

DOI: 10.18481/2077-7566-2023-19-3-75-79

УДК: 616.716.8-002.4-008.9-074

ЗАВИСИМОСТЬ УРОВНЕЙ МАРКЕРОВ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ОТ СТАДИИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ОСТЕОНЕКРОЗА ЧЕЛЮСТЕЙ

Спевак Е. М.^{1,2}, Христофорандо Д. Ю.^{1,2}, Гандылян К. С.¹, Долгалев Ал. Ан.¹, Елисеева Е. В.¹

¹ Ставропольский государственный медицинский университет, г. Ставрополь, Россия

² Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Ставрополя, г. Ставрополь, Россия

Аннотация

Предмет. Стадии медикаментозного остеонекроза челюстей (МОНЧ) являются важным критерием выбора лечебной тактики, при этом лабораторная диагностика стадий МОНЧ не разработана.

Цель — проанализировать зависимость уровней маркеров костного метаболизма (МКМ) от стадии заболевания у пациентов с МОНЧ.

Методология. В исследование включили 48 онкобольных с остеонекрозом челюстей на фоне приема остеомодифицирующих агентов (ОМА) со стабилизацией основного заболевания. Активность остеосинтеза оценивали по уровню остеокальцина (ОК), остеорезорбции — С-концевого телопептида (СТХ) — в сыворотке крови до начала лечения. Стадию МОНЧ устанавливали согласно классификации, разработанной на кафедре хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии СтГМУ (2017). Сравнивали уровни показателей МКМ для клинически значимых стадий (1, 2, 3) с помощью критерия Краскела–Уоллиса для $p < 0,05$.

Результаты. 1 стадия МОНЧ была установлена у 17 (35,42%) пациентов, 2 стадия — у 25 (52,08%) пациентов, 3 стадия — у 6 (12,5%) пациентов. Средние значения показателей МКМ составили: у пациентов с 1 стадией — ОК — 14,65 (10,5;17,5) нг/мл, СТХ — 0,289 (0,172;0,351); со 2 стадией ОК — 10 (8,74;11) нг/мл, СТХ — 0,137 (0,09;0,18); с 3 стадией — ОК — 15,5 (14;21) нг/мл, СТХ — 0,476 (0,353;0,633). Средние значения ОК статистически значимо отличались в группах пациентов с различными стадиями МОНЧ ($H = 14,13$; $p = 0,00085$; $p < 0,05$), как и показатели СТХ ($H = 22,3$; $p = 0,00001$; $p < 0,05$). При этом средние уровни обоих МКМ у пациентов со 2 стадией были ниже, чем у пациентов с 1 стадией, а самый высокий их уровень зафиксирован при 3 стадии процесса.

Выводы. Установлена достоверная ($p < 0,05$) связь между уровнями ОК и СТХ и стадией МОНЧ: максимальные значения зафиксированы при третьей стадии, минимальные — при второй и промежуточные — при первой.

Ключевые слова: остеомодифицирующие агенты, медикаментозный остеонекроз челюстей, остеокальцин, С-концевой телопептид, лабораторная диагностика

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Елена Михайловна СПЕВАК ORCID ID 0000-0002-0084-8525

к.м.н., ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Ставропольский государственный медицинский университет; врач челюстно-лицевой хирург, Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Ставрополя, г. Ставрополь, Россия
symbal.elena@mail.ru

Дмитрий Юрьевич ХРИСТОФОРАНДО ORCID ID 0000-0002-2624-7453

д.м.н., профессор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Ставропольский государственный медицинский университет; заведующий отделением челюстно-лицевой хирургии, Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Ставрополя, г. Ставрополь, Россия
dima-plastic@rambler.ru

Кристина Семеновна ГАНДЫЛЯН ORCID ID 0000-0001-8682-6986

к.м.н., профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Ставропольский государственный медицинский университет, г. Ставрополь, Россия
gandylyanks@mail.ru

Александр Анатольевич ДОЛГАЛЕВ ORCID ID 0000-0003-0959-9032

д.м.н., профессор кафедры ортопедической стоматологии, Ставропольский государственный медицинский университет, г. Ставрополь, Россия
dolgalev1@mail.ru

