

Виноградова Н.Г.¹, Харитоновна М.П.², Львов К.В.¹

Медикаментозноассоциированные остеонекрозы челюсти – теории патогенеза, особенности клинической, рентгенологической картины: обзор литературы и собственные наблюдения

1 – МАУ ЦГКБ №23 отделение челюстно-лицевой хирургии, 2- ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава Росси, кафедра стоматологии общей практики.

Vinogradova N.G., Kharitonova M.P., Lvov K.V.

Medication-associated osteonecrosis of the jaw – theories of pathogenesis, peculiarities of clinical, radiological picture: literature review and personal observation

Резюме

Медикаментозноассоциированный остеонекроз челюсти — тяжелое осложнение, которое может возникнуть у пациентов, получающих терапию бисфосфонатами, а также у лиц употребляющих наркотические суррогаты (дезоморфин, первитин). Актуальность исследования обусловлена широким применением бисфосфонатов у пациентов с доказанными костными метастазами, при миеломной болезни, болезни Педжета. Сохраняющееся немалое количество лиц, употребляющих наркотические суррогаты, использование красного фосфора при «кустарном» изготовлении дезоморфина и первитина пациентами с наркотической зависимостью. У этих двух категорий развиваются нетипичные формы остеомиелита. Работа основана на ретроспективном изучении истории болезни и данных рентгенологического исследования пациентов, находящихся на лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии МАУ «Центральная городская клиническая больница №23» в 2013 – 2017 г.г.

Ключевые слова: Костные метастазы, Бисфосфонатный остеонекроз челюсти, остеомиелит челюсти

Summary

Medication-associated osteonecrosis of the jaw - severe complication that can happen in patients received therapy with bisphosphonates and in persons that are taking narcotic surrogates (desomorphine, pervitin). The relevance of the research is conditioned by wide use of bisphosphonates in patients with proven bone metastases, during myeloma, Paget disease. The remaining number of people that used narcotic surrogates, the use of red phosphor during self-crafted production of desomorphine and pervitin by patients with drug addiction is considerable. In these two categories atypical forms of osteomyelitis are developing. The article is based on retrospective study of clinical record and data of radiological examinations of patients that are staying on the treatment in the department of maxillofacial surgery of MAU «Central city clinical hospital №23» in 2003 – 2017.

Key words: Bone metastases, Biphosphonatal osteonecrosis of the jaw, osteomyelitis of the jaw

Введение

По данным МЗ РФ ежегодно онкологические заболевания первично выявляются у 9 миллионов человек во всем мире, и являются причиной смерти около 5 миллионов человек в год. Это вторая причина смертности после сердечно-сосудистых заболеваний в развитых странах, и общая причина 15,3% всех случаев смерти в Российской Федерации. По данным литературы, рак молочной

железы - наиболее распространенный вид опухолей среди женского населения Свердловской области. В 2015 году его удельный вес составил 20,9% от всех впервые выявленных новообразований. В структуре заболеваемости мужского населения первое место занимают ЗН легких (18,8%), второе - предстательной железы (16,1%) [1]. Наиболее часто метастатическое поражение костей наблюдается при миеломной болезни (95–100%), раке

молочной железы (65–75%), раке предстательной железы (65–75%). Несколько реже метастазируют в кости рак щитовидной железы (60%), мочевого пузыря (40%), немелкоклеточный рак легкого (30–40%), опухоли почек (20–25%), меланома (15–45%) [7, 25].

Патофизиология костных метастазов

Известно, что костное ремоделирование осуществляющееся в течение всей жизни человека, позволяет сохранять костную архитектуру и сохранять механическую прочность при постоянных микроповреждениях в матриксе в течении жизни. Это сложный интегральный процесс поддержания баланса между резорбцией и образованием кости. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG – ключевое звено гомеостаза костной ткани, непосредственно регулирующее дифференцировку остеокластов и остеолитиз [8]. RANKL активирует RANK на поверхности остеокластов и их предшественников, что приводит к увеличению пула этих клеток и усилению резорбции кости. OPG является секретруемым рецептором, связывающим RANKL и блокирующим его функцию, и, таким образом, оказывающим негативное воздействие на резорбцию [7]. RANKL и OPG экспрессируются остеобластами и стромальными клетками костного мозга, причем баланс между двумя этими факторами находится под контролем множества гормонов и цитокинов – эстрогены, паратиреоидный гормон, простагландин E₂, 1,25-дигидроксивитамин-Д₃, интерлейкины 1 и 6, фактор некроза опухоли альфа, макрофагальный колестимулирующий фактор [7].

Процесс метастазирования многоступенчатый и обусловлен многими факторами. Опухолевые клетки отделяются от первичной опухоли и путем локальной миграции внедряются в кровеносные сосуды. Находясь в кровотоке, они могут адгезироваться на поверхность кости, их взаимодействие с костным микроокружением способствует появлению клеточных циклов с опухолевым ростом и костной деструкцией [50]. Опухолевые клетки секретуют факторы, которые стимулируют деструкцию кости посредством воздействия на остеокласты, что способствует появлению более агрессивного опухолевого фенотипа [5]. Сигналы, нарушающие нормальный баланс RANKL/OPG, могут быть крайне разнообразными и зависят от типа опухоли, поражающей кость, а также от нозологических особенностей конкретной опухоли [31, 47]. При этом все многообразие сигналов приводит к усилению остеокластогенеза и разрушению костной ткани в результате активности сигнального пути RANK/RANKL. Различные цитокины и молекулярные факторы, такие как интерлейкины (IL) 1 β , 6, 8, 11, 17, макрофагальный воспалительный протеин 1 α , фактор некроза опухоли α , простагландин E и др., способны усиливать продукцию RANKL стромальными клетками костного микроокружения, включая остеобласты. В свою очередь, продукция OPG, выполняющего функцию «ловушки» для RANKL, может быть снижена путем уменьшения синтеза данного рецептора или активации его деградации [8]. Повышенная экспрессия и/или сигнальная активность RANKL

