

**Клинический случай устранения послеоперационного дефекта нижней челюсти с помощью индивидуального титанового эндопротеза у пациентки с бисфосфонатным остеонекрозом на фоне лечения рака молочной железы**

**Научный руководитель – Медведев Юрий Алексеевич**

*Джиргалов Олег Викторович*

*Аспирант*

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.

Евдокимова, Москва, Россия

*E-mail: olegdzhirgalov@gmail.com*

Особенностью последних лет является распространение случаев остеонекроза костей лицевого скелета, развивающихся на фоне лечения злокачественных опухолей, как следствие лучевой и химиотерапии.

**Целью исследования** являлось повышение эффективности хирургического лечения пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом костей лицевого скелета, дооперационное компьютерное моделирование для изготовления индивидуального титанового эндопротеза, применение метода префабрикации с помощью титановых металлоконструкций.

**Материал и методы.** В период с мая 2019 по февраль 2020 года в отделении реконструктивной и пластической хирургии Университетской клиники «Кусково» МГМСУ им. А.И. Евдокимова был пролечен пациент с бисфосфонатным остеонекрозом тела, угла нижней челюсти слева на фоне лечения рака молочной железы от 2013 года.

**Результаты.** Первым этапом пациенту выполнена операция: сегментарная резекция тела и угла нижней челюсти слева, а также одномоментная префабрикация с помощью титановой мидипластины на 16 отверстий. Через 8 месяцев проведен 2 этап хирургического лечения в объеме устранения дефекта тела и угла нижней челюсти с помощью индивидуализированного титанового эндопротеза, изготовленного на основе STL- модели, полученной путем компьютерного моделирования. Пациентка выписана под амбулаторное наблюдение, следуют рекомендациям и в настоящее время по данным осмотра и лучевых методов исследования, состояние удовлетворительное.

**Ключевые слова:** препарат-ассоциированный остеонекроз, лицевой скелет, резекция нижней челюсти, бисфосфонат, эндопротез.

**Список сокращений**

ОН - остеонекроз

ОНЧ - остеонекроз нижней челюсти

КТ - компьютерная томография

МРТ - магнитно-резонансная томография

ВЧ - верхняя челюсть

ВЧП - верхнечелюстная пазуха

MRONJ- препарат-ассоциированный остеонекроз

ASBMR- American Society of Bone and Mineral Research

**Abstract**

*A feature of recent years is the spread of cases of osteonecrosis of the bones of the facial skeleton, developing against the background of treatment of malignant tumors, as a result of radiation and chemotherapy.*

**Purpose:** *improving the effectiveness of surgical treatment of patients with bisphosphonate osteonecrosis of the facial bones, preoperative computer modeling for the manufacture of individual titanium endoprosthesis, the use of the method of pre-fabrication using titanium metal structures.*

**Material and methods.** *In the period from may 2019 to February 2020 in the Department of reconstructive and plastic surgery of the University clinic "Kuskovo" of the Moscow state medical University. A. I. Evdokimova was treated a patient with bisphosphonate osteonecrosis of the body, the angle of the lower jaw on the left against the background of breast cancer treatment from 2013.*

**Results.** *The first stage of the operation was performed for the patient: segmental resection of the body and the angle of the lower jaw on the left, as well as simultaneous pre-fabrication using a titanium midiplast with 16 holes. After 8 months, the 2nd stage of surgical treatment was performed to eliminate the body defect and the angle of the lower jaw using an individualized titanium endoprosthesis made on the basis of an STL model obtained by computer modeling. The patient was discharged under outpatient supervision, the recommendations are followed, and currently, according to the examination and radiation methods, the condition is satisfactory.*

**Key words:** *facial skeleton, lower jaw resection, bisphosphonate, endoprosthesis.*

## Введение

Особенностью последних лет является распространение случаев остеонекроза костей лицевого скелета, развивающихся на фоне лечения злокачественных опухолей, как следствие лучевой и химиотерапии.[1,2,3]

