

тельная оценка физико-механических свойств. *Стоматология*. 2013; (1): 9—13.

4. Пылков А.И., Бородин И.В., Мартынов С.А., Теплухин В.С. Особенности применения базисного материала на основе полиуретана «Денталур» для изготовления съемных зубных протезов. *Медицина в Кузбассе*. 2009; (S2): 30.

REFERENCES

1. Smerdina Yu.G., Smerdina L.N. Treating a patient with an acquired upper-jaw defect. In: *Biocompatible Shape-memory Materials and New Technologies in Dentistry. [Biosovmestimye materialy s pamyat'yu formy i novye tekhnologii v stomatologii.]* / Ed. Prof. V. Günter. Tomsk; 2006: 57—9. (in Russian)

2. Trezubov V.N., Mishev L.M., Zhulev E.N., Trezubov V.V. *Prosthetic Dentistry. Applied Material Science. [Ortopedicheskaya stomatologiya. Prikladnoe materialovedenie.]*. Moscow: MEDpress-Inform; 2014. (in Russian)
3. Al'ter Yu.M., Tkachuk A.M.P., Poyurovskaya I.Ya., Sutugina T.F., Ogorodnikov M.Yu. Polyurethane denture base material «Pentalur» and modified polyurethane compositions: comparative study of mechanical properties. *Stomatologiya*. 2013; (1): 9—13. (in Russian)
4. Pylkov A.I., Borodin I.V., Martynov S.A., Teplukhin V.S. Some aspects of utilization of the «Dentalur» polyurethane-based material for manufacture of removable dentures. *Meditina v Kuzbasse*. 2009; (S2): 30. (in Russian)

Поступила 02.06.16

Принята в печать 24.06.16

© СПЕВАК Е.М., ХРИСТОФОРАНДО Д.Ю., 2016

УДК 616.716.8-002.4-02:615.277.3]-091

Спевак Е.М., Христофорандо Д.Ю.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИСФОСФОНАТНЫХ ОСТЕОНЕКРОЗОВ ЧЕЛЮСТЕЙ

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 355017, г. Ставрополь, Россия

Статья посвящена проблеме бисфосфонатных остеонекрозов челюстей, которые являются осложнением лечения бисфосфонатами у онкобольных. Представлены результаты исследования остеонекрозов челюстей у 40 пациентов с антирезорбтивной терапией в анамнезе. Данная группа больных сформирована путем ретроспективного анализа стационарных и амбулаторных карт пациентов отделения химиотерапии Ставропольского клинического консультативно-диагностического онкологического диспансера и отделения челюстно-лицевой хирургии Городской клинической больницы скорой медицинской помощи Ставрополя за 2011—2015 гг. Проведено распределение пациентов по полу, возрасту, урбанизированности, виду первичной онкопатологии. Относительно 30 (75%) человек принято решение о проведении хирургического лечения — кюретажа ($n = 10$), секвестрэктомии ($n = 11$), частичной резекции челюсти ($n = 9$), в результате чего получена возможность определения уникальной патоморфологической картины бисфосфонатных остеонекрозов челюстей в виде трех гистологических вариантов: тотального остеонекроза ($43,33 \pm 9,05\%$), асептического остеонекробриоза ($33,33 \pm 8,61\%$), остеонекроза с явлениями регенерации ($23,33 \pm 7,72\%$). Оценена информативность данного метода с точки зрения прогнозирования исходов заболевания. С помощью критерия Пирсона χ^2 установлено, что вероятность клинического выздоровления достоверно выше ($p < 0,05$ у пациентов, в полученных образцах тканей которых обнаружен остеонекроз с явлениями регенерации, чем у пациентов с остеонекробриозом). В группе с тотальным остеонекрозом не удалось при однократном хирургическом вмешательстве ликвидировать участок оголения костной ткани. Установлено, что клиническое течение бисфосфонатных остеонекрозов гистологически сопоставимо с дегенеративными и регенеративными проявлениями разной степени выраженности, а детальное изучение операционного материала позволяет прогнозировать успешность лечения данного заболевания.

Ключевые слова: бисфосфонаты; остеонекроз; патоморфологический метод исследования; онкология.