Евгения Владимировна ЕЛИСЕЕВА ORCID ID 0009-0002-5037-0125

к.м.н., доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Ставропольский государственный медицинский университет, г. Ставрополь, Россия
kafhirstom_stacionar@mail.ru

Адрес для переписки: Елена Михайловна СПЕВАК

355045, г. Ставрополь, ул. Тухачевского, 17 (отделение челюстно-лицевой хирургии)
+7 (961) 4570696
symbal.elena@mail.ru

Образец цитирования:

Спевак Е. М., Христофорандо Д. Ю., Гандылян К. С., Долгалев Ал. Ан., Елисеева Е. В.
ЗАВИСИМОСТЬ УРОВНЕЙ МАРКЕРОВ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ОТ СТАДИИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО
ОСТЕОНЕКРОЗА ЧЕЛЮСТЕЙ. Проблемы стоматологии. 2023; 3: 75-79.

© Спевак Е. М. и др., 2023

DOI: 10.18481/2077-7566-2023-19-3-75-79

Поступила 16.09.2023. Принята к печати 18.10.2023

DOI: 10.18481/2077-7566-2023-19-3-75-79

DEPENDENCE OF LEVELS OF BONE METABOLISM MARKERS ON THE STAGE OF MEDICATION-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAWS

Spevak E.M.^{1,2}, Christoforando D.Yu.^{1,2}, Gandylyan K.S.¹, Dolgalev Al.An.¹, Eliseeva E.V.¹

¹ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

² City Clinical Hospital of Emergency Medical Care of Stavropol, Stavropol, Russia

Annotation

Subject. The stages of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) are an important criterion for choosing treatment tactics, while laboratory diagnosis of the stages of MRONJ has not been developed.

The aim of the study is to analyze the dependence of the levels of bone metabolic markers (BMM) on the stage of the disease in patients with MRONJ.

Methodology. The study included 48 cancer patients with osteonecrosis of the jaws while taking osteomodifying agents (OMA) with stabilization of the underlying disease. The activity of osteosynthesis was assessed by the level of osteocalcin (OC), osteoresorption – C-terminal telopeptide (CTX) – in the blood serum before treatment. The stage of MRONJ was established according to the classification developed at the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery of Stavropol State Medical University (2017). The levels of BMM indicators were compared for clinically significant stages (1, 2, 3) using the Kruskal–Wallis test for $p < 0.05$.

Results. Stage 1 MRONJ was established in 17 (35.42%) patients, stage 2 – in 25 (52.08%) patients, stage 3 – in 6 (12.5%) patients. The average values of BMM indicators were: in patients with stage 1 – OK – 14.65 (10.5;17.5) ng/ml, CTX – 0.289 (0.172;0.351); with stage 2 OK – 10 (8.74;11) ng/ml, CTX – 0.137 (0.09;0.18); with stage 3 – OK – 15.5 (14;21) ng/ml, CTX – 0.476 (0.353;0.633). The average OC values were statistically significantly different in groups of patients with different stages of MRONJ ($H = 14.13$; $p = 0.00085$; $p < 0.05$), as were the STX values ($H = 22.3$; $p = 0.00001$; $p < 0.05$). At the same time, the average levels of both BMM in patients with stage 2 were lower than in patients with stage 1, and their highest level was recorded in stage 3 of the process.

Conclusions. A significant ($p < 0.05$) relationship was established between the levels of OC and CTX and the stage of MRONJ: the maximum values were recorded at the third stage, the minimum at the second and intermediate at the first.

Keywords: osteomodifying agents, medication-related osteonecrosis of the jaws, osteocalcin, C-terminal telopeptide, laboratory diagnosis

The authors declare no conflict of interest.