была выявлена при раке молочной железы, простаты [12, 26, 30, 34], почки [39], множественной миеломе [8, 19], немелкоклеточном раке легкого [44] и некоторых других солидных опухолях [8]. Ключевой причиной активации резорбции кости при метастатическом поражении является паратгормон-подобный пептид (PTHrP), секретруемый клетками многих опухолей и, при повышении уровня в системном кровотоке, вызывающий гуморальную гиперкальциемию. Стимуляция остеокластогенеза и резорбции кости PTHrP происходит опосредованно через остеобласты, в которых после воздействия этого фактора на соответствующие рецепторы баланс экспрессии OPG и RANKL смещается в сторону последнего, что и оказывает непосредственное активирующее влияние на остеокласты [7]. Физические факторы в костном матриксе, включая низкий уровень оксигенации, кислотный pH и высокий внеклеточный уровень концентрации Ca²⁺, обеспечивают создание условий, благоприятных для опухолевого роста. Гипоксия, ацидоз, высокий уровень Ca²⁺, а также факторы роста TGF- β , IGF-I и IGF-II способствуют в комбинации развитию дефектных циклов [5]. Таким образом, во взаимодействии опухоли и костной ткани в пределах метастатического очага образуется, так называемый, «порочный круг», в котором резорбция костного матрикса высвобождает цитокины, стимулирующие опухолевый рост и продукцию PTHrP, который свою очередь воздействует на остеобласты, снижая экспрессию OPG и повышая экспрессию RANKL. Последний стимулирует пролиферацию и дифференцировку остеокластов, усиливая, таким образом резорбцию костного матрикса и высвобождение цитокинов [7]. Итогом этого каскада является формирование в кости литических метастатических очагов.

Метастазы в костях значительно отягощают течение болезни, ухудшают качество жизни пациента, поскольку обуславливают возникновение болевого синдрома, угрозу патологического перелома, нарушение функции конечностей, риск развития гиперкальциемии [9, 13].

Попытки воздействовать на остеокласты, препятствуя их активации, созреванию и рекрутированию их предшественников стали основным направлением исследований по терапии костных метастазов. Среди препаратов, ингибирующих активность остеокластов (кальцитонин, нитрат галлия, бисфосфонаты), наиболее активными оказались бисфосфонаты (БФ) [17,21]. По рекомендациям ASCO 2011 года, терапия бисфосфонатами показана для пациентов с доказанными метастазами в костях [2, 9].

Бисфосфонаты — мощные ингибиторы костной резорбции, аналоги пирофосфата, отличающиеся от него центральным атомом углерода вместо атома кислорода (P–C–P- вместо P–O–P-связи) [5]. В настоящее время наиболее распространена классификация БФ на основе замещения азота в боковой цепи.

Виды БФ:

- 1) незамещенные БФ (клодроновая кислота, этидронат натрия, тилудронат натрия);
- 2) аминокислотные бисфосфонаты:
 - 2.1) с одним атомом азота (памидроновая кислота,

алендроновая кислота, ибандроновая кислота);

2.2) с азотсодержащими основными гетероциклическими соединениями (ризедроновая кислота, золедроновая кислота)[23].

Бисфосфонаты высокоаффинны к минеральному веществу кости и связываются с кальцием в кристаллах гидроксиапатита. Остеокласты осуществляют резорбцию, создавая вокруг себя кислую среду, что способствует переходу бисфосфонатов в раствор и поглощению их остеокластами. Бисфосфонаты первого поколения накапливаются в митохондриях в виде АТФ-подобных соединений, нарушают энергетический баланс клетки и ускоряют апоптоз. Для эффективного снижения активности остеокластов требуются высокие дозы бисфосфонатов первого поколения, что приводит к покрытию молекулами бисфосфонатов кристаллов гидроксиапатита, блокаде их дальнейшего формирования и остеомалиции. Бисфосфонаты второго и третьего поколений действуют в меньших дозах и не вызывают остеомалицию. Механизм их действия связан с влиянием на метаболизм мевалоновой кислоты, принимающей участие в биосинтезе холестерина и, следовательно, в поддержании целостности плазматических мембран. Дефект формирования клеточных мембран остеокластов нарушает их цитоскелет, прикрепление к кости, эндоцитоз, что в итоге приводит к апоптозу остеокластов. Поскольку блокируемые бисфосфонатами ферменты, участвующие в синтезе холестерина, присутствуют не только в остеокластах, но и в других клетках, высокие дозы бисфосфонатов, особенно при внутривенном введении, могут воздействовать на остециты и остеобласты [9,16].

Бисфосфонатный остеонекроз челюсти (БОНЧ) — тяжелое осложнение, которое может возникнуть у пациентов, получающих терапию БФ. В 2003 году впервые были описаны случаи атипичного некроза челюсти у пациентов, получающих терапию бисфосфонатами [38, 49]. Впоследствии в США, Франции, Англии, Италии, Германии и других странах было описано множество подобных клинических случаев развития остеонекроза челюсти [10]. В настоящее время частота ОНЧ по данным различных авторов может достигать от 1 до 10 случаев на 100 человек, получающих БФ парентерально по поводу метастазов в кости. Частота ОНЧ при терапии ОП или болезни Педжета составляет по разным данным от 1/10.000 до менее чем 1/100.000 человеко-лет [6].

Существуют некоторые физиологические особенности в строении челюстных костей, которые позволяют предположить причину и локализацию БОНЧ именно в этом отделе скелета. Челюстные кости, как и другие кости человека, состоят из губчатой и кортикальной ткани. При этом многие исследования показывают, что кортикальная кость нижней челюсти имеет большую плотность по сравнению с другими отделами скелета, что связано с физиологическими особенностями. Если осевой скелет человека достигает пика костной массы к 20—30 годам жизни и затем происходит медленное снижение его плотности, то кости черепа минерализуются в течение всей жизни. Многие авторы предполагают, что такие особен-

ности строения челюстных костей, как, например, скудная васкуляризация кортикальной костной ткани челюстей, возможно, и приводят к развитию некроза в них [6].

Теории патогенеза

Патогенез заболевания связан со многими вопросами относительно потенциальных механизмов, лежащих в основе патофизиологии

1. Нарушение ремоделирования
2. снижение ангиогенеза
3. местная токсичность
4. иммуномодуляция
5. инфекция [33].

В результате возникает глубокая супрессия метаболизма костной ткани, что может привести к её омертвлению и значительно, а порой и необратимо сокращает шансы на восстановление. Таким образом, за счёт повышения прочности кость теряет способность к регенерации [40]. Однако эта теория не объясняет полностью, почему обнаженные участки поражения реже встречаются в других костях.