Для цитирования: Спевак Е.М., Христофорандо Д.Ю. Патоморфологическая характеристика бисфосфонатных остеонекрозов челюстей. *Российский стоматологический журнал*. 2016; 20(5): 273-276 DOI 10.18821/1728—2802.2016; 20(5):273-276
Spevak E.M., Christoforando D.Yu.

PATHOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF BISPHOSPHONATE OSTEONECROSIS OF THE JAWS

«Stavropol state medical University» Ministry of healthcare of the Russian Federation, 355017, Stavropol

The article is devoted to the bisphosphonate osteonecrosis of the jaw, which is a complication of bisphosphonate therapy in cancer patients. The article presents the results of a study of osteonecrosis of the jaw in 40 patients with a history of antiresorptive therapy. This group of patients is formed by a retrospective analysis of inpatient and outpatients department patients chemotherapy Stavropol clinical advisory diagnostic Oncology Center and the Department of Maxillofacial Surgery Municipal Clinical Emergency Hospital of Stavropol for the years 2011-2015. The distribution of patients was by sex, age, urbanization, type of primary cancer pathology. In 30 patients (75%) decided to hold the surgical treatment - curettage ($n = 10$), sequestrectomy ($n = 11$), partial resection of the jaw ($n = 9$), with the result that received the opportunity to specify a unique pathologic pattern bisphosphonate osteonecrosis of the jaw in a three histological types: total osteonecrosis ($43,33 \pm 9,05\%$), aseptic osteonecrobiosis ($33,33 \pm 8,61\%$), osteonecrosis with regeneration phenomena ($23,33 \pm 7,72\%$). Informative value of this method in terms of predicting disease outcome. Using Fisher's exact test (two-way) found that the likelihood of clinical cure was significantly higher ($p < 0.05$) among patients whose tissue samples obtained were identified osteonecrosis regeneration phenomena, than among patients with

Для корреспонденции: Спевак Елена Михайловна, асп. каф. хирургического стоматологии и челюстно-лицевой хирургии «Ставропольского государственного медицинского университета», E-mail: cymbal.elena@mail.ru

osteonecrobiosis. In the group with total osteonecrosis failed after a single surgical intervention to eliminate the portion of bone denudation. It was found that the clinical course of bisphosphonate osteonecrosis histologically comparable with degenerative and regenerative manifestations of varying degrees of severity, and the detailed study of the surgical specimens allows to predict the success of treatment of this disease.

Key words: *bisphosphonates; osteonecrosis; pathological examination method; oncology.*

For citation: *Spevak E.M., Christoforando D.Yu. Pathomorphological characteristics of bisphosphonate osteonecrosis of the jaws. Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal. 2016; 20(5): 273-276. DOI 10.18821/1728-2802 2016; 20(5): 273-276*

For correspondence: *Spevak Elena Mikhaylovna, post-graduate student of the Department of Operative Dentistry and Maxillofacial Surgery «Stavropol State Medical University», E-mail: cymbal.elena@mail.ru*

Information about authors:

Spevak E.M., [http:// orcid.org/0000-0002-0084-8525](http://orcid.org/0000-0002-0084-8525)

Hristoforando D.Ju., [http:// orcid.org/0000-0002-2624-7453](http://orcid.org/0000-0002-2624-7453)

Conflict of interest. *The authors declare no conflict of interest.*

Acknowledgments. *The study had no sponsorship.*

Received 21.04.16

Accepted 24.06.16

Введение

Бисфосфонатный остеонекроз челюстей (БОНЧ) — осложнение антирезорбтивной терапии, характеризующееся омертвением и оголением участка кости, которое сохраняется более 8 нед., с последующим прогрессированием процесса при условии отсутствия лучевой терапии на область головы в анамнезе [1, 2].

Впервые атипичное поражение челюстных костей у онкобольных, принимающих бисфосфонаты, описано R.E. Marx в 2003 г. [3] как единичное клиническое наблюдение. С течением времени частота встречаемости данного явления значительно увеличилась и достигла, по сведениям разных авторов, от 8 до 27% [4—7].

Осложнения остеонекроза в виде гнойно-воспалительных процессов околочелюстных тканей, патологического перелома челюсти, появления стойких свищевых ходов на коже и в полости рта значительно снижают качество жизни больных.

Проблема бисфосфонатных остеонекрозов челюстей не потеряет своей актуальности ввиду широкого применения бисфосфонатов в рутинной химиотерапевтической практике [8].

