УДК 616

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ОСТЕОНЕКРОЗА ЧЕЛЮСТЕЙ

Минабудинова Амина Камильевна

ординатор

Хомутова Елена Юрьевна

д.м.н., заведующая кафедрой

лучевой диагностики

ФГБОУ ВО «Омский государственный

медицинский университет»

Аннотация: Лекарственный остеонекроз челюстей (ЛОНЧ) – осложнение лекарственной терапии ряда заболеваний, характеризующееся омертвением и оголением участка кости, продолжается более 8 недель, с дальнейшим прогрессированием процесса, при условии отсутствия лучевой терапии на область головы в анамнезе. Наиболее распространенным является бисфосфонатный остеонекроз нижних челюстей (БОНЧ). ЛОНЧ ухудшает качество жизни больных и может привести к инвалидизации. Наиболее информативными методами диагностики являются лучевые методы диагностики, в основном компьютерная томография. Цель статьи – привлечь внимание врачей к данной патологии и особенностям её диагностики.

Ключевые слова: Остеонекроз нижней челюсти, бисфосфонаты, лекарственный остеонекроз.

RADIOLOGY DIAGNOSTIC OF MEDICATION-RELATED OSTEONECROSIS OF JAWS

Minabudinova Amina Kamil'evna

Homutova Elena Yur'evna

Abstract: Medication-related osteonecrosis of jaws – MRONJ) is a complication of therapy of a number of diseases characterized by necrosis and exposure of the bone area, lasts for more than 8 weeks, with further progression of

the process, provided there is no radiation therapy on the head area in the anamnesis. The most common is bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws (BRONJ). MRONJ worsens the quality of life of patients and can lead to disability. The most informative diagnostic methods are radiology diagnostic methods, mainly computed tomography. The purpose of the article is to draw the attention of doctors to this pathology and the peculiarities of its diagnosis.

Key words: Osteonecrosis of the mandible, bisphosphonates, medicinal osteonecrosis.

В настоящее время лекарственные остеонекрозы челюстей являются крайне важной проблемой как в челюстно-лицевой хирургии, так и в хирургической стоматологии [1, с. 25]. В литературе первое упоминание этой патологии появилось в 2003 г. под авторством R.E. Marx. Затем стали появляться многочисленные данные о поражении челюстей у пациентов, которые лечились с помощью препаратов БФ [10, с. 91].

Лекарственный остеонекроз челюстей имеет некоторые особенности этиологии, патогенеза, клинических проявлений и диагностики, которые отличают его от других воспалительных, дистрофических и ятрогенных заболеваний челюстей. В 2014 г. было сформулировано наиболее точное определение этого состояния Американской ассоциацией стоматологов и челюстно-лицевых хирургов (AAOMS). Лекарственный остеонекроз челюстей – осложнение лекарственной терапии, характеризующееся некрозом и обнажением участка кости верхней и/или нижней челюсти, с хроническим течением более 8 недель и дальнейшим прогрессированием; лучевая терапия на область головы ранее не проводилась [11, с. 70].

Одной из самых распространенных в применении групп препаратов, ассоциированных с ЛОНЧ, являются бисфосфонаты. Однако помимо этого класса препаратов существуют и другие лекарственные средства, способные вызвать такую серьезную патологию как остеонекроз нижних челюстей. К ним относятся другие группы антирезорбтивных препаратов и препараты, обладающие антиангиогенным действием [7, с. 481; 24, с. 32].

Препараты, вызывающие лекарственный остеонекроз челюстей:

- 1) Бисфосфонаты;
- 2) Денолизумаб;
- 3) Препараты с антиангиогенным эффектом.

Бисфосфонаты — препараты, подавляющие процесс естественного разрушения костной ткани. Они являются аналогами эндогенного пирофосфата костного матрикса, но атом кислорода в формуле замещен на углерод. В зависимости от замещения азота в боковой цепи подразделяются на:

- БФ без замещения азота (этидронат, клодронат);
- БФ с амино-группой (алендронат);
- БФ с замещением азота (ибандронат);
- БФ с основными гетероциклическими соединениями (ризедронат, золедронат) [13, с 72].

