

Лебедев М.В.^{1,2}, Абдуллина Ю.А.², Бахтурин Н.А.², Захарова И.Ю.^{1,2}, Керимова К.И.², DOI 10.25694/URMJ.2020.07.19

Бисфосфонатные остеонекрозы челюстей как осложнение химиотерапевтического лечения при злокачественных процессах

¹ ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им Н.Н. Бурденко», г. Пенза; ² ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», г. Пенза

Lebedev M.V., Abdullina Y.A., Bakhturin N.A., Zakharova I.Yu., Kerimova K.I.

Bisphosphonate osteonecrosis of jaws as a complication of chemotherapeutic treatment in malignant processes

Резюме

Обоснование: Бисфосфонатные остеонекрозы в настоящее время являются одним из быстрорастущих заболеваний в челюстно –лицевой области. Количество таких пациентов растет ежегодно на 20%.

Цель исследования: детальный анализ лечения пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами челюстей в условиях многопрофильного стационара и оценка эффективности применения симптоматической терапии на основе растительных компонентов.

Методы: В первом этапе исследования приведен статистический анализ данных за период 2018 г., пациентов с остеомиелитами челюстей. При скрининге учитывали, возраст, пол, первичную локализацию основного заболевания, предшествующий метод терапии. Затем во втором этапе был проведен статистический анализ данных за период 2019 г., направленный на отбор первичных пациентов с диагнозом бисфосфонатный остеонекроз челюстей и проведением им хирургического вмешательства в объеме секвестроэктомии, с последующим гистологическим исследованием. В ходе третьего этапа провели проспективное, открытое исследование. Первая группа после купирования воспалительных явлений и хирургического вмешательства использовали стандартную антисептическую терапию, в свою очередь 2 группа для лечения использовала лекарственные средства на растительной основе.

Результаты: В первом этапе приняли участие 212 пациентов. Из них 42% с одонтогенными остеонекрозами, 34% пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей. Первичная локализация была представлена: раком предстательной железы – 43% пациентов, раком груди – 27% пациентов, раком щитовидной железы – 12%. Во ходе второго этапа после проведения хирургического вмешательства по данным гистологической диагностики был выявлен тотальный остеонекроз с различной степенью выраженности. В ходе третьего этапа у пациентов первой группы (17 человек) было отмечено уменьшение регресса заболевания и сильные болезненные ощущения, отек, неэффективность при заживлении свищей. При осмотре второй группы (18 человек) было выявлено уменьшение воспалительного процесса, восстановлены рубцы на слизистой. В каждой из 2-х групп были пациенты, которые не соблюдали гигиену полости рта. После проведенного консервативного лечения, пациенты 1 группы обратились повторно в стационар через 4 месяца, пациенты 2 группы – через 6 месяцев, пациенты, которые не соблюдали рекомендации врача обратились за помощью уже через 2, 5 месяца с осложнениями в виде абсцессов и флегмон челюстно-лицевой области.

Заключение: В процессе исследования установлена разница в клинической картине, времени повторной госпитализации, улучшение качества жизни пациентов после проведения консервативного лечения лекарственными средствами на растительной основе, пациентами, использующие более агрессивные антисептические средства и пациентами, которые не использовали симптоматические средства для поддержания гигиены полости рта

Ключевые слова: бисфосфонатные остеонекрозы; челюстно-лицевая хирургия; золедроновая кислота; консервативное лечение

Для цитирования: Лебедев М.В., Абдуллина Ю.А., Бахтурин Н.А., Захарова И.Ю., Керимова К.И., Бисфосфонатные остеонекрозы челюстей как осложнение химиотерапевтического лечения при злокачественных процессах, Уральский медицинский журнал, №07 (190) 2020, с. 115 - 120, DOI 10.25694/URMJ.2020.07.19

Summary

Background: Bisphosphonate osteonecrosis are now one of the fastest growing diseases in the jaw-face region. The number of such patients grows by 20% annually.

Aims: Detailed analysis of treatment of patients with bisphosphonate osteonecrosis of jaws in conditions of multidisciplinary hospital and evaluation of efficiency of application of symptom therapy based on plant components.

Materials and methods: The first stage of the study provides statistical analysis of data for the period 2018, patients with jaw osteomyelitis. The screening took into account, age, sex, primary localization of the main disease, prior to the therapy method. Then in the second stage statistical analysis of data for the period 2019 was carried out, aimed at selection of primary patients with diagnosis of bisphosphonate osteonecrosis of jaws and carrying out it surgical intervention in the volume of sequestroectomy, followed by histological examination. During the third stage, a promising, open study was carried out. The first group used standard antiseptic therapy after prevention of inflammatory phenomena and surgery, in turn 2 group used plant-based drugs for treatment.