Комплексная диагностика БОНЧ на сегодняшний день включает в себя множество методов (общеклинический, рентгенологический, иммунологический, биохимический и др.), среди которых определенное значение имеет патоморфологическое исследование биопсийного и операционного материала.

Цель исследования — определение патоморфологической характеристики БОНЧ, оценка информативности данного метода с точки зрения прогнозирования исходов заболевания.

Материал и методы

Первоначально исследована доступная литература по данной тематике. Далее проведен ретроспективный анализ стационарных и амбулаторных карт отделения химиотерапии Ставропольского клинического консультативно-диагностического онкологического диспансера и отделения челюстно-лицевой хирургии Городской клинической больницы скорой медицинской помощи Ставрополя за 2011—2016 гг.

В исследование включены 30 человек с БОНЧ из обследованных 337 пациентов, получавших лечение бисфосфонатами, а также 10 человек с той же патологией, получавших бисфосфонаты в онкодиспансерах Пятигорска, Ростова-на-Дону, Краснодара ($n = 40$).

Всем 40 пациентам проведено стандартное клинико-лабораторное и рентгенологическое обследование с целью выявления общесоматического статуса, возможности планирования оперативного вмешательства.

Десяти (25%) пациентам по разным причинам оказана консервативная помощь без гистологического исследования кости, чтобы исключить дополнительное инфицирование. После определенного периода наблюдения и подготовки 30 (75%) человек принято решение о проведении им хирургического лечения, сопровождавшегося получением операционного материала, — юретажа ($n = 10$), секвестрэктомии ($n = 11$), частичной резекции челюсти ($n = 9$).

Препараты для патоморфологического анализа рассматривали в патолого-анатомическом отделении Городской клинической больницы скорой медицинской помощи Ставрополя. Использовались стандартная методика приготовления тонких срезов из парафиновых блоков и изготовление гистологических препаратов с окраской обзорными методиками гематоксилин-эозином и пикрофуксином.

После анализа полученные данные были разделены на 3 группы в соответствии со схожестью гистологической картины и соотнесены с клиническим исходом заболевания.

Статистическая обработка полученных результатов включала расчет экстенсивных показателей для

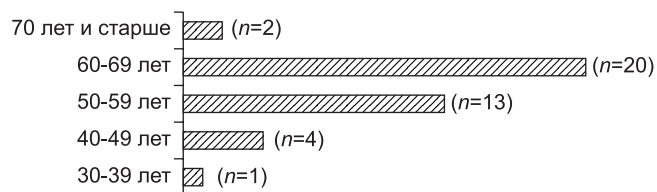


Рис. 1. Возрастной состав пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей ($n = 40$).

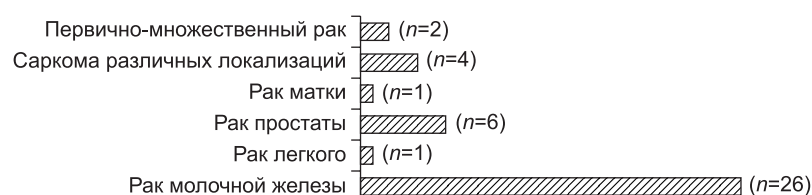


Рис. 2. Распределение пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом по виду основного онкопроцесса ($n = 40$).

случаев возникшего остеонекроза и критерия Пирсона χ^2 для оценки клинических исходов с учетом 95% доверительного интервала, вычисление средней арифметической величины (M) и стандартной ошибки среднего m ($M \pm m$) для вариационных признаков, имеющих числовое значение, с применением стандартного специализированного пакета для статистического анализа — Statistica for Windows v. 6.0.

Результаты и обсуждение

Согласно проведенному обзору литературы, в описании патоморфологической картины БОНЧ некоторые исследователи указывают на выраженный воспалительный характер изменений в мягких тканях челюсти с участками некроза и остеолитической костной ткани, наличие сосудистой реакции без инфильтрации, что свидетельствует о сходстве данного процесса с остеомиелитическим [9, 10]. У других описан асептический некроз с отсутствием характерных признаков воспаления, что говорит о преобладании антиангиогенного механизма заболевания [11, 12]. Однако в имеющихся источниках литературы не обнаружено проведенных аналогий между патоморфологическими данными и особенностями течения клинической картины БОНЧ, сведений о диагностической ценности метода для прогнозирования исходов заболевания.

