

ОСТЕОНЕКРОЗ ЧЕЛЮСТЕЙ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ТЕРАПИИ БИСФОСФОНАТАМИ В СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

М. А. БУЙКО *¹, В. Г. АТРУШКЕВИЧ²

¹аспирант Кафедры терапевтической стоматологии ФПДО, Московский Государственный Медико-Стоматологический Университет им. А.И. Евдокимова,

²профессор Кафедры терапевтической стоматологии ФПДО, Московский Государственный Медико-Стоматологический Университет им. А.И. Евдокимова

Бисфосфонаты приобретают все большее значение в лечении метаболических остеопатий и онкологических заболеваний, протекающих с костными метастазами. Длительное использование бисфосфонатов в клинической практике показало, что при их применении возможно развитие нежелательных явлений, которые встречаются достаточно редко и поэтому не были зарегистрированы в ходе клинических исследований. Одним из таких нежелательных явлений является остеонекроз челюстей. В статье рассматриваются вопросы о возможных причинах его развития у больных, получающих бисфосфонаты.

БФ — это углеродзамещенные аналоги пирофосфатов, имеющие структурное сходство с гидроксипатитом кости, что делает их способными адсорбироваться на их поверхности и быть устойчивыми к химическому и ферментативному гидролизу. БФ длительно сохраняются в кости, пока старая кость не заменится новой в ходе постоянно протекающих процессов костного ремоделирования. Аминобисфосфонаты — это БФ, содержащие в своем составе атом азота (алендронат, ризедронат, ибандронат, памидронат и золедронат), механизм действия этих препаратов связан с ингибированием мевалонатного пути синтеза холестерина и пренилирования ряда белков, необходимых для поддержания структуры и функции остеокластов и предупреждения их апоптоза [1]. Алендронат и ризедронат зарегистрированы в нашей стране только для лечения остеопороза (ОП), а ибандронат и золедронат также широко применяются и при метастатическом поражении костей, остеолитической гиперкальциемии. Памидронат используется только в онкологии.



Клиническая практика показала, что эти препараты хорошо переносятся пациентами, редко вызывая серьезные побочные эффекты, при этом частота и выраженность нежелательных явлений (НЯ) зависела как от дозы и режима введения препарата, так и наличия сопутствующих заболеваний [2—4]. Среди всех возможных НЯ остеонекроз челюсти являлся довольно редким осложнением БФ-терапии и в среднем возникал у 6—10% пациентов, получавших их внутривенно по поводу онкологических заболеваний [5]. До настоящего времени почти все сообщения об остеонекрозе касались его локализации в челюстных костях и были связаны с длительным приемом препаратов этого класса [6]. Исключение составляют данные о поражении слуховых костей после хирургического вмешательства и нескольких зарегистрированных случаев некроза в бедренных костях. Поэтому есть основания полагать, что челюстные кости являются своеобразной «мишенью» для развития этой патологии [7].

Остеонекроз челюсти (ОНЧ) на фоне приема БФ определяется как патологическое состояние, характеризующееся обнажением некротизированной кости в челюстно-лицевой области, которое продолжается не менее 8 недель [8]. Клинически ОНЧ проявляется появлением дефекта слизистой оболочки с гладкими или неровными краями и обнажением костной ткани (рис. 1). ОНЧ может сопровождаться припухлостью, болью, парестезиями, появлением изъязвлений, нагноением мягких тканей, потерей зубов. При этом на начальных стадиях симптоматика может быть достаточно скудной. Диагноз ставится при визуальном осмотре и на основании клинических данных. Применение лучевых методов существенно расширяет возмож-



Рис. 1. Пациентка С. с остеонекрозом нижней челюсти.

ности диагностики и позволяет поставить диагноз на ранних стадиях [9].

