

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
СТАВРОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Эбзеев Азнаур Казимович

**ПРИМЕНЕНИЕ ЭКЗОГЕННОГО МОНООКСИДА АЗОТА В
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БИСФОСФОНАТНОГО ОСТЕОНЕКРОЗА
ЧЕЛЮСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОПАТОЛОГИЕЙ**

14.01.14 – Стоматология

диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Христофорандо Д.Ю.

Ставрополь

2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Бисфосфонаты: классификация, механизм действия, применение в онкологической практике.....	11
1.2. Определение, распространенность и патогенез бисфосфонатного остеонекроза челюстей	14
1.3. Клиническая картина бисфосфонатного остеонекроза челюстей, классификации заболевания.....	19
1.4. Методы обследования пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей.....	22
1.5. Методы лечения и профилактики бисфосфонатного остеонекроза челюстей.....	26
1.6. Применение монооксида азота в медицинской практике. Перспективы исследования.....	31
Резюме.....	33
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1. Организация (дизайн) исследования. Общая характеристика исследуемых групп.....	35
2.2. Методы исследования.....	39
2.3. Методы лечения.....	48
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	56
3.1. Распространенность и клиническая картина бисфосфонатного остеонекроза челюстей (на примере краевого стационара челюстно-лицевой хирургии, г. Ставрополь).....	56
3.2. Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп.....	69
3.3. Качество жизни пациентов с БОНЧ.....	72
3.4. Результаты микробиологического исследования.....	79
3.5. Результаты иммунологической диагностики пациентов с БОНЧ.....	84
3.6. Результаты биохимической диагностики костного ремоделирования.....	87
3.7. Изменения рентгенологической и патоморфологической картины при бисфосфонатном остеонекрозе челюстей в группах исследования	91
3.8. Роль экзогенного монооксида азота в оптимизации результатов комплексного лечения бисфосфонатного остеонекроза челюстей.	105
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	117
ВЫВОДЫ.....	126
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	129

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AAOMS - Американская ассоциация хирургов-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов

АФГ – фагоцитарная активность гранулоцитов

АФМ – фагоцитарная активность моноцитов

БФ – бисфосфонаты

БОНЧ – бисфосфонатный остеонекроз челюсти

КЛКТ – конусно-лучевая компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОПТГ – ортопантомография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Злокачественные новообразования, по данным ВОЗ, ежегодно выявляются у 9 миллионов человек в мире. В 2017г. в Российской Федерации впервые выявлено 617 177 заболевших злокачественной онкопатологией, а показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями на 100 000 населения России составил 420,8, что на 3,0% выше уровня 2016г. и на 23,2% выше уровня 2007г. (Каприн А.Д., 2018). Приблизительно пятая часть впервые выявленных пациентов (20,2%) имеет отдаленные метастазы, что существенно снижает их шансы на пятилетнюю выживаемость (Виноградова Н.Г., 2017; Стенина М.Б., 2017).

Бисфосфонаты (БФ) – антирезорбтивные препараты – прочно вошли в практику лечения онкологического процесса с метастазами в костную ткань (Абашин С.Ю., 2016; Манзюк Л.В., 2017; Leng, S., 2019). Бисфосфонатный остеонекроз челюстей (БОНЧ) – поражение челюстей и околочелюстных тканей на фоне приема бисфосфонатов (лекарственный остеонекроз), когда формируется участок омертвения и оголения кости челюсти с дефектом слизистой или свищевым ходом, сохраняющийся более 8 недель, с последующим прогрессированием процесса, при условии отсутствия ранее проведенной лучевой терапии на область головы и челюстей в анамнезе (Заславская Н.А., 2014; Ruggiero S.L., 2014; Yoneda T., 2017; Di Fede O., 2018). Появление большого количества сведений о остеонекрозе челюстей как о побочном эффекте использования бисфосфонатов привлекло внимание ученых и клиницистов во многих странах (Тарасенко С.В., 2010; Otto S., 2015; Dodson T.B., 2015; Khan A.A., 2017; Лепилин А.В., 2018; Фомичев Е.В., 2018). Рост онкозаболеваемости закономерно привел к росту количества сообщений об остеонекрозе челюстей. В течение более 15 лет, когда впервые заговорили об этой проблеме (Marx R.E., 2003; Ruggiero S.L., 2004), рынок стоматологических услуг активно развивался, появились новые инвазивные и эстетические процедуры, при этом уровень профилактики стоматологических заболеваний у основной массы населения остается невысоким как в России, так и за рубежом (Мебония Т.Т., 2015; Taguchi A., 2016; Fassio A., 2017; Спевак Е.М.,

2017; Tanna N., 2017; McDonnell F., 2018; Aparecida Cariolato F., 2018). В связи с этими очевидна актуальность и практическая необходимость изучения данной проблемы.

Степень разработанности темы

Впервые сообщение об аваскулярном остеонекрозе челюстей у онкобольных, принимавших бисфосфонаты, было опубликовано в 2003г. R. E. Marx. В 2004г. S.L. Ruggiero с соавт. было выпущено сообщение о 63 пациентам с подобным осложнением, которое ранее классифицировали как «атипичный остеомиелит челюстных костей». Исключительные этиопатогенетические характеристики, тяжесть клинических проявлений, трудности диагностики и лечения, а также нарастающее количество заболевших определили актуальность исследований в данном направлении (Carocci M., 2017; Poxleitner P., 2017; Журавлева М.В., 2018; Shin W.J., 2018). С 2003г. по настоящее время вышло уже более 2200 статей о проблеме бисфосфонатного остеонекроза челюстей (БОНЧ), подавляющее большинство из которых – на иностранном языке (по данным крупнейших баз данных публикаций Pubmed [211] и eLIBRARY [42]). При этом обращает на себя внимание факт недостаточной информированности врачей различного профиля (онкологов, стоматологов, челюстно-лицевых хирургов и др.) о данном заболевании (Goooday R. H., 2015; Mucke T., 2016; Vinitzky-Brener I., 2017).

Несмотря на то, что исследователи достаточно далеко продвинулись в понимании бисфосфонатного остеонекроза челюстей, остается множество противоречий и неразрешимых вопросов, стоящих перед практикующими врачами. Для российских специалистов не согласован единый алгоритм ведения данной группы больных, отсутствует преемственность и коллегиальность между онкологами и стоматологами, а главное – в имеющихся научных разработках приводятся неутешительные данные о трудностях в лечении заболевания, его частых рецидивах, постепенном прогрессировании и неблагоприятном прогнозе (Fliefel R., 2015; Reich W., 2015; El-Rabbany M., 2017; Hallmer F., 2018).

Аналогичные проблемы беспокоят ученых и клиницистов в Европе, США, странах Азии, потому данная тема справедливо считается недостаточно разработанной на сегодняшний день.

Цель исследования

Оценить эффективность местного применения экзогенного монооксида азота для оптимизации результатов комплексного лечения бисфосфонатного остеонекроза челюстей у онкологических больных.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность и особенности клинической картины бисфосфонатного остеонекроза челюстей с помощью современных методов диагностики.
2. Оценить качество жизни пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей, получавших терапию экзогенным монооксидом азота.
3. Оценить влияние экзогенной NO-терапии на микробиологические, иммунологические показатели, уровень маркеров костного метаболизма у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей.
4. Оценить изменения рентгенологической и патоморфологической картины при БОНЧ после проведенной экзогенной NO-терапии.
5. Разработать рекомендации по комплексному лечению бисфосфонатного остеонекроза челюстей с использованием экзогенной NO-терапии.

Научная новизна

1. Впервые получены данные о преобладании бисфосфонатного остеонекроза среди других остеонекрозов челюстных костей, а также о росте распространенности БОНЧ среди гнойно-воспалительных заболеваний окологлазничных тканей по данным краевого стационара челюстно-лицевой хирургии г. Ставрополя в период с 2015 по 2019 годы.
2. Впервые в комплексном лечении пациентов с БОНЧ использован экзогенный монооксид азота (NO-терапия), синтезированный с помощью

аппарата «Плазон».

3. Впервые изучено влияние экзогенной NO-терапии на особенности клинической картины БОНЧ с применением комплекса современных методов диагностики, включающего в себя определение уровня качества жизни и стоматологического здоровья ОНП-14-RU, определение основных иммунологических показателей и маркеров костного ремоделирования, микробиологическое исследование по методике MALDI-TOF, рентгенологическое исследование в динамике, патоморфологическое исследование образцов костной ткани.

4. Впервые доказано положительное влияние NO-терапии на течение БОНЧ, доказана роль экзогенного монооксида азота в оптимизации результатов комплексного лечения БОНЧ.

5. Разработаны рекомендации по использованию экзогенной NO-терапии в комплексном лечении пациентов с БОНЧ.

Практическая значимость

Полученные данные о распространенности бисфосфонатного остеонекроза челюстей указывают на постоянное место заболевания в структуре челюстно-лицевой патологии, что обуславливает актуальность и практическую значимость проведенной работы. Выводы и практические рекомендации настоящего диссертационного исследования могут быть использованы для обучения врачей челюстно-лицевых хирургов, врачей стоматологов-хирургов методам обследования и лечения данной группы больных. Внедрение в комплексное лечение пациентов с БОНЧ терапии экзогенным монооксидом азота позволит повысить количество положительных клинических исходов для данной группы больных, а также сократить сроки их предоперационной подготовки.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Бисфосфонатный остеонекроз челюстей – поражение челюстных костей у онкологических пациентов, принимавших бисфосфонаты, с характерными

клиническими особенностями, требующими применения современных методов диагностики и комплексного подхода в лечении.

2. Использованием экзогенного монооксида азота в лечении БОНЧ достигается уменьшение воспалительных проявлений, ускорение процессов отторжения некротизированной челюстной кости, сокращение сроков лечения, что приводит к существенному повышению качества жизни пациентов.
3. Применение экзогенной NO-терапии в составе комплексного лечения является наиболее эффективной стратегией для пациентов с БОНЧ.

Реализация и апробация работы

Основные результаты и выводы диссертационного исследования, а также содержание её отдельных этапов были обсуждены и доложены на расширенном заседании сотрудников кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, стоматологии детского возраста, терапевтической стоматологии, онкологии и лучевой терапии с курсом ДПО СтГМУ (29.09.2020г.), а также на российских и международных конференциях:

- Международный молодежный форум «Неделя науки - 2019» на базе ФГБОУ ВО Ставропольского ГМУ Минздрава России, г. Ставрополь, 27-29 ноября 2019 г.;
- XI Российская (итоговая) научно-практическая конференция с международным участием студентов и молодых ученых, «Авиценна-2020», посвященная 90-летию академика РАН, профессора Г.С. Якобсона, г. Новосибирск, 16 апреля 2020г.
- Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы стоматологии» с международным участием, посвященная 35-ти летию кафедры стоматологии ФПК и ППС ИДПО ДГМУ, г. Махачкала, 23 июня 2020г.
- 101-й итоговой межвузовской научной конференции студентов и молодых учёных ФГБОУ ВО Астраханского ГМУ Минздрава России, г. Астрахань, ноябрь 2020г.

- LXXXI научно-практической конференции с международным участием «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ–2020» на базе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, ноябрь 2020г.
- VIII Межвузовской научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь и медицинская наука» на базе ФГБОУ ВО Тверского ГМУ Минздрава России, г. Тверь, 26 ноября 2020 года
- Международном молодежном форуме «Неделя науки – 2020», на базе ФГБОУ ВО Ставропольского ГМУ Минздрава России, г. Ставрополь, 23-27 ноября 2020г.

Результаты научных исследований по теме диссертации, практические рекомендации внедрены в работу отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ СК «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Ставрополя, хирургического отделения ГАУЗ СК «Городская стоматологическая поликлиника» г. Ставрополя, хирургического отделения ООО «Квинтесс-ККСП» г. Ставрополя, хирургического отделения стоматологической поликлиники СтГМУ, отделения челюстно-лицевой и пластической хирургии РГБ ЛПУ "Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница", используются для обучения студентов и ординаторов кафедр хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, терапевтической стоматологии Ставропольского государственного медицинского университета.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 12 научных работ, в том числе 3 - в журналах из перечня ВАК РФ, рекомендуемых для публикаций основных положений по теме диссертационного исследования.

Личное участие автора

Автором совместно с научными руководителями определены цель и задача

исследования, сформулированы необходимые методики исследования, осуществлена организация всех этапов исследования. Проведен анализ современной литературы по данному вопросу в объеме 228 источников. Проведено комплексное обследование и лечение пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей (53 человека), анкетирование их с помощью опросника ОНП-14-RU, осуществление забора материала для микробиологического и патоморфологического исследований. Проведение экзогенной NO-терапии с помощью аппарата «Плазон» осуществлялось автором совместно с сотрудниками кафедры факультетской хирургии Ставропольского государственного медицинского университета. Хирургический этап осуществлялся лично автором при содействии научного руководителя. После получения результатов клинического, лабораторного, рентгенологического, микробиологического, патоморфологического исследований, автором самостоятельно проведен их анализ, а также статистическая обработка данных. Диссертантом лично сформулированы выводы и практические рекомендации, обусловленные результатами собственных исследований. Рукопись работы подготовлена лично автором с правками научного руководителя. Лично автором проводились: публикация результатов диссертационного исследования, подготовка материалов для получения патента на изобретение, выступления на научно-практических конференциях.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 159 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов обследования, главы результатов собственных исследований и главы обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций. Текст иллюстрирован 20 таблицами и 42 рисунками. Указатель литературы включает 82 отечественных и 146 зарубежных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Бисфосфонаты: классификация, механизм действия, применение в онкологической практике

Бисфосфонаты – класс антирезорбтивных препаратов, назначаемых при различной костной патологии. В середине 90-х годов XX века бисфосфонаты стали применяться с целью увеличения прочности костей при остеопорозе, при болезни Педжета, несовершенном остеогенезе, при метастатическом поражении костей скелета [116]. С тех пор синтезировано 3 поколения препаратов на основе БФ, каждое из которых обладает более высоким антирезорбтивным эффектом [111].

Химическая структура бисфосфонатов (P–C–P) весьма схожа с естественными пирофосфатами (P–O–P) [140]. Вещества хемотропны к гидроксиапатиту костной ткани и ее клеточным структурам. Радикал R1 является гидроксильным, R2 – зависит от типа БФ (рис. 1).

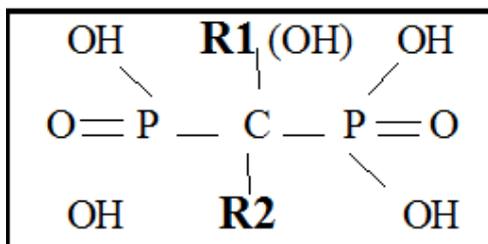


Рис. 1. Схематическое строение молекулы бисфосфонатов

Бисфосфонаты являются многовариантными соединениями. Они делятся на два больших класса в зависимости от строения боковой цепи R2 и наличия азотного остатка – так называемые незамещенные бисфосфонаты (или «простые») и аминокислотные бисфосфонаты [101]. К незамещенным относятся клондронат, этидронат, тилудронат. Аминокислотные бисфосфонаты в свою очередь подразделяются по количеству атомов азота: БФ с одним атомом азота - памидронат, алендронат, ибандронат; БФ с двумя атомами азота – ризедронат с пиридиновым кольцом, золедронат с имидазольным кольцом (рис. 2).

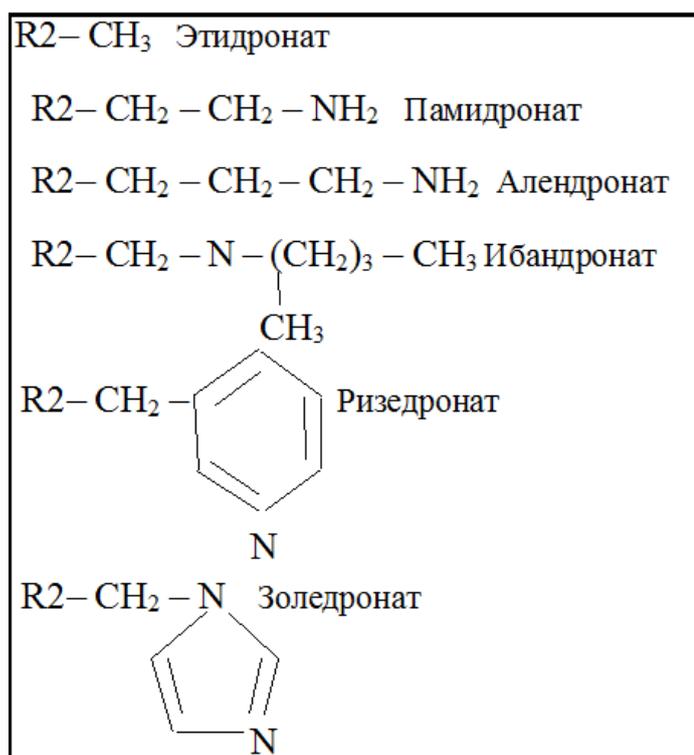


Рис. 2. Структура боковой цепи R_2 бисфосфонатов

Бисфосфонаты влияют на ремоделирование костной ткани путем подавления резорбции на внутриклеточном уровне [123]. Из кровотока они быстро переходят в костную ткань, оседая на поверхности минерального матрикса. Наиболее активны БФ в кислой среде, поскольку это способствует их скорейшему проникновению в зоны наиболее активного ремоделирования, содержащие повышенное количество остеокластов [3].

Разные поколения БФ имеют отличия в механизме действия. Так, препараты 1-го поколения (этидронат, клодронат и тилудронат) связываются с гидроксиапатитом костной ткани, далее происходит эндоцитоз бисфосфоната остеокластами. Внутриклеточно препарат внедряется в формирующиеся молекулы АТФ, ингибируя их гидролиз. Невозможность отдачи энергии молекулами АТФ приводит к накоплению этих метаболитов внутри остеокласта, энергетическому голоданию клетки и, как следствие, к ее апоптозу. Данный процесс останавливает процесс резорбции за счет механического сокращения числа остеокластов в костной ткани [123].

Препараты 2-го (памидронат и алендронат) и 3-го поколения (ризедронат, ибандронат, золедронат) также попадают в остеокласты через прочные

химические связи с гидроксиапатитом. Далее идет влияние на мевалонат-холестериновый путь за счет подавления фермента фарнезилпирофосфатсинтетазы [120]. При нейтрализации фарнезилпирофосфатсинтетазы происходит нарушение в обменных процессах внутри остеокласта. Нарушается формирование «гофрированного края» остеокласта. За счет разрыва сцепления с костной поверхностью, клетки остеокластов теряют способность к резорбции, поскольку становится невозможным секрета гидrolитических ферментов [191].

Действие различных аминокислот возрастает в зависимости от способности препятствовать мевалонат-холестериновому ферментному пути [144]. Антирезорбтивный эффект бисфосфонатов усиливается от незамещенных к замещенным соединениям в 10–10 000 раз. Наиболее выраженным действием обладают препараты на основе золедроновой кислоты (антирезорбтивный потенциал в 20000 раз больше, чем у этидроната) [196].

Некоторые бисфосфонаты также уменьшают синтез геранилгеранилдифосфата – фермента, регулирующего синтез белков остеокластов и местное кровоснабжение кости [228], в результате чего наступает апоптоз остеокластов.

БФ также негативно влияют на ангиогенез в костной ткани [138]. Без резорбции и образования новой кости «старая» кость выживает дольше, но капиллярная сеть в ней не сохраняется. D. Sharma (2016г.) с соавт. объясняют это угнетением дифференцировки мезенхимальных клеток, нарушением жизнедеятельности клеток эндотелия [199]. M. Lang с соавт. (2016г.), Y. Akita (2018г.) указывают на прямое ингибирование ангиогенеза при применении БФ [85,154].

В онкологии БФ применяются в комплексной терапии костных метастазов, синдрома злокачественной гиперкальциемии, остеопороза у онкобольных старше 65 лет и на фоне овариальной супрессии, гормондепривационной терапии, длительного приема глюкокортикостероидов [38]. Метастазирование в костную ткань наиболее часто встречается при раке молочной железы, немелкоклеточном раке легкого, неходжкинских лимфомах и множественной миеломе, реже - при раке щитовидной железы, мочевого пузыря, почки. Прогрессирование

онкопроцесса в кости всегда является неблагоприятным прогностическим фактором, существенно снижающим качество жизни и выживаемость онкобольных. По рекомендациям ASCO (Американское общество клинической онкологии), NCCN (Национальная всеобщая онкологическая сеть), Международной рабочей группы по миеломе и Европейскому фонду миеломы с 2011 года, терапия бисфосфонатами показана для пациентов с доказанными метастазами в костях [1,155]. В нашей стране бисфосфонаты на сегодняшний день назначаются практически всем пациентам с выявленными костными метастазами [4].

В рекомендациях российских онкологов для адъювантной бисфосфонатотерапии чаще всего используются препараты клодроновой кислоты (Бонифос), ибандроновой кислоты (Бонвива, Бондронат), памидроновой кислоты (Аредия, Памидронат), золедроновой кислоты (Зомета, Резорба, Акласта, Резокластин). Препараты назначаются чаще внутривенно, реже таблетированно. При метастазах в кости рекомендуемая доза золедроновой кислоты – 4 мг. Препарат вводят внутривенно капельно, каждые 4 недели. Сроки лечения устанавливаются онкологом индивидуально, но составляют, как правильно, не менее 1 года [38,73].

Ввиду всех вышеперечисленных факторов бисфосфонаты все шире используются в онкологической практике, поэтому проблема осложнений бисфосфонатотерапии не теряет своей актуальности.

1.2. Определение, распространенность и патогенез бисфосфонатного остеонекроза челюстей

На сегодняшний день общепринятым является определение БОНЧ, данное Американской ассоциацией хирургов-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) в 2009г. Заболевание описывается как осложнение бисфосфонатотерапии, характеризующееся омертвением и оголением участка челюстной кости, которое сохраняется более 8 недель, с последующим прогрессированием процесса, при условии отсутствия лучевой терапии на область головы в анамнезе [192].

По оценкам исследователей данные о частоте БОНЧ в различных странах несколько отличаются. Большое значение имеют размеры выборки обследованных пациентов, а также длительность наблюдения за ними. Так, некоторые авторы (M.V. Cuevas-González с соавт., 2016г., Мексика) указывают на сравнительно небольшую распространенность заболевания – 2,6%. [104]. Распространенность БОНЧ в Швеции, по данным F. Hallmer с соавт., в 2018г. составила 3,6% [129].

В США E.P. Wang с соавт. (2007г.) провели 5-летнее ретроспективное исследование 292 пациентов, получавших бисфосфонаты по поводу метастатического поражения костей скелета, которое выявило от 3% до 8% БОНЧ у пациентов с множественной миеломой, от 2% до 5% БОНЧ у пациентов с раком молочной железы и 2,9% - с раком простаты [207]. К 2015г. в США сообщалось уже о цифре 6,7% для онкопациентов, получавших антирезорбтивную терапию [110].

В 2008г. в Германии M.H. Abu-Id с соавт. провели ретроспективное исследование развития бисфосфонат-индуцированного остеонекроза челюсти и обнаружили, что он встречается у 2-11% пациентов с множественной миеломой, от 1% до 7% пациентов с раком молочной железы и от 6% до 15% пациентов с раком простаты [83]. В 2017г. в Германии, по данным P. Roxleitner с соавт., заболеваемость БОНЧ достигла 20% в группе онкобольных, получавших бисфосфонаты более 3 лет [185].

По данным Итальянского общества оральной патологии и медицины (SIPMO) за 2018г. частота возникновения БОНЧ у больных раком, подвергшихся воздействию препаратов БФ, составляет от 0,2 до 6,7% [109].

В Японии активно исследуют проблему осложнений бисфосфонатотерапии, поскольку отмечают высокий рост заболеваемости БОНЧ. В опросе T. Shibahara с соавт. (2018г.) было зарегистрировано примерно 20-кратное увеличение числа случаев по сравнению с опросом 2011 года и наибольшим числом пациентов с БОНЧ в Японии, зарегистрированных на сегодняшний день. Число пациентов с БОНЧ в год в опросах 2007, 2011 и 2017 годов составляло 28, 263 и 1599 человек соответственно [200].

В Канаде группа исследователей во главе с А.А. Khan с 2008г. по настоящее время занимаются проблемой БОНЧ у онкобольных [146]. Зарегистрированная ими частота возникновения БОНЧ у пациентов, получающих онкологические дозы бисфосфонатов, достигает 15%.

В Норвегии по данным исследований А. Tardast с соавт. (2015г.) заболеваемость БОНЧ оценивается в 1–12% у больных раком, получающих высокие дозы внутривенных бисфосфонатов [208].

В России по данным В.В. Шевцовой (2018г.) распространенность осложнения у онкобольных составляет 6–10% [80]. Некоторые авторы отмечают повышение частоты встречаемости БОНЧ в последние годы и связывают его с ростом онкозаболеваемости и применения бисфосфонатов в онкологической практике [9]. Эпидемиологический анализ, проведенный Е.М. Спевак с соавт. 2016г., зафиксировал рост частоты встречаемости остеонекроза в Ставропольском крае – с 8,89% в 2011г. до 12,5% в 2015г. (в среднем составило 11,87%) [72]. Е.В. Фомичев с соавт. (2018г.) приводят данные о росте заболеваемости БОНЧ от 8 до 27% за период 2010-2018гг. [76].

В целом, проведенный анализ доступной литературы показал, что частота встречаемости БОНЧ среди онкобольных, получающих БФ, остается высокой (около 10%) и имеет тенденцию к увеличению.

Работ, посвящённых распространенности бисфосфонатного остеонекроза среди других заболеваний челюстно-лицевой области, в первую очередь, гнойно-воспалительных, намного меньше. Имеющиеся данные, в целом, указывают на небольшой процент частоты встречаемости БОНЧ среди других неспецифических воспалительных заболеваний ЧЛО – около 3% [43], что сопоставимо по распространенности с неспецифическими сиалоаденитами, флегмонами височной, подглазничной областей, крыло-нёбной и подвисочной ямок [17]. Данный вопрос, на наш взгляд, нуждается в разработке и дополнительном анализе статистической информации.

О патогенезе БОНЧ написано достаточно много, однако большинство исследователей приводит данные лишь об отдельных его звеньях.

Бисфосфонаты являются представителями «первой линии» препаратов, действие которых направлено против остеокласт-опосредованной потери костной массы путем подавления экспрессии генов NFATc1 и Ca II, а также активации VCL6 [220]. Эти механизмы имеют решающее значение для развития характерных остеокластических аномалий, которые способствуют патогенезу БОНЧ. По данным исследований последних лет, NFATc1 (ядерный фактор активированных Т-клеток) и Ca II (карбонгидраза II) считаются основными активаторами остеокластов, в то время как VCL6 (ядерный фосфобелок) действует как супрессор остеокластов [125]. Влияние БФ направлено на геном клетки, геном остеокласта. Поэтому изменения костной ткани при применении этих препаратов настолько глубокие и стойкие [135].

Влияние БФ на другие клетки и ткани также, теоретически, может способствовать возникновению остеонекроза. Так, присутствие нормального количества макрофагов является обязательным для заживления костей, поэтому доказанное ингибирование жизнеспособности этих клеток бисфосфонатами может служить одним из звеньев патогенеза БОНЧ [134]. Антиангиогенные свойства БФ приводятся в доказательство асептической сосудистой теории остеонекроза челюстей [24,221]. Ухудшение васкуляризации костной ткани прямо и опосредованно приводит к нарушению механизмов нормального ответа на повреждающие факторы. Бисфосфонаты негативно действуют также на слизистую оболочку, покрывающую челюстные кости [62].

Большинство авторов задается вопросом, почему именно челюстные кости вовлекаются в процесс остеонекроза, ведь действие бисфосфонатов распространяется на всю костную систему. Позиционный документ 2017 года, составленный Союзным комитетом Японии по остеонекрозу челюсти, выделяет следующие особенности челюстей, которые могут способствовать возникновению процесса БОНЧ:

- 1) наличие зубов и периодонтальной щели, благодаря которым химические вещества и микробы в полости рта непосредственно проникают в кость челюсти

через физиологическое пространство между эпителием и зубами или через корневой канал;

2) слизистая оболочка полости рта, покрывающая кость челюсти, является тонкой и легко повреждаемой, постоянно испытывает механическое, физическое и химическое воздействие (пища, напитки, протезы, вредные привычки);

3) полость рта является наиболее обсемененной в организме человека, там обитает более 800 видов резидентных бактерий;

4) наличие одонтогенных острых и хронических очагов инфекции, являющихся как последствием осложнений кариеса, так и имеющих ятрогенный характер;

5) челюстная кость подвергается воздействию стоматологических процедур, включая удаление зубов, имплантологию, протезирование и др. [226].

Учитывая вышеперечисленные особенности, многие авторы считают, что именно инфицирование челюстной кости микрофлорой полости рта является основным патогенетическим аспектом БОНЧ [104,72,177].

По данным многоцентровых исследований, частота встречаемости БОНЧ у онкопациентов зависит от наличия и совокупности множества факторов риска [146]. Наиболее важными из них являются тип препарата, способ его введения, длительность терапии, наличие несанированных очагов инфекции в полости рта, пользование съемными протезами, хирургические вмешательства в полости рта, сопутствующая патология [202]. Чаще всего описывается возникновение патологического процесса на фоне внутривенного приема препаратов золедроновой кислоты в течение около 2 лет [102,109,110,117].

Среди инвазивных стоматологических процедур наиболее часто БОНЧ возникает после удаления зуба [132, 177]. Также авторами указываются хроническая травма зубными протезами и наличие несанированных очагов инфекции в полости рта [225].

Что касается общих факторов, среди них заслуживают внимание пол и возраст больных. Статистически чаще болеют остеонекрозом женщины и пациенты старше 60 лет [102,117,200]. Особое внимание уделяется наличию сопутствующей

патологии у пациентов с БОНЧ. Наиболее часто заболевание встречается при наличии сахарного диабета [181,218] и при гипертонической болезни [224].

Большинство исследователей приводят данные о том, что ни один из вышеперечисленных факторов риска не является решающим, а частота возникновения некроза имеет вероятностный характер и прямо пропорциональна сумме факторов [187].

1.3. Клиническая картина бисфосфонатного остеонекроза челюстей, классификации заболевания

Наиболее типично бисфосфонатный остеонекроз челюстей развивается после удаления зуба. В послеоперационном периоде пациент отмечает длительное незаживление лунки зуба, ноющие боли в области челюсти, появление в полости рта участка кости темного цвета, покрытого налетом, или свищевого хода со скудным гнойным отделяемым. Часто после удаления зуба пациентам устанавливается диагноз «альвеолит», проводится лечение по типу кюретажа, которое усугубляет ситуацию [9]. Иногда основной жалобой становится невозможность пользоваться съемным протезом, затрудненный прием пищи.

В течение около года процесс может протекать практически бессимптомно, пока идет постепенное расширение зоны остеонекроза челюстной кости. Пациентов может беспокоить неприятный запах и появившееся скудное отделяемое в полости рта с гнилостным привкусом. Как правило, повторное обращение к хирургу-стоматологу либо к челюстно-лицевому хирургу происходит при присоединении явлений воспаления [22].

Воспалительный процесс развивается как в мягких тканях полости рта, так и в живой кости. Вследствие того, что очаг некроза длительное время существует и увеличивается в размерах, воспалительный процесс переходит в хроническую форму с периодами обострения и ремиссии [158].