Results: The first phase involved 212 patients. Of these, 42% with odontogenic osteonecrosis, 34% of patients with bisphosphonate osteonecrosis of jaws. Primary localization was presented: prostate cancer - 43% of patients, breast cancer - 27% of patients, thyroid cancer - 12%. During the second stage, after surgery, total osteonecrosis with different degree of expression was revealed according to histological diagnostics. During the third stage in patients of the first group (17 people) there was a decrease in regression of the disease and severe painful sensations, swelling, inefficiency in fistula healing. During the examination of the second group (18 people), a decrease in the inflammatory process was revealed, and scars on the mucosa were restored. In each of the 2 groups, there were patients who did not observe oral hygiene. After conservative treatment, patients of group 1 applied to hospital again after 4 months, patients of group 2 - after 6 months, patients who did not comply with the doctor's recommendations applied for care after 2, 5 months with complications in the form of abscesses and phlegmon of the maxillofacial area.

Conclusions: During the study, the difference in clinical picture, time of re-hospitalization, improvement of quality of life of patients after conservative treatment with plant-based drugs, patients using more aggressive antiseptic agents and patients who did not use symptoms to maintain oral hygiene were found

Keywords: bisfosfonatny osteonekroza; maxillofacial surgery; zoledronovy acid; conservative treatment

For citation: Lebedev M.V., Abdullina Y.A., Bakhturin N.A., Zakharova I.Yu., Kerimova K.I., Bisphosphonate osteonecrosis of jaws as a complication of chemotherapeutic treatment in malignant processes, Ural Medical Journal, No. 07 (190) 2020, p. 115 - 120, DOI 10.25694/URMJ.2020.07.19

Введение

В связи с высоким ростом онкологических заболеваний в России (по данным ВОЗ на 2019 год ежегодный прирост составил 1,5%), увеличением смертности (за последние 10 лет выросла на 30%) и ростом инвалидизации (17,5% на 100 тыс. населения), идет и усовершенствование различных методов лечения, в том числе и химиотерапии. Одним из широко применяемых за последние годы в Российской Федерации химиотерапевтическим препаратом является золедроновая кислота. Кроме основного противоопухолевого эффекта данное лекарственное средство кумулируется в костях челюсти, вследствие чего в отделениях челюстно-лицевой хирургии увеличивается количество пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами. Согласно данным ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко» ежегодный прирост на 2019 год составляет 11,7%. Большую значимость для челюстно-лицевых хирургов, онкологов и стоматологов-хирургов представляют данные о патогенезе, клиническом течении, лечении, реабилитации и улучшении качества жизни пациентов с остеонекрозом челюстей.

Цель исследования: детальный анализ лечения пациентов в условиях многопрофильного стационара и

оценка эффективности применения симптоматической терапии на основе растительных компонентов. Описано консервативное лечение растительными препаратами и доказана его эффективность в купировании воспалительных явлений в полости рта у пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами челюстей.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Достижение цели исследования осуществлялось в три этапа. Первый этап заключался в анализе данных и включал в себя следующие стандартные методы: аналитический, социально-гигиенический, статистический (описательная статистика), непосредственное наблюдение. Были изучены учетные формы № 003/у, проанализирована генеральная совокупность 212 пациентов с остеомиелитами различного генеза, прошедших лечение на базе отделения челюстно-лицевой хирургии Пензенской областной клинической больницы имени Н.Н. Бурденко в 2018 году.

Второй этап проходил в 2019 году и заключался в анализе данных 35 историй болезней первичных пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами челюстей с предшествующей химиотерапией золедроновой кисло-

той. При поступлении всем было проведено клиническое обследование в соответствии с клиническими рекомендациями (руководства, протоколы) и рентгенографическое исследование. Затем пациентам провели оперативное лечение, направленное на удаление пораженных участков кости, зубов и некротизированной слизистой. После хирургического вмешательства гистологический препарат (фрагмент костного материала) отправлен на гистологию для дифференциальной диагностики. Назначена антибактериальная терапия, с учетом посева и данных по чувствительности к антибактериальным средствам. Назначен курс нестероидных противовоспалительных средств и обезболивающих препаратов. Затем пациентов распределили на две группы по 18 и 17 человек, независимо от пола и возраста. Первой группе была назначена симптоматическая терапия стандартными антисептическими растворами в течение месяца, а второй группе пациентов был назначен курс лекарственных средств, действующим веществом которых являются растительные компоненты, так же на месяц.

