

© Коллектив авторов, 2020

Опыт использования таргетной терапии при диффузно-склерозирующем остеомиелите челюстей у детей

А.Ю. Кугушев^{1,2}, А.В. Лопатин^{1,2}, С.А. Ясонов¹, Н.С. Грачев^{1,2}¹РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия²ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ, Москва, Россия

Контакты: Кугушев Александр Юрьевич – e-mail: drkugushev@gmail.com

Experience with the targeted treatment of diffuse sclerosing jaw osteomyelitis in children

A.Yu. Kugushev^{1,2}, A.V. Lopatin^{1,2}, S.A. Yasonov¹, N.S. Grachev^{1,2}¹Russian Childrens' Clinical Hospital FSBEI HE RNSMU n.a. N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia²FSBI NMSC CHOI n.a. Dmitry Rogachev of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

For correspondence: Alexander Kugushev – e-mail: drkugushev@gmail.com

儿童弥漫性硬化性颌骨骨髓炎靶向治疗的经验

A.Yu. Kugushev^{1,2}, A.V. Lopatin^{1,2}, S.A. Yasonov¹, N.S. Grachev^{1,2}¹Russian Childrens' Clinical Hospital FSBEI HE RNSMU n.a. N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia²FSBI NMSC CHOI n.a. Dmitry Rogachev of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

通讯作者: Alexander Kugushev – e-mail: drkugushev@gmail.com

Doi: 10.25792/HN.2020.8.3.44–53

Введение. Диффузносклерозирующий остеомиелит (ДСО) – редкое заболевание челюстей, трудно поддающееся лечению. В настоящее время предложено множество вариантов консервативного и хирургического лечения, однако ни один из этих протоколов лечения не дает стабильных результатов. В последнее время рекомендуется использование бисфосфонатных препаратов (ибандроната) в качестве альтернативного купирования обострения остеомиелита. Подобный антирезорбтивный эффект отмечается при применении человеческого моноклонального антитела к рецептору-активатору лиганда каппа-В ядерного фактора (RANKL), деносумаба.

Материал и методы. Два пациента с гистологически подтвержденным ДСО нижней челюсти после безуспешных попыток консервативного лечения и проведения некрэктомии получили однократную подкожную инъекцию препарата деносумаб (60 мг) с последующим переводом на пероральный прием алендроновой кислоты.

Результаты. Использование препарата деносумаб позволило купировать болевой синдром, отмечалось уменьшение воспалительной активности в костях с увеличением плотности очагов в костной ткани по данным контрольной компьютерной томографии.

Вывод. Антирезорбтивное лечение препаратом деносумаб можно рассматривать как альтернативное лечение для пациентов, страдающих упорно рецидивирующим течением ДСО. Однако необходимо провести дальнейшие исследования, чтобы выявить механизмы действия и определить необходимую дозу лекарства, а также интервалы применения.

Ключевые слова: диффузносклерозирующий остеомиелит, деносумаб, бисфосфонаты, алендронат, фиброзная дисплазия, хронический, остеомиелит

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Кугушев А.Ю., Лопатин А.В., Ясонов С.А., Грачев Н.С. Опыт использования таргетной терапии при диффузно-склерозирующем остеомиелите челюстей у детей. Голова и шея. Российский журнал = Head and neck. Russian Journal. 2020;8(3):44–53.

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

ABSTRACT

Introduction. Diffuse sclerosing osteomyelitis is a rare and difficult to treat disease of the jaw. Currently, many options for conservative and surgical treatment have been proposed, but none of them has significant and stable results. Bisphosphonate drugs (ibandronate) has been recently recommended as an alternative for osteomyelitis exacerbation treatment. A similar antiresorptive effect was demonstrated for denosumab - human monoclonal antibody to the receptor-activator of the nuclear factor kappa-B ligand (RANKL).

Material and methods. Two patients with histologically confirmed diffuse sclerosing osteomyelitis of the lower jaw, after unsuccessful conservative treatment and necrectomy, received a single subcutaneous injection of denosumab (60 mg), followed by transfer to oral administration of alendronic acid.

Results. The use of the denosumab allowed to stop the pain; the inflammatory activity in the bones decreased and the density of foci in the bone tissue decreased, according to control computed tomography data.

Conclusion. Antiresorptive treatment with denosumab can be considered as an alternative treatment for patients suffering from persistent recurrent osteomyelitis. However, further studies are necessary to find out the mechanisms of action and determine the necessary dose of the drug, as well as the intervals of use.

Key words: diffuse sclerosing osteomyelitis, denosumab, bisphosphonates, alendronate, fibrous dysplasia, chronic, osteomyelitis

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. There was no funding for this study.

For citation: Kugushev A.Yu., Lopatin A.V., Yasonov S.A., Grachev N.S. Experience with the targeted treatment of diffuse sclerosing jaw osteomyelitis in children. *Head and neck. Russian Journal.* 2020;8(3):44–53 (in Russian).

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, figures, photographs of patients.

摘要

介绍：弥漫性硬化性骨髓炎是一种罕见且难以治疗的颌骨疾病。目前，已经提出了许多保守和手术治疗的选择，但它们都没有显著和稳定的结果。双膦酸盐药物（伊班膦酸盐）最近被推荐作为骨髓炎恶化治疗的替代品。对于核因子 κ -B配体（RANKL）的受体激活剂的denosumab-人单克隆抗体，证实了类似的抗吸收作用。

材料和方法：两名患有组织学证实的下颌弥漫性硬化性骨髓炎的患者，在保守治疗和坏死物切除失败后，接受单次皮下注射denosumab（60mg），然后转移至口服阿仑膦酸盐。

结果：使用denosumab可以止痛，根据对照计算机断层扫描数据，骨骼中的炎症活动减少，骨骼组织中的病灶密度降低。结论：denosumab的抗吸收治疗可被视为患有持续性复发性骨髓炎患者的替代治疗。然而，需要进一步的研究来找出作用机制并确定药物的必要剂量以及使用间隔。

关键词：弥漫性硬化性骨髓炎，denosumab，双膦酸盐，阿仑膦酸盐，纤维异常增生，慢性，骨髓炎

利益冲突 作者没有利益冲突要声明。

基金 这项研究没有资金。

引用: Kugushev A.Yu., Lopatin A.V., Yasonov S.A., Grachev N.S. Experience with the targeted treatment of diffuse sclerosing jaw osteomyelitis in children. *Head and neck. Russian Journal.* 2020;8(3):44–53 (in Russian).