Как правило, попытки повторного кюретажа или некрэктомии лишь на время облегчают состояние больных [112]. С течением времени заболевание может осложниться возникновением ороантрального (ороназального) сообщения,

патологического перелома челюсти, стойкого свищевого хода на коже челюстно-лицевой области с сопутствующими этим процессам жалобами. Таким образом, типично протекающий процесс остеонекроза челюстных костей значительно снижает качество жизни онкобольных [100,173,174]

Довольно много сообщений имеется о гнойно-воспалительных осложнениях мягких тканей лица и шеи при БОНЧ (абсцессы и флегмоны) [226]. Как правило, эти состояния купируются при своевременном обращении пациента за медицинской помощью. Однако в литературе появляются сведения о более серьезных осложнениях БОНЧ инфекционной природы. В частности, имеются сообщения о возникновении абсцесса носовой перегородки по данным М.А. Maeda (2016г.) [160], сообщения о возникновении внутричерепного эпидурального абсцесса у пациента с БОНЧ с летальным исходом по данным К.А. Yamagata (2016г.) [223] и Т.А. Andoh (2019г.) [87], возникновение некротического заднего медиастинита по данным Т. Tamanuki (2018г.) [205].

Наиболее распространенной на сегодняшний день классификацией БОНЧ является модифицированная классификация AAOMS 2014 года, которая характеризует 5 ступеней развития процесса [192]. К “группе риска” отнесены пациенты, имеющие риск развития остеонекроза в связи наличием бисфосфонатотерапии в анамнезе. Для 0-й стадии характерно наличие косвенных признаков остеонекроза (боль в области челюстей и верхнечелюстных синусов, патологическая подвижность зубов, свищевые ходы и рентгенологические изменения, а также нарушения иннервации челюстно-лицевой области без одонтогенной, сосудистой или травматической причин) при отсутствии участков обнажения костной ткани. 1-я стадия устанавливается при наличии участка обнаженной костной ткани челюсти без признаков воспаления. Особенностью 2-й стадии является присоединение воспаления тканей, окружающих участок обнаженной челюстной кости. Последней клинической стадией является 3-я стадия – наличие участка обнаженной костной ткани с признаками воспаления окологлазничных тканей, а также наличие одного или нескольких осложнений

БОНЧ: патологического перелома челюсти, свищевых ходов на коже или ороантрального (ороназального сообщения).

На кафедре челюстно-лицевой, реконструктивно-восстановительной и пластической хирургии МГМСУ им. А.И. Евдокимова в 2014 г. предложена своя классификация БОНЧ [24]. 1-я стадия – участок обнаженной костной ткани в пределах 1 лунки. 2-я стадия – участок обнаженной костной ткани в пределах 2 лунок и более в пределах 1 квадранта (квадрант – сегмент зубного ряда от центрального резца до последнего моляра) или 1–2 зубов в пределах 2 квадрантов. 3-я стадия – участок обнаженной костной ткани, включающий 3 или 4 квадранта, или наличие патологического перелома челюсти или вовлечение в процесс нижнечелюстного канала, ветви нижней челюсти, верхнечелюстного синуса или дна полости носа.

В 2017г. на кафедре хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии СтГМУ была также предложена классификация БОНЧ [72].

0 стадия – зона остеонекроза клинически и рентгенологически отсутствует при наличии болей в области челюсти без одонтогенной, воспалительной, травматической либо невралгической причин.

1 стадия - зона остеонекроза занимает не более 1-2 лунок рядом расположенных зубов.

2 стадия – зона некроза занимает более 2 лунок рядом расположенных зубов, в том числе, если имеется двустороннее поражение одной из челюстей.

3 стадия – имеется наличие любого из осложнений остеонекроза – патологический перелом челюсти, свищевой ход на коже челюстно-лицевой области, ороантральное сообщение, а также двучелюстное поражение.

Стадия клинической ремиссии - отсутствие всех вышеперечисленных признаков БОНЧ в течение года после поведенного лечения.

Преимуществом данной классификации, на наш взгляд, является корреляции стадии с клинической степенью тяжести заболевания.

Несмотря на многообразие классификацией и разный принцип их построения, все они носят рекомендательный характер. В настоящее время нет общепринятой классификации БОНЧ.

1.4. Методы обследования пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей

Практически всегда при БОНЧ проводится рентгенологическое исследование. Очевидно, что использование стандартных рентгенограмм (прицельных внутриротовых, обзорных - костей лицевого скелета, тела нижней челюсти в боковых проекциях, верхней челюсти в полуаксиальной проекции и др.) не позволяет в полной мере оценить границы очага поражения костной ткани [29]. Выполнение ортопантограммы (ОПТГ) дает больше информации и чаще применяется как рутинное исследование, при изолированном поражении нижней челюсти, при остеонекрозах в пределах лунки, для контроля пациентов в ремиссии [203].

Наибольшую информацию можно получить, используя современные методы исследования, такие как мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) лицевого скелета [108,142].

Рентгенологические признаки бисфосфонатного остеонекроза разнообразны [21]. Для 0й стадии по АООМС характерны как очаги деструкции и резорбции костной ткани не имеющие отношения к периапикальным тканям [126], так и склеротические изменения различной степени выраженности: утолщение кортикальных пластинок [151], уменьшение размера периодонтальной щели, уменьшение в диаметре отверстий выхода сосудисто-нервных пучков верхней и нижней челюсти [121].

Для 1й стадии по ААОМС чаще всего характерно отсутствие признаков остеолизиса и остеорепарации в области лунок удаленных зубов [72], в сочетании с рентгенологическими признаками 0й стадии [179].

Для 2й стадии по AOOMS (присоединение явлений воспаления) характерно преобладание деструктивных процессов над остеосклеротическими [152], наличие периостальной реакции и перфорации кортикальной кости [90], возможно появление секвестрации. Секвестрации при БОНЧ – важный рентгенологический феномен, поскольку он свидетельствует о репаративных процессах в челюстной кости [21] и часто является благоприятным клиническим признаком [200]. Сроки секвестрации при БОНЧ, по данным разных авторов, занимают, в среднем, от 6 до 19 месяцев [24, 109, 192].

Для 3 стадии по AOOMS характерен деструктивный процесс, распространяющийся за пределы альвеолярной части кости: поражение ветви нижнего края нижней челюсти, деструкция стенок верхнечелюстных синусов и скуловой кости, наличие рентгенологических признаков патологического перелома нижней челюсти, ороантрального и ороназального соустьев [150].

Патологический процесс в области верхней челюсти часто сопровождается клиническими и рентгенологическими изменениями в гайморовых пазухах, что выражается пристеночным и тотальным затемнением просвета пазух, иногда с уровнем жидкости, аналогичным таковому при гайморитах различной этиологии [136]. При одностороннем поражении синуса данный рентгенологический феномен иногда бывает единственным признаком БОНЧ [219].

С помощью МРТ хорошо визуализируются мягкотканые структуры областей лица. МРТ при БОНЧ используется, чтобы установить отек костного мозга, более четко детализировать изменения в околочелюстных тканях. Метод подходит для дифференциальной диагностики БОНЧ с опухолевыми процессами [90].

В литературе описаны также и другие лучевые методы исследования БОНЧ. Так, например, при использовании сцинтиграфии у онкопациентов часто обнаруживаются очаги повышенного накопления радиофармпрепаратов в челюстных костях [195]. Данный вид исследования позволяет также оценить прогрессию основного заболевания и возможность отмены бисфосфонатов.

Описан метод трансиллюминационной компрессионной ангиотензометрии (ТКАТМ), при использовании которого можно определить артериальное давление в губных (верхней и нижней), а также в лицевых артериях, у пациентов с БОНЧ, с последующей визуальной фиксацией результата посредством сцинтиграфии с препаратом ТС99М [6]. Описано применение методики диагностической эндovasкулярной реографии при обширных остеонекротических поражениях челюстей, позволяющий планировать объёмы хирургического лечения и прогнозировать результаты послеоперационной реабилитации [70].

Патоморфологические исследования при БОНЧ проводились многими авторами [114,130,156]. Этот метод диагностики признан обязательным при условии получения гистологических образцов от пациентов с остеонекрозом челюстей и онкопроцессом в анамнезе для обязательного исключения метастатического процесса в челюстных костях [226].

Специфический процесс угнетения ремоделирования при приеме бисфосфонатов закономерно приводят к развитию гистологических изменений в челюстной кости [149]. Описание патогистологической картины при БОНЧ во многих случаях выглядит так: некротические фрагменты челюсти, с признаками острого и хронического воспаления кости - инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами, нейтрофилами, бактериальные колонии, чаще всего представленные актиномицетами [161].

Остеонекроз – гибель костной ткани – у пациентов с БОНЧ имеет свои особенности. В отличие от хронического остеомиелита и остеонекроза на фоне приема наркотических средств (т.н. «фосфорных» или дезоморфиновых некрозов) он имеет, по мнению ряда авторов, асептический и возможно сосудистый генез процесса. [24,41,164.]. По мнению других авторов, неизбежно присоединяющийся воспалительный процесс делает гистологическую картину заболевания весьма схожей с остеомиелитом челюстных костей в стадии секвестрации [86,161].

Ряд авторов [72,149] полагает, что гистологическое исследование при БОНЧ позволяет определить степень деструктивных процессов в челюстных костях и оценить прогноз заболевания. Однако есть и другая точка зрения. Так, в

исследовании С.С. De Antoni с соавт. в 2018г сравнивались гистологические образцы от пациентов с БОНЧ, радионекрозом и остеомиелитом челюстей «слепым» методом, т.е. без предварительного диагноза в направлении [106]. Статистически значимые различия в исследуемых образцах были обнаружены только в количестве пустых костных лакун, которое было больше в группе с БОНЧ, и более низкой для БОНЧ нейтрофильной инфильтрацией. Однако, по результатам исследования, никто из гистологов не смог правильно распределить более 50% процентов образцов в соответствии с тремя заявленными диагнозами. Несомненно, что исследования в этом направлении продолжатся ввиду важности диффдиагностики данных заболеваний.

Воспалительный процесс обуславливает большинство жалоб пациентов при остеомерозе челюстных костей: на боли и припухлость мягких тканей, гноетечение, гипертермию, затруднённый прием пищи [23,34,104,177]. По этой причине проведение бактериологических исследований при БОНЧ имеет большое практическое значение.

Банальная микрофлора полости рта - как патогенная, так и условно-патогенная - чаще всего высевается из очага поражения костной ткани при БОНЧ при выполнении рутинного посева на питательные среды: *Streptococcus hominis* и *Streptococcus mitis*, сапрофитные нейссерии, пептострептококки, а при обострении воспалительного процесса - *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* [72]. В исследованиях многих авторов приводятся данные о частом присутствии в образцах костной ткани пациентов с БОНЧ актиномицетов, выявляемых посредством цитологического и гистологического исследований [161,180,226]. При выполнении ПЦР-исследования приводятся данные об обсемененности некротической кости *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* [109].

Таким образом, основные пародонтопатогены (*Porphyromonas*, *Lactobacillus*, *Tannerella*, *Prevotella*, *Treponema*, *Actinomyces*, *Streptococcus* и *Fusobacterium*) и их малая чувствительность к антибактериальной терапии обуславливают трудности купирования воспалительного процесса при БОНЧ [129].

Несомненно, существуют риски отмены бисфосфонатов на длительное время в связи с возможным усилением резорбции костной ткани. Данное обстоятельство подчеркивает необходимость коллегиального подхода и ведения пациента совместно с лечащим врачом-онкологом. Некоторые авторы отрицают взаимосвязь повышение уровней маркеров резорбции костной ткани (β -cross laps, тартрат-резистентная кислая фосфатаза) с возникновением БОНЧ [105]. Их определение у пациентов, длительно принимающих бисфосфонаты, показывает, как правило стабильную картину в отношении остеорезорбции в связи с кумулятивным эффектом препаратов и доказывает, что риск отмены БФ на время лечения остеонекроза при тщательном обследовании больных сводится к минимуму [103,163]. Также весьма показательным является изменение этих маркеров при проводимом хирургическом лечении БОНЧ [201]. Таким образом, проведение исследований костной резорбции у пациентов, как принимающих бисфосфонаты, так и имеющих осложнение в виде БОНЧ, является оправданным и требует внедрения в рутинный алгоритм обследования больных [72 148, 182].

Вызывают интерес исследования иммунитета у пациентов при БОНЧ. В ряде работ проводился анализ ротовой жидкости для определения основных факторов иммунитета при остеонекрозе челюстных костей: иммуноглобулинов (sIgA, IgG, IgM), цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-8) [54], субпопуляционный состав и активность нейтрофилов [145]. Также проводились исследования крови для определения показателей общего иммунитета: структуры Т-лимфоцитов, баланса иммунорегуляторных клеток, числа В-лимфоцитов, иммуноглобулинов крови, фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови [24]. Указано, что факторы иммунитета влияют на течение воспалительного процесса при БОНЧ [77].

1.5. Методы лечения и профилактики бисфосфонатного остеонекроза челюстей

Если судить по анализу доступной литературы, проведение консервативной терапии при БОНЧ необходимо всем без исключения пациентам в качестве профилактики осложнений воспалительного характера, а также для больных, не желающих подвергаться хирургическому вмешательству, либо чье общее

состояние не позволяет проводить операцию [189]. Главный принцип консервативной терапии при БОНЧ – использование антибактериальных и антисептических средств [226].

Консервативный подход настоятельно рекомендуется АООМС для 1 стадии остеонекроза [96,192] При этом указывается, что в редких случаях возможно заживление дефекта, а использование хирургии чаще всего приводит к рецидиву и расширению зоны некроза. Для 1 стадии без воспаления достаточно применения антисептических средств. Чаще всего используются: 0,05% р-р водного хлоргексидина, 0,02% р-р фурациллина, отвар ромашки, слабощелочной р-р питьевой соды, 0,01% р-р мирамистина, 0,01% р-р полигексанида [127].

Большое внимание исследователи уделяют проблеме выбора антибактериальных средств для 2 стадии остеонекроза. Наибольшая чувствительность, по данным различных авторов, установлена к следующим антибиотикам: защищенные пенициллины (дозировка до 2 г в день при тяжелом течении инфекции), ципрофлоксацин и левофлоксацин (500мг 1-2 раза в день), доксициклин (100 мг в день) [176], азитромицин (250 мг в день), клиндамицин (150мг 4 раза в сутки) [227] в течение 7-14-21 дней, при обязательном проведении профилактики грибковой инфекции. Также к схеме лечения часто добавляют 500 мг метронидазола 3 раза в день (от 3 до 10 дней) [93].

Антибактериальная терапия проводится также местно в виду мазей, порошков, аппликаций. Есть данные об успешном применении геля «Метрогил Дента», порошка рифампицина, аппликаций 10%р-ра миноциклина, мази на основе полигликоля и Трилона Б [45,72,143].

В описании хирургического лечения при БОНЧ упоминаются радикальные и паллиативные методики [147]. Цель радикального лечения предусматривает полное удаление очага остеонекроза челюсти. Большинство авторов применение таких методик как кюретаж лунки, а также некрэктомия, при очаге поражения кости без четких границ, считаются на сегодняшний день неэффективными, более того – ухудшающими прогноз заболевания [22]. Наиболее часто выполняемыми видами вмешательства при БОНЧ с доказанной эффективностью являются

операции секвестрэктомии и резекции челюстной кости (в разных модификациях) [72,157,226].

Большинство авторов выступает за частичную резекцию в пределах здоровой кости, позволяющую добиться максимального функционального эффекта. Данная методика возможна к применению для 1-2 стадий остеонекроза, при условии отсутствия поражения дна верхнечелюстного синуса и края нижней челюсти. В этом случае она дает наибольшее количество положительных результатов [171]. Некоторые исследователи указывают на первостепенную важность закрытия послеоперационной раны наглухо, во избежание прорезывания швов и оголения кости [188]. Другие, напротив, указывают, что заживление при БОНЧ происходит вторичным натяжением путем образования грануляций, при условии, что некротические ткани удалены полностью, вследствие чего послеоперационная рана должна быть доступна для промывания [172].

При выполнении обширных резекций, помимо тяжести самой операции и послеоперационного периода для больного, основной проблемой является сложность реконструктивно-пластического этапа. В литературе описано выполнение первичной пластики дефекта слизистой кожным лоскутом из подчелюстной области после оперативного лечения остеонекроза в области угла и ветви нижней челюсти [29], использование васкуляризированных лоскутов различной модификации при условии сохранности больного [99,118]. Отдаленные результаты таких операций, ввиду малого количества наблюдений, остаются в разработке.

К паллиативному хирургическому пособию при БОНЧ относятся: вскрытие и дренирование очагов воспаления мягких тканей лица, катетеризация верхнечелюстного синуса и проведение санационной гайморотомии при обострении хронического гайморита, лечение патологических переломов нижней челюсти стандартными методиками (остеосинтез, межчелюстная фиксация) [76,183], а также аппаратами компрессионно-дистракционного действия [39,69].

В литературе описано использование различных экспериментальных методик лечения БОНЧ. В 2013 г впервые S. Otto с соавт. применили

флуоресцентную хирургию – подсвечивание очага остеонекроза с помощью излучателя (Velscope), что позволило визуально определить границы пораженной кости при проведении операции [176]. Описание подобной методики встречается в исследованиях других авторов, которые указывают на ее эффективность [119,190,212]. Также для лечения БОНЧ используются: антимикробная фотодинамическая терапия [184 206], эндоскопические технологии [186], вакуум-терапия [153], пьезо-хирургия [95], пересадка мезенхимальных стволовых клеток костного мозга [134,216], обогащенный тромбоцитами фибрин (PRF) [107,115].

Эффект лазеротерапии при БОНЧ исследовался многими авторами как в России [33], так и за рубежом [213]. На сегодняшний день предложен протокол лечения БОНЧ Er:YAG (эрбиевым) - лазером [74]. Также описано применение низкоуровневой лазерной терапия (LLLT) с использованием Nd: YAG (неодимового) - и Er:Cr:YSCC (эрбий-хром-иттрий-скандий-галлий-гранатового) - лазеров [165,167].

Методика озонотерапии, по данным ряда работ, также используется при лечении БОНЧ [23,84,98]. В настоящее время ведутся работы по применению озонотерапии у пациентов с БОНЧ с использованием озоногенераторов, продуцирующих озон с помощью ультрафиолетового излучения. Авторы отмечают выраженный положительный эффект озонотерапии – уменьшение болевого синдрома, улучшение местного иммунитета полости рта, а главное – ускорение формирования секвестров, при удалении которых происходила эпителизация послеоперационных дефектов [36]. В экспериментальных методиках лекарственного лечения БОНЧ описано использование таких препаратов как: пентоксифиллин, токоферол [178], сулодексид [58], терипаратид [141], витамин D [92].

Резюмируя вышеизложенное, на сегодняшний день предложено немало оригинальных протоколов лечения бисфосфонатного остеонекроза челюстей. И, хотя каждый автор настаивает на эффективности применяемой методики, в целом, к сожалению, процент излечения при БОНЧ невысок и прямо пропорционален

стадии заболевания [94,133,139]. По этой причине большое внимание исследователей уделяется проблеме профилактики заболевания.

Антибактериальная терапия перед проведением оперативных вмешательств в полости рта до заживления лунки (раны) наиболее часто приводится в качестве убедительной меры профилактики возникновения БОНЧ у онкопациентов, принимающих бисфосфонаты [93]. Поскольку микрофлоре полости рта отводится в патогенезе БОНЧ особое место, инфекционный контроль перед санацией полости рта, по данным многоцентровых исследований, снижает риск возникновения остеонекроза в несколько раз [177].

Отмена бисфосфонатов перед выполнением вмешательств в полости рта также предлагается в качестве профилактики остеонекроза челюстей [2]. AAOMS в 2014г. рекомендовано отменять прием препаратов за 2 месяца до планового вмешательства в полости рта и возобновлять его только после полного заживления лунки (раны) [192]. Эти тактику поддерживает и Японский комитет по остеонекрозу челюстей [226], который предполагает в будущем эпидемию БОНЧ в Японии в связи со старением нации, ростом онкозаболеваемости и потребности в бисфосфонатотерапии.

Вопросы профилактики заболевания неизбежно касаются осведомленности медицинского сообщества о данной проблеме. Врач-стоматолог обязан разбираться в фармакологии, знать проявления возможных осложнений лекарственной терапии в полости рта, уметь правильно собрать анамнез, поставить диагноз, составить план лечения, вовремя отправить пациента на консультацию смежных специалистов, четко определить свою роль в лечении данной патологии [13]. К сожалению, по данным многочисленных сообщений, опубликованных во многих странах мира, знания стоматологов, а также онкологов и студентов-медиков, о бисфосфонатном остеонекрозе челюстей оставляют желать лучшего [122,168,215]. Показательное исследование на эту тему было проведено в 2017г. в Великобритании, в результате чего было установлено, что более 90% опрошенных врачей-стоматологов не знали об антирезорбтивных и антиангиогенных свойствах бисфосфонатов, а большая их часть продемонстрировала нежелание лечить пациентов с БОНЧ из-за неясных

протоколов и отсутствия доступных руководств [207]. Как показывают опросы, врачи-онкологи также достаточно редко сообщают пациентам о возможности подобного осложнения бисфосфонатотерапии и практически не проводят совместно со стоматологами подготовку больного [204], хотя большинство исследователей приводят убедительные данные о чрезвычайной важности стоматологического скрининга перед началом приема бисфосфонатов как эффективного способа профилактики БОНЧ [97,166,170,202,210].

1.6. Применение монооксида азота в медицинской практике. Перспективы исследования

Лечение вялотекущих воспалительных, дистрофических, некротических процессов – весьма непростая для клинициста задача ввиду неэффективности и малой эффективности стандартных методик. С развитием медицинской науки открываются, проходят клиническую апробацию и находят свое применение различные способы аппаратного и физиотерапевтического лечения пациентов с тяжелой патологией, требующей комплексного подхода.

Конец XX века ознаменовался открытием свойств монооксида азота (NO) – сигнальной, биологически активной молекулы, обладающей целым спектром физиологических эффектов [198]. Синтез монооксида азота осуществляет фермент NO-синтаза, катализирующая превращение L-аргинина в L-цитруллин [124]. В начале было установлено регуляторное влияние монооксида азота на эндотелий сосудов [137]. В 1998 г. R. Furchgott и соавт. была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине «За открытие роли оксида азота как сигнальной молекулы в регуляции сердечно-сосудистой системы» [131]. В дальнейшем были открыты и другие свойства NO, которые особенно заинтересовали исследователей в области медицины: улучшение трофики тканей (за счет нормализации сосудистого тонуса и микроциркуляции, антиагрегантных и антикоагулянтных свойств) [7,169], положительное влияние на этапы раневого и воспалительного процесса (за счет регуляции гуморального и клеточного звеньев иммунитета, индукции фагоцитоза, активации антиоксидантной системы, секреции цитокинов,

усиливающих рост фибробластов, факторов ангиогенеза, хемокинов, в частности моноцитарного хемоаттрактирующего пептида, и других биологически активных факторов) [159,209], регенераторный эффект (за счет усиления синтеза коллагена, регуляции апоптоза при remodelировании грануляционно-фиброзной ткани, воздействия на пролиферацию кератиноцитов и, следовательно, эпителизации раневого дефекта). Было экспериментально доказано, что пониженное содержание монооксида азота в коже приводило к ухудшению заживления ран [197,198].

В нашей стране в 1997г. совместными усилиями исследователей ММА им. И.М. Сеченова, МГТУ им. Н.Э. Баумана и МНИОИ им. П.А. Герцена был сконструирован аппарат «Плазон» (Скальпель-коагулятор-стимулятор воздушно-плазменный СКВП/NO-01). Он предназначался для нужд военно-полевой хирургии ввиду доступности, неприхотливости в работе и многофункциональности [19]. Аппарат использовался в тепловом режиме как плазменный скальпель (деструктор тканей) и коагулятор [11]. Далее в процессе эксплуатации и научного поиска исследователи установили, что при охлаждении газового потока до 40°С теряется действие плазмы и проявляются совершенно иные биологические эффекты, обусловленные концентрированным содержанием в газовом потоке монооксида азота [64]. Аппарат генерирует монооксид азота плазмохимическим способом из атмосферного воздуха [35]. При воздействии охлажденного газового потока на ткани в них достигается высокая концентрация NO, при которой ярко проявляются его положительные эффекты: бактерицидный, ангиотропный, регенераторный [20]. Таким образом аппарат стал использоваться для проведения экзогенной терапии монооксидом азота [81] и ввиду простоты использования получил широкое распространение в амбулаторной хирургической практике[5].

В настоящее время аппарат «Плазон» применяется в самых различных сферах медицины – в общей хирургии [10,31,35,49], травматологии [48,65], кардиологии [32], гинекологии [16], урологии [61], оториноларингологии [27,46,47], дерматологии [26], сосудистой хирургии [44,50,53] для лечения широкого спектра заболеваний, в особенности – при воспалительных, дистрофических, склеротических процессах, как основной метод лечения, так и в

составе комплексной терапии [25]. Большинство авторов доказаны многочисленные положительные эффекты использования аппарата, а терапия монооксидом азота признана эффективной в сложных, запущенных случаях, тяжело поддающихся лечению другими методами [60,78].

В стоматологии и челюстно-лицевой хирургии метод экзогенной NO-терапии нашел широкое применение. Он успешно использовался при лечении абсцессов и флегмон [37], фурункулов и карбункулов челюстно-лицевой области [79], при воспалительных заболеваниях пародонта [14], при хронического одонтогенном и травматическом остеомиелите челюстей [55], в эстетических целях [82], а также для лечения базально-клеточного рака кожи лица и волосистой части головы [40].

В настоящее время показания для применения физиотерапевтических методов лечения у онкологических больных значительно расширились [15,30,56]. Они используются как на этапах хирургического лечения [67,68,89], так и для реабилитации пациентов с онкопатологией [18,75].

Монооксид азота неоднократно применялся у онкологических больных для улучшения заживления послеоперационных ран и лечения кожных осложнений лучевой терапии [19,28,51,52,57,63]. Однако сообщений об использовании экзогенной NO-терапии у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей в доступной литературе нами найдено не было, вследствие чего очевидна перспективность научных исследований в данном направлении.

Резюме

Назначение бисфосфонатов при метастатическом поражении костей скелета – оправданная и неизбежная мера, направленная на улучшение качества жизни онкобольных.

Действие бисфосфонатов на костную ткань – антирезорбтивный эффект - достигается за счет подавления дифференцировки и нормального функционирования остеокластов, приводящего к их апоптозу, и также за счет угнетение ангиогенеза и других прямых и опосредованных цитотоксических эффектов. В результате такого воздействия костная ткань становится более прочной, однако значительно теряет

способность к ремоделированию, а соответственно – и к репарации, становится уязвимой к механической травме и бактериальной инвазии.

На сегодняшний день не разработано единой теории патогенеза бисфосфонатных остеонекрозов челюстей. Остается неразрешимой проблема появления остеонекроза у одних пациентов, принимающих бисфосфонаты, и отсутствие заболевания у других, при прочих равных клинических условиях. Не предложено единого протокола лечения пациентов с БОНЧ с доказанной эффективностью.

Из вышеперечисленного можно резюмировать, что возникновение бисфосфонатного остеонекроза челюстей является мультифакторным процессом, обусловленным большим количеством взаимосвязанных причин. Необходимость разработки новых методов профилактики и лечения данного заболевания является актуальной проблемой современной медицины, что определило цель и задачи настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Организация (дизайн) исследования. Общая характеристика исследуемых групп

Диссертационная работа планировалась в соответствии с поставленной целью и принципами доказательной медицины. *Целевая группа исследования* – пациенты с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей среди пациентов со злокачественными новообразованиями различной этиологии, принимавших бисфосфонаты по поводу метастатического поражения костей скелета и не имеющих в анамнезе лучевой терапии на область головы и шеи.

Для оценки распространенности и особенностей клинической картины бисфосфонатного остеонекроза выполнено ретроспективное (до 2018г.) и проспективное исследование стационарных карт пациентов отделения челюстно-лицевой хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Ставрополя (ГБУЗ СК «ГКБ СМП» г. Ставрополя) за 2015-2019гг.

Анализировались следующие данные:

1. Общее количество пролеченных больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и доля пациентов с остеонекрозами челюстных костей
2. Количество пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей
3. Количество пациентов с постлучевым остеонекрозом челюстей
4. Количество пациентов с токсическим («фосфорным») остеонекрозом челюстей
5. Пол, возраст больных, наличие сопутствующей патологии

Данный этап исследования выполнен для определения места и отличительных особенностей бисфосфонатного остеонекроза в структуре некрозов челюстных костей на примере краевого стационара челюстно-лицевой хирургии (г. Ставрополь).

Далее работа строилась по принципу рандомизированного контролируемого клинико-экспериментального исследования.

За 5 лет (с 2015-2019гг) в отделении ГБУЗ СК «ГКБ СМП» г. Ставрополя было обследовано и пролечено 59 больных с диагнозом «бисфосфонатный остеонекроз челюстей», которые составили исходную группу исследования. Все пациенты имели онкологический анамнез, выявленные метастазы в кости скелета (за исключением черепа и лицевых костей), получали антирезорбтивную терапию различными видами БФ. Среди пациентов было 38 женщин и 21 мужчина, в возрасте от 33 до 83 лет.

Диагноз «бисфосфонатный остеонекроз челюстных костей» устанавливался больному при наличии у него участка омертвения и оголения кости челюсти с дефектом слизистой или свищевым ходом, сохраняющемся более 8 недель, и обязательного приема бисфосфонатов в анамнезе, при отсутствии ранее проводимой лучевой терапии на область головы и шеи, что соответствует рекомендациям Американской ассоциации хирургов-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов от 2014 года по поводу БОНЧ[192]).

После установки диагноза у пациента определяли стадию процесса на момент обращения. Пользовались классификацией БОНЧ, разработанной на кафедре хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии СтГМУ в 2017г [72] (см. «Обзор литературы»). Следует отметить, что за период наблюдения не удалось зафиксировать пациентов с 0-й стадией остеонекроза.

На основании клинических, лабораторных, статистических, рентгенологических данных, полученных о пациентах исходной группы, было составлено подробное описание клинической картины заболевания с учетом современных методов диагностики. Далее проводился набор пациентов в группы исследования, который определялся следующими критериями.

Критерии включения в исследование:

1) наличие бисфосфонатного остеонекроза челюстей 1-3 стадии;

2) отсутствие прогрессирования основного заболевания (заключение онколога, данные КТ, МСКТ, сцинтиграфии давностью не более года об отсутствии новых очагов метастатического поражения костей скелета).

3) срок отмены бисфосфонатов не менее 2 месяцев на начала лечения

Критерии исключения из исследования:

1) явления обострения воспалительного процесса в околочелюстных тканях, требующие курса антибактериальной терапии;

2) прогрессирование онкологического заболевания, явления кахексии, некупируемая декомпенсация сопутствующей патологии;

3) метастатическое поражение костей черепа и (или) лицевого скелета;

4) отказ больного от вступления в программу исследования.