Бисфосфонаты - это неорганические фосфаты, структурно аналогичные неорганическим пирофосфатам с тропностью к твердому фосфату кальция. Неблагоприятный эффект препаратов бисфосфоната был впервые описан в 2003 году Marx, Migliorati и Rogel[7], однако, связь фосфора с остеонекрозом впервые была установлена в XIX веке у работников спичечной промышленности. Бисфосфонаты снижают убыль костной ткани и применяются для устранения боли, улучшения качества жизни, они отдалают или устраняют такие осложнения, как переломы у пациентов с литическими метастазами, при опосредованной злокачественными опухолями гиперкальциемии, множественной миеломе, остеопорозе и болезни Педжета.[5] Учитывая распространенность этих заболеваний, бисфосфонаты являются одними из самых назначаемых препаратов в мире, особенно у пациентов с высокой заболеваемостью рака и частыми костными метастазами. Бисфосфонаты устойчивы к ферментативной деградации, поэтому высокие их концентрации остаются в кости в течение длительного периода времени. Механизм действия основан на их способности к ингибированию резорбции кости: они увеличивают апоптоз остеокластов, одновременно ингибируя апоптоз остеоцитов и остеобластов. Добавление аминного радикала увеличивает активность бисфосфонатных препаратов. Только при использовании более нового поколения бисфосфонатных препаратов - аминобензофосфонаты (алендронат, ибандронат, ризедронат, памидронат, золедронат) были описаны побочные эффек-

ты, такие, как остеонекроз челюстей.[9] Остеонекроз челюстей (далее- ОНЧ) был определен Американским обществом исследований костного и минерального обмена (American Society of Bone and Mineral Research - ASBMR) как, дословно, «область оголенной кости в челюстно-лицевой области, в которой не произошло заживление в течение восьми недель после идентификации специалистом в области здравоохранения, у пациента, который был подвергнут воздействию бисфосфонатов, при этом он не получал лучевой терапии в черепно-лицевой области». Распространенность ОНЧ варьирует, и, как сообщается, составляет 1-10% у пациентов, получающих внутривенно бисфосфонаты при лечении рака. В тоже время распространенность ОНЧ, связанного с остеопорозом, у пациентов, получающих оральные бисфосфонаты, составляет, по разным источникам, менее 1 на 100 000 пациентов в год (0,0004-0,04%). В [U+2154] случаев поражается нижняя челюсть, в  $\frac{1}{4}$  - верхняя, а в остальных случаях - обе кости. Сообщается, что ОНЧ проявляется через 6-60 месяцев после начала лечения бисфосфонатами.[11] Событиями, которые чаще всего предшествовали ОНЧ, были экстракция зубов, дентальная имплантация, вмешательства по поводу заболеваний пародонта, местная механическая травма от плохо прилегающих ортопедических конструкций. Сообщалось о потенциальных факторах риска, включающих плохую гигиену полости рта, употребление алкоголя и табака, диабет, иммуносупрессия, а также стадия опухолевого процесса. Основополагающая патофизиология бисфосфонатного остеонекроза остается не до конца изученной. Бисфосфонаты ингибируют пролиферацию эндотелия, прерывают внутрикостную циркуляцию и костный кровоток, способствуя развитию остеонекроза. Остается непонятным, имеют ли пациенты, получающие внутривенные бисфосфонаты, больший риск, чем те, которые получают оральные бисфосфонаты, также остается не раскрытой роль дозировки полученного препарата и ее граница, после пересечения которой запускается необратимый некротический процесс в костной ткани. Оральную флору, такую как *Actinomyces israelii*, часто обнаруживают в образцах биопсии ОНЧ. Колонизация *Actinomyces* была обнаружена во всех случаях биопсии в исследованиях Estilo et al, и Hansen et al.[12] *Actinomyces* был обнаружен в месте непосредственного контакта кости и окружающего ее воспалительного инфильтрата. Однако, хоть и некоторые поражения ответили на терапию антибиотиками, неясно, являются ли микроорганизмы причинами ОНЧ или случайно найденными в биоптате. В качестве возможных механизмов для ОНЧ также были предложены токсические эффекты бисфосфонатов на мягкие ткани полости рта и последующее их изъязвление, и прямые токсические эффекты бисфосфонатов на кость. Диагноз ОНЧ в первую очередь клинический. Хотя есть необходимость исключить другие процессы, будь то неопластическая инфильтрация кости и остеомиелит, биопсия кости обычно не выполняется, поскольку может привести к еще большему повреждению и прогрессированию ОНЧ.

