

ბრეგაძე ო.¹, აწყვერელი ლ.², ჭუჭულაშვილი ნ.¹, ბიბიჩაძე მ.³, ნიკლაური გ.^{1,3}

ყვავის მედიკამენტური გენეზის ოსტეონეკროზი ონკოლოგიურ პაციენტებში

თსსუ, ყვა-სახის ქირურგიის დეპარტამენტი¹, პირის ღრუს ქირურგიის და იმპლანტოლოგიის დეპარტამენტი², ს.ხაჩინაშვილის სახელობის საუნივერსიტეტო კლინიკა³

ყბების მედიკამენტური, ანუ ბისფოსფონატური ოსტეონეკროზი წარმოადგენს აქტუალურ პრობლემას ყვა-სახის ქირურგიასა და ონკოლოგიაში. ის ვლინდება ონკოლოგიურ პაციენტებში, რომლებიც გადაიან ანტირეზორბციულ ქიმიოთერაპიას. ბისფოსფონატები წარმოადგენენ ძირითად პრეპარატებს ავთვისებიანი სიმსივნეების ძვლოვანი მეტასტაზების მკურნალობის კომპლექსში. ასეთი პაციენტები ონკოლოგიური პაციენტების დაახლოებით 25% შეადგენენ. ბისფოსფონატები, ასევე, გამოიყენება პარანეოპლასტიკური ჰიპერკალციემიების და ძვლოვანი ქსოვილის გაძლიერებული რეზორბციული პროცესების (პედჯეტის დაავადება, ოსტეოპოროზი) დროს. აღსანიშნავია ის გარემოება, რომ, ოსტეოპოროზის პროფილაქტიკისა და მკურნალობის მიზნით, პაციენტებს ბისფოსფონატური პრეპარატები ენიშნებათ ტაბლეტური ფორმით და მცირე დოზებში მაშინ, როდესაც ონკოლოგიურ პაციენტებში აღნიშნული პრეპარატები გამოიყენება ინტრავენური ინფუზიების სახით დიდ დოზებში. არცთუ იშვიათად, ასეთი თერაპიის გართულებას წარმოადგენს ყბების ოსტეონეკროზების განვითარება, რაც უზშირესად ვითარდება ქვედა ყბის ძვალში. ეს უკანასკნელი შეიძლება აიხსნას ქვედა ყბის ძვლის შედარებით დაბალი ვასკულარიზაციით. ორივე ყბის ერთდროული დაზიანების კლინიკური შემთხვევები იშვიათია.

ყბების ბისფოსფონატური ოსტეონეკროზის პირველი შემთხვევა 2003 წ. იქნა აღწერილი. ბოლო პერიოდში აღინიშნება დაავადების შემთხვევების მკვეთრი ზრდა. ბისფოსფონატური ოსტეონეკროზების პათოფიზიოლოგიური მექანიზმი ბოლომდე არ არის შესწავლილი. ითვლება, რომ ბისფოსფონატები აფერხებენ სისხლის ძვალშიდა ცირკულაციას სისხლძარღვთა ენდოთელიუმის პროლიფერაციის დათრგუნვისა და სისხლძარღვოვანი თრომბოზების განვითარების ხარჯზე. ამასთან, ონკოლოგიურ პაციენტებს, ბისფოსფონატური პრეპარატებით ქიმიოთერაპიის კურსების გავლის შემდეგ, აღენიშნებათ დაქვეითებული იმუნური მდგომარეობა, რაც ამძიმებს ყბების მედიკამენტური ოსტეონეკროზების კლინიკურ სურათს და ქმნის მთელ რიგ სირთულეებს ამ კატეგორიის პაციენტების მკურნალობისა და გამოსავლის თვალსაზრისით. აღსანიშნავია ის გარემოებაც, რომ მსგავსი გართულებები ძირითადად გვხვდება შუა ასაკის და განსაკუთრებით ხანდაზმულ ონკოლოგიურ პაციენტებში. ბავშვებში და მოზარდებში ყბების ბისფოსფონატური ოსტეონეკროზები ფაქტიურად არ არის აღწერილი.