Шестеро больных с установленным диагнозом БОНЧ были исключены из исследования, им была оказана медицинская помощь в объеме, соответствующем имевшейся на момент обращения клинической картине и стадии заболевания. Они также прошли в общей статистике по данному заболеванию за период с 2015 по 2019 годы. Из оставшегося количества больных (53 человека, 35 женщин и 18 мужчин в возрасте от 33 до 82 лет) были сформированы группы исследования – основная группа (группа I) из 26 человек, которым была проведена терапия экзогенным монооксидом азота, и группа сравнения (группа II) из 27 человек, получавшая традиционное лечение (санация 0,05% р-ром хлоргексидина биглюконата). Распределение пациентов по группам исследования проводилось по методу блочной рандомизации с распределением 1: 1 с использованием случайных размеров блоков. Сформированные группы были репрезентативны и сопоставимы по полу, возрасту, стадии заболевания (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика половозрастного состава пациентов и клинических стадий
исследуемых групп

Пол	основная группа (I)			группа сравнения (II)		
	<i>М</i>	<i>Ж</i>		<i>М</i>	<i>Ж</i>	
	<i>абс. (%)</i>	<i>абс. (%)</i>		<i>абс. (%)</i>	<i>абс. (%)</i>	
Возраст	9 (34,61%)	17 (65,39%)		9 (33,33%)	18 (66,67%)	
30-39 лет	-	1 (3,84%)		-	-	
40-49 лет	-	-		-	2 (7,41%)	
50-59 лет	1 (3,84%)	4 (15,39%)		3 (11,11%)	3 (11,11)	
60-69 лет	3 (11,54%)	9 (34,62%)		3 (11,11%)	9 (33,33%)	
70-79 лет	4 (15,39%)	3 (11,54%)		-	4 (14,82%)	
80-89 лет	1 (3,84%)	-		3 (11,11%)	-	
Средний возраст (M±m), лет	64,35±1,95			64,88±1,94		
Стадия заболевания	I	II	III	I	II	III
	<i>абс. (%)</i>	<i>абс. (%)</i>	<i>абс. (%)</i>	<i>абс. (%)</i>	<i>абс. (%)</i>	<i>абс. (%)</i>
	10 (38,46%)	11 (42,31%)	5 (19,23%)	10 (37,04%)	13 (48,15%)	4 (14,81%)
Всего человек	26			27		

Далее большая часть пациентов из обеих групп по показаниям была подвергнута хирургическому этапу лечения (А). Некоторым пациентам ввиду различных причин оперативное лечение не проводилось (В). Таким образом были сформированы подгруппы IA, IB, IIA, IIB для оценки исходов заболевания (табл. 2).

Распределение больных по группам исследования

Обозначение	Характеристика	Количество человек
исходная группа	все пациенты с БОНЧ, пролеченные за 2015-2019гг	59
основная группа (I)	пациенты с БОНЧ, получавшие экзогенную NO-терапию	26
IA	прооперированные пациенты из основной группы	20
IB	неоперированные пациенты из основной группы	6
группа сравнения (II)	пациенты с БОНЧ, получавшие традиционное лечение	27
IIA	прооперированные пациенты из группы сравнения	19
IIB	неоперированные пациенты из группы сравнения	8

2.2. Методы исследования

Клиническое обследование

Этап клинического обследования пациентов проводился при каждом обращении пациента за консультативной, амбулаторной помощью, при поступлении на стационарное лечение. Проводился опрос жалоб больного, сбор анамнеза жизни. В обязательном порядке детализировались данные об онкологическом процессе (стадирование по TNM, клиническая группа, явления прогрессирования заболевания в настоящее время), сведения о приеме бисфосфонатов (тип препарата, способ введения, длительность приема), сведения о ранее перенесенных стоматологических процедурах (удаление зубов, ревизия лунок, кюретаж, протезирование), а также наличие сопутствующих заболеваний. Пациента также расспрашивали о всех лекарственных препаратах, которые он принимает в последнее время по назначению врача и самостоятельно.

При внешнем осмотре больного обращали внимание на контур лица, его симметричность, на цвет и состояние кожи, наличие наружных свищевых ходов.

При проведении пальпации выясняли наличие болезненности, инфильтратов, увеличенных регионарных лимфатических узлов. При наличии снижения или выпадения чувствительности в зонах иннервации тройничного нерва – регистрировали локализацию зоны парестезии. Оценивали болезненность и ширину открывания рта.

При осмотре полости рта фиксировали прикус, наличие частичной или полной адентии, наличие мягкого и твердого зубного налета, состояние слизистой, ее увлажненность, цвет и обложенность языка, общий уровень гигиены полости рта. Проводились оценка подвижности и перкуссия зубов. Далее определяли наличие или отсутствие очага оголения костной ткани челюстей и (или) свищевых ходов, наличие и характер отделяемого. Отмечались степень гиперемии и болезненности слизистой вокруг зоны остеонекроза, наличие явлений инфильтрации и флюктуации. При локализации процесса на верхней челюсти – проводили рото-носовые и носо-ротовые пробы, оценивали наличие или отсутствие ороантрального (ороназального) сообщения.

Оценка качества жизни

Оценку качества жизни пациентов проводили с помощью валидизированной русскоязычной версии специализированного стоматологического опросника «Профиль влияния стоматологического здоровья» (Oral Health Impact Profile) ОНIP-14-RU (табл. 3).

Таблица 3

Опросник - профиль влияния стоматологического здоровья ОНIP-14-RU

№	Вопрос	Варианты ответа и количество баллов
1	Беспокоит ли Вас отсутствие вкуса к пище из-за проблем в полости рта	«Никогда» – 0 баллов
2	Есть ли болевые ощущения в полости рта?	«Иногда» – 1 балл
3	Есть ли у Вас затруднения при приеме пищи?	

4	Ваше питание неудовлетворительно из-за проблем в полости рта?	«Время от времени» – 2 балла «Часто» – 3 балла «Все время» – 4 баллов
5	Приходится ли Вам прерывать прием пищи из-за проблем в полости рта?	
6	Испытываете ли Вы неудобство при общении с людьми из-за проблем в полости рта?	
7	Имеете ли Вы трудности при произнесении слов (при разговоре).	
8	Есть ли чувство стесненности в общении с людьми?	
9	Ставят ли Вас проблемы в полости рта в неловкое положение при общении?	
10	Испытываете ли Вы повышенную раздражительность при общении с людьми?	
11	Испытываете ли Вы затруднения в обычной работе из-за проблем в полости рта?	
12	Становится ли Ваша жизнь менее интересной из-за проблем в полости рта?	
13	Мешают ли эти проблемы отдыхать, расслабляться?	
14	Бывает ли полная неспособность к действиям из-за проблем в полости рта?	

Вопросы в ОНIP-14-RU разделены на три домена – проблемы при приеме пищи, проблемы при общении, проблемы в повседневной жизни.

Варианты ответов на 14 вопросов теста оцениваются по пятибалльной шкале (0 – никогда, 1 – иногда, 2 – время о времени, 3 – часто, большую часть времени, 4 – все время). Чем больше сумма ответов в баллах (от 0 до 56), тем более вероятно негативное влияние имеющегося заболевания зубов, полости рта, челюстей на самочувствие. По итоговой сумме баллов определяют уровень качества жизни пациентов по интервалам. Критерии оценки: 0-12 – хороший уровень качества жизни, 13-24 – удовлетворительный, 25-56 – неудовлетворительный уровень качества жизни. Снижение суммы баллов в процессе лечения свидетельствует об улучшении качества жизни по оценке своего состояния пациентом. Также отдельно анализируются показатели по каждому вопросу, средний бал в доменах и средние показатели сумм баллов (в группе).

Анкетирование проводится дважды у всех пациентов основной и контрольной групп при первичном обращении и через 14 дней – после проведенного лечения.

Рентгенологическое исследование

При диагностике БОНЧ позволяет подтвердить наличие, оценить размеры очага остеонекроза, состояние прилежащих зубов, характер секвестрации, изменения в верхнечелюстных синусах, топографию и деструктивные изменения канала нижнелуночкового нерва, а также локализацию патологического перелома нижней челюсти.

Ортопантомография (ОПТГ) - применялась на этапе первичного обследования пациентов, для подтверждения диагноза БОНЧ, составления предварительного плана лечения. Далее ортопантомограммы выполнялись пациентам с БОНЧ для отслеживания секвестрации в динамике – через 1,5 месяца с учетом клинической картины. Для скрининга и контроля пациентов, имеющих в анамнезе прием бисфосфонатов, ортопантомография применялась 1 раз в год. Ортопантомограммы выполнялись на аппарате Planmeca ProMax 2D S3, трехшарнирная (SCARA3) модель (Planmeca Group, Helsinki, Finland).

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) позволяют получить объемное изображение исследуемых тканей, выполнить 3D-моделирование, визуализировать очаг остеонекроза и прилегающие структуры в полном объеме.

Выполнение МСКТ/КЛКТ проводилось всем без исключения оперированным пациентам, а также при остеонекрозе в 3 стадии, когда необходимо было проанализировать состояние околочелюстных тканей, определиться с объемом вмешательства и необходимостью реконструктивно-пластического этапа. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) проводилась на аппарате Aquilion Prime 80 (Toshiba Medical Systems, Отавара, Япония). Программное обеспечение: Vitrea 2 (стандарт Dicom 3.0). Конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) проводилась на аппарате **Planmeca**

ProMax® 3D Classic (Planmeca Group, Helsinki, Finland). Программное обеспечение: Planmeca Romexis®, поддерживает все методы 2D и 3D визуализации.

Всего за время выполнения диссертационного исследования выполнено и проанализировано 109 ортопантограмм, 69 томограмм.

Микробиологическое исследование

Посев на аэробную и анаэробную микрофлору с определением титра и чувствительности к антибактериальным препаратам проводился всем обследуемым пациентам обеих групп до начала лечения по поводу БОНЧ и через 14 дней, далее – по показаниям. Перед вторым исследованием предупреждали пациентов о необходимости отмены антисептических ванночек в течение двух дней для получения достоверных результатов.

Методика: в асептических условиях стерильной петлей брали мазок из зон оголения костной ткани челюстей либо из свищевых ходов, наносили полученное отделяемое на предметное стекло для выполнения предварительного окрашивания по Граму. Далее открывали пробирку с транспортной средой, стерильным тампоном аналогичным способом проводили забор материала из исследуемых зон, после герметизации отправляли в лабораторию. Там исследуемый материал сеялся на питательные среды. Окончательную идентификацию микроорганизмов осуществляли масс-спектрометрическим методом с помощью масс-спектрометра MALDI-TOF microflex с системой идентификации микроорганизмов Biotyper, Bruker Daltonics, США. Определение чувствительности к антибактериальным препаратам проводили методом дисков при диагностически значимом титре микроорганизмов - 10^4 КОЕ/мл и выше, согласно инструкции производителя.

MALDI-TOF (MALDI - Matrix Assisted Laser Desorption / Ionization, TOF — time of flight) - метод идентификации микроорганизмов с использованием матрично-ассоциированной десорбции/ионизации и времяпролетного масс-анализатора. Предназначен для «мягкой» ионизации высокомолекулярных продуктов без фрагментации, определяет точные значения молекулярной массы биополимеров и проводит их идентификацию: пептиды, белки, нуклеиновых

кислоты, липиды либо полисахариды микробных клеток. MALDI-TOF позволяет проводить прямой масс-спектрометрический анализ микроорганизмов с высокой точностью и разрешением, по типу «отпечатков пальцев». Для этих целей используются: специальная матрица (1–2 мл α -циано-гидроксикоричной кислоты, растворенной в 50 % ацетонитриле и 2,5 % трифторуксусной кислоте) и база данных эталонных спектров, содержащая тысячи масс-спектров наиболее клинически значимых видов микроорганизмов. После сокристаллизации матрицы с исследуемым веществом, она активно поглощает излучение лазера, что приводит к ее десорбции. Далее матрица увлекает за собой молекулы ионизированного исследуемого вещества (не фрагментированного) и образует уникальные масс-спектры, полученные пики которых попарно сравниваются с пиками эталонных суперспектров, находящихся в базе данных. Идентификация микроорганизмов происходит по родству спектров с использованием постоянно обновляемого программного обеспечения Biotyper, Bruker Daltonics, США [66].

Исследования иммунологических показателей крови

Иммунологические тесты в настоящее время отличаются большим разнообразием показателей и широко применяются в клинической медицине и научных изысканиях. В интерпретации результатов оценивают клеточное и гуморальное звенья иммунитета, каждое из которых представлено множеством различных показателей. Для выполнения задач исследования мы выбрали две группы показателей: фагоцитарную активность лейкоцитов для оценки клеточного иммунитета и уровень основных иммуноглобулинов - для гуморального.

1) Фагоцитарная активность лейкоцитов

Метод определения: оценка фагоцитоза бактерий с флюоресцентной меткой.

Материал для исследования: венозная кровь

Выполняется для определение резервной способности нейтрофилов и моноцитов абсорбировать и переваривать чужеродные агенты (бактерии).

Референтные значения:

% фагоцитирующих гранулоцитов: 82 – 90%;

% фагоцитирующих моноцитов: 75 – 85%.

2) *Иммуноглобулины* (синтезируются В-лимфоцитами (плазмоцитами))

Метод определения - иммунотурбидиметрия.

Ig A, M и G, содержащиеся в пробе, формируют иммунные комплексы с соответствующими антителами. Образуется мутная суспензия, оптическая плотность которой измеряется фотометрически. Величина оптической плотности зависит от содержания Ig в пробе. Реакция производится методом «по конечной точке» с холостой пробой по образцу. Концентрация определяется по нелинейной калибровочной кривой. Анализатор: Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария.

Исследуемый материал: сыворотка крови

- *класса А (IgA)*

IgA - основной иммуноглобулин, отвечающий за местный иммунитет (защита слизистых оболочек от бактерий и вирусов). IgA большей частью присутствует не в сыворотке, а на поверхности слизистых оболочек, содержится в молоке, молозиве, слюне, в слёзном, бронхиальном и желудочно-кишечном секрете, желчи, моче.

На слизистой полости рта присоединяет секреторный компонент, превращаясь в секреторный иммуноглобулин А - sIgA. Секреторный компонент делает IgA устойчивым к перевариванию протеолитическими ферментами – необходимым условием для работы на слизистых оболочках организма, где этих ферментов наибольшее количество. IgA обладает выраженным антиадсорбционным действием: они препятствуют адгезии чужеродных агентов к поверхности эпителиальных клеток, предотвращая развитие воспалительного процесса.

Референтные значения (для лиц старше 19 лет): 0,7-4,0 г/л.

- *класса М (IgM)*

«Антитела тревоги», синтезируются в первую очередь, запуская дальнейшие механизмы гуморального иммунного ответа. IgM в сыворотке крови агглютинируют бактерии, нейтрализуют вирусы, активируют комплемент. В норме элиминируют возбудителя из кровеносного русла, активируют фагоцитоз.

Референтные значения для лиц старше 12 лет: 0,22-2,93 г/л.

- класса G (Ig G)

Основной вид сывороточных иммуноглобулинов, участвующих в иммунном ответе. Антитела класса IgG обеспечивают длительный гуморальный ответ, образуя комплекс «антиген-антитело». Нейтрализуют бактериальные экзотоксины, участвуют в фагоцитозе, фиксации комплемента, в аллергических реакциях.

Референтные значения для лиц старше 2 лет: 5,40-18,22 г/л.

Биохимическая диагностика костного ремоделирования

Разрушение костной ткани и ее обновление – два взаимосвязанных процесса, которые на сегодняшний день возможно измерить количественно с помощью биохимических маркеров костного метаболизма. Измерение данных параметров позволяет контролировать состояние пациентов, принимавших бисфосфонаты, в период их отмены, что являлось необходимым условием эффективного лечения бисфосфонатного остеонекроза челюстей.

Проводилось определение остеокальцина, показателя остеосинтеза, и С-концевого телопептида коллагена I типа (β -cross laps), показателя остеорезорбции, в крови до и после лечения (интервал между кроводачами составил 14 дней). Изменение уровня маркеров костного метаболизма позволяло судить об эффективности проводимой терапии и не пропустить патологическое повышение резорбции сверх нормы, требующее возобновления бисфосфонатотерапии.

Метод определения остеокальцина «сэндвичевый» 2-сайтовый иммуноанализ (электрохемилюминесцентный), специфичный для интактного остеокальцина (1 - 49) и фрагмента (1 - 43) в сыворотке крови.

Нормы остеокальцина для женщин: 14-55 лет (до менопаузы) - 11-43 нг/мл;

55 лет и старше (после менопаузы) – 15-46 нг/мл.

Нормы остеокальцина для мужчин: 18-30 лет – 24-70 нг/мл; от 30 до 50 лет – 14-42 нг/мл; после 50 лет – 14-46 нг/мл.

Учитывая преобладающий возраст больных старше 50 лет (50 из 53 пациентов, 94,34%), наличие менопаузы различного генеза у 94,28%

обследованных женщин с БОНЧ (33 из 35 пациенток), а также преобладающее число женщин над мужчинами (35 женщин, 66,04%, и 18 мужчин, 33,96%) для расчетов уровня остеокальцина выбран референсный интервал **15-46 нг/мл**.

Метод определения β -cross laps - твердофазный иммуноферментный анализ в плазме крови.

Норма β -cross laps для пациентов, получавших антирезорбтивную терапию, составляет $<0,704$ нг/мл.

Оборудование – анализатор Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария.

Патогистологический метод исследования

При проведении оперативного лечения все удаленные костные фрагменты направлялись для проведения патогистологического исследования. Сразу же после извлечения они фиксировались в 10%р-ром формалина и передавались в патологоанатомическое отделение ГБУЗ СК «ГКБ СМП» г. Ставрополя, где проводился процесс декальцинации, заливка образцов в парафин и изготовление серии срезов. Использовалось окрашивание препаратов гематоксилином Майера и 1% эозином. Анализ препаратов проводился с использованием микроскопа исследовательского биомедицинского ЛабоМед-3 вариант 1, с объективом 10х/0,25 (крат/апертура), с тринокулярной насадкой, устройством для фотофиксации – цифровой камерой CANON 8Мп. Представленное увеличение гистопрепаратов – 100-200X.

Статистическая обработка полученных результатов

Данные пациентов группировали в сводные таблицы. Для первичного представления данных выполнен расчет экстенсивных показателей, средней арифметической величины (M) и стандартной ошибки среднего m ($M \pm m$), анализ динамических рядов. Далее, для адекватного подбора дальнейших методов статанализа, определена ненормальность распределения изучаемых признаков с помощью W-критерия Шапиро-Уилка и необходимость использования непараметрических критериев. Выбраны нулевая гипотеза (H_0) о том, что между выборками (пациенты основной группы и группы сравнения существует лишь

случайные различия по уровню исследуемого признака (до и после лечения), и альтернативная гипотеза (H1), о том различия между уровнями признака в рассматриваемых выборках статистически значимы (доказывает влияние терапии на исследуемые показатели). Для сравнения показателей в двух группах после лечения (несвязанные выборки) использовался U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения показателей в каждой группе до и после лечения критерия (связанные выборки) использовался T-критерий Вилкоксона. Для сравнения показателей в трех несвязанных выборках (для оценки результатов для пациентов с тремя стадиями остеонекроза) использовался H-критерий Краскела-Уоллиса. Рассчитывали эмпирическое значение критерия ($U_{эмп}$, $T_{эмп}$, $H_{эмп}$), сравнивали его с критическим значением данного критерия ($U_{кр}$, $T_{кр}$, $H_{кр}$) при выбранном уровне статистической значимости $p < 0,05$. При значении критерия меньше критического ($U_{эмп} < U_{кр}$, $T_{эмп} < T_{кр}$, $H_{кр} < H_{эмп}$) различие в группах считали достоверным. При анализе исходов для двух несвязанных совокупностей использовали критерий Пирсона (χ^2) и точный критерий Фишера (F), если одно из значений четырехпольной таблицы было меньше 5. Учитывали, что значение (F) точно соответствует уровню статистической значимости «р». При оценке исходов для двух связанных совокупностей проводили тест Мак-Немара (тест «до и после») с поправкой Йейтса, в связи с малым объемом выборки.

Во всех случаях достоверными считались различия при уровне статистической значимости $p < 0,05$ [12]. Программное обеспечение: Microsoft Excel 2013, IBM SPSS Statistics.

2.3. Методы лечения

Экзогенная NO-терапия с помощью аппарата «Плазон»

Пациентам основной группы проводилась терапия экзогенным монооксидом азота, синтезированным при помощи аппарата «Плазон» - «Скальпель-коагулятор-стимулятор воздушно-плазменный СКВП/NO-01 «ПЛАЗОН», ТУ 9444-001-05693446-00 (Паспорт КРЛД 38642.001 ПС), который выпускается малыми сериями НИИ ЭМ МГТУ им. Н.Э. Баумана (рис. 3).



Рис. 3. Фото. Аппарат «Плазон»

Аппарат «Плазон» разрешен к серийному производству и применению в медицинской практике на территории Российской Федерации Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзор) приказом №2085-Пр/07 от 9 августа 2007г. (регистрационное удостоверение № ФСР 2007/00583 от 9 августа 2007г., срок действия – бессрочно), представляет собой моноблочную конструкцию с ножным приводом, работает от электропитания на атмосферном воздухе (рис. 4,5).



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

№ ФСР 2007/00583

от 9 августа 2007 года

Срок действия: не ограничен.

Настоящее удостоверение выдано

**Закрытое акционерное общество «Центр высоких технологий в
машиностроении при МГТУ имени Н.Э.Баумана», Россия, 105005,
Москва, Лефортовская набережная, д.1**

и подтверждает, что изделие медицинского назначения (изделие медицинской
техники)

**Скальпель-коагулятор-стимулятор воздушно-плазменный СКСВП/NO-
01 "Плазон" со следующими манипуляторами:**

- коагулятором диаметром 14 мм, длиной 130 мм;
- деструктором диаметром 14 мм, длиной 130 мм;
- генератором-стимулятором диаметром 14 мм, длиной 130 мм
производства

**Закрытое акционерное общество «Центр высоких технологий в
машиностроении при МГТУ имени Н.Э.Баумана», Россия, 105005,
Москва, Лефортовская набережная, д.1**

класс потенциального риска 2а

ОКП 94 4490

соответствующее комплекту регистрационной документации

КРД № 17507 от 05.06.2007

приказом Росздравнадзора от 9 августа 2007 года № 2083-Пр/07

разрешено к производству, продаже и применению на территории Российской
Федерации

**Руководитель Федеральной службы
по надзору в сфере здравоохранения
и социального развития**



Н.В. Юргель

Рис. 4. Фото. Регистрационное удостоверение на аппарат «Плазон»

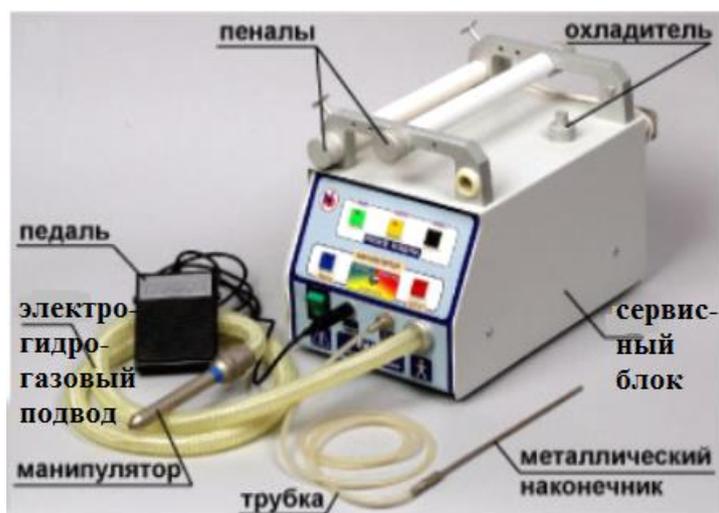


Рис. 5. Схема аппарата «Плазон»

Техническая характеристика аппарата: рабочий газ - атмосферный воздух, система охлаждения - замкнутая, автономная, напряжение питания - 220/50 В/Гц, потребляемая мощность - не более 500 ВА, габаритные размеры - 190x230x330 мм, масса - не более 8,5 кг.

Основным элементом аппарата является медицинский манипулятор, где происходит химическая реакция по обогащению газового потока молекулами NO (рис. 6).

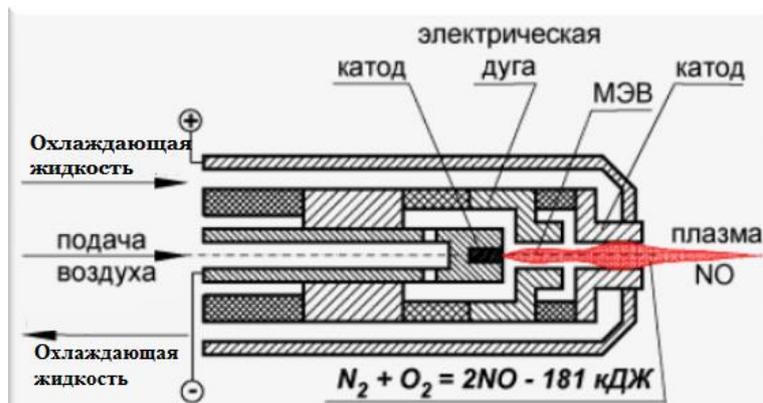


Рис. 6. Конструктивная схема универсальной генераторной части манипулятора «Плазон»

В настоящем исследовании используется терапевтический режим работы аппарата – охлажденный до 25-40°C газовый поток с высоким содержанием молекул монооксида азота (до 2000-3000 ppm).

Методика: в ротовую полость устанавливается роторасширитель для лучшей позиции обработки холодной NO-плазмой; местно на зону бисфосфонатного остеонекроза и на слизистую обеих челюстей проводится терапия воздушно-плазменным потоком монооксида азота в терапевтическом режиме с применением манипулятора с диаметром выходного канала 2 мм, с экспозицией 30 секунд на 1 см² с расстояния 2 см ежедневно в количестве 10 сеансов, с перерывом на выходные дни (рис. 7).



Рис. 7. Фото. Проведение процедуры экзогенной NO-терапии пациентке С., 67 лет, с бисфосфонатным остеонекрозом верхней челюсти справа

Экзогенная NO-терапия проводилась больным с БОНЧ амбулаторно на лечебной базе кафедры факультетской хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации», расположенной в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Ставропольского края «Городская клиническая больница №3» г. Ставрополя.

Консервативная терапия

У пациентов группы сравнения выполнялась традиционная методика санации при БОНЧ. Процедуры проводились в условиях гнойного перевязочного кабинета отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ СК «ГКБ СМП» г. Ставрополя. Методика: обработка очагов остеонекроза и прилежащих мягких

тканей раствором антисептика (у всех больных используется 0,05% р-р хлоргексидина биглюконата) с использованием шприцов объемом 20мл и тупой иглы, до получения чистых промывных вод в течение 2 недель (10 процедур с перерывом на выходные дни).

Инструкция по применению лекарственного вещества «Хлоргексидина биглюконат»

Фармакотерапевтическая группа - Антисептики и дезинфицирующие препараты. Бигуаниды и амидины.

Форма выпуска и состав: раствор прозрачный, не имеет цвета и запаха, выпускается в форме раствора для местного и наружного применения во флаконах из полимерного материала, оснащенных наконечником на конце, объемом 100 мл и 500 мл, в дозировке 0,05% и 20%, в 1 мл препарата содержится активного действующего вещества Хлоргексидина биглюконата 0,5 мг и 0,2 г соответственно. В исследовании используется препарат в концентрации 0,05%.

Фармакологические свойства, фармакодинамика: обладает бактерицидным и бактериостатическим действием (зависит от концентрации и экспозиции) в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Не эффективен в отношении грибов, микробных спор, кислотоустойчивых форм бактерий. Стабилен, после обработки кожи (послеоперационное поле, руки) сохраняется на ней в небольшом количестве, достаточном для проявления бактерицидного эффекта. В присутствии различных органических веществ, секретов, гноя и крови сохраняет свою активность (немного сниженную).

Фармакокинетика: из желудочно-кишечного тракта практически не всасывается; C_{max} (максимальная концентрация в плазме крови) после случайного проглатывания 0,3 г средства достигается по прошествии 30 мин и составляет 0,206 мкг на 1 л; выведение - 90% выводится посредством кишечника, менее 1% выделяется почками.

Показания к применению в стоматологии: гнойные раны; грибковые и бактериальные заболевания кожи и слизистых оболочек; альвеолит, пародонтит, афты, стоматит, гингивит (для орошения и полосканий).

Противопоказания: дерматиты, аллергические реакции, индивидуальная непереносимость компонентов, содержащихся в препарате.

Побочные действия: развитие фотосенсибилизации, дерматита, сухости и зуда кожи, аллергических реакций (в редких случаях). При терапии патологий ротовой полости возможно нарушение вкуса, отложение зубного камня, окрашивание зубной эмали.

Передозировка: данные о передозировке отсутствуют.

Особые указания: при попадании раствора на слизистые оболочки глаз следует немедленно тщательно промыть их водой. Лекарственное средство используется в нейтральной среде; если рН варьирует в пределах от 5 до 8, разница в активности невелика; если $\text{pH} > 8$ – выпадает осадок. Бактерицидные свойства препарата несколько снижает жесткая вода, усиливает – увеличение температуры. Частичное разложение средства наблюдается при температуре > 100 °С. Раствор Хлоргексидина биглюконат не рекомендуется применять в сочетании с йодом.

Лекарственное взаимодействие. Хлоргексидина биглюконат фармацевтически несовместим со щелочами, мылом и иными анионными соединениями (карбоксиметилцеллюлоза, гуммиарабик, коллоиды); совместим со средствами, в состав которых входит катионная группа (цетримония бромид, бензалкония хлорид). Хлоргексидина биглюконат увеличивает чувствительность бактерий к цефалоспорином, неомицину, канамицину, хлорамфениколу. Его эффективность усиливает этанол. Аналоги - Хлоргексидин, Гексикон и Амидент.

Сроки и условия отпуска из аптек и хранения. Отпускается без рецепта. Хранить в месте, защищенном от света и влаги, при температуре до 25 °С. Срок годности – 2 года.

Хирургическое лечение

После периода наблюдения и подготовки пациентам обеих групп исследования проводился хирургический этап лечения. Объем вмешательств: секвестрэктомия, субтотальная резекция челюсти, при необходимости в сочетании с санационной гайморотомией и реконструктивно-пластическим компонентом. Вмешательства проводились как под общим обезболиванием (при отсутствии противопоказаний),

так под местной анестезией, с использованием анестетиков: Ультракаин ДС (с адреналином 1:200000) и ДС форте (с адреналином 1:100000), Скандонест (Мепивакаин без адреналина), 1-2% раствор лидокаина. Рана после операции ушивалась чаще не наглухо (за исключением пластики ороантрального соустья), полученный дефект рыхло тампонировался йодоформной турундой или резиновыми ленточными выпускниками. Планируемое заживление – вторичным натяжением. В послеоперационном периоде проводилась антибактериальная терапия с учетом посева, обработка ран по принципу консервативной терапии, указанной выше, смена йодоформных турунд, снятие швов на 10-12 сутки после операции.

