

УДК 617.52-089:616.716.1/4-002.4

БИСФОСФОНАТНЫЕ ОСТЕОНЕКРОЗЫ ЧЕЛЮСТЕЙ

Е.В. Фомичев¹, М.В. Кирпичников¹, Е.Н. Ярыгина¹, В.В. Подольский¹, А.А. Нестеров²

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
кафедра хирургической стоматологии и ЧЛХ;

²ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
кафедра стоматологии и ЧЛХ с курсом последипломного образования

Бисфосфонаты (БФ) – класс препаратов, применяемых для лечения остеопороза и метастазов костной ткани. Бисфосфонаты обладают высокой способностью связывания с костным матриксом, особенно в костной ткани с активным метаболизмом. Согласно современным данным, бисфосфонатный остеонекроз челюстей (БФОНЧ) – осложнение антирезорбтивной терапии, характеризующееся омертвением и оголением участка кости, которое сохраняется более 8 недель, с последующим прогрессированием процесса, при условии отсутствия лучевой терапии на область головы в анамнезе. БФОНЧ неблагоприятно влияет на качество жизни пациентов, получающих антирезорбтивную терапию, и может привести к инвалидности. Цель настоящей статьи – ознакомить врачей стоматологов с данной патологией, особенностями диагностики и лечения пациентов с БФОНЧ.

Ключевые слова: бисфосфонаты, остеонекроз, бисфосфонатный остеонекроз, вялотекущее воспаление, нижняя челюсть.

DOI 10.19163/1994-9480-2019-1(69)-3-8

BISPHOSPHONATE-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW

E.V. Fomichev¹, M.V. Kirpichnikov¹, E.N. Yarygina¹, V.V. Podolsky¹, A.A. Nesterov²

¹FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation,
Department of Surgical Dentistry and maxillofacial surgery;

²FSBEI HE «Astrakhan State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation,
Department of Dentistry and Maxillofacial Surgery with a course of postgraduate education

Bisphosphonates (BPs) are a class of drug used to treat osteoporosis and malignant bone metastasis. BPs show high binding capacity to the bone matrix, especially in sites of active bone metabolism. According to modern data, bisphosphonate osteonecrosis of the jaws (BPNJ) is a complication of antiresorptive therapy, characterized by death and exposure of the bone area, which persists for more than 8 weeks, with subsequent progression of the process, provided there is no radiation therapy on the head area in history. BRONJ can adversely affect quality of life, as it may produce significant morbidity. The purpose of this article is to offer a perspective on how dentists should manage patients on BPs, and to present diagnostic aids and treatment strategies to the condition.

Key words: Bisphosphonates, osteonecrosis, bisphosphonate associated osteonecrosis, low markedness inflammation, lower jaw.

В настоящее время бисфосфонатные остеонекрозы челюстей (БФОНЧ) – одна из актуальных проблем в челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. С ростом онкологической заболеваемости можно утверждать, что количество таких осложнений будет увеличиваться. В литературе данная патология впервые подробно описана R.E. Marx в 2003 г. С этого времени стали появляться многочисленные данные об атипичном поражении челюстных костей у пациентов, принимающих бисфосфонаты с частотой от 8 до 27 % [2, 5, 13].

Бисфосфонатный остеонекроз челюстей характеризуется уникальными этиопатогенетическими, клиническими и диагностическими особенностями, отличающими его от других воспалительных, дистрофических, а также ятрогенных заболеваний челюстно-лицевой области, поэтому целесообразно его обособление в самостоятельную нозологию, требующую комплексного изучения [12, 13]. Согласно современным данным, бисфосфонатный остеонекроз челюстей – осложнение антирезорбтивной терапии, характеризующееся омертвением и оголением участка кости,

которое сохраняется более 8 нед., с последующим прогрессирующим процессом, при условии отсутствия лучевой терапии на область головы в анамнезе [12].

Бисфосфонаты назначают парентерально (внутривенно) или перорально. Парентеральное введение значительно повышает эффективность препарата, но может являться причиной более высокой распространенности такого заболевания, как БФОНЧ [1, 4, 10, 11].