ამერიკის სტომატოლოგთა ასოციაცია გამოყოფს

ყბების ბისფოსფონატური ოსტეონეკროზების 4 სტადიას. ნულოვანი სტადიის დრო ყბის ნეკროზული უბანი დაფარულია ლორწოვანი გარსით და პაციენტს, უხშირესად, ჩივილები არ აქვს, ან შესაძლოა უჩიოდეს კბილების სტატიკის დარღვევას და ყრუ ხასიათის ტკივილს მორყეული კბილების არეში. პირველი სტადიის დროს იწყება ყბის ნეკროზული ძვლის გაშიშვლება დანეკროზებული საფარი ქსოვილების დეფიციტის გამო, თუმცა ანთებითი პროცესი და შემანუხებელი ტკივილები პაციენტს არ აღენიშნება. მეორე სტადიის დროს ყბის ძვლის გაშიშვლებულ უბანში, პირის ღრუდან მეორადი ინფექციის შეჭრით იწყება ანთებითი პროცესი და პაციენტი უჩივის ტკივილს. მესამე სტადიის დროს კლინიკურ სურათს ემატება მიმდებარე რბილ ქსოვილებში აბსცესების და ფლეგმონების განვითარება, ძვლის პათოლოგიური მოტეხილობა, ჩირქმდენი ხვრელმილების გახსნა კანზე და სხვა. დაავადების პრევენციის თვალსაზრისით, მნიშვნელოვანია პირის ღრუს სრული სანაცია ინფექციის ქრონიკული კერების აღმოფხვრით, ჯერ კიდევ ბისფოსფონატებით მკურნალობის დაწყებამდე და პირის ღრუს ჰიგიენის დაცვა ქიმიოთერაპიის კურსის განმავლობაში. პაციენტების მკურნალობისა და გამოსავლის თვალსაზრისით, ძალზე მნიშვნელოვანია დიაგნოზის დადგენა პროცესის მანიფესტაციამდე, ანუ ნულოვანი სტადიის ეტაპზე. დაავადების ადრეული დიაგნოსტიკის მიზნით, განსაკუთრებით ასაკოვან პაციენტებში, აუცილებელია ყბების გეგმური მრტ კვლევის ჩატარება ბისფოსფონატური პრეპარატებით ქიმიოთერაპიის კურსის გავლის შემდეგ. მკურნალობის დადებითი გამოსავალი, როგორც წესი, მიღწევადია დაავადების პირველი სტადიის დროსაც. ამდენად, ადრეულ დიაგნოსტიკას გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს.

ყბების ბისფოსფონატური ოსტეონეკროზის მკურნალობა კომპლექსურია და გულისხმობს მკურნალობის პროცესში ონკოლოგის, სტომატოლოგის და ყვა-სახის ქირურგის ერთდროულ მონაწილეობას. მკურნალობის ძირითდი მიზანია ძვლის დესტრუქციის შეჩერება, სეფსისის პროფილაქტიკა, მედიკამენტური თერაპია, პირის ღრუს სანაცია, შესაბამისი ქირურგიული პროცედურებისა და ოპერაციების წარმოება. ქირურგიული მკურნალობის მასშტაბი დამოკიდებულია დაავადების სტადიაზე - კბილების ექსტრაქციით და კბილბუდეების ქირურგიული სანაციიდან ვიდრე ჩირქოვანი კერების დრენირებამდე, დანეკროზებული ძვლის მასივების რეზექციამდე და, ცალკეულ შემთხვევებში, ყბების რეკონსტრუქციულ ოპერაციებამდე.