Алгоритм проведения исследования

Клиническое и лабораторное обследование пациентов, а также оценка качества жизни, проводились до начала лечения и через 14 дней, после проведенного курса лечения монооксидом азота или санации 0,05% р-ром хлоргексидина биглюконата. Также пациенты были обследованы рентгенологически при первичном обращении и через 1-2 месяца, далее 1 раз в 6 месяцев. Затем часть пациентов обеих групп была прооперирована по показаниям в сроки от 2 до 18 месяцев после начала наблюдения и лечения. Сведения о пациентах заносились в электронную базу данных (Microsoft Excel 2013) с формированием сводных таблиц по каждому из изучаемых признаков. Эффективность терапии экзогенным монооксидом азота оценивалась по динамике иммунологических, микробиологических показателей, уровней маркеров костного метаболизма, изменения показателей опросника качества жизни у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей. Также проведен анализ рентгенологических изменений у пациентов обеих групп. У пациентов, получавших хирургическое лечение, проводилось патоморфологическое исследования полученных образцов кости. Полученные данные были подвергнуты статистической обработке. На всех этапах исследования проводилось фотодокументирование первичной документации и пациентов при условии их согласия.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Распространенность и клиническая картина бисфосфонатного остеонекроза челюстей (на примере краевого стационара челюстно-лицевой хирургии, г. Ставрополь)

Для определения распространенности и особенностей клинической картины бисфосфонатного остеонекроза челюстей был проведен ретроспективный (до 2018г) и проспективный анализ стационарных карт пациентов, проходивших лечение в краевом отделении челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ СК «Городской клинической больницы скорой медицинской помощи» г. Ставрополя за 2015-2019 годы. Учитывались все пациенты, пролеченные по поводу остеонекроза челюстных костей различной этиологии - бисфосфонатного, постлучевого, токсического («фосфорного») - за указанный временной период, поскольку БОНЧ, несмотря на отличительные этиопатогенетические характеристики, имеет схожие клинические и рентгенологические особенности с вышеуказанными заболеваниями. Для расчета распространенности полученные результаты сравнивались с общим количеством пациентов с одонтогенными гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области, пролеченными в отделении, за каждый год. Подсчету подлежали пациенты с одонтогенными абсцессами и флегмонами околочелюстных тканей, одонтогенным острым и хроническим остеомиелитом челюстей, одонтогенным гайморитом.

Проведенный анализ показал, что с 2015 по 2019 годы в краевом отделении челюстно-лицевой хирургии г. Ставрополя, было пролечено 2165 пациентов с одонтогенными гнойно-воспалительными заболеваниями, из них - 74 пациента с различными остеонекрозами челюстей, что составило в среднем $3,42 \pm 0,39\%$. Среди пациентов с остеонекрозами челюстных костей было 6 человек ($0,28 \pm 0,11\%$) с токсическим остеонекрозом (наркозависимые), 9 человек ($0,41 \pm 0,14\%$) с постлучевым остеонекрозом и 59 человек ($2,73 \pm 0,35\%$) с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей. Таким образом, пациенты с БОНЧ составили основной процент - $79,73 \pm 4,67\%$ - от общего числа больных с различными остеонекрозами

челюстей, $8,11 \pm 3,17\%$ составил токсический, $12,16 \pm 3,8\%$ - постлучевой остеонекроз. Основные характеристики пациентов с различными остеонекрозами челюстей представлены в таблице 4.

Таблица 4

Половозрастной состав пациентов с различными остеонекрозами челюстей за период с 2015 по 2019 годы (n=74)

Вид остеонекроза	Пол		Средний возраст (M±m), лет
	М (абс.,%)	Ж (абс.,%)	
Токсический	6 (8,11%)	0 (0%)	$41,5 \pm 3,65$
Постлучевой	8 (10,81%)	1 (1,35%)	$66,56 \pm 3,63$
Бисфосфонатный	20 (27,03%)	39 (52,7%)	$65,37 \pm 1,3$

При анализе таблицы 4 обращает на себя внимание, что среди пациентов с токсическим и постлучевым остеонекрозами абсолютное большинство составили мужчины ($18,92\%$ против $1,35\%$), а среди пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом преобладали женщины ($52,7\%$ против $27,03\%$). Возрастной состав пациентов с постлучевым и бисфосфонатным остеонекрозом челюстей практически не различался (средний возраст составил $66,56 \pm 3,63$ и $65,37 \pm 1,3$ лет соответственно), при этом пациенты с токсическим остеонекрозом были в среднем на 20 лет моложе ($41,5 \pm 3,65$ лет).

Далее был проведен учет численности пациентов с различными остеонекрозами челюстных костей по годам наблюдения (рис. 8).

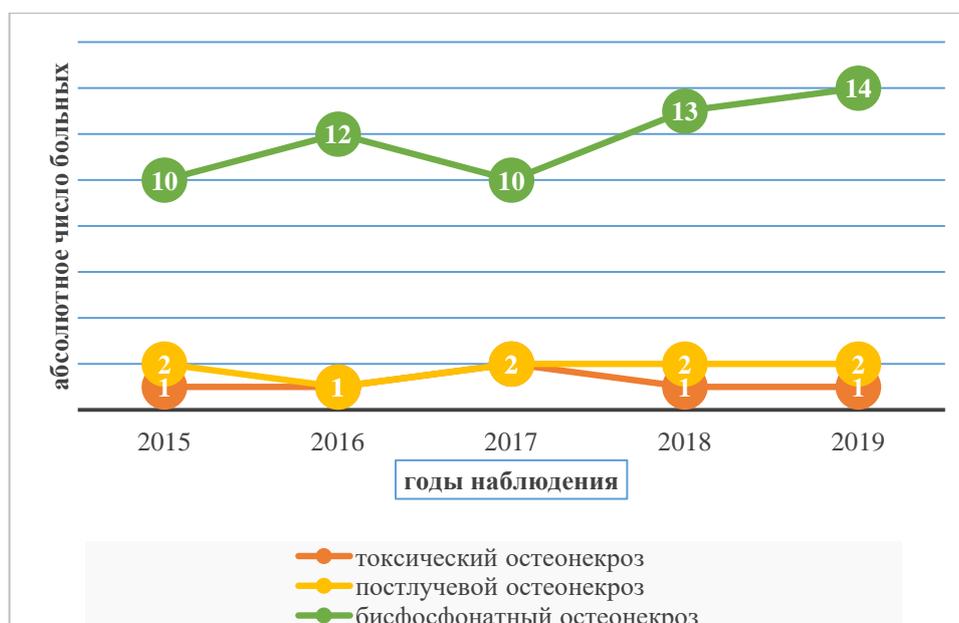


Рис. 8. График. Динамика численности пациентов с различными остеонекрозами челюстей за период с 2015 по 2019 годы

По данным на рис. 8 видно, что динамика численности пациентов с токсическим и постлучевым остеонекрозом колебалась приблизительно в одинаковых пределах (1-2 человека в год) и не имела тенденции к росту. Бисфосфонатный остеонекроз, по результатам анализа, встречался в 6-9 раз чаще других видов остеонекроза, а прирост численности больных в абсолютных цифрах составил 40% за 5 лет (с 10 до 14 человек в год).

Из 2165 пациентов с одонтогенными гнойно-воспалительными заболеваниями, пролеченных в отделении челюстно-лицевой хирургии за 5 лет, за 2015г был пролечен 451 человек, за 2016г – 468 человек, за 2017г – 417 человек, за 2018 год – 407 человек, за 2019г – 422 человека. С учетом этих данных, проведен расчет экстенсивных показателей распространённости различных остеонекрозов челюстей, результаты наглядно представлены на рис. 9.

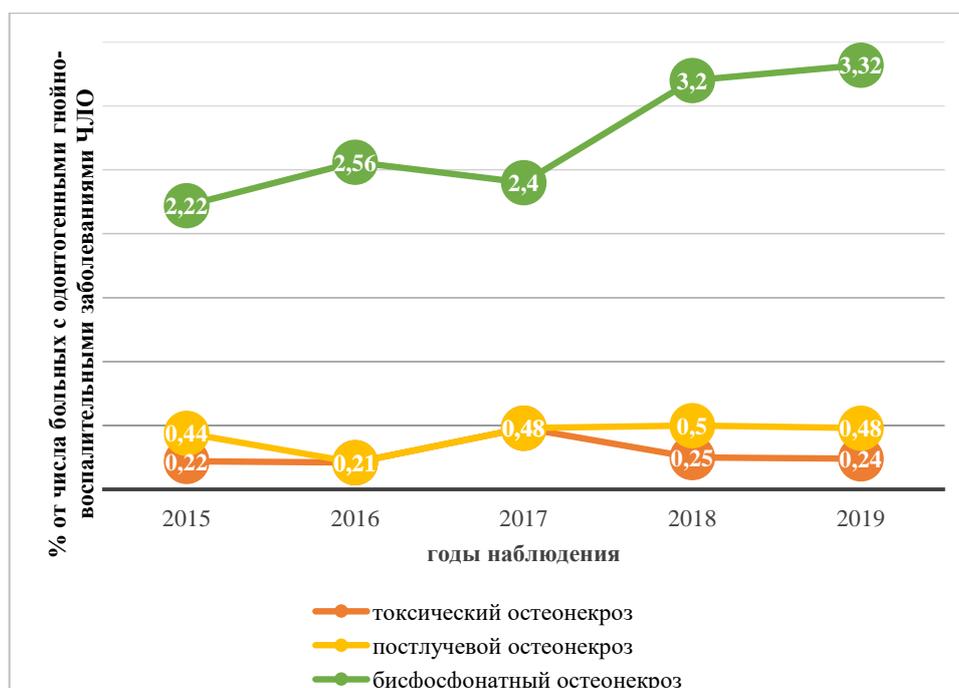


Рис. 9. График. Динамика распространенности различных видов остеонекроза челюстей за период с 2015 по 2019 годы

По данным рис. 9, распространенность бисфосфонатного остеонекроза среди одонтогенных гнойно-воспалительных заболеваний за указанный период составила, в среднем, $2,74 \pm 0,25\%$, постлучевого – $0,42 \pm 0,06\%$, токсического – $0,28 \pm 0,06\%$, при этом зафиксирован рост распространенности БОНЧ с 2,22% до 3,32% (на 1,1%) на протяжении периода наблюдения с 2015 по 2019 годы. В исследовании учитывались только те пациенты, помощь которым оказывалась в стационарных условиях, потому фактическая распространенность данных заболеваний, вероятно, немного выше.

В анамнезе у всех 6 пациентов с токсическим («фосфорным») некрозом выявлено употребление самодельных наркотических веществ типа «винт», первитин, «крокодил», на основе кодеинсодержащих препаратов и красного фосфора в течение более 1 года. Пациенты связывали начало заболевания с удалением зуба. У пятерых пациентов (83,33%) было выявлено поражение нижней челюсти, у одного больного (16,67%) – поражение верхней челюсти. Все 6 (100%) пациентов имели сопутствующую патологию – вирусные гепатиты В и С (у одного В+С), четверо (66,67%) – были ВИЧ-инфицированы.

Пациенты с постлучевым остеонекрозом челюстей имели в анамнезе лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований нижней губы (3 больных, 33,33%), слизистой ротоглотки (3 больных, 33,33%), языка (2 больных, 22,23%), небной дужки (1 пациент 11,11%). Все 9 пациентов с постлучевым остеонекрозом подтверждали наличие несъемных металлических коронок перед проведением лучевой терапии, связывали начало заболевания с удалением зуба. У всех 9 пациентов был зафиксирован постлучевой остеонекроз нижней челюсти. Пациенты с постлучевым остеонекрозом имели сердечно-сосудистую (ишемическая болезнь сердца – 5 пациентов, 55,56%; гипертоническая болезнь – 4 пациентов, 44,44%), эндокринную патологию (сахарный диабет 2 типа - 1 пациент, 11,11%), а также страдали заболеваниями легких (хронический бронхит курильщика – 2 пациента, 22,23%, хроническая обструктивная болезнь легких - 1 пациент, 11,11%).

Пролеченные за 2015-2019 годы 59 больных с диагнозом «Бисфосфонатный остеонекроз челюстей» составили исходную группу исследования, среди них было 39 женщин (52,7%) и 20 мужчин (27,03%). Самой молодой пациентке исходной группы было 33 года, самому пожилому пациенту – 83. Наибольшее количество пациентов с БОНЧ находилось в возрастной категории от 60 до 69 лет (26 человек, 45,61%), средний возраст больных составил $65,37 \pm 1,3$ лет.

Все пациенты с БОНЧ имели в анамнезе прием бисфосфонатов, который продолжался от 3 до 40 месяцев, в среднем его продолжительность составила $16,54 \pm 1,46$ мес. У подавляющего большинства пациентов (56 человек, 94,92%) заболевание наступило в период лечения бисфосфонатами, и только у 3 больных (5,08%) - спустя месяцы или годы после их отмены. Среди препаратов наиболее часто использовались различные производные золедроновой кислоты (у 55 пациентов, 93,23%), у двух пациентов (3,39%) по данным медицинской документации применялась монотерапия производными алендроновой кислоты, у одного пациента (1,69%) – ибандроновой кислоты, у одного пациента (1,69%) – клодроновой кислоты.

Показанием для бисфосфонатотерапии у всех 59 пациентов были документально подтвержденные метастазы в костную ткань при различных онкологических заболеваниях (рис.10).

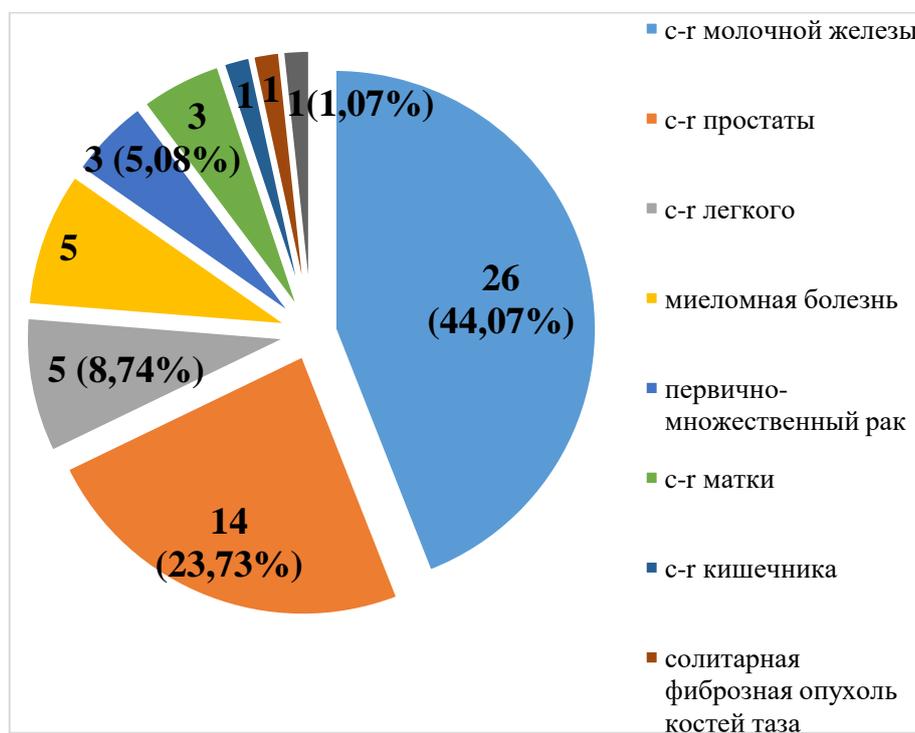


Рис. 10. Структура онкологической заболеваемости пациентов исходной группы (n=59)

Лидирующими заболеваниями, при которых зафиксировано наибольшее число пациентов с БОНЧ, стали рак молочной железы (26 пациентов, 44,07%) и рак простаты (14 пациентов, 23,73%).

Среди причин, с которыми пациенты связывали начало заболевания, наиболее часто указывалась операция удаления зуба – у 53 больных (89,83%). Как показали детальный расспрос больных и анализ медицинской документации, многие из пациентов первоначально обращались к стоматологу с жалобами на боли, распирание, дискомфорт в области челюсти, боли в области десен, онемение губ и подбородка, неприятный запах изо рта. Тем не менее, на амбулаторном этапе чаще всего помощь таким пациентам заканчивалась удалением одного, а иногда нескольких зубов в области той стороны челюсти, на которую жаловались больные. Со слов больных, только 11 человек (18,64%) из 59 пациентов были опрошены стоматологом на предмет приема лекарственных препаратов перед проведением

манипуляций. Рентгенологическое исследование перед операцией удаления зуба было выполнено 17 пациентам (28,81%). Только 13 пациентам (22,03%) после операции удаления зуба был назначен антибактериальный препарат. Лунку после операции удаления зуба ушивали 6 пациентам исходной группы (10,17%). 45 пациентам (76,27%) из исходной группы в последующем проводились неоднократные попытки ревизии и кюретажа незаживающих лунок, а также операции по типу некрэктомии в амбулаторных условиях.

Также среди причин заболевания были установлены: хроническая травма слизистой под протезом – у 3 пациентов (5,08%), клинически и R-логически подтвержденное наличие несанированного очага одонтогенной инфекции – у 2 пациентов (3,39%), окклюзионная травма – у 1 пациента (1,69%).

Остеонекроз нижней челюсти в исходной группе больных встречался приблизительно в 1,5 раза чаще чем верхней, наиболее редко встречалось двучелюстное поражение (рис.11).

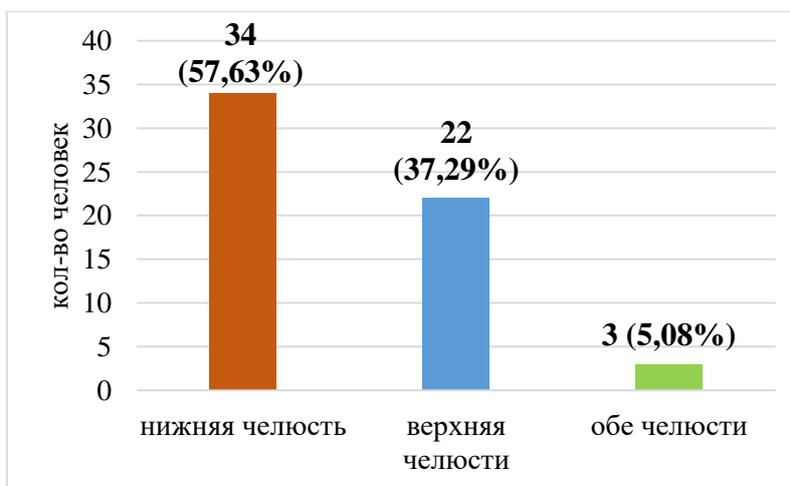


Рис. 11. Диаграмма. Распределение пациентов исходной группы с учетом локализации остеонекроза

В соответствие с классификацией БОНЧ, разработанной в 2017г. на кафедре хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии СтГМУ [72], каждому пациенту исходной группы устанавливалась стадия остеонекроза на момент обращения. К сожалению, выделить 0 стадию на этапе стационарного лечения не удалось ввиду отсутствия обоснованных показаний для госпитализации в этой стадии.

Пациенты с 1 клинической стадией БОНЧ составили 33,9% обследованных больных (20 человек), наибольшее число пациентов обратилось на 2 стадии заболевания – 25 человек (42,37%), с 3 стадией на стационарном лечении находились 14 человек (23,73%) (рис. 12).

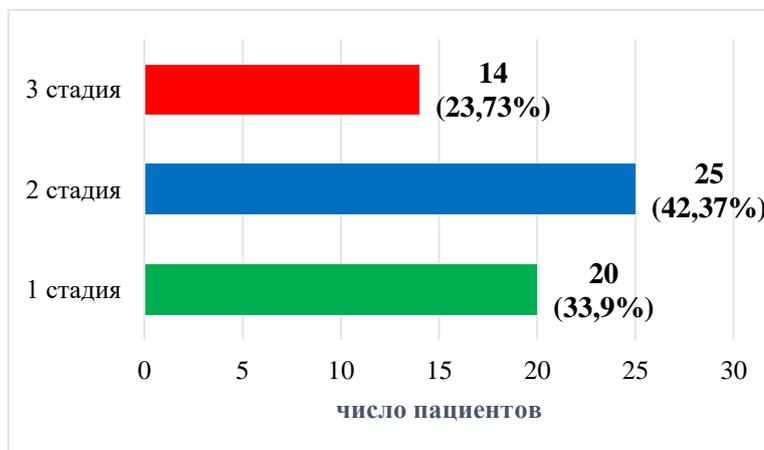


Рис. 12. Диаграмма. Стадии БОНЧ в исходной группе (n=59)

Как показал анализ медицинской документации, позднее обращение пациентов в стационар (2 и 3 стадии заболевания, 45 человек из 59 пациентов исходной группы) было обусловлено не только нежеланием или физической ограниченностью больного (31 человек, 52,54%), но и длительным безуспешным амбулаторным этапом предшествующего лечения (14 человек, 23,73%).

Картина заболевания значительно различалась в период обострения воспалительного процесса в околочелюстных тканях и без такового. Так, для каждой из стадий БОНЧ, вне обострения воспалительного процесса, были выделены следующие характерные клинические и рентгенологические особенности.

1 стадия. Жалобы больных: на наличие незаживающей лунки (лунок) удаленного зуба (зубов), либо участка оголения костной ткани челюсти небольших размеров; на периодические ноющие боли в области челюсти с одной стороны, купируемые приемом ненаркотических анальгетиков; на периодически возникающий неприятный запах изо рта, проходящий после тщательной чистки зубов. Общее состояние пациентов при 1 стадии БОНЧ, как правило, остается удовлетворительным. Контуры и кожные покровы лица и шеи не изменены,

открывание рта свободное в полном объеме, может быть ограничено только при обострении воспалительного процесса.

В полости рта: зона остеонекроза от желтого до темно-коричневого цвета, соответствующая 1-2 лункам рядом расположенных зубов, при этом может определяться как участок оголения костной ткани челюсти, так и свищевой ход со скудным гнойным отделяемым (рис.13).



Рис. 13. Фото. Пациентка П., 77 лет, БОНЧ нижней челюсти 1 стадии в области удаленного 4.4

Состояние окружающих мягких тканей, как правило, остается удовлетворительным при 1 стадии. Симптомов снижения либо выпадения чувствительности в зоне иннервации 2,3 ветвей тройничного нерва не определяется.

2 стадия. Пациенты предъявляют жалобы на непроводящие боли в области челюсти, оголение и потемнение костной ткани челюсти, ее шероховатость, периодическое отхождение мелких секвестров. Пациенты также жалуются на постоянный гнилостный запах и привкус гноя в полости рта, что в совокупности с болевым синдромом значительно ухудшает их общее состояние.

При внешнем осмотре конфигурация мягких тканей и челюстей чаще не нарушена, но также может определяться незначительный коллатеральный отек мягких тканей щечной области, который сохраняется длительное время. Открывание рта в полном объеме, щадящее из-за боли. Может присутствовать зона онемения, чаще всего в проекции n. alveolaris inferior.

В полости: имеется зона остеонекроза от грязно-серого, либо зеленоватого до темно-коричневого цвета, занимающая более 2 лунок рядом расположенных зубов (рис. 14), в том числе, может присутствовать двустороннее поражение одной из челюстей.

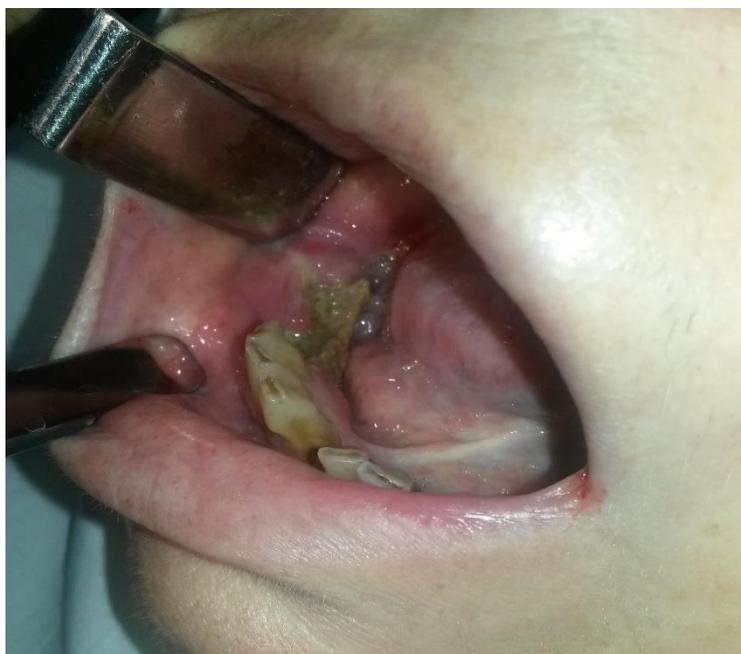


Рис. 14. Фото. Пациентка А., 62 года, БОНЧ нижней челюсти 2 стадии в области альвеолярного гребня справа (возник под съемным протезом)

3 стадия. Жалобы больных разнообразны и связаны с проявлениями осложнений остеонекроза. Возникновение патологического перелома нижней челюсти, как правило, происходит при незначительной травме, либо при приеме грубой пищи, сопровождается резкой болезненностью в пораженной челюсти, которая уменьшается в покое, появлением хруста и патологической подвижности отломков. Обращение больных с патологическим переломом нижней челюсти иногда происходит при развитии окологлазничной флегмоны.

При возникновении ороантрального сообщения присоединяются жалобы по типу хронического одонтогенного гайморита с обострениями: головные боли,

заложенность и выделения из носа на пораженной стороне, попадание воздуха и жидкости изо рта в нос. При длительном течении заболевание может осложняться воспалением других околоносовых пазух (этмоидит, сфеноидит, фронтит), флегмонами крылонебной, подвисочной ямок и орбиты (1 случай).

При неоднократных нагноениях околочелюстных тканей для 3 стадии характерно появление свищевых ходов на коже лица, что характерно для некротического процесса на нижней челюсти. Пациенты жалуются на постоянные боли и гноетечение, эстетический недостаток, покраснение кожи, необходимость постоянного ношения повязки (рис. 15).



Рис. 15. Фото. Пациент Л., 67 лет, БОНЧ нижней челюсти 3 стадии, множественные свищевые ходы на коже и полости рта

Общее состояние пациентов при 3 стадии БОНЧ резко страдает, появляется асимметрия лица за счет воспалительных и деструктивных изменений в мягких тканях и челюстях, открывание рта ограничено из-за боли и воспалительной контрактуры, прием пищи затруднен.

Двучелюстное поражение может протекать по-разному исходя из площади поражения каждой челюсти и уровню гигиены полости рта. Если площадь остеонекроза небольшая, и нет других осложнений, как при 3 стадии, состояние пациентов долго может оставаться удовлетворительным.

Обострение воспалительного процесса у пациентов с БОНЧ протекало как по типу периостита с активными гнойными выделениями из имеющихся свищевых ходов на коже и слизистой полости рта, так и по типу абсцессов и флегмон,

сопровождающихся резким ухудшением общего состояния больного и необходимостью проведения срочного оперативного вмешательства.

Чаще всего появление гнойных осложнений было связано с недавним снижением защитных сил организма больного в анамнезе (перенесенные ОРВИ, переохлаждение, химиотерапия, стресс, снижение качества гигиены полости рта). Объективно обнаруживалось несоответствие стадии остеонекроза и давности заболевания, по мнению пациента. Как показал анализ медицинской документации, состояние обострения воспалительного процесса вынуждало больных обращаться в стационар впервые приблизительно в четверти случаев (из 59 планово – 43 человека, 72,88%, экстренно – 16 человек, 27,12%). Это в какой-то степени подтверждает тот факт, что заболевание может длительно протекать практически бессимптомно при условии адекватной гигиены полости рта.

При анализе медицинской документации (анализов, справок, результатов исследований) и физикальном осмотре, у пациентов исходной группы выявлено большое число различных сопутствующих заболеваний. Соматическая отягощенность пациентов исходной группы достигла 100%. Следует отметить, что уровень обследованности таких больных довольно высок, видимо, за счет их частого обращения в общелечебную поликлиническую сеть, регулярной сдачи анализов, выполнения различных исследований, в том числе УЗИ, КТ, рентгенографии и др.

Проведен анализ записей смежных специалистов (прежде всего терапевтов), который позволил представить следующую картину соматической отягощенности пациентов с БОНЧ в (рис. 16.)

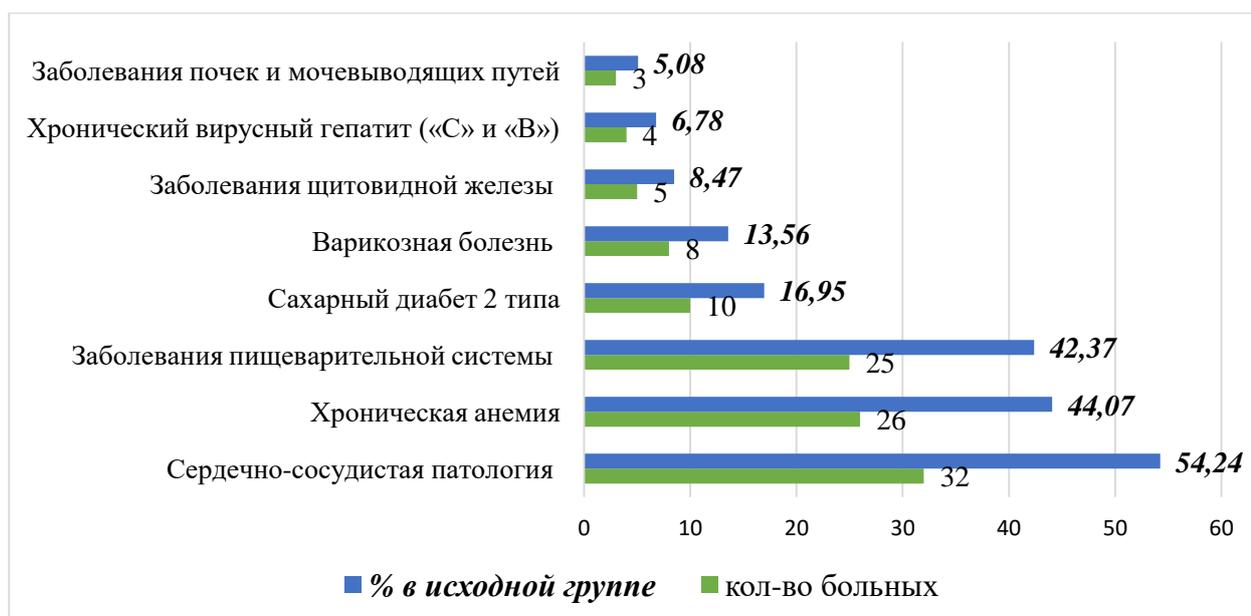


Рис. 16. Диаграмма. Структура сопутствующей патологии пациентов исходной группы

Таким образом, лидирующие места среди сопутствующей патологии у пациентов с БОНЧ занимали: сердечно-сосудистые заболевания (гипертония, ИБС, стенокардия, нарушения ритма и проводимости), хроническая анемия (как правило, со стороны всех ростков кроветворения) и заболевания пищеварительной системы (гастродуоденит, панкреатит, холецистит, колит). По нашему мнению, это весьма закономерно, ведь у таких пациентов нарушены сосудистый тонус, трофика тканей, нормальная иммунорегуляция, процессы заживления, имеется повышенное образование зубного налета и развитие кариозного процесса даже при наличии соблюдения правил гигиены. Все эти факторы несомненно являются косвенными предпосылками возникновения остеонекроза челюстей и способствуют усугублению ситуации.

Из диаграммы на рис. 16 также видно, что суммарная доля заболеваний в процентном отношении гораздо больше ста процентов, что говорит о наличии у подавляющего большинства пациентов исходной группы (47 человек, 79,66%) нескольких хронических заболеваний, помимо онкологического.