Elena M. SPEVAK ORCID ID 0000-0002-0084-8525

PhD in Medical Sciences, Assistant of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Stavropol State Medical University; Maxillofacial Surgeon, City Clinical Hospital of Emergency Medical Care of Stavropol, Stavropol, Russia
cymbal.elena@mail.ru

Dmitry Yu. CHRISTIFORANDO ORCID ID 0000-0002-2624-7453

Grand PhD in Medical Sciences, Professor of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Stavropol State Medical University; Head of the Department of Maxillofacial Surgery, City Clinical Hospital of Emergency Medical Care of Stavropol, Stavropol, Russia
dima-plastic@rambler.ru

Christina S. GANDYLYAN ORCID ID 0000-0001-8682-6986

PhD in Medical Sciences, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia
gandylyanks@mail.ru

Alexander An. DOLGALEV ORCID ID 0000-0003-0959-9032

Grand PhD in Medical Sciences, Professor of the Department of Orthopedic Dentistry, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia
dolgalev1@mail.ru

Evgenia V. ELISEEVA ORCID ID 0009-0002-5037-0125

PhD in Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia
kafhirstom_stacionar@mail.ru

Address for correspondence: Elena M. SPEVAK

355045, Russia, Stavropol, Tukhachevsky str., 17 (Maxillofacial Surgery Department)
+7 (961) 4570696
cymbal.elena@mail.ru

For citation:

Spevak E.M., Christoforando D.Yu., Gandylyan K.S., Dolgalev Al.An., Eliseeva E.V.

DEPENDENCE OF LEVELS OF BONE METABOLISM MARKERS ON THE STAGE OF MEDICATION-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAWS. Actual problems in dentistry. 2023; 3: 75-79. (In Russ.)

© Spevak E.M. et al., 2023

DOI: 10.18481/2077-7566-2023-19-3-75-79

Received 16.09.2023. Accepted 18.10.2023

Введение

Остеонекроз челюстей является одним из самых тяжелых осложнений медикаментозной терапии в челюстно-лицевой области [1]. Наиболее часто данное осложнение регистрируется у пациентов на фоне длительного приема остеомодифицирующих агентов (ОМА) — бисфосфонатов и деносумаба — по поводу онкологических заболеваний и остеопороза [2, 3]. В связи с тем, что в последние годы появились сведения о возникновении данного осложнения у пациентов на фоне приема других лекарственных средств (противоопухолевые иммуномодуляторы, цитостатики, глюкокортикостероиды, ингибиторы ароматазы и протеинкиназы, иммунодепрессанты) [4, 5], определение бисфосфонатного остеонекроза челюстей потеряло свою актуальность, и сейчас в мировых позиционных документах по остеонекрозу челюстей [2, 6–8], а также, в частности, в последних отечественных клинических рекомендациях по K10.2 (Воспалительные заболевания челюстей) фигурирует медикаментозный остеонекроз челюстей (МОНЧ) [9]. В целом, данное осложнение за последние годы заняло свое постоянное место в структуре челюстно-лицевой патологии [10].

Основным критерием выбора лечебной тактики МОНЧ по ведущим мировым рекомендациям выступает стадия некротического процесса — на ранних стадиях предпочтение отдается консервативным методикам, севестрэктомии, частичной резекции с сохранением непрерывности челюсти, на поздних — субтотальной и тотальной резекции с эндопротезированием [2, 6]. Наибольшие трудности, по нашему мнению, вызывает вопрос корректного определения стадии процесса на момент обращения пациента.

Стадия некротического процесса в челюстной кости, по рекомендациям мировых позиционных документов по МОНЧ (США [2], Италия [6], Япония [7], Международная целевая группа по остеонекрозу челюстей [11]), устанавливается на основании клинических и рентгенологических данных, лабораторная диагностика стадий МОНЧ не разработана. Научные исследования по определению маркеров костного метаболизма (МКМ), таких как остеокальцин, β -cross laps (СТХ — С-концевой телопептид коллагена I типа) и других, у пациентов с МОНЧ проводились неоднократно [12–15], однако на сегодняшний день их использование в практическом здравоохранении не рекомендовано в связи с отсутствием четких критериев интерпретации [16]. Авторами данной статьи проведена попытка обобщить собственный накопленный клинический материал исследований уровня маркеров костного метаболизма пациентов с МОНЧ с целью определения возможности лабораторной диагностики заболевания.