Третий этап заключался в анализе результатов лечения и обследования 35 пациентов, получавших симптоматическую терапию в течение нескольких месяцев. В ходе этапа проанализирована эффективность применения лекарственных средств на основе растительных компонентов, более агрессивных антисептических растворов и выявлены результаты у пациентов, которые не соблюдали рекомендации по гигиене полости рта.

Статистическая обработка результатов исследований выполнена с использованием унифицированных компьютерных программ Statistika 10.0. При интерпретации статистических тестов максимальной вероятностью ошибки (минимальный уровень значимости) считали значения $p < 0,05$.

Критерии соответствия

Мужчины и женщины, от 41 до 73 лет, с бифосфонатными остеонекрозами челюстей с предшествующей химиотерапией золедроновой кислотой.

Условия проведения

ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко», отделение челюстно-лицевой хирургии, г. Пенза.

Продолжительность исследования

Первый этап- статистически-аналитический длился 1 год - 2018г. Второй этап – наблюдение и эксперимент – 1 год - 2019 г. Первая точка – при выписке пациентов из стационара, вторая точка- наблюдение в поликлинике амбулаторно, третья точка – повторная госпитализация в стационар. В ходе исследования не произошло смещения запланированных временных интервалов.

Описание медицинского вмешательства

В ходе исследования проводилось 2 вида вмешательства – хирургический и консервативный. Хирургический включал в себя санацию и хирургическую обработку полости рта. В объеме секвестроэктомии, удаление зубов и некротически поврежденных тканей с последующим направлением материала на гистологическое исследование. При поступлении всем пациентам было проведено

клиническое обследование в соответствии с клиническими рекомендациями (руководства, протоколы) и рентгенографическое исследование. Консервативный метод лечения заключался в назначении антибактериальной и противовоспалительной терапии, исходя из данных микробиологических исследований мазка из клинических локусов челюстно-лицевой области, пациентом было назначено: 40% пациентов – Цефтриаксон в/в, 25% – Ципрофлоксацин, 20% – Амоксицилин, 15% – Гентамицин, это позволило уменьшить распространение инфекции по зубочелюстной области. Антигистаминные препараты для снятия отека и онемения. НПВС и ненаркотические анальгетики, в частности Нимесулид перорально и Метамизол натрия внутримышечно, это позволило уменьшить воспаление и боль в участке поражения. Затем в ходе эксперимента пациентов разделили на 2 группы и 17 человек пользовались вовремя и после пребывания в стационаре для орошения полости рта раствором Хлоргексидина, 2 группа – 18 пациентов использовали для полоскания раствор Тонзилал, в состав которого входят водорастворимые экстракты травы зверобоя, травы календулы, тысячелистника, корня солодки и др. и пластины ЦМ. Ежедневно в течение 10-12 часов пациенты поддерживали терапевтическую концентрацию комплекса лекарственных трав в пораженных тканях пародонта. Пластины накладывали на десны под губой (сверху и/или снизу). Данные процедуры пациенты проводили в течение 60 дней с перерывом на 2-3 дня.

Исходы исследования

Основной исход исследования: «суррогатная» конечная точка- заживление слизистой полости рта.

Дополнительные исходы исследования: Данные гистологического исследования, позволяющие планировать стратегию будущего лечения.

Анализ в подгруппах

В каждой из 2 групп в ходе эксперимента выявились еще по 2 подгруппы пациентов (по 3 человека), которые не выполняли назначения лечащего врача.

Методы регистрации исходов

Фотофиксация

Этическая экспертиза

Получено добровольное информационное согласие пациентов.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: Статистическая обработка результатов исследований выполнена с использованием унифицированных компьютерных программ Statistika 10.0. При интерпретации статистических тестов максимальной вероятностью ошибки (минимальный уровень значимости) считали значения $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Объекты (участники) исследования

Достижение цели исследования осуществлялось в три этапа. Первый этап заключался в анализе данных 212

пациентов с остеомиелитами различного генеза.

Второй этап проходил в 2019 году и заключался в анализе данных 35 историй болезней первичных пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами челюстей с предшествующей химиотерапией золедроновой кислотой. Пациентам провели оперативное лечение, направленное на удаление пораженных участков кости, зубов и некротизированной слизистой. После хирургического вмешательства гистологический препарат (фрагмент костного материала) отправлен на гистологию для дифференциальной диагностики. Назначена антибактериальная терапия, с учетом посева и данных по чувствительности к антибактериальным средствам. Назначен курс нестероидных противовоспалительных средств и обезболивающих препаратов. Затем пациентов распределили на две группы по 18 и 17 человек, независимо от пола и возраста. Первой группе была назначена симптоматическая терапия стандартными антисептическими растворами в течение месяца, а второй группе пациентов был назначен курс лекарственных средств, действующим веществом которых являются растительные компоненты, так же на месяц.

