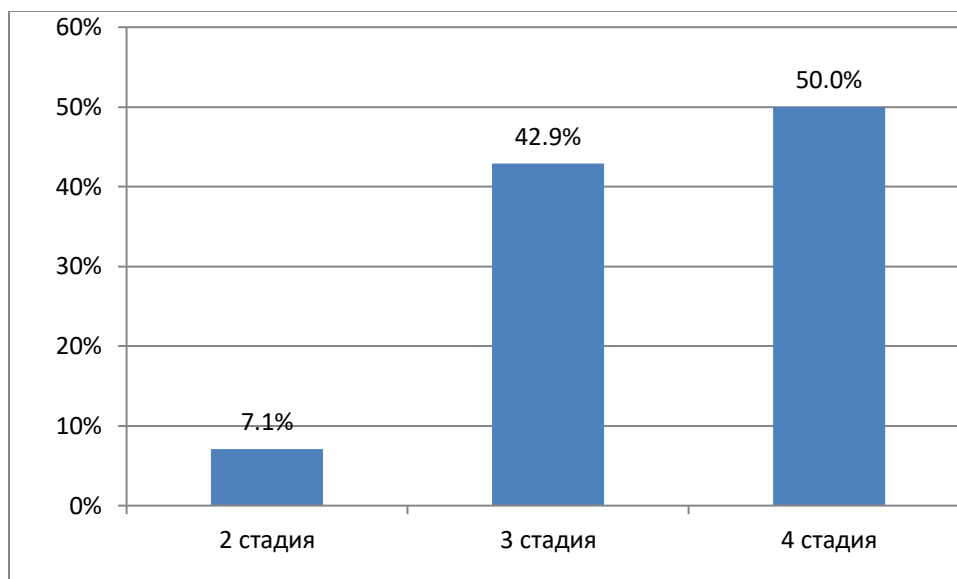


Рисунок 3.2 – Распределение пациентов основной группы по стадиям онкологического заболевания (%)

О наличии у пациента метастазов судили по диагнозу МКБ–10 и данным ПЭТ–КТ обследования. Все пациенты основной группы (n=14) имели костные метастазы.

Пациенты основной группы получали терапию в соответствии с диагнозом (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Терапия в основной группе (n = 14)

Терапия	Частота, n
Гормональная + золендроновая кислота	7
Гормональная + лучевая + золендроновая кислота	4
Золендроновая кислота	2
Гормональная+ химиотерапия + золендроновая кислота	1

В основной группе поддерживающая терапия золендроновой кислотой проводилась по следующей схеме: внутривенно по 4 мг в 100 мл раствора

для инфузий, не содержащего кальций. Длительность инфузии не менее 15 минут. Периодичность введения 1 раз в 28 дней [4]. Пациентам основной групп была проведена терапия золендроновой кислотой в следующем объеме (таблица 3.5, 3.6 и рисунок 3.3).

Таблица 3.5 – Объем лечения золендроновой кислотой в основной группе

Количество введений золендроновой кислоты	Количество пациентов, (n)	Проценты
1–10	11	78,6
11–20	2	14,3
21–30	1	7,1

Таблица 3.6 – Количество введений золендроновой кислоты в основной группе

Количество введений золендроновой кислоты	Количество пациентов, (n)	Проценты
3	1	7,1
4	2	14,3
5	4	28,6
6	3	21,4
10	1	7,1
11	2	14,3
24	1	7,1

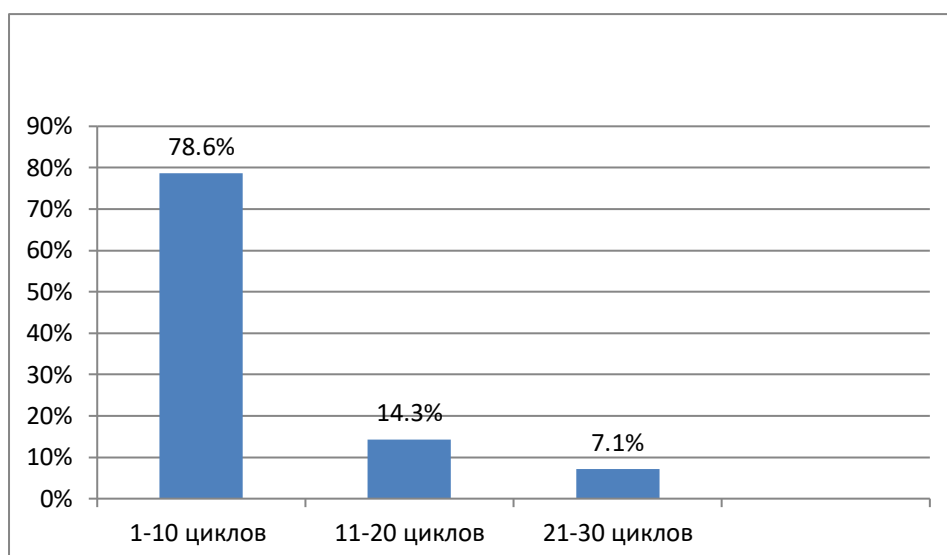


Рисунок 3.3 – Объем лечения золендроновой кислотой в основной группе (%)

Распределение по диагнозам в группе сравнения имело следующий вид (рисунок 3.4).

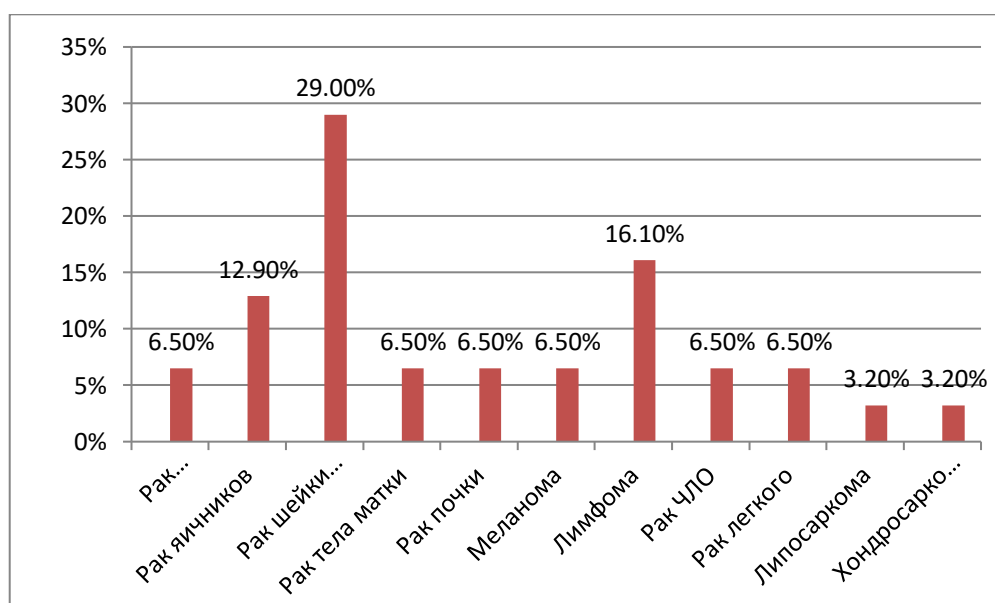


Рисунок 3.4 – Структура заболеваемости в группе сравнения (%)

Распределение пациентов в группе сравнения по стадиям онкологического заболевания представлено на рисунке 3.5.

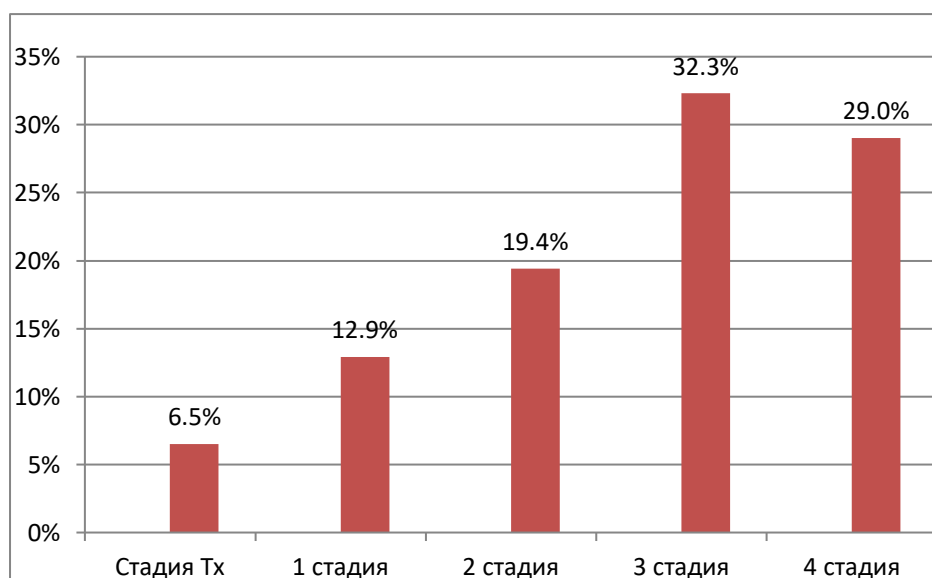


Рисунок 3.5 – Стадии онкологического заболевания в группе сравнения (%)

Осложнения в виде костных метастазов имелись у 15,62 % (n=5) пациентов.

В группе сравнения пациентам проводилась следующая терапия онкологического заболевания (таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Терапия в группе сравнения (n=45)

Терапия	Частота, n
Химиотерапия	5
Таргетная	6
Химиотерапия + лучевая	4
Отсутствие активного лечения	4
Гормональная	3
Химиотерапия+ таргетная	4
Лучевая + химиотерапия + таргетная	3
Трансплантация костного мозга	1
Гормональная+ химиотерапия	1

3.2. Результаты стоматологического обследования

Жалобы онкологических пациентов, выявленные в процессе стоматологического осмотра, можно условно разделить на: жалобы на болезни твердых тканей зубов, жалобы, связанные с протезированием, и жалобы, связанные с заболеваниями пародонта. Исследуемые пациенты не предъявляли жалоб, косвенно указывающих на развитие остеонекроза челюстей. Жалобы на болезни твердых тканей зубов: беспокоят клиновидные дефекты, беспокоят дефекты пломб, боль в зубе после температурных раздражителей и др. Жалобы, связанные с заболеваниями пародонта: беспокоит кровоточивость десен, беспокоит неприятный запах изо рта, беспокоит подвижность отдельных зубов. Жалобы, связанные с протезированием: застревание пищи в проекции ортопедической коронки, ухудшение фиксации съемного протеза, боль в десне под съемным протезом, нарушено краевое прилегание ортопедической коронки и др.

При внешнем осмотре, пальпации височно-нижнечелюстного сустава при открывании и закрывании рта, пальпации лимфоузлов головы и шеи у исследуемых пациентов не было выявлено патологии.

Следует отметить, что 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.

Всем пациентам были установлены стоматологические диагнозы по классификации МКБ-10, структура заболеваемости представлена в таблице 2.6.

Стоматологический статус исследуемых пациентов представлен в таблице 3.8.

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 ОНІ-S =1,6 ; в группе сравнения среднее значение индекса ОНІ-S =1,3.

Согласно результатам определения индекса СРІТN, пациенты основной группы нуждаются в проведении профессиональной гигиены полости рта, устранении факторов, способствующих задержке зубного налёта, и обучении гигиене полости рта (СРІТN=3); пациенты группы сравнения нуждаются в профессиональной гигиене полости рта и кюретаже (СРІТN=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 3.8 – 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, M(SD)	13,1 (3,2)	13,2 (5,1)	0,135
Жевательная эффективность по Агапову,% M(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

Предварительно в SPSS проводилась проверка распределения на нормальность с помощью критерия Шапиро–Уилка, значимость критерия представлена в таблице 3.9. Значимость критерия Шапиро–Уилка $p > 0,05$.

Таблица 3.9 – Результат проверки распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка

Переменная	p
Индекс КПУ	0,460
Жевательная эффективность по Агапову	0,076
Индекс SPITN	0,002
Индекс Грина-Вермиллиона	0,138

Сравнение индексов КПУ и жевательной эффективности по Агапову в основной группе и группе сравнения проводилось с помощью критерия Стьюдента для несвязанных групп, значимость t-критерия $p < 0,05$. Дисперсии групп были равны, не наблюдалось статистически значимых различий между группами (таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Результаты применения Т-критерия для независимых выборок, сравнение индексов КПУ и жевательной эффективности по Агапову

	Критерий равенства дисперсий Ливиня		t-критерий для равенства средних		
	F	p	t	df	p

Индекс КПУ	Предполагаются равные дисперсии	0,890	0,351	-1,523	43	0,135
Жевательная эффективность по Агапову	Предполагаются равные дисперсии	1,276	0,265	0,823	43	0,415

Сравнение индекса Грина – Вермиллиона в основной группе и группе сравнения проводилось с помощью критерия Стьюдента для несвязанных групп, значимость t-критерия $p < 0,05$. Не наблюдалось статистически значимых различий между группами (таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Результаты применения Т-критерия для независимых выборок, сравнение индекса Грина – Вермиллиона

		Критерий равенства дисперсий Ливиня		t-критерий для равенства средних		
		F	p	t	df	p
Индекс Грина- Вермиллиона	Предполагаются равные дисперсии	4,346	0,044	-0,999	36	0,325
	Не предполагаются равные дисперсии			-1,202	29	0,239

Сравнение индексов CRITN в основной группе и группе сравнения проводилось с помощью критерия Манна-Уитни, значимость U-критерия составила $p = 0,096$.

Сравнение показателя «нуждаемость в протезировании» между группами проводилась с помощью критерия Хи-квадрат (таблица 3.12). Не

наблюдалось различий между исследуемыми группами по показателю «нуждаемость в протезировании» (таблица 3.13).

Таблица 3.12 – Комбинационная таблица результата применения критерия Хи-квадрат для показателя «нуждаемость в протезировании»

			Терапия золендроновой кислотой		Всего
			нет	да	
Нуждается в протезировании/замене конструкции	НЕТ	Количество	5	2	7
		%	16,1%	14,3%	15,6%
	ДА	Количество	26	12	38
		%	83,9%	85,7%	84,4%

Таблица 3.13 – Критерий Хи-квадрат для показателя «нуждаемость в протезировании»

	Значение	df	Асимптотическая значимость (2- сторонняя)
Хи- квадрат Пирсона	0,025	1	0,870

3.3. Результаты денситометрического исследования на нижней челюсти. Коэффициент вариации

Измерения оптической плотности костной ткани нижней челюсти на ПЭТ–КТ сканах являлись автоматизированными, так как расчет значения плотности кости в интересующей области был произведен программным обеспечением компьютерного томографа Siemens Biograph. Значения

плотности представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения в единицах Хаунсфилда (HU).

Согласно источнику [35, стр. 40], для характеристики количественных переменных нужно определить, по какому закону они распределены. Одним из способов является расчет коэффициента вариации по выборке (формула 2):

$$CV = s/\bar{x}, \quad (2)$$

где s – выборочное среднеквадратическое отклонение,

$\bar{x}$ – выборочное среднее.

Результаты представлены в таблице 3.14.

Таблица 3.14 – Выборочное среднее и выборочное среднеквадратическое отклонение для оптической плотности костной ткани нижней челюсти

В условных единицах

Область измерения	Выборочное среднее, $\bar{x}$	Выборочное среднеквадратическое отклонение, s
Фронтальный отдел, начало измерений	638,12	118,75
III сегмент, начало измерений	570,98	127,15
IV сегмент, начало измерений	582,78	128,15

В нашем исследовании $CV \leq 1,0$, следовательно, нужны дальнейшие исследования о нормальности распределения данных.

В основной группе проверка распределения на нормальность проводилась в SPSS с помощью критерия Шапиро–Уилка, значимость критерия представлена в таблице 3.15. Значимость критерия Шапиро–Уилка $p > 0,05$, следовательно оптическая плотность костной ткани нижней челюсти в исследуемой выборке подчиняется закону нормального распределения.

Таблица 3.15 – Результат проверки распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка в основной группе

Переменная	p
Оптическая плотность во фронтальном отделе, начало эксперимента	0,560
Оптическая плотность в III сегменте, начало эксперимента	0,280
Оптическая плотность в IV сегменте, начало эксперимента	0,996
Оптическая плотность во фронтальном отделе, конец эксперимента	0,683
Оптическая плотность в III сегменте, конец эксперимента	0,651
Оптическая плотность в IV сегменте, конец эксперимента	0,162

Результаты описательной статистики для оптической плотности костной ткани нижней челюсти в основной группе, значения среднеарифметической (Mean) и ее стандартная ошибка (SD), верхняя и нижняя границы 95% доверительного интервала для средней в начале и в конце эксперимента, представлены в приложении Ж. Полученные результаты плотности кости соответствуют классу D3 по классификации Misch.

На рисунке 3.6 отображена средняя оптическая плотность костной ткани нижней челюсти во фронтальном и боковых отделах в начале и в конце эксперимента в основной группе.