Цель исследования — проанализировать зависимость уровней маркеров костного метаболизма (МКМ) от стадии заболевания у пациентов с МОНЧ.

Материалы и методы исследования. В исследование включили 48 онкобольных с остеонекрозом челюстей на фоне приема остеомодифицирующих агентов при условии стабилизации основного заболевания (отсутствие появления новых метастатических очагов в течение последних 6 месяцев, отсутствие кахексии) и согласия на проведение исследования. Активность остеосинтеза оценивали по уровню остеокальцина (ОК), остеорезорбции — С-концевого телопептида коллагена I типа (СТХ) — в сыворотке крови до начала лечения. Стадию МОНЧ устанавливали согласно классификации, разработанной на кафедре хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии СтГМУ (2017) [17]. В связи с ненормальным распределением данных, средние представлены в формате: Me (Q25% ; Q75%), где Me — медиана, Q25% и Q75% — квартили. Расчет экстенсивных показателей признаков выполнялся для $n = 48$.

Сравнивали уровни показателей МКМ для клинически значимых стадий (1, 2, 3) с помощью критерия Краскела–Уоллиса для $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди 48 обследованных было 18 (37,5%) мужчин, 30 (62,5%) женщин в возрасте от 44 до 80 лет (64 (55;69) года) с установленными злокачественными новообразованиями различной локализации. В анамнезе у всех 48 пациентов (100%) — прием бисфосфонатов продолжительностью от 3 до 35 месяцев, в среднем 16 (6;30) месяцев. Поражение верхней челюсти было зарегистрировано у 18 (37,5%) пациентов, нижней челюсти — у 29 (60,42%) пациентов, двучелюстное поражение — у 1 (2,08%) пациента. Стадия остеонекротического процесса устанавливалась на момент обращения пациентов на основании клинической картины и данных рентгенологического исследования (мультиспиральная и конусно-лучевая компьютерная томография, ортопантомография). 1 стадия (зона остеонекроза занимает не более 1–2 лунок рядом расположенных зубов) была установлена у 17 (35,42%) пациентов (рис. 1).

Со 2 стадией (зона некроза занимает более 2 лунок рядом расположенных зубов) обратились 25 (52,08%) пациентов (рис. 2).

3 стадия (наличие любого из осложнений остеонекроза — патологического перелома челюсти, свищевого хода на коже челюстно-лицевой области, ороантрального сообщения, а также двучелюстного поражения) была зарегистрирована у 6 (12,5%) пациентов (рис. 3).

По результатам исследования средние значения показателей МКМ составили: у пациентов с 1 стадией — ОК — 14,65 (10,5;17,5) нг/мл, СТХ — 0,289

(0,172;0,351); со 2 стадией ОК — 10 (8,74;11) нг/мл, СТХ — 0,137 (0,09;0,18); с 3 стадией — ОК — 15,5 (14;21) нг/мл, СТХ — 0,476 (0,353;0,633). Расчет критерия Краскела–Уоллиса (H) показал, что средние значения ОК статистически значимо отличались в группах пациентов с различными стадиями МОНЧ (H = 14,13; p = 0,00085; p < 0,05), как и показатели СТХ (H = 22,3; p = 0,00001; p < 0,05). При этом средние уровни обоих МКМ у пациентов со 2 стадией были ниже, чем у пациентов с 1 стадией, а самый высокий их уровень зафиксирован при 3 стадии процесса.

