

УДК 616.31:616.716.1-002.1]-085.27

DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-51-1.11>

О.Ю. Стоян,

кандидат медичних наук, доцент,
Харківський національний медичний університет,
пр. Науки, 4, м. Харків, Україна, індекс 61022,
oy.stoian@kntmu.edu.ua

Н.М. Савельєва,

доктор медичних наук, професор,
Харківський національний медичний університет,
пр. Науки, 4, м. Харків, Україна, індекс 61022,
nm.savielieva@kntmu.edu.ua

М.М. Бірюкова,

кандидат медичних наук, доцент,
Харківський національний медичний університет,
пр. Науки, 4, м. Харків, Україна, індекс 61022,
mm.biryukova@kntmu.edu.ua

ТАКТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ВИРІШЕННЯ ПРОБЛЕМИ В ЛІКУВАННІ ОСТЕОМІЄЛІТУ ВЕРХНЬОЇ ШЕЛЕПИ У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ХВОРІЮТЬ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ І ПРИЙМАЮТЬ БІСФОСФОНАТИ (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

Постановка проблеми. Проблема зростання злоякісних процесів різної локалізації є однією із найважливіших питань охорони здоров'я України. Її актуальність обумовлюється не лише поширенням онкологічних процесів серед населення, а й важкістю своєчасної діагностики, високою вартістю та складністю лікування, високим рівнем інвалідизації та летальності хворих. **Мета дослідження.** Визначення особливостей клінічної картини остеомієліту у пацієнтки із раком молочної залози, до схеми лікування якої входить Золедронічна кислота та вироблення тактики терапії стоматологічного захворювання. **Методи дослідження.** Пацієнтка Х., 1966 р.н., зі скаргами на відсутність загоєння лунки після видалення зуба на верхній правій щелепі та постійний біль в цій ділянці. Пацієнтка знаходиться на диспансерному обліку з 2020 р. з приводу Cr правої молочної залози T₂N₁M₀, клінічна група 2. Обстежена згідно стандартного протоколу, з виконанням конусно-променевої комп'ютерної томографії верхньої щелепи. Лікування проведено з використанням субантимікробної дози Доксцикліну (SDD). **Результати дослідження.** Ефективність лікування оцінювали за допомогою з'ясування ступеня скарг, об'єктивного обстеження та виконання рентгенологічного дослідження. Огляд через 10 діб – скарги на дискомфорт в ділянці лунки зуба 16, зберігається гіперемія слизової в ділянці лунки, чуттєвість при пальпації в цій ділянці. Контрольний огляд через 3 місяці – скарги відсутні, відмічається повне загоєння лунки зуба. На ОТПГ – патологічні зміни відсутні. **Висновки.** Описаний клінічний приклад демон-

струє, що лікування хронічних запальних захворювань щелепно-лицевої області у пацієнтів, які приймають бісфосфонати, шляхом системного застосування Доксцикліну в субантимікробних дозах, має виражений протизапальний ефект та може бути рекомендовано для використання в амбулаторній практиці хірурга-стоматолога при санації цієї категорії пацієнтів.

Ключові слова: бісфосфонати, хронічний остеомієліт щелеп, субантимікробні дози.

О.Yu. Stoian,

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Kharkiv National Medical University,
4 Nauky ave., Kharkiv, Ukraine, postal code 61022,
oy.stoian@kntmu.edu.ua

N.M. Savielieva,

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Kharkiv National Medical University,
4 Nauky ave., Kharkiv, Ukraine, postal code 61022,
nm.savielieva@kntmu.edu.ua

M.M. Biryukova,

Candidate Of Medical Sciences, Associate Professor,
Kharkiv National Medical University,
4 Nauky ave., Kharkiv, Ukraine, postal code 61022,
mm.biryukova@kntmu.edu.ua

TACTICAL APPROACHES TO SOLVING THE PROBLEM IN THE TREATMENT OF OSTEOMYELITIS OF THE MAXILLARY IN PATIENTS WHO HAVE BREAST CANCER AND ARE TAKING BISPHOSPHONATES (CLINICAL CASE)

