

Виноградова Н.Г.<sup>1</sup>, Харитонов М.П.<sup>2</sup>, Львов К.В.<sup>1</sup>

## Лазерная доплеровская флоуметрия — метод определения границ секвестрэктомии при бисфосфонатном остеонекрозе челюсти

1 — Отделение ЧЛХ МАУ ЦГКБ №23, Екатеринбург. 2 — Кафедра ортопедической стоматологии и стоматологии общей практики ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России, Екатеринбург

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

### Laser doppler flowmetry as the method of sequestrectomy determination lines with bisphosphonate osteonecrosis of the jaw

#### Резюме

Бисфосфонатный остеонекроз челюсти — тяжелое осложнение, которое может возникнуть у пациентов, получающих терапию бисфосфонатами, по поводу костных метастазов. Актуальность исследования обусловлена широким применением бисфосфонатов у пациентов с доказанными костными метастазами, при миеломной болезни. Несмотря на активное изучение проблемы, остается высокий процент рецидивов заболевания, не описаны четкие критерии определения зоны секвестрэктомии при хирургическом лечении. Исследование проводилось на базе отделения челюстно-лицевой хирургии МАУ «ЦГКБ №23», где проходили лечение пациенты с диагнозом «Бисфосфонатный остеонекроз челюсти» в период с декабря 2017 года по декабрь 2018 года включительно.

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

#### Summary

Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw is a severe complication that can occur in patients receiving bisphosphonate therapy due to bone metastases. The relevance of research is conditioned by spread use of bisphosphonates in patients with proved bone metastases in myeloma. Despite the active study of the problem, a high percentage of relapses of the disease remains, the direct criteria of sequestrectomy determination lines during surgical treatment. The study was conducted on the basis of the Department of maxillofacial surgery MAI "CCCH №23", where patients with the diagnosis of "Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw" in the period from December 2017 to December 2018 were treated.

**Key words:** Bone metastases, Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw, osteomyelitis of the jaw

#### Введение

Международным стандартом лечения больных с костными метастазами в настоящее время является применение бисфосфонатов преимущественно в виде ежемесячных внутривенных инъекций. Механизм действия у всех БФ схож — проникновение в костную ткань и взаимодействие с кристаллами гидроксиапатита; концентрация вокруг остеокластов, создание высокой концентрации в лакунах резорбции; нарушение формирования цитоскелета остеокластов; снижение секреции лизосомальных ферментов остеокластами; подавление передачи межклеточных сигналов; ингибирование миграции остеокластов и их резорбтивной способности; ингибирование адгезии опухолевых клеток. Таким образом за счет повышения прочности кости, снижается ее способность к регенерации [1, 11, 14].

Бисфосфонатный остеонекроз челюсти (БОНЧ) — тяжелое осложнение, которое может возникнуть у пациентов, получающих терапию БФ по поводу костных метастазов при злокачественных новообразованиях. Впервые был описан в 2003 году [13, 15, 23, 31]. В настоящее время частота ОНЧ по данным различных авторов может достигать от 1 до 10 случаев на 100 человек [2].

Патогенез заболевания связан со многими вопросами относительно потенциальных механизмов, лежащих в основе патофизиологии — нарушение ремоделирования, снижение ангиогенеза, местная токсичность, иммунодепрессия, инфекция [4, 20]. Эта патология имеет специфическую клиническую и рентгенологическую картину, которая отличается от типичного остеомиелита — первично-хроническое течение, выраженные боли до появления клинических признаков, отсутствие классических при-

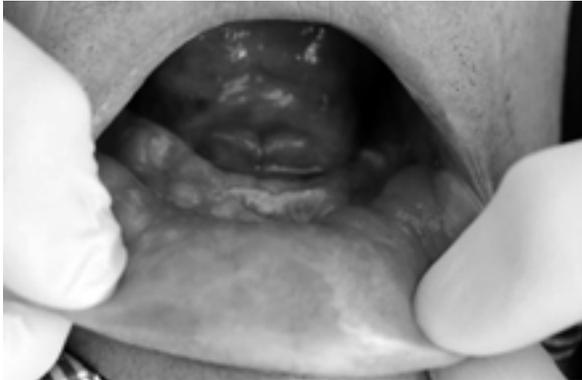


Рис. 1. Участки оголенной кости в полости рта.