Эта группа препаратов активно применяется для лечения остеопороза и метастазов в костной ткани. В основном применяются в терапии рака молочной железы, простаты и почек. Распространенность БОНЧ среди онкобольных в различных странах мира варьирует: 18% — в Японии [28, с. 210], 17% — в Германии [26, с. 357], 15% — в Канаде [22, с.5], 6,7% — в США [17, с. 510], 4% — в Италии [16, с. 285], 2,6% — в Мексике [19, с.282], 3,6% — в Швеции [20, с. 478]. В Российской Федерации распространённость БОНЧ у пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями — 11% и неуклонно увеличивается [5, с. 236].

Ключевое звено патогенеза БОНЧ — стимуляция остеокласт-подавляющего фактора. В результате этого нарушается образование остеокластов из моноцитов, падает их численность и подавляется деятельность остеокластов. Фосфор обладает антиангиогенными свойствами: подавляет рост эндотелия сосудов и усиливает их склероз [9, с. 70; 10, с. 93]. Ввиду нарушения деятельности остеокластов не происходит разрушение и последующее обновление других клеток костной ткани (остеобластов и остецитов). Таким образом, в результате применения препарата возникает сильная супрессия метаболизма костной ткани. Если пациент, принимающий БФ, получает травму, то вследствие естественного течения апоптоза происходит полный некроз кости. Новая костная ткань при этом не образуется [25, с. 123]. Кроме того, бисфосфонаты негативно влияют на состояние слизистой оболочки ротовой полости пациента [13, с. 65].

Бисфосфонаты используются не только перорально, но и парентерально. При парентеральном введении препарат демонстрирует более высокую эффективность, однако оказывает более негативное влияние на костную ткань и повышает уровень риска возникновения БОНЧ [12, с. 24; 14, с. 71].

Развитие осложнения в виде остеонекроза не только снижает эффективность проводимой химиотерапии, но и приводит к стойкому ухудшению качества жизни больного. Основные проявления БОНЧ: свищевые ходы в полости рта, которые могут сообщаться с носовой полостью, воспаление мягких тканей с последующим нагноением в зоне нижней челюсти, также усиливается вероятность появления патологического перелома челюсти [12, с. 25].

Денолизумаб. Таргетное средство для лечения остеопороза у пациентов с различными его формами: остеопороз у пациентов мужского пола, страдающих от первичного гиперпаратиреоза, остеопороз у женщин в период постменопаузы, если другие препараты неэффективны, остеопороз смешанного генеза у пациентов, принимающих супрессивную терапию тиреоидными гормонами и ингибиторами ароматазы. Механизм действия денозумаба не связан с остеокласт-подавляющим фактором. Денолизумаб связывается с лигандом рецептора активатора ядерного фактора каппа бета (RANKL), который стимулирует созревание остеокластов и способствует их выживанию. Таким образом, препарат предотвращает дифференцировку остеокластов из клеток-предшественников, подавляя резорбцию костной ткани [6, с. 153; 8, с. 60].

Антиангиогенные ингибиторы. Эта группа лекарственных средств применяется в терапии ряда злокачественных новообразований, включая рак яичников, метастатический почечно-клеточный рак, рак молочных желёз, рак толстой и прямой кишки, немелкоклеточный рак легкого и мультиформную глиобластому. Антиангиогенные ингибиторы можно разделить на три основные группы в зависимости от механизма их действия: моноклональные антитела против VEGF (например, бевацизумаб), рецепторы-ловушки VEGF или ловушки VEGF (например, афлиберцепт) и низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназы (TKI), которые блокируют нижестоящие сигнальные пути рецепторов VEGF (например, сунитиниб, кабозантиниб и сорафениб). Число пациентов, у которых развивается ЛОНЧ, связанное с антиангиогенными ингибиторами или комбинацией антиангиогенных и антирезорбтивных препаратов, растёт за последние несколько лет [15, с. 212; 27, с. 182].