Развитие осложнения в виде остеонекроза челюстей значительно снижает положительный эффект химиотерапии и крайне тягостно переносится пациентами. Сопутствующие БФОНЧ гнойно-воспалительные процессы околочелюстных тканей, появление стойких свищевых ходов на коже и в полости рта, риск возникновения патологического перелома челюсти значительно ухудшают качество жизни пациентов [5–7, 14].

Патогенез БФОНЧ до настоящего времени окончательно не ясен, однако ведущим патогенетическим фактором является нарушение нормальных процессов ремоделирования костной ткани челюстей в результате действия бисфосфонатов.

В основе патогенеза БФОНЧ лежит стимуляция остеокласт-подавляющего фактора и снижение активности остеокластов, ограничение численности и угнетение дифференцировки остеокластов из моноцитов, а также антиангиогенные свойства фосфора, заключающиеся в ингибировании роста эндотелия сосудов и усилении их склероза [5–7, 10, 11]. В результате, возникает глубокая супрессия метаболизма костной ткани, из-за подавления активности остеокластов пулы остеобластов и остеоцитов практически не подвергаются омоложению. Поэтому при малейшей травме может развиваться ситуация, когда естественные законы запрограммированной клеточной смерти приводят к тотальному некрозу «старой» кости и катастрофическим последствиям из-за отсутствия новообразованной («молодой») костной ткани. Эту теорию подтверждают случаи появления остеонекроза (ОН) при использовании денозумаба – моноклонального антитела к RANKL, являющегося главным стимулом для созревания и основой для выживания остеокластов [3].

До настоящего времени почти все сообщения об ОН касались его локализации в челюстных костях и были связаны с длительным внутривенным приемом препаратов этого класса [4, 11].

В литературе описаны следующие возможные механизмы развития БФОНЧ: нарушение дифференциации стромальных клеток, приводящее к увеличению количества и размеров адипоцитов, но не остеобластов; нарушение сосудистого обеспечения интра- и экстравазального генеза; ухудшение «качества» собственно костной ткани вследствие генерализованного или локального остеопороза; нарушение факторов внутрисосудистого

свертывания, способствующих образованию микротромбозов. В зарубежной литературе в терминологии, касающейся БФОНЧ, используется термин ишемический (аваскулярный) некроз кости, что акцентирует внимание на сосудистый компонент этиологии заболевания [11, 12].

В течение последних лет было установлено, что хирургическая травма (дентоальвеолярная хирургия) является основным фактором, резко увеличивающим риск развития ОН челюсти. По данным исследований, у 52–61 % пациентов с развившимся ОН, пусковым фактором было удаление зуба [5, 6].

В то же время нередко бисфосфонатные поражения костной ткани развиваются без участия патологически измененных зубных тканей или слизистой оболочки полости рта. Описаны многочисленные случаи БФОНЧ, когда нет явных местных причин, приводящих к ОН. Это можно объяснить макро- или микротравмой десны (чему способствуют грубая пища, экзостозы, торусы и т.д.), которая приводит к воспалительным процессам подлежащих тканей, что может дать начало остеонекрозу. В связи с этим выделяют местные и общие факторы риска, которые могут способствовать образованию ОН челюстей.

В качестве факторов риска в возникновении БФОНЧ имеют значение факторы: наличие ракового заболевания, проводимая химиотерапия, сопутствующие заболевания (анемия, коагулопатия, инфекция), а также пожилой возраст, внутривенное введение препарата, длительное его использование, плохая гигиена полости рта, наличие воспалительных заболеваний и различные хирургические вмешательства в полости рта во время терапии бисфосфонатами [1, 2, 5, 6, 8].

Первичная диагностика БФОНЧ проводится на основании клинических и анамнестических данных:

- наличия обнаженного участка измененной в цвете костной ткани челюсти, определяющегося в течение 8 недель и более;
- лечения БФ в настоящее время или в анамнезе;
- отсутствия лучевой терапии в челюстно-лицевой области;
- гистологического подтверждения некроза челюсти;
- исключения метастазов первичной злокачественной опухоли [4, 14].

