



Сирак Е.С.¹ ✉, Перикова М.Г.², Сирак С.В.², Наумов С.С.³, Францев Р.С.²

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

² Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

³ Невинномысский медицинский институт, Невинномысск, Россия

Клиническая эффективность метода герметизации костной раны и ускорения остеогенеза у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюсти

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Сирак Е.С., Перикова М.Г., Наумов С.С. – разработка концепции, проведение исследования, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи; Сирак С.В. – формирование идеи, проведение исследования, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи; Францев Р.С. – подбор пациентов с онкологическими заболеваниями и бисфосфонатным остеонекрозом челюсти, проведение исследования, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Подана: 23.04.2024

Принята: 27.05.2024

Контакты: sergejsirak@yandex.ru

Резюме

Лечение остеонекроза челюстных костей, развивающегося на фоне терапии бисфосфонатами у онкологических пациентов, является актуальной проблемой медицины, однако выбор тактики оперативного вмешательства в полости рта значительно усложняет основная патология – онкологическое заболевание. К задачам хирурга добавляется необходимость надежно герметизировать костную рану при дефиците мягких тканей и предотвратить вероятное реинфицирование и отторжение аллогенного материала.

Цель. Повышение эффективности хирургического лечения пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюсти за счет надежной герметизации раны и ускорения репаративного остеогенеза. Разработана и клинически апробирована методика использования смеси хонсурида, рибофлавина и гиалуроновой кислоты, введенных в состав гелиокомпозита, отверждаемого после помещения в рану под действием ультрафиолетовых лучей мощностью 450 мВт с длиной волны 450–470 нм в течение 40 с. Надежная герметизация раны аллогенной композицией обеспечивает ускорение репаративного остеогенеза, подтвержденного клиническими наблюдениями в раннем (1–7 суток) и позднем (1–4 месяца) послеоперационном периоде. У пациентов отсутствует болевой синдром и отек мягких тканей, восстанавливается плотность костной ткани в зоне участка остеонекроза челюсти до 500 Ед по шкале Хаунсфилда.

Ключевые слова: бисфосфонатный остеонекроз, лучевая терапия, кюретаж, костная полость, челюстные кости, хирургическое лечение



Sirak E.¹ ✉, Perikova M.², Sirak S.², Naumov S.³, Frantsev R.²

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

² Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

³ Nevinnomyssk Medical Institute, Nevinnomyssk, Russia

Clinical Effectiveness of the Method of Sealing a Bone Wound and Accelerating Osteogenesis in Patients with Bisphosphonate Osteonecrosis of the Jaw

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Sirak E., Perikova M., Naumov S. – concept development, research; Sirak S. – forming an idea, conducting research; Frantsev R. – selection of patients with cancer and bisphosphonate osteonecrosis of the jaw, conducting research; all authors – preparing and editing the text, approving the final version of the article.

Submitted: 23.04.2024

Accepted: 27.05.2024

Contacts: sergejsirak@yandex.ru

Abstract

Treatment of osteonecrosis of the jaw bones that develops during bisphosphonate therapy in cancer patients is an urgent medical problem, but the choice of tactics for surgical intervention in the oral cavity is significantly complicated by the underlying pathology – cancer [1, 2]. Added to the surgeon's tasks is the need to reliably seal the bone wound in case of soft tissue deficiency and to prevent possible reinfection and rejection of allogeneic material [3]. Purpose of the study: to increase the effectiveness of surgical treatment of patients with bisphosphonate osteonecrosis of the jaw due to reliable sealing of the wound and acceleration of reparative osteogenesis. A method has been developed and clinically tested for using a mixture of honsuride, riboflavin and hyaluronic acid introduced into a heliocomposite, which is cured after being placed in the wound under the influence of ultraviolet rays with a power of 450 MW with a wavelength of 450–470 nm for 40 seconds. Reliable sealing of the wound with an allogeneic composition ensures acceleration of reparative osteogenesis, confirmed by clinical observations in the early (1–7 days) and late (1–4 months) postoperative period. Patients have no pain and swelling of soft tissues, and the bone density in the area of osteonecrosis of the jaw is restored to 500 IU on the Hounsfield scale.

Keywords: bisphosphonate osteonecrosis, radiation therapy, curettage, bone cavity, jaw bones, surgical treatment

■ ВВЕДЕНИЕ

В связи с ростом онкологической патологии увеличивается количество пациентов, подверженных риску бисфосфонатного остеонекроза челюстных костей, так как именно онкопациентам необходима антирезорбтивная терапия бисфосфонатами [1–3].

