

DOI: 10.18481/2077-7566-2017-13-4-38-42  
УДК: 616-002

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНО АССОЦИИРОВАННЫХ ОСТЕОНЕКРОЗОВ ЧЕЛЮСТЕЙ

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

<sup>1</sup> МАУ «Центральная городская клиническая больница № 23», г. Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия

### Аннотация

**Предмет.** Бисфосфонатный 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. Использование красного фосфора при «кустарном» изготовлении дезоморфина и первитина пациентами с наркотической зависимостью. У этих двух категорий развиваются нетипичные формы остеомиелита.

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

**Методология.** 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 гг.

**Результаты.** Диагноз «медикаментозно ассоциированный остеонекроз» был установлен в 31,2 % случаев госпитализации с диагнозом «остеомиелит челюсти». В 50 % причиной явилось употребление наркотических суррогатов (дезоморфин, первитин). В 50 % — применение терапии бисфосфонатами при костных метастазах у пациентов со злокачественными новообразованиями и миеломной болезнью. Клиническая картина характеризуется затяжным течением с частыми рецидивами. При рентгенологическом исследовании характерно отсутствие секвестров с четкой демаркационной зоной.

**Выводы.** Распространенность медикаментозно ассоциированного остеонекроза увеличивается по причине более широкого применения препаратов золедроновой кислоты у пациентов с онкологическими заболеваниями. Тщательный сбор анамнеза на амбулаторном приеме играет ведущую роль при диагностике остеонекроза. Химиотерапия, как и продолжение употребления пациентом наркотических суррогатов, способствует прогрессированию процесса остеонекроза челюсти и возникновению рецидивов, несмотря на проведенное лечение. Возникновение рецидивов является причиной для повторных госпитализаций.

**Ключевые слова:** бисфосфонатный остеонекроз челюсти, остеомиелит челюсти.

Адрес для переписки:	Correspondence address:
<b>Наталья Геннадьевна ВИНОГРАДОВА</b> к. м. н., врач высшей категории отделения ЧЛХ МАУ ЦГКБ № 23, ассистент кафедры стоматологии общей практики, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация yagoda-77@mail.ru 620017, г. Екатеринбург, ул. Старых большевиков, 9. Тел. 89028723933	<b>Natalya Gennadyevna Vinogradova</b> – PhD; doctor of higher category of maxillofacial surgery's unit in MAU "CGKB" (Central Clinical City Hospital) #23; teaching fellow of stomatology department of general practice in the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Urals State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Ekaterinburg. yagoda-77@mail.ru +79028723933
<b>Образец цитирования:</b> Виноградова Н.Г., Львов К.В., Харитонов М.П. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНО АССОЦИИРОВАННЫХ ОСТЕОНЕКРОЗОВ ЧЕЛЮСТЕЙ Проблемы стоматологии, 2017, т. 13, № 4, стр. 38-42 © Виноградова Н.Г. и др. 2017	<b>For citation:</b> Vinogradova N.G., Lvov K.V., Kharitonova M.P. PREVALENCE AND CLINICAL FEATURES OF DRUG-RELATED OSTEONECROSES OF THE JAWS The problems of dentistry, 2017. Vol. 13, № 4, pp. 38-42

## PREVALENCE AND CLINICAL FEATURES OF DRUG-RELATED OSTEONECROSES OF THE JAWS

Vinogradova N.G.<sup>1</sup>, Lvov K.V.<sup>1</sup>, Kharitonova M.P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> MAU "CGKB" (Central Clinical City Hospital) #23

<sup>2</sup> Urals State Medical University

### Abstract

**Subject of study.** Bisphosphonate - related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) is a severe complication, which may arise in patients, receiving BP therapy and also in patients taking designer drugs (desomorphine, methamphetamine).

**Urgency of the study** is caused by broad bisphosphonate administration in patients with the proved bone metastasises, myelomatosis, Paget disease. Use of red phosphorus at clandestine production of desomorphine and methamphetamine in patients with drug abuse. Atypical forms of osteomyelitis develop at these two categories of people.