作者负责所提供数据的原创性以及发布说明性材料（表格，图形，患者照片）的可能性。

Введение

Диффузносклерозирующий остеомиелит (ДСО) нижней челюсти – редкое хроническое заболевание, причина которого плохо изучена. Триггерным фактором является хроническая инфекция в полости рта, которая позже трансформируется в стерильный хронический остеомиелит [1–3]. Типичными проявлениями являются наличие рецидивирующего болевого синдрома, тризма, отека, вызванных воспалением в костномозговом канале с вовлечением кортикального слоя и периостальной реакцией [4, 5]. При рентгенологическом исследовании выявляют остеолиз и склероз нижней челюсти в зависимости от стадии заболевания с расширением компактной пластинки и границы нижнечелюстного канала [6, 7]. По мере прогрессирования заболевания склероз костей нарастает [3, 8].

Современные протоколы лечения варьируются от длительного применения нестероидных противовоспалительных средств, антибиотиков, кортикостероидов, гипербарической оксигенации до перехода к более инвазивным протоколам хирургического лечения, включая кортикотомию или обширную резекцию пораженного участка [9, 10, 23–26]. Однако в настоящее время ни один из вышеупомянутых протоколов лечения не привел к предсказуемым и удовлетворительным результатам [11, 10, 27]. Проведенные исследования S. Otto показали многообещающие результаты при применении ибандроната в острых случаях ДСО

[28, 29]. Ибандронат является высокоэффективным азотсодержащим бисфосфонатом. После внутривенного введения период полувыведения ибандроната из плазмы составляет 10–60 часов [30]. После этого приблизительно 50% введенной дозы связывается с гидроксипатитом кости, в т.ч. челюстей, откуда препарат выделяется остеокластами, что приводит к последующему апоптозу соответствующего остеокласта. Период полураспада в кости очень длинный (~10 лет) [30, 31]. По сравнению с ибандронатом деносуаба имеет более короткий период полувыведения (~26 дней) и менее выраженные побочные эффекты, в т.ч. нарушение функции почек. В отличие от ибандроната, блокирующего остеокласты в костях, деносуаба является моноклональным антителом человека к рецептору-активатору лиганда каппа-В ядерного фактора (RANKL). Связывая RANKL, он блокирует взаимодействие RANKL и рецептора RANK на остеокластах, тем самым ингибируя созревание и активацию остеокластов, что ведет к уменьшению резорбции кости [15]. Из тяжелых побочных эффектов описано несколько случаев некроза нижней челюсти при использовании онкологических схем дозирования, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования для оценки риска некроза нижней челюсти при различных схемах использования данного препарата [32–34]. Несмотря на разные механизмы действия бисфосфонатов и деносуаба, препараты имеют схожий конечный физиологический эффект – подав-

ление функции остеокластов и уменьшение резорбции костей, а в высоких дозах могут прекратить склеротическую рецессию [31, 35, 36]. Несмотря на выявленную связь развития ДСО с переактивацией RANKL-системы [19], в литературе имеются единичные сообщения об эффективности терапии ДСО с помощью препарата деносуаб [20, 22, 47].

Материал и методы

В отделении челюстно-лицевой хирургии РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ Москвы с 2011 по 2020 г. 13 детей проходили стационарное лечение по поводу ДСО. Все пациенты были проинформированы о возможных альтернативных методах лечения, включающих анальгетики, стероидные препараты и хирургическое лечение. В исследование были включены 2 пациента (девочка 14 лет и мальчик 8 лет) с упорно рецидивирующим течением ДСО на фоне проводимого комбинированного лечения. Во всех случаях диагноз основывался на истории заболевания, клинических симптомах, результатах лучевой диагностики и гистопатологического исследования. Инициально пациентам были сделаны ортопантограммы и конусно-лучевая компьютерная томография (КТ) по месту жительства с последующим проведением КТ с трехмерной реконструкцией. В отделении проводилось лечение по протоколу, включающему проведение декортикации и удаление 7–8-х молярных зубов, вовлеченных в воспалительный процесс, с бактериологическим и патологоанатомическим исследованием удаленных материалов. В послеоперационном периоде проводилась эмпирическая антибактериальная терапия с последующим переводом на прием алендроновой кислоты в течение одного года. В связи с кратковременным эффектом используемой комбинированной терапии пациентам предложена терапия моноклональными антителами по схеме однократного введения с последующим контролем показателей кальциево-фосфорного обмена. Перед введением моноклональных антител пациентам было проведено рутинное биохимическое исследование крови и мочи для исключения нарушений функции почек. Отслеживалось развитие осложнений, а также симптомы, связанные с заболеванием. Период наблюдения за пациентами составил 24 месяца.

Клинический случай 1

Мальчик К. 8 лет болен с марта 2017 г. Начало заболевания связывают с удалением зуба, после которого стали прогрессировать боль и лихорадка. Ребенок обследован по месту жительства, сделана мультиспиральная КТ (МСКТ), 2-крат-

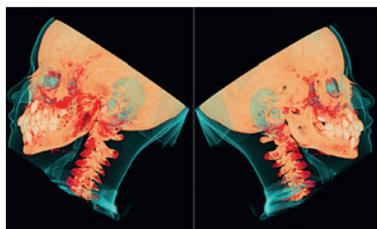
ная попытка кюретажа (2017 и 2018 гг.). По данным гистологического исследования удаленного материала выставлен диагноз «фиброзная дисплазия». Несмотря на проводимое лечение, сохранялись рецидивирующие боли и отек, по данным КТ отмечалось распространение воспалительного процесса на скуловые кости. В марте 2018 г. с предварительным диагнозом «первичный иммунодефицит» пациент был обследован и получил курс антибактериальной терапии (левофлоксацин) в отделении иммунологии РДКБ – диагноз иммунодефицита снят, начато обследование и лечение в отделении челюстно-лицевой хирургии. В связи с обострением справа ребенку проведена ревизия верхней и нижней челюстей справа с проведением эмпирической антибактериальной терапии и последующим переводом на терапию алендроновой кислотой. Данный подход позволил подавить процесс в зоне обострения, однако через 3 месяца после окончания терапии появились отек, тризм и боли справа, что потребовало повторного лечения. При оценке данных КТ отмечено купирование воспалительного процесса слева, увеличение плотности костной ткани с 603 ± 121 до 696 ± 108 HU и начинающаяся перестройка костей, однако наблюдалось нарастание поражения справа (рис. 1). При пересмотре гистологических препаратов выявлен хронический остеомиелит с очагами некроза костной ткани, формированием неспецифических гранулем. В связи с этим ребенок прошел обследование у фтизиатра – диагноз туберкулеза снят.