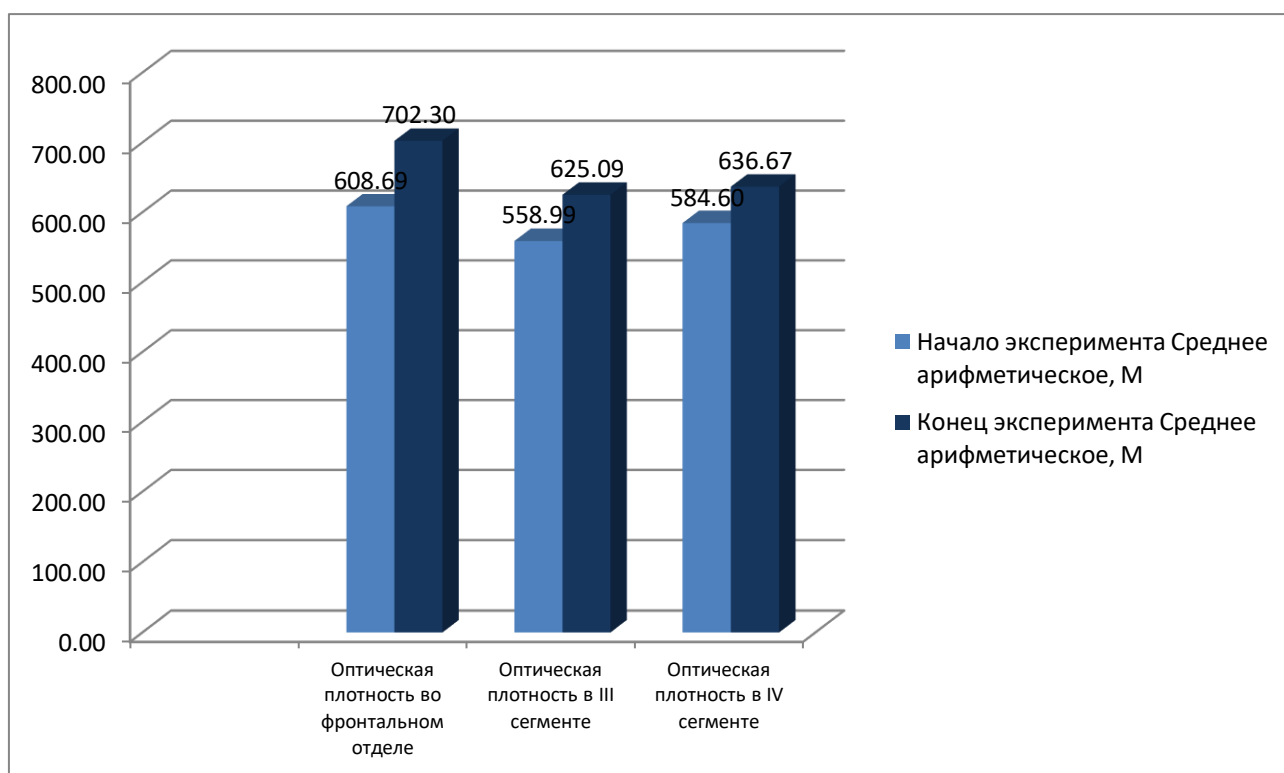


Рисунок 3.6 – Средняя оптическая плотность костной ткани нижней челюсти во фронтальном и боковых отделах в начале и в конце эксперимента в основной группе (в условных единицах)

В группе сравнения проверка распределения на нормальность проводилась в SPSS с помощью критерия Shapiro – Wilk, значимость критерия представлена в таблице 3.16. Значимость критерия Shapiro – Wilk $p > 0,05$, следовательно оптическая плотность костной ткани нижней челюсти в исследуемой выборке подчиняется закону нормального распределения.

Таблица 3.16 – Результат проверки распределения с помощью критерия Shapiro–Wilk в группе сравнения

Переменная	p
Оптическая плотность во фронтальном отделе, начало эксперимента	0,324
Оптическая плотность в III сегменте, начало эксперимента	0,422
Оптическая плотность в IV сегменте, начало эксперимента	0,193
Оптическая плотность во фронтальном отделе, конец эксперимента	0,077

Оптическая плотность в III сегменте, конец эксперимента	0,655
Оптическая плотность в IV сегменте, конец эксперимента	0,171

Результаты описательной статистики для оптической плотности костной ткани нижней челюсти в группе сравнения, значения среднеарифметической (Mean) и ее стандартной ошибки (SD), верхняя и нижняя границы 95% доверительного интервала для средней, в начале и в конце эксперимента представлены в приложении 3. Значения плотности кости соответствуют классу D3 по классификации Misch.

На рисунке 3.7 представлена средняя оптическая плотность костной ткани нижней челюсти во фронтальном и боковых отделах в начале и в конце эксперимента в группе сравнения.

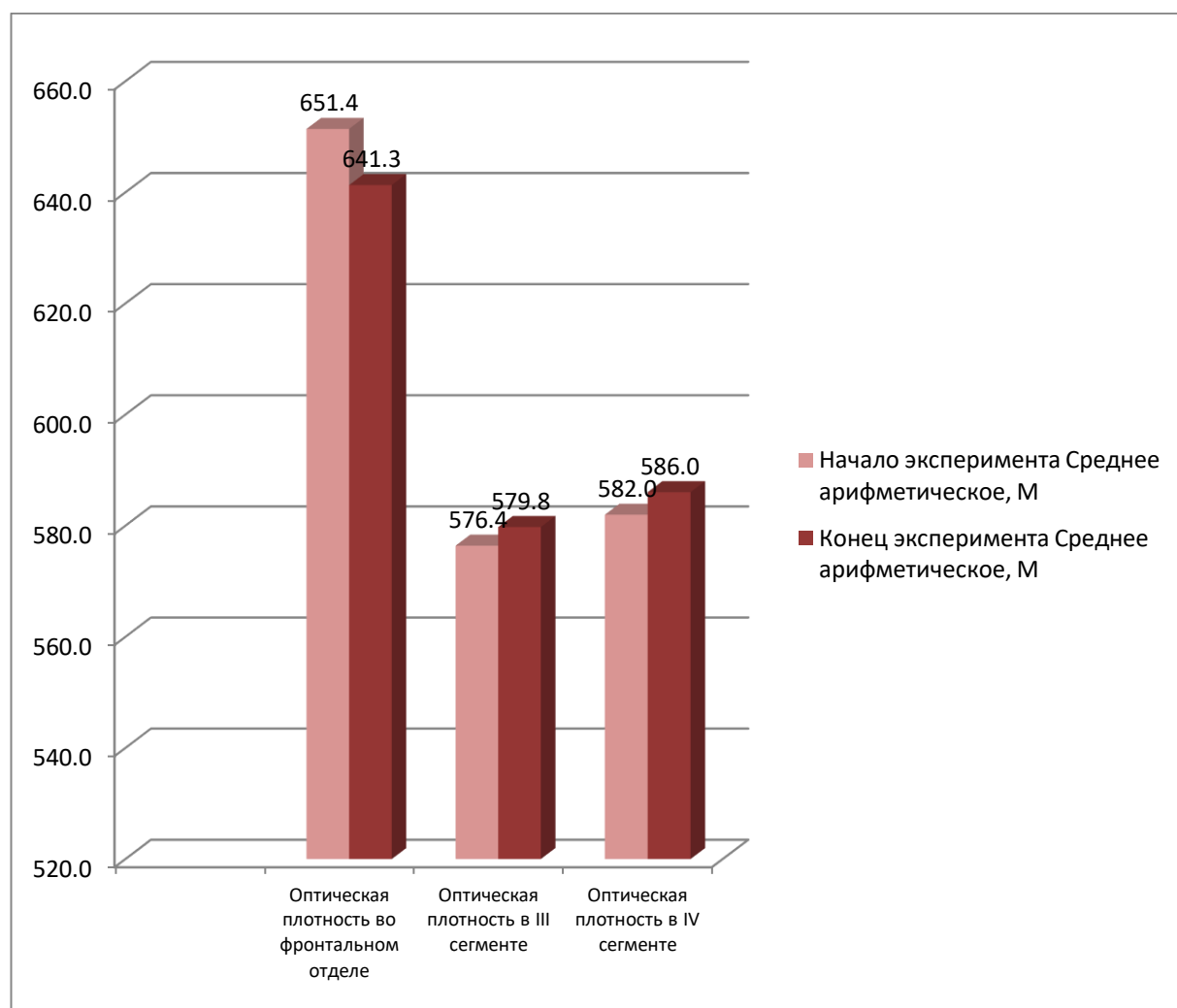


Рисунок 3.7 – Средние значения оптической плотности костной ткани нижней челюсти во фронтальном и боковых отделах в начале и в конце эксперимента в группе сравнения (в условных единицах)

Результаты измерения оптической плотности костной ткани нижней челюсти в конце эксперимента у мужчин и женщин представлены в таблице 3.17 и 3.18.

Таблица 3.17 – Средние значения, среднеквадратические отклонения и 95% доверительный интервал для среднего значения оптической плотности костной ткани нижней челюсти у мужчин

В условных единицах

Область измерения	МУЖЧИНЫ			
	Среднее арифметическое, М	Среднеквадратическое отклонение, SD	95% Доверительный интервал для среднего	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Фронтальный отдел	659,14	68,95	606,14	712,15
III сегмент	581,79	76,09	523,30	640,28
IV сегмент	581,16	68,12	528,79	633,52

Таблица 3.18 - Средние значения, среднеквадратические отклонения и 95% доверительный интервал для среднего значения оптической плотности костной ткани нижней челюсти у женщин

В условных единицах

Область измерения	ЖЕНЩИНЫ			
	Среднее арифметическое, М	Среднеквадратическое отклонение, SD	95% Доверительный интервал для среднего	
			Нижняя граница	Верхняя граница

Фронтальный отдел	660,56	63,94	638,92	682,19
III сегмент	596,87	88,99	566,75	626,98
IV сегмент	606,92	95,28	574,68	639,17

Средняя оптическая плотность костной ткани нижней челюсти во фронтальном отделе, III и IV сегментах для возрастных групп 18-40 лет (n=8), 41-60 лет (n=19) и 61-81 (n=18) лет представлена на рисунке 3.8.

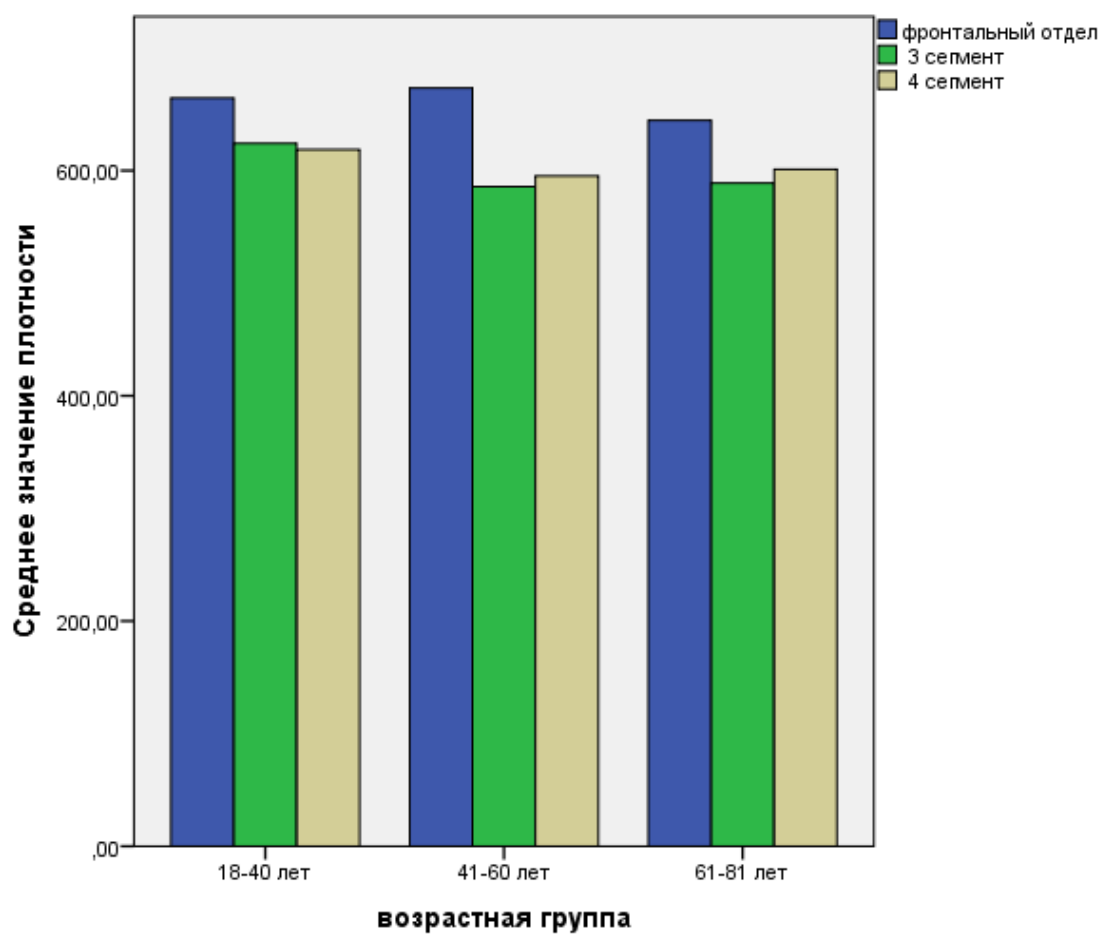


Рисунок 3.8 – Средняя оптическая плотность костной ткани нижней челюсти в возрастных группах 18-40, 41-60 и 61-81 лет (в условных единицах Хаунсфилда)

В таблице 3.19 представлены показатели оптической плотности костной ткани нижней челюсти у пациентов с раком молочной железы (n=14), раком матки (n=12), лимфомой (n=5) и раком яичников (n=4).

Таблица 3.19 – Показатели оптической плотности костной ткани нижней челюсти в зависимости от диагноза

Диагноз	В условных единицах		
	Оптическая плотность во фронтальном отделе, М (SD)	Оптическая плотность в III сегменте, М (SD)	Оптическая плотность в IV сегменте, М (SD)
Рак молочной железы	613,3 (65,46)	552,7 (38,3)	580,5 (54,8)
Рак матки	658,1 (75,7)	588,3 (77,1)	587,7 (105,1)
Лимфома	648,3 (109,5)	565,7 (160,3)	556 (146,9)
Рак яичников	664 (32,6)	610,2 (30,6)	640,8 (40,3)

3.4. Исследование связи между индексом КПУ, жевательной эффективностью по Н.И. Агапову и оптической плотностью костной ткани нижней челюсти у онкологических пациентов. Корреляционный анализ

Корреляционный анализ использовался для определения силы и направления связи между значениями оптической плотности костной ткани во фронтальном и боковых отделах нижней челюсти [23]. Для выявления связи был использован коэффициент линейной корреляции Пирсона, так как, согласно источнику [23] были выполнены следующие условия:

- переменные являются количественными и непрерывными,
- переменные подчиняются закону нормального распределения,

- имеется линейный характер зависимости между переменными ,
- гомоскедастичность (вариабельность одной переменной не зависит от значений другой переменной),
- участники исследования независимы друг от друга,
- наблюдения являются парными,
- объем выборки не менее 25 наблюдений,
- репрезентативность выборки, что позволяет адекватно спроецировать полученные расчеты на генеральную совокупность [23].

При помощи калькулятора <http://faculty.vassar.edu/lowry/rho.html> рассчитывались доверительные интервалы для коэффициента корреляции Пирсона [23]. В таблице 3.20 приведены результаты исследования.

Таблица 3.20 – Коэффициент корреляции Пирсона, его значимость и 95% доверительный интервал

Области измерения	Количество наблюдений, n	r	p	95% доверительный интервал для r	
				нижняя граница	верхняя граница
Фронтальный отдел и III сегмент, начало эксперимента	45	0,475	0,001	0,211	0,674
Фронтальный отдел и IV сегмент, начало эксперимента	45	0,452	0,002	0,183	0,658
III и IV сегмент, начало эксперимента	45	0,891	0,000	0,81	0,938
Фронтальный отдел и III сегмент, конец эксперимента	45	0,659	0,000	0,454	0,798
Фронтальный отдел и IV сегмент, конец эксперимента	45	0,588	0,000	0,356	0,751

III и IV сегмент, конец эксперимента	45	0,873	0,000	0,78	0,928
--	----	-------	-------	------	-------

Данные таблицы 3.20 демонстрируют, что коэффициент корреляции Пирсона указывает на прямую сильную связь между значениями оптической плотности костной ткани нижней челюсти в боковых отделах и статистически значимо отличается от нуля ($p < 0,001$). Также коэффициент корреляции Пирсона указывает на прямую среднюю связь между значениями оптической плотности костной ткани нижней челюсти во фронтальном и боковых отделах и статистически значимо отличается от нуля ($p < 0,001$).

Исследование связи между индексом КПУ, жевательной эффективностью по Н.И. Агапову и оптической плотностью костной ткани нижней челюсти у онкологических пациентов проводилось в выборке, включающей всех исследуемых пациентов основной группы и группы сравнения ($n=45$). Значения оптической плотности костной ткани нижней челюсти во фронтальном и боковых отделах в конце эксперимента в исследуемой выборке ($n=45$) представлены в таблице 3.21.

Таблица 3.21 – Средние значения, среднеквадратические отклонения и 95% доверительный интервал для среднего значения оптической плотности костной ткани нижней челюсти в конце эксперимента

В условных единицах

Область измерения	Среднее арифметическое, М	Среднеквадратическое отклонение, SD	95% Доверительный интервал для среднего	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Фронтальный отдел	660,27	64,16	640,99	679,55

III сегмент	593,85	85,96	568,02	619,68
IV сегмент	601,77	90,41	574,61	628,94

Для проверки распределения на нормальность использовался критерий Шапиро-Уилка: распределение оптической плотности костной ткани нижней челюсти во фронтальном отделе, III и IV сегментах было нормальным ($p=0,074$; $p=0,507$; $p=0,203$), распределение индекса КПУ ($p=0,01$) и жевательной эффективности по Агапову ($p=0,001$) отличалось от нормального.

Корреляционный анализ проводился в парах переменных «индекс КПУ» - «оптическая плотность во фронтальном отделе» и «жевательная эффективность по Агапову» — «оптическая плотность во фронтальном отделе» по алгоритму из источника [23]. Коэффициент линейной корреляции Пирсона указывает на отсутствие 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 ($p=0,813$).

3.5. Исследование влияния золендроновой кислоты на оптическую плотность костной ткани нижней челюсти у онкологических пациентов. Многомерный дисперсионный анализ

Многомерный дисперсионный анализ использовался для оценки влияния золендроновой кислоты на оптическую плотность костной ткани нижней челюсти во фронтальном и боковых отделах.