Кровоснабжение может играть определенную роль в развитии остеонекроза, так как его сокращение, вероятно, приведет к задержке заживления ран за счет антиангиогенного эффекта [45]. Антирезорбтивные препараты могут тормозить ангиогенез путем ингибирования образования кровеносных сосудов, эндотелиальных клеток, фактора роста фибробластов, и эндотелиального фактора роста ухудшая функции эндотелиальных клеток. Кроме того, снижается пролиферация, увеличивается апоптоз, и уменьшается формирование капиллярной трубки в эндотелиальных клетках, что может привести к некрозу кости. Гистологическая оценка ткани выявила снижение экспрессии гена р63, что указывает на снижение базальных предшественников клеток, и может привести к нарушению заживления слизистой оболочки полости рта. Хотя бевацизумаб и сунитиниб обладают антиангиогенными свойствами, действие деносумаба на ангиогенез в значительной степени неизвестно. Таким образом, нарушение васкуляризации не может играть лишь ведущую роль в развитии остеонекроза [33].

В 2010 году исследователями была предложена новая теория, в которой основная роль в патогенезе БОЧ принадлежит локальной инфекции и обусловленному ей изменению рН [42]. Азотсодержащие бисфосфонаты связываются с костью при нейтральном рН, и освобождаются и активируются в кислой среде [48]. Таким образом, следствием снижения рН является не только местный цитотоксический эффект, но также и локальное повышение активности бисфосфонатов. Такая «рН-зависимая» динамика частично объясняет патогенез БОНЧ, а также отвечает на вопрос, почему процесс остеонекроза развивается именно в челюсти (костная ткань которой наиболее склонна к проникновению инфекции и, соответственно, созданию кислой среды). Этот механизм был доказан на клеточном уровне *in vitro*: было показано, что азотсодержащие бисфосфонаты обладают значительно более выраженным цитотоксическим эффектом в кислой среде,

по сравнению с безазотистыми производными [10].

Состояние иммунитета у больных с БОНЧ подвержено влиянию множества факторов. В 2012 г. было сделано предположение о ведущей роли лейкопении в возникновении БОНЧ у онкологических больных. Возникновение остеонекроза челюстей у них может быть связано с лекарственно-индуцированной иммунной дисфункцией и повышенной сенсбилизацией к микрофлоре рта [10].

Факторы риска развития БОНЧ

1. Особые свойства челюстных костей.

Среди всех костей челюсть является наиболее незащищенной с точки зрения бактериальной инфекции, так как слизистая, покрывающая кость, очень тонкая и чувствительная. Зубы могут стать прямым путем проникновения инфекции в кость извне. Наличие костных выступов (торус), который легко травмируется при ношении протезов.

Хирургическое вмешательство проведенное во время терапии БФ также увеличивают риск развития БОНЧ. Регенеративные процессы после удаления зуба протекают медленнее, если лунка инфицирована или операция проведена травматично с повреждением кости и десны. В этих случаях в окружающих рану тканях развивается воспалительный процесс. Начало регенерации кости и эпителизация раны задерживаются.

2. Тип препарата и длительность терапии.

Для развития данного осложнения также имеет значение длительность терапии БФ (т.е. кумуляция препарата в костной ткани) и поколение используемого препарата (при внутривенном введении БФ IV поколения риск бисфосфонатного остеонекроза челюсти — БОНЧ — увеличивается в 4,4 раза [3, 24].

3. Общие факторы.

Пожилой возраст, сахарный диабет, почечная недостаточность, иммуносупрессивная терапия (например, кортикостероиды), специфическая терапия, употребление алкоголя, курение, наряду с остальными факторами, являются сопутствующими факторами риска БОНЧ [33]. Однако некоторые исследователи полагают, что ни лекарственные препараты, используемые при лечении рака груди (антрациклины, тамоксифен, таксаны, транстузумаб, ингибиторы ароматазы), при лечении множественной миеломы (антрациклины, мелфалан, талидомид), ни возраст пациента, ни почечная недостаточность, ни употребление алкоголя или курение не связаны со значительным увеличением риска развития БОНЧ. Другие исследователи, напротив, указывают на корреляцию между использованием циклофосфоамида или эритропозтина у больных множественной миеломой, пожилой возраст и почечный диализ с развитием БОНЧ. Роль глюкокортикостероидов в развитии остеонекроза челюсти остается недостаточно выясненной, однако доподлинно известно, что длительное применение системных стероидов приводит к развитию асептического некроза костей, в основном головки бедренной кости. Также возможно, что высокие кумулятивные дозы глюкокортикоидов являются

триггерным фактором для развития БОНЧ. Возможность наличия генетического фактора, влияющего на риск развития БОНЧ, является в настоящее время активно исследуемым вопросом [10].

Классификация

На данный момент наиболее распространена классификация БОНЧ, предложенная Американской ассоциацией хирургов-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2014):

– 0-я стадия — возможно отсутствие обнажения некротизированной кости при наличии таких неспецифических симптомов, как зубная боль без одонтогенной причины; ноющая боль в области нижней челюсти, иногда иррадиирующая в область височно-нижнечелюстного сустава; боль в области верхнечелюстной пазухи, которая может быть связана с воспалением и истончением её стенки; подвижность зубов с интактным пародонтом; свищевые ходы, не имеющие одонтогенной причины;

– 1-я стадия — обнажение участка некротизированной кости или свищ без признаков воспаления и боли;

– 2-я стадия — обнажение участка некротизированной кости, сопровождающееся болью и явлениями воспаления;

– 3-я стадия — обнажение участка некротизированной кости с признаками воспаления, а также один признак или более из следующих: обнажение альвеолярной кости, наличие патологического перелома, свищевой ход на коже, наличие ороантрального или ороаназального сообщения [23, 37].

В 2014 году отечественными исследователями была предложена рабочая классификация БОНЧ:

1 стадия – участок обнаженной костной ткани в пределах 1 лунки;

2 стадия – участок обнаженной костной ткани в пределах 2 и более лунок в пределах одного квадранта (квадрант – сегмент зубного ряда от центрального резца до последнего моляра) или 1-2 зубов в пределах двух квадрантов;

3 стадия – участок обнаженной костной ткани, включающий три или четыре квадранта, или наличие патологического перелома челюсти или вовлечение в процесс нижнечелюстного канала, ветви нижней челюсти, верхнечелюстного синуса или дна полости носа [10].