Ребенку проведена декортикация справа верхней и нижней челюстей с повторением эмпирической антибактериальной терапии с учетом данных посева удаленного материала – *Streptococcus mitis*. По результатам посева у ребенка выявлена резистентность к левофлоксацину, который он получал ранее в отделении иммунологии для купирования обострений. В связи с рецидивом на фоне проводимого комбинированного лечения, ребенку введено 60 мг препарата деносуаб. В течение 14 месяцев наблюдения обострений у ребенка не отмечалось. При контрольном исследовании через 6 месяцев после введения препарата деносуаб отмечалась стойкая положительная динамика в виде нарастания костной плотности в зонах поражения (рис. 2).

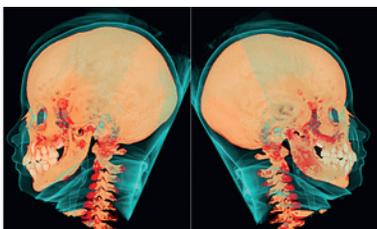
Клинический случай 2

Девочка Ф., 15 лет наблюдалась по месту жительства с 2015 г. с жалобами на увеличение нижней челюсти слева с рецидивирующим болевым синдромом. Данные симптомы родители связывали с началом ортодонтического лечения на брекет-системе. В связи с подозрением на артрит височно-нижнечелюстного сустава слева по месту жительства проводилась консервативная терапия с временным эффектом. Впервые девочка была

До лечения WL 480 WW2800/
Before treatment WL 480 WW2800



Обострение справа WL 480 WW2800/
Exacerbation on the right WL 480 WW2800



6 мес после введения препарата деносуаб
WL 480 WW2800/6 months after denosumab
administration WL 480 WW2800

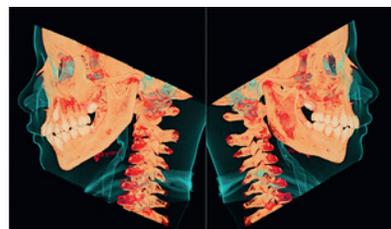


Рис. 1. Мальчик К., 8 лет, с бичелюстным поражением
Figure 1. Boy K., 8 years old, with lesion extended on both jaws

При первичном обращении 06.07.2018/
At first admission 06.07.2018

Обострение справа 03.03.2019/
Exacerbation on the right 03.03.2019

6 месяцев после введение моноклональных
антител 18.09.2020/6 months after monoclonal
antibodies administration 18.09.2020



Рис. 2. Динамика костного ремоделирования костной ткани
Figure 2. Dynamics of bone remodeling of the bone tissue

обследована в январе 2016 г. (МСКТ, магнитно-резонансная томография и биопсия нижней челюсти). По данным обследования заподозрена фиброзная дисплазия восходящей ветви нижней челюсти слева (рис. 3). Проводилась антибактериальная терапия (клиндомицин, амоксицилин, метронидазол) и симптоматическая терапия (нимесулид, финлепсин). Однако, несмотря на проводимую терапию, у девочки сохранялся болевой синдром, в связи с чем она повторно получила многократные курсы нестероидных противовоспалительных средств и витаминотерапию без эффекта.

В 2017 г. ребенок впервые поступил на лечение в отделение ЧЛХ РДКБ. При внешнем осмотре у ребенка определялась деформация нижней зоны лица за счет увеличения левых отделов нижней челюсти. Визуальных изменений кожных покровов

и слизистых оболочек отмечено не было. Зубы – в прикусе, подвижности зубов нет, открывание рта до 3 см. Пальпаторно – кость гладкая, данных за наличие дополнительных образований получено не было, однако отмечалась болезненность в проекции угла нижней челюсти слева (рис. 4).

По данным иммуногистохимического исследования биоптата с места жительства: часть клеток воспалительного инфильтрата экспрессировали МРО, гистиоциты и остеокласты – CD68+, клетки с остеобластической дифференцировкой – SATB2+, реакции с CD1a и Langerin не выявлено. Данные изменения расценены как наиболее соответствующие хроническому продуктивному воспалению. Учитывая очаг в области зуба 3.8, ребенку было выполнено оперативное вмешательство в объеме декортикации нижней челюсти с удалением зачатка зуба наружным доступом

20.01.2016

26.04.2016

23.01.17

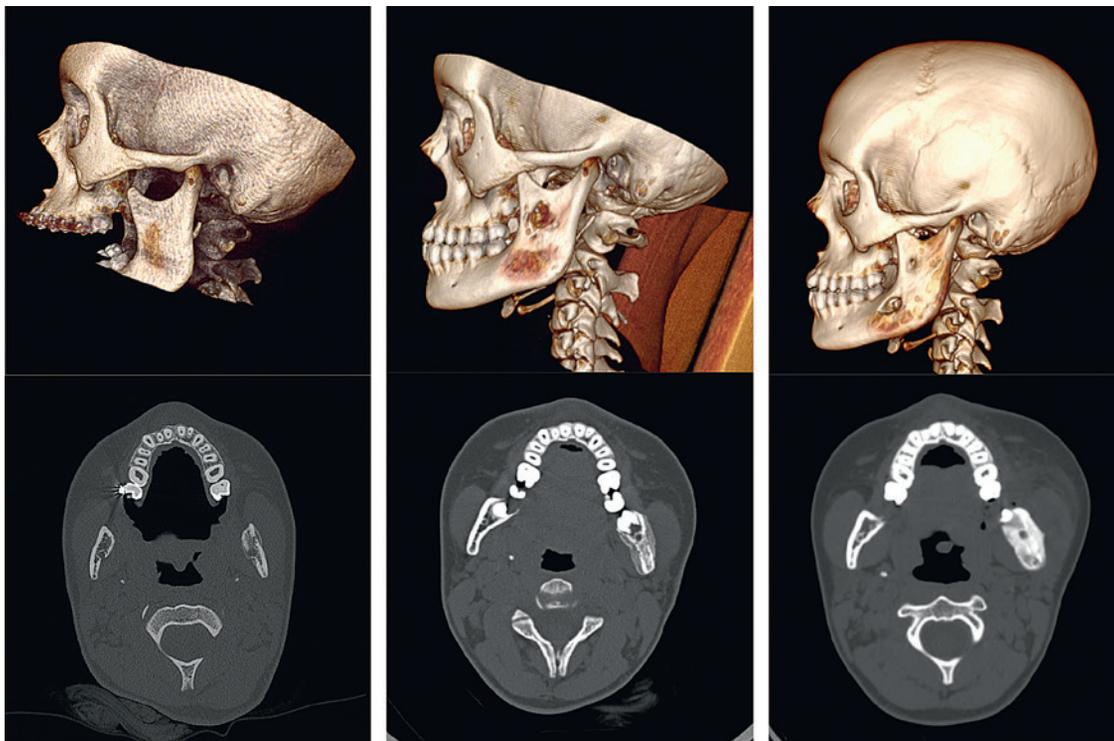


Рис. 3. Динамика МСКТ девочки Ф. 15 лет до первичного поступления в стационар РДКБ
Figure 3. Dynamics of MSCT of a 15-year-old girl F. before the initial admission to the RCCH



Рис. 4. Внешний вид ребенка при поступлении в стационар
Figure: 4. The appearance of the child upon admission to the hospital

с иссечением старого послеоперационного рубца (рис. 5). В послеоперационном периоде пациентка получила курс левофлоксацина.