Бисфосфонаты являются высокоэффективными антирезорбтивными препаратами, используемыми для лечения заболеваний с повышенной активностью остеокластов, таких как онкологические заболевания, остеопороз, множественная миелома, болезнь Педжета, остеосклероз и фиброзная дисплазия [4]. Этот вид лекарств

считается одним из самых часто назначаемых пациентам с онкологическими заболеваниями [5, 6]. Хотя аваскулярный остеонекроз челюсти встречается редко, недавно он был признан осложнением применения бисфосфонатов. В 2003 г. в литературе появились первые сведения об остеонекрозе челюсти на фоне приема бисфосфонатов [7]. Бисфосфонатный остеонекроз диагностируется как обнажение кости или образование свища от некроза кости. Рана длительное время не заживает, изъязвляется и распространяется на прилежащие мягкие ткани, образуя рубцы [8, 9].

Антиангиогенные свойства фосфора, заключающиеся в ингибировании роста эндотелия сосудов и усилении их склероза, а также снижение активности остеокластов, ограничение численности и угнетение дифференцировки остеокластов из моноцитов на фоне стимуляции остеокласт-подавляющего фактора являются этиопатогенетическими предпосылками к развитию бисфосфонатного остеонекроза челюсти (БФОНЧ) [10, 11].

На сегодняшний день отсутствуют какие-либо эффективные меры профилактики и прогнозирования клинического течения заболевания, а также утвержденные протоколы лечения, нормативная база и алгоритм совместного ведения пациентов с БФОНЧ врачами различных специальностей [12, 13].

Всем пациентам с БФОНЧ в условиях специализированных клиник стараются проводить консервативную терапию, включающую курсовой прием антибактериальных препаратов широкого спектра действия, противовоспалительных, обезболивающих и препаратов для улучшения микроциркуляции. Местно назначаются антисептические полоскания, проводится инструментальный кюретаж некротизированных участков челюсти, удаление нестабильных секвестров. Как правило, консервативная терапия имеет затяжной характер и не всегда эффективна [14, 15], имеются сообщения об эффективности использования ранозаживляющих средств, применяемых при терапии других заболеваний, например пузырчатки [16]. Выбор тактики лечения у данной категории пациентов сложен, так как любое оперативное вмешательство может привести к появлению новых очагов некроза либо расширению зоны уже имеющихся [17, 18]. Однако удаление сформированных и подвижных секвестров с последующим восстановлением функции челюсти путем протезирования неизбежно. Основная задача послеоперационного периода секвестрэктомии у пациентов с БФОНЧ – не допустить распространения очагов остеонекроза, ускорить репаративный остеогенез [19, 20]. Кроме этого, в подавляющем числе клинических случаев у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюсти отмечается остеонекроз кости с вовлечением в патологический процесс слизистой оболочкой рта, что требует изоляции и герметизации раны от слюны ввиду высокой вероятности присоединения вторичной инфекции [21]. Указанное требование не всегда удается обеспечить только за счет пластики местными тканями и требует коррекции существующих терапевтических и хирургических подходов к решению данной проблемы по надежной герметизации костной раны, а также ускорения репаративного остеогенеза, что имеет большую медико-социальную значимость и актуальность.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повышение эффективности хирургического лечения пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюсти за счет надежной герметизации раны и ускорения репаративного остеогенеза.



■ МЕТОДЫ

С целью обеспечения надежной герметизации костной раны и ускорения остеогенеза разработана методика использования смеси хонсурида, рибофлавина и гиалуроновой кислоты, введенных в состав гелиокомпозита, отверждаемого после помещения в рану под действием ультрафиолетовых лучей мощностью 450 мВт с длиной волны 450–470 нм в течение 40 с.

Суть метода заключается в том, что под воздействием ультрафиолетовых лучей мощностью 450 мВт и длиной волны 450–470 нм в течение 40 с активируется рибофлавин, способный сшивать коллагеновые волокна. В результате этой реакции происходит соединение хонсурида и коллагеновых волокон, что вместе с гелиокомпози- том образует прочную и герметичную композицию. В течение короткого промежутка времени (1–6 ч) под стимулирующим влиянием 2% гиалуроновой кислоты в рану начинают мигрировать плюрипотентные клетки из неповрежденных участков костной ткани, способствуя ускорению репаративного остеогенеза и формированию трабекулярной структуры новообразованной кости, которая через 2–3 месяца полностью замещает гелиокомпозит [22].