Особенности клинической и рентгенологической картины заболевания

В описании типичной картины БОНЧ авторы сходятся в том, что чаще всего единым достоверным клиническим признаком бывает наличие во рту незаживающего некроза слизистой оболочки с участком обнаженной кости, от желтоватого или зеленоватого до темно-коричневого цвета [19, 24]. Нижняя челюсть страдает чаще, чем верхняя, ещё реже встречается сочетанное повреждение челюстей [3]. У одних больных процесс остеонекроза протекает с выраженной воспалительной реакцией, сопровождающейся абсцедированием и формированием

внутри- и внеротовых свищевых ходов, у других жалобы сводятся только к участку оголённой кости во рту и невозможностью по этой причине протезирования [6, 33, 36]. Особую категорию составляют пациенты, у которых воспалительные процессы, осложняющие остеонекроз, принимают вялотекущую форму с частыми обострениями, не имеющими тенденции к стойкому излечению [23]. При проведении дифференциальной диагностики с остеомиелитами различной этиологии и остеорадионекрозом ключевым является прием пациентами бисфосфонатов. Основные различия БОНЧ, типичного остеомиелита и остеорадионекроза челюстных костей представлены заключаются в следующем:

1. При типичном остеомиелите имеет место быть одонтогенный, гематогенный или травматический путь инфицирования. В случае остеорадионекроза основную роль играет непосредственное воздействие излучения на кость. При БОНЧ препараты накапливаются в кости

2. В случае остеомиелита при гистологическом исследовании в костном мозге наблюдается типичная картина воспаления и тромбоза сосудов. Костный мозг при остеорадионекрозе заменяется фиброзной тканью. При БОНЧ исследователи отмечают очаги ослабления кровоснабжения кости.

3. Бисфосфонаты оказывают токсический эффект как на кости так и на мягкие ткани. При лучевом воздействии имеет место быть ограниченная инфильтрация воспалительных клеток в окружающих тканях. В случае типичного остеомиелита количество воспалительных клеток резко увеличивается.

4. Надкостница становится нежизнеспособной без признаков реактивного костеобразования при остеорадионекрозе. В то время как она может формироваться частично при типичном остеомиелите и остается жизнеспособной при БОНЧ

5. Остеорадионекроз всегда возникает в нижней челюсти, в то время как типичный остеомиелит и БОНЧ развивается как в нижней так и в верхней челюсти. [33].

При рентгенологическом исследовании обзорные снимки челюсти неинформативны. На КТ кость выглядит как «мыльная пена», без наличия демаркационной зоны и четких границ секвестров [11, 19, 22].

При морфологическом исследовании удаленных образцов тканей были выявлены следующие изменения: в покрывающих кость мягких тканях отмечалась выраженная воспалительная инфильтрация. В плоскоэпителиальной выстилке наблюдалась декомплексация слоев с глубокими акантоэпителиальными выростами в подэпителиальную основу. В костной ткани изменения носили неоднородный характер. Имелись участки с истончением костных трабекул, расширением межтрабекулярных пространств и заполнением их рыхлой межучточной субстанцией, с незначительной воспалительной инфильтрацией. Кроме того, здесь отмечалось значительное количество сосудов и очаги кровоизлияний. Часть костной ткани находилась в состоянии некробиоза, здесь строение остеонов и расширенные контуры сосудов просматривались в виде теней. В удаленной костной ткани имелись также

участки некроза в виде аморфных масс. Таким образом, морфологическая картина изменений у пациента сводилась к выраженным воспалительным изменениям в мягких тканях челюсти, к некрозу, некробиозу, остеолизису в костной ткани с сосудистой реакцией, но без наличия воспалительной инфильтрации [18].

Остеонекрозы у лиц с наркотической зависимостью

При кустарном изготовлении дезоморфина используются различные вещества, которые находятся в безрецептурной продаже на территории РФ: кодеинсодержащие препараты (коделак, терпинкод, тетралгин, пенталгин, седал-М), кристаллический йод, красный фосфор, бензин, ацетон и др. Данные препараты и химические вещества, используемые при изготовлении дезоморфина и перветина способны оказывать выраженное токсическое действие на различные органы и ткани организма. В челюстно-лицевой области у лиц с наркотической зависимостью, внутривенно вводящих себе синтетические наркотические препараты, в ходе изготовления которых используется красный фосфор, развиваются нетипичные остеомиелиты челюстей, характеризующиеся тяжелым, затяжным течением, не поддающимся общепринятому медикаментозному лечению. По мнению большинства авторов, данная форма нетипичных остеомиелитов челюстей напоминает широко описанные ранее в литературе фосфорные некрозы челюстей [4, 11, 14].

У пациентов с наркотической зависимостью была констатирована клиническая картина с тяжелым, затяжным течением, диффузным характером, быстрым распространением процесса, длительной хронической интоксикацией, рецидивами, высокой частотой септических осложнений. В литературе зафиксированы следующие клинические проявления хронического остеомиелита на фоне хронической интоксикации: вялое течение, выраженная интоксикация, прогрессирующая деструкция кости с неоднократной секвестрацией, патологические переломы челюстей, диффузный остеоонекроз с отсутствием демаркационной зоны, выраженный иммунодефицит [4].

Традиционное консервативное лечение послеоперационных ран, по мнению авторов, недостаточно эффективно, что в дальнейшем приводит к увеличению размеров воспалительно-измененных мягких тканей, появлению на коже новых свищевых ходов со скудным гнойным отделяемым. Как показали исследования, ограниченные и разлитые гнойно-воспалительные процессы мягких тканей лица и шеи у больных, употребляющих наркотик первитин, носят затяжной и прогрессирующий характер, отличаются обширностью вовлечения в процесс мягких тканей, выраженной воспалительной инфильтрацией, наличием на коже единичных или множественных свищей. По наблюдениям специалистов, у пациентов с наркотической зависимостью регистрируются от 2 до 5 свищевых ходов с гнойным отделяемым и ихорозным запахом без выбухающих гра-

нуляций.

По аналогии с группой пациентов, принимающих БФ, у пациентов с наркотической зависимостью отсутствует четкая секвестрация, а также рентгенологически отмечается гнездная резорбция без четких границ, которая напоминает картину лучевого остеомиелита, без наличия демаркационной зоны и традиционного формирования секвестров в качестве характерных признаков одонтогенного остеомиелита нетипичного течения. Для этой группы больных характерен феномен регенерации надкостницы [20].

Лечение БОНЧ

Тема обсуждения лечения пациентов с БОНЧ сложна и многогранна, так как в доступной литературе нет четких научно-обоснованных протоколов лечения таких пациентов. Многие авторы настаивают на том, что лечение БОНЧ должно быть направлено на контроль болевой симптоматики и инфицирования [27, 36].

Американской ассоциацией хирургов стоматологов и челюстно-лицевых хирургов предложены рекомендации по лечению пациентов с БОНЧ в зависимости от стадии заболевания (2009 г.).

В лечении пациентов с 0 и 1 стадией БОНЧ предпочтение отдается консервативным методам лечения. Рекомендуется симптоматическое лечение, устранение очагов локальной инфекции (санация полости рта), антисептические полоскания и ротовые ванночки 0,12% раствором хлоргексидина. Хирургическое лечение нежелательно, т.к. возможно усугубление течения заболевания.

