

ПРЕПАРАТ-ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ОСТЕОНЕКРОЗЫ ЧЕЛЮСТЕЙ

Е. Басин, кандидат медицинских наук,
Ю. Медведев, доктор медицинских наук, профессор,
К. Поляков, кандидат медицинских наук
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: kroko-stomatolog@mail.ru

В статье представлены современные данные об остеонекрозах челюстей, возникающих на фоне приема различных препаратов; рассматриваются некоторые вопросы диагностики, способы лечения, прогноз и рекомендации по профилактике данного заболевания.

Ключевые слова: остеонекроз, фосфорный остеонекроз, бифосфонаты.

Несмотря на более чем 10-летний период наблюдений препарат-обусловленных остеонекрозов челюстей (ОНЧ), патофизиологические механизмы их развития до конца не ясны. Предложенные гипотезы объясняют уникальную локализацию ОНЧ нарушением ремоделирования костной ткани или повышенной супрессией резорбции кости, ингибированием ангиогенеза, постоянной микротравмой, подавлением врожденного или приобретенного иммунитета, недостатком витамина D, токсичностью бифосфатов (БФ) в отношении мягких тканей, наличием воспаления, присоединением инфекции.

Из кровеносной системы 20–80% БФ поглощаются костной тканью, а остаток быстро выводится с мочой. Область сорбции, как правило, совпадает с областями формирования кости. После адсорбции часть молекул БФ может десорбироваться по мере выведения препарата с мочой в соответствии с общими физико-химическими закономерностями. По некоторым данным, большая часть БФ со временем покрывается новыми наслоениями костной ткани. Костная ткань является объектом метастазирования (как и все другие ткани); наиболее часто в кости метастазирует рак предстательной и молочной желез, легкого, щитовидной железы, почки.

Остеокласты являются важной составляющей в цикле обновления костной ткани. Жизненный цикл остеоцитов составляет около 150 дней, потом остеокласты резорбируют минеральный матрикс костной ткани, происходит высвобождение морфогенетических белков и инсулиноподобных факторов роста, которые стимулируют местные стволовые клетки к последующей дифференциации в остеобласты, способные образовывать новую кость. При нарушении функции остеокластов мертвые или поврежденные остеоциты не замещаются, сеть капилляров в костной ткани не поддерживается на должном уровне, что проявляется в последующем аваскулярном некрозе костной ткани. Многие клиницисты разделяют мнение, что при фосфорном ОНЧ сам фосфор обуславливает лишь костные изменения, а некроз — это результат действия микроорганизмов в измененной ткани.

ДИАГНОСТИКА

Для успешной диагностики остеонекротических процессов в костях лицевого черепа необходима оценка различных факторов риска. К основным факторам риска развития ОНЧ

относится хирургия в полости рта. Так, после удаления зуба в 52–61% случаев развивается остеонекроз [1–3]. Риск развития ОНЧ после удаления зуба у пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих БФ внутривенно, составляет от 1,6 до 14,8% [4]. К анатомическим факторам ОНЧ относят ношение съемных протезов, которые могут провоцировать появление зон обнажения костной ткани [5]. Сопутствующие и уже имеющиеся воспалительные заболевания полости рта также являются фактором риска ОНЧ [4, 6].

СТРАТЕГИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Основной задачей является снижение риска развития ОНЧ у пациентов, которым назначают БФ. Так, при отсутствии системных противопоказаний рекомендуется оптимизировать состояние органов и тканей полости рта перед проведением инфузий БФ [7–9]. Решение принимается совместно с онкологом; для окончательного заключения необходимо согласие всех врачей, наблюдающих данного пациента.

Разрушенные зубы, а также зубы с неудовлетворительным прогнозом подлежат удалению. На данном этапе целесообразно проведение элективных стоматологических вмешательств на тканях пародонта для купирования воспалительных заболеваний. Пациенты со съемными протезами должны быть проконсультированы стоматологом-ортопедом с целью предупреждения пролежней и травм, особенно в области челюстно-язычной линии. Важно мотивировать пациента на сохранение и поддержание стоматологического здоровья (проведение профессиональной гигиены полости рта, динамическое наблюдение у лечащего врача или челюстно-лицевого хирурга, незамедлительное обращение при наличии обнажения костной ткани). Пациенты, которым назначают БФ для лечения остеопороза, должны быть уведомлены о повышенном риске развития ОНЧ после 4 лет лечения. Приоритетом при лечении пациентов с развившимся ОНЧ является устранение болевой симптоматики, контроль инфицирования мягких и твердых тканей, а также обнажения костной ткани.