კლინიკის ყვა-სახის ქირურგიულ დეპარტამენტს ბოლო ერთი წლის განმავლობაში მომართა ყბების ბისფოსფონატური ნეკროზით დაავადებულმა შვიდმა პაციენტმა (6 ქალი და 1 მამაკაცი). 5 შემთხვევაში ოსტეონეკროზი განვითარებული იყო ქვედა ყბის ძვალში, 2 შემთხვევაში - ზედა ყბის ძვალში. ორივე ძვლის ერთდროული დაზიანების კლინიკური შემთხვევა არ გვქონია. პრობლემის აქტუალურობიდან გამომდინარე, მიზნად დავისახეთ ყბების ბისფოსფონატური ნეკროზის ერთ-ერთი თვალსაჩინო კლინიკური შემთხვევის აღწერა.

პაციენტი თ.ფ., 47 წლის ქალი, მოთავსდა კლინიკის მამოლოგიურ დეპარტამენტში 2016 წ. დიაგნოზით: მარჯვენა სარძევე ჯირკვლის ზემო შიდა კვადრანტის ავთვისებიანი სიმსივნე. პაციენტს ჩაუტარდა ოპერაცია - მარჯვენამხრივი კვადრანტექტომია და მარკირებული სამი სასიგნალო ლიმფური კვანძის ამოკვეთა. ჰისტომორფოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური კვლევებით გამოვლინდა მარჯვენა სარძევე ჯირკვლის ინვაზიური სადინროვანი კარცინომა. ლიმფოვასკულური კვლევით რეზექციის კედლები იყო თავისუფალი. სამი სასიგნალო ლიმფური კვანძიდან ერთში აღმოჩნდა მიკრომეტასტაზი. ოპერაციული ჩარევის შემდეგ, პაციენტს ყოველწლიურად გეგმურად უტარდებოდა ქიმიოთერაპიის კურსები ბისფოსფონატური (ზომეტა) და დენოსუმაბის (იქსგევა) ჯგუფის პრეპარატებით. მიუხედავად აღნიშნულისა, 2019 წ. დაავადება პროგრესირდა მეტასტაზირებით ძვლებში. 2020 წ. დაავადების პროგრესირება მოხდა ღვიძლში მეტასტაზირებით, ხოლო 2022 წ. მეტასტაზები გამოვლინდა ლიმფურ კვანძებში და თავის ტვინში. 2021 წ. პაციენტს დაეწყო პერიოდული ხასიათის ტკივილები მარჯვნივ ქვედა პრემოლარების პროექციაზე, მოერყა 44 და 45 კბილები. მოგვიანებით, ლოკალურ სიმპტომებს დაერთო გამწვანების ფაზებიც, შესაბამის არეში, საკბილე მორჩის რბილი ქსოვილების ანთებადი ინფილტრაციით და სუბმუკოზური ჩირქოვანი კერების განვითარებით. ქრონიკული ანთების ფონზე გამოიხატა უჯრედოვანი პროლიფერაციის უბანი, რამაც გამოიწვია შესაბამის არეში ქვედა ყბის კონტურის რღვევა ჰიპეროსტოზული უბნის ჩამოყალიბებით. 2022 წ. ივნისის თვეში პაციენტს ჩაუტარდა სტატიკადარღვეული 44 და 45 კბილების ექსტრაქცია, რის შემდეგაც განვითარდა საკბილე მორჩის რბილი ქსოვილების დეფიციტი ძვლის გაშიშვლებით და ჩირქისდენით ძვლის ნეკროზული უბნიდან. ანთებადი კერის სანაცხის მიზნით, 19.10.2022 წ. პაციენტი ქვედა ყბის ბისფოსფონატური ნეკროზის ბოლო სტადიით შემოვიდა კლინიკის ყბა-სახის ქირურგიის დეპარტამენტში. შემოსვლისას პაციენტი უჩიოდა სახის ასიმეტრიას, ტკივილს, ქვედა ყბის ძვლის გაშიშვლებას, ჩირქისდენას პირის ღრუში, უსიამოვნო გემოს და სუნს პირიდან. ობიექტურად: სახე იყო ასიმეტრიული ქვედა ყბის ჰიპეროსტოზის და მიმდებარე რბილი ქსოვილების ანთებადი შეშუპების გამო. პირის ღრუს ინსპექციით, მარჯვნივ ქვედა ყბის საკბილე მორჩის ძვლოვანი ქსოვილი ექსტრაგირებული კბილების პროექციაზე იყო გაშიშვლებული. ზეწოლით, აღნიშნული მიდამოდან მოედინებოდა ჩირქოვანი ექსუდატი. მრტ-კვლევით, ქვედა ყბის შესაბამის არეში, აღნიშნებოდა ძვლის დიფუზური დესტრუქციის უბანი, ჰიპეროსტოზით. ოპერაციის ჩვენებას წარმოადგენდა ყბის ოსტეონეკროზული უბნის რეზექცია, ანთებადი კერის ქირურგიული და ანტისეპტიკური სანაცხით, ინტოქსიკაციის ფონის შემცირებისა და პაციენტის ზოგადი მდგომარეობის გაუმჯობესების მიზნით.