Согласно самоучителю, SPSS <https://lib.qrz.ru/book/export/html/10966>, многомерный дисперсионный анализ применяется в том случае, когда в одном дисперсионном анализе необходимо одновременно исследовать

влияние факторов и возможных ковариации (независимых переменных) на несколько зависимых переменных. Такой многомерный дисперсионный анализ предпочтительнее одномерного, если зависимые переменные коррелируют между собой.

В качестве фактора рассматривалась терапия золендроновой кислотой. В многомерный анализ были включены пациенты основной группы и группы сравнения, общее количество наблюдений составило $n=45$.

Нами соблюдались все условия применения дисперсионного анализа:

- зависимая переменная была количественным признаком;
- зависимая переменная нормально распределена в каждой из групп;
- в группах равны дисперсии анализируемого признака (однородность дисперсий);
- факторы были качественными.

В нашем исследовании анализируемый признак – оптическая плотность костной ткани нижней челюсти в конце эксперимента – был непрерывным количественным. Перед проведением дисперсионного анализа проводилась проверка гипотезы о нормальности закона распределения признака в каждой из групп, распределение данных было нормальным. Терапия золендроновой кислотой – качественный фактор. Наблюдалась корреляция признаков между собой (таблица 3.20). В процессе самого дисперсионного анализа была проверена гипотеза об однородности дисперсий групп по критерию Ливиня. Критерий однородности дисперсии Ливиня со значимостью больше 0,05 показывает, что дисперсии статистически достоверно не различаются. Следовательно, результаты дисперсионного анализа могут быть признаны корректными для показателей оптической плотности костной ткани нижней челюсти (таблица 3.22).

Таблица 3.22 – Критерий равенства дисперсий ошибок Ливиня

Область измерения	F	df 1	df 2	p
-------------------	---	------	------	---

Фронтальный отдел, конец эксперимента	0,620	1	43	0,435
III сегмент, конец эксперимента	0,821	1	43	0,370
IV сегмент, конец эксперимента	3,323	1	43	0,075

Тест Пиллаи для переменной «терапия золендроновой кислотой» имел значимость $p=0,022$, поэтому отклонялась нулевая гипотеза о том, что между основной и группой сравнения не наблюдается различий ни для одной из зависимых переменных (таблица 3.23).

Таблица 3.23 – Многомерные критерии

Эффект		Значение	F	df, гипотеза	df, ошибка	p
Терапия золендроновой кислотой	След Пиллаи	0,208	3,590	3	41	0,022
	Лямбда Уилкса	0,792	3,590	3	41	0,022
	След Хотеллинга	0,263	3,590	3	41	0,022
	Наибольший корень Роя	0,263	3,590	3	41	0,022

В таблице «Оценка эффектов межгрупповых факторов» приведены значимости p (таблица 3.24).

Таблица 3.24 – Оценка эффектов межгрупповых факторов

Источник		Сумма квадратов типа III	df	Средний квадрат	F	p
Терапия золендроновой кислотой	Фронтальный отдел, конец эксперимента	35887,3	1	35887,3	10,622	0,002

	III сегмент, конец эксперимента	19819,9	1	19819,9	2,791	0,102
	IV сегмент, конец эксперимента	24743,2	1	24743,2	3,176	0,082

Следовательно, причиной суммарной значимости переменной «терапия золендроновой кислотой» являются прежде всего статистически значимые различия для оптической плотности костной ткани нижней челюсти во фронтальном отделе (т.е. именно средние значения оптической плотности во фронтальном отделе значимо различаются у исследуемых групп, т.к. только для этой переменной $p=0,002$; $p<0,05$).

В ходе многомерного дисперсионного анализа исследовалось влияние факторов «химиотерапия», «гормональная терапия», «таргетная», «лучевая терапия» на зависимые переменные «оптическая плотность костной ткани нижней челюсти во фронтальном, III и IV сегментах», так как эти виды терапии могут оказывать влияние на оптическую плотность костной ткани нижней челюсти. Для каждого из факторов был проведен отдельный многомерный дисперсионный анализ. Количество наблюдений на каждый из этих факторов представлено в таблице 3.25.

Таблица 3.25 – Фактор и количество наблюдений

Фактор	Количество наблюдений, n
Химиотерапия	18
Гормональная	16
Поддерживающая (золендроновая кислота)	14
Таргетная	13
Лучевая	11
Трансплантация костного мозга	1
Отсутствует лечение	4

По результатам теста Пиллаи принимается нулевая гипотеза о том, что не наблюдается различий ни для одной из зависимых переменных для факторов «химиотерапия» ($p=0,827$; $p \geq 0,05$), «гормональная терапия» ($p=0,292$; $p \geq 0,05$), «таргетная терапия» ($p=0,255$; $p \geq 0,05$) и «лучевая терапия» ($p=0,761$; $p \geq 0,05$) (таблица 3.26).

Таблица 3.26 – Результаты теста Пиллаи

Эффект		Значение	F	df, гипотеза	df, ошибк а	p
Химиотерапия	След Пиллаи	0,021	0,297	3	41	0,827
Гормональная терапия	След Пиллаи	0,086	1,286	3	41	0,292
Таргетная терапия	След Пиллаи	0,093	1,406	3	41	0,255
Лучевая терапия	След Пиллаи	0,028	0,390	3	41	0,761

Результаты таблиц 3.23 — 3.26 демонстрируют, что с помощью многомерного дисперсионного анализа были выявлены статистически значимые различия ($p=0,002$) для показателей оптической плотности костной ткани нижней челюсти во фронтальном отделе на фоне терапии золендроновой кислотой. Отсутствие статистически значимых различий для показателей оптической плотности костной ткани нижней челюсти в боковых отделах ($p=0,101$ и $p=0,082$) на фоне терапии золендроновой кислотой мы связываем со смещением измерений.

3.6. Исследование влияния пола, возраста и терапии золендроновой кислотой на динамику оптической плотности костной ткани нижней челюсти у онкологических пациентов. Многофакторный многомерный дисперсионный анализ с повторными измерениями

В нашем исследовании многофакторный многомерный дисперсионный анализ с повторными измерениями использовался для оценки влияния пола, возраста и терапии золендроновой кислотой на динамику оптической плотности костной ткани нижней челюсти у онкологических пациентов. В статистическом пакете IBM SPSS Statistics, версия 23, данный анализ представлен как «ОЛМ-повторные измерения».

Согласно самоучителю, SPSS <https://lib.qrz.ru/book/export/html/10966>, дисперсионный анализ с повторными измерениями выполняет анализ дисперсии, когда одинаковое измерение производится несколько раз для каждого субъекта или наблюдения. Если заданы межсубъектные факторы, они делят совокупность на несколько групп. Используя данный анализ, реализующий общую линейную модель, можно проверить нулевую гипотезу о влиянии и межсубъектных, и внутренних факторов, можно исследовать как взаимодействия между факторами, так и влияние отдельных факторов. Дополнительно в модель могут быть включены эффекты постоянных ковариат и взаимодействий ковариат с межсубъектными факторами.

В качестве межгрупповых факторов в анализ был включены факторы: «пол», «терапия золендроновой кислотой». Факторы «гормональная терапия», «химиотерапия», «лучевая терапия» и «таргетная терапия» также были включены в анализ с учетом их возможного влияния на оптическую плотность костной ткани нижней челюсти. Возраст выступал в качестве ковариаты. В качестве внутригрупповых переменных в дисперсионный анализ были включены 3 измерения оптической плотности костной ткани (во фронтальном и боковых отделах нижней челюсти), количество уровней измерений составляло два уровня – по данным двух ПЭТ-КТ исследований в разные периоды времени (в начале и в конце эксперимента).

Внутригрупповые переменные были обозначены как «плотность» с тремя уровнями и «время» с двумя уровнями. В многофакторный многомерный дисперсионный анализ с повторными измерениями были включены пациенты основной группы и группы сравнения, общее количество наблюдений составило $n=45$.

Нами соблюдались все условия применения дисперсионного анализа. В нашем исследовании анализируемый признак – оптическая плотность костной ткани нижней челюсти – был непрерывным количественным. Перед проведением дисперсионного анализа проводилась проверка гипотезы о нормальности закона распределения признака в каждой из групп, распределение данных было нормальным (таблица 3.15, 3.16). Наблюдалась корреляция признаков между собой (таблица 3.20).

Терапия золендроновой кислотой, гормональная терапия, химиотерапия, лучевая и таргетная терапия, пол пациента являлись качественными факторами.

В процессе самого дисперсионного анализа была проверена гипотеза об однородности дисперсий групп по критерию Ливиня. Критерий однородности дисперсии Ливиня со значимостью больше 0,05 показывает, что дисперсии статистически достоверно не различаются. Следовательно, результаты дисперсионного анализа могут быть признаны корректными для показателей оптической плотности костной ткани нижней челюсти во фронтальном и боковых отделах в конце эксперимента и в IV сегменте в начале эксперимента (таблица 3.27).

Таблица 3.27 – Критерий равенства дисперсий ошибок Ливиня

Область измерения	F	df 1	df 2	p
Фронтальный отдел, начало эксперимента	2,288	16	28	0,027
III сегмент, начало эксперимента	2,065	16	28	0,045
IV сегмент, начало эксперимента	1,531	16	28	0,157

Фронтальный отдел, конец эксперимента	1,454	16	28	0,187
III сегмент, конец эксперимента	1,469	16	28	0,181
IV сегмент, конец эксперимента	1,543	16	28	0,153

Тест Пиллаи для фактора «терапия золендроновой кислотой» имел значимость $p < 0,001$, поэтому отклонялась нулевая гипотеза о том, что между основной и группой сравнения не наблюдается различий ни для одной из зависимых переменных. По результатам теста Пиллаи принимается нулевая гипотеза о том, что не наблюдается различий ни для одной из зависимых переменных для факторов: «пол» ($p = 0,873$; $p > 0,05$), «возраст» ($p = 0,098$; $p > 0,05$) (таблица 3.28).

Таблица 3.28 – Многомерные критерии

Эффект		Значение	F	Гипотеза, df	Ошибка, df	p
Время * возраст	След Пиллаи	0,098	2,929	1	27	0,098
	Лямбда Уилкса	0,902	2,929	1	27	0,098
	След Хотеллинга	0,108	2,929	1	27	0,098
	Наибольший корень Роя	0,108	2,929	1	27	0,098
Время * пол	След Пиллаи	0,001	0,026	1	27	0,873
	Лямбда Уилкса	0,999	0,026	1	27	0,873
	След Хотеллинга	0,001	0,026	1	27	0,873
	Наибольший корень Роя	0,001	0,026	1	27	0,873
Время * терапия золендроновой кислотой	След Пиллаи	0,377	16,369	1	27	0,000
	Лямбда Уилкса	0,623	16,369	1	27	0,000
	След Хотеллинга	0,606	16,369	1	27	0,000

	Наибольший корень Роя	0,606	16,369	1	27	0,000
--	--------------------------	-------	--------	---	----	-------

Следует отметить, что некоторые виды терапии также могут оказывать влияние на оптическую плотность костной ткани нижней челюсти. В ходе многофакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями исследовалось влияние фактора «химиотерапия», «гормональная терапия», «таргетная», «лучевая терапия» на внутригрупповые переменные.

По результатам теста Пиллаи принимается нулевая гипотеза о том, что не наблюдается различий ни для одной из внутригрупповых переменных для факторов «химиотерапия» ($p=0,244$; $p \geq 0,05$), «гормональная терапия» ($p=0,304$; $p \geq 0,05$), «таргетная терапия» ($p=0,301$; $p \geq 0,05$) и «лучевая терапия» ($p=0,551$; $p \geq 0,05$) (таблица 3.29).

Таблица 3.29 – Результаты теста Пиллаи

Эффект		Значение	F	Гипотеза, df	Ошибка df	p
Время *	След	0,050	1,416	1	27	0,244
Химиотерапия	Пиллаи					
Время *	След					
Гормональная терапия	Пиллаи					
Время *	След	0,039	1,100	1	27	0,304
Гормональная терапия	Пиллаи					
Время *	След					
Таргетная терапия	Пиллаи					
Время *	След	0,040	1,113	1	27	0,301
Таргетная терапия	Пиллаи					
Время *	След					
Лучевая терапия	Пиллаи					
Время *	След	0,013	0,366	1	27	0,551
Лучевая терапия	Пиллаи					
Время *	След					
Лучевая терапия	Пиллаи					

В таблице 3.30 представлена значимость критерия сферичности Моучли.

Таблица 3.30 – Критерий сферичности Моучли

Внутригрупповой эффект	Моучли W	Хи-квадрат	df	p	Эпсилон		
					Поправка Грингауз–Гайссера	Поправка Хуня – Фельдта	Нижняя граница
Время	1,000	0,000	0		1,000	1,000	1,000
Плотность	0,475	19,346	2	0,000	0,656	1,000	0,500
Время * Плотность	0,872	3,567	2	0,168	0,886	1,000	0,500

В таблице 3.31 представлена значимость четырех критериев внутригрупповых эффектов. Для фактора «терапия золендроновой кислотой» для всех критериев значимость $p < 0,001$, поэтому можно сделать вывод о существовании значительной разницы в показателях оптической плотности костной ткани нижней челюсти в начале и в конце эксперимента на фоне терапии золендроновой кислотой.

Таблица 3.31 – Критерии внутригрупповых эффектов

Источник		Сумма квадратов типа III	df	Средний квадрат	F	p
Время * возраст	Предположенная сферичность	2204,445	1	2204,445	2,929	0,098
	Грингауз-Гайссер	2204,445	1	2204,445	2,929	0,098
	Хуня-Фельдта	2204,445	1	2204,445	2,929	0,098
	Нижняя граница	2204,445	1	2204,445	2,929	0,098
Время * пол	Предположенная сферичность	19,676	1	19,676	0,026	0,873
	Грингауз-Гайссер	19,676	1	19,676	0,026	0,873
	Хуня-Фельдта	19,676	1	19,676	0,026	0,873
	Нижняя граница	19,676	1	19,676	0,026	0,873
Время * гормональная терапия	Предположенная сферичность	828,016	1	828,016	1,100	0,304

	Грингауз-Гайссер	828,016	1	828,016	1,100	0,304
	Хуня-Фельдта	828,016	1	828,016	1,100	0,304
	Нижняя граница	828,016	1	828,016	1,100	0,304
Время * лучевая терапия	Предположенная сферичность	275,061	1	275,061	0,366	0,551
	Грингауз-Гайссер	275,061	1	275,061	0,366	0,551
	Хуня-Фельдта	275,061	1	275,061	0,366	0,551
	Нижняя граница	275,061	1	275,061	0,366	0,551
Время * таргетная терапия	Предположенная сферичность	837,743	1	837,743	1,113	0,301
	Грингауз-Гайссер	837,743	1	837,743	1,113	0,301
	Хуня-Фельдта	837,743	1	837,743	1,113	0,301
	Нижняя граница	837,743	1	837,743	1,113	0,301
Время * химиотерапия	Предположенная сферичность	1065,423	1	1065,423	1,416	0,244
	Грингауз-Гайссер	1065,423	1	1065,423	1,416	0,244
	Хуня-Фельдта	1065,423	1	1065,423	1,416	0,244
	Нижняя граница	1065,423	1	1065,423	1,416	0,244
Время * терапия золендроновой кислотой	Предположенная сферичность	12318,375	1	12318,375	16,369	0,000
	Грингауз-Гайссер	12318,375	1	12318,375	16,369	0,000
	Хуня-Фельдта	12318,375	1	12318,375	16,369	0,000
	Нижняя граница	12318,375	1	12318,375	16,369	0,000

В таблице 3.32 представлена значимость критерия внутригрупповых контрастов, для фактора «терапия золендроновой кислотой» $p < 0,001$.

Таблица 3.32 – Критерий внутригрупповых контрастов

Источник			Плотность	Сумма квадратов типа III	df	Средний квадрат	F	p
Время	Линейная			249,064	1	249,064	0,331	0,570
Время * Возраст	Линейная			2204,445	1	2204,445	2,929	0,098
Время * Пол	Линейная			19,676	1	19,676	0,026	0,873
Время * Гормональная терапия	Линейная			828,016	1	828,016	1,100	0,304
Время * Лучевая терапия	Линейная			275,061	1	275,061	0,366	0,551
Время * Таргетная	Линейная			837,743	1	837,743	1,113	0,301
Время * Химиотерапия	Линейная			1065,423	1	1065,423	1,416	0,244
Время * Терапия золендроновой кислотой	Линейная			12318,375	1	12318,375	16,369	0,000

В таблице «Оценка эффектов межгрупповых факторов» приведены значимости p для изучаемых факторов (таблица 3.33).

Таблица 3.33 – Оценка эффектов межгрупповых факторов

Фактор	Сумма квадратов типа III	df	Средний квадрат	F	p
Возраст	144793,415	1	144793,415	5,375	0,028
Пол	2056,424	1	2056,424	0,076	0,784
Гормональная терапия	15942,340	1	15942,340	0,592	0,448
Лучевая терапия	18511,494	1	18511,494	0,687	0,414
Таргетная терапия	639,489	1	639,489	0,024	0,879
Химиотерапия	6495,668	1	6495,668	0,241	0,627

Терапия золендроновой кислотой	14938,643	1	14938,643	0,555	0,463
Гормональная терапия * терапия золендроновой кислотой	145239,088	1	145239,088	5,391	0,028

По данным таблицы 3.33, выявлено статистически значимое влияние сочетания гормональной терапии и терапии золендроновой кислотой на значения оптической плотности ($p=0,028$; $p<0,05$).

Результаты апостериорных сравнений с учетом поправки Бонферрони представлены в таблице 3.34. Выявлены статистически значимые различия между показателями оптической плотности костной ткани нижней челюсти во фронтальном отделе на фоне терапии золендроновой кислотой, так как значимость $p<0,002$.