В межгоспитальном периоде у ребенка сохранялась непостоянная болезненность без нарастания отека, пациентка получала курсы антибактериальной терапии препаратами цефалоспоринового ряда второго поколения с кратковременным эффектом. В декабре 2017 г. у ребенка отмечено обострение воспалительного процесса с усилением болей, преходящим нарастанием отека без интоксикации, что было купировано после курса антибактериальной терапии (рис. 6). В январе 2018 г. ребенок повторно поступил в отделение ЧЛХ, выполнено МСКТ черепа, отмечена отрицательная динамика в виде распространения патологического процесса (рис. 7). Проведена декортикация

внутриротовым доступом с взятием удаленного материала на посев, по результатам которого получен обильный рост *S. mitis*, резистентного к амоксицилину, меронему, пеницилину G, цефепиму, цефотаксиму и цефуроксиму. В связи с чувствительностью к гентамицину, проведен курс антибактериальной терапии.

В послеоперационном периоде ребенку назначена алендроновая кислота курсом на 6 месяцев, в течение которых повторных эпизодов обострений у ребенка не отмечалось. Однако через 2 месяца после окончания терапии у ребенка вновь появились обострения в виде отека, тризма и болей, которые стали повторяться в периоды месячных. Ребенок повторно поступил в отделение ЧЛХ. При обследовании на контрольной МСКТ отмечена положительная динамика в виде нарастания плотности костной

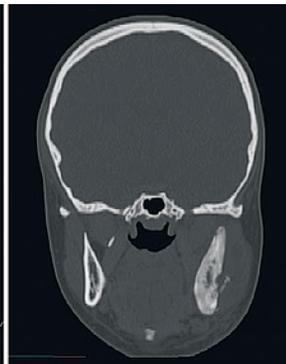
ЗД-реконструкция данных МСКТ/
3D reconstruction of MSCT data



Аксиальный срез
Axial slice



Фронтальный срез
Frontal slice



Связь лунки нижнечелюстного канала
с лункой/Connection of the socket
of the mandibular canal with the socket



Рис. 5. МСКТ черепа после декортикации и удаления зуба 3.8
Figure 5. MSCT of the skull after decortication and tooth extraction 3.8



Рис. 6. Внешний вид ребенка при поступлении в 2018 г.
Figure 6. Appearance of the child upon admission in 2018

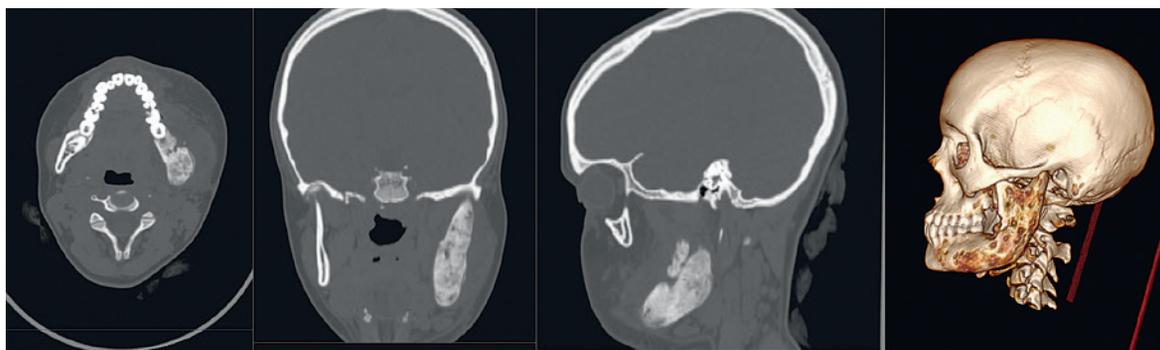


Рис. 7. МСКТ с трехмерной реконструкцией

Figure 7. MSCT with three-dimensional reconstruction

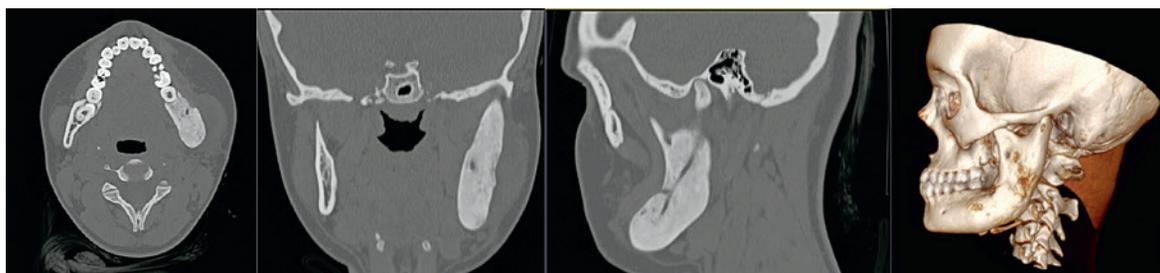


Рис. 8. МСКТ после курса терапии алендроновой кислотой

Figure 8. MSCT after a course of alendronic acid

ткани с 1004 ± 120 (Me 999 HU) до 1107 ± 79 HU (Me 1120 HU) (рис. 8). Учитывая рецидивирующий характер болей, привязанных к месячным, предположена компрессия п. mentalis в склерозированном канале. Проведена декомпрессия нижнечелюстного канала с последующим введением препарата деносумаб 60 мг.

Послеоперационный период осложнился формированием свища в полость рта через 1 месяц после операции с полиаденопатией, которая была купирована антибактериальной (цефепим) и местной терапией. Однако сохранялось скудное отделяемое в полость рта, рецидивирующий лимфаденит, по поводу которого ребенок получил хирургическое лечение по месту жительства. При повторном обращении в клинику пациентку беспокоило периодическое гнойное отделяемое в полость рта в области угла нижней челюсти, а также боли в скуловисочной области слева и тризм. При обследовании у ребенка обнаружено нарастание плотности костной ткани до 1213 ± 87 HU (Me 1226 HU), очаг деструкции в области ветви нижней челюсти, что потребовало проведения ревизии наружным доступом с иссечением гнойного свища (рис. 9). При бактериологическом исследовании гнойного очага получен рост *Gemella morbillorum*. Ребенку проведен курс антибактериальной терапии тигециклином с положительной динамикой. Заживление послеоперационной раны первичным натяжением, отделяемого в полость рта больше не отмечалось, однако сохранялась умеренная болезненность в области височно-нижнечелюстного сустава, что потребовало короткого курса терапии нестероидными противовоспалительными средствами (нимесулид) с положительной динамикой.