Неинвазивные биохимические методы диагностики и мониторинга скелетных нарушений, основанные на определении соотношения и интенсивности процессов образования и разрушения костной ткани, в последнее время стали набирать популярность в связи с простотой и доступностью. Преимущественно специфичными и точными являются маркеры, определяемые в сыворотке крови больного натошак. Остеокальцин, аминотерминальный пропептид проколлагена

I типа, костно-специфическая щелочная фосфатаза относятся к одним из наиболее доступных и распространенных показателей костеобразования, а C-концевой телопептид – β CrossLaps (CTX) и тартрат-резистентная кислая фосфатаза – к маркерам костной резорбции [5, 6, 10, 12, 14].

Состояние иммунитета у больных БФОНЧ подвержено влиянию множества факторов. Н.А. Заславская в 2014 г отметила при БФОНЧ снижение факторов местного и общего иммунитета (как клеточного, так и гуморального звеньев) на фоне химио- и лучевой терапии. Н. Miyazaki в 2012 г. сделал предположение о ведущей роли лейкопении в возникновении БФОНЧ у онкологических больных. Возникновение ОН челюстей у них может быть связано с лекарственно-индуцированной иммунной дисфункцией и повышенной сенсibilизацией к микрофлоре полости рта [3, 5, 6, 8, 10].

Пациенты, у которых число белых клеток крови было ниже, чем контрольный диапазон, подверглись повышенному риску рецидива БФОНЧ. Это может служить маркером супрессии иммунитета, и для этих пациентов следует предпринимать дополнительные профилактические меры или лечение [8, 10].

Представляется достаточно важной ранняя диагностика реологических нарушений у больных БФОНЧ и селективное воздействие на их патогенетические механизмы, что позволяет минимизировать объем хирургического вмешательства и сроки реабилитации пациентов [14].

Применение лучевых методов существенно расширяет возможности диагностики и позволяет поставить диагноз на ранних стадиях. Тем не менее, в рентгенологической диагностике БФОНЧ существуют определенные трудности. Ортопантомография является недостаточно информативным методом. Бисфосфонатные остеонекрозы, имеющие хронический воспалительный характер, протекают без четкой демаркации патологического очага, поэтому установить более-менее точные границы ОН, распространение процесса на твердое небо и верхнечелюстные пазухи при локализации поражения на верхней челюсти возможно только по результатам компьютерной томографии [7, 14]. Это связано с тем, что участок ОН может определяться как участок деструкции костной ткани или как участок остеосклероза, без четких границ перехода в интактную кость. Хотя на компьютерной томограмме некротизированная кость может определяться как секвестр, в ходе операции нередко она оказывается плотно спаянной с интактной костью. Поэтому объем планируемых к резекции тканей, основанный на данных трехмерной реконструкции, зачастую не соответствует интраоперационным данным, в связи с чем возникает необходимость расширения объема вмешательства.

На начальных стадиях БФОНЧ симптоматику может быть достаточно скудной. Диагноз ставится при визуальном осмотре и на основании

клинических данных. Начальный период заболевания практически не имеет отличий от клинических проявлений вялотекущих одонтогенных остеомиелитов [8, 9]. В то же время БФОНЧ имеет свои характерные особенности и, соответственно, требует дифференцированного подхода к тактике лечения.

Типичным клиническим проявлением начальной стадии БФОНЧ является незаживающая лунка после удаления зуба с постепенным образованием дефекта слизистой оболочки, который увеличивается в размерах с обнажением кости и образованием секвестров. Типичные жалобы пациентов при наличии дефекта слизистой оболочки в области остеонекроза – на гнилостный запах изо рта, хронический болевой синдром, затруднение при приеме пищи, общую слабость. У ряда больных жалобы сводятся только к участку оголенной кости во рту и невозможностью по этой причине протезирования. Дефект имеет гладкие или неровные края с оголенной костной тканью желтого цвета с бугристой поверхностью, со скудным отделяемым, а также наличием свищевых ходов на слизистой оболочке или коже [1–3].

Необходимо отметить недостаточную информированность врачей-стоматологов о риске развития ОН челюсти после инвазивных вмешательств в полости рта у пациентов, получающих терапию БФ, что приводит к ошибкам в постановке диагноза и лечении. В частности, обнажение костной ткани после удаления зубов расценивают как экзостоз, острый край лунки и т.п. Попытки устранить это, применяя традиционные методы хирургического лечения, усугубляют течение остеонекроза, приводя к его прогрессированию, ухудшению качества жизни пациента, прогноза заболевания.