Таким образом, хонсурид и гиалуроновая кислота на разных уровнях обеспечивают формирование коллагенового матрикса, необходимого для восстановления трабекулярной структуры костной ткани в послеоперационной полости. Рибофлавин (витамин В₂) также участвует в регенерации костной ткани, дополнительно оказывая антиоксидантное действие.

В качестве примеров успешного использования разработанного способа приводим следующие клинические случаи.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинический пример 1. Пациентка М., 45 лет, обратилась с жалобами на боли в районе верхней челюсти слева и наличие оголенных участков верхней челюсти в области 22, 23 и 24-го зубов (рис. 1, позиции 1, 2).

Из анамнеза: мастэктомия слева по поводу первичного множественного рака левой молочной железы, проведена лучевая терапия и назначен длительный прием бисфосфонатов (золедроновая кислота по 40 мг внутривенно 1 раз в 2,5 месяца в течение 3 лет).

Под инфильтрационной и проводниковой анестезией Sol. Articaini 4% с адреналином 1:100000 проведено удаление очагов остеонекроза с небной поверхности верхней челюсти в области 22, 23, 24-го зубов (рис. 1, позиция 3), кюретаж и удаление грануляционной ткани в костной полости (рис. 1, позиция 4).

Образовавшаяся в результате хирургического лечения полость (около 4 см) заполнена смесью хонсурида, рибофлавина и гиалуроновой кислоты, введенных в состав гелиокомпозита, отвержденного после помещения в рану под действием ультрафиолетовых лучей мощностью 450 мВт с длиной волны 450–470 нм в течение 40 с.

Наблюдение пациентки в течение первой недели показало отсутствие боли, отека и гноетечения. Отмечено восстановление жевательной эффективности и улучшение психологического статуса пациентки за счет надежной герметизации раны и ускорения репаративного остеогенеза. Рентгенологический контроль через 3 месяца после операции показал наличие полноценного костного регенерата с плотностью 450 Ед по шкале Хаунсфилда.

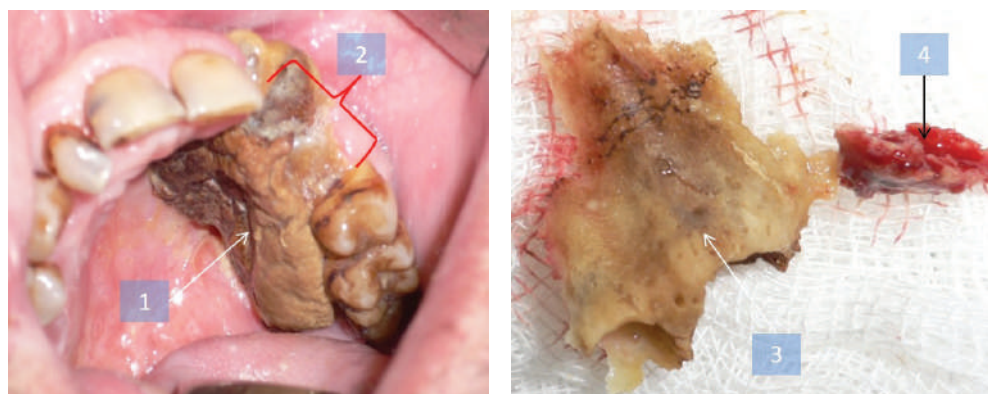


Рис. 1. Пациентка М.: 1 – оголенный участок кости в области альвеолярного отростка и твердого неба на верхней челюсти слева; 2 – серозно-гнойные выделения в области 22, 23, 24-го зубов; 3 – фрагмент удаленной некротизированной кортикальной пластинки кости верхней челюсти; 4 – удаленные грануляции

Fig. 1. Patient M.: 1 – bare bone area in the area of the alveolar process and hard palate on the upper jaw on the left side; 2 – serous purulent discharge in the area of 22, 23, 24 teeth; 3 – fragment of removed necrotized cortical plate of the upper jaw bone; 4 – removed granulations

Клинический пример 2. Пациент К. обратился с жалобами на боли в области нижней челюсти слева, отдающие в ухо и висок, выделение гноя из раны на месте удаленного зуба в этой области.