С учетом длительного, упорного рецидивирования, наличия в анамнезе васкулитоподобной реакции в 2014 г. (лечения не проводилось), потенциальных возбудителей из оппортунистической флоры ротоглотки ребенок консультирован иммунологом, выявлена сниженная функция фагоцитов, однако других признаков иммунодефицита, учитывая локальный воспалительный

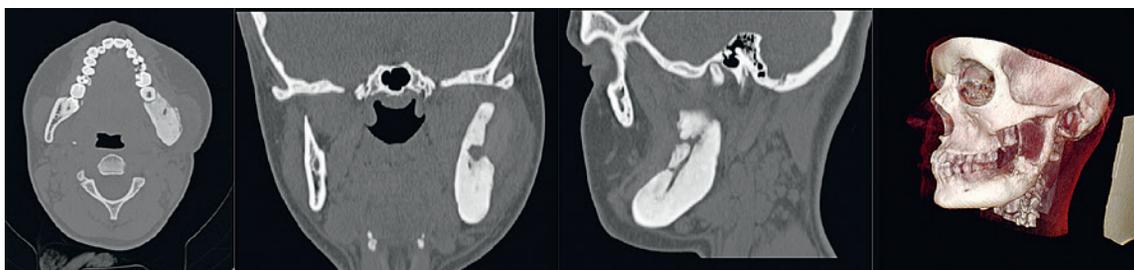
процесс, получено не было (см. таблицу). Иммунологического лечения показано не было. Из-за множественной пиодермии на лице (аспе vulgaris), ребенку проведено исследование уровня фракций половых гормонов в лютеиновую фазу (22-й день), выявлено повышение уровня прогестерона в 1,5 раза и эстрогенов на 100 ед. Начато лечение у гинеколога-эндокринолога.

В течение дальнейших месяцев наблюдения у ребенка не отмечалось повторных эпизодов воспаления за исключением периодических болей в деформированном височно-нижнечелюстном суставе. Пациентка переведена на лечение к ортодонту для купирования явлений артроза и болевого синдрома на сплент-системе. Через 16 месяцев после применения моноклональных антител больную стали беспокоить боли в проекции зуба 48. При контрольном проведении МСКТ данных за прогрессирование заболевания не получено, однако наличие очага разрежения в данной области потребовало однократного введения препарата деносумаб в дозе 60 мг. В течение 1 месяца после введения препарата у ребенка появились боли в подчелюстной области, которые пациентка связала с обострением остеомиелита, появились отек, флюктуация, что потребовало дренирования гнойной полости. При контрольном МСКТ отрицательных изменений костной структуры нижней челюсти не обнаружено и данное осложнение расценено как сопутствующий гнойный подчелюстной лимфаденит (рис. 10). К сожалению, дальнейшее лечение и наблюдение было невозможно по причине достижения ребенком совершеннолетия.

Обсуждение

Качество жизни пациентов с ДСО выражено страдает от рецидивирующего болевого синдрома, а также функциональных нарушений, включающих тризм и отек лица [37]. Патопизиология ДСО до сих пор остается в значительной степени неизвестной [38, 39]. Терапия включает медикаментоз-

До удаления гнойного затека/Before removing the pus



10 дней после удаления гнойного затека/10 days after removing the pus

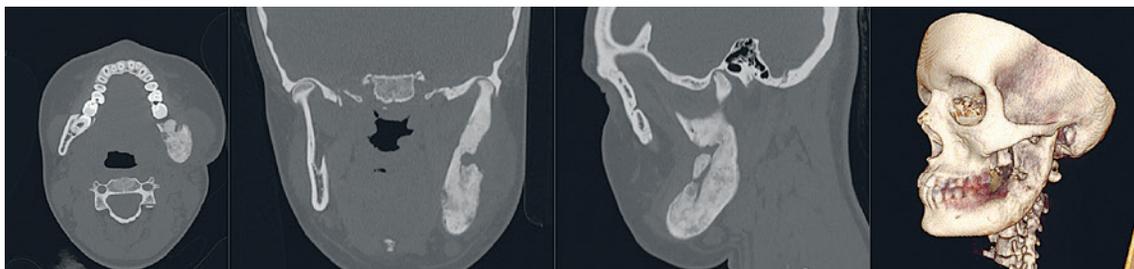


Рис. 9. МСКТ с наличием секвестра и после удаления секвестра

Figure 9. MSCT with sequestration and after removal of sequestration

ное лечение с длительным внутривенным или пероральным применением антибиотиков, стероидных или нестероидных противовоспалительных средств, а также хирургического лечения с проведением декортикации и удалением инфицированной кости или резекции пораженной части. Часто требуется сочетание консервативного и хирургического лечения.

Консервативная терапия ДСО длится несколько месяцев и не дает анальгезирующего эффекта. Хирургическое лечение с декортикацией, включающее удаление инфицированной кортикальной кости и надкостницы, направлено на увеличение кровотока в пораженной области для улучшения заживления.

Таблица 1. Иммунный статус
Table 1. Immune status

Параметры <i>Parameters</i>	Результаты <i>Results</i>	Нормативы <i>References</i>	Единицы <i>Units</i>
Т-лимфоциты (CD3+) <i>T-lymphocytes (CD3 +)</i>	75,98	55–80	%
	1,44	0,8–2,2	10 ⁹ /л
В-лимфоциты (CD19+) <i>B-lymphocytes (CD19 +)</i>	13,39	0–19	%
	0,25	0,1–0,5	10 ⁹ /л
Т-хелперы (CD3+CD4+) <i>T-helpers (CD3+CD4+)</i>	50,16 ↑	31–49	%
	0,95	0,6–1,6	10 ⁹ /л
Т-цитотоксические лимфоциты (CD3+CD8+) <i>T-cytotoxic lymphocytes (CD3 + CD8 +)</i>	27,67	12–30	%
	0,53	0,19–0,65	10 ⁹ /л
НК-клетки (CD3-CD16+CD56+) <i>NK-cells (CD3-CD16+CD56+)</i>	9,8	6–20	%
	0,19	0,15–0,6	10 ⁹ /л
TNK(CD3+CD16+CD56+)	3,42	0,5–6	%
	0,065	0,007–0,165	10 ⁹ /л
Активность Т-лимфоциты (CD3+ HLA-DR+) <i>Activity of the T-lymphocytes (CD3 + HLA-DR +)</i>	3,3	0–12	%
	0,06	0–0,165	10 ⁹ /л
IgA	1,7 ↓	1,8–3,5	10 ⁹ /л
IgG	14,61	9–17	10 ⁹ /л
IgM	1,2	0,9–1,8	10 ⁹ /л
Циркулирующие иммунные комплексы <i>Circulating immune complexes</i>	56	40–70	Ед
НСТ-тест (спонтанный) <i>NBT test (spontaneous)</i>	3 ↓	6–12	%
НСТ-тест (стимулированный) <i>NBT test (stimulated)</i>	12 ↓	24–80	%
Бактерицидная активность лейкоцитов <i>Leukocyte bactericidal activity</i>	37,2	27,6–37,4	%
Поглотительная активность нейтрофилов <i>Neutrophils ingestion activity</i>	97,1 ↑	86,1–95,1	%
	4,86	-	10 ⁹ /л
Поглотительная активность моноцитов <i>Monocytes ingestion activity</i>	93,2 ↑	74–86,4	%
	0,37	-	10 ⁹ /л