При опросе было выявлено, что более 70% больных (42 человека, 71,19%) осведомлены своими лечащими врачами онкологами, терапевтами о состоянии своего здоровья, регулярно принимают все назначенные препараты и являются для

диспансерного наблюдения и очередного курса химиотерапии. В то же время только двое пациентов (3,39%) перед началом бисфосфонатотерапии были предупреждены своим онкологом о возможном развитии осложнения в виде остеонекроза челюстей.

6 пациентов из исходной группы по БОНЧ не попали в основное исследование ввиду выявленного у них на момент осмотра прогрессирования основного онкологического процесса, явлений кахексии и иммуносупрессии, которые могли бы неадекватно повлиять на результаты в группах, а также вследствие отказа двоих из них от предложенного обследования и лечения.

3.2. Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

Основная группа

Основная группа исследования была набрана из пациентов исходной группы для проведения экзогенной NO-терапии. В нее вошли 26 человек - 9 мужчин (34,61%) и 17 женщин (65,39%) в возрасте от 33 до 82 лет. Средний возраст обследованных составил $64,35 \pm 1,95$ лет. Характеристики основной группы представлены в таблице 5.

Таблица 5

Распределение пациентов основной группы по полу и возрасту в соответствии со стадией заболевания

Стадия	Пол				Средний возраст ($M \pm m$), лет	Количество пациентов	
	М		Ж			абс.	%
	абс.	%	абс.	%			
I	3	11,54	7	26,93	$58,3 \pm 3,29$	10	38,46
II	2	7,68	9	34,62	$66 \pm 2,22$	11	42,31
III	4	15,39	1	3,84	$72,8 \pm 3,26$	5	19,23
Итого	9	34,61	17	65,39	$64,35 \pm 1,95$	26	100

Структура онкологической патологии в основной группе выглядела следующим образом: рак молочной железы - 11 человек (42,31%), рак простаты – 6 человек (23,11%), рак матки – 3 человека (11,54), рак легкого – 2 человека (7,68%),

миеломная болезнь – 1 человек (3,84%), первично-множественный рак – 1 человек (3,84%), солитарная фиброзная опухоль костей таза – 1 человек (3,84%), рак почки – 1 человек (3,84%). Все пациенты имели документально подтвержденные метастазы в кости скелета (за исключением лицевых костей и черепа).

Поражение нижней челюсти было зафиксировано у 14 пациентов (53,85%), верхней челюсти у 11 пациентов (42,31%), двучелюстное поражение – у 1 пациента (3,84%) в основной группе.

Наиболее распространенной причиной остеонекроза в основной группе стало удаление зуба – у 23 человек (88,48%). 2 человека (7,68%) связали начало заболевания с хронической травмой слизистой под протезом (съёмным и несъёмным), а 1 человек (3,84%) – с окклюзионной травмой (нижними зубами беззубой верхней челюсти).

Сроки приема бисфосфонатов до развития остеонекроза челюсти в основной группе варьировали от 3 до 40 месяцев, в среднем составили $16,19 \pm 1,46$ мес.

Распределение пациентов по наличию сопутствующей патологии в основной группе выглядело следующим образом. У 13 (50%) человек были выявлены сердечно-сосудистые заболевания, у 12 (46,15%) человек – хроническая анемия, у 11 человек (42,31%) – заболевания желудочно-кишечного тракта, у 5 человек (19,23%) – сахарный диабет 2 типа, у 3 человек (11,53%) – варикозная болезнь, у 3 (11,53%) человек – хронический вирусный гепатит «С» или «В», у 2 (7,68%) пациентов – заболевания щитовидной железы, у 1 (3,84%) пациента – заболевания почек и мочевыводящих путей.

Перед началом проведения экзогенной NO-терапии все пациенты были обследованы согласно алгоритму исследования, консультированы онкологом о возможности отмены бисфосфонатов на весь период лечения. Также для вступления в протокол обязательным условием была стабилизация основного онкологического заболевания на момент осмотра (данные КТ, сцинтиграфии, маркеров резорбции костной ткани). Пациенты основной группы были осведомлены об экспериментальном характере проводимого лечения, а также о рекомендациях Американской ассоциации хирургов-стоматологов и челюстно-

лицевых хирургов по поводу консервативной терапии БОНЧ, подписывали специальную форму информированного согласия.

Группа сравнения

Группа сравнения также была набрана из пациентов исходной группы для проведения консервативной терапии по рекомендациям AAOMS. В группу сравнения вошли 27 человек - 9 мужчин (33,33%) и 18 женщин (66,67%) в возрасте от 43 лет до 81 года. Средний возраст обследованных составил $64,88 \pm 1,94$ лет. Характеристики группы сравнения представлены в таблице 6.

Таблица 6

Распределение пациентов группы сравнения по полу и возрасту в соответствие со стадией заболевания

Стадия	Пол				Средний возраст (M±m), лет	Количество пациентов	
	М		Ж			абс.	%
	абс.	%	абс.	%			
I	1	3,7	9	33,33	$60,3 \pm 3,26$	10	37,03
II	6	22,22	7	25,93	$66,75 \pm 3,35$	13	48,15
III	2	7,41	2	7,41	$67,92 \pm 3,35$	4	14,82
Итого	9	33,33	18	66,67	$64,35 \pm 1,95$	27	100

Структура онкологической патологии в группе сравнения выглядела следующим образом: рак молочной железы - 14 человек (51,85%), рак простаты – 5 человек (18,52%), миеломная болезнь – 4 человека (14,81%), рак легкого – 2 человека (7,41%), первично-множественный рак – 2 человека (7,41%). Все пациенты также имели метастатическое поражение костей скелета (за исключением лицевых костей и черепа).

Поражение нижней челюсти было зафиксировано у 17 пациентов (62,97%), верхней челюсти у 9 пациентов (33,33%), двучелюстное поражение – у 1 пациента (3,7%) в группе сравнения.

Основной причиной остеонекроза в группе сравнения стало удаление зуба – у 25 человек (92,59%). У 2 человека (7,41%) начало заболевания было связано с

наличием клинически и рентгенологически подтвержденного очага одонтогенной инфекции.

Сроки приема бисфосфонатов до развития остеонекроза челюсти в группе сравнения варьировали от 6 до 36 месяцев, в среднем составили $16,78 \pm 1,45$ мес.

Распределение пациентов по наличию сопутствующей патологии в группе сравнения было следующее: 15 человек (55,56%) имели различные сердечно-сосудистые заболевания, 13 человек (48,15%) – заболевания желудочно-кишечного тракта, 10 человек (37,04%) страдали хронической анемией, 5 человек (18,52%) – сахарным диабетом 2 типа, 5 человек (18,52%) – варикозной болезнью, 3 человека (11,11%) – заболеваниями щитовидной железы, 2 человека (7,4%) – заболеваниями почек и мочевыводящих путей. У 1 пациента (3,7%) был хронический вирусный гепатит «С».

Таким образом, вышеперечисленные характеристики групп исследования подтверждают их репрезентативность и сопоставимость по полу, возрасту, стадии заболевания, структуре сопутствующей патологии.

Перед началом проведения консервативной терапии все пациенты были обследованы соответственно алгоритму исследования, консультированы онкологом о возможности отмены бисфосфонатов на весь период лечения. Также для вступления в протокол обязательным условием была стабилизация основного онкологического заболевания на момент осмотра (данные КТ, сцинтиграфии, маркеров резорбции костной ткани). Пациенты группы сравнения были осведомлены о рекомендациях Американской ассоциации хирургов-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов по поводу консервативной терапии БОНЧ, подписывали специальную форму информированного согласия.

3.3. Качество жизни пациентов с БОНЧ

Опросник ОНIP-14-RU – специализированный опросник, который был применен нами для оценки качества жизни у онкопациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей. Узкопрофильная стоматологическая направленность его вопросов позволила нивелировать влияние других соматических заболеваний на

ответы пациентов. Анализ показателей опросника предоставил возможность получить достаточно полную информация о том, как имеющиеся проблемы в ротовой полости влияют на уровень жизни больных с БОНЧ, а также как меняется его состояние после проведенного лечения. Опрос проводился дважды: на момент обращения пациента и после НО-терапии в основной группе и консервативной терапии в группе сравнения.

Результаты в исследуемых группах до лечения

Показатели Σ ОНIP-14-RU у обследованных в обеих группах до начала лечения варьировали от 27 до 54 баллов, что в среднем составило $42,19 \pm 1,55$ баллов и $41,59 \pm 1,3$ баллов соответственно и указывало на неудовлетворительный уровень жизни пациентов (статистическое различие между группами не обнаружено $U_{эмп}(95) > U_{кр}(45)$, $p \geq 0,05$). Наибольший средний показатель по отдельным вопросам ($3,42 \pm 0,13$ бала в основной группе, $3,44 \pm 0,12$ бала в группе сравнения) был зарегистрирован при ответе на вопрос №2 «Есть ли болевые ощущения в полости рта?», наименьший средний показатель ($1,62 \pm 0,27$ бала в основной группе, $1,44 \pm 0,26$ бала в группе сравнения) - при ответе на вопрос №7 «Имеете ли вы трудности при произнесении слов?».

У мужчин и женщин средние показатели до лечения статистически не отличались, как между собой, так и попарно в группах: в основной группе – $41,22 \pm 3,64$ бала у мужчин и $42,71 \pm 1,47$ бала у женщин ($U_{эмп}(74,5) > U_{кр}(45)$, $p \geq 0,05$); в группе сравнения – $41,33 \pm 2,71$ бала у мужчин и $41,72 \pm 1,47$ бала у женщин ($U_{эмп}(96,5) > U_{кр}(61)$, $p \geq 0,05$).

Показатели Σ ОНIP-14-RU до лечения у обследованных с разными стадиями БОНЧ отличались между собой. Так, средний показатель у пациентов с первой стадией составил $34,2 \pm 1,55$ бала в основной группе и $36,2 \pm 1,31$ в группе сравнения, со второй стадией - $45,09 \pm 1,11$ бала в основной группе и $42,54 \pm 1,31$ бала в группе сравнения, с третьей стадией - $51,8 \pm 0,73$ бала в основной группе и $52 \pm 1,68$ бала в группе сравнения ($H_{эмп}(20,03) > H_{кр}(5,991)$, $H_{эмп}(23,24) > H_{кр}(5,991)$, $p < 0,05$). Достоверной разницы между соответствующими показателями по стадиям в

основной группе и группе сравнения зафиксировано не было ($U_{эмп}(78) > U_{кр}(61)$, $U_{эмп}(73) > U_{кр}(61)$, $U_{эмп}(91) > U_{кр}(61)$, $p \geq 0,05$). Таким образом было установлено, что с возрастанием стадии достоверно ($p < 0,05$) ухудшается качество жизни обследованных больных с БОНЧ.

Статистически значимая разница была зафиксирована в средних показателях по доменам в обеих группах: домен «проблемы при приеме пищи» - $3,21 \pm 0,11$ бала – в основной группе, $3,26 \pm 0,82$ бала – в группе сравнения; домен «проблемы при общении» - $2,82 \pm 0,31$ бала – в основной группе, $2,73 \pm 0,32$ бала – в группе сравнения; домен «проблемы в повседневной жизни» - $3,02 \pm 0,14$ бала – в основной группе, $2,91 \pm 0,18$ бала – в группе сравнения ($H_{эмп}(18,45) > H_{кр}(5,991)$, $H_{эмп}(25,44) > H_{кр}(5,991)$, $p < 0,05$). Статистически значимой разницы между соответствующими показателями по доменам в основной группе и группе сравнения зафиксировано не было ($U_{эмп}(11) > U_{кр}(4)$, $U_{эмп}(5) > U_{кр}(1)$, $p \geq 0,05$). Таким образом, было установлено, что пациентов с БОНЧ наиболее волнуют боли в полости рта, ощущение дискомфорта при приеме пищи, снижение вкуса к пище, вследствие чего питание становится неудовлетворительным.

Полученные средние результаты показателей ОНП-14-RU в исследуемых группах соотносятся с жалобами и данными клинического осмотра при БОНЧ, соответствуют тяжести заболевания, а также свидетельствуют о том, что проблема остеонекроза челюстей является весьма актуальной и серьезно ухудшает качество жизни онкобольных.

Результаты в исследуемых группах после лечения

Курс экзогенной NO-терапии, а также санацию 0,05% р-ром хлоргексидина все пациенты перенесли удовлетворительно, жалоб на дискомфорт и болезненность при проведении процедур выявлено не было. Субъективно пациенты отмечали уменьшение болей в полости рта, снижение интенсивности гноетечения и отечности слизистой, уменьшение неприятного запаха в полости рта, повышение аппетита. Также ими было отмечено снижение тревожности и раздражительности по поводу проблем в полости рта, улучшение общего

самочувствия и настроения. После завершения лечебных курсов пациенты были повторно протестированы с помощью ОНIP-14-RU.

Проведено сравнение показателей ОНIP-14-RU до и после лечения в основной группе (табл. 7).

Таблица 7

Средние показатели ($M \pm m$) ОНIP-14-RU основной группы до и после лечения ($n_1=26$)

Показатель ОНIP-14-RU	Средний бал		p **
	до лечения	после лечения	
вопрос №1*	3,27±0,14	1,96±0,15	p<0,05
вопрос №2	3,42±0,13	2,08±0,15	p<0,05
вопрос №3	3,12±0,14	2,54±0,16	p<0,05
вопрос №4	3,38±0,15	2,54±0,17	p<0,05
вопрос №5	2,85±0,17	1,85±0,21	p<0,05
домен «проблемы при приеме пищи»	3,21±0,11	2,19±0,15	p<0,05
вопрос №6	3,35±0,15	2,69±0,16	p<0,05
вопрос №7	1,62±0,27	1,73±0,28	p≥0,05
вопрос №8	2,92±0,18	2,35±0,17	p<0,05
вопрос №9	3,08±0,2	2,42±0,19	p<0,05
вопрос №10	3,12±0,19	2,19±0,15	p<0,05
домен «проблемы при общении»	2,82±0,31	2,28±0,16	p<0,05
вопрос №11	2,92±0,16	2,15±0,18	p<0,05
вопрос №12	2,77±0,14	2,08±0,17	p<0,05
вопрос №13	3,42±0,13	2,46±0,13	p<0,05
вопрос №14	2,96±0,15	2,35±0,12	p<0,05
домен «проблемы в повседневной жизни»	3,02±0,14	2,26±0,09	p<0,05
Σ ОНIP-14-RU	42,19±1,55	31,38±1,75	p<0,05

* текст вопросов см. «Материалы и методы»

** расчет с помощью Т-критерия Уилкоксона

После лечения в основной группе зафиксировано достоверное уменьшение среднего показателя Σ ОНIP-14-RU с 42,19±1,55 до 31,38±1,75 бала ($T_{эмп}(0) < T_{кр}(84)$, p<0,05). Разброс сумм показателей после лечения составил от 14 до 47 баллов. У мужчин и женщин в основной группе средние показатели после лечения статистически не отличались (31,78±4,27 бала у мужчин и 31,18±1,59 бала

у женщин, $U_{эмп}(73,5) > U_{кр}(45)$, $p \geq 0,05$). Проведенный анализ средних баллов по каждому из вопросов позволил выявить, что достоверно снижение баллов было зафиксировано при ответах на все вопросы опросника, кроме №7, а также во всех доменах.

Было проведено сравнение средних показателей в доменах после лечения между собой и зафиксировано статистически значимое различие ($H_{эмп}(7,69) > H_{кр}(5,991)$, $p < 0,05$). Данный факт означает, что наибольшее влияние курс экзогенной NO-терапии оказал на домен «проблемы при приеме пищи».

В показателях ОНП-14-RU после лечения у пациентов основной группы с разными стадиями БОНЧ также зафиксированы достоверные ($p < 0,05$) изменения. Так, средний показатель у пациентов с первой стадией составил $22,6 \pm 1,65$ бала, со второй стадией – $33,55 \pm 0,9$ бала, с третьей стадией – $44,2 \pm 1,02$ бала ($H_{эмп}(21,01) > H_{кр}(5,991)$, $p < 0,05$). Таким образом было установлено, что с возрастанием стадии достоверно ($p < 0,05$) уменьшается влияние экзогенной NO-терапии на качество жизни обследованных больных БОНЧ. Наилучшие результаты были достигнуты у пациентов с первой стадией – у 70% из них (7 пациентов) Σ ОНП-14-RU после лечения соответствовал удовлетворительному уровню жизни.

Далее было проведено сравнение показателей ОНП-14-RU до и после лечения в группе сравнения (табл. 8).

Таблица 8

Средние показатели ($M \pm m$) ОНП-14-RU в группе сравнения до и после лечения ($n_{II}=27$)

Показатель ОНП-14-RU	Средний бал		p **
	до лечения	после лечения	
вопрос №1*	3,29±0,13	2,78±0,12	p<0,05
вопрос №2	3,44±0,12	2,07±0,11	p<0,05
вопрос №3	3,22±0,15	2,63±0,11	p<0,05
вопрос №4	3,37±0,13	2,96±0,13	p<0,05
вопрос №5	2,96±0,16	2,74±0,14	p≥0,05
домен «проблемы при приеме пищи»	3,26±0,08	2,76±0,06	p<0,05
вопрос №6	3,15±0,14	2,81±0,13	p<0,05

вопрос №7	1,44±0,26	1,44±0,26	$p \geq 0,05$
вопрос №8	3,04±0,18	2,74±0,13	$p \geq 0,05$
вопрос №9	2,93±0,2	2,7±0,16	$p \geq 0,05$
вопрос №10	3,11±0,18	3,04±0,1	$p \geq 0,05$
домен «проблемы при общении»	2,73±0,32	2,55±0,28	$p \geq 0,05$
вопрос №11	2,81±0,15	2,59±0,13	$p \geq 0,05$
вопрос №12	2,52±0,13	2,26±0,11	$p < 0,05$
вопрос №13	3,41±0,13	2,93±0,12	$p < 0,05$
вопрос №14	2,89±0,14	2,56±0,16	$p < 0,05$
домен «проблемы в повседневной жизни»	2,91±0,18	2,58±0,14	$p < 0,05$
Σ ОНП-14-RU	41,59±1,3	36,89±1,3	$p < 0,05$

* текст вопросов см. «Материалы и методы»

** расчет с помощью Т-критерия Уилкоксона

После лечения в группе сравнения, также как и в основной группе, зафиксировано достоверное уменьшение среднего показателя Σ ОНП-14-RU с 41,59±1,3 до 36,89±1,3 бала ($T_{эмп}(0) < T_{кр}(84)$, $p < 0,05$). Разброс сумм показателей после лечения в группе сравнения составил от 24 до 51 баллов.

У мужчин и женщин в группе сравнения средние показатели после лечения также статистически не отличались (37,44±2,6 бала у мужчин и 36,61±1,56 бала у женщин, $U_{эмп}(71,5) > U_{кр}(48)$, $p \geq 0,05$).

Проведенный анализ средних баллов по каждому из вопросов позволил выявить, что достоверно снижение баллов было зафиксировано при ответах на вопросы №1,2,3,4,6,12,13,14 (8 вопросов из 14), и соответственно в доменах «проблемы при приеме пищи», «проблемы в повседневной жизни» ($p < 0,05$).

Было проведено сравнение средних показателей в доменах в группе сравнения после лечения между собой и зафиксировано статистически не значимое различие ($H_{эмп}(1,65) > H_{кр}(5,991)$, $p \geq 0,05$). Данный факт означает, что курс консервативной терапии с применением 0,05% р-ра хлоргексидина биглюконата оказывает статистически равное влияние на показатели в доменах «проблемы при приеме пищи» и «проблемы в повседневной жизни». В домене «проблемы при общении» в группе сравнения показатели после лечения статистически не отличались от исходных ($p \geq 0,05$).

В показателях ОНП-14-RU с разными стадиями БОНЧ у пациентов группы сравнения после лечения также зафиксированы достоверные ($p < 0,05$) изменения. Так, средний показатель у пациентов с первой стадией составил $31 \pm 1,37$ бала, со второй стадией – $37,92 \pm 1,03$ бала, с третьей стадией – $48,25 \pm 1,49$ бала ($H_{эмп}(16,81) > H_{кр}(5,991)$, $p < 0,05$). Таким образом было установлено, что с возрастанием стадии достоверно ($p < 0,05$) уменьшается влияние консервативной терапии на качество жизни больных с БОНЧ в группе сравнения. Только у одного пациента из группы сравнения с первой стадией был достигнут показатель Σ ОНП-14-RU в 24 бала, что соответствует удовлетворительному уровню жизни.

Далее основные показатели ОНП-14-RU после лечения в исследуемых группах были занесены в таблицу 9 для выявления достоверности различий между ними и оценки эффективности методик.

Таблица 9

Средние показатели ($M \pm m$) ОНП-14-RU исследуемых групп после лечения

Показатель ОНП-14-RU	Средний бал		p *
	основная группа (n _I =26)	группа сравнения (n _{II} =27)	
домен «проблемы при приеме пищи»	2,19±0,15	2,76±0,06	p<0,05
домен «проблемы при общении»	2,28±0,16	2,55±0,28	p≥0,05
домен «проблемы в повседневной жизни»	2,26±0,09	2,58±0,14	p≥0,05
Σ ОНП-14-RU с 1 стадией БОНЧ	22,6±1,65	31±1,37	p<0,05
Σ ОНП-14-RU с 2 стадией БОНЧ	33,55±0,9	37,92±1,03	p<0,05
Σ ОНП-14-RU с 3 стадией БОНЧ	44,2±1,02	48,25±1,49	p≥0,05
Σ ОНП-14-RU	31,38±1,75	36,89±1,3	p<0,05

* расчет с помощью U-критерия Манна-Уитни

Проведя сравнение показателей с помощью критерия Манна-Уитни, установили: терапия экзогенным монооксидом азота более эффективна, чем стандартное консервативное лечение, по оценкам больных в домене «проблемы при приеме пищи» ($U_{эмп}(0) < U_{кр}(4)$, $p < 0,05$), у пациентов с 1 и 2 стадиями остеонекроза ($U_{эмп}(21) < U_{кр}(61)$, $U_{эмп}(35) < U_{кр}(61)$, $p < 0,05$), а также по сумме показателей Σ ОНП-14-RU ($U_{эмп}(23) > U_{кр}(61)$, $p < 0,05$).

В доменах «проблемы при общении» ($U_{\text{эмп}}(5) > U_{\text{кр}}(4)$, $p \geq 0,05$) и «проблемы в повседневной жизни» ($U_{\text{эмп}}(2) > U_{\text{кр}}(1)$, $p \geq 0,05$), а также у пациентов с 3 стадией остеонекроза ($U_{\text{эмп}}(62,5) > U_{\text{кр}}(61)$, $p \geq 0,05$) расчет показал статистически не достоверную разницу показателей. Это означает, что экзогенная терапия монооксидом азота и стандартное лечение при 3 стадии БОНЧ равнозначно влияют на качество жизни по этим параметрам.

Таким образом, путем детального сравнения показателей в группах до и после лечения было установлено, что терапия экзогенным монооксидом азота превосходит стандартную консервативную терапию с применением 0,05% р-ра хлоргексидина биглюконата, достоверно повышает качество жизни пациентов с БОНЧ ($p < 0,05$). Наилучшие результаты по оценке ОНП-14-RU метод дает при первой стадии остеонекроза, его эффективность одинаково оценивается мужчинами и женщинами. Наибольшее влияние NO-терапия оказывает на состояние полости рта, приводит к уменьшению болей, гноетечения и отечности слизистой, что положительно сказывается на питании пациентов и общем самочувствии.

3.4. Результаты микробиологического исследования

Микробиологическое исследование выполнялось у всех пациентов обеих групп исследования дважды: перед началом лечения и через 14 дней. Первичный посев был отрицательным у 3 из 26 пациентов основной группы (11,54%), у 2 из 27 пациентов группы сравнения (7,41%), все остальные посева содержали рост колоний в диагностически значимых титрах.

При анализе первичного посева был проанализирован видовой состав микроорганизмов, высеянных из очагов бисфосфонатного остеонекроза челюстей (рис. 17). При составлении диаграммы на рис. 1 учитывались все высеянные колонии (65 колоний) во всех положительных посевах обеих групп исследования (48 посевов).

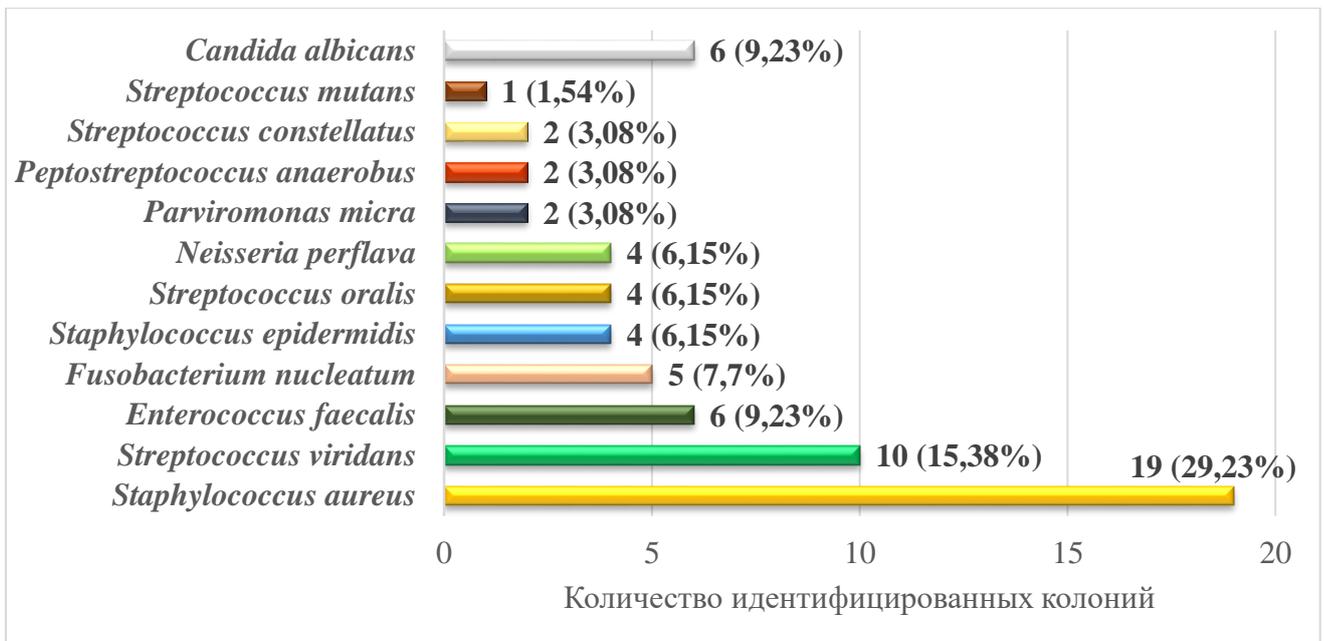


Рис. 17. Диаграмма. Состав микрофлоры из очагов БОНЧ

Наиболее часто среди идентифицированных микроорганизмов присутствовали представители родов *Staphylococcus* speciales (виды *Aureus* и *Epidermidis*), *Streptococcus* speciales (виды *Viridans*, *Oralis*, реже – *Constellatus*, *Mutans*), а также *Enterococcus* (вид *Faecalis*). Монокультуры встречались 77,08% случаев (37 из 48 посевов), ассоциации - в 22,92% случаев (11 из 48 посевов). Ассоциации образовывали *Streptococcus* speciales и *Staphylococcus* speciales, *Staphylococcus* speciales и *Neisseria perflava*, *Parviromonas micra* и *Fusobacterium nucleatum*.

Необходимо отметить, что все обнаруженные микроорганизмы являются представителями резидентной условно-патогенной микрофлоры полости рта, решающим фактором их патогенности являлся титр колонии.

Наименьшие выявленные титры зафиксированы у *Streptococcus oralis*, *Staphylococcus epidermidis* - 10^4 КОЕ/мл, наибольшие - у *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* – 10^8 КОЕ/мл. В среднем в основной группе титр выявленных микроорганизмов составил $(10,26 \pm 4,4) \cdot 10^5$ КОЕ/мл, в группе сравнения – $(9,39 \pm 4,6) \cdot 10^5$ КОЕ/мл. Следует отметить, что первичное исследование проводилось вне клинического обострения воспалительного процесса в

околочелюстных тканях у пациентов с БОНЧ, его данные свидетельствуют о высокой обсемененности очагов остеонекроза челюстей.

Чувствительность к антибактериальным препаратам определялась при титре колоний $\geq 10^4$ КОЕ/мл. Чувствительные микроорганизмы обозначались литерой S (susceptible), микроорганизмы с промежуточной резистентностью – I (intermediate), резистентные микроорганизмы R (resistant).

Наибольшая чувствительность (наибольшее число S-колоний) микрофлоры была зарегистрирована, в порядке убывания, к фторхинолонам (ципрофлоксацин, левофлоксацин), аминогликозидам (гентамицин, амикацин), ванкомицину, тетрациклиновому ряду (тетрациклин, доксициклин), клиндамицину, макролидам (азитромицин, кларитромицин, эритромицин). Средняя чувствительность (преобладающее число I-колоний) обнаружена к группам цефалоспоринов (цефтриаксон, цефепим, цефоперазон), защищенным пенициллинам (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат), пенициллинам (ампициллин, амоксициллин), карбапенемам (имипенем, меропенем). Низкая чувствительность (преобладающее число R-колоний) была зафиксирована к линкомицину, цефазолину, цефалексину, цефуроксиму. Не обнаружено чувствительности к рифампицину ни в одном посеве. К метронидазолу имели чувствительность только строгие анаэробы (*Parvimonas micra*, *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus anaerobus*). Среди наиболее распространенных обнаруженных микроорганизмов *Staphylococcus aureus* имел метициллин-резистентность (к группам пенициллинов и цефалоспоринов), был наиболее чувствителен к фторхинолонам (кроме офлоксацина), аминогликозидам и клиндамицину. *Streptococcus viridans* имел наибольшую чувствительность к макролидам, тетрациклину, карбапенемам. *Enterococcus faecalis* имел наибольшую чувствительность пенициллинам, карбапенемам, цефалоспорином. Препаратами, имевшими чувствительность к наибольшему спектру микроорганизмов (наиболее число S-колоний), оказались препараты групп фторхинолонов – ципрофлоксацин, левофлоксацин.

Частота высеивания *Candida albicans* у пациентов с БОНЧ составила 9,23% (6 из 65 идентифицированных колоний). Для данного микроорганизма наибольшую чувствительность имели препараты нистатин, флуконазол, не выявлено чувствительности к клотримазолу, кетоконазолу, амфотерицину-Б.

После проведения курса терапии (монооксидом азота – в основной группе, 0,05% р-ром хлоргексидина биглюконата – в группе сравнения) было выполнено повторное микробиологическое исследование. Повторный посев был отрицательным у 22 из 26 пациентов основной группы (84,62%), у 15 из 27 пациентов группы сравнения (55,56%).

Полученные данные микробиологического исследования были проанализированы статистически (табл. 10).

