

БИСФОСФОНАТНЫЙ ОСТЕОНЕКРОЗ ЧЕЛЮСТИ: ТЕКУЩЕЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ, РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ТАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

Керимова К.М., Петрова А.П.

*ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ,
Саратов, e-mail: k-karina27@mail.ru*

В статье представлен обзор литературы о текущем состоянии проблемы бисфосфонатного остеонекроза челюсти, сформулированы рекомендации по тактике лечения пациентов, а также предложены меры, направленные на профилактику развития данного осложнения. С каждым годом спрос на информацию о бисфосфонатах увеличивается, так как длительное использование этого лекарства проявляется нежелательным явлением в виде бисфосфонатного остеонекроза челюсти. Бисфосфонатным некрозом челюсти называют осложнение антирезорбтивной терапии, характеризующиеся некрозом и оголением кости, которое длится более восьми недель, с последующим прогрессированием процесса при условии отсутствия лучевой терапии в челюстно-лицевой области в анамнезе. Бисфосфонаты являются одними из самых предписываемых препаратов в мире у пациентов с высоким уровнем заболеваемости раком и частыми метастазами в кости. Приведенный в статье анализ известных на сегодняшний момент данных должен привлечь внимание врачей к данной проблеме.

Ключевые слова: остеонекроз челюсти, бисфосфонаты, хирургия, стоматология, онкология.

BISPHOSPHONATE-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW: THE CURRENT STATUS OF THE PROBLEM, RECOMMENDATIONS FOR PREVENTION AND TREATMENT TACTICS

Kerimova K.M., Petrova A.P.

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: k-karina27@mail.ru

The article presents a review of the literature on the current state of the bisphosphonate necrosis of the jaw problem, formulated recommendations on the tactics of treating patients, and also proposed measures, extensions to prevent the development of this complication. Every year, the demand for information about bisphosphonates increases, as long-term use of this drug is manifested as an undesirable phenomenon in the form of bisphosphonate osteonecrosis of the jaw. Bisphosphonate necrosis of the jaw is called the complication of antiresorptive therapy, characterized by necrosis and bare bones, which last more than eight weeks, followed by a progression of the process, provided there is no radiation therapy in the maxillofacial area in the anamnesis. Bisphosphonates are one of the most prescribed drugs in the world in patients with a high incidence of cancer and frequent bone metastases. The analysis in the article of the currently known data should draw the doctors' attention to this problem.

Keywords: osteonecrosis of the jaw, bisphosphonate, surgery, dentistry, oncology.

Актуальность

В течение последних пятнадцати лет наблюдается растущий спрос на информацию о бисфосфонатах, так как длительное использование этого лекарства позволило выявить нежелательные явления, проявляющиеся в виде бисфосфонатного остеонекроза челюсти (БОНЧ). Эта проблема актуальна, поскольку, раньше частота осложнений ограничивалась единичными клиническими наблюдениями, а сейчас, по сведениям разных авторов, в среднем, достигает 12% [Bamias A., Bartl R., Dimopoulos M., Marx R.E.]. Приведенный в статье анализ известных на сегодняшний момент данных должен привлечь внимание врачей к данной проблеме.

Цель – изучить текущее состояние проблемы бисфосфонатного остеонекроза челюсти (БОНЧ).

Задачи:

- выявить факторы риска возникновения БОНЧ;
- изучить особенности клинической картины БОНЧ;
- сформулировать рекомендации по профилактике БОНЧ.

Материалы и методы. Проведен анализ научной литературы, научных статей и стоматологических журналов.

Результаты и обсуждение

Впервые информация об остеонекрозе челюсти у пациентов, принимающих бисфосфонаты, была опубликована в 2003 году [6]. Последующие публикации вызвали еще больше беспокойство врачей. Вследствие этого производители бисфосфонатов издали письмо-предостережение врачам – онкологам и челюстно-лицевым хирургам.