Problem statement. The problem of the growth of malignant processes of various localization is one of the most important issues of healthcare in Ukraine. Its relevance is determined not only by the spread of oncological processes among the population, but also by the severity of timely diagnosis, high cost and complexity of treatment, high level of disability and mortality of patients. **The aim of the study.** Determining the features of the clinical picture of osteomyelitis in a patient with breast cancer, the treatment regimen of which includes Zoledronic acid, and the development of tactics for the treatment of dental disease. **Research methods.** Patient X., born in 1966, with complaints about the lack of healing of the hole after the removal of a tooth on the upper right jaw and constant pain in this area. The patient has been in dispensary registration since 2020 due to Cr of the right mammary gland T₂N₁M₀, clinical group 2. She was examined according to the standard protocol, with a cone-beam computed tomography of the upper jaw. Treatment was carried out using a subantimicrobial dose of doxycycline (SDD). **Research results.** The effectiveness of the treatment was evaluated by finding out the degree of complaints, objective examination and X-ray examination.

Examination after 10 days – complaints of discomfort in the area of the socket of tooth 16, hyperemia of the mucous membrane in the area of the socket, sensitivity during palpation in this area remains. Follow-up examination after 3 months – there are no complaints, the complete healing of the tooth cavity is noted. There are no pathological changes on OTPG. **Conclusions.** The described clinical example demonstrates that the treatment of chronic inflammatory diseases of the maxillofacial region in patients taking bisphosphonates by systemic use of doxycycline in subantimicrobial doses has a pronounced anti-inflammatory effect and can be recommended for use in the outpatient practice of a dental surgeon in the rehabilitation of this category of patients.

Key words: bisphosphonates, chronic osteomyelitis of the jaws, subantimicrobial doses.

Постановка проблеми. Проблема зростання злочи́сних процесів різної локалізації є однією із найважливіших питань охорони здоров'я України. Її актуальність обумовлюється не лише поширенням онкологічних процесів серед населення, а й важкістю своєчасної діагностики, високою вартістю та складністю лікування, високим рівнем інвалідизації та летальності хворих [2].

Визначення тактики лікування у кожному конкретному випадку є доволі специфічним процесом, зокрема коли йдеться про жінок із раком молочної залози. Є відомості щодо розвитку остеонекрозу щелеп переважно у онкологічних пацієнтів, які отримують схеми лікування, що включають бісфосфонати, у тому числі і Золедронову кислоту [11, 12, 13, 14, 15]. Більшість випадків, як правило, пов'язані зі стоматологічними процедурами, такими як видалення зуба, коли переважна кількість пацієнтів мають ознаки остеомієліту. [1, 7, 8, 9, 10]

Тож стоматологи, під час хірургічної санації цієї категорії пацієнтів, стикаються із проблемою атипичного перебігу остеомієліту щелеп. Треба відзначити, що дослідження у цьому напрямку проводяться з 2002 року, коли американські лікарі стали фіксувати випадки розвитку остеонекрозу щелеп в осіб, яким були призначені бісфосфонати [11, 12, 13, 14, 15]. На сьогодні для науковців залишається не з'ясованим механізм розвитку цього ускладнення. Проте, серед чисельних факторів ризику виникнення остеомієлітів щелеп, виділяють тривалий прийом бісфосфонатів, видалення зубів та наявність одонтогенних інфекцій.

На даний час лікування остеомієлітів щелеп передбачає застосування антибіотиків, коли у хірурга-стоматолога є доволі їх широкий вибір. Проте особливу увагу привертає група тетрациклінів, які пом'якшують запалення в уражених областях за допомогою інгібування фагоцитів,

пригнічення міграції та хемотаксису нейтрофілів, інгібування активності Т-лімфоцитів, інгібування фосфоліпази A_2 , інгібування експресії синтази оксиду азоту, інгібування металопротеїнової секреції протизапального цитокіну [6, 17] Зокрема Доксіциклін вважають ефективнішим за рахунок більшої ліпофільності та зручним для застосування [4, 5]. Окрім того, саме Доксіциклін пригнічує колагенолітичну активність, що надає можливості вироблення нових стратегій фармако-терапії у лікуванні пацієнтів із захворюваннями щелепно-лицьової області. [16]

Зважаючи на необхідність вирішення проблеми підвищення ефективності лікування остеомієліту, метою нашого дослідження є визначення особливостей клінічної картини даного стоматологічного захворювання у пацієнок із раком молочної залози, до схеми лікування яких входить Золедроніва кислота та вироблення тактики його терапії.