Зачастую ЛОНЧ развивается после хирургических манипуляций в ротовой полости и некоторых стоматологических патологий: экстракция зубов, заболевания периодонта, мандибулярные экзостозы, установка зубных

протезов. В последние годы было выяснено, что травма при хирургическом вмешательстве чаще всего способствует развитию остеонекроза челюстей, провоцируя разрушение костной ткани. Так, по данным исследований, у 50–60 % больных, страдающих лекарственным остеонекрозом челюстей, это состояние развилось после удаления зуба [21, с. 163].

Существуют и иные факторы, способствующие поражению челюстей: местная инфекция ротовой полости, приём кортикостероидов и химиотерапевтических препаратов, которые вызывают иммуносупрессию, курение и приём спиртных напитков, пожилой возраст, сахарный диабет, некоторые сопутствующие заболевания (анемия, коагулопатия) [23, с. 25].

В настоящее время определены диагностические критерии ЛОНЧ:

- приём БФ, денолизумаба, антиангиогенных препаратов в настоящее время или в анамнезе;
- наличие обнаженного участка челюстной кости, подвергшегося некрозу, с хроническим течением на протяжении 8 и более недель;
- в анамнезе больного нет данных о лучевой терапии на область головы до этого;
- есть морфологическое подтверждение некротического процесса;
- установлено, что данный процесс не является метастазом первичной злокачественной опухоли [24, с. 33].

В некоторых случаях участки некроза костной ткани челюсти могут отсутствовать, однако имеются другие симптомы: денталгия, соустья с выходом на кожу лица или в полость носа, болезненность в челюстной зоне, которая может иррадиировать в область ВНЧС, подвижность зубов при отсутствии поражения пародонта [4, с. 33].

Если у больных имеется повреждение слизистой оболочки ротовой полости в зоне некроза, это обычно сопровождается следующими жалобами: повышенная утомляемость, хроническая боль, затруднение жевания пищи, гнилостный запах изо рта. В некоторых случаях пациента беспокоит только наличие участка обнажённой кости во рту, что мешает установке протеза. Этот участок визуализируется как костная ткань желтого или тёмно-зелёного цвета, с неровной поверхностью, с гладкими/неровными краями и скудным отделяемым. Помимо этого возможны соустья с выходом на кожу лица или в полость носа [6, с. 154].

Стадия остеонекроза ставится по критериям, созданным AAOMS:

– Стадия 0: возможно отсутствие обнажения пораженной кости, но могут выявляться неспецифические симптомы: беспричинная денталгия, болезненность в челюстной зоне, которая может иррадиировать в область ВНЧС, подвижность зубов при отсутствии поражения пародонта, соустья с полостью носа, пазух.

– Стадия 1: наличие оголённого участка костной ткани с некрозом, воспаления и боли нет;

– Стадия 2: наличие оголённого участка костной ткани с некрозом, что сопровождается болью и явлениями воспаления;

– Стадия 3: основной признак – наличие воспалённого участка некротизированной кости. Также характерен один/более признак из следующих: обнажение некротически измененной кости, выходящее за пределы альвеолярной кости (происходит поражение нижнего края и ветви нижней челюсти, если процесс затрагивает верхнюю челюсть, то верхнечелюстной пазухи и скуловой дуги); наличие сообщения с носовой полостью или с выходом на кожу лица; наличие патологического перелома [11, с. 72].

Всем пациентам при подозрении на ЛОНЧ необходимо морфологическое подтверждение диагноза для исключения наличия метастазов первичной опухоли [18, с. 570].

Наиболее высокую диагностическую ценность представляют лучевые методы исследования, такие как рентгенография костей черепа, мультиспиральная и конусно-лучевая компьютерная томография, в некоторых случаях может применяться магнитно-резонансная томография челюстно-лицевой области. Использование данных методов значительно расширяет возможности диагностики и помогает ранней постановке диагноза [3, с. 89].