Таблица 3.34 – Апостериорные сравнения показателей оптической плотности костной ткани нижней челюсти в конце эксперимента с корректировкой Бонферрони

Область измерения		Сумма квадратов	df	Средний квадрат	F	Значимость
Фронтальный отдел, конец эксперимента	Между группами	35887,357	1	35887,357	10,622	0,002
	Внутри групп	145282,852	43	3378,671		
	Всего	181170,209	44			
III сегмент, конец эксперимента	Между группами	19819,948	1	19819,948	2,791	0,102
	Внутри групп	305373,397	43	7101,707		
	Всего	325193,345	44			
IV сегмент, конец эксперимента	Между группами	24743,268	1	24743,268	3,176	0,082
	Внутри групп	334968,950	43	7789,976		
	Всего	359712,218	44			

На рисунке 3.9 представлена динамика оптической плотности костной ткани нижней челюсти во фронтальном отделе, III и IV сегментах у пациентов, принимающих золендроновую кислоту. Наблюдается увеличение оптической плотности костной ткани во фронтальном отделе, III и IV сегментах нижней челюсти на фоне терапии золендроновой кислотой.

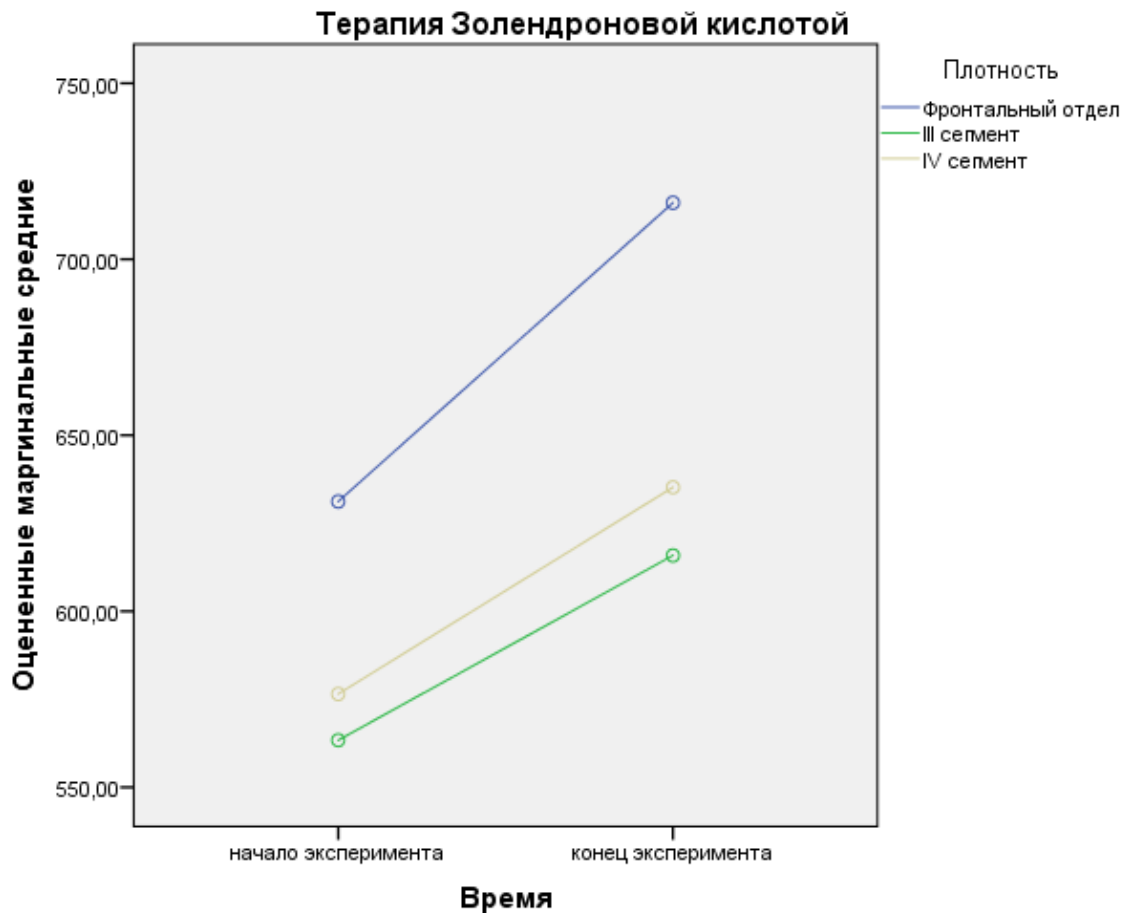


Рисунок 3.9 – Динамика оптической плотности костной ткани нижней челюсти во фронтальном отделе, III и IV сегментах у пациентов, принимающих золендроновую кислоту (в условных единицах)

На рисунке 3.10 представлена динамика оптической плотности костной ткани нижней челюсти во фронтальном отделе, III и IV сегментах у пациентов при отсутствии терапии золендроновой кислотой.

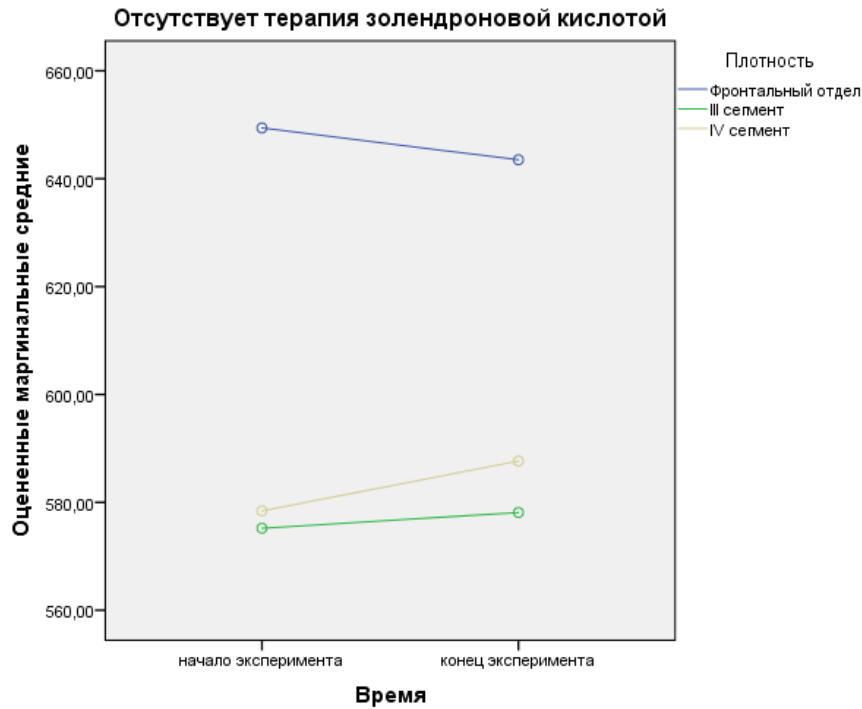


Рисунок 3.10 – Динамика оптической плотности костной ткани нижней челюсти во фронтальном отделе, III и IV сегментах у пациентов при отсутствии терапии золендроновой кислотой (в условных единицах)

На рисунках 3.11 и 3.12 представлена динамика оптической плотности костной ткани нижней челюсти во фронтальном отделе, III и IV сегментах в зависимости от пола.

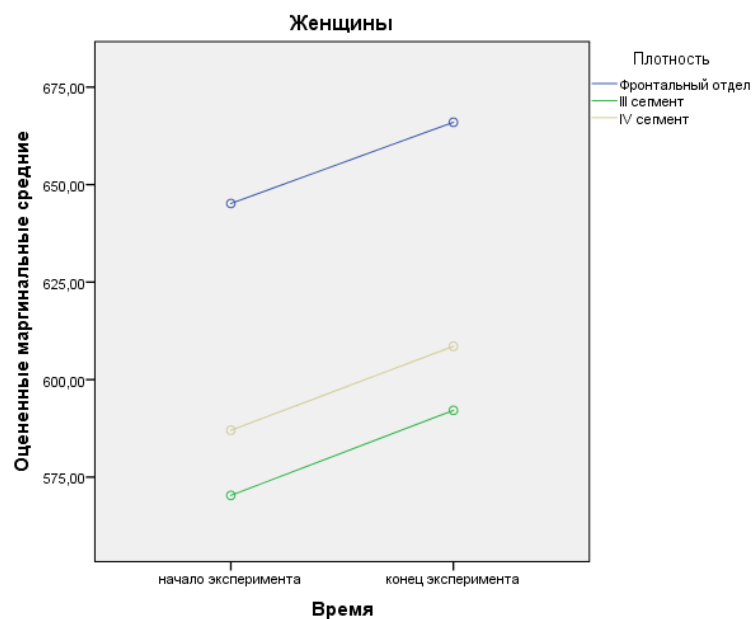


Рисунок 3.11 – Динамика оптической плотности костной ткани нижней челюсти во фронтальном отделе, III и IV сегментах у женщин

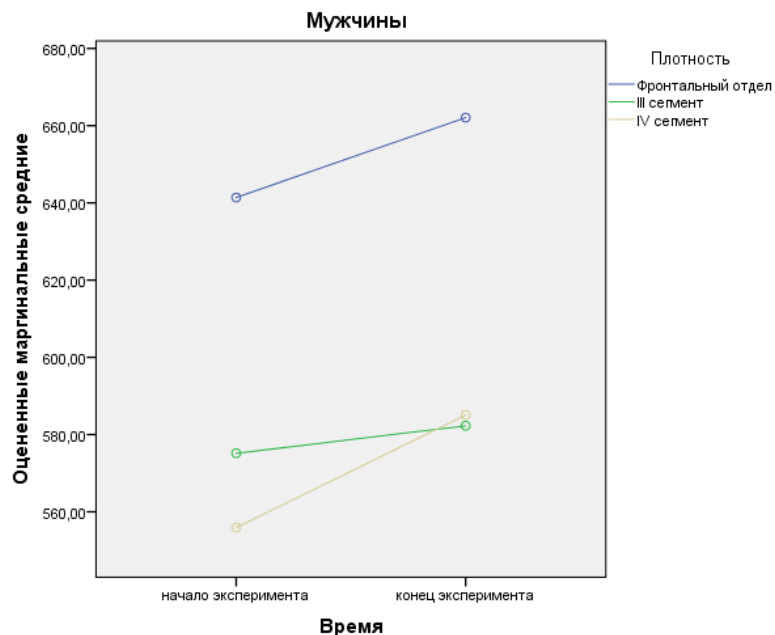


Рисунок 3.12 – Динамика оптической плотности костной ткани нижней челюсти во фронтальном отделе, III и IV сегментах у мужчин

Анализируя вышеизложенное, мы сделали вывод о статистически значимом влиянии терапии золендроновой кислотой на показатели оптической плотности костной ткани нижней челюсти: на фоне терапии золендроновой кислотой оптическая плотность костной ткани нижней челюсти увеличилась.

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.

Оценка эффектов межгрупповых факторов выявила статистически значимое влияние сочетания гормональной терапии и терапии золендроновой кислотой на значения оптической плотности костной ткани нижней челюсти ($p=0,028$; $p<0,05$).

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 оптическую плотность костной ткани нижней челюсти у онкологических пациентов.

3.7. Разработка модели для предсказания оптической плотности костной ткани нижней челюсти на основе количества введений золендроновой кислоты

Разработка модели для предсказания оптической плотности костной ткани нижней челюсти на основе количества введений золендроновой кислоты проводилась с помощью линейного регрессионного анализа.

Линейный регрессионный анализ проводился по алгоритму, описанному в источниках [24,37,76]. С помощью линейного регрессионного анализа определяется направление линейной связи между количественными переменными, проводится оценка степени влияния каждого из предикторов на переменную отклика, также можно предсказывать значение независимой переменной по известным значениям нескольких переменных–предикторов [76].

В результате многомерного дисперсионного анализа было выявлено, что причиной суммарной значимости переменной «терапия золендроновой кислотой» являются прежде всего статистически значимые различия для оптической плотности костной ткани нижней челюсти во фронтальном отделе. Поэтому в уравнение линейной регрессии были включены: разница значений оптической плотности костной ткани нижней челюсти во

фронтальном отделе между двумя ПЭТ-КТ исследованиями и количество введенной золендроновой кислоты между ПЭТ-КТ исследованиями. В линейный регрессионный анализ были включены пациенты основной группы, количество наблюдений составило 14 (n=14).

Перед проведением линейного регрессионного анализа с помощью скаттерограммы был определен линейный характер взаимосвязи между переменными: разница значений оптической плотности костной ткани нижней челюсти во фронтальном отделе между двумя ПЭТ-КТ исследованиями и количество введенной золендроновой кислоты между ПЭТ-КТ исследованиями (рисунок 3.13).

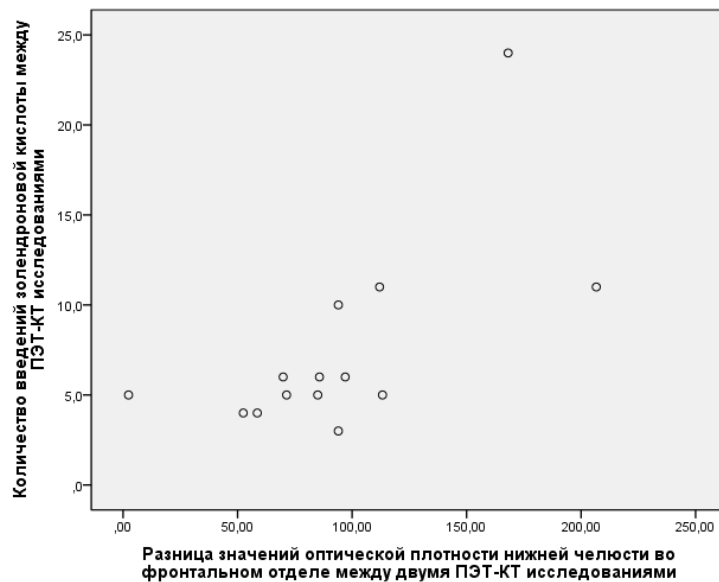


Рисунок 3.13 – Скаттерограмма взаимосвязи между переменными: разница значений оптической плотности костной ткани нижней челюсти во фронтальном отделе между двумя ПЭТ-КТ исследованиями и количество введенной золендроновой кислоты между ПЭТ-КТ исследованиями

С помощью линейного регрессионного анализа методом форсированного ввода была разработана модель для предсказания оптической плотности костной ткани нижней челюсти «У» на основе количества введенной золендроновой кислоты « X_1 ». В данной формуле

единица измерения плотности – условная единица Хаунсфилда (НУ).

Полученная формула для предсказания плотности нижней челюсти:

$Y = 5,9 X_1 + 49$, где Y – оптической плотности костной ткани нижней челюсти; предиктор X_1 – количество введений золендроновой кислоты; константа 49 НУ.

Окончательная модель имела $R^2=0,425$, следовательно, с помощью данной модели объясняется 42,5 % изменчивости значения оптической плотности костной ткани нижней челюсти. Сводка для модели представлена в таблице 3.35.

Таблица 3.35 - 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

В таблице 3.36 представлены коэффициенты регрессии и уровень их статистической значимости, полученный в результате проверки нулевой гипотезы о равенстве каждого из них нулю с помощью критерия Стьюдента (t-тест). Значимость коэффициентов регрессии для предиктора равна $p < 0,05$, следовательно, коэффициенты статистически значимы. Таким образом, предиктор «количество введений золендроновой кислоты» оказывает статистически значимое влияние на оптическую плотность костной ткани нижней челюсти, т.е. нулевая гипотеза о равенстве их регрессионных коэффициентов нулю отвергается при 5% уровне значимости.

Таблица 3.36 - Коэффициенты регрессии и их статистическая значимость

Модель	Нестандартизованные коэффициенты	Стандартизованные коэффициенты	t	p
--------	----------------------------------	--------------------------------	---	---

	В	Стандартная ошибка	Бета		
(Константа)	49,070	18,211		2,695	0,020
Количество введений золендроновой кислоты	5,939	1,995	0,652	2,977	0,012

В таблице 3.37 отражены результаты применения критерия F для проверки значимости модели. Модель статистически значима, т.к. $p < 0,05$.

Таблица 3.37 – ANOVA

Модель	Сумма квадратов	df	Средний квадрат	F	p
Регрессия	13384,306	1	13384,306	8,865	0,012
Остаток	18118,122	12	1509,844		
Всего	31502,428	13			

Согласно источнику [76], при выполнении регрессионного анализа были соблюдены все условия:

1. наблюдения были независимыми;
2. непрерывная зависимая переменная;
3. линейная зависимость между переменной отклика и каждой независимой переменной;
4. дисперсия каждой из независимых переменных >0 ;
5. отсутствие мультиколлинеарности, т.е. ситуаций, когда независимые переменные сильно коррелируют между собой ($r > 0,9$);
6. независимость остатков;
7. нормальное распределение остатков с $M=0$;
8. гомоскедастичность, или одинаковое рассеяние остатков при любом предсказанном значении зависимой переменной.

Наблюдения в нашем исследовании были независимыми, что обусловлено дизайном исследования. Выборка была создана методом случайного отбора, выборка была репрезентативной [76]. Ранее нами было установлено, что условие линейной зависимости между переменной отклика

и независимой переменной соблюдается [76]. При непосредственном выполнении регрессионного анализа в SPSS проводилась проверка оставшихся условий.

Стандартные отклонения для независимой переменной отличались от нуля [76]. Дисперсия равна квадрату стандартного отклонения, следовательно, и их дисперсии отличаются от нуля (таблица 3.38).

Таблица 3.38 – Стандартное отклонение независимой переменной

Независимая переменная	SD
Количество введений золендроновой кислоты	4,54

Значение критерия Дарбина – Уотсона (Durbin – Watson), указанное в таблице 3.35, говорит о том, что условие независимости остатков соблюдается. В идеальном варианте значение критерия должно быть равно 2, но допускаются значения от 1 до 3 [76].

