

УДК 616.716.8-002.4

ОСТЕОНЕКРОЗЫ ЧЕЛЮСТЕЙ

Титова О. Н., Белозерова Н. Н.

*ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России,
кафедра челюстно-лицевой хирургии и травматологии,
г. Москва; Российская Федерация*

Введение. Лечение злокачественных опухолей комбинированное и включает хирургическое вмешательство, химиотерапию и лучевую терапию. Для лечения рака молочной железы, предстательной железы, миеломы и костных метастазов используют бисфосфонаты. Причинами развития остеорадионекроза челюстей связанного с бисфосфонатами являются травмы полости рта: удаление зуба, травма слизистой полости рта ортопедической конструкцией.

Цель исследования — оптимизация методов лечения пациентов с остеонекрозами челюстей после комбинированной терапии.

Объекты и методы. Лечение пациентов с остеонекрозами челюстей провели у 140 человек с онкологической патологией после комбинированной терапии. Возраст пациентов варьировал от 35 до 76 лет. Мужчин было 73 (51 %), женщин — 67 (48 %). У 70 (51 %) человек диагностировали II стадию онкологического процесса, у 35 (26 %) — I стадию, у 32 (23 %) — III–IV стадию. Опухоли челюстно-лицевой области были диагностированы у 82 (59 %) человек. Заболевания молочных желез имели место у 38 (27 %) пациентов, злокачественные новообразования других локализаций — 20 (14 %).

Всем пациентам (140 человек) проводили следующее лечение: лучевое — 31 (22 %), химиотерапия — 42 (30 %), химио-лучевое — 67 (48 %).

Результаты. Из 140 пациентов с остеонекрозом челюстей выздоровление наступило у 63 (46 %) человек, 46 (34 %) погибли; 18 (13 %) — находятся на лечении и динамическом контроле; о 13 (9 %) пациентах точной информации нет.

Заключение. Остеонекрозы, развивающиеся на фоне комбинированной терапии у онкологических пациентов, имеют длительное, вялотекущее течение. Основное направление в лечении занимает консервативная терапия, способствующая формированию секвестра.

Ключевые слова: остеорадионекроз; бисфосфонаты; нижняя челюсть.

OSTEONECROSIS OF THE JAWS

Titova O. N., Belozerova N. N.

*Russian University of Medicine, Department of Maxillofacial Surgery
and Traumatology, Moscow, Russian Federation*

Introduction. Treatment of tumors is combined and includes surgery, chemotherapy and radiation treatments. They depend on the localization and prevalence of process. The reasons for the development of osteoradionecrosis of the jaws (ORNJ) and bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) is trauma to the mouth: tooth extracted, trauma to denture.

Purpose. This investigation aims to improve treatment options of osteonecrosis.

Objects and methods. Treatment of patients with osteonecrosis of the jaw was performed in 140 people with oncological pathology after combination therapy. The age of the patients ranged from 35 to 76 years. There were 73 men (51 %) and 67 women (48 %). 70 (51 %) people were diagnosed with stage II of the oncological process, 35 (26 %) with stage I, 32 (23 %) with stage III–IV. Tumors of the maxillofacial region were diagnosed in 82 (59 %) people. Breast diseases occurred in 38 (27 %) patients, malignant neoplasms of other localizations – 20 (14 %).

All patients (140 people) received the following treatment: radiation — 31 (22 %), chemotherapy — 42 (30 %), chemo-radiation — 67 (48 %).

Results. Of 140 patients with osteonecrosis of the jaw, 63 (46 %) recovered, 46 (34 %) died; 18 (13 %) are under treatment and dynamic control; there is no accurate information about 13 (9 %) patients.

Conclusion. Osteonecrosis, which develops against the background of combination therapy in cancer patients, has a long, sluggish course. The main direction of treatment is conservative therapy, which contributes to the formation of sequestration.

Keywords: osteoradionecrosis; bisphosphonates; jaw.

Введение. Распространенность различных заболеваний костной системы человека в настоящее время общеизвестна. Кости могут поражаться патологическим процессом, изменять форму, утрачивать функцию. Костная ткань постоянно перестраивается и характеризуется высокой васкуляризацией. В норме в кости непрерывно протекают два диаметрально противоположных процесса — воспроизведение и растворение костного вещества, например, процессы моделирования и ремоделирования. Перестройка кости является циклическим процессом, постоянно и одновременно происходящим во множестве

мест скелета, с обновлением кости через каждые 10 лет. Развитие цивилизации, влияние деятельности человека, изменение климата, характера питания сказывается на качестве жизни и здоровье человека. Хронический остеомиелит, как и злокачественные заболевания относятся к разряду вечных проблем человечества. Учения об остеомиелите берут свое начало с древних времен. Это заболевание знал и лечил Гиппократ, о нем упоминается в трудах Авиценны, А. Цельса, К. Галена. Развитие фармацевтической индустрии и применение современных принципов лечения привело к развитию новых видов патологических изменений в костной ткани. Научные источники указывают на увеличение числа атипичных форм остеомиелитов, среди которых развиваются аваскулярные формы остеонекрозов лучевого и токсического генеза, диффузный склеротический остеомиелит [1].