Американская Ассоциация Челюстно-лицевых хирургов указала, что для постановки клинического диагноза пациенты должны соответствовать трем критериям: лечение бисфосфонатами; оголенная, некротизированная кость в челюстно-лицевой области, которая сохраняется в течении более 8 недель; в анамнезе отсутствует лучевая терапия. Хотя рентгенографические данные не являются частью диагностических критериев, они предоставляют ценную информацию клиницисту. Рентгенологические данные бисфосфонатного остеонекроза челюсти не являются специфичными, КТ очень полезна для определения границ поражения, вовлечения кортикального слоя, предоперационного планирования границ резекции и изготовления индивидуальных титановых конструкций.

#### **Пациенты и методы**

В период с мая 2019 по февраль 2020 года в отделении реконструктивной и пластической хирургии Университетской клиники «Кусково» МГМСУ им. А.И. Евдокимова был пролечен пациент с бисфосфонатным остеонекрозом тела, угла нижней челюсти слева на

фоне лечения рака молочной железы от 2013 года. На догоспитальном этапе выполнены лабораторные исследования. При поступлении в клинику всем больным произведено клиническое, рентгенологическое обследование. Из сопутствующих заболеваний выявлена гипертоническая болезнь 1ст риск ССО 3.

**Результаты и обсуждение** Пациентка Л., 60 лет обратилась в Университетскую клинику «Кусково» с жалобами на боль в области нижней челюсти слева, оголение костной ткани в полости рта, зловонный запах изо рта. Из анамнеза: впервые рак левой молочной железы был выявлен в 2013г, курсы химиотерапии препаратами бисфосфонатного ряда (золедронат) с 2013г по февраль 2018г, один раз в месяц по 4мг внутривенно, суммарная доза составила 220 мг. В феврале 2018г в ЦНИИС и ЧЛХ был удален зуб 3.7 по поводу обострения хронического периодонтита, лунка не была ушита наглухо. В раннем послеоперационном периоде отмечала оголение костного фрагмента в области удаленного зуба, лунка долго не заживала. Проводилась консервативная терапия антисептиками, в июне 2018г развилась флегмона левой подчелюстной области, проводилось вскрытие и дренирование флегмоны. Консультирована профессором Медведевым Ю.А., составлен комплексный план лечения.

a

b

c

a-фото пациента на момент первичного осмотра, конфигурация лица изменена за счет умеренного отека мягких тканей левой поднижнечелюстной области

b- фото полости рта, оголение костной ткани в левой ретромолярной области размером 1.2см x 1см

c-компьютерная томография (определяется участок некротизированной костной ткани, ретенция и дистопия зуба 3.8)

На первом этапе, в мае 2019г была выполнена операция: сегментарная резекция нижней челюсти слева на уровне отсутствующих зубов 3.6,3.7,зуба 3.8, удаление зуба 3.8, фиксация костных фрагментов с помощью титановой мидипластины на 16 отверстий с целью префабрикации.

a

b

a-фото во время операции, этап фиксации титановой мидипластины

b- КТ через 3 месяца после операции. Определяется перелом металлоконструкции

Через 3 месяца после оперативного вмешательства пациентка вновь отметила появление болевого симптома, развивающуюся отечность мягких тканей левой поднижнечелюстной области. Выполнена компьютерная томография, выявлен перелом металлоконструкции, клинически определяется подвижность костных фрагментов.