Метою дослідження Визначення особливостей клінічної картини остеомієліту у пацієнтки із раком молочної залози, до схеми лікування якої входить Золедроніва кислота та вироблення тактики лікування.

Матеріали і методи дослідження. На кафедрі стоматології ХНМУ 28.03.2023 р. за консультацією звернулась пацієнтка Х., 1966 р.н. зі скаргами на відсутність загоєння лунки після видалення зуба на верхній правій щелепі та постійний біль в цій ділянці. Пацієнтка знаходиться на диспансерному обліку з 2020 р. з приводу Сг правої молочної залози $T_2N_1M_0$, клінічна група 2; отримала дистанційну гамма терапію на праву молочну залозу СОД 50 Грей, на пахву справа та на надключичні лімфатичні вузли справа по 40 Грей. Призначено щоденний прийом Летрозолу по 2,5 мг., вітамін D_3 та введення Золедронові кислоти 1 раз на 6 місяців. Пацієнтка обстежена згідно стандартного протоколу, в рамках якого виконано конусно-променеу комп'ютерну томографію верхньої щелепи. Лікування проведено з використанням субантимікробної дози Доксіцикліну (SDD).

Результати та їх обговорення. З анамнезу захворювання виявлено, що у грудні 2022 року було видалено зуб 16, з приводу загострення періодонтиту. Видалення було складним, у післяопераційному періоді розвився альвеоліт за типом сухої лунки. Була проведена ревізія лунки із заповненням її йодоформною турундою та призначене медикаментозне лікування – Левофлоксацин 500 по 1 пігулці 2 рази на добу 5 днів, Німесіл

при болях. Проте лунка не загоїлась, сформувався колатеральний набряк перехідної складки в ділянці лунки і пацієнтка повторно звернулась за допомогою до хірурга. Проведена ревізія лунки та призначені полоскання розчином соди та розчином Ротокану. Зі слів пацієнтки біль був постійним із періодичним посиленням та ірдіацією на сусідні зуби, а лунка не загоювалась.

При об'єктивному обстеженні: лунка 16 гранулює, слизова оболонка альвеолярного відростка в області бугра гіперемована, набрякла, пальпаторно область лунки і альвеолярного відростка – болючі при пальпації. Перкусія зубів 14 та 17 болючі. На КТ області лунки видаленого 16 визначається порушення цілісності кортикальної пластинки та секвестри, які вільно лежать у лунці (рис. 1).

За результатами клініко-рентгенологічного дослідження було встановлено діагноз: хронічний остеомиєліт верхньої щелепи праворуч. Проведена ревізія лунки 16 зуба, лунка оброблена

розчином Ектеріцида та пухко заповнена гемостатичною желатиною губкою, імпрегрованою 5% -ним колоїдним сріблом Gelatamp. Для медикаментозного лікування використано розроблений нами метод медикаментозної корекції [3]: Доксциклін у дозі 100 мг – 2 рази на день, 7 днів; Лоратадин – по 1 пігулці, 1 раз на день, 5 днів, Брустан по 1 пігулці при болях; з 6-ої доби призначається курс субантимікробної дози Доксцикліну (SDD – 20 мг, 2 рази на день) протягом 90 днів (3 місяці), пігулки Метронідазолу 0,25 мг, 2 рази на день – 10 днів, Ліннекс по 1 пігулці, 1 раз на день – 10 днів.

Огляд через 10 діб – скарги на дискомфорт в ділянці лунки зуба 16. Об'єктивно: слизова в ділянці лунки злегка гіперемована, пальпація трохи чуттєва, губка в лунці збережена, перкусія зубів 14, 17 безболісна.