Первые сообщения о нескольких случаях развития ОНЧ в процессе лечения золедроновой кислотой у пациентов с онкологическими заболеваниями появились в 2002 г. [10]. В последующем опубликованы данные о серии случаев развития ОНЧ на фоне применения не только золедроната, но и памидроната также при онкопатологии [11]. В настоящее время частота ОНЧ по данным различных авторов может достигать от 1 до 10 случаев на 100 человек, получающих БФ парен-

*email: mashabuyko@yandex.ru

терально по поводу метастазов в кости [12]. Частота ОНЧ при терапии ОП или болезни Педжета составляет по разным данным от 1/10.000 до менее чем 1/100.000 человеко-лет. Возможно, подобные различия в частоте ОНЧ могут объясняться особенностью применения БФ при лечении онкологических больных. Например, инфузии ибандроната в дозе 6 мг и золедроновой кислоты в дозе 4 мг проводятся каждые три-четыре недели пожизненно, в то время как при ОП ибандронат применяется в дозе 3 мг — каждые три месяца, а золедроновая кислота 5 мг — один раз в год. На сегодняшний день нет данных о частоте этой патологии в общей популяции [13].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о наличии связи между внутривенным введением БФ онкологическим больным и возникновением у них ОНЧ, что подтверждается, во-первых, положительной корреляцией между эффективностью БФ и риском развития ОНЧ, а, во-вторых, наличием положительной корреляции между продолжительностью приема БФ и риском развития ОНЧ [14]. Экспериментальные и эпидемиологические исследования показали прочную ассоциацию между внутривенным введением БФ 1 раз в месяц и ОНЧ [15, 16].

Существуют некоторые физиологические особенности в строении челюстных костей, которые позволяют предположить причину и локализацию ОНЧ именно в этом отделе скелета. Челюстные кости, как и другие кости человека, состоят из губчатой и кортикальной ткани. При этом многие исследования показывают, что кортикальная кость нижней челюсти имеет большую плотность по сравнению с другими отделами скелета, что связано с физиологическими особенностями. Если осевой скелет человека достигает пика костной массы к 20—30 годам жизни и затем происходит медленное снижение его плотности, то кости черепа минерализуются в течение всей жизни [17]. Многие авторы предполагают, что такие особенности строения челюстных костей, как, например, скудная васкуляризация кортикальной костной ткани челюстей, возможно, и приводят к развитию некроза в них. Кроме того, зубы человека и млекопитающих — единственные соединительнотканые структуры, проникающие через слизистую оболочку в полость рта [18]. Развитие стоматологических заболеваний, большинство которых имеет микробную природу (осложненный кариес, пародонтит), приводит к поражению челюстных костей. При своевременном обращении к стоматологу все эти заболевания в большей степени излечимы. В то же время они имеют высокую распространенность, особенно среди пациентов пожилого возраста [19].

Поскольку большинство случаев развития ОНЧ происходит после хирургического вмешательства или травмы (например, травматического удаления зубов), важно рассмотреть процесс заживления лунки в полости рта. В норме он включает в себя ряд шагов, а именно — формирование сгустка, который заменяется сначала соединительнотканной матрицей, а затем пластинчатой костью и костным мозгом. Сгусток в течение первых 24 часов содержит эритроциты, тромбоциты, изолированные нейтрофилы в фибрине матрицы, которая заменяется на васкуляризованную грануля-

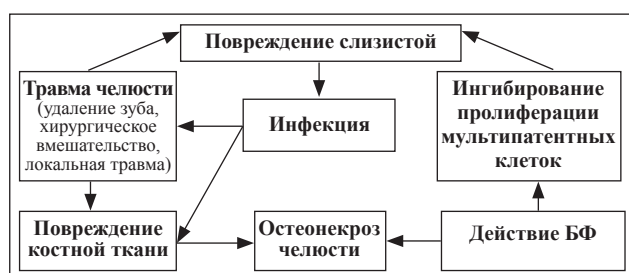


Рис. 2.
Вероятный механизм развития ОНЧ
(адаптировано из Boyde A. 2006)

ционную ткань через 3 дня. К седьмому дню сгусток прорастает новыми кровеносными сосудами, инфильтрируется незрелыми мезенхимальными клетками и лейкоцитами, начинается рост коллагеновых волокон. Увеличение количества остеобластов на этом этапе говорит о том, что происходит процесс реконструкции костной ткани. К 14—18-му дню вся лунка заполняется созревающей, богатой клетками грануляционной тканью. Среди клеток имеются мезенхимальные камбиальные элементы: гистиоциты и фибробласты. Происходит интенсивное развитие остеонидной ткани со стороны дна и боковых поверхностей лунки. Через 30 дней происходит ускорение процесса ремоделирования с преобладанием повышенной активности остеобластов, через 90 дней — грубоволокнистая кость заменяется пластинчатой, а к 180 дню — челюстной дефект заполнен зрелой костной тканью.