Таблица 10

Результаты посевов до и после лечения в исследуемых группах

Результат посева Группа исследования	до лечения (абс.,%)		после лечения (абс.,%)		Тест Мак-Немара с поправкой Йейтса
	«+»*	«-»	«+»	«-»	
Основная группа	23 (88,46%)	3 (11,54%)	4 (15,38%)	22 (84,62%)	18,013 ($p < 0,05$)
Группа сравнения	25 (92,59%)	2 (7,41%)	12 (44,44%)	15 (55,56%)	12,019 ($p < 0,05$)
Точный критерий Фишера	0,669 ($p > 0,05$)		0,035 ($p < 0,05$)		-

* Положительным («+») считали посев, который содержал сведения о росте колоний (титр 10^4 КОЕ/мл и выше), отрицательным («-») – посев, в котором роста не обнаружено

Для оценки статистической разницы между результатами посевов до и после лечения в каждой из групп исследования по отдельности использовался тест Мак-Немара с поправкой Йейтса (оценка двух связанных совокупностей). Его расчет показал, что в обеих группах результаты посевов до и после лечения статистически отличались ($p < 0,05$). Поскольку количество отрицательных посевов после лечения стало больше, чем положительных, можно говорить об антимикробной эффективности обеих методик лечения.

Оценка двух несвязанных совокупностей с помощью точного критерия Фишера позволяет утверждать, что до лечения соотношение положительных и отрицательных результатов в группах исследования статистически не отличалось ($p > 0,05$), а после - отличалось ($p < 0,05$). Отсутствие статистически значимой разницы между показателями в группах до лечения свидетельствует об однородности выборок, а появление различий после лечения – о более выраженной антимикробной эффективности NO-терапии, поскольку после лечения количество отрицательных посевов было больше в основной группе, чем в группе сравнения (84,62% и 55,56% соответственно).

Результаты повторного посева также были проанализированы с учетом видового состава высеянных колоний и их титра. В 16 положительных посевах было высеяно 16 монокультур, ассоциаций не обнаружено. Повторно высеялись колонии метициллин-резистентного стафилококка (7 посевов), *Candida albicans* (6 посевов), анаэробы (3 посева), что свидетельствует об устойчивости данных микроорганизмов. Чувствительность высеянной повторно микрофлоры к антибактериальным препаратам осталась прежней.

Явлений обострения воспалительного процесса на фоне проводимого лечения монооксидом азота и хлоргексидином зафиксировано не было. Субъективно в обеих группах пациенты отмечали уменьшение болевого синдрома и неприятного запаха в полости рта, клинически отмечалось уменьшение зоны гиперемии и отечности окружающих очаг остеонекроза мягких тканей, снижение количества гнойного отделяемого из свищевых ходов.

Таким образом, результаты проведенного микробиологического исследования доказывают, что местный хронический воспалительный процесс при БОНЧ непосредственно связан с активностью условно-патогенной микрофлоры полости рта и во многом обуславливает жалобы больных с БОНЧ на боли, отечность, покраснение десны и кожи, гнилостный запах и отделяемое в области зоны некроза. Применение экзогенного монооксида азота позволяет снизить количество микроорганизмов в очаге остеонекроза и в полости рта, что приводит к выраженному терапевтическому эффекту, позволяющему отказаться

на определенный период времени от использования антисептических средств.

3.5. Результаты иммунологической диагностики пациентов с БОНЧ

Для оценки эффективности двух предложенных методов лечения БОНЧ у онкобольных проведено иммунологическое исследование. Функцию клеточного иммунитета оценивали по активности фагоцитоза гранулоцитов и моноцитов (АФГ и АФМ). Данный показатель измеряется в относительных величинах (%), не зависит от абсолютного количества нейтрофилов в периферической крови, является объективным критерием активности местного воспалительного процесса, который имеет место при БОНЧ. Функцию гуморального иммунитета оценивали по количественным значениям иммуноглобулинов классов А, М, G, которые являются прямым показателем работы В-клеточной системы. Уровень IgA рассматривали как показатель активности местного иммунитета слизистой полости рта, уровень IgM – как признак наличия острого воспалительного процесса, уровень IgG – как характеристику механизмов длительного гуморального ответа.

Определение выбранных показателей проводили до начала лечения и через 14 дней у всех пациентов исследуемых групп.

Первые полученные результаты показали, что для пациентов с БОНЧ, в среднем, не была характерна иммуносупрессия, несмотря на наличие в анамнезе онкологического заболевания и проводимого ранее специального лечения (табл. 11).

Таблица 11

Средние значения ($M \pm m$) иммунологических показателей до лечения в группах исследования

Исследуемый показатель	Основная группа	Группа сравнения	Норма	$U_{эмп}$ ($U_{кр} = 258$)	p
АФГ	93,08±1,18	92,15±1,3	82 – 90%	326	p>0,05
АФМ	87,04±1,04	86,78±0,95	75 – 85%	334,5	p>0,05
IgA	1,89±0,13	1,77±0,15	0,7-4,0 г/л	296	p>0,05
IgM	1,54±0,11	1,61±0,12	0,22-2,93 г/л	321	p>0,05
IgG	16,19±1,48	15,71±0,93	5,40-18,22 г/л	298	p>0,05

Напротив, средние значения активности фагоцитоза у пациентов обеих групп превышали верхнюю границу референтного интервала (АФГ - $93,08 \pm 1,18\%$ в основной группе, $92,15 \pm 1,3\%$ - в группе сравнения при норме до 90%, АФМ - $87,04 \pm 1,04\%$ в основной группе, $86,78 \pm 0,95\%$ - в группе сравнения при норме до 85%). Данный факт подтверждает наличие поддерживаемого воспалительного очага у пациентов с БОНЧ. Следует отметить, что повышение средних уровней АФГ и АФМ у пациентов исследуемых групп до начала лечения зафиксировано на момент отсутствия у них клинических признаков обострения воспалительного процесса в окологлоточных тканях. Анализ данных также показал, что содержание иммуноглобулинов А, М и G у пациентов исследуемых групп до начала лечения находилось в пределах существующих референтных интервалов. Статистического различия между средними значениями показателей в группах исследования до начала лечения выявлено не было ($p > 0,05$). С учетом наличия повышенной активности фагоцитоза у обследованных больных можно сделать вывод о том, что в механизме иммунного ответа при БОНЧ у обследованных пациентов преобладало клеточное звено иммунитета.

По результатам повторного лабораторного тестирования в основной группе и в группе сравнения после проведенного лечения произошли изменения (табл. 12).

Таблица 12

Средние значения ($M \pm m$) иммунологических показателей до и после лечения в основной группе

Показатель	Основная группа (n _I =26)		Группа сравнения (n _{II} =27)		T _{Iэмп} (T _{Iкр} = 110)	T _{IIэмп} (T _{IIкр} = 119)	p _I	p _{II}
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения				
АФГ	$93,08 \pm 1,18^*$	$88,31 \pm 0,56^*$	$92,15 \pm 1,3^*$	$91,63 \pm 0,98^*$	22,5	120	$p < 0,05$	$p > 0,05$
АФМ	$87,04 \pm 1,04^*$	$83,96 \pm 0,67$	$86,78 \pm 0,95^*$	$84,48 \pm 0,34$	35	69	$p < 0,05$	$p < 0,05$
IgA	$1,89 \pm 0,13$	$2,11 \pm 0,12$	$1,77 \pm 0,13$	$1,81 \pm 0,11$	57	140	$p < 0,05$	$p > 0,05$
IgM	$1,54 \pm 0,11$	$1,36 \pm 0,12$	$1,61 \pm 0,11$	$1,58 \pm 0,11$	61,5	134,5	$p < 0,05$	$p > 0,05$

IgG	16,19± 1,48	13,98± 1,1	15,7± 0,93	15,59± 1,03	59	126,5	p<0,05	p>0,05
-----	----------------	---------------	---------------	----------------	----	-------	--------	--------

* - среднее значение показателя находится выше границ референтного интервала

Так, в обеих группах после лечения произошло статистически значимое (p<0,05) снижение активности фагоцитирующих моноцитов, повторные средние значения показателей в обеих группах исследования установились в пределах референтных интервалов (83,96±0,67% в основной группе, 84,48±0,34% в группе сравнения). При этом в основной группе произошло достоверное (p<0,05) снижение активности фагоцитирующих гранулоцитов до нормальных значений (88,31±0,56%), а в группе сравнения значение показателя АФГ статистически не изменилось (p>0,05) и осталось выше границ референтного интервала (91,63±0,98%). В основной группе произошло достоверное (p<0,05) увеличение показателя IgA (до 2,11±0,12 г/л) и снижение показателя IgM (до 1,36±0,12 г/л) и IgG (13,98±1,1 г/л) в пределах референтных интервалов, при этом в группе сравнения анализ показателей IgA, IgM и IgG до и после лечения статистических различий не выявил (p>0,05).

Для окончательного анализа проведена оценка полученных средних показателей в группах исследования после лечения между собой (табл. 13).

Таблица 13

Средние значения (M±m) иммунологических показателей после лечения в группах исследования

Исследуемый показатель	Основная группа	Группа сравнения	Норма	U _{эмп} (U _{кр} = 258)	p
АФГ	88,31±0,56	91,63±0,98	82 – 90%	174	p<0,05
АФМ	83,96±0,67	84,48±0,34	75 – 85%	348,5	p>0,05
IgA	2,11±0,12	1,81±0,11	0,7-4,0 г/л	247	p<0,05
IgM	1,36±0,12	1,58±0,11	0,22-2,93 г/л	250,5	p<0,05
IgG	13,98±1,1	15,59±1,03	5,40-18,22 г/л	236	p<0,05

Как показывают данные табл. 13, достоверное отличие между средними значениями после лечения отсутствовало только по показателю АФМ (p>0,05), который в обеих группах снизился до нормальных значений. По всем остальным

показателям (АФГ, IgA, IgM, IgG) в группах исследования после лечения зарегистрированы достоверные ($p < 0,05$) различия, подтверждающие наличие влияния экзогенной NO-терапии на иммунологические параметры пациентов в отличие от санации 0,05% р-ром хлоргексидина биглюконата.

Таким образом, данные проведенного иммунологического исследования характеризовали наличие хронического воспалительного процесса при БОНЧ с преобладанием клеточного механизма иммунного ответа. В случае с группой сравнения снижение лишь одного показателя (АФМ) до нормальных значений не позволяет доказать влияние традиционной санации на иммунологические параметры в целом. При этом динамика показателей в основной группе - снижение активности клеточного звена (АФГ, АФМ) до нормальных значений, повышение напряженности местного иммунитета (IgA) и снижение концентрации гуморальных факторов острого (IgM) и хронического (IgG) воспаления - подтверждает противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект методики экзогенной NO-терапии.

3.6. Результаты биохимической диагностики костного ремоделирования

Для оценки метаболизма костной ткани выбраны два наиболее часто используемых показателя, доказавших свою эффективность: определение уровня остеокальцина как показателя активности остеобластов и синтеза новой кости, и уровня β -cross laps (С-концевого телопептида коллагена I типа) как показателя активности остеокластов и процессов деградации в костной ткани.

Определение выбранных показателей проводили до начала лечения и через 14 дней и всех пациентов исследуемых групп. Срок отмены бисфосфонатов на момент первого исследования и начала лечения у всех пациентов составлял не менее 2 месяцев.

Результаты маркеров до начала лечения в группах исследования представлены в таблице 14.

Таблица 14

Средние значения ($M \pm m$) показателей костного ремоделирования до лечения в

группах исследования

Исследуемый показатель	Основная группа (n _I =26)	Группа сравнения (n _{II} =27)	Норма	U _{эмп} (U _{кр} = 258)	Значение p
Остеокальцин	10,59±0,5	10,81±0,56	15-46 нг/мл	346	p>0,05
β-cross laps	0,21±0,03	0,23±0,03	< 0,704 нг/мл	287	p>0,05

Из данных таблицы 14 видно, что первоначальный средний уровень остеокальцина (10,59±0,5 нг/мл – в основной, 10,81±0,56 нг/мл – в группе сравнения) находится ниже границы референтного интервала (15 нг/мл), что подтверждает угнетение синтеза новой кости у пациентов с БОНЧ. Уровень β-cross laps в обеих группах невысок (0,21±0,03 нг/мл – в основной, 0,23±0,03 нг/мл – в группе сравнения), не превышает середину референтного интервала (<0,352 нг/мл), что свидетельствует о пролонгированном действии бисфосфонатов. Подобный уровень маркеров костного ремоделирования характеризует скудный регенераторный потенциал костной ткани у пациентов с БОНЧ, недостаточный для замещения либо отторжения пораженной кости. Статистического различия между средними значениями показателей в группах исследованиях до начала лечения выявлено не было (p>0,05).

Результаты повторного измерения показателей в сравнении с первоначальным представлены в таблицах 15, 16.

Таблица 15

Средние значения (M±m) показателей костного ремоделирования до и после лечения в основной группе (n_I=26)

Исследуемый показатель	Основная группа		Норма	T _{эмп} (T _{кр} = 110)	значение p
	До лечения	После лечения			
Остеокальцин	10,59±0,5	13,96±0,67	15-46 нг/мл	6	p<0,05
β-cross laps	0,21±0,03	0,35±0,03	< 0,704 нг/мл	8	p<0,05

Анализ полученных данных в основной группе показал, что через 2 недели, по завершении курса экзогенной NO-терапии, средние показатели остеокальцина и β -cross laps достоверно ($p < 0,05$) увеличились по сравнению с первоначальными (с $10,59 \pm 0,5$ нг/мл до $13,96 \pm 0,67$ нг/мл и с $0,21 \pm 0,03$ нг/мл до $0,35 \pm 0,03$ нг/мл). При этом уровень остеокальцина в среднем продолжал оставаться ниже границы референтного интервала, а уровень β -cross laps остался в пределах нормы и не превысил середину референтного интервала.

Таблица 16

Средние значения ($M \pm m$) показателей костного ремоделирования до и после лечения в группе сравнения ($n_{II} = 27$)

Исследуемый показатель	Группа сравнения		Норма	$T_{эмп}$ ($T_{кр} = 119$)	значение p
	До лечения	После лечения			
Остеокальцин	$10,81 \pm 0,56$	$11,04 \pm 0,54$	15-46 нг/мл	122,5	$p > 0,05$
β -cross laps	$0,23 \pm 0,03$	$0,27 \pm 0,03$	$< 0,704$ нг/мл	45	$p < 0,05$

Анализ полученных данных в группе сравнения показал, что через 2 недели, по завершении курса санации 0,05% р-ром хлоргексидина биглюконата, произошло достоверное ($p < 0,05$) увеличение среднего показателя β -cross laps по сравнению с первоначальными (с $0,23 \pm 0,03$ нг/мл до $0,27 \pm 0,03$ нг/мл). Достоверного повышения среднего уровня остеокальцина в группе сравнения за указанный период не произошло ($p > 0,05$).

Далее проведена оценка разницы полученных показателей в группах исследования после проведенного лечения (табл. 17).

Таблица 17

Средние значения ($M \pm m$) показателей костного ремоделирования после лечения в группах исследования

Исследуемый показатель	Основная группа ($n_I = 26$)	Группа сравнения ($n_{II} = 27$)	Норма	$U_{эмп}$ ($U_{кр} = 258$)	Значение p
------------------------	--------------------------------	------------------------------------	-------	---------------------------------	--------------

Остеокальцин	13,96±0,67	11,04±0,54	15-46 нг/мл	218,5	p<0,05
β-cross laps	0,35±0,03	0,27±0,03	< 0,704 нг/мл	216,5	p<0,05

Проведенный анализ показал улучшение показателей костного ремоделирования под влиянием экзогенной NO-терапии по сравнению с традиционной санацией 0,05% р-ром хлоргексидина биглюконата. Так, достоверное повышение (p<0,05) среднего уровня остеокальцина после лечения произошло только в основной группе (на 29,27%). Соответственно, средний уровень остеокальцина в основной группе после лечения был достоверно выше (p<0,05), чем в группе сравнения (13,96±0,67 нг/мл и 11,04±0,54 нг/мл). При этом средний уровень остеокальцина в обеих группах остался низким (ниже границы референтного интервала 15 нг/мл) как до, так и после лечения, что свидетельствует о глубоких нарушениях процесса обновления костной ткани у пациентов с БОНЧ. При этом, в обеих группах через 2 недели произошло достоверное (p<0,05) повышение среднего уровня β-cross laps (на 66,67% в основной группе, на 17,39% в группе сравнения), что закономерно в результате отмены бисфосфонатов у всех пациентов исследуемых групп. Однако в основной группе средний уровень β-cross laps после проведенного лечения был достоверно выше (p<0,05), чем в группе сравнения (0,35±0,03 нг/мл и 0,27±0,03 нг/мл соответственно). Соответственно скорость резорбции в основной группе увеличилась на 49,28% по сравнению с группой сравнения. При этом уровень резорбции у пациентов обеих групп исследования после лечения остался низким и не превысил середину референтного интервала (<0,352 нг/мл), поэтому отмену препаратов на указанный срок лечения можно считать безопасной при условии обязательного лабораторного контроля.

3.7. Изменения рентгенологической и патоморфологической картины при бисфосфонатном остеонекрозе челюстей в группах исследования

Рентгенологическое исследование проводили всем пациентам до начала лечения, затем через 1,5 месяца для того, чтобы оценить возникшие изменения после курса экзогенной NO-терапии либо санации хлоргексидином. Следующее исследование планировали через 6 месяцев, затем через – 1 год. Чаще всего первично и далее, для скрининга, выполнялась ортопантомография, в случае изменения клинической картины либо планирования хирургического лечения – магнитно-резонансная, либо конусно-лучевая компьютерная томография. В результате проведенного исследования были выделены основные рентгенологические особенности, характерные для каждой клинической стадии заболевания.

При 1 стадии БОНЧ рентгенологически очаг остеонекроза чаще всего представлял собой «пустые» лунки удаленных зубов (не более 2), которые сохранялись спустя 1,5 месяца и более после удаления, без признаков репарации (рис.18).

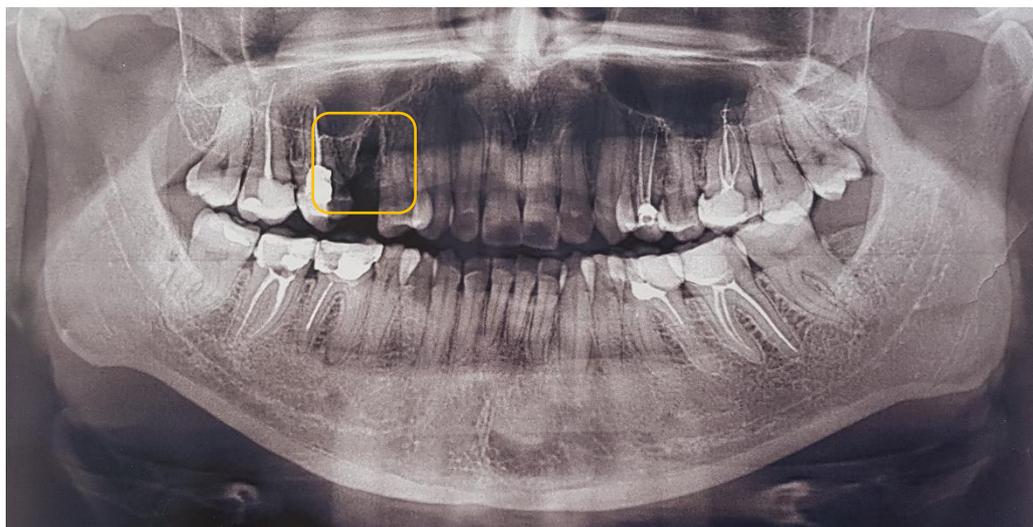


Рис. 18. «Пустая» лунка удаленного 1.5 у пациентки Г., 33 лет, БОНЧ верхней челюсти справа, 1 стадия

Рентгенологически при 2 стадии БОНЧ характерна была зона деструкции челюстной кости, неоднородная по плотности, с нечеткими контурами, по площади занимает более 2 лунок удаленных зубов (рис. 19).

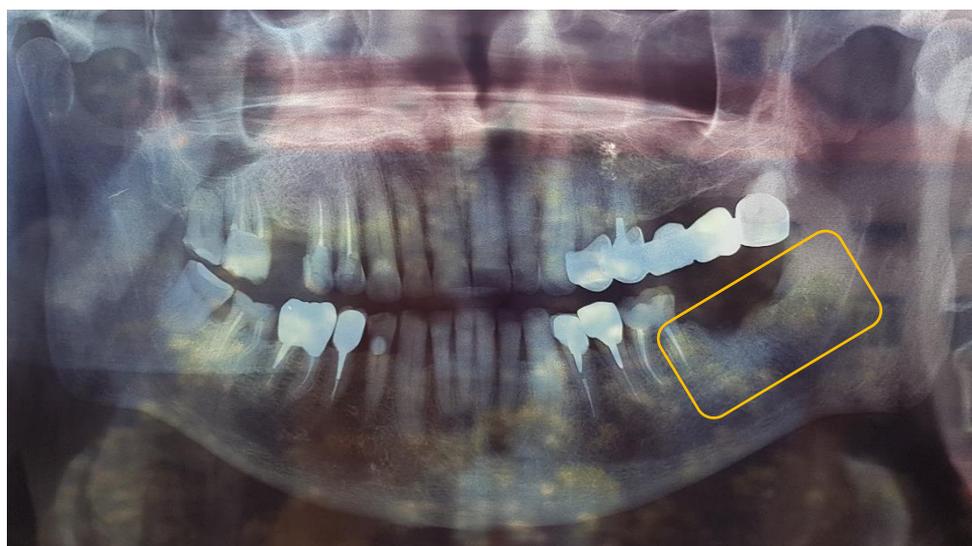


Рис. 19. ОПТГ. БОНЧ нижней челюсти в области тела и ветви слева у пациента С., 71 год, 2 стадия

Точные размеры зоны остеонекроза при 2 стадии, как правило, установить не удавалось, поскольку невозможно было визуально отследить границы перехода пораженной кости в неповрежденную, а признаки секвестрации чаще всего отсутствовали. К сожалению, на 2 стадии даже выполнение МСКТ/КЛКТ иногда не позволяло получить достоверную информацию о размерах остеонекротического очага (рис.20).

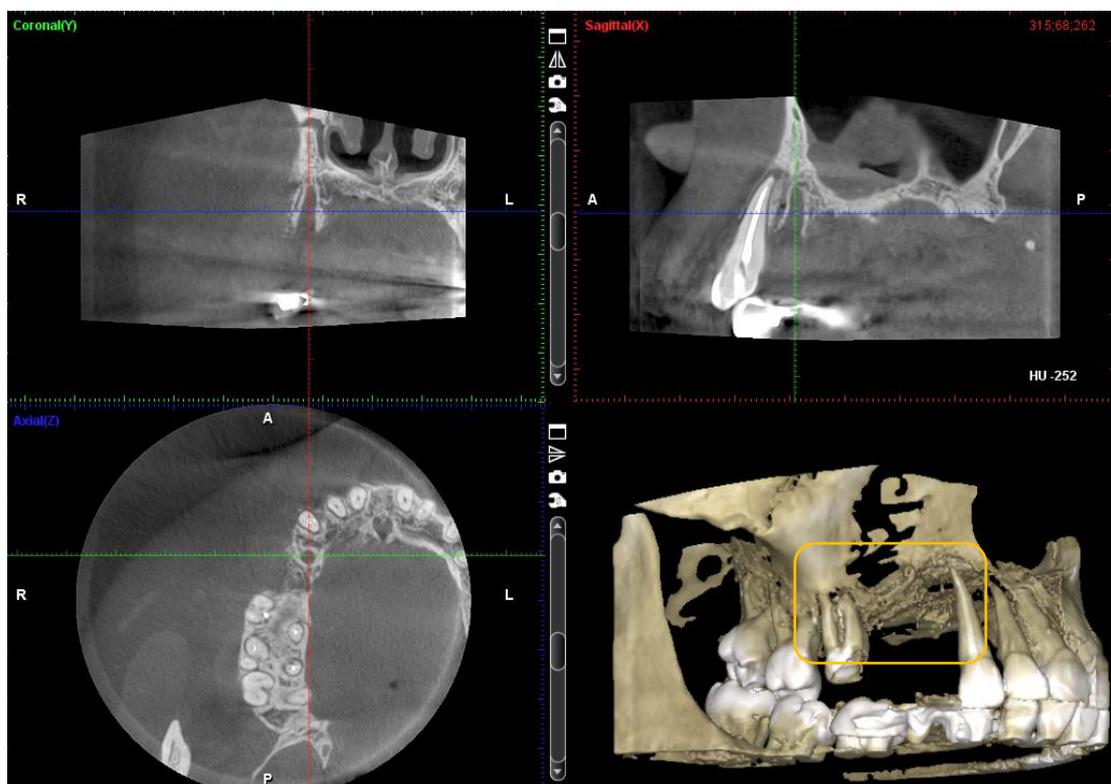


Рис. 20. КЛКТ. БОНЧ верхней челюсти справа в области 1.3,1.6, удаленных 1.5,1.4, 2 стадия

Рентгенологические признаки 3 стадии были наиболее многообразны и соответствовали клинической картине заболевания: нарушение непрерывности нижней челюсти, признаки разрушения ее нижнего края и нижнечелюстного канала, деструкция дна гайморовой пазухи со снижением ее прозрачности, двучелюстные патологические изменения, диффузное поражение тела и ветви нижней челюсти, бугров верхней челюсти и крыловидных отростков клиновидной кости, явления частичной секвестрации (рис. 21).

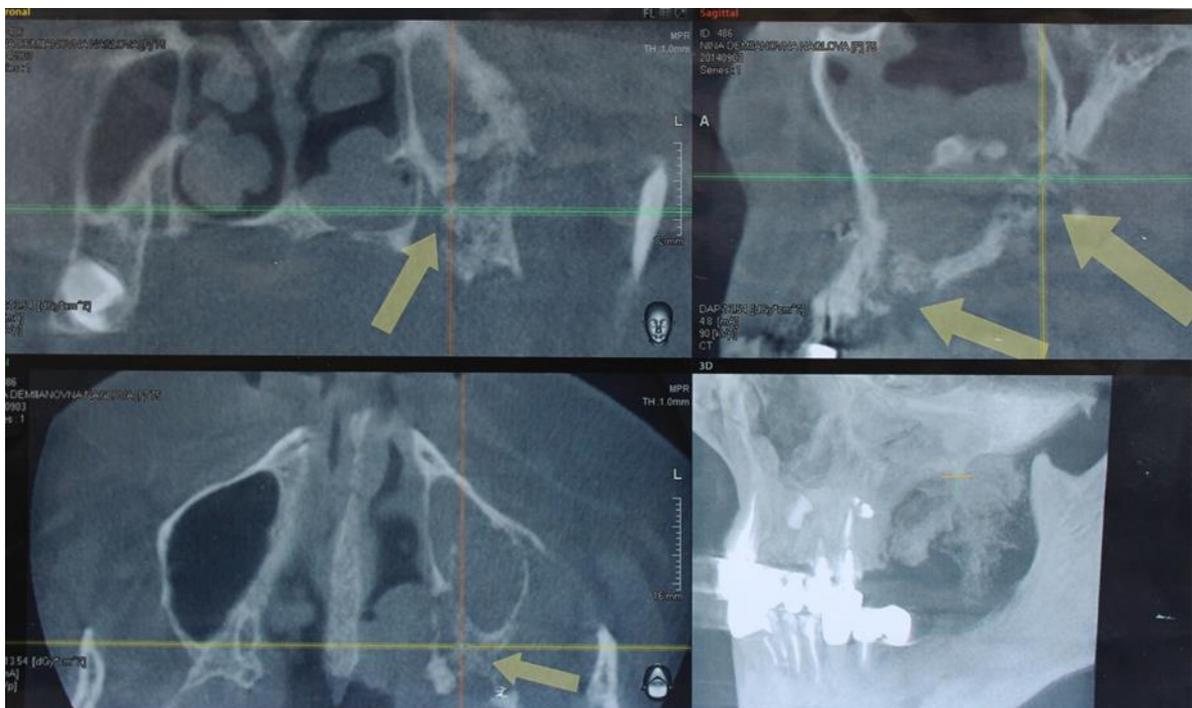


Рис. 21. КЛКТ. Пациентка Н., 75 лет. БОНЧ верхней челюсти слева 3 стадии, признаки ороантрального соустья, частичной секвестрации в области бугра верхней челюсти слева

Проанализировав полученные данные, было установлено, что только у 3 из обследованных пациентов (5,66%) на исходных рентгенограммах были признаки секвестрации в зоне остеоэкроза. Один из пациентов был распределен в основную группу, двое – в группу сравнения. Следует отметить, что ни в одном из этих случаев на момент первого исследования секвестр рентгенологически не был полностью отграничен от окружающей кости демаркационной линией, т.е. не имелось абсолютных показаний к проведению секвестрэктомии. Во всех остальных случаях (у 50 пациентов, 94,34%) первоначально очаг деструкции в челюсти четких границ не имел.

Через 1,5 месяца после проведенного лечения признаки секвестрации отмечались у 6 пациентов основной группы (23,08%) и по-прежнему у двоих пациентов группы сравнения (7,41%), а через 1 год – у 15 пациентов основной группы (57,69%), и только у 7 пациентов группы сравнения (25,93%). Также мы продолжили наблюдение за пациентами в более отдаленные сроки (рис. 22). Через полтора года секвестрация появилась еще у 2 пациентов из основной группы (всего 17 человек, 65,38%) и 1 пациента группы сравнения (всего 8 человек, 29,63%).

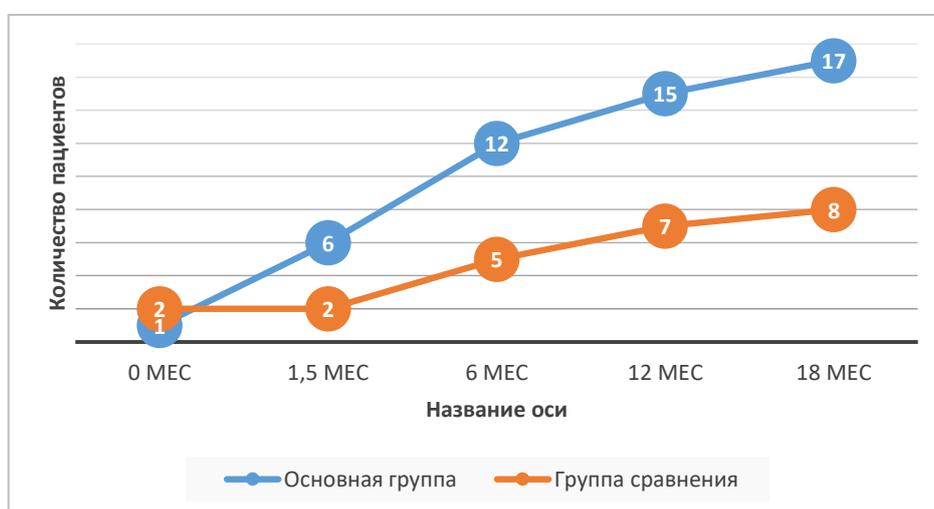


Рис. 22. График. Динамика появления признаков секвестрации на рентгенограммах

Из графика на рис. 22 видно, что наибольший абсолютный прирост пациентов с появившейся секвестрацией был в промежутке с 1,5 до 6 месяцев: 6 человек в основной группе, 3 человека - в группе сравнения.

Секвестрация в области зона некроза характеризовалась появлением четкой демаркационной линии между очагом остеонекроза и челюстной костью (рис. 23,24,25).