Выводы. В результате проведенного исследования установлена достоверная (p < 0,05) связь между уровнями маркера остеосинтеза ОК и остеорезорбции СТХ и стадией медикаментозного остеонекроза челюстей: максимальные средние значения зафиксированы при третьей стадии, минимальные — при второй

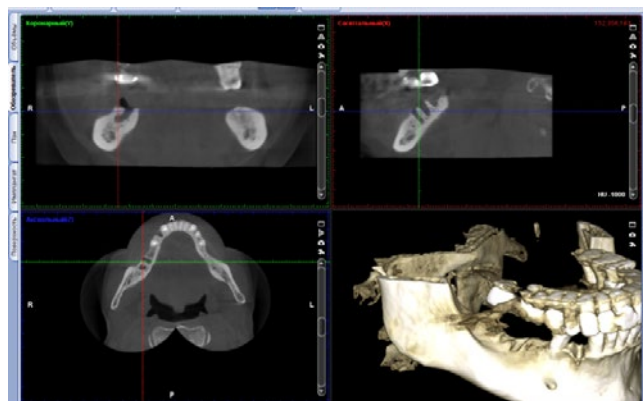


Рис. 1 (а, б). МОНЧ нижней челюсти справа, стадия 1
Fig. 1. MRONJ of the lower jaw on the right, stage 1

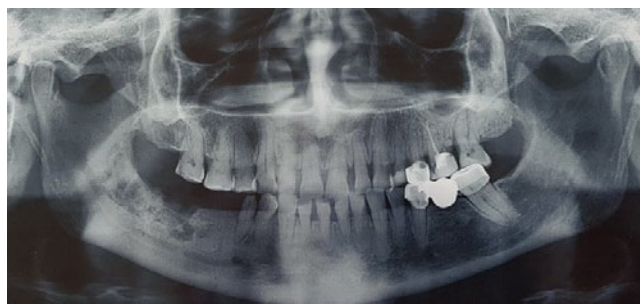


Рис. 2 (а,б). МОНЧ нижней челюсти справа, стадия 2
Fig. 2. MRONJ of the lower jaw on the right, stage 2

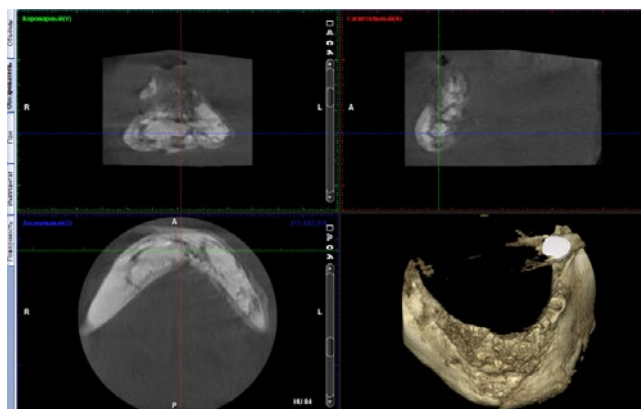
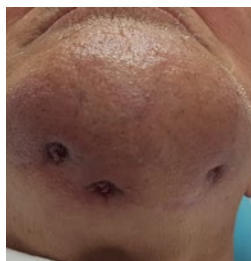


Рис. 3 (а, б, в). МОНЧ нижней челюсти, стадия 3
Fig. 3. MRONJ of the lower jaw, stage 3