знаков секвестрации, частые рецидивы [3, 7, 12, 24, 26, 30].

Тема лечения БОНЧ в литературе активно обсуждается. Многие авторы настаивают на том, что лечение БОНЧ должно быть направлено на контроль болевой симптоматики и инфицирования [10, 16, 17, 19, 21, 22, 29]. Основной целью оперативного лечения является удаление всего участка некротизированной кости, иначе существует риск рецидива и прогрессирования заболевания. Согласно данным отечественных и зарубежных исследователей, одним из наиболее принятых критериев является интраоперационное впечатление хирурга. [22, 27, 28]. Однако, проблема заключается в том, что точные границы такого некроза определить «на глаз» сложно, а это значит, что четкого разграничения некротической кости трудно достичь.

Таким образом, анализ литературы показывает, что, несмотря на многолетнее изучение проблемы хирургического лечения бисфосфонатных остеонекрозов, остается высокий процент рецидивов, так как отсутствуют объективные критерии определения границы между здоровой и пораженной тканью в процессе хирургического лечения.

**Цель исследования** – На основании дополнительного метода исследования с использованием аппарата лазерной доплеровской флоуметрии «ЛАКК-ОП» установить границы секвестрации при оперативном лечении, что в дальнейшем будет способствовать снижению количества рецидивов и повысит эффективность лечения.

## Материалы и методы

Исследование проводилось на базе отделения челюстно-лицевой хирургии МАУ «ЦГКБ №23», где проходили лечение пациенты с диагнозом «Бисфосфонатный остеонекроз челюсти» в период с декабря 2017 года по декабрь 2018 года включительно. В исследование было включено 22 пациента со злокачественными новообразованиями разной локализации и установленными метастазами в костях, получающие химиотерапию бисфосфонатами. Из них 12 мужчин (54,5%) и 10 женщин (45,5%). Средний возраст составлял  $66,8 \pm 10,03$  лет.

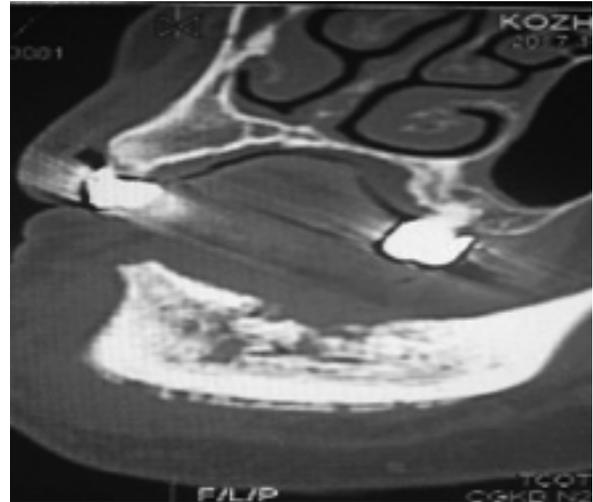


Рис. 2. КТ нижней челюсти с очагом остеонекроза.

Химиотерапия всем пациентам проводилась в специализированных стационарах, согласно Клиническим рекомендациям [8].

По локализации первичного очага пациенты распределялись таким образом – наибольшее количество составили пациенты со ЗН предстательной железы (8 пац., 36,4%), на втором месте – со ЗН молочной железы (5 пац., 22,7%), далее по 2 пациента со ЗН в матке, почке, легком (по 9%), и по 1 пациенту с ЗН желудка и лимфомой, кишечника (по 4,5%). Средний срок лечения бисфосфонатами составлял  $3,4 \pm 1,9$  лет.

При обращении пациента проводилось основные и дополнительные методы исследования - сбор жалоб, анамнеза, осмотр полости рта, лучевые методы исследования (компьютерная томография), лазерная доплеровская флоуметрия.

Жалобы, как правило, были на интенсивные боли, иррадиирующие в ухо, висок, глаз, периодические отеки на лице. В процессе сбора анамнеза все пациенты указывали либо на предшествующее удаление зуба, либо длительное избыточное давление протеза на протезное ложе. Средний срок амбулаторного лечения составлял 6 месяцев.