Имеются сообщения об успешном хирургическом [10–15] и консервативном [16–20] лечении.

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

Изначально впервые диагностированные бифосфонатный ОНЧ лечили, учитывая принципы терапии остеорадионекрозов [21]. Однако эта тактика потерпела неудачу, так как БФ поражают всю костную ткань челюсти, в то время как радиотерапия воздействует лишь на четко ограниченный ее участок. В случае остеорадионекрозов некоторые участки костной ткани не подвержены воздействию излучения.

СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

В группу риска входят пациенты при отсутствии некротизированной костной ткани, леченные БФ в пероральной и внутривенной форме, а также те, которым назначена антирезорбтивная или антиангиогенная терапия.

Стадия 0. Пациенты без клинических признаков некротизированной кости, но с неспецифическими симптомами или клиническими и рентгенологическими изменениями — с одонтоалгией (без явных одонтогенных причин), тупой, постоянной болью в челюстях с возможной иррадиацией, болями в проекции придаточных пазух носа, нарушением чувствительности.

Клинические изменения: подвижность зубов без признаков хронического пародонтита, периапикальные свищевые

ходы, при зондировании которых не определяется связь с зубом или периодонтом.

Рентгенологические изменения: потеря высоты костной ткани альвеолярных отростков или резорбция, не связанная с хроническим воспалением пародонта, изменение строения губчатой костной ткани — уплотнение, а также отсутствие образования новой костной ткани в области лунок, ранее удаленных зубов, участки остеосклероза, утолщение или затемнение периодонтальной связки (утолщение замыкательной пластинки, склероз или сужение периодонтальной щели) [22]. Данные неспецифические изменения, которые характеризуют вариант ОНЧ без обнажения костной ткани, могут быть выявлены у пациентов, которым ранее устанавливали I—III стадии заболевания, но на момент обследования зоны оголения костной ткани отсутствовали или произошла эпителизация.

I стадия: обнаженная или некротизированная костная ткань или свищевой ход до кости у пациентов без симптоматики и признаков инфекции. У пациента могут выявляться рентгенологические изменения, характерные для стадии 0 в пределах альвеолярного отростка.

II стадия: обнаженная или некротизированная костная ткань или свищевой ход до кости у пациентов с наличием инфекции. У пациента могут выявляться рентгенологические изменения, характерные для стадии 0 в пределах альвеолярного отростка.

III стадия: обнаженная или некротизированная костная ткань или свищевой ход до кости у пациентов с наличием инфекции и одним или несколькими из перечисленных признаков:

- обнажение костной ткани за пределами альвеолярного отростка (нижняя граница нижней челюсти, ветвь нижней челюсти, верхнечелюстной синус и скуловые кости);
- патологический перелом;
- внеротовые свищевые ходы;
- ороантральное или ороаназальное сообщение;
- остеолит, распространяющийся до базиса нижней челюсти или дна верхнечелюстного синуса.

СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Пациенты в группе риска должны быть предупреждены о возможности развития ОНЧ и первичных их проявлениях. При стадии 0 проводят симптоматическое и консервативное лечение, направленное на купирование локальных проблем (кариес, периодонтит). Системное лечение может включать болеутоляющие средства и антибиотики по показаниям для купирования инфекции. Пациентов нужно поставить на диспансерный учет в связи высоким риском прогрессирования заболевания и переходом в следующую стадию.

В I стадии пациентам назначают antimикробные полоскания. Оперативное лечение не требуется.

При II стадии пациентам назначают antimикробные полоскания в сочетании с антибактериальной терапией. Несмотря на то, что инфекционный фактор не является ведущим, происходит активная колонизация обнаженной некротизированной кости. Предпочтительно назначение пенициллина, к которому чувствительны большинство микроорганизмов. В случае аллергической реакции на пенициллины рекомендуется назначить метронидазол, клиндамицин, доксициклин, эритромицин. При наличии резистентности микроорганизмов и неэффективности медикаментозной терапии возможно оперативное лечение, направленное на уменьшение микро-

ной колонизации, так как некротизированная кость может служить матрицей для присоединения бактерий.