Для клинической картины бисфосфонатного остеонекроза не характерно наличие выраженного воспаления. Реакция со стороны надкостницы, приводящая к деформации челюсти, также не характерна для данного вида ОН. При вовлечении в процесс нижнего альвеолярного нерва возможно появление стойкой парестезии кожи подбородка, нижней губы или щеки [3]. Нередко первыми признаками ОН являются лицевые боли. Затем присоединяются отек мягких тканей, кровоточивость десен, подвижность и потеря зубов, нарушение чувствительности нижнелуночкового нерва.

У ряда больных процесс ОН протекает с выраженной воспалительной реакцией, сопровождающейся абсцедированием и формированием внутри- и внеротовых свищевых ходов. Особую категорию составляют пациенты, у которых воспалительные процессы, осложняющие БФОНЧ, принимают вялотекущую форму с частыми обострениями, не имеющими тенденции к стойкому излечению [5, 6, 7, 9]. Для БФОНЧ характерно длительное отделение некротизированных участков кости.

Стадия ОН определяется в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации хирургов-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons):

– 0-я стадия: возможно отсутствие обнажения некротизированной кости, но наличие таких неспецифических симптомов, как зубная боль без одонтогенной причины; ноющая боль в области нижней челюсти, иногда иррадиирующая в область височно-нижнечелюстного сустава; боль в области верхнечелюстной пазухи, которая может быть связана с воспалением и истончением ее стенки; подвижность зубов с интактным пародонтом; свищевые ходы, не имеющие одонтогенной причины;

– 1-я стадия: обнажение участка некротизированной кости без признаков воспаления и боли;

– 2-я стадия: обнажение участка некротизированной кости, сопровождающееся болью и явлениями воспаления;

– 3-я стадия: обнажение участка некротизированной кости с признаками воспаления, а также один признак или более из нижеперечисленных: обнажение некротизированной кости, выходящее за пределы альвеолярной кости (т.е. поражение нижнего края и ветви нижней челюсти, верхнечелюстной пазухи и скуловой дуги при остеонекрозе верхней челюсти); наличие патологического перелома; свищевой ход на коже; наличие ороантрального или ороназального сообщения.

Лечение больных с БФОНЧ является сложной задачей и должно быть направлено на предотвращение дальнейшего распространения ОН, купирование болевого синдрома и сопутствующей интоксикации. Ряд авторов считают, что на данный момент заболевание неизлечимо и можно добиться только небольшого улучшения за счет стихания перифокального воспаления окологлазничных тканей, но рецидив неизбежен. Тем не менее, в целом ряде случаев выбор оптимального варианта лечебной стратегии позволял стабилизировать клиническое течение остеонекроза [3, 7, 9].

В настоящее время нет научных данных для поддержки какого-либо конкретного протокола лечения пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом, отсутствует «золотой стандарт» лечения. Не разработаны эффективные меры профилактики, не изучены возможности прогнозирования развития и клинического течения БФОНЧ. Не утверждены нормативная база и алгоритм совместного ведения пациентов врачами различных специальностей.

Выделяют два основных подхода к лечению БФОНЧ: консервативный и хирургический, причем тактика лечения напрямую зависит от стадии заболевания.

Консервативная терапия предусматривает, прежде всего, назначение пациентам курсовой антибактериальной, симптоматической терапии,

препаратов для улучшения микроциркуляции, ежедневной обработки очагов поражения костной ткани растворами антисептиков, поверхностный кюретаж зон некроза, удаление только подвижных секвестров, а также тщательное соблюдение гигиены полости рта.

Низкая эффективность консервативной терапии свидетельствует о нецелесообразности данного подхода, так как при этом лечение может длиться много месяцев и лет. Все это время больным будет проводиться неоднократный кюретаж, они будут принимать большое количество лекарств, которые могут иметь отрицательное влияние на функцию печени и почек (особенно после химиотерапии).