При осмотре - лицо симметрично, либо незначительный отек, кожа физиологической окраски. Открытие рта в полном объеме или незначительно ограничено. При осмотре полости рта имеется дефект слизистой оболочки различного диаметра на альвеолярном отростке челюсти, в дефекте кость серого цвета. Дефект ограничен грануляционным валом по всему протяжению, из под него может быть гнойное отделяемое с гнилостным запахом (рис.1).

Нижняя челюсть была поражена остеонекрозом в 72,7% случаев, верхняя в 27,3%.

Диагноз «Бисфосфонатный остеонекроз» устанавливался согласно критериям [18]:

- наличие обнаженной кости в полости рта в течение 8 недель и более;
- лечение бисфосфонатами в настоящее время или в прошлом;

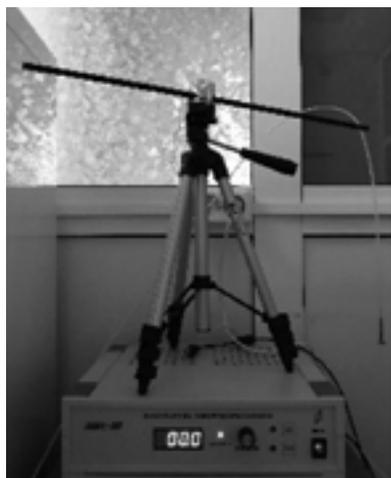


Рис. 3. Аппарат лазерной доплеровской флоуметрии ЛАКК-ОП.

- отсутствие в анамнезе лучевой терапии.

Для определения стадии остеонекроза мы использовали классификацию, предложенную отечественными исследователями. Согласно этой классификации, в зависимости от распространенности процесса, выделяют три стадии заболевания [6]:

- 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.

В 22,7% случаев мы наблюдали остеонекроз 1 стадии (5 пац.), в 59% (13 пац.) заболевание 2 стадии, в 18,2% (4 пац.) – 3 стадии.

Анализируя результаты компьютерной томографии, нами установлено, что кость выглядит, как «мыльная пена», отсутствуют демаркационные зоны и четкие границы секвестров (рис. 2).

Бисфосфонатный остеонекроз, как любой воспалительный процесс, характеризуется локальным и системным нарушением микроциркуляции. Обладая высокой чувствительностью к изменениям микрогемодинамической ситуации, методика лазерной доплеровской флоуметрии информативна для оценки степени перфузии в микроциркуляторном русле в очаге воспаления и вокруг него. Исследование проводилось на комплексе «ЛАКК-ОП» (исполнение 1). Диагностический комплекс состоит из блока анализатора с лазером на длину волны 0,8 мкм, световодного зонда и персонального компьютера (рис. 3). Исследование проводилось в условиях операционной при температуре воздуха +22/+23°C и относительной влажности воздуха 40-60%.

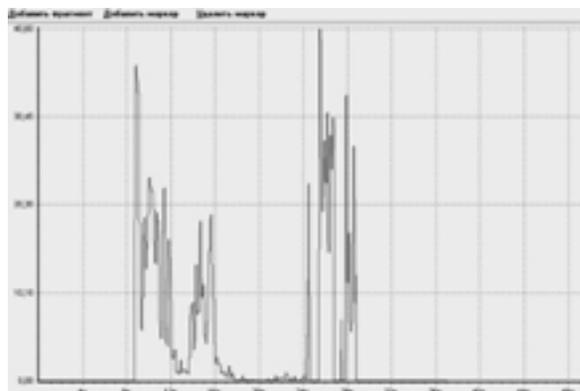


Рис. 4. Интраоперационные показатели перфузии на границе очага некроза.

Всем 22 пациентам проводилось хирургическое лечение – секвестрэктомия. Под эндотрахеальным наркозом, после асептической обработки операционного поля, производили разрез слизистой оболочки альвеолярного отростка челюсти, шире предполагаемых границ остеонекроза, скелетировали очаг остеонекроза в пределах видимых границ. Световодный зонд прибора устанавливали в центре видимого очага некроза и постепенно передвигали его периферии в трех направлениях – книзу (на нижней челюсти), либо кверху (на верхней челюсти) и в стороны до достижения максимальных показателей перфузии. Секвестрэктомия проводилась по условной линии, проведенной через точки с максимальными показателями перфузии. Рану на слизистой оболочке ушивали узловыми швами.