В III стадии пациентов направляют на поверхностную некрэктомию, а также резекцию челюсти в сочетании с длительной антибактериальной терапией для купирования воспалительных явлений и связанных с этим болевых симптомов. В некоторых случаях возможна одномоментная резекция с немедленной реконструкцией с помощью реконструктивных пластин или obturаторов. Потенциальные риски отторжения реконструктивных пластин должны быть понятны как лечащему врачу, так и пациенту в связи с генерализованным действием БФ. В ряде клинических сообщений описывается успешная немедленная реконструкция с помощью ревааскуляризованных костных трансплантатов [23—25]. В зависимости от стадии заболевания подвижные секвестры должны быть удалены для улучшения заживления мягких тканей. Возможно удаление симптоматических зубов из некротизированных фрагментов челюстей, поскольку сама операция не влияет на прогрессирование остеонекротического процесса. Также необходима тщательная гистологическая верификация удаленных костных фрагментов.

ПРОГНОЗ

При развитии ОНЧ первостепенной задачей являются облегчение страданий больного и контроль развития остеомиелитического процесса. В большинстве случаев развитие остеомиелита можно контролировать назначением в течение длительного времени курса антибиотиков, полосканий растворами антисептиков и при периодической хирургической санации размягченных фрагментов костной ткани.

РЕКОМЕНДАЦИИ

Профилактикой развития фосфорного ОНЧ является запрещение использования желтого фосфора для спичечного производства. Необходимость этой меры была настолько ясна, что еще с 1870-х годов во многих государствах в законодательном порядке было запрещено производство спичек с желтым фосфором (с 1872 г. — в Финляндии, с 1874 г. — в Дании, затем — во Франции, Нидерландах и др.). В 1906 г. в Берне Международное общество по вопросам рабочего законодательства вынесло резолюцию об абсолютном запрещении производства, ввоза и сбыта фосфорных спичек (яркий пример того, как законодательно можно бороться с промышленными заболеваниями). К этой резолюции постепенно присоединились все европейские страны. В США с 1913 г. введены запретительные законодательные пошлины. В России мерой борьбы с использованием для спичечного производства желтого фосфора было введение более высокого акциза на этот сорт спичек. В СССР не было специального закона о запрещении производства спичек с желтым фосфором (фактически и такого производства у нас не было). В целях профилактики заболевания органов полости рта, на предприятиях фосфорной промышленности рабочие применяли полоскания слабым раствором перманганата калия. Предлагалось использовать новое средство для полоскания полости рта, включавшее перманганат калия и катализатор — раствор «Арасан» [26]. Этот раствор задерживал фосфин (на 78%), фтористый водород (на 86%), элементарный фосфор (на 90%) и окислы фосфора (на 70%). Применение профилактического раствора для полоскания способствовало уменьшению воздействия вредных факторов фосфорного производства на мягкие ткани полости рта. Тем не менее при подозрении на начало заболевания рабочего немедленно переводили с фосфорного производства.

При выявлении гуморальных факторов естественно иммунитета у занятых на фосфорных производствах выявлено снижение содержания лизоцима в крови и слюне.

По данным исследователей [27], нарушение факторов защиты у практических здоровых рабочих фосфорного производства выражается в активации фазы переваривания, снижении фаз поглощения лейкоцитов, уменьшении активности лизоцима слюны и сыворотки крови, что связано с воздействием вредных факторов производства (молекулярный фосфор, фосфин, фосфорный ангидрид и др.) [27].

Перед проведением бифосфонатной терапии тщательно анализируют системные и местные предрасполагающие к развитию ОНЧ факторы. Наибольшее значение у таких факторов имеют тип и суммарная доза БФ, характер стоматологического вмешательства, гигиена полости рта, хронические одонтогенные инфекции, наличие торусов и экзостозов [28, 29].

Необходимо четкое понимание как клиницистами, так и пациентами, что четких стандартов лечения остеонекротических процессов в костях лицевого черепа не существует. Мы представили современное состояние проблемы в общих чертах, однако требуется более детальное изучение любых форм остеонекрозов в связи со схожими патогенетическими звеньями заболевания.

В свое время многие авторы высказывались в пользу выжидательной тактики, а лечили только известные болезни без должного изучения новых. Это породило, в частности, мнение, что в связи с запрещением производства фосфорных спичек вопрос о фосфорном отравлении приобретает почти исторический интерес, а описание фосфорного некроза «вскоре можно будет отыскать только в учебниках» [30]. Однако действительно ли «спичечный период» со своей специфической патологией давно миновал?!