Проверка нестандартизованных остатков на нормальность распределения проводилась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Уровень значимости составил $p=0,138$, $p \geq 0,05$, нестандартизованные остатки распределены нормально (таблица 3.39).

Таблица 3.39 – Проверка нестандартизованных остатков на нормальность с помощью критерия Шапиро – Уилка

	Критерий Шапиро – Уилка		
	Статистика	df	p
Нестандартизованные остатки	0,906	14	0,138

На скаттерограмме (рисунок 3.14) представлено распределение остатков в зависимости от предсказываемых значений зависимой переменной. Она необходима для проверки наличия гомоскедастичности. В

идеале график должен представлять собой как можно более дезорганизованный разброс точек, напоминая облако, но не должен иметь форму треугольника, двух облаков и т.д., что означало бы наличие гетероскедастичности [76]. В таком случае предсказательная способность регрессионной модели имела бы различную степень точности при различных уровнях зависимой переменной. Для нашего исследования условие гомоскедастичности также соблюдено.

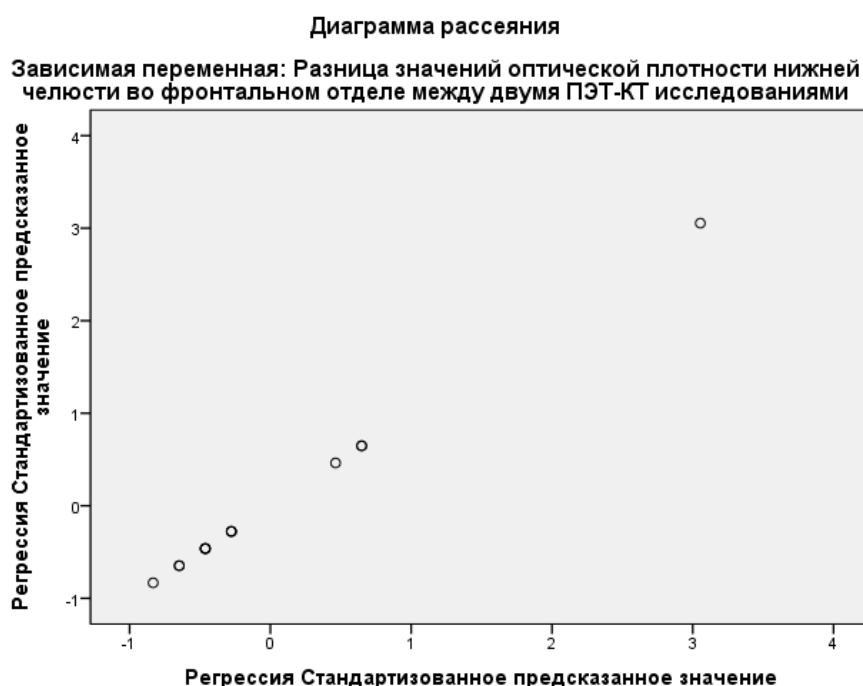


Рисунок 3.14 – Разброс стандартизованных остатков в зависимости от стандартизованных предсказанных значений

Таким образом, нами были соблюдены все условия применения регрессионного анализа. Полученная модель для предсказания оптической плотности костной ткани нижней челюсти «У» на основе количества введений золендроновой кислоты «Х» является статистически значимой.

Диагностика модели производилась для оценки качества модели и включает в себя оценку остатков, «выскакивающих случаев» и случаев, оказывающих сильное влияние на модель. Способность модели к генерализации была проверена путем кросс-валидации. Кросс-валидация

проводилась способом сравнения скорректированного R^2 с грубым R : чем больше разница между скорректированным и грубым значением, тем меньшей способностью к генерализации обладает модель [76]. В нашей модели грубый $R = 0,652$, скорректированный $R^2 = 0,425$, следовательно, модель обладает способностью к генерализации.

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

Данная модель имеет ограничения, обусловленные дизайном исследования: количество исследуемых пациентов с онкологией – 14 пациентов, средний возраст пациентов $60,7 \pm 8,2$ года, терапия золендроновой кислотой назначалась в дозировке 4 мг 1 раз в 28 дней, среднее количество введений золендроновой кислоты $7,5 \pm 4,54$ (введения), измерения в динамике проводились на аксиальных срезах КТ на нижней челюсти.

3.8. Оценка клинико-диагностической эффективности разработанного алгоритма

Онкологические заболевания являются второй по частоте причиной смерти населения в РФ. В связи с неуклонным ростом доли пожилого населения в структуре РФ и повышением качества диагностики, будет увеличиваться и количество пациентов с онкологическими заболеваниями. Одной из задач федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» в рамках национального проекта «Здравоохранение» является разработка и усовершенствование методов диагностики и лечения онкологических заболеваний. Несмотря на достигнутые задачи, по – прежнему актуальна проблема поздней диагностики онкологических заболеваний, некоторые виды онкологии диагностируют на 3-4 стадии.

Пациентам с метастазами в кости назначается поддерживающая терапия остеомодифицирующими агентами. Бифосфонат – золендроновая кислота –

широко применяется в нашей стране у пациентов с костными метастазами, также он применяется у пациентов с нарушениями костного обмена для профилактики возможных осложнений [51,68]. Относительно недавно, с 2004 года, стала актуальной проблема развития медикаментозного остеонекроза челюстей, развивающегося на фоне терапии остеомодифицирующими агентами [9,17,67]. Золендроновая кислота и деносумаб чаще вызывают медикаментозный остеонекроз челюстей [123,125,131]. Данное осложнение требует прекращения поддерживающей терапии, что снижает качество жизни пациентов и ухудшает прогноз выживаемости. Исследователи всего мира изучают этиологию и патогенез медикаментозного остеонекроза, однако, до конца его механизм не изучен [124].

В развитых странах в связи со старением населения увеличивается популярность золендроновой кислоты для профилактики остеопороза, соответственно, ожидается и рост числа возможных осложнений. Актуальной является разработка метода диагностики медикаментозного остеонекроза челюстей на ранней стадии. В настоящее время диагноз «медикаментозный остеонекроз челюстей» устанавливается на основании клинических проявлений и анамнеза, согласно определению Американской ассоциации челюстно–лицевых хирургов [39]. В литературных источниках приводятся рентгенологические признаки ранней стадии МОНЧ [30,39,129]. Отечественным научным коллективом изучается оптическая плотность костной ткани при МОНЧ по данным КЛКТ [17,18]. Однако пациенты с костными метастазами получают большую лучевую нагрузку во время диагностических и лечебных манипуляций, что не позволяет всем пациентам, принимающим ОМА, проводить КЛКТ с целью диагностики МОНЧ на ранней стадии.

ПЭТ-КТ диагностика – «золотой стандарт» в диагностике онкологических заболеваний. Новой тенденцией в современной науке является диагностика и оценка эффективности лечения МОНЧ с помощью ПЭТ-КТ [103,111,128,143]. Мы посчитали данное направление

перспективным: оценка плотности челюстей на ПЭТ-КТ экономит временные и трудовые ресурсы медицинского персонала, не увеличивает лучевую нагрузку на пациента, становится возможным мониторинг состояния пациента в динамике.

Проанализировав литературные источники, мы выяснили, что погрешность инструмента денситометрии между аппаратами составляет не более 3 % измерений. Кроме того, калибровка КТ-аппаратов проводится по воде, поэтому значения единиц Хаунсфилда имеют жесткий критерий (–7... +7 HU), который должен удовлетворяться при любой реконструкции и напряжении [10]. Количество срезов в компьютерном томографе не влияет на значения единиц Хаунсфилда, большее влияние имеет толщина среза. В нашей работе стандартные ПЭТ–КТ исследования пациентам проводились на диагностическом комплексе Siemens Biograph 40/64 с толщиной среза 2 мм. Анализируя вышесказанное, мы считаем, что денситометрия на ПЭТ–КТ является достоверным дополнительным инструментом для определения плотности костной ткани челюстей.

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 на 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.
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 (формула 2), при определении плотности губчатой костной ткани в участках диаметром 2,5-3,5 мм, согласно нашему алгоритму, он должен быть 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.

Клинико-диагностическую оценку предложенного алгоритма мы проводили, сравнивая результаты денситометрии и данных анамнеза, клинических, инструментальных данных и установленных диагнозов на дату проведения исследования. Данные анамнеза, клинические данные, данные стоматологического осмотра, описание протоколов ПЭТ–КТ пациентов были проанализированы на предмет клинических проявлений медикаментозного остеонекроза либо установленного диагноза «K10.2. Воспалительные заболевания челюстей».

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. Таким образом, нами получены расчетные данные у пациентов без признаков МОНЧ.

Полученные значения оптической плотности у пациентов основной группы приводятся в приложении Ж, у пациентов группы сравнения – в приложении З. Полученные в нашем исследовании расчетные результаты не противоречат экспериментальным данным [16,18,132].

Так, при анализе компьютерных томограмм пациентов без онкологических заболеваний средняя плотность костной ткани в переднем отделе НЧ составила $944,9 \pm 207$ единиц Хаунсфилда [16]. Согласно другому исследованию, плотность кости в переднем отделе НЧ составляла 559 ± 208 HU [132]. Ранее научным коллективом Н. Г. Виноградовой проводилось исследование оптической плотности костной ткани верхней и нижней челюсти у онкологических пациентов с костными метастазами. При типе кости D3 в центральном отделе нижней челюсти средний показатель

оптической плотности был равен $571,25 \pm 90,64$ HU, в области угла нижней челюсти $509,94 \pm 118,6$ HU [18]. Таким образом, полученные в нашем исследовании результаты измерения оптической плотности нижней челюсти согласуются с результатами ранее проведенных исследований.

Полученные результаты мы сравнили с ранее проведенным нами исследованием оптической плотности костной ткани нижней челюсти у женщин. В ранее проведенном исследовании измерения проводились в проекции верхушек корней клыков на КЛКТ. В 84,6 % случаев оптическая плотность костной ткани в области 3.3 и 4.3 находилась в пределах одного класса по классификации Misch. Диапазон разницы оптической плотности между симметричными точками составил 2-238 HU, среднее 129,66 HU. В группе пациенток от 30 до 39 (n=6) лет в 50% случаев плотность кости относится – к D2 классу, в 33,33% - к D1 классу, в 16,66% - к D3 классу. В группе 40-49(n=8) лет – 87,5 % случаев составил D2 класс, и в 12,5% - D1 класс. В группе 50-59(n=6) лет – в 50% случаев D2 и 50% D3. В группе 60-68 (n=6) лет - 50% D2 и 50% D3.

Полученные в текущем исследовании результаты: у женщин средняя плотность нижней челюсти во фронтальном отделе составила $660 \pm 63,9$ HU, в боковых отделах 596 ± 89 HU и 606 ± 95 HU. У мужчин средняя плотность нижней челюсти во фронтальном отделе составила 659 ± 69 HU, в боковых отделах 581 ± 76 HU и 581 ± 68 HU. Полученные результаты согласуются с ранее опубликованными данными денситометрического исследования пациентов с помощью КЛКТ. При сравнении с результатами ранее проведенного нами исследования не выявлено возрастных различий плотности нижней челюсти, что вероятно, связано с влиянием противоопухолевой терапии. Не наблюдалось различий в средних значениях плотности нижней челюсти в зависимости от локализации онкологического заболевания, у всех пациентов выявлен D3 класс плотности костной ткани.

У одного из пациентов основной группы через 2,5 года после участия в нашем исследовании был установлен диагноз «K10.2. Обострение

хронического бифосфонатного остеонекроза нижней челюсти слева», таким образом, в данном исследовании частота развития МОНЧ составила 7%, что согласуется с данными других исследователей [77,78,124].

Коэффициент корреляции Пирсона указывает на прямую сильную связь между значениями оптической плотности 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 во фронтальном и боковых отделах (III и IV сегментах) и статистически значимо отличается от нуля ($p < 0,001$). Такие результаты обусловлены архитектоникой костной ткани. Аналогичные результаты были получены у онкологических пациентов в исследовании [18].

Аналогичные результаты мы получили в ранее проведенном исследовании оптической плотности костной ткани нижней челюсти у ментального отверстия по данным КЛКТ. Так, средняя оптическая плотность костной ткани под ментальным отверстием составила: с правой стороны $1618,9 \pm 145,1$ НУ, с левой стороны $1571,64 \pm 159,64$ НУ. Значительных различий в оптической плотности костной ткани справа и слева не было выявлено, что согласуется с результатами текущего исследования.

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 ($p=0,813$). Полученные результаты мы объясняем тем, что, вероятно, под влиянием онкологического заболевания и проводимого лечения нивелируется влияние окклюзионных нагрузок на оптическую плотность челюстей.

В нашем исследовании наблюдалась выявлены статистически значимые различия между значениями оптической плотности костной ткани нижней челюсти во фронтальном и III, IV сегментах на начало и конец эксперимента в основной группе ($p < 0,001$). Выявлено статистически значимое влияние

терапии золендроновой кислотой на значения оптической плотности костной ткани нижней челюсти во фронтальном отделе ($p=0,002$; $p<0,05$). В ранее проведенных исследованиях также выявлено статистически значимое влияние терапии золендроновой кислотой на значения плотности костей [36,68].

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. Во время проведения ПЭТ–КТ исследования голова пациента зафиксирована на шейном упоре, однако это не исключает смещения нижней челюсти в стороны.

Не было выявлено статистически значимого влияния химиотерапии ($p=0,827$; $p\geq 0,05$), гормональной терапии ($p=0,292$; $p\geq 0,05$), таргетной терапии ($p=0,255$; $p\geq 0,05$) и лучевой терапии ($p=0,761$; $p\geq 0,05$) на значения оптической плотности костной ткани нижней челюсти у исследуемых пациентов, что обусловлено дизайном исследования. В нашем исследовании пациенты получали различные препараты по разным схемам, поэтому при проведении дисперсионного анализа мы не получили статистически значимого результата.

В наше исследование были включены пациенты без признаков МОНЧ, и нами не было выявлено участков патологического неравномерного остеосклероза на нижней челюсти. Учитывая полученные результаты и данные других исследователей, мы считаем: при обнаружении участков патологического неравномерного остеосклероза на нижней челюсти и при появлении жалоб на беспричинные боли в челюсти обязательно нужно направить пациента на осмотр к стоматологу с целью дальнейшей диагностики на предмет развития МОНЧ на фоне терапии ОМА [29,64]. Под патологическим неравномерным остеосклерозом мы понимаем увеличение плотности костной ткани на 400-500 HU, по сравнению с симметричным участком [29]. На основании полученных результатов денситометрии нижней

челюсти можно заподозрить метаболические изменения на нижней челюсти. Таким образом, динамическое наблюдение за значениями оптической плотности костной ткани нижней челюсти обеспечивает персонифицированный подход к ведению пациентов, принимающих ОМА.

Таким образом, подтверждается клинико–диагностическая эффективность разработанного алгоритма определения оптической плотности костной ткани нижней челюсти у онкологических пациентов.

Материалы главы отражены в следующих публикациях:

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. Шелегова И. Г. Анализ половозрастной структуры и заболеваемости онкологических пациентов, обследованных в отделении радионуклидной диагностики / И. Г. Шелегова // Солопаевские чтения: материалы

Всероссийской научной конференции студентов и молодых исследователей.
– Нижний Новгород: ПИМУ, 2021. – С. 181–184.

5. 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

6. Shelegova I. G. Method of mandibular sections topography for densitometry on positron emission tomography scans (тезисы на англ. яз.) / I. G. Shelegova, N. S. Nurieva, D. A. Vazhenina // VI Сеченовский международный биомедицинский саммит : технологический суверенитет (SIBS – 2022) : сб. тез. – Москва, 2022. – С. 52–53.

7. 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.

8. 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. (Scopus)

9. 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. (Scopus)

10. 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. (ВАК)

11. 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. (ВАК)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном диссертационном исследовании изучается возможность определения оптической плотности костной ткани нижней челюсти у пациентов на сканах ПЭТ–КТ, что позволяет проводить анализ состояния плотности нижней челюсти одновременно с диагностикой онкологического заболевания.

Автором было проведено сравнительное ретроспективное исследование 45 пациентов с онкологическим заболеванием с повторными измерениями оптической плотности костной ткани нижней челюсти для выявления влияния терапии золендроновой кислотой на плотность нижней челюсти.

Клиническое обследование пациентов проводилось в поликлинике и лечебных отделениях ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» врачами–онкологами. 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». В соответствии с основным диагнозом по МКБ – 10 пациентам были назначены различные виды лечения. Данные медицинской документации МИС БАРС

были тщательно проанализированы лично автором, на основании этих данных исследуемые пациенты были распределены на основную группу и группу сравнения.

Клиническое стоматологическое обследование пациентов проводилось лично диссертантом на базе ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины». 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.

В основную группу были включены 14 пациентов с онкологическим заболеванием, находящихся на поддерживающей терапии. Поддерживающая терапия – прием золендроновой кислоты – в дозировке 4 мг внутривенно 1 раз в 28 дней. В группу сравнения были включены 31 пациент с онкологическим заболеванием, не принимающие остеомодифицирующие агенты.

Отбор пациентов в основную группу и группу сравнения осуществлялся в Центре позитронной эмиссионной томографии ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» с января 2019 года до мая 2021 года.

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 ОHI-S =1,6; в группе сравнения среднее значение индекса ОHI-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 (CRITN=3); пациенты группы сравнения нуждаются в профессиональной гигиене полости рта и кюретаже (CRITN=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.

Оценка оптической плотности костной ткани нижней челюсти проводилась лично автором под руководством врача – радиолога, заведующего кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии ГОУ ВО ЮУГМУ Минздрава РФ Важениной Дарьи Андреевны. Анализ проводился в мультиоконном виде: открывались одновременно два ПЭТ–КТ скана с разными датами исследования и путем детального сравнения проводились измерения в идентичных участках на нижней челюсти. Были получены значения плотности в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения в единицах Хаунсфилда (HU).