С помощью специализированного программного обеспечения было выполнено компьютерное планирование и моделирование второго этапа хирургического лечения, была изготовлена STL- модель индивидуального титанового эндопротеза. Моделирование эндопротеза проводилось с учетом перемещений большого фрагмента нижней челюсти для постановки в ортогнатическое положение.

a

b

а

б

в

а, б- STL-модели, определяется смещение костных фрагментов

а

б

с

д

а

б

в

а,б,с,д- STL- модели, этапы моделирования индивидуального титанового эндопротеза, определено количество отверстий для фиксации, диаметр 2.0мм

Полученные STL-модели направлены в компанию «Конмет», конструкция была согласована и направлена на изготовление.

В феврале 2020 года проведен второй этап хирургического лечения в объеме устранения послеоперационного дефекта тела, угла нижней челюсти слева с помощью индивидуального титанового эндопротеза.

а

б

а-вид титанового эндопротеза

б- фото с операции, этап фиксации эндопротеза с помощью винтов 2.0мм

а

б

а,б- контрольная компьютерная томограмма через 3 дня после операции, положение эндопротеза удовлетворительное

В раннем послеоперационном периоде, на 7 сутки после операции, возник свищевой ход в левой поднижнечелюстной области, размерами 2мм x 3мм, с наличием серозно-геморрагического экссудата. Данный свищевой ход удалось ликвидировать путем ежедневного туалета раны растворами хлоргексидина 0,05%, перекиси водорода 2%, димексида 1%, аппликациями с 10% раствором бетадина. Через две недели свищевой ход эпителизировался. Однако, спустя две недели вновь возник свищевой ход. Выполнили КТ-исследование лицевого скелета, был выявлен участок некротизированной костной ткани в области фиксирующего винта, было рекомендовано оперативное вмешательство в объеме удаления участка пораженной костной ткани вместе с фиксирующим винтом. В июле 2020г выполнено оперативное вмешательство в условиях стационара, под общей анестезией проведена резекция пораженного участка костной ткани и удаление винта. Ранний и поздний послеоперационный периоды протекали без особенностей.

Операционная рана на 7 сутки после операции, определяется свищевой ход с серозно-геморрагическим отделяемым

Контрольная компьютерная томограмма лицевого скелета, выполненная на 14 сутки после операции, определяется очаг разрежения костной ткани в области фиксирующего винта на большом фрагменте нижней челюсти

Операционная рана на 10 сутки после хирургического вмешательства, рана зажила без признаков воспаления

По мнению Ю.А. Медведева и соавт., обнажение костной ткани более 8 недель и наличие гнойного отделяемого является показанием к проведению оперативного вмешательства [1,2,3]. Неадекватность хирургического лечения способствует распространению процесса. На сегодняшний день, доказана эффективность проведения радикальных операций по типу резекций челюстей у пациентов с ОН лицевого черепа, так как консервативные методы приводят к рецидиву заболевания. Необходимо придерживаться радикальной тактики хирургического лечения с целью полной санации очагов хронической инфекции.[4]

Проведя системный обзор зарубежной научной литературы за последние 5 лет, посвященной заболеваниям челюстно-лицевой области, мы нашли множество статей, в которых изучается патогенез возникновения остеонекроза, описывается опыт лечения данной патологии. В 2015 году Silva L., Cirra C.[10] и др., провели литературный обзор за 10 лет, касающийся этой тематики. Первоначальный поиск по базе данных Pubmed дал 345 названий. После фильтрации было отобрано 67 научных статей, в которых описывались различные хирургические подходы: дебридмент, секвестрэктомия, резекция кости и реконструкция кости. Дополнительные методы лечения включали гипербарическую оксигенацию, лазерную терапию, введение факторов роста и озонотерапия. Хотя существует много индексированных исследований о MRONJ, хорошо документированные отчеты, касающиеся хирургических и консервативных методиках, являются редкими, что является результатом отсутствия установленных протоколов лечения этой патологии. Были обнаружены значительные различия в размерах выборки, методах хирургического лечения и исходах. Клинические исследования с большим числом пациентов и более длительным наблюдением необходимы для получения наилучшей информации о каждом способе хирургического лечения и его результатах. Neto T. и др., провели обзор клинических кейсов по устранению дефектов челюсти с помощью микрососудистых лоскутов.[13] Было найдено 10 описанных клинических случаев, но также были обнаружены значительные различия в клиническом исходе, поэтому сделать какие-то выводы не представляется возможным.