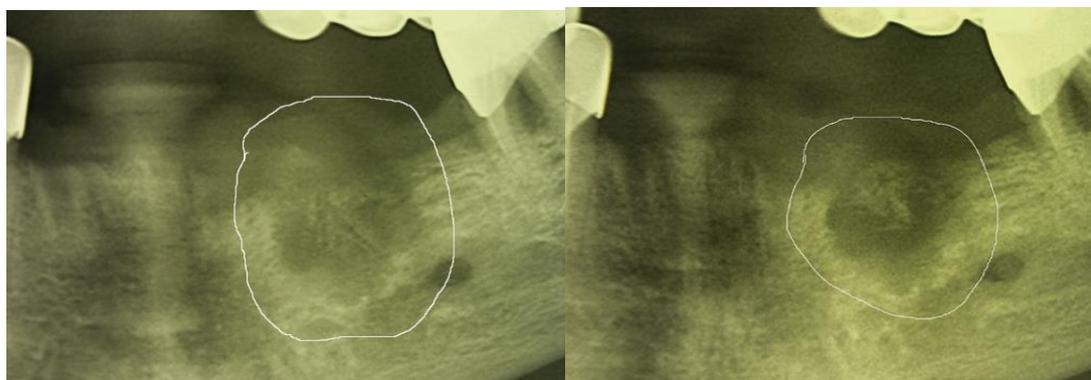


Рис 23. Фрагменты ОПТГ. Пациентка Т. 71 год, из основной группы, до лечения (слева) и через 1,5 месяца (справа). БОНЧ нижней челюсти слева, формирование секвестра

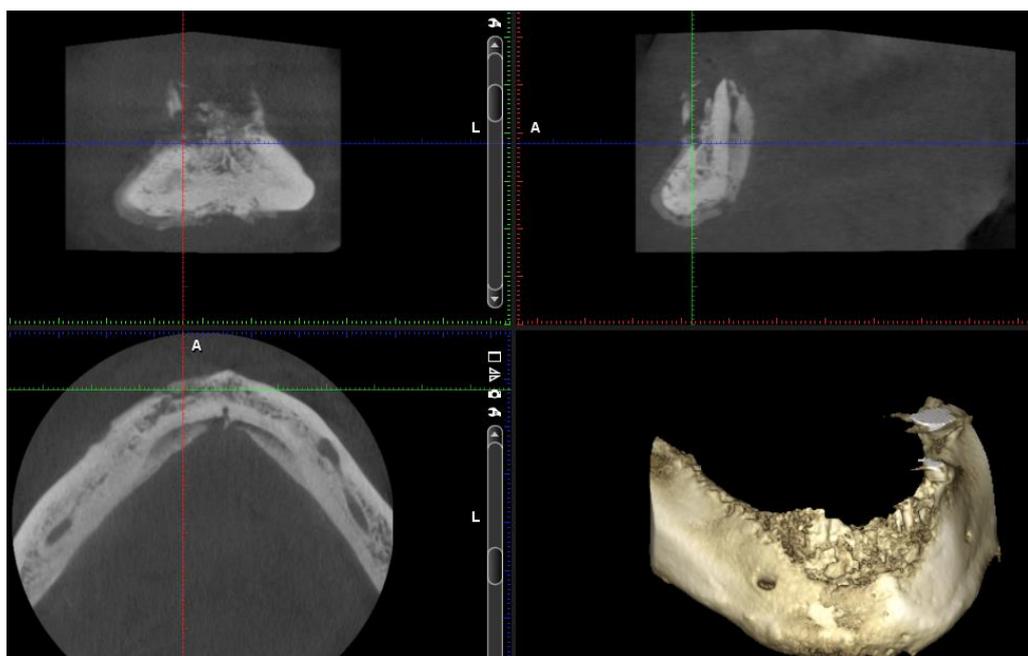


Рис. 24. КЛКТ. Пациент Л., 67 лет, группа сравнения. БОНЧ тела нижней челюсти, до лечения

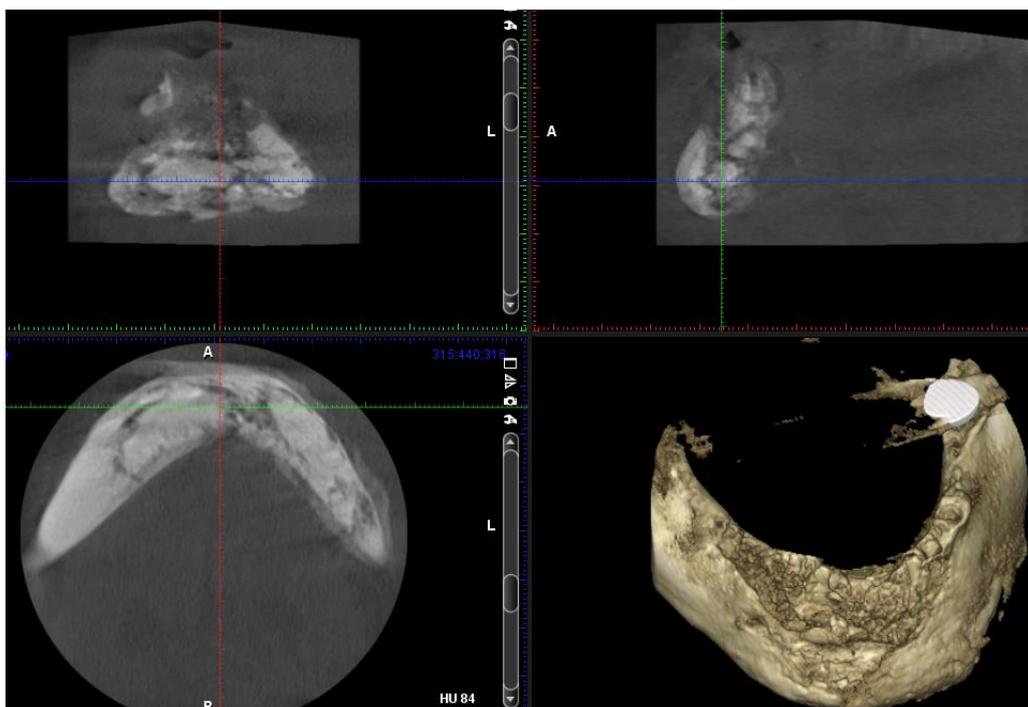


Рис. 25. КЛКТ. Пациент Л., 67 лет, группа сравнения. БОНЧ тела нижней челюсти, через 12 месяцев после лечения

Таким образом, анализ выполненных рентгенограмм подтверждает тот факт, что секвестрация при БОНЧ носит длительный характер и может занимать от 1,5 до 18 месяцев. Для сравнения полученных результатов секвестрации в исследуемых группах рассчитана величина точного критерия Фишера ($F=0,01349$). Это значит, что в основной группе, получавшей экзогенную терапию монооксидом азота, количество пациентов с рентгенологическими признаками секвестрации через 18 месяцев наблюдения было достоверно выше, чем в группе сравнения, получавшей традиционную санацию ($p<0,05$).

Другие виды рентгенологической картины наблюдались у неоперированных больных на протяжении полуторалетнего периода наблюдения. У 4 пациентов (15,38%) основной группы и 2 пациентов (7,41%) группы сравнения процесс разрушения челюстной кости приостановился, что рентгенологически характеризовалось сохранением размеров очага в прежних размерах. В некоторых случаях появлялось просветление (уплотнение) очага некроза с признаками остеосклероза (рис. 26,27,28).

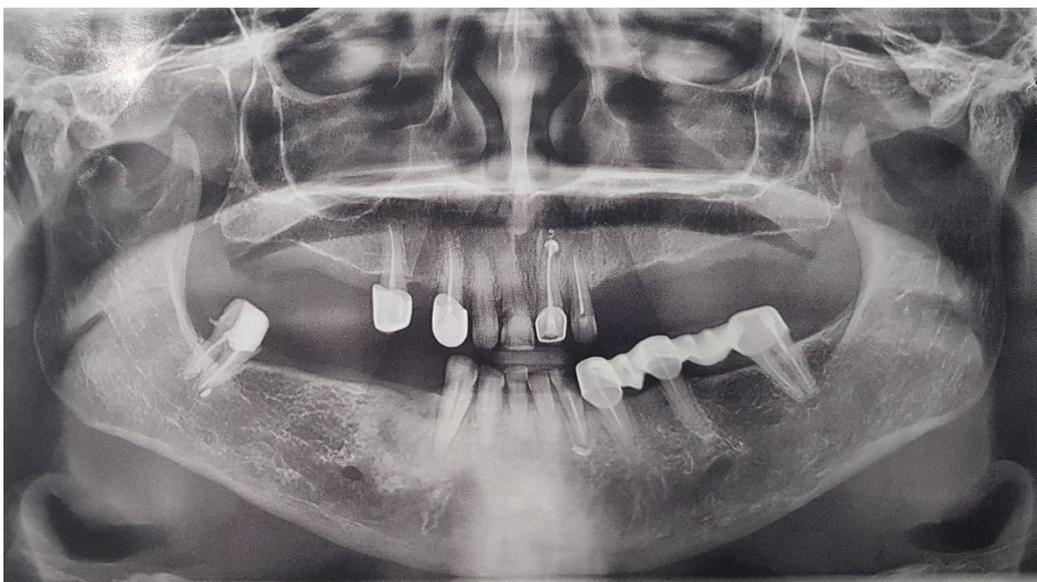


Рис. 26. ОПТГ. Пациентка П., 77 лет, основная группа, до лечения. БОНЧ нижней челюсти справа в проекции удаленного 4.4. - признаки деструкции костной ткани

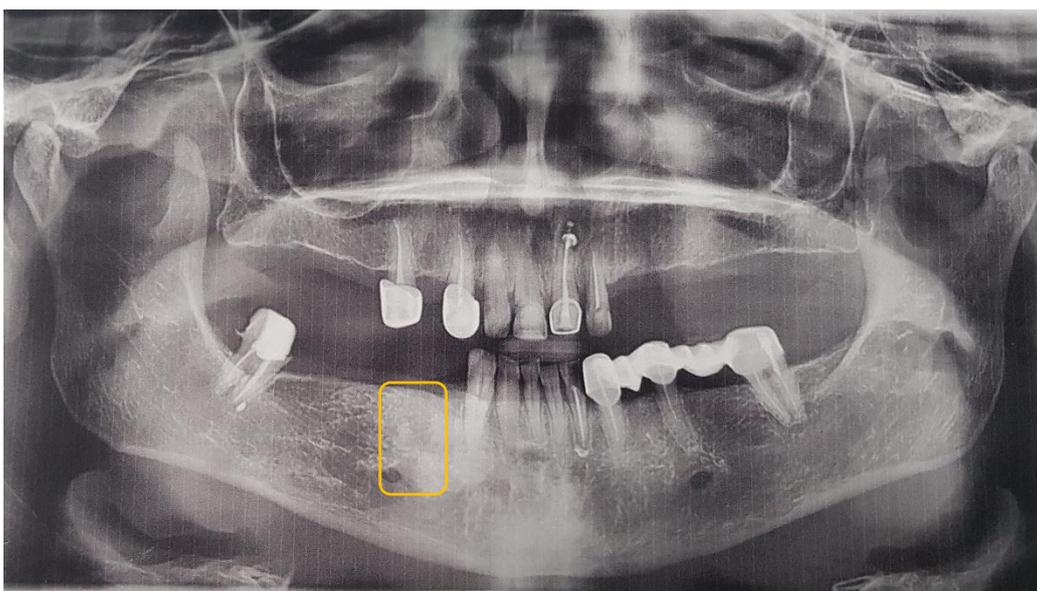


Рис. 27. ОПТГ. Пациентка П., 77 лет, основная группа, через 1,5 месяцев после лечения. БОНЧ нижней челюсти справа в проекции удаленного 4.4 - признаки уплотнения костного рисунка

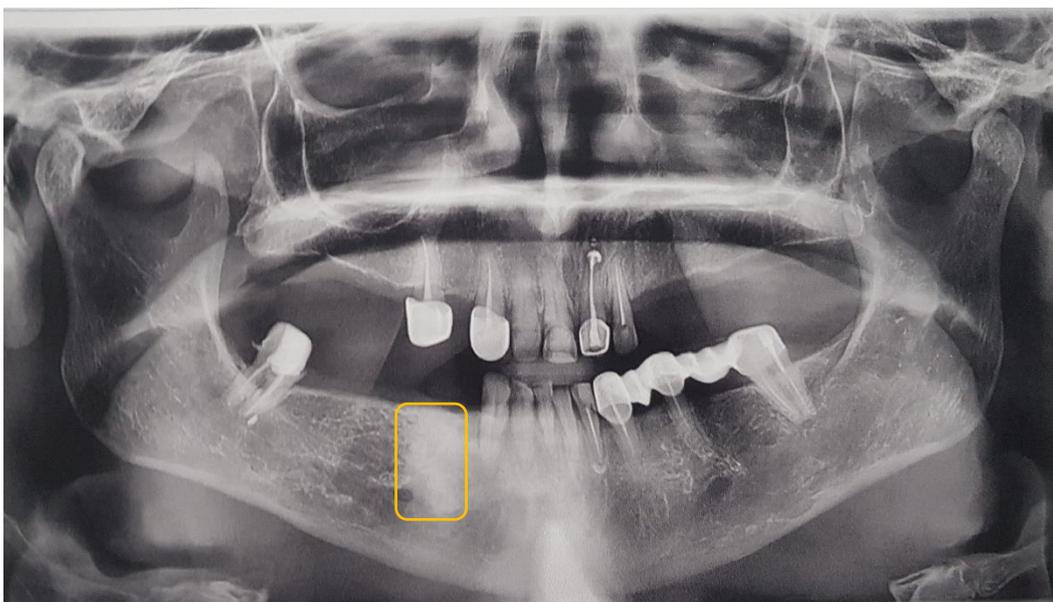


Рис. 28. ОПТГ. Пациентка П., 77 лет, основная группа, через 6 месяцев после лечения БОНЧ нижней челюсти справа в проекции удаленного 4.4. - признаки остеосклероза

У 2 пациентов (7,69%) основной группы и у 6 пациентов (22,22%) группы сравнения наблюдалась клиническая и рентгенологическая прогрессия в виде расширения зоны некроза, более или менее выраженной (рис. 29,30,31).

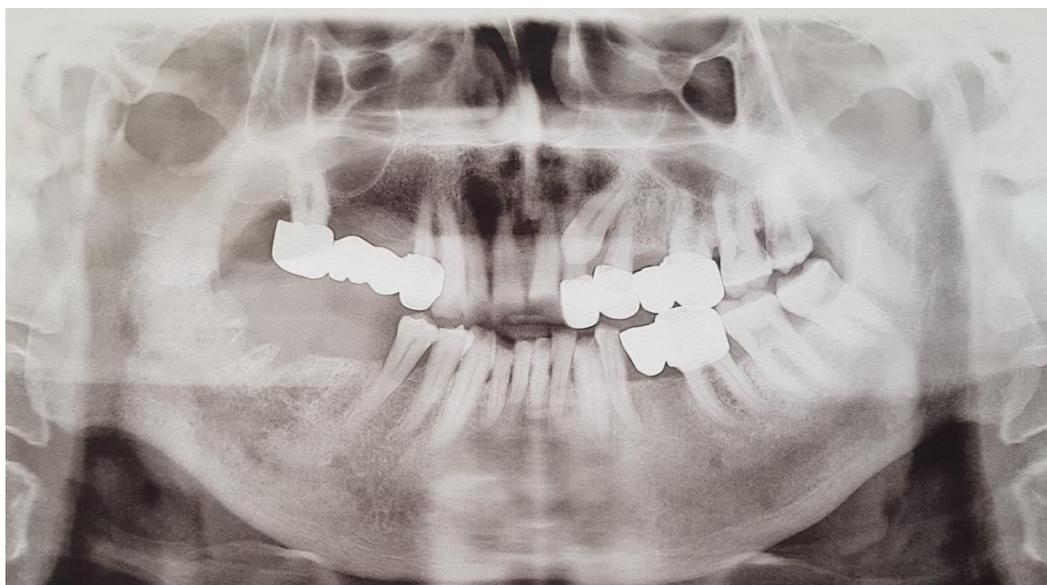


Рис. 29. Пациент В., 64 лет, группа сравнения, до лечения. БОНЧ тела нижней челюсти справа в области удаленных 4.7,4.8

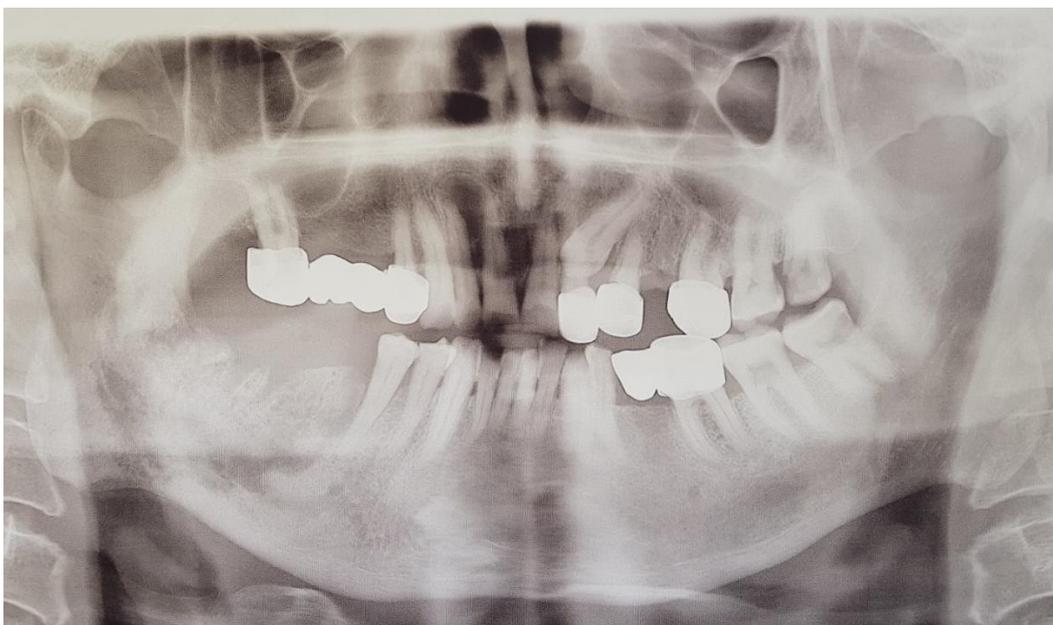


Рис. 30. ОПТГ. Пациент В., 64 лет, группа сравнения, через 1,5 месяца. БОНЧ тела нижней челюсти справа в области удаленных тела и ветви нижней челюсти справа (зона деструкции увеличилась)



Рис. 31. ОПТГ. Пациент В., 64 лет, группа сравнения, через 6 месяцев. БОНЧ тела нижней челюсти справа в области удаленных тела и ветви нижней челюсти справа (зона деструкции достигла нижнего края нижней челюсти справа)

Таким образом, данные проведенного исследования подтверждают многообразие рентгенологической картины при БОНЧ и положительное влияние терапии экзогенным монооксидом азота на динамику рентгенологических изменений у данной категории пациентов.

Гистологическое исследование при БОНЧ проводили всем прооперированным пациентам (подгруппа IA в основной группе - 20 человек, 76,92%, подгруппа IIА из группы сравнения – 19 человек, 70,37%). Пациенты групп исследования оперировались в период после проведенного лечения монооксидом азота либо санации 0,05% р-ром хлоргексидина биглюконата. Объем операций: секвестрэктомия (17 - в основной группе, 8 - в группе сравнения), частичная резекция челюсти (3 - в основной группе, 11 - в группе сравнения). Гистопрепараты готовили по стандартной методике – декальцинация, заливка в парафин, изготовление срезов, окраска гематоксилином-эозином. Изучались полученные образцы костной ткани – секвестры, резецированные фрагменты челюстей. От пациентов основной группы получено 20 образцов, от пациентов группы сравнения – 19. Проведено предварительное изучение стекол гистопрепаратов. Атипичных клеток, опухолевых патогистологических признаков в полученном операционном материале выявлено не было.

Наиболее часто встретившимися деталями гистологической картины в исследуемых образцах были: некротизированная кость, единичные остеокласты и остеобласты, колонии бактерий, лейкоцитарная инфильтрация, грануляционная ткань, единичные мелкие сосуды. Некротизированная костная ткань при БОНЧ микроскопически представляла собой бесклеточные костные балки с нечетким рисунком, либо бесструктурную ткань (некротические массы). Трабекулы имели базофильные зубчатые края с более интенсивной окраской, демонстрирующие выраженную резорбцию кости по фестончатому типу. Специфические клетки костной ткани были представлены единичными остеокластами, реже – остеобластами, в некоторых образцах их обнаружить не удалось. Колонии бактерий в образцах были смешанными, располагались сплошными массивами среди тканевого детрита, в некоторых случаях присутствовал рост актиномицетов (рис. 32).

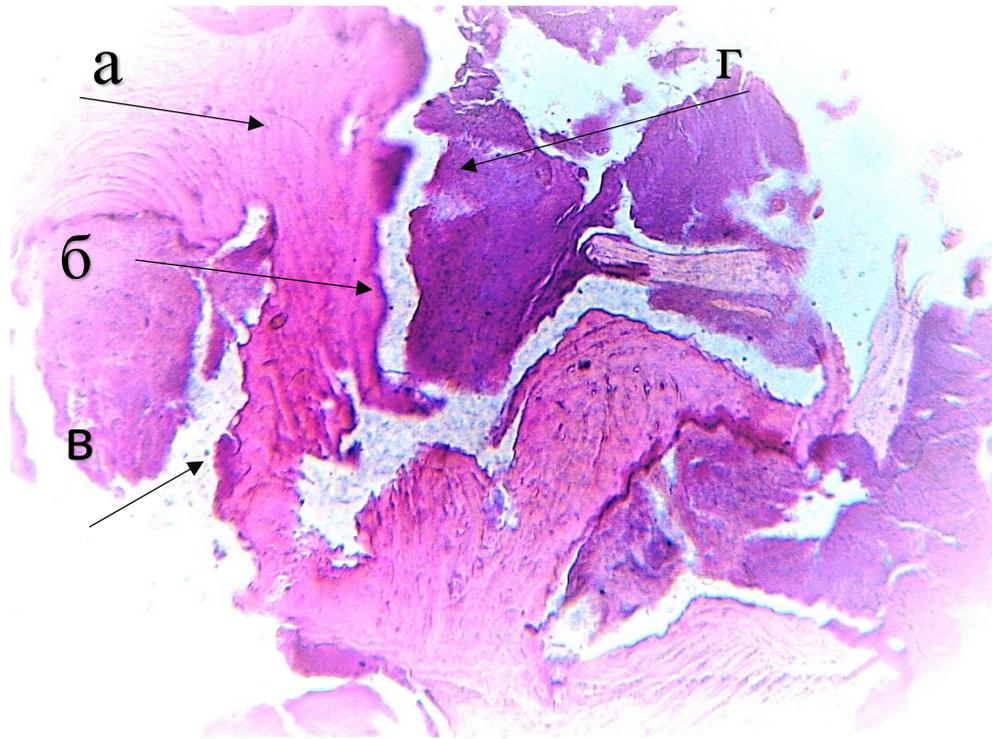


Рис. 32. Гистотопрепарат (фото). Секвестр (пациент из основной группы). Некроз костной ткани (а). Края трабекул с признаками фестончатой резорбции (б). Единичные остеокласты (в). Колонии бактерий (г). Гематоксилин и эозин, x100

Костная ткань имела крайне низкую васкуляризацию, имеющиеся мелкие кровеносные сосуды были паретически расширены. Клеточная инфильтрация была представлена лимфоцитами, нейтрофилами, располагалась в межтрабекулярном пространстве. В некоторых образцах также встречалась рыхлая незрелая грануляционная ткань (рис.33).

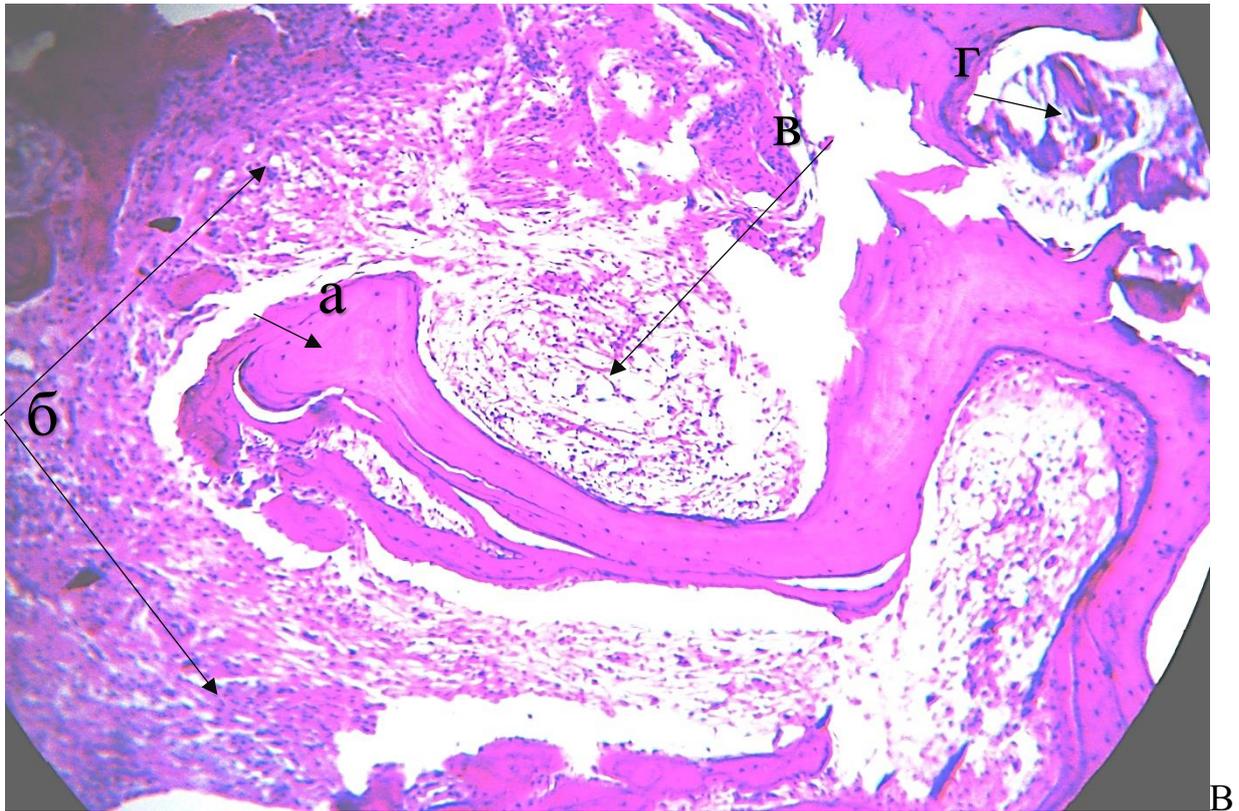


Рис. 33. Гистопрепарат (фото). Секвестр (пациент из группы сравнения). Некроз костной ткани (а). Выраженная лейкоцитарная инфильтрация (б). Грануляционная ткань (в). Колонии бактерий (г). Гематоксилин и эозин, x100

Далее гистопрепараты оценивали по наличию или отсутствию в поле зрения выделенных патоморфологических признаков. Типичная гистологическая картина в основной группе представляла собой сформированный секвестр, колонизированный микрофлорой полости рта, без признаков регенерации и активного воспалительного процесса (рис. 34).

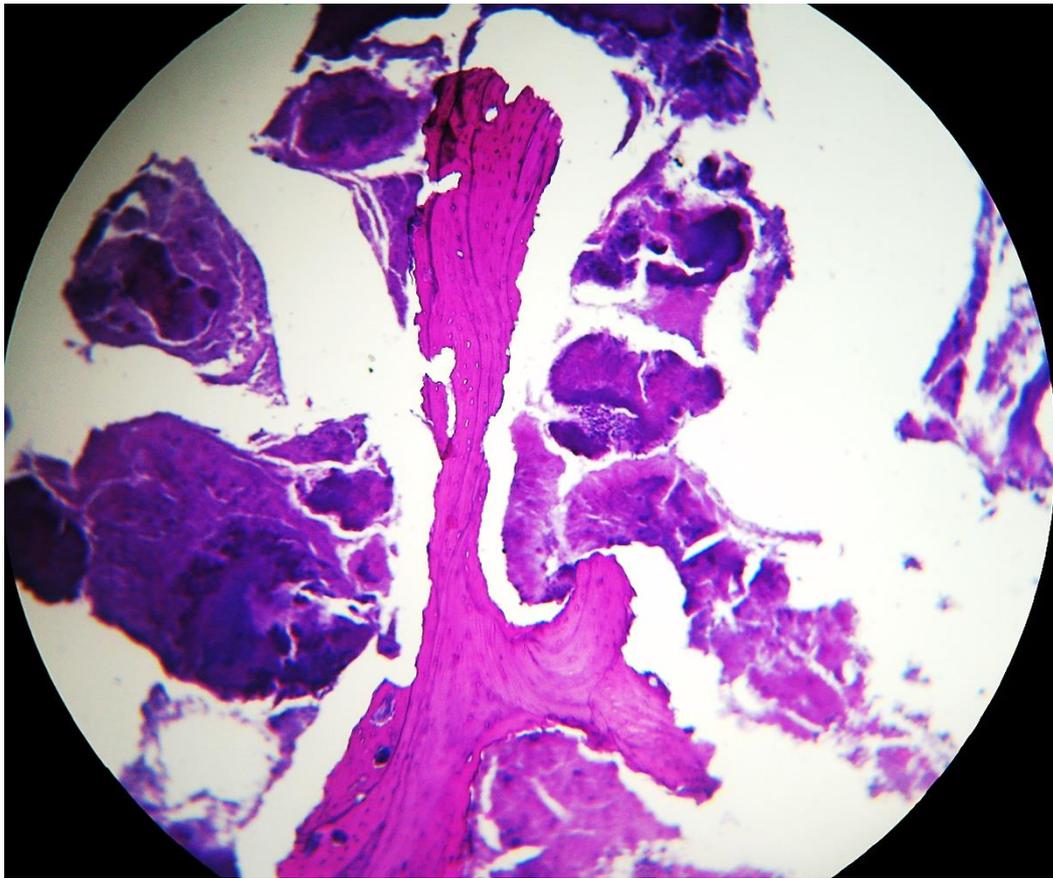


Рис. 34. Гистотопрепарат (фото). Секвестр (пациент из основной группы). Типичная гистологическая картина остеонекроза челюсти без признаков воспаления. Гематоксилин и эозин, x100

В группе сравнения наиболее часто встречалась несколько другая картина – некротизированная костная ткань, бактериальная инвазия с массивной клеточной инфильтрацией, свидетельствующей об активном воспалительном процессе (рис. 35).