Описание результатов проводилось лично диссертантом. Оценивалась оптическая плотности костной ткани нижней челюсти на КТ сканах во фронтальном отделе в проекции срединной линии и в боковых отделах в проекции премоляров в участках округлой формы диаметром 2,5 – 3,5 мм. Плоскость измерения находилась на аксиальном срезе на 2–3 мм выше верхнего края ментального отверстия. Данные топографические ориентиры легли в основу разработанного алгоритма.

Был проведен анализ оптической плотности костной ткани нижней челюсти у исследуемых пациентов. У женщин средняя плотность нижней челюсти во фронтальном отделе составила $660 \pm 63,9$ HU, в боковых отделах 596 ± 89 HU и 606 ± 95 HU. У мужчин средняя плотность нижней челюсти во фронтальном отделе составила 659 ± 69 HU, в боковых отделах 581 ± 76 HU и 581 ± 68 HU. Полученные результаты согласуются с ранее опубликованными данными денситометрического исследования пациентов с помощью КЛКТ.

При сравнении с результатами ранее проведенного нами исследования не выявлено возрастных различий плотности нижней челюсти, что вероятно, связано с влиянием противоопухолевой терапии. Не наблюдалось различий в средних значениях оптической плотности костной ткани нижней челюсти в зависимости от локализации онкологического заболевания, у всех пациентов выявлен D3 класс плотности костной ткани.

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

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 ($p=0,813$). Полученные результаты мы объясняем тем, что, вероятно, под влиянием онкологического заболевания и проводимого лечения нивелируется влияние окклюзионных нагрузок на плотность челюстей.

В основной группе выявлены статистически значимые различия между значениями оптической плотности костной ткани нижней челюсти во фронтальном и III, IV сегментах на начало и конец эксперимента ($p < 0,001$).

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 ($p=0,082$; $p\geq 0,05$) объясняется смещением измерений.

Не было выявлено статистически значимого влияния химиотерапии ($p=0,244$; $p \geq 0,05$), гормональной терапии ($p=0,304$; $p \geq 0,05$), таргетной терапии ($p=0,301$; $p \geq 0,05$) и лучевой терапии ($p=0,551$; $p \geq 0,05$) на значения оптической плотности костной ткани нижней челюсти у исследуемых пациентов. Мы считаем, что полученные результаты обусловлены дизайном исследования.

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

Разработан алгоритм определения оптической плотности костной ткани нижней челюсти у онкологических пациентов. В алгоритме предложено измерять оптическую плотность костной ткани нижней челюсти во фронтальном и боковом отделе при проведении ПЭТ-КТ исследования. Определение плотности нижней челюсти на ПЭТ-КТ сканах дает точное представление о состоянии костной ткани нижней челюсти одновременно с диагностикой течения онкологического заболевания и не увеличивает лучевую нагрузку на пациента. На основании полученных результатов денситометрии нижней челюсти можно заподозрить метаболические изменения на нижней челюсти. Анализ оптической плотности костной ткани нижней челюсти в динамике позволит заподозрить развитие медикаментозного остеонекроза челюсти и направить пациента на консультацию к стоматологу для детальной диагностики. Динамическое наблюдение за значениями оптической плотности костной ткани нижней

челюсти обеспечивает персонифицированный подход к ведению онкологических пациентов, особенно это важно при терапии ОМА.

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, данная связь свидетельствует о норме.
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 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.
5. В норме значения оптической плотности костной ткани нижней челюсти в боковых отделах должны коррелировать между собой, при выявлении на ПЭТ-КТ участков патологического неравномерного остеосклероза на нижней челюсти обязателен осмотр стоматолога с дальнейшей диагностикой на предмет развития медикаментозного остеонекроза челюстей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АРОНЧ – антирезорбтивный остеонекроз челюсти

18F–ФДГ – фтордезоксиглюкоза

БФ – бифосфонаты

БОНЧ – бифосфонатный остеонекроз челюстей

ВНЧС – височно–нижнечелюстной сустав

ВЧ – верхняя челюсть

ККТ – количественная компьютерная томография

КЛКТ – конусно–лучевая компьютерная томография

КТ – компьютерная томография

МОНЧ – медикаментозный остеонекроз челюстей

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

МРТ – магнитно–резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НЧ – нижняя челюсть

ОМА – остеомодифицирующие агенты

ОФЭКТ–КТ – однофотонный эмиссионный компьютерный томограф и рентгеновский компьютерный томограф

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

РСК–ФК – фантом с гидрофосфатом калия отдела разработки средств контроля

РФП – радиофармацевтический препарат

ЧЛО – челюстно–лицевая область

HU – единица Хаунсфилда, единица измерения оптической плотности

ROI – region of interest, инструмент выделения интересующей области

RVG – радиовизиография

SUV – standard uptake value, стандартизированный уровень накопления

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аванесов, А. М. Диагностическая значимость конусно–лучевой компьютерной томографии в оценке осложнений стоматологического лечения / А. М. Аванесов, Ю. Г. Седов, З. И. Ярулина, И. В. Киселева // Медико–фармацевтический журнал «Пульс». – 2013. – Т. 15, № 1–4. – С. 2–19.
2. Адамчик, А. А. Сравнительная оценка денситометрических показателей конусно–лучевой компьютерной томографии и эксцизионной биопсии в дифференциальной диагностике деструктивных форм хронического периодонтита / А. А. Адамчик, А. В. Арутюнов // Эндодонтия Today. – 2018. – Т. 16, № 2. – С. 4–10.
3. Аксёнов, В. А. Ошибки статистического анализа и методологии исследований в статьях, направляемых в журнал «Акушерство и гинекология / В. А. Аксёнов // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 9. – С. 145–152.
4. Алексеев, Б. Я. Клинические рекомендации по применению остеомодифицирующих агентов у пациентов с метастазами в кости злокачественных опухолей / Б. Я. Алексеев, А. М. Гарин, В. А. Горбунова [и др.] // Ассоциация онкологов России. – Москва, 2014. – 6 с.
5. Аретинский, А. В. ПЭТ/КТ с 18F–FDG в уточняющей диагностике рака тела матки / А. В. Аретинский, С. К. Терновой // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2018. – Т. 8, № 3. – С. 20–29.
6. Асланиди, И. П. Анализ факторов, влияющих на точность результатов позитронно–эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с 18F–фтордезоксиглюкозой при подозрении на инфекционный эндокардит протезированный клапан / И. П. Асланиди, Е. З. Голухова, Д. М. Пурсанова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 12. – С. 47–64.
7. Афанасьева, Н. Г. ПЭТ–КТ с 18F–NaF в диагностике метастатического поражения костной системы (первый опыт) / Н. Г.

Афанасьева, А. В. Важенин, А. С. Зотова, Д. А. Важенина // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 25–28.

8. Афонин, Г. В. Применение ПЭТ/КТ с ¹⁸F–ФДГ в дифференциальной диагностике очагового поражения легкого / Г. В. Афонин, А. Е. Глухарева, Е. И. Смоленов [и др.] // Исследования и практика в медицине. – 2022. – Т. 9, № 3. – С. 80–90.

9. Багрова, С. Г. Современные возможности антирезорбтивной терапии: оптимизация выбора остеомодифицирующих агентов в лечении патологических изменений костной ткани у онкологических больных / С. Г. Багрова // Газета общества онкологов – химиотерапевтов. – 2014. – Т.11, № 10. – С.15–19.

10. Беркович, Г. В. Сравнение различных подходов к оценке диагностического качества компьютерной томографии органов грудной клетки / Г. В. Беркович, Л. А. Чипига, А. В. Водоватов, Г. Е. Труфанов // Лучевая диагностика и терапия. – 2020. – Т. 11, № 3. – С. 44–55.

11. Бондаренко, Н. Н. Измерение оптической плотности костной ткани альвеолярного отростка челюстей при заболеваниях пародонта с помощью трехмерной компьютерной томографии / Н. Н.Бондаренко, Е. В. Балахонцева // Казанский медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 660–661.

12. Важенин, А. В. Анализ результатов работы первого регионального ПЭТ–центра в Российской Федерации /А. В. Важенин, Н. Г. Афанасьева, Д. А. Важенина [и др.] // Вестник РНЦРР МЗ РФ. – 2011. – № 11.

13. Важенин, А. В. Первый региональный центр позитронной эмиссионной томографии / А. В. Важенин, Н. Г. Афанасьева, Д. А. Важенина [и др.] // Поволжский онкологический вестник. – 2011. – № 1. – С. 26–28.

14. Важенина, Д. А. Особенности ПЭТ/КТ диагностики первично–генерализованного рака поджелудочной железы. Клинический случай / Д. А. Важенина, Н. Г. Афанасьева, А. С. Зотова // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. – Т. 1, № 3. – С. 98–100.

15. Васильков, С. С. iCATVision – программа визуализации данных компьютерной томографии челюстно–лицевой области.Arteфакты и ошибки при проведении. Методические рекомендации / С. С. Васильков. – Санкт–Петербург: KaVo, 2012. – 74 с.
16. Винниченко, О. Ю. Методы оценки плотности костной ткани альвеолярного отростка челюстей и ее значение для увеличения срока функционирования протезной конструкции / О. Ю. Винниченко // Стоматология. – 2016. –Т. 95, № 4. – С. 83–86.
17. Виноградова, Н. Г. Бифосфонатные остеонекрозы — теории патогенеза, особенности клинической и рентгенологической картины/ Н. Г. Виноградова, М. П. Харитонова // Материалы Международного конгресса «Стоматология Большого Урала». 4–6 декабря 2019 года. Издательский Дом «ТИРАЖ». – 2021. – С. 18–20.
18. Виноградова, Н. Г. Оптическая плотность кости как прогностический фактор риска развития медикаментозно ассоциированного остеонекроза челюсти у пациентов с костными метастазами / Н. Г. Виноградова, Л. В. Соломатина, М. П. Харитонова [и др.] // Гений ортопедии. – 2020. – Т. 26, № 4. – С. 539–543.
19. Герасимова, Л. П. Оценка эффективности лечения хронического апикального периодонтита с использованием высокоинтенсивного лазерного облучения и тромбоцитарной аутоплазмы / Л. П. Герасимова, А. Ф. Юсупова, И. Н. Усманова, А. П. Сорокин // Эндодонтия Today. – 2019. – Т. 17, № 2. – С. 17–21.
20. Годзенко, А. В. Остеоденситометрия: методические рекомендации / А.В. Годзенко, А.В. Петряйкин, С.Ю. Ким [и др.] / Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». –1–е изд. – М., 2017. – 26 с.
21. Голоунина, О. О. Бисфосфонаты: 50 лет в медицинской практике / О. О. Голоунина, Ж. Е. Белая // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22, № 4. – С. 66–73.

22. Гордина, Г. С. Возможности компьютерной томографии у пациентов с аномалиями зубочелюстной системы до хирургического лечения / Г. С. Гордина, Н. С. Серова, А. В. Глушко [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2016. – Т. 97, № 3. – С. 143–148.
23. Гржибовский, А. М. Корреляционный анализ / А. М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – № 9. – С. 50–60.
24. Гржибовский, А. М. Однофакторный линейный регрессионный анализ / А. М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – № 10. – С. 55–64.
25. Гржибовский, А. М. Сравнение количественных данных двух независимых выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии / А. М. Гржибовский, С. В. Иванов, М. А. Горбатова // Наука и Здравоохранение. – 2016. – №2. – С. 5–28.
26. Гржибовский, А. М. Типы данных, проверка распределения и описательная статистика / А. М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – № 1. – С. 52–60.
27. Долгалев, А. А. Оценка плотности костной ткани с использованием программного обеспечения компании Vatech / А. А. Долгалев, Н. К. Нечаева, Н. Г. Аракелян [и др.] // Медицинский алфавит. – 2018. – Т.1, № 2. – С. 59–62.
28. Емельяненко, Е. В. Анализ системы контроля качества позитронно–эмиссионной томографии в Республике Беларусь / Е. В. Емельяненко, И. Г. Тарутин // Журнал Белорусского государственного университета. Экология. – 2020. – № 2. – С. 59–66.
29. Жукова, Н.А. Стадирование бисфосфонатного остеонекроза челюстей у больных злокачественными новообразованиями по данным мультисрезовой компьютерной томографии / Н. А. Жукова // Медицинская визуализация. – 2016. – № 3.– С. 17-27.
30. Журавлева, М. В. Современный взгляд на проблему бифосфонатного остеонекроза челюстей (обзорная статья)/ М. В. Журавлева,

Л. В. Журавлев, И. В. Фирсова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – №5. – С.88–92.

31. Зотова, А. С. ПЭТ/КТ с радиофармпрепаратом ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ): преимущества применения гибридного метода в дифференциальной диагностике объёмных образований печен / А. С. Зотова, Н. Г. Афанасьева, Д. А. Важенина // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. – Т. 1, № 3. – С. 15–20.

32. Игнатъев, Ю. Т. Лабораторное дело в рентгенологии: учебное пособие, 2-е издание, переработанное и дополненное / Ю. Т. Игнатъев, С. Д. Хомяков. – Омск, 2017. – 169 с.

33. Когина, Э. Н. Применение метода оптической денситометрии в диагностике хронического апикального периодонтита / Э. Н. Когина, Л. П. Герасимова, М. Ф. Кабирова, Л. М. Саптарова // Здоровье и образование в 21 веке. – 2016. – Т. 18, № 11. – С.36–39.

34. Конурбаев, Т. Р. ПЭТ/КТ – сканирование лимфогенного метастазирования при раке верхних отделов ЖКТ / Т. Р. Конурбаев // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=13144> (дата обращения: 22.02.2023).

35. Красько О. В. Статистический анализ данных в медицинских исследованиях. Часть 1. / О. В. Красько. – Минск: МГЭУ им. А. Д. Сахарова, 2014. – 40 с.

36. Кривова, А. В. Роль золедроновой кислоты в лечении остеопороза и профилактике переломов/ А. В. Кривова, В. П. Захаров, А. Н. Шаров // Медицинский Совет. – 2021. – Т. 21, № 2. – С.102–109.

37. Ланг, Т. А. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик; перевод с английского под редакцией В. П. Леонова. – М: Практическая Медицина, 2011. – 480 с.

38. Лебедянцева, В. В. Морфофункциональная характеристика костной ткани альвеолярных отростков (частей) в условиях хронической одонтогенной инфекции / В. В. Лебедянцева, Н. Н. Шевлюк, Т. В. Лебедянцова, И. А. Ханов // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2018. – Т. 7, № 2. – С. 39–43.
39. Лесняк, О. М. Остеонекроз челюсти на антирезорбтивной терапии остеопороза: профилактика, диагностика, ведение пациента / О. М. Лесняк // Остеопороз и остеопатии. – 2023. – Т. 26, № 1. – С. 4–12.
40. Лихванцев, В. В. Определение объема выборки / В. В. Лихванцев, М. Я. Ядгаров, Л. Б. Берикашвили [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – № 6. – С. 77–86.
41. Локтионова, М. В. Динамика аминокислотных показателей в экспериментальной модели бифосфонатного остеонекроза / М. В. Локтионова, И. В. Габбасова, В. А. Слетова [и др.] // Институт стоматологии. – 2022. — Т. 95, № 2. – С. 99–100.
42. Лыкова, Е. Н. Исследование возможности использования компьютерной томографии в коническом пучке (СВСТ) для планирования лучевой терапии / Е. Н. Лыкова, Е. П. Морозова, С. С. Хромов, А. П. Черняев // Вестник Московского университета. Серия 3: Физика. Астрономия. – 2021. – № 4. – С. 46–51.
43. Марусина, М. Я. Современные виды томографии: учебное пособие / М. Я. Марусина, А. О. Казначеева. – СПб: СПбГУ ИТМО, 2006. – 132 с.
44. Мельников, А. А. Современные подходы и возможности оценки минеральной плотности костной ткани методом количественной компьютерной томографии (обзор литературы) / А. А. Мельников, В. В. Дьяченко, И. В. Шубин [и др.] // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 372–381.
45. Наркевич, А. Н. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях / А. Н. Наркевич, К. А.

Виноградов // Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]. – 2019. – Т. 65, № 6. – С.10.

46. Никитинская, О. А. Применение бисфосфонатов для лечения и профилактики остеопороза/ О. А. Никитинская, Н. В. Торопцова // Современная ревматология. – 2022. – Т.16, № 4. – С. 105–110.

47. Николаюк, В. И. Денситометрия в диагностике патологии челюстно–лицевой области / В. И. Николаюк, А. А. Кабанова, Е. А. Карпенко // Вестник ВГМУ. – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 114–120.

48. Онопа, Е. Н. Изменение оптической плотности костной ткани головки нижней челюсти у больных с частичным отсутствием зубов, снижением высоты нижнего отдела лица и дистальной / Е. Н. Онопа, С. Н. Евдокимов // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6.

49. Петренко, К. А. Перспективные методы рентгенологического исследования в стоматологии / К. А. Петренко // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. – 2016. – Т. 1, № 4. – С. 32–35.

50. Петрайкин, А. В. Рентгеновская денситометрия, вопросы стандартизации (обзор литературы и экспериментальные данные) / А. В. Петрайкин, К. А. Сергунова, Ф. А. Петрайкин [и др.] // Радиология – практика. – 2018. – Т. 67, № 1. – С. 50–62.

51. Петухова, В. В. Применение бисфосфонатов при костной патологии у детей (систематический обзор)/ В. В. Петухова, А. Ю. Мушкин, М. М. Костик // Медицинский альянс. – 2021. – № 3. – С. 59–70.

52. Писаревский, И. Ю. Клиническое значение уровней минеральной плотности челюстных костей при планировании дентальной имплантации / И. Ю. Писаревский, И. И. Бородулина, Ю. Л. Писаревский, А. Б. Сарафанова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 54–56.

53. Писаревский, Ю. Л. Состояние минеральной плотности костной ткани при дисфункции височно–нижнечелюстного сустава / Ю. Л. Писаревский, И. Ю. Писаревский, В. В. Намханов, А. Н. Плеханов // Вестник Бурятского государственного университета. – 2015. – № 2.– С. 71–76.