В литературе описаны работы по применению трансплантации костного мозга и стволовых клеток в очаги некроза, использованию обогащенной тромбоцитарной плазмы и гипербарической оксигенации, добавлению токоферола и пентоксифиллина к стандартной схеме антибиотикотерапии, а также терипаратида – рекомбинантного человеческого паратиреоидного гормона. Некоторые авторы в комплексном лечении БФОНЧ с успехом используют крайневысокочастотную терапию, озонотерапию [5–7, 9].

К хирургическим методам относятся кюретаж лунок удаленных зубов, секвестрэктомия, резекция челюсти, в том числе паллиативное лечение – вскрытие и дренирование гнойных очагов, выполнение иммобилизации при патологических переломах челюстей. Показаниями к операции являются сильные боли в зоне остеонекроза, рецидивирующие гнойно-воспалительные процессы [5, 6].

При необходимости проведения хирургических вмешательств у пациентов, получающих терапию БФ, рекомендуется проводить операцию по согласованию с лечащим врачом-онкологом, использовать анестетики артикаинового ряда с пониженным содержанием адреналина, удаление зубов проводить атравматично, ушивать лунки, назначать антибактериальную терапию. Прием антибиотиков следует начинать в предоперационном периоде. Однако, поскольку пораженная кость является бессосудистой, системные антибиотики будут контролировать только инфекцию в мягких тканях и жизнеспособную кость.

Большинство авторов при лечении бисфосфонатных остеонекрозов челюсти не рекомендуют проведение хирургических вмешательств до окончания формирования секвестров в связи с высоким риском развития новых очагов ОН в послеоперационный период. Разработанная нами схема медикаментозного сопровождения больных с БФОНЧ в до- и послеоперационном периодах позволила проводить оперативные вмешательства, не ожидая отторжения секвестров.

Решение о сроках проведения операции основываются на общем состоянии пациента, оценке иммунологического и гематологического статуса

пациента из-за химиотерапии, а также общих хирургических рисков для пациента.

При локализации ОН в области альвеолярного отростка верхней челюсти возможен внутриротовой доступ с ревизией гайморовой пазухи и наложением соустья в нижний носовой ход. При локализации очага в области альвеолярной части нижней челюсти и отсутствии свищевых ходов на коже также возможен внутриротовой доступ, при остео-некрозе тела нижней челюсти – доступ наружный. Операции проводятся по типу расширенных некрэктомий в пределах условно здоровых тканей до появления признаков жизнеспособности кости. При проведении резекции челюсти с нарушением ее непрерывности нецелесообразно фиксировать фрагменты реконструктивной пластиной в связи с формированием у таких пациентов новых очагов остео-некроза.

Очень важным моментом операции является возможность ушивания послеоперационной раны наглухо при плотном прилегании лоскута к поверхности кости, но без натяжения. Во время операции травма тканей должна сводиться до минимума, так как любое инвазивное действие может привести к дальнейшему прогрессированию БФОНЧ. Обнадёживающие результаты получены при проведении некрэктомии эрбиевым лазером до визуально определяющейся интактной кости [7].

К настоящему времени сложились следующие принципы лечения больных с бисфосфонатным остео-некрозом:

- Больной должен наблюдаться одновременно онкологом и челюстно-лицевым хирургом.

- На первых этапах желательно отказаться от хирургического лечения. В крайнем случае, операция должна быть ограничена удалением острых краев лунки и явно нежизнеспособных тканей.

- Обязательно проведение антибактериальной терапии. Показано применение антибиотиков широкого спектра действия. В то же время необходимо исследование микрофлоры, так как в зоне остео-некроза наряду с бактериями могут присутствовать грибы, а также вирусы, что требует соответствующей коррекции лечения.

- При затяжном течении процесса желательно сделать перерыв в приеме препарата на 2–4 месяца. Описаны случаи, когда этого бывало достаточно для купирования процесса.

- Больной может пользоваться старыми протезами после соответствующей корректировки. Установка имплантатов категорически противопоказана.

- Если без хирургического лечения обойтись не удастся, то прием препаратов должен быть прекращен (на период до 3–4 месяцев). Как альтернативу можно рассматривать перевод больного на прием пероральных форм бисфосфонатов.