В случае сложного и травматичного удаления зуба отмечается выраженная задержка образования кости и эпителизации раны, что в первую очередь связано с разрывом десны и повреждением стенок лунки. В этих случаях края десны долго не сближаются, а эпителизация раны часто завершается только на 30—50-е сутки после манипуляции. По мере очищения раны от некротических масс со стороны стенок и дна лунки разрастается грануляционная ткань. Первые признаки образования кости появляются на 25-е сутки. Образующиеся остеонидные балки наслаиваются на стенки лунки, и только еще через 1,5—2 месяца большая часть лунки бывает заполнена остеонидной тканью, которая постепенно превращается в зрелую кость. Спустя 30 дней большая часть лунки заполнена остеонидной тканью в виде рационально расположенных костных балок, идущих от дна и боковых поверхностей лунки к центру. В промежутках между мелкопетлистой костной тканью имеется еще и соединительная ткань. Через 3—4 месяца почти вся лунка заполняется молодой костной тканью, которая постепенно созревает: уменьшаются костномозговые пространства, уплощаются и кальцифицируются костные балочки. На 5-м месяце в верхней части лунки образуется компактная кость, происходит интенсивная перестройка новообразованной и прилежащей к лунке костной ткани. Постепенно она приобретает обычное губчатое строение и не отличается от остальной кости [20].

Одновременно с образованием костной ткани рассасываются края лунки, а края альвеолы находятся приблизительно на уровне длины корня. Поэтому альвеолярный край в области удаленных зубов становится ниже и тоньше, чем до удаления. Над устьем

лунки он имеет вогнутую или волнистую форму. При отсутствии сгустка крови лунка заживает в результате образования грануляционной ткани со стороны костных стенок лунки. Постепенно края десны над ней сближаются, лунка заполняется грануляционной, затем остеоидной тканью. В дальнейшем процесс образования кости происходит так же, как было описано выше [21—23].

Установлено, что регенеративные процессы после удаления зуба протекают медленнее, если лунка инфицирована или операция проведена травматично с повреждением кости и десны. В этих случаях в окружающих рану тканях развивается воспалительный процесс. Начало регенерации кости и эпителизация раны задерживаются [24]. Поэтому можно предположить, что травматичные хирургические манипуляции, связанные со сложным удалением зубов или имплантация, могут являться пусковым механизмом в развитии ОНЧ. Помимо этого, применение в этот период БФ, особенно золедроновой кислоты, может также спровоцировать возникновение этого осложнения, поскольку существуют экспериментальные доказательства замедления роста эпителиальных клеток под действием высоких концентраций препарата [25, 26]. На рис. 2 представлен вероятный патогенез ОНЧ. Челюстная область хорошо васкуляризирована и, возможно, именно это обуславливает более высокую концентрацию БФ в ней. Известно, что БФ снижают скорость метаболизма костной ткани, а при возникновении повышенной концентрации последних это может приводить к избыточному локальному подавлению костного обмена и соответственно накоплению микроповреждений. В случае присоединения местной инфекции создаются дополнительные предпосылки для развития ОНЧ. Однако механизм действия БФ как одного из важных вероятных пусковых моментов в развитии ОНЧ нуждается в уточнении. Это поможет разработать не только эффективные способы лечения ОНЧ, но и предложить своевременные меры профилактики этого грозного осложнения терапии БФ.