Из анамнеза: пациент наблюдается у онколога с диагнозом «рак предстательной железы», лучевая терапия, прием бисфосфонатов (препараты золедроновой кислоты по 40 мг внутривенно 1 раз каждые 2 месяца в течение 2 лет). Решено провести

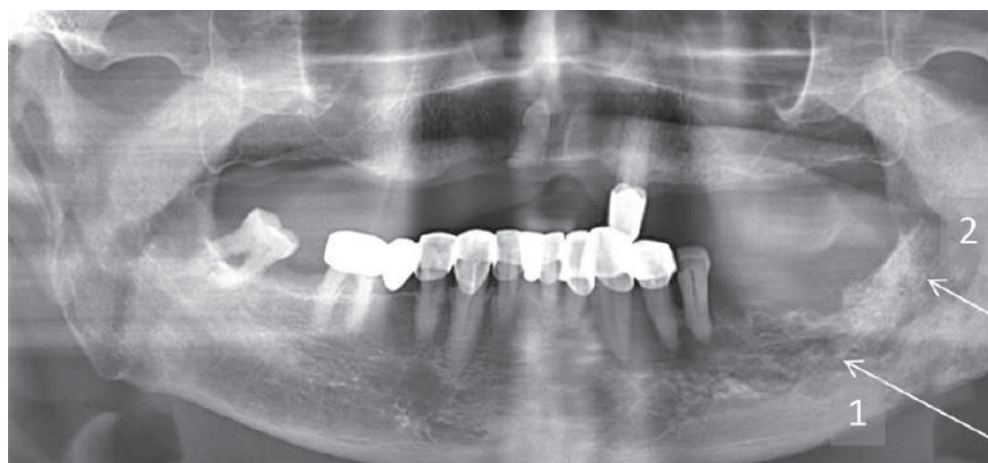


Рис. 2. Ортопантомограмма пациента К., выполненная до операции, на которой отчетливо видны очаги деструкции и некроза костной ткани в области тела (1) и ветви (2) нижней челюсти слева

Fig. 2. Orthopantomogram of patient K., performed before the operation, which clearly shows foci of destruction and necrosis of bone tissue in the area of the body (1) and branch (2) of the lower jaw on the left side.



Рис. 3. Ортопантомограмма пациента К., выполненная через 4 месяца после операции, на которой отчетливо видно восстановление плотности кости в области тела (1) и ветви (2) нижней челюсти слева

Fig. 3. Orthopantomogram of patient K., performed 4 months after the operation, which clearly shows the restoration of bone density in the area of the body (1) and branch (2) of the mandible on the left side.

удаление некротизированной костной ткани по поводу бисфосфонатного остеонекроза в области тела и ветви нижней челюсти слева (рис. 2).

В результате оперативного вмешательства образовалась костная полость диаметром 5 см, которая заполнена смесью хонсурида, рибофлавина и гиалуроновой кислоты, введенных в состав гелиокомполита, отвержденного после помещения в рану под действием ультрафиолетовых лучей мощностью 450 мВт с длиной волны 450–470 нм в течение 40 с.

Надежная герметизация раны обеспечивает ускорение репаративного остеогенеза, подтвержденного клиническими наблюдениями в раннем (1–7 суток) и позднем (1–4 месяца) послеоперационном периоде. Отсутствие болевого синдрома и отека мягких тканей, а также восстановление плотности костной ткани в зоне участка остеонекроза челюсти до 475 Ед по шкале Хаунсфилда свидетельствуют об эффективности разработанного способа (рис. 3).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты оперативного лечения пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей с использованием смеси хонсурида, рибофлавина и гиалуроновой кислоты, соединенных с гелиокомполитом, показали высокую эффективность. Клинико-рентгенологическая картина течения послеоперационного периода имеет положительную динамику, что подтверждается образованием полноценной трабекулярной структуры костной ткани челюстей.

Благодаря надежной герметизации костной раны исключается инфицирование патогенными микроорганизмами полости рта, не возникает альвеолярной пиореи, что свойственно подобным очагам. Несмотря на значительную протяженность зашиваемых дефектов челюстных костей, после удаления некротизированных тканей