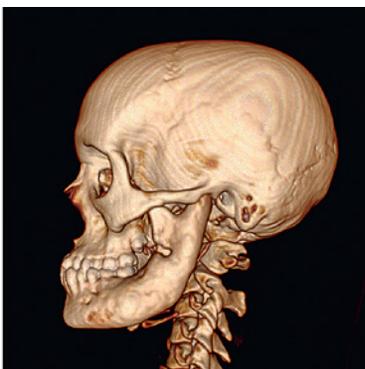
26.10.18
80-800 HU11.09.19
80-800 HU15.04.20
80-800 HU

Рис. 10. Динамика костной плотности очагов поражения
Figure 10. Dynamics of bone density of the lesions

Недавно несколько исследователей получили многообещающие результаты при использовании бисфосфонатов в качестве альтернативного варианта лечения ДСО [8, 9, 11, 28, 29, 40, 42–44]. В исследовании S. Otto у 10 из 11 пациентов отмечалось уменьшение боли после инфузии ибандроната. В одном случае в связи с рецидивом в течение одного года после первоначального лечения бисфосфонатом подкожно введено 60 мг деносуаба, на фоне которого отмечалось уменьшение боли и снижение воспалительной активности [8, 11, 28, 29]. Более короткий период полувыведения из плазмы и костей деносуаба по сравнению с ибандронатом является положительной характеристикой этого антирезорбтивного препарата, что отражает благоприятную кинетику элиминации распределения и, таким образом, имеет потенциально ниже риск тяжелого нефротоксического действия [30, 31]. Кроме того, после лечения бисфосфонатом риск остеонекроза нижней челюсти существует в течение нескольких лет, в то время как риск развития этого осложнения после лечения деносуабом имеется только в течение шести месяцев. Однако облегчение симптомов возникает позже (7–10 дней), чем при использовании бисфосфонатов (48–72 часа) [28, 29]. В наших случаях мы использовали деносуаб 60 мг в произвольной дозе, которая широко используется при лечении остеопороза и которая была доказана как безопасная и надежная. Однако неясно, сработала бы более высокая доза (например, 120 мг деносуаба) или повторные инъекции (например, через 3 или 6 месяцев в течение 1 или 2 лет) еще эффективнее или быстрее. Это означает, что необходимы дальнейшие исследования оптимальной дозы и продолжительности лечения. Однако даже однократное введение препарата позволяет уменьшить риск рецидивирования, купирует болевой синдром в отличие от других методов лечения, проводимых ранее этим пациентам, в т.ч. с применением бисфосфонатов.

У пациентов в нашем исследовании нельзя исключить влияния алендроновой кислоты, назначаемой за 1 год до первого применения деносуаба. Однако, учитывая, что алендронат применялся в таблетированной форме курсами и рецидивирование симптомов ДСО, оставшийся эффект алендроната кажется незначительным, несмотря на теоретически очень длительный период полураспада бисфосфонатов в костях. На основании предыдущих исследований, описывающих успех бисфосфонатов в лечении ДСО, в сочетании с успехом, наблюдаемом при лечении деносуабом, мы выдвигаем гипотезу, что остеокласт и система RANK/RANKL/OPG имеют решающее значение для положительного действия этих препаратов и, возможно, занимают центральное место в пато-

физиологии ДСО, как предполагалось ранее S. Otto [28, 29, 41]. В предыдущих теориях патогенеза ДСО основная роль отводилась этиологическим факторам: бактериальной инфильтрации и травме, однако их наличие не приводит к развитию ДСО [28, 29]. Чрезмерная активность остеокластов или нарушение взаимодействия и связи между остеокластами и остеобластами в конечном итоге приводит к увеличению активности остеобластов и в свою очередь – к возможному склерозу [19]. По этим причинам антирезорбтивное лечение может привести к уменьшению выраженности боли и отека у пациентов в результате прямого подавления активности остеокластов. Это является наиболее вероятной причиной эффективности как азотсодержащих бисфосфонатов, так и деносуаба при лечении пациентов с высоким уровнем боли. Деносуаб приводит к последующему апоптозу остеокластов и ингибирует экскрецию медиатора остеокластической боли. В любом случае эффективность обоих антирезорбтивных препаратов, а именно ибандроната и деносуаба, делает центральную роль остеокластов в патомеханизме ДСО весьма вероятной. Тем не менее необходимо подчеркнуть, что диагноз диффузного склерозирующего остеомиелита должен быть подтвержден, особенно при проведении дифференциального диагноза с бактериальным остеомиелитом, перед рассмотрением возможности лечения антирезорбтивными препаратами. Кроме того, другие потенциальные инфекционные состояния, особенно одонтогенные инфекции, должны быть исключены или должны быть адекватно пролечены, в т.ч. удалены зубы мудрости до начала антирезорбтивного лечения, чтобы минимизировать риск развития остеонекроза нижней челюсти, связанного с приемом лекарств [28, 29, 45, 46]. Необходимо избегать дентоальвеолярной травмы и операций в полости рта после лечения деносуабом. У обоих пациентов, получавших лечение, доза деносуаба была минимальной (60 мг), что обусловлено как массо-ростовыми показателями, так и стремлением снизить риск развития остеонекроза челюстей. Безусловно, необходимо дальнейшее исследование с контрольной группой и увеличение срока наблюдения. Однако широкое исследование данного заболевания затруднено в связи с редкостью и неправильной диагностикой, т.к. при патологоанатомическом исследовании не всегда проводится дифференциальная диагностика в группе фиброзно-костных поражений.