Литература

- Vahtsevanos K., Kyrgidis A., Verrou E. et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw // *J. Clin. Oncol.* – 2009; 27: 5356–62.
- Saad F., Brown J., Van Poznak C. et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases // *Ann. Oncol.* – 2012; 23: 1341–7.
- Fehm T., Beck V., Banys M. et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies // *Gynecol. Oncol.* – 2009; 112: 605–9.
- Yamazaki T., Yamori M., Ishizaki T. et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2012; 41: 1397.
- Kyrgidis A., Vahtsevanos K., Koloutsos G. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients // *J. Clin. Oncol.* – 2008; 26: 4634–8.
- Tsao C., Darby I., Ebeling P. et al. Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2013; 71: 1360–6.
- Dimopoulos M., Kastiris E., Bama C. et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid // *Ann. Oncol.* – 2009; 20: 117–20.
- Ripamonti C., Maniezzo M., Campa T. et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan // *Ann. Oncol.* – 2009; 20: 137–45.
- Mehrotra B., Fantasia J., Ruggiero S. Outcomes of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. Importance of staging and management. A large single institution update // *J. Clin. Oncol.* – 2008; 26: 20526.
- Carlson E., Basile J. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2009; 67: 85–95.
- 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; 70: 2501.
- Stanton D., Balasanian E. Outcome of surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: review of 33 surgical cases // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2009; 67: 943.
- Stockmann P., Vairaktaris E., Wehrhan F. et al. Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up // *Support Care Cancer.* – 2010; 18: 449–60.
- 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; 137: 907.
- Eckardt A., Lemound J., Lindhorst D. et al. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in oncologic patients: a challenging problem // *Anticancer Res.* – 2011; 31: 2313–8.
- Ferlito S., Puzzo S., Palermo F. et al. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: presentation of a protocol and an observational longitudinal study of an Italian series of cases // *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2012; 50: 425.
- Saussez S., Javadian R., Hupin C. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw and its associated risk factors: a Belgian case series // *Laryngoscope.* – 2009; 119: 323–9.
- Scoletta M., Arduino P., Dalmaso P. et al. Treatment outcomes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a prospective study // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* – 2010; 110: 46–53.
- Van den Wyngaert T., Claeys T., Huizing M. et al. Initial experience with conservative treatment in cancer patients with osteonecrosis of the jaw (ONJ) and predictors of outcome // *Ann. Oncol.* – 2009; 20: 331–6.
- Wutzl A., Biedermann E., Wanschitz F. et al. Treatment results of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws // *Head Neck.* – 2008; 30: 1224–30.
- Vudiniabola S., Pirone C., Williamson J. et al. Hyperbaric oxygen in the therapeutic management of osteoradionecrosis of the facial bones // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2000; 29: 435–8.
- Fleisher K., Welch G., Kottal S. et al. Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* – 2010; 110: 509.
- Engroff S., Kim D. Treating bisphosphonate osteonecrosis of the jaws: is there a role for resection and vascularized reconstruction? // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2007; 65: 2374–85.
- Ferrari S., Bianchi B., Savi A. et al. Fibula free flap with endosseous implants for reconstructing a resected mandible in bisphosphonate osteonecrosis // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2008; 66: 999–1003.
- Seth R., Futran N., Alam D. et al. Outcomes of vascularized bone graft reconstruction of the mandible in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws // *Laryngoscope.* – 2010; 120: 2165–71.
- Разуддинов С. Организация профилактического полоскания полости рта рабочих фосфорного производства // *Вопр. стоматол.* – 1984; 4: 96–8.
- Ергешбаев К.Е., Хамзаев Б.Д. Некоторые показатели неспецифической резистентности у рабочих фосфорного производства // *Здравоохранение Казахстана.* – 1981; 3: 47–9.
- Migliorati C., Casiglia J., Epstein J. et al. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2005; 136: 1658–68.
- Woo S., Hellstein J., Kalmar J. Systematic review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws // *Ann. Intern. Med.* – 2006; 144: 753–61.
- Lowe I. Профессиональные болезни. 1925; Вып. 2.

DRUG-INDUCED OSTEONECROSES OF THE JAWS

E. Basin, Candidate of Medical Sciences; Professor **Yu. Medvedev**, MD;

K. Polyakov, Candidate of Medical Sciences

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper gives an update on jaw osteonecroses occurring with the use of different drugs and considers some diagnostic issues, treatment options, prognosis, and recommendations for the prevention of this disease.

Key words: osteonecrosis, phosphorus osteonecrosis, bisphosphonates.