ოპერაცია ჩატარდა ზოგადი გაუტკივარებით ექსტრა-ინტრაორალური მიდგომით. ექსტრაორალურად გატარდა განაკვეთი ქვედა ყბის ქვედა კიდის პარალელურად, სიგრძით 7,0 სმ. რბილი ქსოვილები

აშრევდა ქვედა ყბის სხეულის შიგნითა და გარეთა ზედაპირებიდან. გაშიშვლდა მენტალური მიდამო და ქვედა ყბის სხეულის წინა ნაწილი პირველი მოლარის პროექციამდე. მოიკვეთა ძვლის ჰიპეროსტოზული უბანი სალი ძვლის ფარგლებში. ჩატარდა ჰემოსტაზი. ჭრილობა გამოირეცხა ანტისეპტიკებით და გაიკერა შრეობრივად. გარეთა შრე დაიხურა ატრავმული (5/0) ძაფის კანშიდა განუწყვეტელი ნაკერის დადებით. პირის ღრუდან მიდგომით გატარდა ტრავმული განაკვეთი ქვედა ყბის არეში მარჯვნივ. აშრევდა რბილქსოვილოვანი ნაფლეთი ვესტიბულური და ორალური მხრიდან. გაშიშვლდა ძვლის ნეკროზული უბანი, რომელიც დაშლილი და ჩანაცვლებული იყო ჩირქოვანი გრანულაციური ქსოვილით. ჩატარდა 43 კბილის ექსტრაქცია. მოიკვეთა ძვლის დესტრუქციული ნაწილი სალი ქსოვილის ფარგლებში. ძვლოვანი ჭრილობის ნაპირები დამუშავდა ფრეზირებით. ჭრილობა გამოირეცხა ანტისეპტიკებით. მობილიზდა რბილი ქსოვილების ნაფლეთი და ჭრილობა დაიხურა ატრავმული (3/0) ძაფის კვანძოვანი ნაკერების დადებით.

პაციენტი 22.10.2022 წ. გაენერა სტაციონარიდან გაუმჯობესებული მდგომარეობით. დაენიშნა ამბულატორიული მკურნალობა.

ამდენად, ყბების მედიკამენტური ანუ ბისფოსფონატური ოსტეონეკროზი წარმოადგენს აქტუალურ პრობლემას ყბა-სახის ქირურგიასა და ონკოლოგიაში. პრობლემის აქტუალობაზე მიუთითებს ერთი მხრივ, ბოლო პერიოდში კლინიკური შემთხვევების მკვეთრი ზრდა და, მეორე მხრივ, დაავადების მძიმე მიმდინარეობა. პაციენტების მკურნალობისა და გამოსავლის თვალსაზრისით, მნიშვნელოვანია დიაგნოზის დადგენა დაავადების ადრეულ სტადიაზე. დიაგნოსტიკის მიზნით, განსაკუთრებით ასაკოვან პაციენტებში, აუცილებელია ყბების გეგმური მრტ კვლევის ჩატარება ბისფოსფონატური პრეპარატებით ქიმიოთერაპიის კურსის გავლის შემდეგ.