**Purpose** - to study the prevalence and features of clinical and X-ray picture of the drug-related osteonecrosis.

**Methodology.** The study is based on retrospective survey of records and X-ray examination of patients being on treatment in maxillofacial surgery's unit in MAU "CGKB" (Central Clinical City Hospital) #23 in 2013-2017.

**Results.** Drug - related osteonecrosis was diagnosed in 31.2% hospitalization cases with jaw osteomyelitis. In 50% designer drugs taking (desomorphine, methamphetamine) was the reason. In 50% was the administration of bisphosphonates therapy at bone metastasises in patients with malignant neoplasms and myelomatosis. The clinical picture is characterized by protracted disease course with frequent relapses. At X-ray examination the lack of sequesters with an accurate demarcation zone is characteristic.

**Conclusions.** Prevalence of drug-related osteonecrosis is increasing due to widespread use of drugs called Zoledronic acid in patients with cancer. Detailed history taking on the outpatient reception hours plays the leading role at osteonecrosis diagnostics. Chemotherapy as well as continuing of designer drugs taking promotes progressing of osteonecrosis of a jaw and its relapses in spite of the treatment. Relapses nascency is the reason for rehospitalizations.

**Keywords:** *bisphosphonate - related osteonecrosis, osteomyelitis of the jaws.*

### Введение

По данным Минздрава России, ежегодно онкологические заболевания первично выявляются у 9 млн человек во всем мире и являются причиной смерти около 5 млн 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 г. его удельный вес составил 20,9% от всех впервые выявленных новообразований. В структуре заболеваемости мужского населения первое место занимают злокачественные новообразования легких (18,8%), второе — предстательной железы (16,1%). 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. Наиболее часто поражение костей наблюдается при миеломной болезни (95—100%), раке молочной железы (65—75%), раке предстательной железы (65—75%). Несколько реже метастазирует в кости рак щитовидной железы (60%), мочевого пузыря (40%), немелкоклеточный рак легкого (30—40%), опухоли почек (20—25%), меланомы (15—45%) [1].

По рекомендациям ASCO 2011 г., терапия бисфосфонатами (БФ) (Зомета, Алендронат, Резорба) показана для пациентов с доказанными метастазами в костях [2]. По химической природе препараты являются аналогами пирофосфата, химическая структура молекулы предусматривает множество возможных вариантов соединений

за счет модификации двух боковых цепей на атоме углерода или этерификации фосфатных групп [6].

Бисфосфонаты оказывают целенаправленное воздействие на костную ткань в зонах, имеющих высокую скорость резорбции и регенерации. Они тормозят резорбцию кости путем уменьшения активности и количества остеокластов за счет влияния на их способность к адгезии, подвижности, цитологической структуры, дифференциации длительности жизни. Также бисфосфонаты оказывают влияние на остеобласты и макрофаги. В исследованиях *in vitro* было установлено, что золедроновая кислота, подавляя пролиферацию и индуцируя апоптоз, оказывает непосредственное противоопухолевое действие на клетки миеломы человека и рака молочной железы. Кроме этого, бисфосфонаты оказывают тормозящее действие на эндотелий сосудов, приводя к снижению кровотока в костной ткани [5]. Бисфосфонатный остеонекроз челюсти (БОЧ) — тяжелое осложнение, которое может возникнуть у пациентов, получающих терапию БФ. В 2003 г. впервые были описаны случаи атипичного некроза челюсти у пациентов, получающих терапию бисфосфонатами [7, 8].

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 (ЧЛЮ) 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 [3, 4].