Из методов профилактики наиболее эффективной является плановая санация полости рта и рациональное протезирование у пациентов,

которым планируется терапия бисфосфонатами, так как БФОНЧ обычно начинается с операции удаления зуба или травмы слизистой полости рта протезами.

Плановая санация полости рта у больных, получающих БФ, должна включать консервативное пародонтологическое и эндодонтическое лечение зубов, которые при других обстоятельствах следовало бы удалить. В зубах, не подлежащих реставрации, следует редуцировать коронковую часть, провести эндодонтическое лечение оставшихся корней и сформировать культю. Удаление зубов представляет повышенный риск развития остео-некроза челюсти и его следует избегать. Если возникает экстренная необходимость удаления зуба, то оно проводится максимально щадящим образом.

На наш взгляд, все больные, получающие терапию антирезорбтивными препаратами, должны находиться на диспансерном учете у хирурга-стоматолога или челюстно-лицевого хирурга для своевременного устранения хронических очагов одонтогенной инфекции, устранения окклюзионной травмы и коррекции съёмных протезов для профилактики развития БФОНЧ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алеева М.М., Уракова Е.В., Лексин Р.В. Бисфосфонатные остео-некрозы челюстей: факторы риска и особенности лечения // Практическая медицина. – 2017. – № 8 (109). – С. 13–17.
2. Басин Е., Медведев Ю., Поляков К. Препаратовословленные остео-некрозы челюстей // Врач. – 2014. – № 12. – С. 35–37.
3. Заславская Н.А., Дробышев А.Ю., Волков А.Г. Опыт лечения остео-некрозов челюстей у пациентов, получающих антирезорбтивную терапию (бисфосфонаты, «Деносумаб») // Cathedra. – 2014. – № 47. – С. 32–34.
4. Поляков К.А., Медведев Ю.А., Омельченко А.С. Бисфосфонатные остео-некрозы челюстей: аспекты патогенеза и клинические проявления // Голова и шея. – 2013. – № 2. – С. 20–23.
5. Слевак Е.М., Цымбал А.Н. Бисфосфонатные остео-некрозы челюстей: современное состояние проблемы // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 1. – С. 91–95.
6. Слевак Е.М., Христофорандо Д.Ю. Патоморфологическая характеристика бисфосфонатных остео-некрозов челюстей // Российский стоматологический журнал. – 2016. – № 5. – С. 273–276.
7. Тарасенко С.В., Дробышев А.Ю., Шипкова Т.П. и др. Тактика лечения больных с бисфосфонатным остео-некрозом челюстей // Российская стоматология. – 2012. – № 2. – С. 3–13.
8. Фомичев Е.В., Яковлев А.Т., Ярыгина Е.Н. и др. Иммунологические аспекты патогенеза вялотекущих воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области // Вестник ВолгГМУ. – 2017. – № 2 (62). – С. 3–7.
9. Fliefel R., Troltzsch M., Kuhnisch J. et al. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review // Int. J. Oral. Maxillofac. Surg. – 2015. – № 44 (5). – P. 568.

10. Kalyan S., Wang J., Quabius E.S. et al. Systemic immunity shapes the oral microbiome and susceptibility to bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw // *J. Transl. Med.* – 2015. – № 13. – P. 212.

11. Kos M. Incidence and risk predictors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates // *J. Arch. Med. Sci.* – 2015. – № 11 (2). – P. 319–324.

12. Otto S., Marx R.E., Troltsch M. et al. Comments on «diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw»: A systematic review and international consensus // *J. Bone Miner. Res.* – 2015. – № 30. – P. 1113–1115.

13. Sigua-Rodriges E.A., da Costa Ribeiro R., Ramos de Brito A.C. et al. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review of the Literature // *International Journal of Dentistry.* – 2014. – Vol. 14: 192320.

14. Sirak S.V., Sletov A.A., Mozheyko R.A. et al. Clinic-and-diagnostic effects of the direct angiography at medicamentous osteonecroses of maxillary bones // *International Journal of Advanced Biotechnology and Research.* – 2017. – Vol. 8, № 2. – P. 526–532.