Бисфосфонаты являются одними из самых предписываемых препаратов в мире у пациентов с высоким уровнем заболеваемости раком и частыми метастазами в кости. Этот вид лекарств, который предотвращает потерю костной массы, имеет различные показания и используется для профилактики и лечения остеопороза, лечения болезни Педжета и паранеопластической гиперкальциемии; его применяют как часть схемы лечения рака, особенно метастатического рака кости и множественной миеломы [8]. В России эти злокачественные новообразования составляют 25% в общей структуре онкологической заболеваемости [17]. Различают два класса бисфосфонатов: азотсодержащие (ибандронатовая кислота, золендроновая кислота, алендронат натрия, ибандронат натрия) и без содержания азота (клодроновая кислота, этидронат натрия, тилудронат натрия). Несмотря на то, что лечение бисфосфонатами имеет много преимуществ для пациентов с заболеваниями костной ткани, оно также имеет ряд неблагоприятных эффектов. Наиболее серьезным, из которых является остеонекроз челюсти.

Бисфосфонатным некрозом челюсти называют осложнение антирезорбтивной терапии, характеризующиеся некрозом и оголением кости, которое длится более восьми недель, с последующим прогрессированием процесса при условии отсутствия лучевой терапии в челюстно-лицевой области в анамнезе [6]. Чаще всего процесс развития остеонекроза возникает на нижней челюсти, чем на верхней. Сочетанное повреждение челюстей встречается крайне редко [7]. Поражения могут быть разными по размеру и степени тяжести [12]. На сегодняшний день о развитии БОНЧ у детей и подростков не сообщалось. Выделяют 4 стадии БОНЧ. При 0-й стадии возможно отсутствие обнажения некротизированной кости. 1-я стадия характеризуется обнажением участка некротизированной кости без признаков воспаления и боли. На 2-й стадии наблюдается появление боли и явлений воспаления на обнаженном участке. Во время 3-й стадии встречается один или несколько признаков: обнажение альвеолярной кости, наличие патологического перелома, свищевой ход на коже.

Основопологающие патофизиологические механизмы, лежащие, в основе БОНЧ на данный момент до конца не изучены. Бисфосфонаты ингибируют пролиферацию эндотелия, прерывают внутрикостную циркуляцию и костный кровоток, способствуя

развитию остеонекроза [13]. Эту группу препаратов можно рассматривать как селективные лекарственные средства, так как бисфосфонаты поглощаются преимущественно остеокластами в участках активной перестройки кости. Сообщается, что БОНЧ проявляется через 6 – 60 месяцев после начала лечения бисфосфонатами. В костной ткани происходит кумуляция препарата.

Кость челюсти (частично или полностью) становится хрупкой как мел и со временем может обнажаться [11]. Это является причиной сильной боли, а также вызывает проблемы во время приема пищи, разговора, проведения чистки зубов.

Предшествующими событиями развития БОНЧ часто является: удаление зубов, заболевания периодонта, мандибулярные экзостозы, установка дентальных имплантов. Другие факторы, способствующие распространению инфекции, включают в себя: местную инфекцию, использование кортикостероидов и химиотерапию. Также сообщалось, что негативное влияние оказывает плохой стоматологический статус, употребление алкоголя и табака, преклонный возраст, диабет, иммуносупрессия [4].

Известно, что кости челюсти наиболее уязвимы к инфекции, являются своего рода «мишенью», поскольку полость рта имеет тонкую слизистую оболочку. [9]. Кроме того, бактерии имеют более легкий путь к челюсти через тонкие периодонтальные связки. По мнению многих авторов, развитие остеонекроза происходит в челюстных костях из-за особенностей их строения, поскольку, кортикальная костная ткань челюстей имеет скудную васкуляризацию. Бисфосфонаты значительно ухудшают заживление костей, тем самым повышают риск остеонекроза.

К клиническим проявлениям БОНЧ относят: нарушение чувствительности; боль и отек на пораженной челюсти, при отсутствии патологии зубочелюстной системы; нагноение мягких тканей, дефекты слизистых оболочек с гладкими или неровными краями с оголением кости на верхней или нижней челюсти, сохраняющиеся более восьми недель.