Третий этап заключался в анализе результатов лечения и обследования 35 пациентов, получавших симптоматическую терапию в течение нескольких месяцев. В ходе этапа проанализирована эффективность применения лекарственных средств на основе растительных компонентов, более агрессивных антисептических растворов и выявлены результаты у пациентов, которые не соблюдали рекомендации по гигиене полости рта.

Основные результаты исследования

у пациентов первой группы был положительный эффект, который выражался в уменьшении регресса заболевания. К таким относятся сильные болезненные ощущения, отек, неэффективность при заживлении свищей. При осмотре второй группы пациентов было выявлено уменьшение воспалительного процесса, восстановлены рубцы на слизистой, так же как и в первом случае – регресс некротизации кости.

Дополнительные результаты исследования

в каждой из 2-х групп были пациенты, которые не соблюдали гигиену полости рта, не пользовались растворами для полоскания.

Нежелательные явления

У первой группы пациентов были выраженные нежелательные явления: сильные болезненные ощущения, отек, неэффективность при заживлении свищей. Во второй группе пациентов был 1 пациент с аллергической реакцией на растительные компоненты в виде кожной сыпи.

Обсуждение

Пациенты 1 группы обратились повторно в стационар через 4 месяца, пациенты 2 группы, которые пользовались растворами на основе растительных компонентов - через 6 месяцев, пациенты, которые не соблюдали рекомендации врача обратились за помощью уже через 2, 5 месяца с осложнениями в виде абсцессов и флегмон челюстно-лицевой области.

Пациенты, которые для гигиены полости рта использовали раствор Хлоргексидина отмечали сильные болезненные ощущения, отек, неэффективность при за-

Таблица 1. Стадии течения бисфосфонатного остеонекроза челюстей

Стадия заболевания	Состояние кости	Боль	Свищевые ходы	Выпадение зубов
0	-	+ ноющая	+/-	-
1	+ обнаженные участки кости	-	-	-
2	+ обнаженные участки кости	+	+	+/-
3	+ некротизированная кость	+ выраженная	+ наличие ороантрального сообщения	+

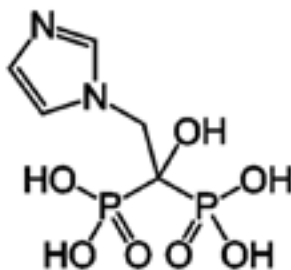


Рисунок 1 Химическая формула золедроновой кислоты

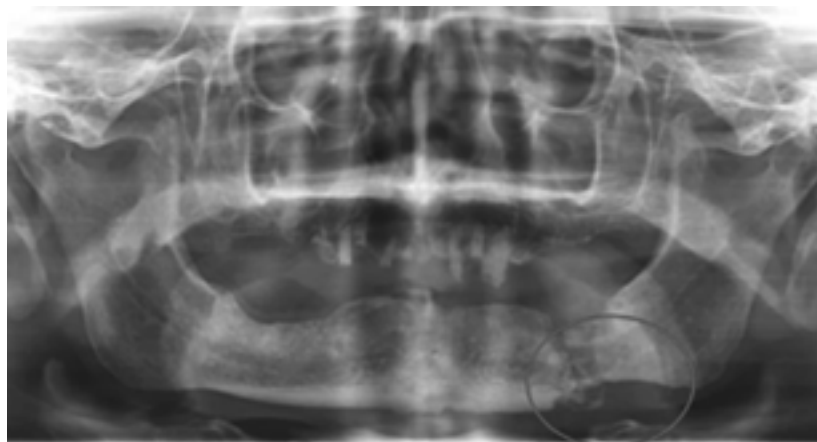


Рисунок 2 Ортопантомограмма, пациент Б. 63 года (рак предстательной железы). Патологический перелом тела нижней челюсти слева, бисфосфонатный остеонекроз 3 стадии