REFERENCES

1. Aleyeva M.M., Urakova E.V., Leksin R.V. Bisfosfonatnye osteonekrozy chelyustey: factory riska i osobennosti lecheniya [Bisphosphonate osteonecrosis of jaw: risk factors and treatment strategy]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical medicine], 2017, no. 8 (109), pp. 13–17. (In Russ.; abstr. in Engl.).

2. Basin E., Medvedev Yu., Polyakov K. Preparat-obuslovlennyye osteonekrozy chelyustey [Drug-induced osteonecrosis of the jaws]. *Vrach* [Doctor], 2014, no. 12, pp. 35–37. (In Russ.; abstr. in Engl.).

3. Zaslavskaya N.A., Drobyshev A.Yu., Volkov A.G. Opyt lecheniya osteonekrozov chelyustey u patsientov poluchayushchikh antirezorbivnyuyu terapiyu (bisfosfonaty, «denosumab») [Experience of treatment of osteonecrosis of the jaw in patients receiving antiresorptive therapy (bisphosphonates, «Denosumab»)]. *Cathedra*, 2014, no. 47, pp. 32–34. (In Russ.; abstr. in Engl.).

4. Polyakov K.A., Medvedev Yu.A., Omel'chenko A.S. Bisfosfonatnye osteonekrozy chelustei aspekty patogeneza i klinicheskie proyavleniya [Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: aspects of pathogenesis and clinical manifestations]. *Golova i sheya* [Head and Neck], 2013, no. 2, pp. 20–23. (In Russ.; abstr. in Engl.).

5. Spevak E.M., Tsymbal A.N. Bisfosfonatnye osteonekrozy chelyustey: sovremennoe sostoyanie problemy [Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: current state of the problem]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*

[Kazan Medical Journal], 2017, no. 1 (97), pp. 91–95. (In Russ.; abstr. in Engl.).

6. Spevak E.M., Hristoforando D.Ju. Patomorfologicheskaya harakteristika bisfosfonatnyh osteonekrozov chelyustey [Pathomorphological characteristics of bisphosphonate osteonecrosis of the jaws]. *Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal* [Russian Dental Journal], 2016, no. 5, pp. 273–276. (In Russ.; abstr. in Engl.).

7. Tarasenko S.V., Drobyshev A.Iu., Shipkova T.P. et al. Taktika lecheniya bolnykh s bisfosfonatnym osteonekrozom chelyustey [Treatment strategy for the patients presenting with bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw]. *Rossiyskaya stomatologiya* [Russian dentistry], 2012, no. 2, pp. 3–13. (In Russ.; abstr. in Engl.).

8. Fomichev E.V., Yakovlev A.T., Yarygina E.N. et al. Immunologicheskie aspekty patogeneza vyalotekuschiy vospalitelnykh zabolevaniy chelyustno litsevoy oblasti [Immune aspects of the pathogenesis of indolent forms of odontogenic infections of the maxillofacial region]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of Volgograd State Medical University], 2017, no. 2 (62), pp. 3–7. (In Russ.; abstr. in Engl.).

9. Fliefel R., Troltsch M., Kuhnisch J. et al. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 2015, no. 44 (5), p. 568.

10. Kalyan S., Wang J., Quabius E.S. et al. Systemic immunity shapes the oral microbiome and susceptibility to bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *J. Transl. Med.*, 2015, no. 13, p. 212.

11. Kos M. Incidence and risk predictors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J. Arch. Med. Sci.*, 2015, no. 11 (2), pp. 319–324.

12. Otto S., Marx R.E., Troltsch M. et al. Comments on «diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw»: A systematic review and international consensus. *J. Bone Miner. Res.*, 2015, no. 30, pp. 1113–1115.

13. Sigua-Rodriges E.A., da Costa Ribeiro R., Ramos de Brito A.C. et al. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review of the Literature. *International Journal of Dentistry*, 2014, Vol. 14: 192320.

14. Sirak S.V., Sletov A.A., Mozheyko R.A. et al. Clinic-and-diagnostic effects of the direct angiography at medicamentous osteonecroses of maxillary bones. *International Journal of Advanced Biotechnology and Research*, 2017, Vol. 8, no. 2, pp. 526–532.

Контактная информация

Фомичев Евгений Валентинович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой хирургической стоматологии и ЧЛХ, ВолгГМУ, e-mail: f3vstom@yandex.ru