Бисфосфонаты назначают перорально и внутривенно. Сообщалось, что БОНЧ чаще всего встречался у пациентов, которые получали золендроновую кислоту, гораздо реже отмечался при приеме пероральных бисфосфонатов [11].

Ключевым фактором этих путей введения является биодоступность. Распространенность остеонекроза челюсти у пациентов,

принимающих оральные бисфосфонаты, варьирует от 0,07 до 0,10% [3]. Повышение биодоступности путем парентерального введения повышает эффективность препарата, но может являться причиной более высокой распространенности БОНЧ. В среднем колеблется от 0,8 до 20% [5].

Несмотря на то, что риск не может быть устранен, прогноз обычно хорош для пациентов, принимающих пероральные бисфосфонаты. Площадь экспозиции кости обычно ограничена (от 2 до 10 мм) и имеет меньшую степень тяжести по сравнению с пациентами с раком, которые получают внутривенную терапию. При исследовании остеонекроза челюсти, вызванного пероральными бисфосфонатами, после четырехмесячного перерыва приема лекарства, было достигнуто полное разрешение в 16 из 17 случаев: 11 разрешенных – без хирургического вмешательства, 3 – с местным лечением, а 2 – с резекцией нижней челюсти. Считается, что заболеваемость БОНЧ является низкой в течение 6 месяцев после начала терапии бисфосфонатом, и поэтому пациенты, которые только начали эту терапию, должны пройти тщательную оценку и лечение зубов, если это не было проведено профилактически.

Всем пациентам, которые начинают принимать бисфосфонаты, рекомендуется определить факторы риска БОНЧ (травмы челюсти, активная зубная инфекция, удаление зубов), регулярно проходить стоматологическое обследование, поддерживать хорошую гигиену полости рта и обязательно сообщать о любых симптомах, локализованных в полости рта. Следует избегать хирургических вмешательств.

На начальных стадиях симптоматика может быть недостаточно выражена. Диагноз ставят при визуальном осмотре на основании клинических данных. Диагностировать остеонекроз челюсти можно с помощью МРТ, рентгенодиагностики и компьютерной томографии. Применение лучевых методов значительно расширяет возможности диагностики и способствует постановке диагноза на ранних стадиях [18].

Целью лечения остеонекроза челюсти является предотвращение потери костной массы, сохранение пораженных суставов, стимулирование роста новой кости. Тип лечения зависит от стадии, на которой был диагностирован БОНЧ и объема пораженной челюстной кости. Выделяют два метода лечения БОНЧ – консервативный и хирургический. Консервативная терапия предполагает назначение антибактериального курса,

симптоматическую терапию, ежедневную обработку очагов поражения растворами антисептиков [1]. При выборе хирургического метода, производят кюретаж лунок удаленных зубов, резекцию челюсти, секвестрэктомию [2].

Дополнительно с основными методами лечения, некоторые авторы, успешно используют озонотерапию, эрбиевый лазер и крайне высокочастотную терапию [8, 9, 10, 14].

На данный момент нельзя выявить лиц, у которых в последствие разовьется БОНЧ [21]. Лечение бисфосфонатами необходимо назначать всем нуждающимся в нем пациентам, но следует проводить регулярную санацию полости рта. Врачи, которые сталкиваются в своей практике с данной проблемой, должны быть проинформированы о существующем риске БОНЧ. Необходимо своевременно осведомлять пациентов, что терапия бисфосфонатами должна быть отложена, пока не проведется лечение зубов [22].

Выводы

При лечении пациентов, принимающих бисфосфонаты, врачи должны руководствоваться индивидуальным подходом, так как вероятность возникновения БОНЧ зависит от класса бисфосфонатов, длительности приема, особенностей пациента и стоматологического лечения.

Ранняя диагностика БОНЧ имеет решающее значение для предотвращения чрезмерной потери костной массы.

С целью уменьшения риска развития БОНЧ, пациентам необходимо проводить профилактическую процедуру – санацию полости рта перед началом терапии. В дальнейшем, пациенты должны быть под динамическим наблюдением стоматолога. Больные, в свою очередь, обязаны соблюдать хорошую гигиену полости рта.