Vercruyssen J., в 2014г проанализировали данные по реконструкции дефектов челюстей с помощью свободных костных аутоотрансплантатов, 31 пациенту была проведена данная операция, у 6.5% аутоотрансплантат не прижился.[15] Эти данные говорят о возможности использования данной методики, однако для подтверждения этой гипотезы необходимы дополнительные данные, полученные из более крупных серий наблюдений или исследований по контролю случаев, которые пока не проводились.

Множество статей посвящено проблеме отсроченной реконструкции дефектов челюстей, когда в отдаленном периоде возникают такие сложности, как рубцовая деформация и дефицит мягких тканей, смещение костных фрагментов и за счет этого сохраняющийся воспалительный процесс, наличие выраженного болевого симптома. [6,8,14] Хирургическое лечение должно сопровождаться одномоментной реконструкцией дефекта, либо установкой титановой металлоконструкции с целью префабрикации ложа, так как при отсроченной реконструкции возникают такие сложности, как рубцовая деформация и дефицит мягких тканей, смещение костных фрагментов и за счет этого сохраняющийся воспалительный процесс, наличие выраженного болевого симптома.

## **Заключение**

Таким образом, проблема лечения пациентов с ОН костей лицевого черепа является комплексной и требует всестороннего лечения: радикальной санации измененной костной ткани, реконструктивно-восстановительных приемов с целью сокращения сроков реабилитации больных. Одномоментная реконструкция с помощью индивидуальных эндопротезов либо префабрикация нижней челюсти с помощью титановых пластин с последующей реконструкцией являются оптимальным методом лечения данной патологии. Компьютерное моделирование, на сегодняшний день, становится неотъемлемой частью планирования операций, позволяет изготовить индивидуальные эндопротезы, легко адаптируемые в ране, что существенно снижает время хирургического вмешательства.

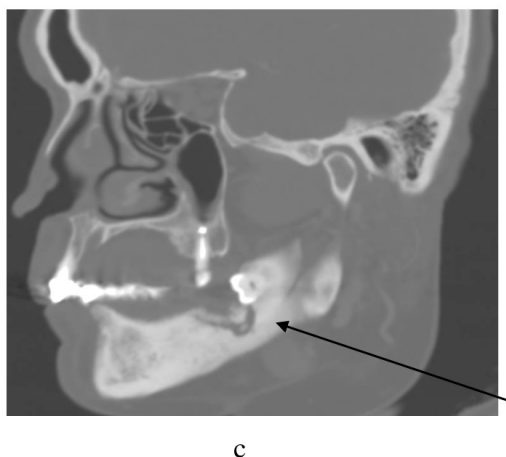
### Источники и литература

- 1) Медведев Ю.А., Басин Евгений Михайлович, Милокова Д.Ю., Фиалко П.В. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОНЕКРОЗОВ СРЕДНЕЙ ЗОНЫ ЛИЦЕВОГО ЧЕРЕПА // Российский стоматологический журнал. 2018. №2.
- 2) Басин Е.М., Кириллов Ю.А., Медведев Ю.А. Клинико-морфологическая характеристика остеонекрозов лицевого черепа. Российский стоматологический журнал, 19(2),14-17.
- 3) Басин Евгений Михайлович, Кириллов Ю. А., Медведев Ю. А., Докина Е. К. Клинико-морфологическая характеристика остеонекрозов лицевого черепа у лиц с наркотической зависимостью // Российский стоматологический журнал. 2015. №2.
- 4) Migliorati C. A. et al. A systematic review of bisphosphonate osteonecrosis (BON) in cancer //Supportive care in cancer. – 2010. – Т. 18. – №. 8. – С. 1099-1106.
- 5) Ruggiero S. L., Fantasia J., Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management //Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. – 2006. – Т. 102. – №. 4. – С. 433-441.
- 6) Ruggiero S. L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update //Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2009. – Т. 67. – №. 5. – С. 2-12.
- 7) Ruggiero S. L., Fantasia J., Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management //Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. – 2006. – Т. 102. – №. 4. – С. 433-441.
- 8) Vercruyssen Jr H., de Backer T., Mommaerts M. Y. Outcomes of osseous free flap reconstruction in stage III bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Systematic review and a new case series //Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. – 2014. – Т. 42. – №. 5. – С. 377-386.