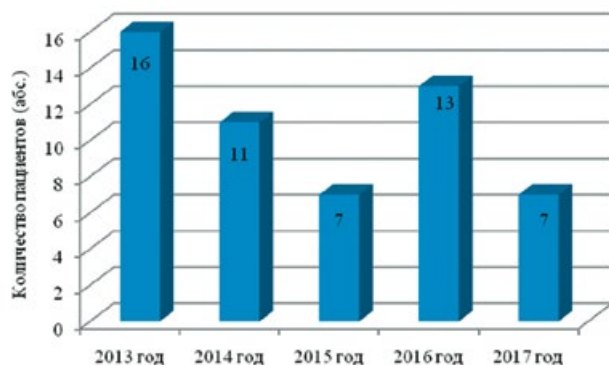


Рис. 1. Количество пациентов с диагнозом «медикаментозно ассоциированный остеонекроз» за годы наблюдения.

Fig. 1. Number of patients with drug-related osteonecrosis for years of observation.

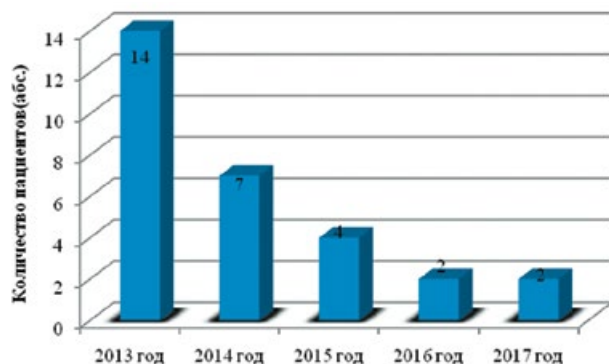


Рис. 2. Количество пациентов с диагнозом «остеонекроз челюсти», употребляющих наркотические суррогаты.

Fig. 2. Number of patients with drug-related osteonecrosis of the jaw taking designer drugs.

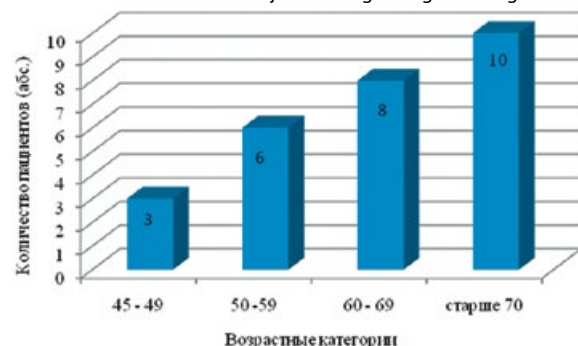


Рис. 3. Распределение пациентов, принимающих препараты золедроновой кислоты по возрастным категориям.

Fig. 3. Distribution of the patients taking Zoledronic acid drug on age categories.

**Цель** — изучить распространенность и 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 – 2016 гг.

### Результаты и обсуждение

Проведен анализ 218 случаев госпитализации в ОЧЛХ МАУ ЦГКБ №23 за 2013 – 2017 гг. с диагнозом «остеомиелит челюсти». В 68 (31,2%) случаях была установлена связь с употреблением препаратов фосфора. Так, в 2013 г. на лечении находилось 15 человек с диагнозом «медикаментозно ассоциированный остеонекроз», из них 11 мужчин и 5 женщин, в 2014 г. — 6 мужчин и 4 женщины с данным заболеванием, в 2015 г. — 4 мужчин и 3 женщины, в 2016 г. — 3 мужчин и 10 женщин, в 2017 г. — 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 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 челюсти.

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 значительных 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 (48,1%) мужчин и 14 (58,85%) женщин. 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 (26%) — верхняя челюсть.

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 альвеолита. 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 не информативны. 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 визуализируется сообщение с внешней средой по типу «клоаки» [4] (рис. 7, 8).

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

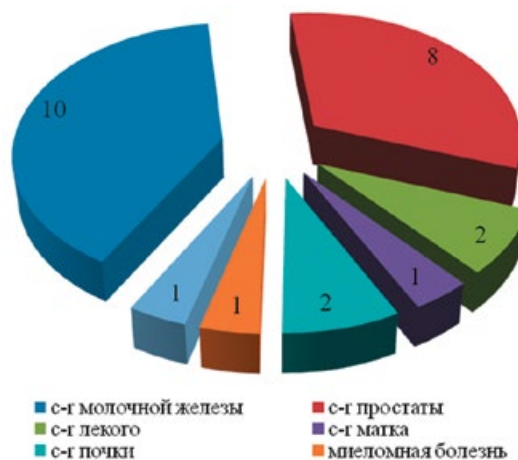


Рис. 4. Частота возникновения остеонекроза челюсти в зависимости от основного заболевания.