В случае 2 стадии БОНЧ рекомендуются антисептические полоскания и ротовые ванночки 0,12% раствором хлоргексидина, пероральная антибиотикотерапия (антибиотики пенициллинового ряда, метронидазол, клиндамицин, доксициклин, эритромицин, обезболивающие препараты).

Допускается щадящее хирургическое лечение сшлифовывание некротизированных участков для уменьшения раздражения мягких тканей.

При 3 стадии БОНЧ показано хирургическое лечение: полное удаление некротизированных участков кости, вплоть до резекции челюсти. Необходимо удалить отделившиеся секвестры, что предпочтительнее выполнить, минимально обнажая здоровую костную ткань. Возможно рассмотрение вопроса об удалении зубов в области некротизированной обнаженной кости, т.к. маловероятно, что подобное удаление может повлиять на уже развившийся остеонекроз. Обязательно проведение длительной антибактериальной терапии для снятия острого воспаления, профилактики воспалительных осложнений, уменьшения болевого синдрома [46].

Хирургическое удаление некротической ткани при БОНЧ, по рекомендациям зарубежных авторов, всегда должно сводиться к малоинвазивной или резекционной хирургии, выбор которых связывался с различными показателями благоприятного исхода [29, 35].

Основная цель всегда сводится к тому, чтобы удалить все необходимое, но как можно меньше. Некрэк-

томия представляет собой осторожный эмпирический подход, который уменьшает, но не удаляет полностью некротическую кость. Резекция же планируется с предоперационной лучевой диагностикой (КТ) и проводится так, чтобы получить площадь здоровой ткани. Поэтому краевая, сегментарная или субтотальная резекция связана с полным удалением некротической ткани. Тем не менее, проблема заключается в том, что точные границы такого некроза определить сложно, а это значит, что четкого разграничения некротической кости трудно, если ни невозможно достичь. Полное удаление некротической кости имеет решающее значение, т.к. в противном случае существует риск рецидива или прогрессирования заболевания [28, 40].

Одним из наиболее принятых критериев является интраоперационное впечатление хирурга. Хирургическая резекция проводится до тех пор, пока кость не становится «нормальной» по строению, цвету, степени плотности и кровотечению – признаку жизнеспособности кости. При БОНЧ обнаженная кость обычно имеет темный и желтоватый цвет, а также повышенную пористость, по сравнению со здоровой костью. Однако некротическая кость БОНЧ обычно окружена твердыми склеротическими костными областями, которые могут быть представлены различной степенью васкуляризации (от слабых до гипervasкуляризованных). Поэтому кровотечение в кости может вводить в заблуждение и не может быть использовано в качестве абсолютного критерия для определения границ резекции. [36, 41, 43].

На основании опыта авторы выдвигают предположение, что при хирургическом лечении больных с нетипичными остеомиелитами челюстей на фоне наркотической зависимости, не стоит ориентироваться в первую очередь на наличие демаркационных процессов, так как патологический процесс быстро распространяется, а демаркационная зона еще не успевает сформироваться, что было подтверждено рентгенологически и патоморфологически. К характеристикам в послеоперационном лечении авторы указывают на вялое заживление, раны медленно заполнялись грануляциями, которые были пропитаны серозно-гнойным экссудатом [4].

Некоторые авторы в комплексном лечении БОНЧ с успехом используют крайне высокочастотную терапию, озонотерапию, эрбиевый лазер [10]. В литературе описаны работы по применению трансплантации костного мозга и стволовых клеток в очаги некроза, использование обогащенной тромбоцитарной плазмы и гипербарической оксигенации, добавлению токоферола и пентоксифиллина к стандартной схеме антибиотикотерапии, а также терипаратида — рекомбинантного человеческого паратиреоидного гормона [23].

Собственные наблюдения

Произведен анализ 218 случаев госпитализации в ОЧЛХ МАУ ЦГКБ №23 за 2013 – 2017 г.г. с диагнозом остеомиелит челюсти. В 68 (31,2%) случаях была установлена связь с употреблением препаратов фосфора. Так в 2013 году на лечении находилось 15 человек с диагно-

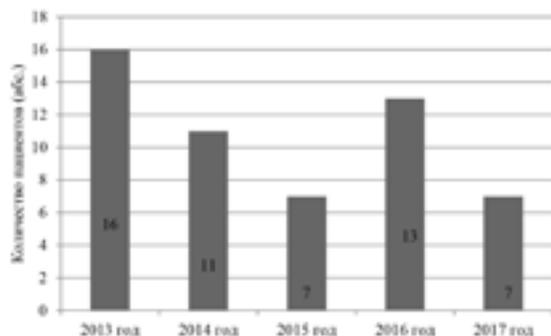


Рис. 1 Количество пациентов с диагнозом медикаментозноассоциированный остеонекроз за годы наблюдения.

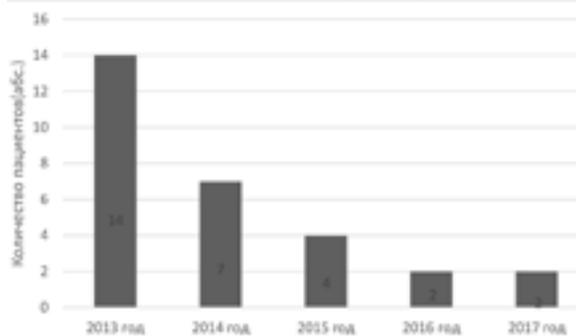


Рис. 2 Количество пациентов с диагнозом остеонекроз челюсти, употребляющих наркотические суррогаты.

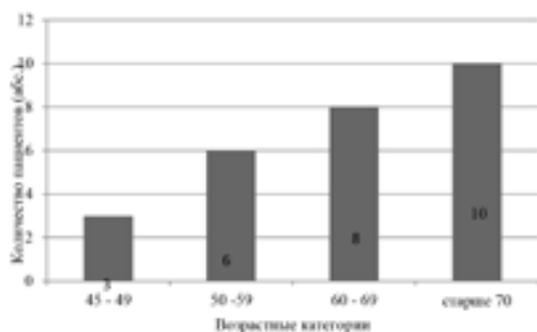


Рис. 3 Распределение пациентов, принимающих препараты золедроновой кислоты по возрастным категориям.