Список литературы

1. Agrillo A. Avascular necrosis of the jaws: New therapeutic protocol in the treatment of 30 clinical cases. *J. Cranio-maxillofacial Surg.* 2006; 34 (9): 197. [http://dx.doi.org/10.1016/S1010-5182\(06\)60763-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1010-5182(06)60763-4)
2. 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.
3. Bocanegra-Perez S., Vicente-Barrero M., Knezevic M. et al. Use of platelet-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2012; 41: 1410–1415. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2012.04.020>
4. Bottler T., Keller O., Kuttnerberger J. Treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *J. Cranio-maxillofacial Surg.* 2006; 34 (9): 171. [http://dx.doi.org/10.1016/S1010-5182\(06\)60661-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1010-5182(06)60661-6)

5. Cella L., Oppici A., Arbasì M. et al. Autologous bone marrow stem cell intralesional transplantation repairing bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *Head Face Med.* 2011; 7: 16.
6. Ezra A., Golomb G. Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. *Adv Drug Deliv Rev.* 2000; 42:175–179. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10963835>
7. Fliefel R., Tröltzsch M., Kühnisch J. et al. Treatment strategie and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2015; 44 (5) : 568
8. Hoff A.O., Toth B.B., Altundag K. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res.* 2008;23:826–836. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18558816>
9. Kalyan S., Wang J., Quabius E.S. et al. Systemic immunity shapes the oral microbiome and susceptibility to bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *J. Transl. Med.* 2015; 13: 212. doi: 10.1186/s12967-015-0568-z.
10. King A.E., Umland E.M. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates. *Pharmacotherapy.* 2008; 28:667–677. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18447663>
11. Marx R.E. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2003; 61: 1115–1117. [http://dx.doi.org/10.1016/S0278-2391\(03\)00720-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0278-2391(03)00720-1)
12. 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.
13. Ripamonti C.I., Cislighi E., Mariani Maniezzo M. Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: preliminary results of a phase I–II study. *Oral. Oncol.* 2011; 47: 185–190.
14. Rollason V., Laverrière A., MacDonald L.C. et al. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 26: 2 CD008455. DOI: 10.1002/14651858.
15. Ruggiero S.L., Dodson T.B., Fantasia J. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw – 2014 update. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2014; 72 (10) : 1938–1956. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>
16. Watts N.B., Marciani R.D. Osteonecrosis of the jaw. *South Med. J.* 2008; 101: 160–165. <http://dx.doi.org/10.1097/SMJ.0b013e31816127d9>
17. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. Вести российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН 2008; 19: 2: прил 1: 52–58.
18. Заславская Н.А., Дробышев А.Ю., Волков А.Г. Опыт лечения остеонекрозов челюстей у пациентов, получающих антирезорбтивную терапию (бисфосфонаты, «Деносуаб»). *Cathedra.* 2014; (47) : 32–34.
19. Слетов А.А., Сирак С.В., Давыдов А.Б. и др. Аппаратный метод лечения переломов нижней челюсти при бисфосфонатных остеонекрозах. *Стоматология для всех.* 2014; (2) : 32–36. [Sletov A.A., Sirak S.V., Davydov A.B. et al. Hardware method of treatment mandibular fractures bisphosphonate osteonecrosis. *Stomatologiya dlya vsekh.* 2014; (2) : 32–36. (In Russ.)]
20. Сулейманов А.М., Мингазов Г.Г., Салыхова Г.А. Бисфосфонатные остеонекрозы челюстей. *Мед. вестн. Башкортостана.* 2012; 7 (2) : 112–115.
21. Тарасенко С.В., Дробышев А.Ю., Шипкова Т.П. и др. Тактика лечения больных с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей. *Рос. стоматол.* 2012; (2) : 3–13.2
22. Торопцова Н.В., Беневоленская Л.И. Бисфосфонаты: приверженность терапии – залог успешного лечения остеопороза. *Соврем. ревматол.* 2008; (1) : 78–81.