### Иллюстрации



**Рис. 1.** а-фото пациента на момент первичного осмотра, конфигурация лица изменена за счет умеренного отека мягких тканей левой поднижнечелюстной области б- фото полости рта, оголение костной ткани в левой ретромолярной области размером 1.2см x 1см

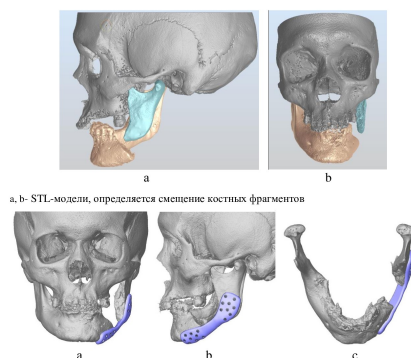


**Рис. 2.** с-компьютерная томография (определяется участок некротизированной костной ткани, ретенция и дистопия зуба 3.8)



**Рис. 3.** а-фото во время операции, этап фиксации титановой мидипластины б- КТ через 3 месяца после операции. Определяется перелом металлоконструкции





**Рис. 4.** a,b,c,d- STL- модели, этапы моделирования индивидуального титанового эндопротеза, определено количество отверстий для фиксации, диаметр 2.0мм

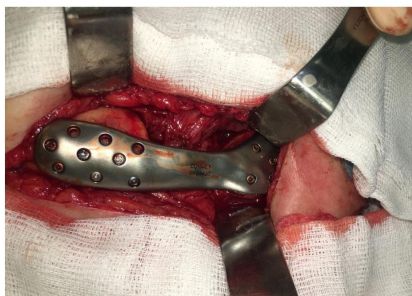


**Рис. 5.** STL модель эндопротеза



a

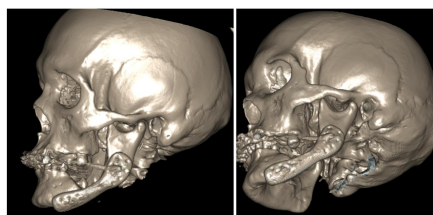
**Рис. 6.** эндопротез на модели



b

a-вид титанового эндопротеза  
b- фото с операции, этап фиксации эндопротеза с помощью винтов 2.0мм

**Рис. 7.** фото с операции, этап фиксации эндопротеза с помощью винтов 2.0мм

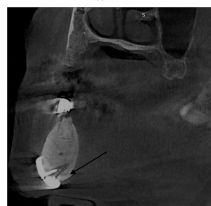


а,б- контрольная компьютерная томограмма через 3 дня после операции, положение эндопротеза удовлетворительное

**Рис. 8.** а,б- контрольная компьютерная томограмма через 3 дня после операции, положение эндопротеза удовлетворительное



Операционная рана на 7 сутки после операции, определяется свищевой ход с серозно-геморрагическим отделяемым



Контрольная компьютерная томограмма лицевого скелета, выполненная на 14 сутки после операции, определяется очаг разрежения костной ткани в области фиксирующего винта на большом фрагменте нижней челюсти

**Рис. 9.** Операционная рана на 7 сутки после операции, определяется свищевой ход с серозно-геморрагическим отделяемым. Контрольная компьютерная томограмма лицевого скелета, выполненная на 14 сутки после операции, определяется очаг разрежения костной ткани в области фиксирующего винта на большом фрагменте нижней челюсти



Операционная рана на 10 сутки после хирургического вмешательства, рана зажила без признаков воспаления

**Рис. 10.** Операционная рана на 10 сутки после хирургического вмешательства, рана зажила без признаков воспаления