54. Ронь, Г. И. Денситотомометрия (денситометрия) на конусно–лучевом компьютерном томографе в динамическом наблюдении пациентов с заболеваниями пародонта как инструмент выявления минеральной плотности костной ткани / Г. И. Ронь, Т. М. Еловикова, Л. В. Уварова, М. А. Чибисова // Институт стоматологии. – 2015. – Т. 66, № 1. – С. 40–43.
55. Ронь, Г. И. Цифровая диагностика практически здорового пародонта на трехмерной реконструкции конусно–лучевого компьютерного томографа / Г. И. Ронь, Т. М. Еловикова, Л. В. Уварова, М. А. Чибисова // Проблемы стоматологии. – 2015. – Т. 11, № 3–4. – С. 32–37.
56. Рыжова, О. Д. Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F –фтордезоксиглюкозой, совмещенная с компьютерной томографией, при плоскоклеточном раке головы и шеи (обзор литературы) / О. Д. Рыжова, М. Б. Долгушин, А. И. Михайлов [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 49–60.
57. Саевец, В. В. Диагностика и лечение распространенных форм рака яичников III–IV стадии / В. В. Саевец, А. В. Важенин, Е. А. Ульрих, А.А. Мухин [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2020. – Т. 10, № 3s1. – С. 15–20.
58. Самохина, В. Денситометрическая оценка эффективности лечения хронического пульпита временных зубов с аппроксимальными полостями пульпосберегающим методом / В. Самохина, О. Мацкиева // Эндодонтия Today. – 2016. – Т. 14, № 1. – С. 30–34.
59. Сергунова, К. А. Контроль и стандартизация данных при количественной компьютерной томографии / К. А. Сергунова, А. В. Петрайкин, А. В. Смирнов [и др.]. – Москва, 2019. – 28 с.
60. Середа, А. П. Рекомендации по оформлению дизайна исследования / А. П. Середа, М. А. Андрианова // Травматология и ортопедия России. – 2019. – Т. 25, № 3. – С. 165–184.

61. Серова, Н. С. Лучевая диагностика остеонекроза нижней челюсти после лучевой терапии / Н. С. Серова, И. В. Решетов, А. С. Абрамов, К. В. Кудрячевская // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2016. – Т. 97, № 4. – С. 224–229.
62. Смолярчук, М. Я. Рекомендации по проведению и описанию исследований ПЭТ/КТ с ¹⁸F–фтордезоксиглюкозой, проводимых за счет средств МГФОМС в рамках территориальной программы города Москвы / М. Я. Смолярчук, О. А. Агафонова, С. П. Морозов. – М., 2017. – 26 с.
63. Сорокин, А. П. Возможность оптической денситометрии при динамическом наблюдении больных с деструктивными формами хронического периодонтита / А. П. Сорокин, Л. П. Герасимова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 64–66.
64. Спевак, Е. М. Терминология и классификация медикаментозного остеонекроза челюстей (обзор) / Е. М. Спевак, Д. Ю. Христофорандо, С. О. Иванюта [и др.] // Клиническая стоматология. – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 76–85.
65. Столяров, М. В. Оценка минеральной плотности кости после проведения зубосохраняющих операций / М. В. Столяров, А. В. Московский, Н. В. Кандейкина // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5.
66. Суфиярова, Р. М. Денситометрический метод исследования дентина зубов / Р. М. Суфиярова, Л. П. Герасимова // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1–8. – С. 1685–1688.
67. Теремов, Д. Д. Остеонекроз нижней челюсти как осложнение антирезорбтивной терапии / Д. Д. Теремов, В. А. Румянцев // Остеопороз и остеопатии. – 2023. – Т. 26, № 1. – С. 40–46.
68. Торопцова, Н. В. Лечение остеопороза в клинической практике: первый опыт применения российского генерического препарата золедроновой кислоты / Н. В. Торопцова, А. О. Ефремова, Т. А. Короткова [и др.] // Современная ревматология. – 2022. – Т. 16, № 2. – С. 56–61.

69. Тынчеров, Р. Р. Значение минеральной плотности кости при использовании временных имплантов / Р. Р. Тынчеров, А. А. Калбаев // Проблемы науки. – 2016. – Т. 46, № 4.
70. Угланов, Ж. Ш. Роль денситометрических исследований у больных с деструктивными процессами периапикальных тканей / Ж. Ш. Угланов, С. С. Жолдыбаев, А. Т. Мусаев [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 4–4. – С. 716–720.
71. Хабадзе, З. С. ПЭТ – КТ как "золотой" стандарт ранней диагностики злокачественных новообразований челюстно–лицевой области / З. С. Хабадзе, А. А. Куликова, Ю. А. Бакаев [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 177–185.
72. Хоружик, С. А. Основы КТ–визуализации. Часть 1. Просмотр и количественная оценка изображений / С. А. Хоружик, А. Н. Михайлов // Рентгенология – практика. – 2011. – № 3. – С. 62 – 75.
73. Черняев, А. П. Физические методы визуализации в медицинской диагностике / А. П. Черняев, Д. В. Волков, Д. Н. Лыкова. – М.: ООП физического факультета МГУ, 2019. – 112 с.
74. Чибисова, М. Клинико–лучевая диагностика одонтогенных рино–синусальных кист воспалительного генеза / М. Чибисова, А. Зубарева, А. Холин [и др.] // Эндодонтия Today. – 2016. – Т. 14, № 2. – С. 50–57.
75. Чуев, В. П. Динамика оптической плотности костной ткани у мужчин, страдающих сахарным диабетом II типа, в области опорных зубов мостовидных протезов / В. П. Чуев, Р. И. Асадов, А. А. Копытов, А. В. Цимбалистов // Институт стоматологии. – 2017. – № 4. – С. 41–43.
76. Шарашова, Е. Е. Применение множественного линейного регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ spss / Е. Е. Шарашова, К. К. Холматова, М. А. Горбатова, А. М. Гржибовский // Наука и здравоохранение. – 2017. – № 3. – С. 5–31.

77. Шевцова, В. В. Осложнения и побочные эффекты лечения бисфосфонатами с точки зрения доказательной медицины / В. В. Шевцова // Охрана материнства и детства. – 2018. – Т. 31, № 1. – С. 60–63.
78. Эбзеев, А. К. Бисфосфонатный остеонекроз челюстей у онкологических пациентов / А. К. Эбзеев // Казанский медицинский журнал. – 2020. – Т. 101, № 2. – С. 226–231.
79. Юсупова, А. Ф. Сравнительная характеристика показателей нормы оптической плотности костной ткани в периапикальной области у лиц молодого возраста / А. Ф. Юсупова, Л. П. Герасимова, И. Н. Усманова, А. П. Сорокин // Эндодонтия Today. – 2018. – Т.16, №3. – С. 35–38.
80. Яблоков, А. Е. Оценка оптической плотности костной ткани при дентальной имплантации / А. Е. Яблоков // Российская стоматология. – 2019. – №12 (3). – С. 8–13.
81. Al Jalali, V. Consecutive prostate-specific membrane antigen (PSMA) and antigen receptor (AR) PET imaging shows positive correlation with AR and PSMA protein expression in primary hormone-naïve prostate cancer/ V. Al Jalali, G. Wasinger, S. Rasul [et al.] // Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine. – 2023. –Vol. 64, № 6. – P. 863–868.
82. Alnafisi, N. S. FDG–PET of recurrent or metastatic I–negative papillary thyroid carcinoma / N. S. Alnafisi, A. A. Driedger, G. Coates [et al.] // Journal of nuclear medicine. – 2000. – Vol. 41. – P. 1010–1015.
83. AlRowis, R. Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a review of pathophysiology, risk factors, preventive measures and treatment strategies / R. AlRowis, A. Aldawood, M. AlOtaibi [et al.] // The Saudi dental journal. – 2022. – Vol. 34, № 3. – P.202 – 210.
84. Avishai, G. Minimizing MRONJ after tooth extraction in cancer patients receiving bone-modifying agents / G. Avishai, D. Muchnik, D. Masri [et al.] // Journal of clinical medicine. – 2022. – Vol. 11, № 7. – P. 1807.

85. Baba, A. CT imaging features of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw medication-related osteonecrosis of the jaw/ A. Baba, T. K. Goto, H. Ojiri [et al.] // *Dentomaxillofacial radiology*. – 2018. – Vol. 47, № 4.
86. Bai, W. Y. Identification of piezo1 polymorphisms for human bone mineral density/ W. Y. Bai, G. Q. Zhang, P. K. Cong [et al.] // *Bone*. – 2020. – Vol. 133. – P. 115247.
87. Bansal, H. Medication-related osteonecrosis of the jaw: an update / H. Bansal // *National journal of maxillofacial surgery*. – 2022. – Vol. 13, № 1. – P.5–10.
88. Barry, F. Comparison of chemical-induced temporomandibular osteoarthritis rat models (monosodium iodoacetate versus collagenase type II) for the study of prolonged drug delivery systems / F. Barry, F. Chai, H. Chijcheapaza-Flores [et al.] // *PloS one*. – 2023. – Vol. 18, № 1. – P.e0281135.
89. Benjamin, J. F-18 FDG PET-CT for response evaluation in head and neck malignancy: experience from a tertiary level hospital in south India / J. Benjamin, J. Hephzibah, N. Shanthly [et al.] // *Cancer reports*. – 2021. – Vol. 4, № 3. – P.e1333.
90. Beth-Tasdogan, N. H. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw/ N. H. Beth-Tasdogan, B. Mayer, H. Hussein [et al.] // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2022. – Vol. 7, № 7.
91. Braams, J. W. Detection of lymph node metastases of squamous cell cancer of the head and neck with FDG-PET and MRI / J. W. Braams, J. Pruim, N. J. Freiling [et al.] // *Journal of nuclear medicine*. – 1995. – Vol. 36. – P.211–216.
92. Burian, E. Comparison of CT, MRI, and F-18 FDG PET/CT for initial N-staging of oral squamous cell carcinoma: a cost-effectiveness analysis / E. Burian, B. Palla, N. Callahan [et al.] // *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. – 2022. – Vol. 49, № 11. – P. 3870–3877.

93. Chen, S. Recurrence-related factors of medication-related osteonecrosis of the jaw: a five-year experience / S. Chen, H. Ren, Y. He [et al.] // Journal of oralmaxillofacial surgery. – 2021. – Vol. 79, № 12.
94. Chen, W. Evaluation of pediatric malignancies using total-body PET/CT with half-dose [^{18}F]-FDG / W. Chen, L. Liu, Y. Li [et al.] // European journal of nuclear medicine and molecular imaging. – 2022. – Vol. 49, № 12. – P. 4145–4155.
95. Cheng, N. M. The added values of ^{18}F -FDG PET/CT in differentiating cancer recurrence and osteoradionecrosis of mandible in patients with treated oral squamous cell carcinoma / N. M. Cheng, C. Y. Lin, C. T. Liao [et al.] // EJNMMI research. – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 25.
96. Chirchir, H. Limited trabecular bone density heterogeneity in the human skeleton / H. Chirchir //Anatomy Research International. – 2016. – Vol. 2016. – P. 9295383.
97. Danskin, Y. Multiple myeloma masquerading as mandibular medication-related osteonecrosis of the jaw: a case report / Y. Danskin, D. Alhajji, A. Singh [et al.] // Australian dental journal. – 2022. – Vol. 67, № 1. – P. 94–99.
98. Dinnoo, A. ^{18}F -FDG PET/CT for early response assessment of jaw osteoradionecrosis after the PENTOCLO protocol: A promising imaging modality / A. Dinnoo, N. Benmoussa, F. Bidault [et al.] // Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery. – 2022. – Vol. 123, № 4. – P. e192–e198.
99. Dunphy, L. Medication-related osteonecrosis (MRONJ) of the mandible and maxilla / L. Dunphy, G. Salzano, B. Gerber [et al.] // BMJ Case reports. – 2020. – Vol. 13, № 1. – P. e224455.
100. Farwell, M. D. PET/CT imaging in cancer: current applications and future directions / M. D. Farwell, D. A. Pryma, D. A. Mankoff // Cancer. – 2014. – Vol. 120, № 22. – P. 3433–3445.

101. Firinciogluglari, M. Teledentistry as a supportive tool for dentists in diagnosing MRONJ in Northern Cyprus/ M. Firinciogluglari, K. Orhan // BioMed research international. – 2021. – Vol. 2021. – P. 5657152.
102. Fusco, V. One changing and challenging scenario: the treatment of cancer patients with bone metastases by bisphosphonates and denosumab, the cost–benefit evaluation of different options, and the risk of medication–related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)/ V. Fusco, G. Campisi, A. Bedogni // Supportive care in cancer: official journal of the multinational association of supportive care in cancer. – 2022. – Vol. 30, № 9. – P. 7047–7051.
103. Fushimi, M. The effect of zoledronic acid and denosumab on the mandible and other bones: a ^{18}F –NaF–PET study/ M. Fushimi, Y. Ohbayashi, F. Nakai, T. Norikane // Oral radiology. – 2022. – Vol. 38, № 4. – P. 594–600.
104. Gaudet, C. Reporting criteria for clinical trials on medication–related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a review and recommendations / C. Gaudet, S. Odet, C. Meyer [et al.] // Cells. – 2022. – Vol. 11, № 24. – P. 4097.
105. Herber, R. P. Imaging an adapted dentoalveolar complex / R.P. Herber, J. Fong, S.A. Lucas, S.P. Ho // Anatomy research international. – 2012. – Vol. 2012. – P. 82571.
106. Hildebrandt, M. G. A role of FDG–PET/CT for response evaluation in metastatic breast cancer? / M. G. Hildebrandt, M. Naghavi–Behzad, M. & Vogens // Seminars in nuclear medicine. – 2022. – Vol. 52, № 5. –P. 520–530.
107. Hu, L. H. Factors influencing the accuracy of multimodal image fusion for oral and maxillofacial tumors: a retrospective study/ L. H. Hu, W. B. Zhang, Y. Yu [et al.] // BMC oral health. – 2022. –Vol. 22, № 1. – P. 659.
108. Ito, K. Quantitative assessment of mandibular bone marrow using computed tomography texture analysis for detect stage 0 medication–related osteonecrosis of the jaw/ K. Ito, H. Muraoka, N. Hirahara [et.al.] // European journal of radiology. – 2021. – Vol. 145. – P. 110030.

109. Kaseda, K. Recent and current advances in FDG–PET imaging within the field of clinical oncology in NSCLC: a review of the literature / K. Kaseda // *Diagnostics*. – 2020. – Vol. 10, № 8. – P. 561.
110. Kiamanesh, Z. The value of FDG PET/CT imaging in outcome prediction and response assessment of lymphoma patients treated with immunotherapy: a meta–analysis and systematic review / Z. Kiamanesh, N. Ayati, R. Sadeghi [et al.] // *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. – 2022. – Vol. 49, № 13. – P. 4661–4676.
111. Kitagawa, Y. Imaging modalities for drug–related osteonecrosis of the jaw (3), Positron emission tomography imaging for the diagnosis of medication–related osteonecrosis of the jaw / Y. Kitagawa, N. Ohga, T. Asaka [et al.] // *The Japanese dental science review*. – 2019. – Vol. 55, № 1. – P. 65–70.
112. Kuehn, S. Medication–related osteonecrosis: why the jawbone? / S. Kuehn, R. Scariot, M. Elsalanty // *Dentistry journal (Basel)*. – 2023. – Vol. 11, № 5. – P. 109.
113. Ma, S. Diagnostic value of fluorine–18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in sublingual and submandibular salivary gland tumors / S. Ma, Y. Liu // *Molecular and clinical oncology*. – 2020. – Vol. 13, Issue 4, № 27.
114. Mauceri, R. The preventive care of medication–related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a position paper by Italian experts for dental hygienists / R. Mauceri, R. Coniglio, A. Abbinante [et al.] // *Support care cancer*. – 2022. – Vol. 30, № 8.
115. Mavropoulos, A. Effect of different masticatory functional and mechanical demands on the structural adaptation of the mandibular alveolar bone in young growing rats / A. Mavropoulos, S. Kiliaridis, A. Bresin, P. Ammann // *Bone*. – 2004. – Vol. 35, № 1. – P.191–197.

116. McCabe, L. R. Exercise prevents high fat diet–induced bone loss, marrow adiposity and dysbiosis in male mice / L. R. McCabe, R. Irwin, A. Tekalur, C. Evans // *Bone*. – 2019. – Vol. 118. – P.20–21.
117. Migliorati, C. A. Oral complications in cancer patients–medication–related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) / C. A. Migliorati // *Frontiers in oral health*. – 2022. – Vol. 3. – P. 866871.
118. Misch, C. E. Five–year prospective study of immediate/early loading of fixed prostheses in completely edentulous jaws with a bone quality–based implant system / C. E. Misch, M. Degidi // *Clinical implant dentistry and related reseach*. – 2003. – Vol. 5, № 1. – P.17–28.
119. Munhoz, L. Bone mineral density and mandibular osteoporotic alterations in panoramic radiographs: correlation by peripheral bone densitometry in men / L. Munhoz, I. G. Gil Choi, D. K. Miura [et al.] // *Indian journal of dental reseach*. – 2020. – Vol. 31, № 3. – P.457–464.
120. Munhoz, L. The application of Hounsfield units in the differentiation of odontogenic benign lesions: a systematic review / L. Munhoz, E. S. Arita // *Journal of oral and maxillofacial radiology*. – 2021. – Vol. 9, № 3. – P. 71–79.
121. Nazerani Hooshmand, T. 18F–FDG PET/CT in the hyperparathyroidism–jaw–tumor syndrome / T. Nazerani Hooshmand, B. Pernthaler, K. Szurian [et al.] // *Clinical nuclear medicine*. – 2021. –Vol. 46, № 6. – P.497–498.
122. Ogawa, R. Analysis of medication–related osteonecrosis of the jaw with bone SPECT/CT: relationship between patient characteristics and maximum standardized uptake value / R. Ogawa, I. Ogura // *Dentomaxillofacial Radiology*. – 2021. – Vol. 50, № 8. – P. 20200516.
123. Omami, G. Medication–related osteonecrosis of the mandible / G. Omami // *Ear, nose and throat journal*. – 2021. – Vol. 100, № 8. – P. 366–367.
124. Ozkan, E. Knowledge and attitude regarding bisphosphonates and related osteonecrosis among Turkish dentist: A cross sectional study / E. Ozkan,

M. C. Bereket, N. Ozkan // Nigerian journal of clinical practice. – 2021. – Vol. 24, № 10. – P. 1485–1491.

125. Peng, J. Real-world study of antiresorptive-related osteonecrosis of jaw based on the US food and drug administration adverse event reporting system database / J. Peng, H. Wang, Z. Liu [et al.] // Frontiers in pharmacology. – 2022. – Vol. 13. – P. 1017391.