Математическую обработку ЛДФ-сигнала проводили на программном обеспечении LDF\_3w\_(2012-04-10).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием электронных таблиц Excel 2007.

## Результаты и обсуждение

После проведения математического анализа на программном обеспечении LDF\_3w\_(2012-04-10), было установлено, что величина перфузии на границе со здоровой костью составляла  $14,82 \pm 4,48$  перфузионные единицы (рис.4).

Для анализа выделялись фрагменты записей длительностью 300 сек. Перед анализом ЛДФ-грамм проводили их выравнивание параллельно изолинии для устранения погрешностей при анализе колебательного процесса. После проведения математического анализа амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока было выявлено увеличение амплитуды миогенных колебаний (рис.5).

Увеличение амплитуды миогенных колебаний, свидетельствует об уменьшении периферического сопротивления сосудистой стенки и соответствует картине вазодилатации [9, 25] и, как следствие, возникновению отека. Согласно классическому представлению о воспалении,

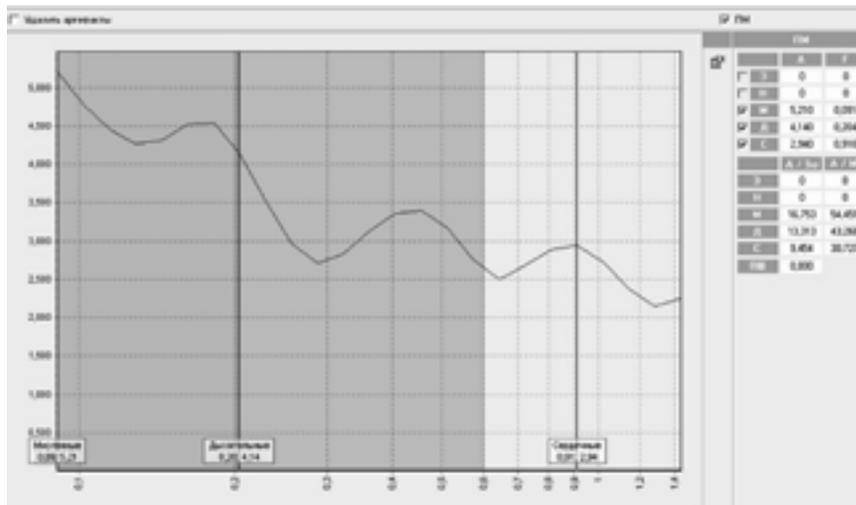


Рис. 5. Преобладание частотного спектра многопериодных колебаний.

перифокальный отек тканей отграничивает патологический очаг от окружающих тканей [5] и в данной ситуации его можно расценивать как границу секвестра.

## Заключение

Таким образом, показатели перфузии в микроциркуляторном русле в пределах очага остеонекроза являются объективными показателями при определении границ секвестрэктомии в процессе оперативного вмешательства. ■