Наиболее ранними признаками являются: лунки удаленных зубов, которые не подвержены остеолизису, очаговое разрушение и резорбция костной ткани, утолщение кортикальных пластинок, сужение щели периодонта и отверстий выхода челюстных сосудисто-нервных пучков, признаки неполноценной секвестрации [29, с. 217]. Эти признаки соответствуют 0-2 стадии по классификации ААОМС 2014 года. 3 стадия характеризуется процессом деструкции, который выходит за границы альвеолярной части кости. Это может проявляться как разрушение ветви нижнего края нижней челюсти, разрушение стенок верхнечелюстных придаточных синусов и скуловой кости, наличие рентгенологических признаков патологического перелома нижней

челюсти, открытого канала между ротовой полостью и носовой и/или ротовой полостью и полостью верхнечелюстными пазухами [2, с. 22].

Однако диагностика ОН челюстей с помощью рентгенографии сопряжена с некоторыми сложностями. Поставить диагноз с помощью метода ортопантомографии достаточно сложно. Бисфосфонатные остеонекрозы с хроническим течением не имеют четкой демаркационной линии между патологически изменённой и здоровой тканью. Для того, чтобы определить где проходит граница поражения, необходимо использовать компьютерную томографию. Дополнительно с помощью КТ-снимка можно узнать, затронуто ли твёрдое небо, а также верхнечелюстные синусы, в том случае, если остеонекроз был локализован на верхней челюсти пациента. Это можно объяснить тем, что участок некротического поражения кости может определяться как очаг деструкции или как очаг остеосклероза без четкого ограничения с интактной костью [2, с. 23].

Недавнее исследование Huber, F. A. продемонстрировало, что качественная оценка ЛОНЧ с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) по эффективности может быть сопоставима с конусно-лучевой компьютерной томографией (КЛКТ). Данные МРТ показывали значительную корреляцию с морфологическими изменениями на КЛКТ, что позволяет использовать этот метод для дополнительной оценки состояния костной ткани у пациентов с ЛОНЧ [21, с. 164]

В дальнейшем, от установленной стадии зависит тактика лечения; с помощью лучевых методов диагностики проводится контроль за состоянием пораженной челюсти.

Заключение:

В связи с неуклонным ростом онкологических заболеваний можно утверждать, что число пациентов, получающих антирезорбтивную и/или антиангиогенную терапию, будет расти и повлечёт за собой большее число осложнений, в частности в виде остеонекроза челюстей. Для своевременного выявления и лечения данной патологии необходимо знать её клинические проявления и грамотно использовать лучевые методы диагностики. С их помощью возможно диагностировать заболевание, а также определить его стадию и осуществлять контроль во время лечения.

Список литературы

1. Большакова С. А., Бычков Ю. М. Современные подходы в лечении метастазов в кости рака молочной железы: от бисфосфонатов к таргетной терапии. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии 2016; 16 (4): 1–28.
2. Жукова Н.А. Стадирование бисфосфонатного остеонекроза челюстей у больных злокачественными новообразованиями по данным мультисрезовой компьютерной томографии. Медицинская Визуализация 2016; 3: 17-28.
3. Журавлёва М. В., Журавлёв Л. В., Фирсова И. В. Современный взгляд на проблему бисфосфонатного остеонекроза челюстей (обзорная статья). Здоровье и образование в XXI веке. 2018; 20 (5): 88–92.
4. Заславская Н.А., Дробышев А.Ю., Волков А.В. Опыт лечения остеонекрозов челюстей у пациентов, получающих антирезорбтивную терапию (“Деносумаб”). Cathedra 2016; 47: 32–34.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2017. с. 236-237.
6. Керимова К.М., Петрова А.П. Бисфосфонатный остеонекроз челюсти: текущее состояние проблемы, рекомендации по профилактике и тактике лечения. Международный студенческий научный вестник 2018; 4: 152-155.
7. Манзюк Л. В., Багрова С. Г., Копп М. В. и др. Использование остеомодифицирующих агентов для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации 2017; 7 (3): 477–485.
8. Рожинская Л.Я., Мамедова Е.О., Луценко А.С. Применение деносумаба при различных вариантах течения остеопороза. Остеопороз и остеопатии 2017; 20(2): 58-62.
9. Спевак Е.М., Христофорандо Д.Ю. Патоморфологическая характеристика бисфосфонатных остеонекрозов челюстей. Российский стоматологический журнал 2016; 5: 67-72.
10. Спевак Е.М., Цымбал А.Н. Бисфосфонатные остеонекрозы челюстей: современное состояние проблемы. Казанский мед. журнал 2017; 1(98): 91-96.
11. Фомичев Е.В., Кирпичников М.В., Ярыгина Е.Н., Подольский В.В. Бисфосфонатные Остеонекрозы Челюстей. Вестник ВолГМУ 2019; 1(69).