Контрольний огляд через 3 місяці – скарг пацієнтка не висуває, а контрольний огляд при

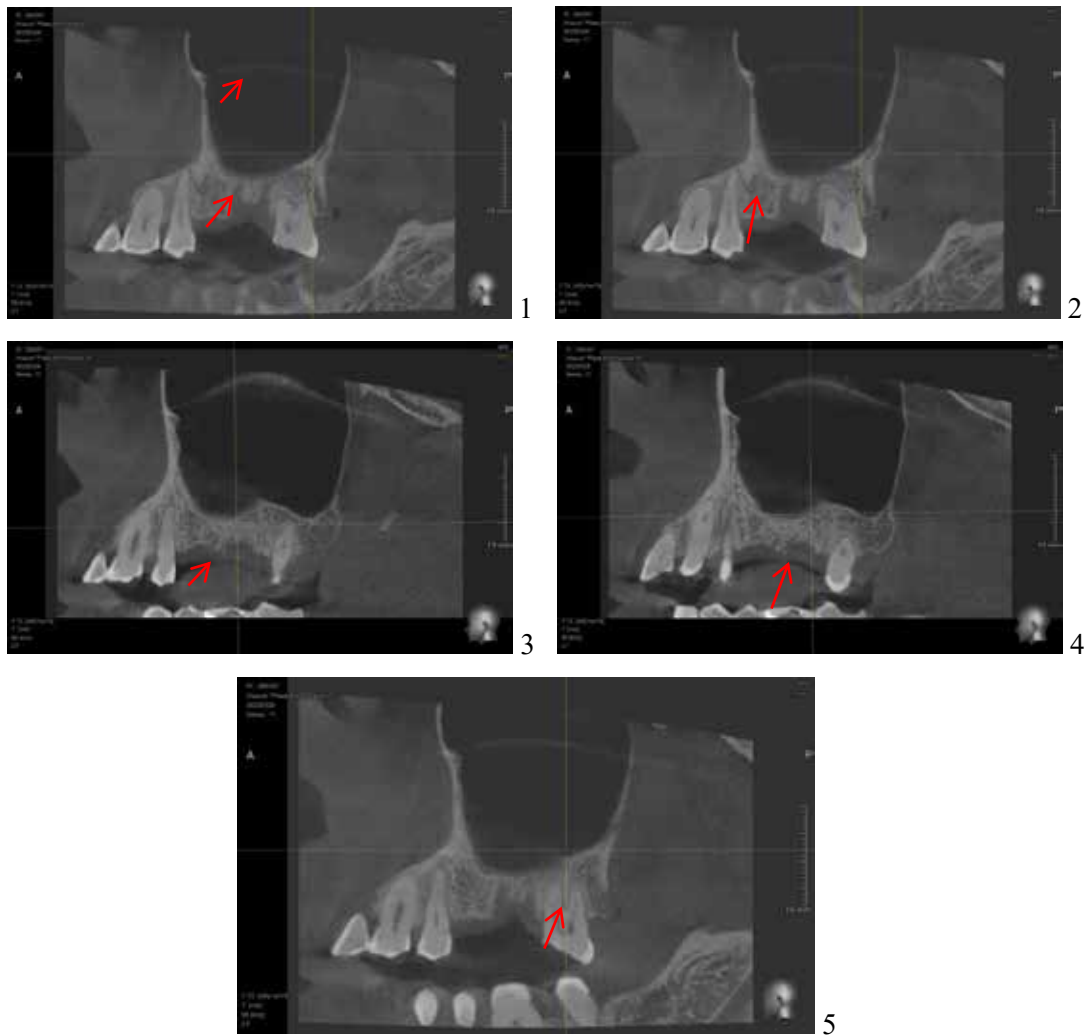


Рис. 1. Пацієнтка Х., 1966 р.н. Конусно-променева комп'ютерна томографія (КТ) дослідження від 28.03.2023 г.



Рис. 2. Пацієнтка Х. 1966 р.н ОТПГ від 24.08.2023 р. повне загоєння лунки зуба 16

об'єктивній оцінці виявив повне загоєння лунки зуба 16, слизова оболонка в цій ділянці блідо-рожева, пальпація області лунки безболісна. ОТПГ досліджуваної ділянки верхньої щелепи: кортикальна пластинка без патологічних змін (рис. 2).