По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации ежегодно онкологические заболевания первично выявляются у 9 миллионов человек во всем мире. Лечение злокачественных опухолей является комбинированным, то есть включает различные варианты хирургического, химио- и лучевого лечения, а также различные их комбинации. На современном этапе разрабатываются лучевые методы селективного воздействия на опухоль. Для решения этого вопроса наметились три перспективных направления: использование нетрадиционных режимов фракционирования дозы, применение различных радиомодификаторов, в первую очередь радиосенсибилизаторов гипоксических клеток, а также радиопротекторов, поиск эффективных сочетаний лучевой и химиотерапии. Лучевая терапия злокачественных новообразований может привести к поражению здоровых тканей с развитием повреждений: эпителиит, ксеростомия, дисгевзия; и осложнений: лучевой кариес, лучевая язва слизистой оболочки полости рта, остеорадионекроз челюстей (ОРН).

Одним из основных критериев оценки онкологической помощи является показатель запущенности. В 2015 году в России 20,4% злокачественных новообразований диагностированы при наличии отдаленных метастазов. Появление метастазов в кости зачастую вырастает в значительную клиническую проблему, влияющую на снижении качества жизни пациентов и сопровождается сильной болью и патологическими переломами. Наиболее часто в кости метастазирует рак предстательной железы (54–85%), легкого (32–64%), молочной железы (47–85%), почки (33–60%) и щитовидной железы (28–60%). Метастазирование в кости сложный процесс и чаще раз-

вивается в местах повышенного костного обмена. Опухолевые клетки, отделяясь от первичной опухоли, циркулируя по кровеносным сосудам, прикрепляются к поверхности кости, секретируют факторы для ее деструкции (воздействуя на остеокласты) и инициируют пролиферацию опухолевых клеток. Основным направлением в лечении костных метастазов является воздействие на остеокласты, препятствуя их активации и созреванию. Мощными ингибиторами костной резорбции являются бисфосфонатные препараты. Они применяются при лечении костных метастазов при злокачественных опухолях, остеопорозе, болезни Педжета, множественной миеломе. По данным специальной литературы первое опубликованное наблюдение бисфосфонат-ассоциированного остеонекроза челюстей (БОНЧ) описан в 2003 году. На фоне комбинированной терапии злокачественных опухолей и лечения антирезорбтивными и/или антиангиогенными препаратами число остеонекрозов челюстей растет [2]. В 2014 году Американская ассоциация стоматологов-хирургов и челюстно-лицевых хирургов рекомендовала новое название — препарат-ассоциированный остеонекроз челюстей [3].

За последнее время разработаны разные варианты лечения, из которых можно выделить два основных: консервативный и хирургический.

Цель исследования — оптимизация методов лечения пациентов с остеонекрозами челюстей после комбинированной терапии.

Объекты и методы. Лечение пациентов с остеонекрозами челюстей провели у 140 человек с онкологической патологией после комбинированной терапии. Возраст пациентов варьировал от 35 до 76 лет. Мужчин было 73 (51 %), женщин — 67 (48 %). Наибольшее число пациентов приходилось на возрастную группу от 50 до 65 лет. У 70 (51 %) человек диагностировали II стадию онкологического процесса, у 35 (26 %) — I стадию, у 32 (23 %) — III–IV стадию. Опухоли челюстно-лицевой области были диагностированы у 82 (59 %) человек. Заболевания молочных желез имели место у 38 (27 %) пациентов, злокачественные новообразования других локализаций — 20 (14 %).

Лучевую терапию проводили пациентам в разных онкологических больницах и диспансерах Москвы, Московской области и в других городах Российской Федерации. Суммарная очаговая доза (СОД) составляла от 40 до 91 грея (Гр.). В объем облучения включали как первичную опухоль, так и региональные лимфатические узлы.

Антирезорбтивные препараты назначали пациентам в связи с отдаленным метастазированием опухолей вне челюстно-лицевой лока-

лизации. Чаще это были метастазы в кости позвоночника, бедер, так же встречались метастазы в область кости затылка и нижней челюсти. Препараты назначали в виде таблеток или внутривенного введения. Дозировка препарата, при котором отмечали развитие остеонекроза, начиналась с 14 мг. Были три пациентки, у которых доза антирезорбтивных препаратов многократно превышала допустимую норму (от 400 до 600 мг). Всем пациентам (140 человек) проводили следующее лечение: лучевое — 31 (22%), химиотерапия — 42 (30%), химиолучевое — 67 (48%).

Пациентам проводили стоматологическое обследование, которое включало опрос, сбор анамнеза и жалоб. Выявляли сопутствующие заболевания, вредные привычки; оценивали гигиеническое состояние полости рта. Причины развития некротического процесса были различные, но их всех объединяла травма челюстно-лицевой области. Чаще всего остеонекроз развивался после удаления зубов — 110 человек (79%) в различные сроки после комбинированной терапии, от двух месяцев и более (до 10 лет). Следующей причиной была хроническая травма плохо припасованным съемным протезом — 8 пациентов (6%). После операции по поводу удаления опухоли и одномоментной пластической операции в челюстно-лицевой области — 12 (8%). Обращали на себя внимание пациенты, у которых остеонекроз развивался на беззубой челюсти без видимой травмы — 7 человек (5%). У трех пациентов (2%) остеонекроз развивался через несколько месяцев после постановки имплантатов. При этом имела место остеоинтеграция дентального имплантата и его стабилизация.

