

БИСФОСФОНАТНЫЕ ОСТЕОНЕКРОЗЫ – ТЕОРИИ ПАТОГЕНЕЗА, ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ

Виноградова Н. Г., Харитонов М. П.

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

Введение

Бисфосфонатный остеонекроз челюсти (БОНЧ) — тяжелое осложнение, которое может возникнуть у пациентов, получающих терапию БФ. Впервые случаи атипичного остеонекроза были описаны в 2003 году, позднее в США и европейских странах было описано множество подобных клинических случаев развития остеонекроза челюсти у пациентов, которые получают терапию бисфосфонатами. 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 [4, 7, 14, 15].

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 [5, 8].

Попытки воздействовать на остеокласты с целью препятствия 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) [8, 10]. По рекомендациям ASCO 2011 года, терапия бисфосфонатами показана для пациентов с доказанными метастазами в костях [1, 5].

Бисфосфонаты — мощные ингибиторы костной резорбции, аналоги пирофосфата, отличающиеся от него центральным атомом углерода вместо атома кислорода (P–C–P- вместо P–O–P-связи) [3]. 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 снижается способность к регенерации [13, 14].

Существуют некоторые физиологические особенности в строении челюстных костей, которые позволяют предположить причину и локализацию БОНЧ именно в этом отделе скелета. Это обусловлено особыми свойствами [16]. Как известно, челюсть как верхняя, так и нижняя, является наиболее незащищенной с точки зрения бактериальной инфекции, так как слизистая, покрывающая кость, очень тонкая и чувствительная. Зубы и парадонтальные карманы становятся прямым путем проведения инфекции извне. Травма слизистой оболочки в результате давления протеза на протезное ложе и экзостозы. В кислой среде на фоне извращенного ремоделирования, сниженного ангиогенеза повышается местная цитотоксичность БФ. Тип препарата и длительность приема также влияют на частоту развития остеонекроза [17]. Так, при внутривенном введении препарата риск развития увеличивается в 4 раза. Соответственно, при длительном приеме увеличиваются риски заболевания. И, естественно, общие неспецифические факторы, снижающие резистентность организма к инфекционному процессу [7, 2, 11, 12].

Цель — изучить особенности клинической и рентгенологической картины медикаментозно ассоциированного остеонекроза.

Материалы и методы

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.

Результаты исследования и их обсуждение

Произведен анализ 218 случаев госпитализации в ОЧЛХ МАУ ЦГКБ № 23 за 2013—2017 г. с диагнозом «остеомиелит челюсти». В 68 (31,2 %) случаях была установлена связь с употреблением препаратов фосфора. 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. Чаще всего основным заболеванием у этой категории пациентов являлись костные метастазы при злокачественных заболеваниях молочной железы (37 %) и простаты (29,6 %) (рис. 1).

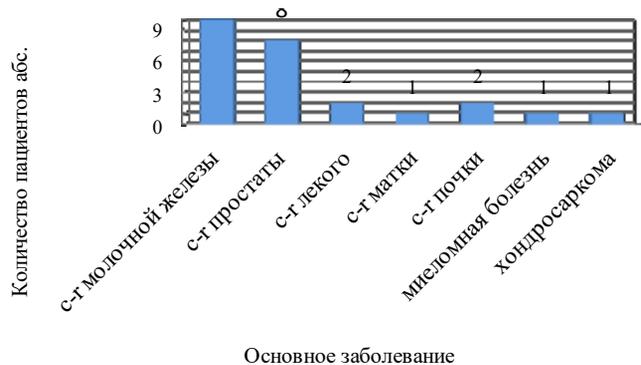


Рис. 1. Частота возникновения остеонекроза челюсти в зависимости от основного заболевания



Рис. 2. Оголенная кость и свищевые ходы на слизистой оболочке альвеолярного отростка при бисфосфонатном остеонекрозе нижней челюсти

Остеонекроз протекает, как первично хронический процесс. Чаще всего диагностируется после длительного и малоуспешного амбулаторного лечения по поводу альвеолита. Пациенты предъявляют жалобы на интенсивные боли в челюсти, иррадиирующие в ухо, висок, глаз. Интенсивность боли по шкале ВАШ (по нашим наблюдениям) составляет 5,5 —7 баллов. Также предъявляют жалобы на гнилостный запах изо рта, периодические отеки на лице. При осмотре полости рта лунки зубов пустые, костные стенки серого цвета. На слизистой полости рта могут определяться свищевые ходы с гнойным отделяемым (рис. 2).

У таких пациентов заболевание редко 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. По нашим наблюдениям и данным отечественной и зарубежной литературы, самый минимальный срок приема бисфосфонатов, при котором развился остеонекроз, — это полгода. Все остальные пациенты получали химиотерапию от 2 лет и более. Нижняя челюсть поражается чаще, чем верхняя. По нашим данным, в 74% наблюдений остеонекрозом была поражена нижняя челюсть, в 26% — верхняя.

При рентгенологическом исследовании обзорные снимки неинформативны. На компьютерной томограмме кость выглядит, как «мыльная пена», без наличия демаркационной зоны и четких границ секвестров [9] (рис. 3).