Литература/References

1. Di Fede O., Panzarella V., Mauceri R., Fusco V., Bedogni A., Lo Muzio L., SIPMO ONJ Board, Campisi G. The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention // *Biomed. Res. Int.* – 2018;2018:2684924. doi: 10.1155/2018/2684924.
2. Ruggiero S.L., Dodson T.B., Aghaloo T., Carlson E.R., Ward B.B., Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2022;80(5):920-943. doi: 10.1016/j.joms.2022.02.008.
3. Limones A., Sáez-Alcaide L.M., Díaz-Parreño S.A., Helm A., Bornstein M.M., Molinero-Mourelle P. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* – 2020;25(3):326-336. doi: 10.4317/medoral.23324.
4. King R., Tanna N., Patel V. Medication-related osteonecrosis of the jaw unrelated to bisphosphonates and denosumab-a review // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* – 2019;127(4):289-299. doi: 10.1016/j.oooo.2018.11.012.
5. Ahdi H.S., Wichelmann T.A., Pandravada S., Ehrenpreis E.D. Medication-induced osteonecrosis of the jaw: a review of cases from the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) // *BMC Pharmacol Toxicol.* – 2023;6;24(1):15. doi: 10.1186/s40360-023-00657-y.
6. Campisi G., Bedogni A., Fusco V. Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione. Palermo (Italy). 2020:234. (In Italian). <https://tinyurl.com/spmo20>
7. Yoneda T., Hagino H., et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw // *J Bone Miner Metab.* – 2017;35(1):6-19. doi: 10.1007/s00774-016-0810-7.
8. Kim J.W., Kwak M.K., et al. Medication related osteonecrosis of the jaw: 2021 position statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons // *J Bone Metab.* – 2021;28(4):279-296. doi: 10.11005/jbm.2021.28.4.279.
9. Общероссийская общественная организация «Общество специалистов в области челюстно-лицевой хирургии». Воспалительные заболевания челюстей: клинические рекомендации по челюстно-лицевой хирургии. [All-Russian public organization "Society of Specialists in the Field of Maxillofacial Surgery". Inflammatory diseases of the jaws: clinical guidelines for maxillofacial surgery. (In Russ.)]. <https://tinyurl.com/guidek102>
10. Эбзеев А.К. Бисфосфонатный остеонекроз челюстей у онкологических пациентов. Казанский медицинский журнал. 2020;2:226-231. [A.K. Ebzeev. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaws in cancer patients. *Kazan Medical Journal.* 2020;2:226-231. (In Russ.)]. doi: 10.17816/KMJ2020-226.
11. Khan A.A., Morrison A., et al. International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus // *J Bone Miner Res.* – 2015;30(1):3-23. doi: 10.1002/jbmr.2405.
12. Schubert L., Russmueller G., Lagler H., Tobudic S., Heindel E., Kundi M. et al. Bone turnover markers can predict healing time in medication-related osteonecrosis of the jaw // *Support Care Cancer.* – 2021;29(12):7895-7902. doi: 10.1007/s00520-021-06361-z.
13. Peisker A., Raschke G.F., Fahmy M.D., Guentsch A., Roshanghias K., König K.C., Schultze-Mosgau S. Cross-Sectional Study of four Serological Bone Turnover Markers for the Risk Assessment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw // *J Craniofac Surg.* – 2018;29(2):137-140. doi: 10.1097/SCS.0000000000004224.
14. Demircan S., Isler S.C. Changes in serological bone turnover markers in bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws: A case control study // *Niger J Clin Pract.* – 2020;23(2):154-158. doi: 10.4103/njcp.njcp_374_19.
15. Traboulsi-Garet B., Jorba-García A., Camps-Font O., Alves F.A., Figueiredo R., Valmaseda-Castellón E. Is serum C-terminal telopeptide cross-link of type I collagen a reliable parameter for predicting the risk of medication-related osteonecrosis of the jaws? A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy // *Clin Oral Investig.* – 2022;26(3):2371-2382. doi: 10.1007/s00784-022-04383-3.
16. Багрова С.Г., Басин Е.М., Валиев А.К., Денгыгина Н.В., Копп М.В., Кутукова С.И. и др. Профилактика и лечение патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях. Злокачественные опухоли. 2021;11(3s2-2):39-54. [S.G. Vagrova, E.M. Basin, A.K. Valiev, N.V. Dengina, M.V. Kopp, S.I. Kutukova et al. Prevention and treatment of bone tissue pathology in malignant neoplasms. *Malignant tumors.* 2021;11(3s2-2):39-54. (In Russ.)]. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-38.
17. Спевак Е.М., Христофорандо Д.Ю., Иванюта С.О., Спевак Р.С., Бодулина Н.А. Терминология и классификация медикаментозного остеонекроза челюстей (обзор). Клиническая стоматология. 2023;26(2):76-85. [E.M. Spevak, D.Yu. Christoforando, S.O. Ivanyuta, R.S. Spevak, N.A. Bodulina. Terminology and classification of drug-induced osteonecrosis of the jaws (review). *Clinical dentistry.* 2023;26(2):76-85. (In Russ.)]. Doi: 10.37988/1811-153X_2023_2_76.