У поступивших пациентов диагностировали некроз челюстей: нижней челюсти — 91 (66%) человек, верхней — 30 (22%), обе челюсти были поражены у 16 (12%). На нижней челюсти центральный отдел был поражен у 6 человек (7%), тело челюсти — у 56 (62%), угол челюсти — у 25 (27%), ветвь — у 4 (4%) пациентов. Это разделение было относительно условным, потому что во время длительного лечения некротический процесс распространялся вдоль челюсти, разрушая ее.

Пациентов обследовали, используя общие, клинические и дополнительные методы исследования. Они, как правило, предъявляли жалобы на постоянную ноющую боль, гнилостный запах изо рта, слабость, быструю утомляемость. В полости рта выявляли участок оголенной узурированной кости. При ОРН пораженная кость была обнажена на всем протяжении и зияла в полость рта, что позволяло продуктам распада некроза вымываться при полоскании рта. При

БОНЧ оголенный участок, как правило, был небольшого размера и весь процесс протекал под воспаленной слизистой оболочкой со свищами, что клинически определяло тяжелое течение процесса. У 24 (17%) пациентов произошел патологический перелом нижней челюсти; у 17 (12%) пациентов — сформировался ложный сустав; симптом Венсана отмечали у 68 (50%) человек; наружные свищи — у 36 (26%); ороантральное сообщение констатировали у 11 (8%) лиц. Для объективной оценки состояния костной ткани челюстей проводили лучевые методы исследования (ортопантограмму, компьютерную томографию, магнитно-резонансную компьютерную томографию, конусно-лучевую компьютерную томографию, ультразвуковое исследование). Также выполняли лабораторные методы: анализы крови и мочи, иммунологическое исследование крови и ротовой жидкости.

Всем пациентам сначала осуществляли консервативную терапию: противовоспалительную, антибактериальную, общеукрепляющую, десенсибилизирующую, иммуномодулирующую и симптоматическую. Лечение проводили после консультации с врачом-онкологом и химиотерапевтом. После формирования секвестра проводили хирургическое лечение — секвестрэктомию.

Дезинтоксикационную терапию проводили 50 пациентам с помощью внутривенного введения низкомолекулярных растворов; 27 пациентам провели курсы гиперборической оксигенации (ГБО); 11 — курсы иммуномодулирующей терапии под наблюдением врача-иммунолога. У 17 человек провели обследование и применение препаратов заместителей слюны («Гипосаликс» и «Ксеростом»). Одна пациентка провела лечение иглорефлексотерапией, что значительно уменьшило боль и купировало воспалительную реакцию.

Операцию секвестрэктомию провели после отторжения мертвой кости у 78 (57%) пациентов, что определяли клинически и при помощи лучевых методов исследования. Но даже полное отграничение секвестра не дает гарантии выздоровления и у 15 (19%) человек был констатирован рецидив остеонекроза. При этом клинические проявления были намного менее выражены: меньше болевых ощущений, меньший объем оголенной кости. операции проводили в амбулаторных условиях, при небольшом участке секвестра, и в стационаре — при секвестре значительных размеров. Секвестр удаляли и рану зашивали наглухо. В ситуациях, когда мягкие ткани были повреждены длительным воспалительным процессом, послеоперационную рану вели под

тампоном до полной эпителизации. Поражение мягких тканей значительно усложняло процесс заживления раны.

Результаты. Из 140 пациентов с остеонекрозом челюстей выздоровление наступило у 63 (46 %) человек, 46 (34 %) погибли в результате распространенности основного заболевания. 18 (13 %) пациентов находятся на лечении и динамическом контроле. О состоянии 13 (9 %) пациентов точной информации нет, так как из них четверо уехали на лечение за границу, девять — находятся в Хосписе.

Заключение. Остеонекрозы, развивающиеся на фоне комбинированной терапии у онкологических пациентов, имеют длительное, вялотекущее течение. Основное направление в лечении занимает консервативная терапия, способствующая формированию секвестра.

Литература.

1. Маркс, Р. Патология полости рта и челюстно-лицевой области в практике стоматолога / Р. Маркс. — М. : Квинтэссенция, 2019. — 369 с.
2. Эбзеев, А. К. Бисфосфонатный остеонекроз челюстей у онкологических пациентов / А. К. Эбзеев // Казан. мед. журн. — 2020. — Vol. 101, № 2. — 226–231. doi: 10.17816/KMJ2020-226
3. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw — 2014 Update / S. L. Ruggiero [et al.] // J. Oral Maxillofac. Surg. — 2014. Vol. 72, N 10. — P. 1938–1956. doi: 10.1016/j.joms.2014.04.031