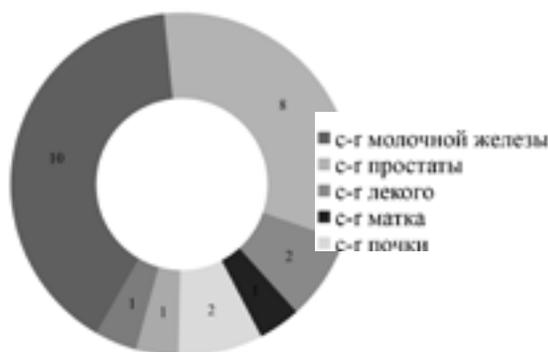


Рис. 4 Частота возникновения остеонекроза челюсти в зависимости от основного заболевания.

зом медикаментозноассоциированный остеонекроз, из них 11 мужчин и 5 женщин. В 2014 – 10 человек с данным заболеванием (6 мужчин и 4 женщины), в 2015 году – 7 человек (4 пациента и 3 пациентки). В 2016 году – 13 пациентов (3 мужчин и 10 женщин), 2017 – 7 человек (5 мужчин и 2 женщины) (рис.1).

В 27 случаях этиология заболевания была связана с приемом наркотических суррогатов. Пациенты, в анамнезе у которых имелась наркомания – это в основном мужчины (19 человек – 70,3%) и женщины (8 человек – 29,7%) 1972 – 1984 годов рождения, стаж употребления составляет от пяти лет (рис. 2).

18 (66,6%) пациентов состояли на учете у инфекциониста с сопутствующими заболеваниями ВИЧ-инфекция и гепатит С, у 4 (14,8%) был диагностирован туберкулез легких, у 1 пациента в анамнезе имелся асептический некроз головки бедренной кости. Лишь 6 (22,2%) пациентов отрицали наличие сопутствующей патологии. В 22 (81,5%) случаях остеонекрозом была поражена нижняя челюсть, в 3 (11,1%) – верхняя челюсть. У 2 пациентов (7,4%) в процесс были вовлечены верхняя и нижняя челюсть.

Пациенты, употребляющие наркотические суррогаты, поступают в отделение, как правило, в неотложном порядке с околочелюстными флегмонами и абсцессами (92,6%). При внешнем осмотре определяются инфильтраты, свищевые ходы с гнойным отделяемым. В полости рта дефекты слизистой оболочки с обнажением значи-

тельных участков кости. Кость серого цвета, с грануляционным валом вокруг дефекта и гнойным отделяемым. Зачастую определяются патологические переломы нижней челюсти, при поражении верхней челюсти – сообщение с верхнечелюстной пазухой. В некоторых случаях пациенты нуждаются в повторных госпитализациях. Снижение количества наркозависимых пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами в 2015 - 2017 годах обусловлено прогрессированием ВИЧ-инфекции, переходом в стадию СПИД и дальнейшим летальным исходом.

У 27 пациентов, находившихся на лечении в ОЧЛХ, остеонекроз челюсти был обусловлен приемом препаратов золедроновой кислоты. Среди них 13 мужчин (48,1%) и 14 женщин (58,85%). Возраст всех пациентов старше 45 лет (рис. 3).

Чаще всего основным заболеванием у этой категории пациентов являлись костные метастазы при злокачественных заболеваниях молочной железы (37%) и простаты (29,6%) (рис.4).

У 20 (74%) пациентов этой группы остеонекрозом была поражена нижняя челюсть, у 7 – верхняя челюсть (26%).

Эта категория пациентов обращается после длительного и малоуспешного лечения у хирурга-стоматолога, либо по направлению онколога и госпитализируется в плановом порядке. Остеонекроз протекает как первично хронический процесс. Чаще всего диагностируется после длительного амбулаторного лечения по поводу альвеоли-

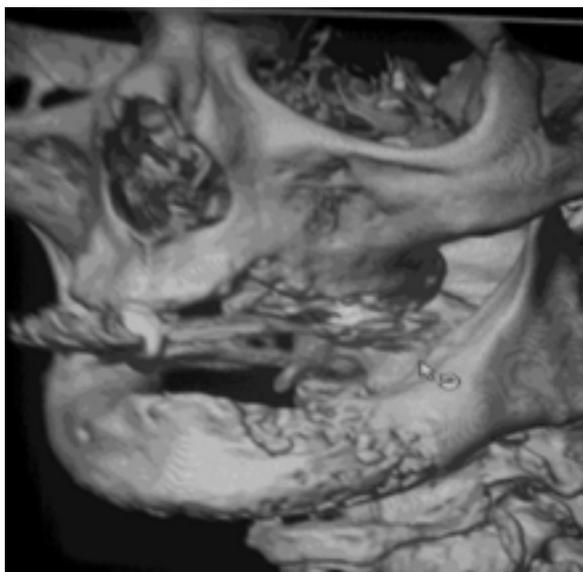


Рис. 5 Компьютерная томограмма пациента с диагнозом медикаментозноассоциированный остеонекроз нижней челюсти на фоне приема препаратов золедроновой кислоты.

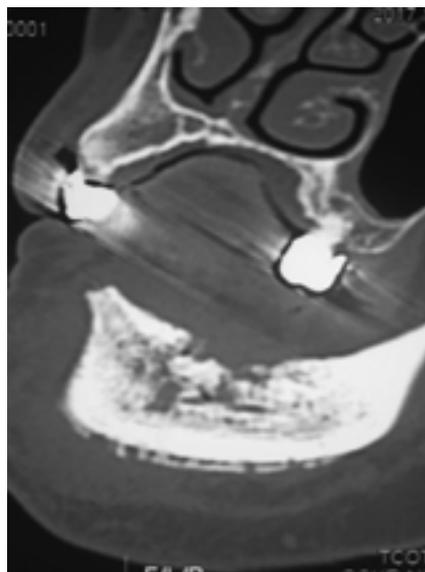


Рис. 6 КТ нижней челюсти того же пациента, сагиттальный срез.

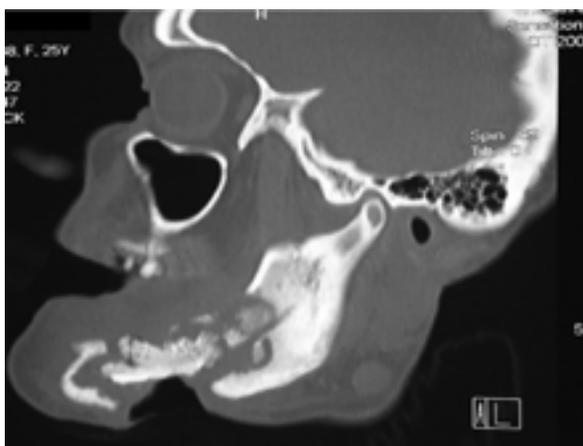


Рис. 7 Кт пациента с диагнозом остеонекроз нижней челюсти на фоне наркотической зависимости (сагиттальный срез).