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

## Литература:

1. Большакова С.А. Метастазы в кости рака молочной железы: механизм развития, осложнения, современный взгляд на сочетание бисфосфонатов и лучевой терапии // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. - 2011. - Т. 3. № 11. - С. 173-218.
2. Буйко М.А., Атрушкевич В.Г. Остеонекроз челюстей как осложнение терапии бисфосфонатами в стоматологической практике. // Остеопороз и остеопатии. - 2013 - №2 - с. 19 - 21.
3. Жукова Н.А. Стадирование бисфосфонатного остеонекроза челюстей у больных злокачественными новообразованиями по данным мультисрезовой компьютерной томографии // Медицинская Визуализация. - №3. - 2016. - с. 17 - 24.
4. Журавлева М.В., Журавлев Л.В., Фирсова И.В. Современный взгляд на проблему бисфосфонатного остеонекроза челюстей (обзорная статья) // Здоровье и образование в XXI веке. - 2018 - №5. - С. 88-92.
5. Зайко Н.Н., Быця Ю.В. Патологическая физиология. М:МЕДпресс-информ. 2006. с. 194 - 222.
6. Заславская Н.А. Оптимизация профилактики и лечения бисфосфонатных остеонекрозов челюстей у больных со злокачественными новообразованиями. Дисс...к.м.н. Москва 2014г. 167с.
7. Керимова К.М., Петрова А.П. Бисфосфонатный остеонекроз челюсти: Текущее состояние проблемы, рекомендации по профилактике и тактике лечения // Международный Студенческий Научный Вестник. - 2018 - № 4 - с.152 - 155
8. Клинические рекомендации по применению остеомодифицирующих агентов у пациентов с метастазами в кости злокачественных опухолей. // Коллектив авторов. Ассоциация онкологов России. - 6 с. - Москва. 2014г.
9. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. // Руководство для врачей. М: Медицина; 2005. 8-26.
10. Макеева И.М., Волков А.Г., Дикопова Н.Ж. и соавт. Лечение бисфосфонатных некрозов челюстей озоном, полученным с помощью ультрафиолетового излучения // Голова-шея 3 - 2017. - С.73 - 75.
11. Михайлова Н.А. Применение бисфосфонатов в терапии минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек: обзор. // Эффективная фармакотерапия. - 2013. - №44. - с.40 - 44.
12. Спевак Е. М., Христофорандо Д. Ю., Гандылян К. С. и соавт. Определение гистологической картины костной ткани челюстей у больных с бисфосфонатным остеонекрозом с точки зрения прогнозирования исходов заболелания. // Медицинский вестник Северного Кавказа - 2016. - Т. 11. - № 3 - с. 429

- 431.
13. Шевцова В.В. Осложнения и побочные эффекты лечения бисфосфонатами с точки зрения доказательной медицины// *Охрана материнства и детства*. – 2018 - №1 (31). - с. 60 - 63
  14. Allen M.R., Ruggiero S.L. Higher bone matrix density exists in only a subset of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2015; 13: 212. doi: 10.1186/s12967-015-0568-z.
  15. Bermúdez-Bejarano Elena-Beatriz, Serrera-Figallo Maria-Ángeles, Gutiérrez-Corrales Aida, et al. Analysis Of Different Therapeutic Protocols For Osteonecrosis Of The Jaw Associated With Oral And Intravenous Bisphosphonates// *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. - 2017 - Jan 1; 22 (1):e43-57.
  16. 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.
  17. Carlson ER. Management of antiresorptive osteonecrosis of the jaws with primary surgical resection. *J Oral Maxillofac Surg.* - 2014 Apr; 72(4):655–657.
  18. Edwards BJ, Gounder M, McKoy JM et al. Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. // *Lancet Oncol.* - 2008; 9(12):1166–72.
  19. Endo Y., Kumamoto H., Nakamura M., et al. Underlying Mechanisms and Therapeutic Strategies for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ)// *Biol. Pharm. Bull.* - 2017 - № 40 - 739–750.
  20. Fleisher K., Kontio R., Otto S. Antiresorptive Drug-related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ) — a Guide to Research.- 2016 by AO Foundation. 76 c.
  21. 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.
  22. 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.
  23. 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.
  24. Marx R.E., Sawatari Y., Fortin M., Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. // *J. Oral. Maxillofac. Surg.* - 2005; 63: 1567–1575.
  25. Mayer M.F., Rose C.J., Hulsmann J.-O., Schatz h., Pfonl M. Impaired 0.1 – Hz vasomotion assessed by laser Doppler anemometry as an early index of peripheral sympathetic neuropathy in diabetes. // *Microvascular Research*, 2003, v.65, pp. 88-95.
  26. Muthukrishnan A, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a dentist's nightmare// *BMJ Case Rep* - 2016. doi:10.1136/bcr-2016-214626
  27. 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.
  28. 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.
  29. Poxleitner Ph., Engelhardt M., Schmelzeisen R., Voss P. The Prevention Of Medication-Related Osteonecrosis Of The Jaw// *Deutsches Ärzteblatt International | Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 63–9
  30. Tara Aghaloo, Renna Hazboun, and Sotirios Tetradis. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. // *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* - 2015 November ; 27(4): 489–496.
  31. 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.