Заключение

Антирезорбтивное лечение моноклональными антителами можно рассматривать как альтернативное лечение для паци-

ентов, страдающих упорно рецидивирующим течением ДСО. Однако необходимо провести дальнейшие исследования, чтобы выяснить механизмы действия и определить необходимую дозу лекарства, а также интервалы применения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Otto S., Troeltzsch M., Burian E., et al. Ibandronate treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible: pain relief and insight into pathogenesis. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2015;43(9):1837–42.
- Yoshii T., Nishimura H., Yoshikawa T., et al. Therapeutic possibilities of long-term roxithromycin treatment for chronic diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001;47(5):631–7.
- Zhelezny P.A., Kolybelkin M.V., Izumov A.O., Apraksina E.Yu., Zheleznyaya A.P. Characteristics of odontogenic and non-odontogenic inflammatory processes of the maxillofacial region in children treated in the maxillofacial hospital. *J. Siberian Med. Sci.* 2018; 3: 31–9 / Железный П.А., Колыбелкин М.В., Изюмов А.О., Апраксина Е.Ю., Железная А.П. Характеристика одонтогенных и неодонтогенных воспалительных процессов челюстно-лицевой области у детей, проходивших лечение в челюстно-лицевом стационаре. *J. Siberian Med. Sci.* 2018;3:31–9.
- Montonen M., Lindqvist C. Diagnosis and treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the jaws. *Oral Maxillofac. Surg. Clin. North. Am.* 2003;15(1):69–78.
- Rohlin M. Diagnostic value of bone scintigraphy in osteomyelitis of the mandible. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1993;75(5):650–7.
- White S.C., Pharoah M.J. *Oral radiology: principles and interpretation*, 7th edn. St. Louis: Mosby/Elsevier; 2014.
- Montonen M., Kalso E., Pylkkären L., Lindström B.M., Lindqvist C. Disodium clodronate in the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis (DSO) of the mandible. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2001;30(4):313–7.
- Jacobsson S. Diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible. *Int. J. Oral Surg.* 1984;13(5):363–85.
- Van Merkesteyn J.P., Bakker D.J., Van der Waal I., et al. Hyperbaric oxygen treatment of chronic osteomyelitis of the jaws. *Int. J. Oral Surg.* 1984;13(5):386–95.
- Kuijpers S., de Jong E., Hamdy N., van Merkesteyn J. Initial results of the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible with bisphosphonates. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2011;39(1):65–8.
- Yamazaki Y., Satoh C., Ishikawa M., Notani K., Nomura K., Kitagawa Y. Remarkable response of juvenile diffuse sclerosing osteomyelitis of mandible to pamidronate. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2007;104(1):67–71.
- Allen M.R., Burr D.B. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2009;67(Suppl. 5):61–70.
- Allen M.R., Burr D.B. Bisphosphonate effects on bone turnover, microdamage, and mechanical properties: what we think we know and what we know that we don't know. *Bone.* 2011;49(1):56–65.
- Cummings S.R., Martin J.S., McClung M.R., et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 2009;361(8):756–65.
- Hallmer F., Bjornland T., Andersson G., Becktor J.P., Kristoffersen A.K., Enersen M. Bacterial diversity in medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2017;123(4):436–44.
- Hallmer F., Bjornland T., Nicklasson A., Becktor J.P., Andersson G. Osteonecrosis of the jaw in patients treated with oral and intravenous bisphosphonates: experience in Sweden. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2014;118(2):202–8.
- Van Merkesteyn J.P., Groot R.H., Bras J., Bakker D.J. Diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible: clinical radiographic and histologic findings in twenty-seven patients. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 1988;46(10):825–9.
- Montonen M., Li T.-F., Lukinmaa P.-L., et al. RANKL and cathepsin K in diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible. *J. Oral Pathol. Med.* 2006;35(10):620–5.
- Otto S., Burian E., Troeltzsch M., Kaeppler G., Ehrenfeld M. Denosumab as a potential treatment alternative for patients suffering from diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible—A rapid communication. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2018;46(4):534–7.
- Kobayashi E., Setsu N. Osteosclerosis induced by denosumab. *Lancet.* 2015;385(9967):539.
- Hallmer F., Korduner M., Moystad A., Bjornland T. Treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the jaw with denosumab shows remarkable results – A report of two cases. *Clin. Case Rep.* 2018;6:2434–7. <https://doi.org/10.1002/ccr3.1894>.
- Montonen M., Iizuka T., Hallikainen D., Lindqvist C. Decortication in the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible. Retrospective analysis of 41 cases between 1969 and 1990. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1993;75(1):5–11.
- Mari A., Morla A., Melero M., Schiavone R., Rodriguez J. Diffuse sclerosing osteomyelitis (DSO) of the mandible in SAPHO syndrome: a novel approach with anti-TNF therapy. Systematic review. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2014;42(8):1990–6. doi: 10.1016/j.jcms.2014.09.004. [Epub 2014 Sep 23].
- Suei Y., Taguchi A., Tanimoto K. Radiographic evaluation of possible etiology of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 1997;84(5):571–7.
- Jacobsson S., Hollender L. Treatment and prognosis of diffuse sclerosing osteomyelitis (DSO) of the mandible. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1980;49(1):7–14.
- Groot R.H., van Merkesteyn J.P., van Soest J.J., Bras J. Diffuse sclerosing osteomyelitis (chronic tendoperiostitis) of the mandible. An 11-year follow-up report. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1992;74(5):557–60.
- Otto S., Hafner S., Mast G., et al: Bisphosphonaterelated osteonecrosis of the jaw: is pH the missing part in the pathogenesis puzzle? *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2010;68(5):1158e1161.
- Otto S., Pauke C., Opelz C., et al: Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2010;68(11):2837e2845.
- Barret J., Worth E., Baus F., Epstein S. Ibandronate: a clinical pharmacological and pharmacokinetic update. *J. Clin. Pharmacol.* 2004;44(9):951e965.
- Bartl L., von Tresckow E. Pharmacological aspects of antiresorptive drugs: bisphosphonates and denosumab. In: Otto S (ed.), *Medication-related osteonecrosis of the jaw*, 1st ed. Berlin Heidelberg: Springer 2014;1:17.
- Saad F., Brown J.E., Van Poznak C., et al: Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann. Oncol.* 2012;23(5):1341e1347.
- Aghaloo T.L., Felsenfeld A.L., Tetradis S. Osteonecrosis of the jaw in a patient on denosumab. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2010;68:959.
- Taylor K.H., Middlefell L.S., Mizen K.D. Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2009;48(3):221e223.
- Otto S., Ristow O., Pache C., et al. Fluorescence-guided surgery for treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: a prospective cohort study. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2016;44(8):1073e1080.
- Otto S., Kwon T.G., Assaf A.T. Definition, clinical features and staging of medication-related osteonecrosis of the jaw. In: Otto S (ed.), *Medication-related osteonecrosis of the jaw*, 1st ed. Berlin Heidelberg: Springer. 2014. P. 43–55.
- Yoshii T., Nishimura H., Yoshikawa T., et al. Therapeutic possibilities of long-term roxithromycin treatment for chronic diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001;47(5):631–7.
- Mantyh P. Bone cancer pain: causes, consequences, and therapeutic opportunities. *Pain.* 2013;154(Suppl. 1):54–62.
- El-Mofty S. Chronic diffuse sclerosing osteomyelitis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1973;36(6):898e904.
- Kuijpers S.C., De Jong E., Hamdy N.A., van Merkesteyn J.P. Initial results of the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible with bisphosphonates. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2011;39(1):65e68.