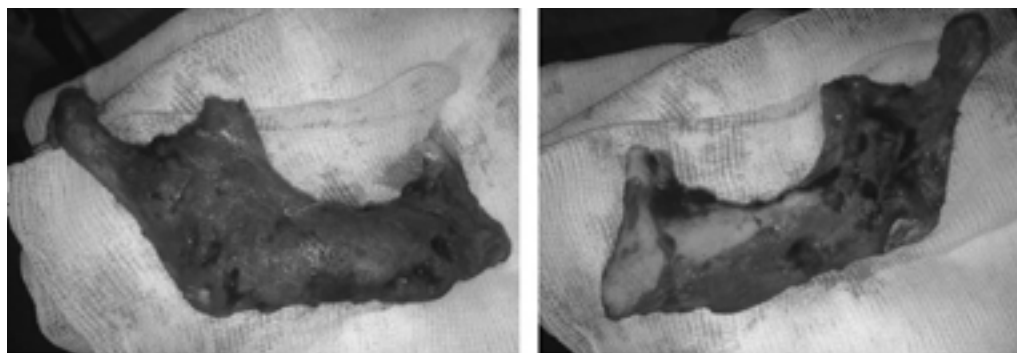


Рисунок 3. Макропрепарат нижней челюсти, пациентка С., 57 лет (рак молочной железы). Бисфосфонатный остеонекроз, 4 стадия

живлении свищей, в отличие от пациентов, которые использовали лечение растворами на растительной основе и пластины ЦМ. У пациентов, которые не соблюдали назначенное лечение, воспалительные явления были более выраженные.

Обсуждение основного результата исследования

В ходе исследования мы выявили что антисептическая терапия для пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами может нести как положительный эффект нежелательные явления для слизистой полости рта. Поэтому особую важность для врачей-челюстно-лицевых хирургов представляет грамотное назначение лекарственных средств для гигиены полости рта. Несоблюдение гигиены полости рта ведет к увеличению некротизации кости и увеличению воспалительных явлений в ротовой полости.

Ограничения исследования

Временные, количественные, качественные ограничения.

Заключение

Процент пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами челюсти растет с каждым годом и в 2018 году составил 34% от всех остеомиелитов. В 64% случаев страдают мужчины, первичная локализация злокачественного процента заболевания была представлена различны-

ми органами. У 70% пациентов поражена нижняя челюсть. Рентгенологическое и гистологическое исследования подтверждают клиническую картину и могут использоваться для дальнейшего построения стратегии лечения пациента с бисфосфонатным остеонекрозом челюсти. В результате полученных данных установлена целесообразность использования у пациентов с БОНЧ, симптоматической терапии на основе растительных компонентов. ■

Захарова Ирина Юрьевна – врач челюстно-лицевой хирург ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н. Н. Бурденко»; ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»; Лебедев Марат Владимирович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением челюстно-лицевой хирургии; Абдуллина Юлия Ахатовна - ассистент кафедры общей и клинической фармакологии; Бахтурин Николай Карина Исхаковна – клинический ординатор кафедры челюстно-лицевой хирургии. Автор, ответственный за переписку: Захарова И. Ю. 440026, Россия, г. Пенза, ул. Лермонтова, 28, тел.+ 7 8412 59-17-96; e-mail: izakharova18@mail.ru

Литература:

1. Поляков К.А, Медведев Ю.А. Реконструктивные операции онкологических пациентов, принимающих бисфосфонаты. *Стоматология*. 2016; (1): 44-48.
2. Спевак Е.М., Цымбал А.Н. Бисфосфонатные остеонекрозы челюстей: современное состояние проблемы. *Казанский медицинский журнал*. 2017; (1): 46-52.
3. Тарасенко С.В., Дробышев А.Ю., Шипкова Т.П. Тактика лечения больных с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей. *Российская стоматология*. 2012; (1): 3-9.
4. Митрофанова Н.Н., Лебедев М.В., Мельников В.Л., Купрюшин А.С. К вопросу антибиотикорезистентности этиологических агентов гнойно-воспалительных заболеваний у пациентов отделения челюстно-лицевой хирургии многопрофильного стационара. *Известия высших учебных заведений*. 2017; (3): 43-48.
5. Лебедев М. В., Севастопольев М.М., Захарова И.Ю., Абдуллина Ю.А, Керимова К.И. Роль ингибиторов протонной помпы в профилактике гастропатии, ассоциированной с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с переломами нижней челюсти. *Известия высших учебных заведений*. 2018; (3): 93-102.
6. Алеева М.М., Уракова Е.В., Лексин Р.В. Бисфосфонатные остеонекрозы челюстей: факторы риска и особенности лечения. *Практическая медицина*. 2017; (8): 13-17.
7. Спевак Е.М., Христофорандо Д.Ю. Патоморфологическая характеристика бисфосфонатных остеонекрозов челюстей. *Российский стоматологический журнал*. 2016; (5): 273–276.
8. Sirak S.V., Sletov A.A., Mozheyko R.A. Kirpichnikov M.V., Zhidovinov A.V., Yarygina E.N. Clinicand-diagnostic effects of the direct angiography at medicamentous osteonecroses of maxillary bones. *International Journal of Advanced Biotechnology and Research*. 2017; (2): 526–532.