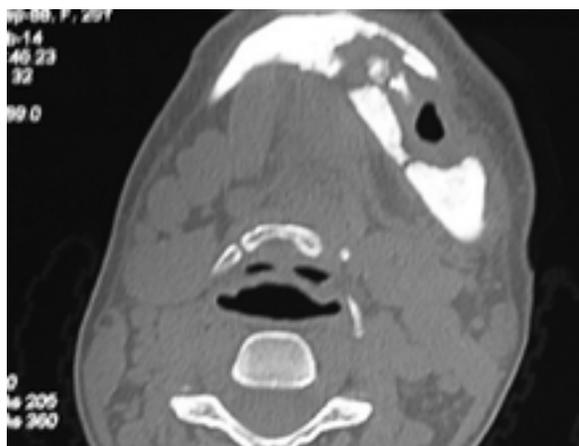


Рис. 8 КТ пациента с диагнозом остеонекроз нижней челюсти на фоне наркотической зависимости (горизонтальный срез).

та. Пациенты предъявляют жалобы на интенсивные боли в челюсти. При осмотре полости рта лунки зубов пустые, костные стенки серого цвета. На слизистой полости рта могут определяться свищевые ходы с гнойным отделяемым. У таких пациентов заболевание реже протекает с развитием околочелюстных абсцессов и флегмон. Но продолжающиеся курсы химиотерапии по жизненным показаниям, обуславливают дальнейшее распространение процесса и возникновение рецидивов, что также приводит к повторным госпитализациям.

При рентгенологическом исследовании обзорные снимки неинформативны. На компьютерной томограмме кость выглядит как «мыльная пена», без наличия демаркационной зоны и четких границ секвестров (рис. 5, 6).

У наркозависимых пациентов объем поражения кости много больше в сравнении с пациентами принимающими бисфосфонаты. В проекции свищевых ходов



Рис. 9 «Феномен регенерации надкостницы» у наркозависимых пациентов.

визуализируются сообщение с внешней средой по типу «клоаки» [4] (рис. 7, 8).

Также для этой группы больных характерен феномен регенерации надкостницы (рис. 9).

Заключение

Полученные нами результаты - распространенность, особенности клинической и рентгенологической картины соответствуют, соответствуют данным отечественных и зарубежных исследователей.

Анализ литературы показывает, что несмотря на многолетнее изучение проблемы, остается не до конца изученным патогенез заболевания и возможности его прогнозирования и профилактики. В доступной литературе не описаны протоколы лечения – отсутствуют четкие критерии определения зоны секвестрации при хирургическом лечении, методы закрытия дефектов на

слизистой оболочке полости рта и способы замещения дефектов челюстных костей. В литературе мало описаны отдаленные результаты лечения пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами челюстных костей, а также реабилитационные мероприятия, направленные на уменьшение количества рецидивов и на повышение качества жизни.■

Виноградова Н.Г., к.м.н., врач высшей категории отделения ЧЛХ МАУ ЦГКБ №23, ассистент кафедры стоматологии общей практики ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России. Харитонова М.П., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой стоматологии общей практики ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России. Львов К.В. заведующий отделением ЧЛХ МАУ ЦГКБ №23, врач высшей категории.

Литература:

1. Состояние онкологической помощи населению России под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российский Центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии. Москва 2016. - 235 стр.
2. Абашии С.Ю. Клиническая значимость золедроновой кислоты при раке молочной железы. Онкогематология – 2016; 4: 34 – 38.
3. Алеева М.М., Уракова Е.В., Лексин Р.В. Бисфосфонатные остеонекрозы челюстей: факторы риска и особенности лечения. Практическая медицина. – 2017; 8 (109): 13 – 17.
4. Басин Е.М. Остеонекрозы костей лицевого скелета у лиц с наркотической зависимостью (клиника, диагностика, лечение). Дисс...к.м.н. 2012; 137 с.
5. Большакова С.А. Метастазы в кости рака молочной железы: механизм развития, осложнения, современный взгляд на сочетание бисфосфонатов и лучевой терапии. Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России. 2011; 3 (11): 173-218.
6. Буйко М.А., Атрушкевич В.Г. Остеонекроз челюстей как осложнение терапии бисфосфонатами в стоматологической практике. Остеопороз и остеопатии. 2011; 2: 19 – 21.
7. Волков Н.М. Физиология метаболизма костной ткани и механизм развития метастазов в кости. Практическая онкология. 2011; 12 (3): 98 – 102.
8. Герштейн Е.С., Тимофеев Ю.С., Зувев А.А., Кушлинский Н.Е. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG и ее роль при первичных новообразованиях костей (анализ литературы и собственные результаты). Успехи молекулярной онкологии. 2015; 3: 51 – 59.
9. Жабина А.С. Роль бисфосфонатов для профилактики и лечения метастазов в кости. Практическая онкология. 2011; 12 (3): 124 -131.
10. Заславская Н.А. Оптимизация профилактики и лечения бисфосфонатных остеонекрозов челюстей у больных со злокачественными новообразованиями. Дисс...к.м.н. Москва 2014г. 167с.
11. Иващенко А.Л., Матрос-Таранец И. Н., Прилуцкий А. С. Современные аспекты этиопатогенеза, клинической картины и лечения остеомиелитов челюстей у пациентов с наркотической зависимостью и ВИЧ-инфекцией. Питання експериментальної та клінічної медицини. – 2009 - №13 (1): 213–219.
12. Каприн А.Д., Павлов А.Ю., Гафанов Р.А., Фастовец С.В. Опыт применения Резорбы в лечении больных раком предстательной железы с метастазами в костях скелета. Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России. 2011; 4 (11): 62-69.
13. Кулиева И.Э., Бесова Н.С. Опыт применения золедроновой кислоты (препарат Резорба) для лечения больных с костными метастазами. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология, радиология. 2012; 4:31-34.
14. Медведев Ю. А., Басин Е.Н. Фосфорные некрозы челюстей. Врач. – 2012; 1:21-25.
15. Мебония Т.Т., Слетов А.А., Арутюнов А.В., Шатохина А.С. профилактика переломов нижней челюсти на фоне бисфосфонатных остеонекрозов. Современные проблемы науки и образования. 2014;1.
16. Михайлова Н.А. Применение бисфосфонатов в терапии минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек: обзор. Эффективная фармакотерапия. 2013; 44: 40 – 44.