Висновки. Таким чином, наведений клінічний приклад демонструє, що при лікуванні хронічних запальних захворювань щелепно-лицевої області, а саме у даному випадку остеомієліту, у пацієнтів, які приймають бісфосфонати, шляхом системного застосування Доксицикліну в субантимікробних дозах, має виражений протизапальний ефект, обумовлений антиколагеназною дією, яка зупиняє руйнування кісткової тканини, сприяє регенерації та може бути рекомендована для використання в амбулаторній практиці хірурга-стоматолога при санації цієї категорії пацієнтів.

Література:

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Золедронова кислота (ZOLEDRONIC ACID) режим доступу <https://likicontrol.com.ua>
2. Ремез О.І., Костенко Є.Я. Проблеми профілактики остеонекрозу щелеп при лікуванні метастатичної хвороби кісток бісфосфонатами. *Науковий вісник Ужгородського університету, Серія «Медицина»*, 2011. № 40, С. 34-37.
3. Патент на корисну модель № 143458 Україна, МПК А61К 39/39 (2006.01) А61Р 1/02 (2006.01). Спосіб комбінованого лікування хронічного остеомієліту щелеп в осіб молодого віку з вродженим остеопенічним синдромом / О. Ю. Стоян, О. Г. Денисова, І. І. Соколова, М. М. Бірюкова (UA). – № u 2020 01762 ; заявл. 13.03.2020 ; опубл. 27.07.2020, Бюл. № 14. Режим доступу: <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/27248>
4. Barza M., Brown R.B., Shanks C., Gamble Ch., Relation L. W., Lipophilicity B. Pharmacological Behavior of Minocycline, Doxycycline, Tetracycline, and Oxytetracycline in Dogs. *Antimicrob Agents Chemother.* 1975, № 8(6). P. 713–720 doi: 10.1128/AAC.8.6.713.
5. Golub L.M., Lee H.-M., Stoner J.A., Reinhardt R.A. et al Doxycycline Effects on Serum Bone Biomarkers in Post-menopausal Women. *J Dent Res.* 2010. № 89 (6). P. 644 – 649 doi: 10.1177/0022034510363367
6. Dreno B., Bettoli V, Ochsendorf F, Layton A. et al European Recommendation on the Oral Antibiotics for Acne. *Eur. J. Dermatol.* 2004. № 14. P. 391- 399.
7. Migliorati C., Siegel M., Elting L. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet.* 2006.V. 7. P. 508-514.
8. Migliorati C.A. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J. Clin. Oncol.* 2003. V. 21. P.253-254.
9. Migliorati C., Siegel M., Elting L. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet.* 2006. V. 7. P. 508-514.
10. Migliorati C.A. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J. Clin. Oncol.* 2003. V. 21. P.253-254.
11. Ficarra G., Beninati F., Rubino I. et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J. Clin. Periodontol.* 2005. V. 32. P.1123-1128.
12. Mehrotra B., Fantasia J., Nissel-Horowitz S. et al. Osteonecrosis of the maxilla: an unusual complication of prolonged bisphosphonate therapy a case report. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2006. V. 22. P. 795.
13. Santini D., Vincenzi B., Avvisati G. et al Pamidronate induces modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2002. V. 8. P. 1080-1084.
14. Paterson A. I. The Role of Bisphosphonates in Early Breast Cancer. *The Oncologist.* 2006. V. 11. P. 13-19.
15. Pogrel M.A., Miller C. E. A case of maxillary necrosis. *J. Oral Maxillofac Surg.* 2003. V. 61. P.489-493.
16. Preshaw P.M., Hefti A.F., Jepsen S., Etienne D., Walker C., Bradshaw M.H. Subantimicrobial dose doxycycline as adjunctive treatment for periodontitis.

A review. *J Clinical Periodontology*. 2004. № 31. P. 697–707

17. Sapadin A.N., Fleischmajer R. Tetracyclines: Nonantibiotic Properties and their Clinical Implications. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006. № 54. P. 258 -265.