Fig. 4. Incidence of osteonecrosis of the jaw depending on the prior disease.

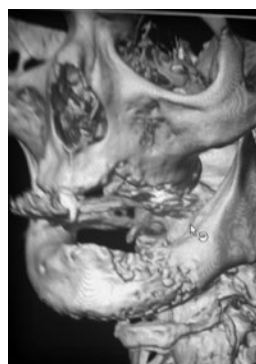


Рис. 5. Компьютерная томограмма пациента с диагнозом «медикаментозно ассоциированный остеонекроз» нижней челюсти на фоне приема препаратов золедроновой кислоты.

Fig. 5. Patient's CT with with drug-related osteonecrosis of the lower jaw affected by Zoledronic acid drug taking.

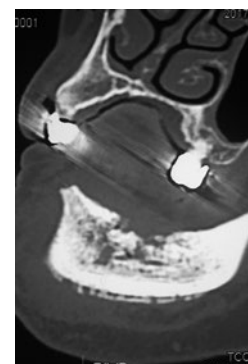


Рис. 6. КТ нижней челюсти того же пациента, сагиттальный срез.

Fig. 6. Lower jaw CT of the same patient, sagittal slice.

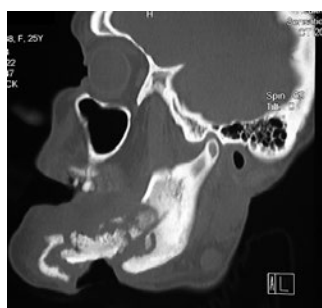


Рис. 7. Кт пациента с диагнозом «остеонекроз нижней челюсти на фоне наркотической зависимости» (сагиттальный срез).

Fig. 7. Patient's CT with with drug-related osteonecrosis of the lower jaw affected by drug abuse (sagittal slice).

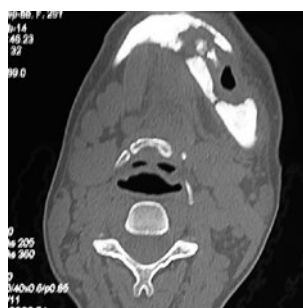


Рис. 8. КТ пациента с диагнозом «остеонекроз нижней челюсти на фоне наркотической зависимости» (горизонтальный срез).

Fig. 8. Patient's CT with with drug-related osteonecrosis of the lower jaw affected by drug abuse (horizontal cut).



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

Fig. 9. "The phenomenon of regeneration of the periosteum".

## 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. Терапия препаратами золедроновой кислоты и продолжение употребления пациентом наркотических суррогатов способствуют прогрессированию процесса остеонекроза челюсти и возникновению рецидивов, несмотря на проведенное лечение.

## Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России / под ред. 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 с.
2. Жабина, А. С. Роль бисфосфонатов для профилактики и лечения метастазов в кости / А. С. Жабина // Практическая онкология. – 2011. – Т. 12, № 3. – С. 124–131.
3. Ивашченко, А. Л. Современные аспекты этиопатогенеза, клинической картины и лечения остеомиелитов челюстей у пациентов с наркотической зависимостью и ВИЧ-инфекцией / А. Л. Ивашченко, И. Н. Матрос-Таранец, А. С. Прилуцкий // Питання експериментальної та клінічної медицини. – 2009. – № 13 (1). – С. 213–219.
4. Медведев, Ю. А. Фосфорные некрозы челюстей / Ю. А. Медведев, Е. Н. Басин // Врач. – 2012. – № 1. – С. 21–25.
5. Патогенетические аспекты остеонекроза челюстей при миеломной болезни / И. В. Рева, Г. В. Рева, Т. Ямамото, В. В. Усов [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 12. – С. 345–351.
6. 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.
7. Maruotti N., Corrado A., Neve A., Cantatore F. P. Bisphosphonates: effects on osteoblast. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2012, vol. 68, no. 7, pp. 1013–1018.
8. Walter C., Al-Nawas B., du Bois A. Incidence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in breast cancer patients. *Cancer*, 2009, no. 115 (8), pp. 1631–1637.