126. Rauch, F. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta / F. Rauch, R. Travers, H. Plotkin, F. H. Glorieux // Journal of clinical investigation. – 2002. – Vol. 110. – P.1293–1299.

127. Reinert, C. P. [18F] fluoride positron-emission tomography (PET) and [18F] FDG PET for assessment of osteomyelitis of the jaw in comparison to computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI): a prospective PET/CT and PET/MRI pilot study/ C. P. Reinert, C. Pfannenberger, H. Dittmann, B. Gückel [et al.] // Journal of clinical medicine. – 2022. – Vol. 11, № 14. – P.3998.

128. Reinert, C. P. ¹⁸F-fluoride PET/CT imaging of medication-related osteonecrosis of the jaw in conservative treatment—a case report / C. P. Reinert, C. Pfannenberger, S. Gatidis [et al.] // Frontiers in oncology. – 2021. – Vol.11. – P. 700397.

129. Ruggiero, S. L. Guidelines for the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) / S. L. Ruggiero // Clinical cases in mineral and bone metabolism. – 2007. – Vol. 4, № 1. – P.37–42.

130. Savisto, N. [¹⁸F]Fluoride uptake in various bone types and soft tissues in rat / N. Savisto, T. J. Grönroos, V. Oikonen [et al.] // EJNMMI research. – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 21.

131. Shapiro, C. L. Bone-modifying agents (BMAs) in breast cancer/ C. L. Shapiro // Clinical breast cancer. – 2021. – Vol. 21, № 5. – P. e618–e630.

132. Shapurian, T. Quantitative evaluation of bone density using the Hounsfield index / T. Shapurian, P. D. Damoulis, W. M. Reiser [et.al.] // The

international journal of oral & maxillofacial implants. – 2006. – Vol. 21, № 2. – P. 290–297.

133. Siemens Biograph True Point PET–CT. System specifications. – Text: electronic. – USA: Siemens AG. – 8 p.

134. Simm, P. J. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents / P. J. Simm, A. Biggin, M. R. Zacharin [et.al.] // Journal of paediatrics and child health. – 2018. – Vol. 54, № 3. – P. 223–233.

135. Soares, M. Q. S. High doses of zoledronic acid induce differential effects on femur and jawbone microstructure / M. Q. S. Soares, J. Van Dessel, R. Jacobs [et al.] // Clinical and experimental dental research. – 2022. – Vol. 8, № 6. – P.1487–1495.

136. Song, L. Process of hard palate osteonecrosis demonstrated on serial 18F–FDG PET/CT scans / L. Song, H. Li, W. Zhang // Clinical nuclear medicine. – 2023. – Vol. 48, № 1. – P. e44–e45.

137. Song, Y. H. Prone position PET/CT is useful in reducing gravity–dependent opacity–related [¹⁸F] fluorodeoxyglucose uptake / Y. H. Song, J. W. Moon, Y. N. Kim [et al.] // European radiology. – 2023. – P. 10.1007/s00330–023–09831–6.

138. Tetradis, S. Pathophysiology of medication–related osteonecrosis of the jaw—a minireview / S. Tetradis, M. R. Allen, S. L. Ruggiero // JBMR Plus. – 2023. – Vol. 7, № 8. – P. e10785.

139. Tiwari, P. Assessing the optimal imaging modality in the diagnosis of jaw osteomyelitis. A meta–analysis / P. Tiwari, R. Bera, S. Kanojia [et al.] // The British journal of oral & maxillofacial surgery. – 2021. – Vol. 59, № 9. – P.982–992.

140. Uehara, K. Assessment of Hounsfield unit in the differential diagnosis of odontogenic cysts / K. Uehara, M. Hisatomi, L. Munhoz [et al.] // Dentomaxillofacial Radiology. – 2021. – Vol .50, № 2. – P. 20200188.

141. Van Poznak, C. Osteonecrosis of the jaw risk factors in bisphosphonate-treated patients with metastatic cancer / C. Van Poznak, E. L. Reynolds, C. L. Estilo [et al.] // Oral diseases. – 2022. – Vol. 28, № 1. – P. 193–201.
142. Vandenbroucke, J. P. Повышение качества отчетов о наблюдениях в эпидемиологии (STROBE): разъяснения и уточнения/ J. P. Vandenbroucke, E. von Elm, D.G. Altman [et al.] // Вопросы современной педиатрии. – 2022. – Vol. 21, № 3. – P. 173–208.
143. Watanabe, S. Symposium: Imaging modalities for drug-related osteonecrosis of the jaw, utility of bone scintigraphy and ^{18}F -FDG PET/CT in early detection and risk assessment of medication-related osteonecrosis of the jaw (secondary publication) / S. Watanabe, K. Nakajima, S. Kinuya // The Japanese dental science review. – 2019. – Vol. 55, № 1. – P. 76–79.
144. Yanaguizawa, W. Computed tomography bone density variations in oncological patients undergoing antiresorptive medication / W. Yanaguizawa, F. Barros, S. Kobayashi-Velasco [et al.] // Medicina oral, patologia oral, cirugia buccal. – 2022. – Vol. 27, № 6. – P. e489–e496.
145. Yu, Y. Titanium implant alters the effect of zoledronic acid on the behaviour of endothelial cells / Y. Yu, C. Liang, R. Xu [et al.] // Oral diseases. – 2022. – Vol. 28, № 7. – P. 1968–1978.
146. Zhang, S. Analysis of the effect of zoledronic acid on gene differences in rat jaw / S. Zhang, L. Sun, L. Sun [et al.] // Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery. – 2022. – Vol. 123, № 6. – P. e687–e693.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А. Информированное согласие пациента на участие в исследовании

Настоящим я даю согласие на исследование оптической плотности челюстей по сканам моих позитронно – эмиссионных компьютерных томограмм (ПЭТ–КТ), проводимое по просьбе врача Шелеговой Ирины Георгиевны. Адрес места проведения исследования 454087, Челябинск, ул. Блюхера, 42/1, Центр позитронной эмиссионной томографии. Телефон исследователя 89514425484.

Я был осведомлен о следующем:

* метод диагностики ПЭТ–КТ входит в стандарт при моем заболевании

*о целях данного исследования

*о расчетах, которые будут произведены с целью определения эффективности диагностики

*о возможных рисках

Мною в письменном виде была получена вышеназванная информация и ответы на все мои вопросы.

Я даю согласие на просмотр моей медицинской карты исследователем при условии сохранения им профессиональной конфиденциальности.

Мною были получены гарантии того, что я имею право прекратить участие в испытании и получать при этом соответствующее обследование и лечение.

Я даю согласие на то, чтобы данные обо мне были занесены в компьютерный файл, обеспечивающий гарантию защиты лицами, определенными законодательством. Я имею право обращаться к этим данным и при необходимости исправлять их через выбранного мною врача.

Ф.И.О. пациента _____

Дата _____

Подпись _____

ФИО исследователя _____

Дата _____

Подпись _____

Приложение Б. Форма информационного листка испытуемого

Исследование проводится Доктором	Шелегова Ирина Георгиевна, 89514425484, врач–стоматолог–ортопед ООО «Центральная стоматология», г.Челябинск, ул.Курчатова 28
Цель исследования	А. Изучить динамику оптической плотности костной ткани челюстей по ПЭТ–КТ сканам у пациентов, принимающих золендроновую кислоту, без развития осложнения бифосфонатный остеонекроз челюстей В. Изучить динамику оптической плотности костной ткани челюстей по ПЭТ–КТ сканам у пациентов, принимающих золендроновую кислоту, с развитием осложнения бифосфонатный остеонекроз челюстей С. Разработать новый метод диагностики бифосфонатного остеонекроза, основанный на измерении оптической плотности челюстей.
Новый метод диагностики бифосфонатного остеонекроза челюстей	Новый метод диагностики, основанный на измерении оптической плотности костной ткани челюстей, эффективность которого изучается.
Другие возможные методы диагностики бифосфонатного остеонекроза челюстей	Существует метод диагностики бифосфонатного остеонекроза челюстей – сочетание стандартной рентгенографии, сцинтиграфии костей лицевого скелета и трансиллюминационной компрессионной ангиотензометрии, использующийся в настоящее время.
Срок проведения исследования:	Сентябрь 2019 – сентябрь 2023
Возможные риски	Изучение оптической плотности челюстей по ПЭТ–КТ сканам не несет риска пациенту
В случае экстренной необходимости обращайтесь:	Шелегова Ирина Георгиевна, 89514425484
Ожидаемый эффект от исследования:	Разработка метода ранней диагностики бифосфонатного остеонекроза челюстей, который, возможно, будет более эффективным, чем существующий метод диагностики бифосфонатного остеонекроза – стандартная рентгенографии, сцинтиграфия костей лицевого скелета и трансиллюминационная компрессионная ангиотензометрия, и который, возможно, принесет Вам пользу в ходе его испытания или после его проведения, кроме того, Ваше участие в испытании может помочь

	другим пациентам.
Данные о Вашем состоянии являются конфиденциальной информацией и могут быть просмотрены только уполномоченными лицами.	
Вы имеете полное право:	Отказаться от участия в данном исследовании, или, в случае Вашего согласия, изменить решение в любой момент, и Ваш уход не окажет влияния на Ваше дальнейшее медицинское обслуживание.

Приложение В. Шкала для оценки риска систематических ошибок в когортных исследованиях (шкала Ньюкасл – Оттава)

Формирование когорт		Балл
1. Является ли экспонированная когорта репрезентативной?		
а) когорта является репрезентативной по отношению к изучаемой популяции (популяция описана)		1
б) когорта является частично репрезентативной по отношению к изучаемой популяции (популяция описана)		1
в) когорта представляет собой отдельную социальную группу (например, группу из профессионального сообщества: медсестры, волонтеры и т.п.)		0
г) нет описания состава когорты		0
2. Каким образом была сформирована неэкспонированная когорта?		
а) сформирована из той же популяции, что и экспонированная когорта		1
б) сформирована из другой популяции		0
в) не описано		0
3. Каким образом был установлен факт воздействия изучаемого фактора?		
а) записи с высокой степенью достоверности (например, протокол хирургической операции)		1
б) структурированное интервью		1
в) письменный самоотчет пациента		0
г) не описано		0
4. Было ли подтверждено отсутствие интересующего исхода в начале исследования?		
а) да		1
б) нет		0
Сопоставимость когорт		
5. Являются ли сравниваемые когорты сопоставимыми?		
а) когорты сопоставимы по наиболее важному критерию (укажите критерий)		1
б) когорты сопоставимы по дополнительному критерию (укажите критерий)		1
Оценка исходов		
6. Какой источник информации об исходах использовался?		
а) независимая оценка с ослеплением		1
б) сведения из баз данных, извлеченные по идентификатору пациента		1
в) самоотчет пациента (без документального подтверждения)		0
г) не указан		0
7. Была ли продолжительность наблюдения достаточной для возникновения интересующих исходов?		
а) да (указать достаточную продолжительность наблюдения для регистрации интересующих исходов)		1
б) нет или не ясно		0
8. Каково было выбывание пациентов?		
а) выбывших пациентов не было		1
б) выбывание пациентов было незначительным и, скорее всего, не привело к возникновению систематической ошибки (доля завершивших исследование пациентов достаточна (укажите %) либо приведена характеристика выбывших пациентов)		1
в) доля пациентов, завершивших исследование, недостаточна (укажите %), и не приведена характеристика выбывших пациентов		0
г) не описано		0
Максимальная сумма баллов		9

Приложение Г. Технические характеристики диагностического комплекса Siemens Biograph 40/64

Характеристика / Показатель	Biograph 40	Biograph 64
Материал детектора	оксиортосиликат лютеция (LSO)	оксиортосиликат лютеция (LSO)
Размеры кристаллов	4,0 x 4,0 x 20 мм	4,0 x 4,0 x 20 мм
Количество кристаллов в одном блоке детектора	169	169
Количество блоков детекторов	144 (192 с опцией TrueV)	144 (192 с опцией TrueV)
Фотоэлектронные умножители (ФЭУ)	4 на блок	4 на блок
Диаметр детекторного кольца	842 мм	842 мм
Детекторов на кольцо	624	624
Количество колец детекторов	39 (52 с опцией TrueV)	39 (52 с опцией TrueV)
Общее количество детекторов	24336 (32448 с опцией TrueV)	24336 (32448 с опцией TrueV)
Трансаксиальный FOV	605 мм	605 мм
Осевой FOV	162 мм	162 мм
Количество плоскостей изображения	81 (109 с опцией TrueV)	81 (109 с опцией TrueV)
Расстояние между плоскостями	2 мм	2 мм
Получение/обработка данных ПЭТ		
Разрешение времени совпадения	500 пс	500 пс
Окно совпадения	4,5 нсек	4,5 нсек
Режим сбора данных	статический, многополосный (динамический, опционально – с гейтированием)	статический, многополосный (динамический, опционально – с гейтированием)
Доля рассеяния	<38% @435 кэВ ЛЛД	<38% @435 кэВ ЛЛД
Коррекция рассеяния	TrueC Моделирование одиночного рассеяния	TrueC Моделирование одиночного рассеяния
Гентри		
Высота	202 см	202 см

Ширина	239 см	239 см
Глубина	156 см	156 см
Система сбора данных компьютерной томографии		
Максимальное количество срезов КТ	40	64
Количество рядов детектора	40	40
Элементы	26880	26880
Каналы на срез	1344	1344
Количество проекций	4640	4640
КТ Временное разрешение	до 0,92 мс	до 0,83 мс

Качество изображения

Низкая контрастность обнаружения	техника: 20 см Ø Catphan, 120 кВ, 10 мм	техника: 20 см Ø Catphan, 120 кВ, 10 мм
Спираль	5 мм / 3 HU / 19 мГр+ при 180 мАс	5 мм / 3 HU / 19 мГр+ при 180 мАс
Высококонтрастное разрешение	техника: 160 мА ; 0% МТФ $\pm$ 10%, 30 лп/см 0,17 мм; 2% МТФ $\pm$ 10%, 24 лп/см 0,21 мм	техника: 160 мА ; 0% МТФ $\pm$ 10%, 30 лп/см 0,17 мм; 2% МТФ $\pm$ 10%, 24 лп/см 0,21 мм
Равномерность поперечного поля в 20 см воды	типичная $\pm$ 2 HU, фантом, расположенный вблизи центра вращения макс $\pm$ 4 HU	типичная $\pm$ 2 HU, фантом, расположенный вблизи центра вращения макс $\pm$ 4 HU
Изотропная характеристика разрешения	0,33 мм x 0,33 мм 0,33 мм x 0,33 мм	0,33 мм x 0,33 мм 0,33 мм x 0,33 мм(0,24 мм x 0,24 мм x 0,24 мм с опцией z-UHR)

Приложение Д. Патент № 2779366 Российская Федерация. Способ топографии участков нижней челюсти для денситометрии на сканах позитронно-эмиссионной томографии



Приложение Е. Патент № 2808009 Российская Федерация. Способ топографии участков нижней челюсти для измерения оптической плотности кортикального и трабекулярного вещества на сканах позитронно–эмиссионной томографии



Приложение Ж. Описательная статистика для оптической плотности костной ткани нижней челюсти в начале эксперимента и в конце эксперимента в основной группе

В условных единицах

	Начало эксперимента			
Область измерения	Среднее арифметическое, М	Среднеквадратическое отклонение, SD	95% Доверительный интервал для среднего	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Оптическая плотность во фронтальном отделе	608,69	69,64	568,48	648,90
Оптическая плотность в III сегменте	558,99	52,21	528,85	589,13
Оптическая плотность в IV сегменте	584,60	62,23	548,67	620,53

	Конец эксперимента			
Область измерения	Среднее арифметическое, М	Среднеквадратическое отклонение, SD	95% Доверительный интервал для среднего	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Оптическая плотность во фронтальном отделе	702,30	45,45	676,06	728,54
Оптическая плотность в III сегменте	625,09	69,68	584,85	665,32
Оптическая плотность в IV сегменте	636,67	65,90	598,62	674,72

Приложение 3. Описательная статистика для оптической плотности костной ткани нижней челюсти в начале эксперимента и в конце эксперимента в группе сравнения

В условных единицах

	Начало эксперимента			
Область измерения	Среднее арифметическое, М	Среднеквадратическое отклонение, SD	95% Доверительный интервал для среднего	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Оптическая плотность во фронтальном отделе	651,4	72,5	624,8	678,0
Оптическая плотность в III сегменте	576,4	93,1	542,3	610,6
Оптическая плотность в IV сегменте	582,0	99,4	545,5	618,4

	Конец эксперимента			
Область измерения	Среднее арифметическое, М	Среднеквадратическое отклонение, SD	95% Доверительный интервал для среднего	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Оптическая плотность во фронтальном отделе	641,3	62,8	618,3	664,3
Оптическая плотность в III сегменте	579,8	89,9	546,8	612,7
Оптическая плотность в IV сегменте	586,0	96,4	550,7	621,4