Среди включенных в исследование 40 ($57,5 \pm 7,82\%$) больных (17 мужчин и 23 женщины), из них 22 городских жителя и 18 из сельской местности ($55 \pm 7,87\%$). Наивысшая частота встречаемости остеонекроза зафиксирована у пациентов возрастной категории 60—65 лет ($50 \pm 7,91\%$), с онкопатологией молочной железы $65 \pm 7,54\%$.

Половозрастной состав обследуемых в абсолютных цифрах представлен на рис. 1 и 2, урбанизированность — на рис. 3, вид первичной онкопатологии — на рис. 4.

В 1-ю группу отнесены пациенты ($43,33 \pm 9,05\%$), в образцах тканей которых выявлен тотальный остео-

некроз с различной степенью выраженности перифокального гнойного воспаления. Из них: 12 было получено при кюретаже, 1 — при выполнении секвестрэктомии. В данной группе не удалось при однократном хирургическом вмешательстве ликвидировать участок оголения костной ткани.

В группу 2 отнесены 10 пациентов ($33,33 \pm 8,61\%$), в препаратах тканей которых имелась картина некробиотических изменений костной ткани разной стадийности: от афункциональных костных структур с неравномерным чередованием компактной и губчатой ткани, с десквамированной надкостницей и паретическим расширением мелких кровеносных сосудов до наличия единичных костных балок с глубокими дистрофическими изменениями вплоть до некроза с отеками, инфильтрированными межбалочными пространствами. Данная картина указывает на асептическую природу некротического и воспалительного процесса. Препараты группы 2 получены при частичной резекции челюсти. У 3 пациентов однократное хирургическое вмешательство завершилось заживлением послеоперационных дефектов.

В группу 3 отнесены 7 пациентов ($23,33 \pm 7,72\%$), в полученных образцах тканей которых указывается на наличие вокруг некротизированного костного вещества единичных остеокластов, грануляций, хотя при этом архитектура костных структур нарушена за счет нечеткого рисунка костных пластин — некроза, скопления нейтрофильных лейкоцитов, колоний бактерий. Пациентам данной группы выполнялась секвестрэктомия, у 6 человек произошло постепенное закрытие послеоперационных дефектов грануляционной тканью с последующей эпителизацией.

Рассчитав критерий Пирсона χ^2 , установили, что вероятность клинического выздоровления была достоверно выше в группе 3 ($p < 0,05$), чем в группе 2, т. е. среди тех пациентов, у которых в полученных образцах тканей был выявлен остеонекроз с явлениями регенерации (см. таблицу).

Заключение

Патоморфологическая картина в костной ткани при БОНЧ представлена в трех вариантах: тотальный остеонекроз ($43,33 \pm 9,05\%$), асептический остеонекробиоз ($33,33 \pm 8,61\%$), остеонекроз с явлениями регенерации ($23,33 \pm 7,72\%$). Клиническое течение бисфосфонатного остеонекроза гистологически сопо-

Вероятность различных клинических исходов БОНЧ при трех вариантах патоморфологической картины заболевания, %

Исход лечения	Группа 1	Группа 2	Группа 3
	тотальный остеонекроз ($n = 13$)	асептический остеонекробиоз ($n = 10$)	остеонекроз с явлениями регенерации ($n = 7$)
Сохранение в полости рта участка оголенной кости челюсти либо свищевого хода ($n = 21$)	100	$70 \pm 14,49$	$14,29 \pm 3,23$
Клиническое выздоровление ($n = 9$)	0	$30 \pm 4,49$	$85,71 \pm 13,23$
Критерий Пирсона χ^2		64,368	