В связи с тем, что в настоящее время нельзя заранее определить лиц, у которых впоследствии разовьется ОНЧ, лечение БФ необходимо назначать всем нуждающимся в нем пациентам, однако следует проводить регулярную санацию ротовой полости. В связи с этим врачи, сталкивающиеся в своей повседневной практике с больными, нуждающимися в приеме БФ, особенно внутривенных, должны быть информированы о существующем риске ОНЧ и своевременно предупреждать пациентов, что терапия БФ должна быть отложена, пока не проведено лечение и удаление зубов [16]. Для пациентов, которые начали внутривенное лечение БФ, особенно важным является отсутствие или отсроченность хирургического вмешательства в ротовую полость.

Таким образом, изучение этой проблемы и разработка профилактических мер по предупреждению возникновения ОНЧ имеют первостепенное значение не только для врачей-стоматологов, но и для врачей других специальностей, поскольку область применения БФ расширяется достаточно быстро.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по остеопорозу (под редакцией Беневоленской Л.И.) Бином, Москва, 2010, 196—216.
2. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled, clinical trials. *J Clin Oncol* 19:558, 2001.
3. Hillner BE, Ingle JN, Chelbowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 21:4042, 2003.
4. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 94:1458, 2002.
5. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med*. 2006 May 16; 144(10):753—61. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2006 Aug 1; 145(3):235.
6. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 65:369, 2007.
7. Polizzotto MN, Cousins V, Schwarzer AP. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal. *Br J Haematol*. 2006 Jan; 132(1):114.
8. Edwards BJ, Gounder M, McKoy JM et al. Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Lancet Oncol*. 2008; 9(12):1166—72.
9. Hohnacker JA. Novartis «Dear Doctor» Precautions added to label of Aredia and Zometa. September 24, 2004.
10. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(9):1115—7.
11. Khosla S, Burr D, Cauley J et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2007;22(10):1479—91.
12. Coxon FP. An Update on the Pharmacology of Bisphosphonates and Analogues with Lower Bone Affinity. *Bone*. 2008;2, 203—207.
13. Allen R, Ruggiero S L. Osteonecrosis of the Jaw : Recent Clinical and Preclinical Advances. *Bone*. 2011, 3, 189—196.
14. Somerman J., McCauley L K. Bisphosphonates — Sacrificing the Jaw to Save the Skeleton? *Martha J. Somerman, Bone* .2006, 5, 378—397.
15. Woo SB, Hande K, Richardson PG. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates [Letter]. *N Engl J Med* 353:100, 2005.
16. Cornish J, Bava U, Callon KE, Bai J, Naot D, Reid IR. Bone-bound bisphosphonate inhibits growth of adjacent non-bone cells. *Bone*. 2011 Oct; 49(4):710—6.
17. Marth J. Somerman, Laurie K. McCauley .Bisphosphonates — Sacrificing the Jaw to Save the Skeleton . *Bone*. 2010, 12, 109—112.
18. Jontell M, Landesberg R, Laslop A. Osteonecrosis of the Jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone*. 2007;4, 46—53.
19. Boyde A. Jaw Bone Necrosis and Bisphosphonates : Micro-anatomical Questions. *Bone* .2006, 4, 158-162. *Bone*. 3, 141—153.
20. Робустова Т.Г.. Хирургическая стоматология. 1996, 134—138.
21. Capsoni F, Longhi M. Bisphosphonate — associated osteonecrosis of the jaw: the rheumatologists role. *Arthritis Research & Therapy*. 2006, 8, 219
22. Allen M R, Burr D B. Mineralization, Microdamage, and Matrix: How Bisphosphonates Influence Material Properties of Bone. *Bone*. 2007, 4(2), 49—60.
23. Perez S B, Barrero M V. Bisphosphonate — associated osteonecrosis of the jaw. *Med Oral Patol Bucal*. 2008, 13 (12), 770.
24. Reid I.R. Pathogenesis of Osteonecrosis of the Jaw. *Bone*. 2009, 11, 178-186.
25. Otto S, Paulke C. Osteonecrosis of the Jaw, *Bone*. 2009, 4, 63-70.
26. Said F, Ghoul-Mazgar S, Khemiss F, El Ayeb H, Saidane D, Berdal A. The effect bisphosphonates on the periodontium of ovariectomized rats. *J Periodontol*. 2012 Aug; 83(8):1063—8.