отсутствует иммунный ответ в виде отторжения композиции из хонсурида, рибофлавина и гиалуроновой кислоты, соединенных с гелиокомпозитом.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный метод решает сложные задачи герметизации костной раны при дефиците мягких тканей и сниженном иммунном статусе, а также дает возможность для пациента восстановить функциональную эффективность сразу после оперативного вмешательства.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kim HJ., Park T.J., Ahn K.M. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in metastatic breast cancer patients: a review of 25 cases. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*. 2016;38(6). doi: 10.1186/s40902-016-0052-6
2. Kanwar N., Bakr M., Meer M., et al. Emerging therapies with potential risks of medicine-related osteonecrosis of the jaw: a review of the literature. *British Dental Journal*. 2020;228:886–892. doi: 10.1038/s41415-020-1642-3
3. Aragão Matos Carlos AC, Moreira Caetano Coelho L, Nóbrega Malta CE, Aragão Magalhães I, Fontes Borges MM, Da Silva Júnior JE, Gonzaga Silva LF, De Barros Silva PG. Risk Factors for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws in Bone Metastatic Breast and Prostate Cancer under Zoledronate Treatment: A Retrospective Analysis from 10 Years of Evaluation. *Asia Pacific Organization for Cancer Prevention*. 2023 Aug 1;24(8):2681–2689. doi: 10.31557/APJCP.2023.24.8.2681
4. Fomichev E.V., Kirpichnikov M.V., Yarygina E.N., et al. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaws. *Bulletin of VolgSMU*. 2019;1(69):3–8. (in Russian)
5. Ferreira dos Santos, Abreu L.G., Calderipe C.B., et al. Is teriparatide therapy effective for medication-related osteonecrosis of the jaw? A systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International*. 2021;32:2449–2459. doi: 10.1007/s00198-021-06078-z
6. 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.
7. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, Silverman SL, Van Poznak CH, Watts N, Woo SB, Shane E. American Society for Bone and Mineral Research. 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 Oct;22(10):1479–91. doi: 10.1359/jbmr.07070nj. PMID: 17663640
8. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F. 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 Oct;72(10):1938–56. doi: 10.1016/j.joms.2014.04.031
9. Spevak E.M., Christoforand D.Y. Pathomorphological characteristics of bisphosphonate osteonecrosis of the jaws. *Russian Journal of Dentistry*. 2016;20(5):273–276. doi: 10.18821/1728-28022016;20(5):273-276
10. Kos M. Incidence and risk predictors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J. Arch. Med. Sci*. 2015;11(2):319–324.
11. Spevak E.M., Tsybmal A.N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Current state of the problem. *Kazan Medical Journal*. 2017;98(1):91–95. (in Russian)
12. Fliefel R., Troitzsch M., Kuhnisch J., et al. Treatment strategies 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.
13. Kerimova K.M., Petrova A.P. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: current state of the problem, recommendations for prevention and treatment tactics. *International Student Research Bulletin*. 2018;(4-1):152–155. Available at: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=18643>.
14. Lars Rasmussen, Jahan Abtahi. Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw: An Update on Pathophysiology, Risk Factors, and Treatment. *International Journal of Dentistry*. 2014;471035. doi: 10.1155/2014/471035
15. Zaslavskaya N.A., Drobyshev A.Yu., Lezhnev D.A., Volkov A.G., Tarasenko S.V. (2014). Experience of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw treatment in patient with chronic periodontitis of mandibular teeth (case review). *Endodontics Today*. 2014;12(2):56–60. (in Russian)
16. Sirak S.V., Chebotarev V.V., Sirak A.G., Grigorian A.A. The use experience of local wound healing agents in the treatment of pemphigus vulgaris with localization on the oral mucosa and lips. *Medical News of the North Caucasus*. 2013;1(8):59–62. Available at: <https://medvestnik.stgmu.ru/files/articles/20.pdf>. (in Russian)
17. Ebzeev A.K. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) in cancer patients. *Kazan medical journal*. 2020;101(2):226–231. doi: 10.17816/KMU2020-226
18. Sletov AA, Sirak SV, Davydov AB, Mebonia TT, Arutunov AV. Hardware method of treatment in mandibular fractures bisphosphonate osteonecrosis. *Stomatologiya dlya vsekh*. 2014;(2):32–36. (in Russian)
19. Mu, H., Pang, Y., Liu, L., et al. Clinical values of serum Semaphorin 4D (Sema4D) in medication related osteonecrosis of the jaw. *European Journal of Medical Research*. 2023;28(140). doi: 10.1186/s40001-023-01095-6
20. Piccoli A. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with breast cancer. *European Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology*. 2015 Jan;25(1):29–37. doi: 10.1007/s00590-013-1293-z
21. Judith Everts-Graber, Daniel Lehmann, John-Patrik Burkard, Benoît Schaller, Brigitta Gahl, HansJörg Häuselmann, Ueli Studer, Hans-Rudolf Ziswiler, Stephan Reichenbach, Thomas Lehmann. Risk of osteonecrosis of the jaw under denosumab compared to bisphosphonates in patients with osteoporosis. *Journal of bone and mineral research*. 2022;37(2):340–348. doi: 10.1002/jbmr.4472
22. Patent 2745584 Russian Federation, BMD A61L27/00. Method of acceleration of reparative osteogenesis in bisphosphonate osteonecrosis: No. 2020113948: stated 20.10.2014: published 20.05.2016. Sirak S.V., Sirak E.S., Shchetinin E.V.; applicant Sirak S.V. – 8 p.