17. Переводчикова Н.И. Бисфосфонаты и их роль в лечении больных с костными метастазами. *РМЖ*. 2007; 14:1100
18. Погосян Ю.М., Акопян К.А., Манукян Э.В. Бисфосфонатный остеонекроз (бфон) верхней челюсти у больного с множественной миеломой. *Вопросы теоретической и клинической медицины*. 2011; 5: 39 – 42.
19. Рева И.В., Рева Г.В., Ямамото Т. и соавт. Патогенетические аспекты остеонекроза челюстей при миеломной болезни. *Успехи современного естествознания* 2014; 12: 345 – 351.
20. Серова Н.С., Курешова Д.Н., Бабкова А.А., Басин Е.М. Рентгенологическая классификация остеонекрозов средней зоны лица у пациентов с наркотической зависимостью от дезоморфина и первитина. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2016; 10 (3): 35-41.
21. Снеговой А., Кононенко Л., Манзюк В., Сельчук В. Золедроновая кислота при костных метастазах рака молочной железы. *Врач* – 2015; 11: 62 – 65.
22. Слетов А.А., Жидовинов А.В., Можейко Р.А., Локтионова М.В., Супьянов Т.М. Сравнительный анализ эффективности визуальных методов диагностики у пациентов с остеонекрозами и асептическими остеомиелитами челюстных костей. *Вестник ВолгГМУ*. 2017; 1(61): 78 – 81.
23. Сневак Е.М., Цымбал А.Н. Бисфосфонатные остеонекрозы челюстей : современное состояние проблемы. *Казанский медицинский журнал* 2017;98 (1): 91 – 95.
24. Тарасенко С.В., Дробышев А.Ю., Шипкова Т.П., Жукова Н.А., Тарасенко И.В. Тактика лечения больных с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей. *Российская стоматология*. 2012; 2: 3 -13.
25. Третьякова Н.Ю., Котляров Е.В. Остеопороз у больных раком молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2016; 4 (5): 26 – 29.
26. Blake M. L., Tometsko M., Miller R. et al. RANK expression on breast cancer cells promotes skeletal metastasis. *Clin Exp Metastasis* 2013;31(2):233–45.
27. Bodem JP, Kargus S, Eckstein S, et al. Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in high-risk patients undergoing surgical tooth extraction. *J Craniomaxillofac Surg*. 2015 May; 43(4):510–514. Epub 3/9/2015.
28. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 May; 67(5 Suppl):S85–95.
29. Carlson ER. Management of antiresorptive osteonecrosis of the jaws with primary surgical resection. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Apr; 72(4):655–657.
30. Casimiro S., Mohammad K. S., Pires R. et al. RANKL/RANK/MMP-1 molecular triad contributes to the metastatic phenotype of breast and prostate cancer cells in vitro. *PLoS One* 2013;8(5):e63153.
31. Choi H. K., Kang H. R., Jung E. et al. Early estrogen-induced gene 1, a novel RANK signaling component, is essential for osteoclastogenesis. *Cell Res* 2013;23(4):524–36.
32. Eriksen E.F. Cellular mechanisms of bone remodeling. *Rev. Endocr. Metab Disord.* – 2010. – Vol.11. – №4. – P.219-227.
33. Fleisher K., Kontio R., Otto S. *Antiresorptive Drug-related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ) — a Guide to Research.* - 2016 by AO Foundation. 76 с.
34. Gomez-Veiga F., Ponce-Reixa J., Martinez-Breijo S. et al. Advances in prevention and treatment of bone metastases in prostate cancer: Role of RANK/RANKL inhibition. *Actas Urol Esp* 2012;37(5):292–304.
35. Graziani F, Vescovi P, Campisi G, et al. Resective surgical approach shows a high performance in the management of advanced cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective survey of 347 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Nov; 70(11):2501–2507.
36. Guggenberger R, Fischer DR, Metzler P, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: comparison of disease extent on contrast-enhanced MR imaging, [18F] fluoride PET/CT, and conebeam CT imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Jun-Jul; 34(6):1242–1247.
37. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*. 2015 Jan; 30(1):3–23.
38. Maruotti, N. Bisphosphonates: effects on osteoblast [Text] / N. Maruotti, A. Corrado, A. Neve, F.P. Cantatore. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 68, № 7. — P. 1013-1018.
39. Mikami S., Oya M., Mizuno R. et al. Invasion and metastasis of renal cell carcinoma. *Med Mol Morphol* 2013;47(2):63–7.
40. Mucke T, Koschinski J, Deppe H, et al. Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011 May; 137(5):907–913.
41. Otto S, Baumann S, Ehrenfeld M, et al. Successful surgical management of osteonecrosis of the jaw due to RANK-ligand inhibitor treatment using fluorescence guided bone resection. *J Craniomaxillofac Surg*. 2013 Oct; 41(7):694–698.
42. Otto, S. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: is pH the missing part in the pathogenesis puzzle? . S. Otto, S. Hafner, G. Mast [et al.] . *J. Oral Maxillofac. Surg.* - 2010. - N 68. - P.1158-1161.
43. Pautke C, Bauer F, Otto S, et al. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: first clinical results of a prospective pilot study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Jan; 69(1):84–91.
44. Peng X., Guo W., Ren T. et al. Differential expression of the RANKL/RANK/OPG system is associated with bone metastasis in human non-small cell lung cancer. *PLoS One* 2013;8(3):e58361.

45. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004 May; 62(5):527–534.
46. Ruggiero, S.L. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - 2009 update [Text] /S.L. Ruggiero, T.B. Dodson, L.A. Assael, [et al.] . *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2009. - N67, Suppl. 5. – P. 2-12.
47. Santini D., Perrone G., Roato I. et al. Expression pattern of receptor activator of NFkappaB(RANK) in a series of primary solid tumors and related bone metastases. *J Cell Physiol* 2010;226(3):780–4.
48. Sedghizadeh, P.P. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy . P.P. Sedghizadeh, S.K. Kumar, A. Gorur [et al.] . *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2008. - N 66. – P.767-775.
49. Walter; C. Incidence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in breast cancer patients [Text] / C. Walter, B. Al-Nawas, A. du Bois [et al.] . *Cancer.* – 2009. - N115(8). – P.1631-1637.
50. Yoneda T, Hiraga T. Crosstalk between cancer cells and bone microenvironment in bone metastasis.. *Biochem Biophys Res Commun* 2005. V.328. P.679-87.