Рис. 3. Компьютерная томограмма нижней челюсти при бисфосфонатном остеонекрозе

Выводы

1. Распространенность медикаментозно ассоциированного остеонекроза увеличивается по причине более широкого применения препаратов золедроновой кислоты у пациентов с онкологическими заболеваниями.
2. Тщательный сбор анамнеза на амбулаторном приеме играет ведущую роль при диагностике остеонекроза.
3. Химиотерапия способствует прогрессированию процесса остеонекроза челюсти и возникновению рецидивов, несмотря на проведенное лечение. Возникновение рецидивов является причиной для повторных госпитализаций.
4. При плановых хирургических вмешательствах в полости рта необходима консультация химиотерапевта для решения вопроса об отмене препаратов золедроновой кислоты.
5. При удалении зуба необходимо добиваться формирования устойчивого сгустка и/или ушивать лунку наглухо. После удаления зуба необходимо проводить пальпацию лунки во избежание формирования экзостоза.
6. Оптимальной ортопедической конструкцией будут являться съемные протезы с мягким базисом, минимизирующие давление на протезное ложе.

Литература

1. Абашин, С.Ю. Клиническая значимость золедроновой кислоты при раке молочной железы/С.Ю. Абашин // Онкогематология. – 2016. – № 4. – С. 34–38.
2. Алеева, М.М. Бисфосфонатные остеонекрозы челюстей: факторы риска и особенности лечения/М.М. Алеева, Е.В. Уракова, Р.В. Лексин // Практическая медицина. – 2017. – № 8 (109). – С. 13–17.
3. 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.
4. Буйко, М.А. Остеонекроз челюстей как осложнение терапии бисфосфонатами в стоматологической практике/М.А. Буйко, В.Г. Агрускевич // Остеопороз и остеопатии. – 2013. – № 2. – С. 19–21.
5. Жабина, А.С. Роль бисфосфонатов для профилактики и лечения метастазов в кости/А.С. Жабина // Практическая онкология. – 2011. – Т. 12, № 3. – С. 124–131.
6. Заславская, Н.А. Оптимизация профилактики и лечения бисфосфонатных остеонекрозов челюстей у больных со злокачественными новообразованиями: дисс. ... канд. мед. наук/Заславская Н.А. – Москва, 2014. – 167 с.
7. Кулиева, И.Э. Опыт применения золедроновой кислоты (препарат Резорба) для лечения больных с костными метастазами/И.Э. Кулиева, Н.С. Бесова // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология, радиология. – 2012. – № 4. – С. 31–34.
8. Переводчикова, Н.И. Бисфосфонаты и их роль в лечении больных с костными метастазами/Н.И. Переводчикова // РМЖ. – 2007. – № 14. – С. 1100.
9. Рентгенологическая классификация остеонекрозов средней зоны лица у пациентов с наркотической зависимостью от дезорморфина и первитина/Н.С. Серова, Д.Н. Курешова, А.А. Бабкова, Е.М. Басин // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2016. – № 10 (3). – С. 35–41.
10. Золедроновая кислота при костных метастазах рака молочной железы/А. Снеговой, Л. Кононенко, В. Манзюк, В. Сельчук // Врач. – 2015. – № 11. – С. 62–65.
11. Тактика лечения больных с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей/С.В. Тарасенко, А.Ю. Дробышев, Т.П. Шипкова, Н.А. Жукова, И.В. Тарасенко // Российская стоматология. – 2012. – № 2. – С. 3–13.
12. Fleisher, K. Antiresorptive Drug-related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ) – a Guide to Research/K. Fleisher, R. Kontio, S. Otto. – AO Foundation, 2016. – 76 p.
13. Bisphosphonates: effects on osteoblast/N. Maruotti, A. Corrado, A. Neve, F.P. Cantatore // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2012. – Vol. 68, № 7. – P. 1013–1018.
14. Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws/T. Mucke, J. Koschinski, H. Deppe [et al.] // J Cancer Res Clin Oncol. – 2011. – Vol. 137 (5). – P. 907–913.
15. Incidence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in breast cancer patients/C. Walter, B. Al-Nawas, A. du Bois [et al.] // Cancer. – 2009. – № 115 (8). – P. 1631–1637.
16. Виноградова, Н.Г. Распространенность и клинические особенности медикаментозно ассоциированных остеонекрозов челюстей/Н.Г. Виноградова, К.В. Львов, М.П. Харитоновна // Проблемы стоматологии. – 2017. – Т. 13, № 4. – С. 38–42.
17. The expiriens resulting from the performace of professionsl oral cavity hygiene in patient whith a chronic periodontitis in combination whith a medication-associated osteonecrosis of the jaw/T. Elovicova, V. Karaseva, E. Ermishina, M. Shimova, Ya. Skurihina // Actual problems in dentistry. – 2019. – Vol. 15, № 3. – P. 28–33.

BISPHOSPHONATAL OSTEONECROSIS OF THE JAW – THEORIES OF PATHOGENESIS, PECULIARITIES OF CLINICAL, RADIOLOGICAL PICTURE

Vinogradova N. G., Kharitonova M. P.

Ural state medical university, Ekaterinburg

Summary. Bisphosphonatal osteonecrosis of the jaw - severe complication that can happen in patients received therapy with bisphosphonates. The relevance of the research is conditioned by wide use of bisphosphonates in patients with proven bone metastases, during myeloma, Paget disease. In this category, an atypical form of osteomyelitis develops. 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 MAI «Central city clinical hospital № 23» in 2003—2017.

Keywords: *bisphosphonate — related osteonecrosis, osteomyelitis of the jaws*