References:

1. Instrukcija dlja medychnogo zastosuvannja likars'kogo zasobu Zoledronova kyslota (ZOLEDRONIC ACID) [Instructions for medical use of the drug zoledronic ACID (ZOLEDRONIC ACID)] : access mode <https://liki-control.com.ua> [in Ukrainian]

2. Remez, O.I., Kostenko, & Je.Ja. (2011). Problemy profilaktyky osteonekrozu shhelep pry likuvanni metastatychnoi' hvoroby kistok bisfosfonatamy. [Problems of prevention of osteonecrosis of the jaws in the treatment of metastatic bone disease with bisphosphonates]. *Naukovyj visnyk Uzhgorods'kogo universytetu, Serija «Medycyna» – Scientific Bulletin of Uzhgorod University, Series "Medicine"*, 40, 34-37 [in Ukrainian]

3. Stojan, O. Ju., Denysova, O. G., Sokolova, I. I., Birjukova, & M. M. Sposib kombinovanogo likuvannja hronichnogo osteomijelitu shhelep v osib molodogo viku z vrodzhenym osteopenichnym syndromom Patent na korysnu model' [Method of combined treatment of chronic osteomyelitis of the jaws in young people with congenital osteopenic syndrome. Utility model patent] № 143458 Ukrai'na, MPK A61K 39/39 (2006.01) A61P 1/02 (2006.01). / (UA). – № u 2020 01762 ; zajavl. 13.03.2020 ; opubl. 27.07.2020, Bjul. № 14 access mode: <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/27248> [in Ukrainian]

4. Barza, M., Brown, R.B., Shanks, C., Gamble, Ch., Relation, L. W., & Lipophilicity B. (1975). Pharmacological Behavior of Minocycline, Doxycycline, Tetracycline, and Oxytetracycline in Dogs. *Antimicrob Agents Chemother.*, 8(6), 713–720 doi: 10.1128/AAC.8.6.713.

5. Golub, L.M., Lee, H.-M., Stoner, J.A., Reinhardt, R.A. & et al. (2010). Doxycycline Effects on Serum

Bone Biomarkers in Post-menopausal Women. *J Dent Res.*, 89 (6), 644 – 649 doi: 10.1177/0022034510363367

6. Dreno, B., Bettoli, V, Ochsendorf, F, Layton, A. & et al (2004). European Recommendation on the Oral Antibiotics for Acne. *Eur, J. Dermatol.*, 14, 391- 399.

7. Migliorati, C., Siegel, M., & Elting, L. (2006). Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet*, 7, 508-514.

8. Migliorati, C.A. (2003). Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J. Clin. Oncol.*, 21, 253-254.

9. Migliorati, C., Siegel, M., & Elting, L. (2006). Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet.*, 7, 508-514.

10. Migliorati, C.A. (2003). Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J. Clin. Oncol.*, 21, 253-254.

11. Ficarra, G., Beninati, F., Rubino, I. & et al. (2005). Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J. Clin. Periodontol.*, 32, 1123-1128.

12. Mehrotra, B., Fantasia, J., Nissel-Horowitz, S. & et al. (2006). Osteonecrosis of the maxilla: an unusual complication of prolonged bisphosphonate therapy a case report. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 22, 795.

13. Santini, D., Vincenzi, B., Avvisati, G. & et al (2002). Pamidronate induces modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res.*, 8, 1080-1084.

14. Paterson, A. I. (2006). The Role of Bisphosphonates in Early Breast Cancer. *The Oncologist*, 11, 13-19.

15. Pogrel, M.A., & Miller, C. E. (2003). A case of maxillary necrosis. *J. Oral Maxillofac Surg.*, 61, 489-493.

16. Preshaw, P.M., Hefti, A.F., Jepsen, S., Etienne, D., Walker, C., & Bradshaw, M.H. (2004). Subantimicrobial dose doxycycline as adjunctive treatment for periodontitis. A review. *J Clinical Periodontology*, 31, 697–707

17. Sapadin, A.N., & Fleischmajer, R. (2006). Tetracyclines: Nonantibiotic Properties and their Clinical Implications. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 54, 258 -265.