ставимо с дегенеративными и регенеративными проявлениями разной степени выраженности. Детальное изучение операционного материала позволяет прогнозировать исходы и успешность лечения данного заболевания.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ruggiero S.L., Dodson T.B., Fantasia J., Goodday R., Aghaloo T., Mehrotra B. et al. 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; 72(10): 1938—56.
2. Khosla S., Burr D., Cauley J., Cauley J., Dempster D.W., Ebeling P.R., Felsenberger D. 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: 1479—91.
3. Marx R.E. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2003; 61: 1115—7.
4. Bamias A., Kastritis E., Bamia C., Moulopoulos L.A., Melakopoulos I., Bozas G. et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 8580.
5. Dimopoulos M., Kastritis E., Anagnostopoulos A., Melakopoulos I., Gika D., Moulopoulos L.A. et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: Evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica.* 2006; 91: 968.
6. Bantis A., Zissimopoulos A., Sountoulides P., Bantis A., Zissimopoulos A., Sountoulides P. et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. Risk factors and prevention strategies. *Tumori.* 2011; 97: 479—83.
7. Tennis P., Rothman K.J., Bohn R.L., Tan H., Zavras A., Laskarides C. et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw among users of bisphosphonates with selected cancers or osteoporosis. *Pharmacoevid. Drug Saf.* 2012; 21: 810—7.
8. Жабина А.С. Роль бисфосфонатов для профилактики и лечения метастазов в кости. *Практ. онкол.* 2011; 12(3): 124—31.
9. Сулейманов А.М. Бисфосфонатные остеонекрозы челюстей. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2012; 7(2): 112—5.
10. Тарасенко С.В., Дробышев А.Ю., Шипкова Т.П., Жукова Н.А. и др. Тактика лечения больных с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей. *Российская стоматология.* 2012; (2): 3—13.
11. Khan A.A., Morrison A., Hanley D.A., Felsenberg D., McCauley L.K., O’Ryan F. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J. Bone Miner. Res.* 2015; 30(1): 3—23. doi: 10.1002/jbmr.2405.
12. Заславская Н.А., Дробышев А.Ю., Волков А.Г., Лежнев Д.А. Диагностика и лечение остеонекрозов челюстей у больных злокачественными новообразованиями, получающих терапию антирезорбтивными препаратами (бисфосфонаты, деносумаб). *Медицинский вестник МВД.* 2014; 68(1): 14—6.

REFERENCES

1. Ruggiero S.L., Dodson T.B., Fantasia J., Goodday R., Aghaloo T., Mehrotra B. et al. 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; 72(10): 1938—56.
2. Khosla S., Burr D., Cauley J., Cauley J., Dempster D.W., Ebeling P.R., Felsenberger D. 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: 1479—91.
3. Marx R.E. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2003; 61: 1115—7.
4. Bamias A., Kastritis E., Bamia C., Moulopoulos L.A., Melakopoulos I., Bozas G. et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 8580.
5. Dimopoulos M., Kastritis E., Anagnostopoulos A., Melakopoulos I., Gika D., Moulopoulos L.A. et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: Evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica.* 2006; 91: 968.
6. Bantis A., Zissimopoulos A., Sountoulides P., Bantis A., Zissimopoulos A., Sountoulides P. et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. Risk factors and prevention strategies. *Tumori.* 2011; 97: 479—83.
7. Tennis P., Rothman K.J., Bohn R.L., Tan H., Zavras A., Laskarides C. et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw among users of bisphosphonates with selected cancers or osteoporosis. *Pharmacoevid. Drug Saf.* 2012; 21: 810—7.
8. Zhabina A.S. The role of bisphosphonates in the prevention and treatment of bone metastases. *Prakticheskaya onkologiya.* 2011; 12(3): 124—31. (in Russian)
9. Suleymanov A.M. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana.* 2012; 7(2): 112—5. (in Russian)
10. Tarasenko S.V., Drobyshev A.Yu., Shipkova T.P., Zhukova N.A. et al. The treatment of patients with bisphosphonate osteonecrosis of the jaw. *Rossiyskaya stomatologiya.* 2012; (2): 3—13. (in Russian)
11. Khan A.A., Morrison A., Hanley D.A., Felsenberg D., McCauley L.K., O’Ryan F. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J. Bone Miner. Res.* 2015; 30(1): 3—23. doi: 10.1002/jbmr.2405.
12. Zaslavskaya N.A., Drobyshev A.Yu., Volkov A.G., Lezhnev D.A. Diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving therapy with antiresorptive drugs (bisphosphonates, denosumab). *Meditinskiy vestnik MVD.* 2014; 68(1): 14—6. (in Russian)

Поступила 21.04.16

Принята в печать 24.06.16