12. Эбзеев А.К. Бисфосфонатный остеонекроз челюстей у онкологических пациентов. Казанский медицинский журнал 2020; 101(2): 226–23.
13. Юдинцев М.А., Михайлова А.С. Бисфосфонатный остеонекроз челюстей у онкологических больных: современное состояние проблемы. Молодой учёный 2021; 22(364): 63-69.
14. Aldhalaan N A, Baqais A, Al-Omar A. Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: A Review . Cureus 2020; 12(2):69-72. doi: 10.7759/cureus.6944.
15. 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. 2016; 13: 212. doi: 10.1186/s12967-015-0568-z.
16. Di Fede O., Panzarella V., Mauceri R. et al. The dental management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw: New paradigm of primary prevention. Biomed. Res. Int. 2018; 16; 284-286.
17. Dodson T. B. The frequency of medication-related osteonecrosis of the jaw and its associated risk factors. . J. Oral. Maxillofac. Surg. 2015; 27 (4): 509–516.
18. 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. 2016; 44 (5): 568.
19. Goller-Bulut D., Ozcan G., Avci F. Changes in dimension of neurovascular canals in the mandible and maxilla: A radiographic finding in patients diagnosed with MRONJ. Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. 2018; 23 (3): 282–289.
20. Hallmer F., Andersson G., Gotrick B. et al. Prevalence, initiating factor, and treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw-a 4-year prospective study. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. 2018; 126 (6): 477–485.
21. Huber, F. A. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw-comparison of bone imaging using ultrashort echo-time magnetic resonance imaging and cone-beam computed tomography. Invest Radiol. 2020; 55(3):160-167. doi: 10.1097/RLI.0000000000000617
22. Khan A.A., Morrison A., Hanley D.A. et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. J Bone Miner Res. 2016; 30: 3–23.

23. Leng S., Chen Y., Tsai W. Y. et al. Use of bisphosphonates in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2019; 17 (1): 22–28.
24. Lina H., Xiangyu S., Zhijie L., Yanfen Q. Pathogenesis and multidisciplinary management of medication-related osteonecrosis of the jaw. International Journal of Oral Science 2020; 12: 30-36.
25. Migliorati C., Brennan M., Peterson D. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. JNCI Monographs 2019; 53: 119-124.
26. Panya S., Fliefel R., Probst F. et al. Role of microbiological culture and polymerase chain reaction (PCR) of actinomyces in medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). J. Craniomaxillofac. Surg. 2017; 45 (3): 357–363.
27. Pimolbutr K, Porter S. Osteonecrosis of the Jaw Associated with Antiangiogenics in Antiresorptive-Naïve Patient: A Comprehensive Review of the Literature. Biomed Res Int. 2018; 20: 181-184. doi: 10.1155/2018/8071579.
28. Shibahara T., Morikawa T., Yago K. et al. National survey on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in Japan. J. Oral Maxillofac. Surg. 2018; 76 (10): 210-221.
29. Schumann P., Morgenroth S., Huber F. Correlation of dynamic contrast-enhanced bone perfusion with morphologic ultra-short echo time MR imaging in medication-related osteonecrosis of the jaw. Dentomaxillofacial Radiology 2021; 50: 201-210.