ლიტერატურა:

1. Керимова К.М., Петрова А.П. Бисфосфонатный остеонекроз челюсти: текущее состояние проблемы, рекомендации по профилактике и тактике лечения // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 4-1.;
URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=18643>.
2. Marx R.E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zome-ta) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003; 61: 1115—1117.
3. Landesberg., Marx R.E., Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—2009 Update. J Oral Maxillofac Surg 2009; 67: Suppl 1: 2—12.
4. 12. Shipman C.M., Rogers M.J., Apperley J.F., Russell R.G., Croucher P.I. Bisphosphonates induce apoptosis in human myeloma cell lines: a novel anti-tumour activity. Br J Haematol 1997; 98: 3:

SUMMARY
CLINICAL CASE REVIEW

**Bregadze O.¹, Atskvereli L.², Chuchulashvili N.¹,
Bibichadze M.³, Tsiklauri G.^{1,3}**

**MEDICAL GENESIS OSTEONECROSIS
OF THE JAWS IN CANCER PATIENTS**

**TSMU, DEPARTMENT OF MAXILLOFACIAL SURGERY¹,
DEPARTMENT OF ORAL SURGERY AND IMPLANTOLOGY²,
S. KHECHINASHVILI UNIVERSITY CLINIC³**

The article is about the actual problem of osteonecrosis of the jaws due to medical genesis. The disease occurs in oncological patients undergoing anti-desorption chemotherapy with bisphosphonate drugs. The relevance of the problem is indicated on one hand by the recent sharp increase in clinical cases and on the other hand by the severe course of the disease. 7 clinical cases identified during the last year (6 women and 1 man) were studied. In 5 cases, osteonecrosis developed in the lower jaw bone, in 2 cases in the upper jaw bone. Due to the urgency of the problem, one clinical case of bisphosphonate necrosis is described. The case concerns a 47-year-old woman, who underwent Surgery in 2016 for invasive ductal carcinoma of the right breast. After the operation, the patient underwent scheduled chemotherapy courses with bisphosphonate (Zometa) and denosumab (Ixgeva) group drugs. 2022 The patient was diagnosed with the third stage of drug-induced osteonecrosis of the lower jaw, which is why she was admitted to the clinic. An area of diffuse destruction of the lower jaw bone with hyperostosis was revealed by MRI. The patient underwent complex treatment. The mandibular bone was surgically resected - both the hyperostosis area and the necrotic bone mass within the healthy tissue were resected. It should be noted that in terms of the treatment and outcome of this category of patients, it is important to establish the diagnosis at the early stage of the disease, in which the planned MRI study of the jaws is of crucial importance.

კლინიკური შემთხვევების აღწერა

გადაბაძე მ.,¹ყანდაშვილი თ.², გადაბაძე ქ.³,
გელდიაშვილი მ.³, ყიფშიძე ს.³

**ჰემოფაგოციტური სინდრომის
მიმდინარეობის თავისებურებები**

**თსუ, ჰემატოლოგიის დეპარტამენტი¹, შინაგან
დაავადებათა №3 დეპარტამენტი², პირველი
საუნივერსიტეტო კლინიკა³**

ჰემოფაგოციტური სინდრომის (HLH) სიმპტომები განსხვავდება სხვადასხვა კლინიკურ შემთხვევებში. თუმცა არსებობს საერთო მახასიათებლები, რომლებიც ქმნიან დაავადების ზოგად სახეს [2]. სინდრომი ხშირ შემთხვევაში იწვევს მულტიორგანულ დაზიანებას. HLH ყველაზე ხშირად გვხვდება ავთვისებიანი