## References

1. Kaprin A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V. *Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii* [Condition of oncological aid to population of Russia]. Moscow, Mosk. nauch. isledovat. onkol. in-t im. P. A. Gertsena, Branch of Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Radiological Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation the Russian Center of Information Technologies and Epidemiological Researches in the Field of Oncology, 2016, 235 p.
2. Zhabina A. S. [The role of bisphosphonates for bone metastasises prevention and treatment]. *Prakticheskaya onkologiya = Practical oncology*, 2011, vol. 12, no. 3, pp. 124–131. (In Russ.)
3. Ivashchenko A. L., Matros-Taranec I. N., Prilutsky F. S. [Modern aspects of etiopathogenesis, clinical picture and treatment of the jaws osteomyelites in patients with drug abuse and HIV infection]. *Pytannya eksperymental'noyi ta klinichnoyi medytsyny = Issues of experimental and clinical medicine*, 2009, no. 13 (1), pp. 213–219. (In Russ.)
4. Medvedev Yu. A., Basin E. N. [Phosphorus necrosis of the jaws]. *Vrach = Doctor*, 2012, no. 1, pp. 21–25. (In Russ.)
5. Reva I. V., Reva G. V., Yamamoto T., Usov V. V. et al. [Pathogenetic aspects of osteonecrosis of the jaws at myelomatosis]. *Uspekhi sovremenogo yestestvoznaniya = Achievements of the modern natural sciences*, 2014, no. 12, pp. 345–351. (In Russ.)
6. Tarasenko S. V., Drobyshev A. Yu., Shipkova T. P., Zhukova N. A., Tarasenko I. V. [Model of treatment of patients with bisphosphonate - related osteonecrosis of the jaws]. *Rossiyskaya stomatologiya = Russian dentistry стоматология*, 2012, no. 2, pp. 3–13. (In Russ.)
7. Maruotti N., Corrado A., Neve A., Cantatore F. P. Bisphosphonates: effects on osteoblast. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2012, vol. 68, no. 7, pp. 1013–1018.
8. Walter C., Al-Nawas B., du Bois A. Incidence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in breast cancer patients. *Cancer*, 2009, no. 115 (8), pp. 1631–1637.

---

### Авторы:

#### Наталья Геннадьевна ВИНОГРАДОВА

к. м. н., врач высшей категории отделения ЧЛХ МАУ ЦГКБ № 23, ассистент кафедры стоматологии общей практики, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация  
yagoda-77@mail.ru

#### Константин Владиславович ЛЬВОВ

заведующий отделением ЧЛХ МАУ ЦГКБ № 23, врач высшей категории  
lvov\_k@mail.ru

#### Марина Павловна ХАРИТОНОВА

д. м. н., профессор, заведующая кафедрой стоматологии общей практики Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация posar@sosp.ru

---

### Authors:

#### Natalya Gennadyevna Vinogradova

PhD; doctor of higher category of maxillofacial surgery's unit in MAU "CGKB" (Central Clinical City Hospital) #23; teaching fellow of stomatology department of general practice in the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Urals State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.  
yagoda-77@mail.ru

#### Konstantin Vladislavovich Lvov

chief of maxillofacial surgery's unit in MAU "CGKB" (Central Clinical City Hospital) #23; doctor of higher category.

Marina Pavlovna Kharitonova - Doctor of Medical Science; professor; the head of stomatology department of general practice in the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Urals State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

---

Поступила 25.10.2017 Received  
Принята к печати 14.11.2017 Accepted