40. Montonen M., Kalso E., Pylkk€aren L., Lindstrom B.M., Lindqvist C. Disodium clodronate in the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis (DSO) of the mandible. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2001;30(4):313e317.
41. Sugata T., Fujita Y., Myoken Y., Kiriya T. Successful management of severe facial pain in patients with diffuse sclerosing osteomyelitis (DSO) of the mandible using disodium clodronate. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2003;32(5):574e575.
42. Soubrier M., Dubost J.J., Ristori J.M., Sauvezie B., Bussiere J.L. Pamidronate in the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2001;92(6):637e640.
43. Compeyrot-Lacassagne S., Rosenberg A.M., Babyn P., Laxer R.M. Pamidronate treatment of chronic noninfectious inflammatory lesions of the mandible in children. *J. Rheumatol.* 2007;34(7):1585e1589.
44. Hoefert S. Microbiology and antibiotics in the context of medication-related osteonecrosis of the jaw. In: Otto (ed.), *Medication-related osteonecrosis of the jaw*, 1st ed. Berlin: Springer. 2014;43:55.
45. Yamazaki Y., Satoh C., Ishikawa M., Notani K., Nomura K., Kitagawa Y. Remarkable response of juvenile diffuse sclerosing osteomyelitis of mandible to pamidronate. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2007;104(1):67–71.
46. Otto S., Burian E., Troeltzsch M., Kaeppler G., Ehrenfeld, M. Denosumab as a potential treatment alternative for patients suffering from diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible – A rapid communication. *J. Cranio-Maxillofac. Surg.* 2018;46(4):534–7. doi: 10.1016/j.jcms.2017.10.011.
47. *Детская терапевтическая стоматология. Национальное руководство.* Под ред. В.К. Леонтьева, Л.П. Кисельниковой. 2-е изд., перераб. и доп. М., 2017. 952 с. /Children's therapeutic dentistry. National guideline. Ed. by V.K. Leontiev, L.P. Kiselnikova. 2nd ed., Rev. and add. M., 2017.952 p.

Поступила 28.04.20

Принята в печать 06.07.20

Received 28.04.20

Accepted 06.07.20

Вклад авторов: Кугушев А.Ю. – написание текста рукописи, анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных. Лопатин А.В. – разработка дизайна исследования. Грачев Н.С. – дифференциальная диагностика со злокачественными процессами. Ясонов С.А. – предоставление цифрового архива пациентов.

Authors' contributions: A.Yu. Kugushev – writing the text of the manuscript, analyzing data, reviewing publications on the topic of the article, analyzing the data obtained. A.V. Lopatin – research design development. Grachev N.S. – differential diagnosis with malignant processes. Yasonov S.A. – provision of a digital archive of patients data.

Информация об авторах:

А.Ю. Кугушев – к.м.н., врач пластический хирург, детский хирург, детский онколог отделения челюстно-лицевой хирургии РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, доцент кафедры хирургии с курсом онкологии и реконструктивно-пластической хирургии детского возраста ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ, Москва; e-mail: drkugushev@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6881-7709>

А.В. Лопатин – д.м.н., профессор, заведующий отделением челюстно-лицевой хирургии РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ, Москва <https://orcid.org/0000-0003-0043-9059>

С.А. Ясонов – к.м.н., врач челюстно-лицевой хирург отделения челюстно-лицевой хирургии РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

<https://orcid.org/0000-0003-0319-3103>

Н.С. Грачев – д.м.н., заведующий отделением онкологии и хирургии, РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ, Москва

<https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Information about the authors:

A.Yu. Kugushev – PhD, plastic surgeon, pediatric surgeon, pediatric oncologist of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery of the Russian Children's Clinical Hospital of the RNSMU n.a. N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, Associate Professor of the Department of Surgery with the Course of Oncology and Pediatric Reconstructive Plastic Surgery, FSBI NMSC CHOI n.a. Dmitry Rogachev of the Ministry of Health, Moscow, Russia; e-mail: drkugushev@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-6881-7709>

A.V. Lopatin – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery of the Russian Children's Clinical Hospital of the RNSMU n.a. N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, FSBI NMSC CHOI n.a. Dmitry Rogachev of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia <https://orcid.org/0000-0003-0043-9059>

Yasonov S.A. – PhD, maxillofacial surgeon of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery of the Russian Children's Clinical Hospital of the RNSMU n.a. N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0319-3103>

N.S. Grachev – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Oncology and Surgery of the Russian Children's Clinical Hospital of the RNSMU n.a. N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, FSBI NMSC CHOI n.a. Dmitry Rogachev of the Ministry of Health, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Рецензия на статью

Рукопись на тему «Опыт использования таргетной терапии при диффузно-склерозирующем остеомиелите челюстей у детей» является законченным научно-исследовательским трудом. Проблема выбора тактики лечения, а именно таргетной терапии, является одной из наиболее активно обсуждаемых в научном мире. Авторами проведен достаточно подробный анализ. Работа легко читаема, изложение материала последовательное, грамотное с литературной и научной точки зрения. Внедрение в практическое здравоохранение результатов позволит улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения, а, следовательно – и его эффективность. Сама работа, безусловно, является интересной как с научной, так и с практической точки зрения.

Review on the article

The manuscript on the topic “Experience of the targeted therapy usage in diffuse sclerosing osteomyelitis of the jaws in children” is an accomplished research work. The treatment, namely targeted therapy, choice is one of the most actively discussed problems in the scientific world. The authors carried out a rather detailed analysis. The article is easy to read, the presentation of the material is consistent and competent from a literary and scientific point of view. The translation of the manuscript results into clinical practice will improve the immediate and long-term results of treatment, and, consequently, its effectiveness. The work itself is certainly interesting both from a scientific and from a practical point of view.