ბიანი სიმსივნეების, ინფექციური და რევმატული დაავადებების ფონზე. შემთხვევათა დაახლოებით 20% მიზეზი გაურკვეველია. ხშირად პაციენტებს უვითარდებათ არასპეციფიკური ნიშნები: ცხელება, გამონაყარი, ჰეპატომეგალია, სპლენომეგალია, ლიმფადენოპათია, ცნს-ის დაზიანება, ფილტვის დისფუნქცია. დადგენილია ადრეული სიმპტომების სისხირე: ცხელება (91%); ჰეპატომეგალია (90%); სპლენომეგალია (84%); ნევროლოგიური სიმპტომები (47%); გამონაყარი (43%); ლიმფადენოპათია (42%) [1]. ცხელება გახანგრძლივებულია, მუდმივი ტიპის, ხშირად არ რეაგირებს ანტიბიოტიკებზე [8]. HLH-თან ასოცირებული ცნს-ის ცვლილებებია: კრუნჩხვები, ფოკალური დეფიციტი, მენინგიზმი და ცნობიერების შეცვლა, გალიზიანებადობა, კრანიალური ნერვის დამბლა, ატაქსია და ენცეფალიტი. ეს სიმპტომები დაავადების არაკეთილსაიმედო მიმდინარეობაზე მიგვანიშნებს [6,9].

HLH-ით დაავადებულებს შეიძლება ჰქონდეთ პანციტოპენია ან ბიციტოპენია. ანემიის მქონე პირებში გვხვდება დაღლილობა, ძილიანობა, სისუსტე, თავბრუსხვევა, გალიზიანებადობა, თავის ტკივილი, კანის სიფერმკრთაღე, ქოშინი და კარდიული სიმპტომები. თრომბოციტოპენიით პაციენტები განწყობილი არიან ჭარბი სისხლჩაქცევებისადმი, ლორწოვანი გარსებიდან სპონტანური სისხლდენისადმი [10]. გვხვდება კანის დაზიანების გამოვლენები: გენერალიზებული მაკულოპაპულური ერითემატოზული გამონაყარი, გენერალიზებული ერითროდერმია, შეშუპება, პანიკულიტი, პეტეჟია, პურპურა [13]. “Renal-limited hemophagocytic syndrome” არის იშვიათი კლინიკური მდგომარეობა, რომელიც ხასიათდება იმუნური სისტემის არანორმალური გააქტიურებით [12].

HLH-ის პირველმა სამკურნალო პროტოკოლმა, მედიანური დაკვირვებით, ექვსი წლის განმავლობაში გადარჩენადობის მაჩვენებელი გაზარდა 54%-მდე [3]. მკურნალობის შედეგების გასაუმჯობესებლად აუცილებელია მკურნალობის სწრაფი დაწყება. მკურნალობის არაეფექტურობა ზრდასრულებში, ძირითადად პოლიორგანული უკმარისობის პროგრესირების შედეგია, რომელიც კორელაციაშია დაგვიანებულ დიაგნოსტიკასთან, რაც იწვევს შეუქცევად გართულებებს, მათ შორის მეორადად განვითარებულ ინფექციებს [4].

1994 წელს შემუშავდა HLH-ის მკურნალობის პირველი პროტოკოლი - “HLH-94”. სადაც სამკურნალოდ მონოდებული იქნა პრეპარატები: ეტოპოზიდი (VP-16), დექსამეტაზონი, ციკლოსპორინ A (CSA) და ინტრატეკალური თერაპია. საწყისი 8 კვირიანი თერაპია მიზნად ისახავდა კლინიკური რემისიის მიღწევას. ამ პროტოკოლით თერაპია იწყება VP-16-ით (150 მგ/მ² ზრდასრულებში, კვირაში ორჯერ 2 კვირის განმავლობაში, შემდეგ გრძელდება კვირაში ერთხელ) და დექსამეტაზონით (თავდაპირველად 10 მგ/მ² 1-2 კვირის განმავლობაში, შემდეგ კლებადი დოზით: 5 მგ/მ² მე-3-4 კვირის განმავლობაში, 2,5 მგ/მ² მე-5-6 კვირის განმავლობაში, 1,25 მგ/მ² მე-7 კვირის განმავლობაში). საჭიროების შემთხვევაში, თერაპია გრძელდება მე-9 კვირიდან და მოიცავს დექსამეტაზონის პულსურ თერაპიას (10 მგ/მ²), ეტოპოზიდის ინფუზიებს 200 მგ/მ², ციკლოსპორინ A-ს [7].