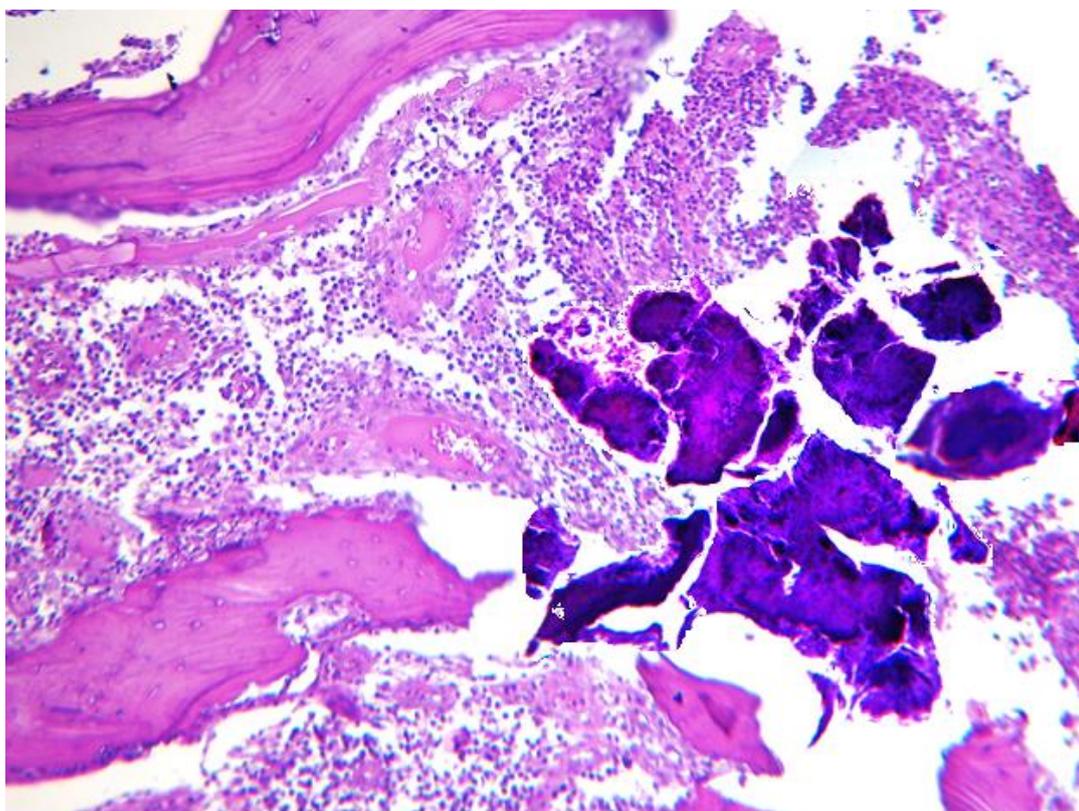


Рис. 35. Гистотопрепарат (фото). Секвестр (пациент из группы сравнения). Активная воспалительно-клеточная инфильтрация на фоне остеонекроза. Гематоксилин и эозин, x100

Гистопрепараты в группах исследования были проанализированы по всем характерным признакам. Полученные данные подвергнуты статистической обработке (табл. 18).

Таблица 18

Гистологическая картина БОНЧ в группах исследования

Признак \ Группа исследования	Основная группа (n _I =20) абс./%	Группа сравнения (n _{II} =19) абс./%	F (значение точного критерия Фишера)
Некротизированная кость	20 (100%)	19 (100%)	1
Единичные остеокласты и остеобласты	7 (35%)	11 (57,89%)	0,2049
Колонии бактерий	20 (100%)	19 (100%)	1
Лейкоцитарная инфильтрация	5 (25%)	16 (84,21)	0,00033*
Грануляционная ткань	5 (25%)	7 (36,84%)	0,50060

* различие между сравниваемыми признаками статистически достоверно (p<0,05)

Некротизированная кость и колонии бактерий, по данным таблицы 1, встречались во всех исследуемых образцах, поэтому могут являться основными патогистологическими признаками БОНЧ. Также в образцах обеих групп исследования встречались единичные остеокласты и остеобласты, грануляционная ткань, лейкоцитарная инфильтрация, однако статистически достоверное различие между образцами обнаружено только по последнему признаку ($p < 0,05$). Это значит, что основным отличием патогистологической картины БОНЧ в группах исследования являлось преобладающее присутствие лейкоцитарной инфильтрации в образцах группы сравнения, получавшей традиционную санацию.

3.8. Роль экзогенного монооксида азота в оптимизации результатов комплексного лечения бисфосфонатного остеонекроза челюстей.

После проведенного курса терапии с применением экзогенного монооксида азота либо традиционной санации очагов остеонекроза 0,05% р-ром хлоргексидина биглюконата пациенты обеих групп исследования находились под наблюдением, обследовались клинически и рентгенологически через 1,5 месяца после окончания курса лечения, а далее - не реже 1 раза в 6 месяцев. Часть пациентов обеих групп была подготовлена к оперативному лечению в сроки от 2 до 18 месяцев после начала наблюдения и лечения (подгруппы IA и IIA). Критериями (показаниями) для проведения оперативного лечения считали: 1) появление признаков секвестрации; 2) диффузное поражение тела и (или) ветви нижней челюсти, тела верхней челюсти с некупируемым болевым синдромом; 3) рецидивирующий гнойно-воспалительный процесс в околочелюстных тканях, связанный с большим объемом некротизированной кости и невозможностью поддерживать гигиену полости рта (характерен 2 стадия); 4) наличие патологического перелома или ороантрального соустья (3 стадия).

Противопоказанием для любых оперативных вмешательств считали 1 стадию процесса, когда очаг оголения костной ткани челюсти существовал без признаков воспаления в окружающих тканях, отсутствие выраженного болевого синдрома,

отсутствие рентгенологических признаков секвестрации либо прогрессирования процесса.

В зависимости от клинической и рентгенологической картины оперативное вмешательство у пациентов исследуемых групп выполнялось в объеме секвестрэктомии (при имевшемся рентгенологически подтвержденном секвестре) либо частичной резекции челюсти (при отсутствии полноценной секвестрации в течение 6 месяцев наблюдения, а также в соответствии с перечисленными выше показаниями).

Секвестрэктомия проводилась внутриротовым доступом путем отслаивания слизисто-надкостничного лоскута в проекции секвестра, размеры лоскута планировались с учетом необходимости беспрепятственного обзора зоны операционного вмешательства и перекрытия образующегося дефекта. При секвестрэктомии удалялись только секвестры и видимо нежизнеспособные мягкие ткани и грануляции. Лоскут мобилизовывали, костную рану промывали растворами антисептиков и рыхло тампонировали йодоформной турундой, края лоскута фиксировали сближающими швами. Секвестрэктомия выполнена 17 пациентам (65,38%) в основной группе, 8 пациентам (29,63%) в группе сравнения.

Частичная резекция челюсти выполнялась с сохранением либо без сохранения ее непрерывности. В последнем случае планировался реконструктивно-пластический компонент. На верхней челюсти учитывались риски возникновения ороантрального (ороназального соустья). При его наличие первым этапом выполнялась резекция верхней челюсти и санационная гайморотомия, а при удовлетворительном заживлении вторым этапом – пластика соустья через 2-3 месяца. При неудовлетворительном заживлении и большом дефекте изготавливали obturating протез на верхнюю челюсть. На нижней челюсти замена резецированной ветви и части тела нижней челюсти производилась реконструктивной титановой пластиной. Частичная резекция челюсти выполнена 3 пациентам (11,54%) в основной группе, при этом во всех случаях удалось соблюсти принцип непрерывности челюстной кости, а также 11 пациентам (40,74%) – в

группе сравнения, из них 4 операции с нарушением непрерывности челюстной кости.

Этапы операции резекции при внутриротомом доступе проводили аналогично секвестрэктомии, описанной выше. Отличием являлось выполнение резекции фрагмента пораженной кости с учетом анатомических особенностей челюсти, в пределах видимо здоровой (активно кровоточащей) кости. При субтотальной резекции нижней челюсти сочетали внутриротовой доступ с внеротовым стандартным подчелюстным доступом, ушиванием раны послойно сначала в полости рта, затем снаружи с оставлением резиновых выпускников на 24-48 часов. Использовали титановые реконструктивные пластины и винты фирмы «Конмет», межчелюстную фиксацию на минивинтах и резиновых тягах на 3-4 недели после операции. Тип обезболивания: 1) местное с использованием анестетиков артикаинового ряда с учетом индивидуальных особенностей больного (Ультракаин Д, ДС, ДС форте, Скандонест); 2) общее при условии сохранного состояния больного и отсутствия абсолютных противопоказаний к проведению анестезиологического пособия.

Также обязательным пунктом подготовки больного являлся подбор антибактериальной терапии с учетом результатов микробиологического исследования из очагов остеонекроза. Антибактериальную терапию начинали за 3 дня до предполагаемого оперативного вмешательства и продолжали в общей сложности в течение 10 дней. В конце курса проводили профилактику кандидозной инфекции путем однократного приема противогрибкового препарата, к которому ранее была выявлена чувствительность.

В послеоперационном периоде проводили перевязки, которые включали в себя обработку ран в полости рта 0,05% р-ром хлоргексидина, на коже – 3% р-ром перекиси водорода и 0,5% р-ра хлоргексидина биглюконата спиртового, замены йодоформных турунд, использование мазей «Метрогил Дента» в полости рта, «Левомеколь» - на коже, снятие швов на 10-14 сутки после операции. На протяжении всего периода лечения проводили клинико-лабораторный контроль

общего состояния больных, адекватное обезболивание с учетом тяжести проведенного оперативного вмешательства.

Всего прооперировано 20 человек (76,92%) из основной группы, 19 человек (70,37%) из группы сравнения ($F=0,75701$, $p>0,05$). Установлено, что количество прооперированных и неоперированных больных в группах исследования статистически не отличалась ($p>0,05$), поэтому фактор использования экзогенной NO-терапии не влиял на показатель хирургической активности у пролеченных пациентов с БОНЧ. При этом время, ушедшее на подготовку больных к оперативному лечению, в основной группе составило $6,68\pm 0,91$ месяцев, а в группе сравнения – $9,42\pm 0,89$ месяцев ($U_{\text{эмп}}(113) < U_{\text{кр}}(130)$, $p < 0,05$). Таким образом было установлено, что применение экзогенной NO-терапии достоверно сократило время, предшествующее оперативному вмешательству у пациентов с БОНЧ, по сравнению с проведением стандартной санации, в среднем на 2,74 месяца.

6 человек (23,08%) из основной группы и 8 человек (29,63%) из группы сравнения (подгруппы IB и IIB) продолжили лечение консервативно и не оперировались по следующим причинам: стабилизация процесса остеонекроза и отсутствие показаний для операции (4 пациента, 15,38%, основной группы и 2 пациента, 7,4%, группы сравнения), прогрессия основного заболевания за время наблюдения (1 пациент, 3,85%, основной группы и 2 пациента, 7,4 %, группы сравнения), декомпенсация сопутствующей патологии за время наблюдения (1 пациент, 3,85%, основной группы и 4 пациента, 14,81%, группы сравнения). Данная группа больных получала в дальнейшем антибактериальную терапию с учетом результатов микробиологического исследования.

Был проведен анализ клинических исходов у пролеченных больных с БОНЧ (табл. 19). Благоприятным исходом считали заживление очага у прооперированных больных (ремиссию) либо стабилизацию процесса остеонекроза для неоперированных пациентов на срок не менее 1 года. Под стабилизацией процесса считали отсутствие гнойно-воспалительных осложнений и рентгенологических признаков расширения размеров очага остеонекроза либо секвестрации.

Неблагоприятным исходом считали рецидив заболевания после операции и расширение зоны остеонекроза у пациентов с БОНЧ.

Таблица 19

Клинические исходы БОНЧ в группах исследования

Исход лечения	Основная группа (n _I =26)		Группа сравнения (n _{II} =27)	
	IA (абс./%)	IB (абс./%)	IIA (абс./%)	IIB (абс./%)
Благоприятный	15 (57,69%)	4 (15,39%)	10 (37,04%)	2 (7,4%)
всего	19 (73,08%)		12 (44,44%)	
Неблагоприятный	5 (19,23%)	2 (7,69%)	9 (33,33%)	6 (22,22%)
всего	7 (26,92%)		15 (55,56%)	
χ^2	4,472 (p=0,035)			

Благоприятный клинический исход имело комплексное лечение у 19 пациентов (73,08%) основной группы и у 12 пациентов (44,44%) группы сравнения. Анализ количества различных исходов в двух группах исследования с применением критерия Пирсона указывает на статистически значимую связь между факторным и результативным признаками (при уровне значимости $p < 0,05$). Это обозначает, что применение экзогенной NO-терапии сильнее, чем традиционная санация, повлияло на количество благоприятных клинических исходов у пациентов с БОНЧ.

Таким образом, проведенный анализ времени, предшествовавшего операции, и клинических исходов заболевания доказывает эффективность терапии монооксидом азота в комплексном лечении пациентов с БОНЧ по сравнению с традиционной санацией 0,05% р-ром хлоргексидина биглюконата.

Клинический случай

Пациентка О., 64 лет, обратилась в отделение челюстно-лицевой хирургии с жалобами на постоянные ноющие боли в области нижней челюсти слева, выделение гноя в проекции удаленных зубов, нарушение приема пищи.

Наблюдается у онколога с диагнозом «Cancer шейки матки. ст. 3, T3N1M1, после комплексного лечения (экстирпация матки с придатками, химиолучевая терапия. Прогрессирование в кости позвоночника (Th12, L1), состояние после лучевой терапии, бисфосфонатотерапии, клиническая группа 2, стабилизация процесса». Принимала препараты золедроновой кислоты (всего 26 инъекций).

В июле 2017г у пациентки появились жалобы на ноющие боли в области нижней челюсти слева, связывала их появление с наличием разрушенного 3.8 зуба. Обратилась в стоматологическую поликлинику по месту жительства, где пациентке удалили разрушенный 3.8. Лунка удаленного зуба не заживала. Обратилась повторно к стоматологу-хирургу, проведен кюретаж лунки 3.8, состояние ухудшилось. В сентябре 2017 г в связи с этим был удален 3.7 зуб, однако боли не прекратились, в области удаленных зубов стало появляться гнойное отделяемое. Неоднократно обращалась за помощью в стоматологическую поликлинику, где проводились промывания лунок растворами антисептиков, пациентке был назначен курс антибактериальной терапии (амоксиклав таблетированно). Лечение имело кратковременный эффект, была направлена на консультацию к челюстно-лицевому хирургу. В связи с проблемами в полости рта бисфосфонаты были отменены лечащим врачом-онкологом 3 месяца назад. Сопутствующая патология: гипертоническая болезнь 2 степени, 2 стадии, риск 3. Хронический вирусный гепатит «С», низкая степень биохимической активности.

При осмотре. Контур лица не нарушен. Кожный покров в цвете не изменён, в складку собирается свободно. Лимфатические узлы челюстно-лицевой области не увеличены, безболезненны. Открывание рта свободное, безболезненное в полном объёме. В полости рта: В области альвеолярного гребня нижней челюсти слева в проекции отсутствующих зубов 3.7, 3.8 зубов слизистая слабо гиперемирована, слабо болезненна при пальпации, имеется свищевой ход со скудным серозно-гнойным отделяемым, при зондировании его определяется шероховатая безболезненная кость (рис. 36).



Рис. 36. Фото. Пациентка О., 64 лет. Бисфосфонатный остеонекроз нижней челюсти слева в области отсутствующих 3.7, 3.8

На имеющейся у больной ортопантограмме отмечается очаг деструкции костной ткани в проекции отсутствующих 3.7, 3.8 зубов, с неоднородной структурой, без четких границ (рис. 37).

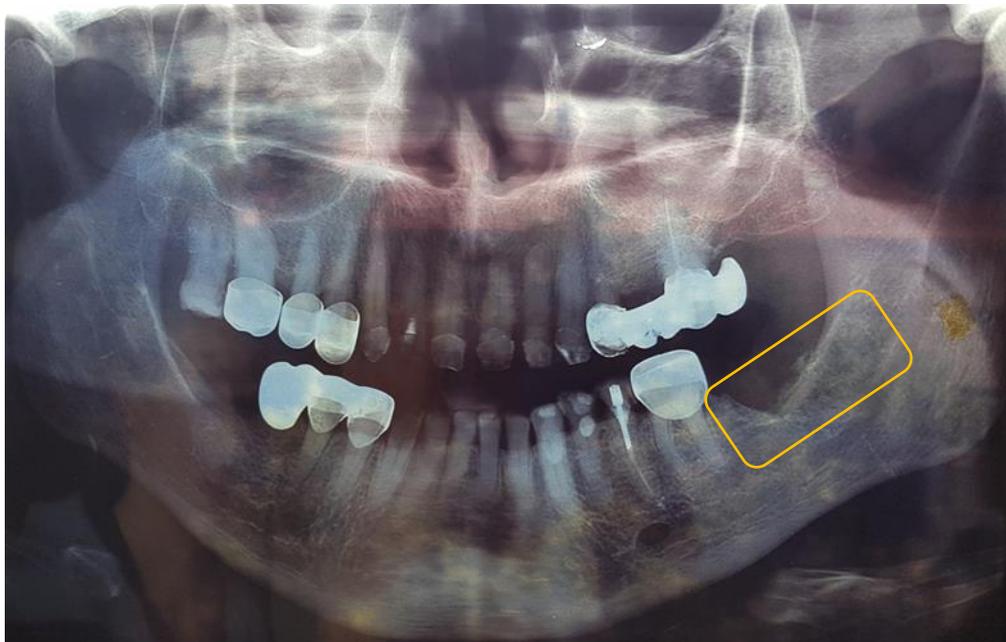


Рис. 37. ОПТГ. Пациентка О., 64 лет. Бисфосфонатный остеонекроз нижней челюсти слева в области отсутствующих 3.7, 3.8. Очаг деструкции костной ткани

На основании анамнеза и клинико-рентгенологической картины пациентке был установлен диагноз: Бисфосфонатный остеонекроз нижней челюсти слева в

области отсутствующих 3.7, 3.8 зубов, 1 стадия. Очевидно, что предшествующее хирургическое лечение ухудшило состояние пациентки, привело к образованию кратерообразного очага деструкции костной ткани нижней челюсти без каких-либо признаков секвестрации, а также к хроническому воспалительному процессу в мягких тканях, окружающих зону некроза, с формированием свищевого хода. В настоящее время оперативное лечение было противопоказано. В связи этим, пациентке было предложено вступить в основную группу обследования и лечения с применением экзогенной NO-терапии.

После проведения терапии с применением экзогенного монооксида азота пациентка отметила улучшение самочувствия в виде уменьшения болей в области нижней челюсти слева, практически полного отсутствия гнойного отделяемого в полости рта, улучшения аппетита, отказа от обезболивающих препаратов. Результаты исследований: увеличение значений маркеров костного ремоделирования свидетельствует об интенсификации процессов обмена в костной ткани, уменьшение показателей активности фагоцитоза, IgM, IgG и отрицательный повторный посев – о противовоспалительном эффекте терапии, а снижение Σ ОИР-14-RU – об улучшении качества жизни (табл. 20).

Таблица 20

Результаты исследований пациентки О., 64 лет, с бисфосфонатным остеонекрозом нижней челюсти слева в области отсутствующих 3.7, 3.8 зубов, 1 стадия

Показатели	До лечения	После лечения	Норма
Остеокальцин	9	12	15-46 нг/мл
β -cross laps	0,086	0,146	< 0,704 нг/мл
АФГ	96	90	82 – 90%
АФМ	89	84	75 – 85%
IgA	1,72	1,81	0,7-4,0 г/л
IgM	1,56	1,23	0,22-2,93 г/л
IgG	16,21	13,59	5,40-18,22 г/л
Микрофлора	Staphylococcus aureus 10 ⁶ КОЕ/мл	отрицательно	<10 ⁴ КОЕ/мл
Σ ОИР-14-RU	32	24	<25 баллов

При проведение контрольной рентгенографии через 6 месяцев обнаружен сформированный секвестр (рис. 38).

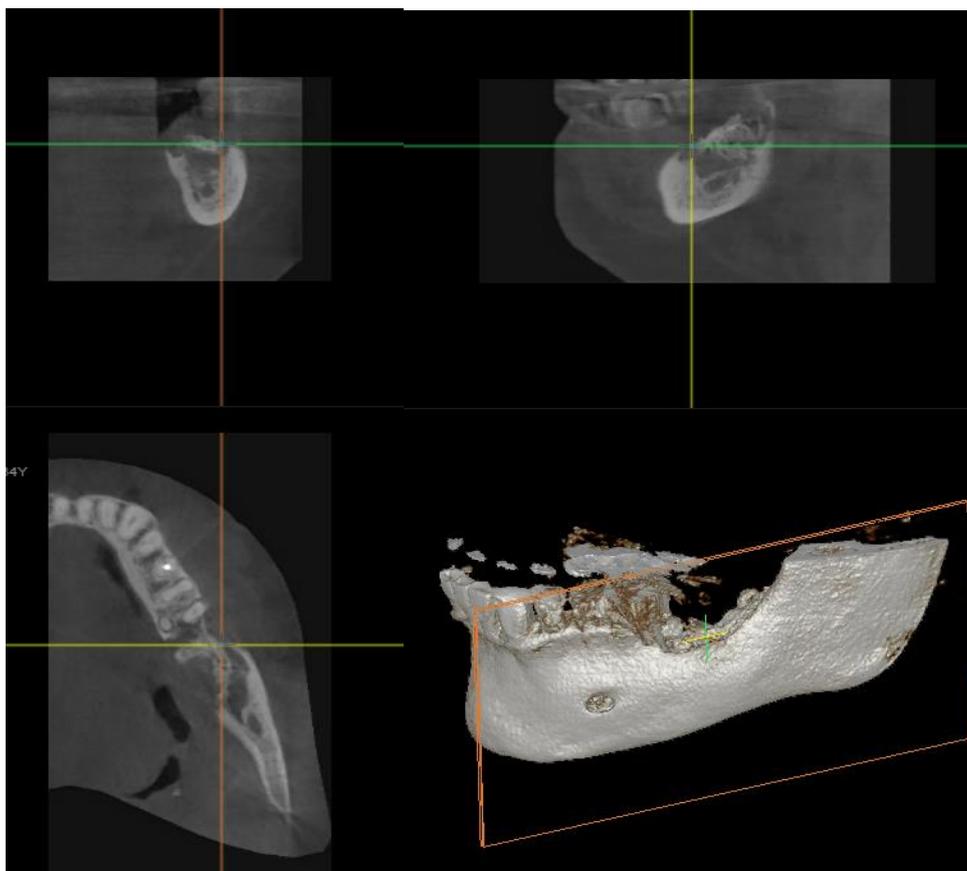


Рис. 38. КЛКТ. Пациентка О., 64 лет. Бисфосфонатный остеонекроз нижней челюсти слева в области отсутствующих 3.7, 3.8. Секвестрация

Принято решение о проведении секвестрэктомии под местным обезболиванием (рис. 39,40,41).

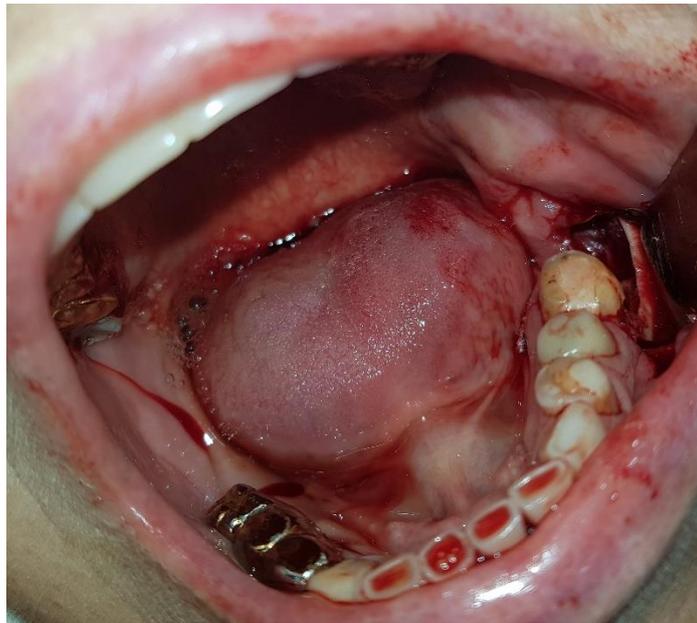


Рис. 39. Фото. Вид секвестральной полости после удаления секвестра и грануляций



Рис. 40. Фото. Полость тампонирована йодоформной турундой, этап наложения ШВОВ



Рис. 41. Фото. Удаленный секвестр

В послеоперационном периоде пациентка получала ципрофлоксацин (с учетом результатов микробиологического исследования) по 500 мг 2 раза в сутки перорально 10 дней, далее 1 таблетку флуконазола, пробиотики. Нуждалась в обезболивании в течение 5 дней после операции. Через 3 недели произошло полное заживление послеоперационного дефекта (рис. 42).



Рис. 42. Фото. Эпителизация послеоперационного дефекта

На основании полученных результатов исследования сформированы **рекомендации по комплексному лечению бифосфонатного остеонекроза челюстей с использованием экзогенной NO-терапии.**

1. Для вступления в протокол пациенту необходимо получить заключение онколога о состоянии онкологического процесса на данный момент времени, возможности отмены бисфосфонатов на период лечения. Срок отмены перед началом терапии должен составить не менее 2 месяцев. Необходимо провести обследование пациента в объеме: осмотр челюстно-лицевой области, общеклиническое лабораторное и инструментальное обследование, микробиологическое исследование из очагов остеонекроза, рентгенография, определение качества жизни с помощью опросника ОНП-14-RU, маркеров костного ремоделирования (остеокальцин, β -cross laps), иммунологических показателей (активность фагоцитоза, иммуноглобулины А,М,С). Перечисленный комплекс современных методов диагностики позволит определить особенности клинической картины бисфосфонатного остеонекроза челюстей, стадию процесса, состояние окружающих тканей, активность воспалительного процесса, а также общее состояние больного и возможные противопоказания к проведению лечения.

2. Противопоказаниями к экзогенной NO-терапии считаем признаки прогрессирования основного заболевания (злокачественный процесс), патологическое повышение костной резорбции (β -cross laps), явления обострения воспалительного процесса в околочелюстных тканях.

3. Экзогенная NO-терапии проводится с помощью аппарата «Плазон». Методика: после установки роторасширителя воздушно-плазменный поток монооксида азота в терапевтическом режиме направляется в область очага остеонекроза и слизистой обеих челюстей с применением манипулятора с диаметром 2 мм, с экспозицией 30 секунд на 1см^2 с расстояния 2 см ежедневно в количестве 10 сеансов. За время наблюдения все пациенты переносили подобный режим лечения удовлетворительно, побочных эффектов обнаружено не было.

4. Обязателен клинико-лабораторный контроль не позднее 1,5 месяцев после завершения курса NO-терапии для адекватной оценки эффективности проведенного лечения. Наиболее важным считаем определение показателя β -cross laps, позволяющего не пропустить чрезмерное повышение костной резорбции. Рентгенографическое исследование желательнее проводить не реже 1 раза в 6

месяцев для отслеживания размеров очага остеонекроза в динамике, а также для установления появления секвестров. При отсутствии противопоказаний, возможно проведение повторного курса для ускорения процесса секвестрации.

5. При появлении секвестров планируется оперативное лечение в объеме секвестрэктомии. При отсутствии секвестрации и расширении очага остеонекроза за период 6 месяцев после курса экзогенной NO-терапии целесообразно провести операцию резекции челюсти при условии сохранности пациента. При явлениях стабилизации процесса БОНЧ (отсутствие активных жалоб, постоянные размеры очага либо появление рентгенологических признаков остеосклероза челюстной кости в проекции очага, отсутствие клинических и лабораторных признаков воспалительного процесса) от оперативного лечения лучше воздержаться, продолжив клинико-лабораторное наблюдение за пациентом 1 раз в 3 месяца.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Разработка эффективных методов паллиативного лечения пациентов со злокачественными новообразованиями является одним из приоритетов медицины сегодняшнего дня [1,38,68,155]. Старение населения, ухудшение экологической обстановки, возрастающее число онкобольных, повышение требований пациентов к качеству жизни – ставит новые задачи перед врачами различных специальностей [15,56,57]. Научные исследования последнего десятилетия доказывают, что назначение бисфосфонатов при метастатическом поражении костей скелета приводит к значительному улучшению состояния онкобольных, увеличивает их выживаемость [4,38,73]. Под действием бисфосфонатов костная ткань становится более прочной, устраняется гиперкальциемия, уменьшается болевой синдром и риск патологических переломов [3,101,123]. К сожалению, при этом костная ткань значительно теряет способность к ремоделированию, а соответственно – и к

репарации, становится уязвимой к механической травме и бактериальной инвазии [132, 196]. Число научных сообщений о развитии остеонекроза челюстных костей, развившегося на фоне приема бисфосфонатов, на сегодняшний день не уступает клиническим разработкам по внедрению новых препаратов антирезорбтивного действия [42,211]. Поэтому очевидно, почему бисфосфонатный остеонекроз челюстей за последние годы окончательно приобрел статус самостоятельного заболевания ввиду его особых этиопатогенетических особенностей, характерной клинической картины и возрастающей частоты встречаемости.

За период с 2015 по 2019 годы в отделении челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ СК «Городской клинической больницы скорой медицинской помощи» г. Ставрополя проходили лечение 59 пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей. Среди пациентов было 38 женщин (64,41%) и 21 (35,59%) мужчина, в возрасте от 33 до 83 лет, средний возраст $65,37 \pm 1,3$ лет (исходная группа). Из пациентов исходной группы были сформированы репрезентативные группы исследования – основная группа из 26 человек, которым была проведена терапия экзогенным монооксидом азота, и группа сравнения из 27 человек, получавшая традиционное лечение (санация 0,05% р-ром хлоргексидина биглюконата). Проведенный сравнительный анализ показал, что в основной группе, как и в группе сравнения, прослеживались признаки, отмеченные в исходной группе больных: 1) преобладание среди пациентов с БОНЧ женщин над мужчинами; 2) наибольшее число пациентов в возрастной категории 60-69 лет (26 человек, 45,61%), причем средний возраст больных прямо коррелирует со стадией заболевания; 3) при первичном обращении количество пациентов с поздними стадиями (2 стадия - 25 человек (42,37%), 3 стадия - 14 человек (23,73%)) больше, чем с начальной стадией (1 стадия - 20 человек (33,9%)); 4) лидирующее основное заболевание – рак молочной железы (26 пациентов, 44,07%); 5) нижняя челюсть поражается в 1,5 раза чаще, чем верхняя; 6) сроки бисфосфонатотерапии до начала остеонекроза составляют в среднем 16 месяцев; 7) причиной развития остеонекроза чаще всего становится удаление зуба (у 53 больных (89,83%)); 8) пациенты с БОНЧ

соматически отягощены, наиболее частая патология – сердечно-сосудистые заболевания, хроническая анемия, патология пищеварительной системы.

Проведенный анализ архивных данных отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ СК «ГКБ СМП» г. Ставрополя зафиксировал существующие тенденции: рост численности пациентов с БОНЧ (с 10 в год до 14 в год) и его распространенности среди одонтогенных гнойно-воспалительных заболеваний (с 2,22% до 3,32%, на 1,1%) на протяжении периода наблюдения с 2015 по 2019 годы. Также установлено, что распространенность бисфосфонатного остеонекроза челюстей была в 6,5 раз выше, чем постлучевого остеонекроза, и в 9,8 раз выше, чем токсического, т.е. наивысшей среди других остеонекрозов челюстей за указанный период.

К сожалению, результаты проведенного анализа медицинской документации зафиксировали крайне низкий уровень стоматологической помощи данной категории больных, который в немалой степени способствовал позднему обращению пациентов в стационар и, как следствие, развитию у них более поздней стадий заболевания.

По нашему мнению, после установления диагноза БОНЧ определить дальнейшую тактику лечения пациентов не представляется возможным без дополнительных методов обследования. Заболевание характеризуется прогрессирующим некрозом челюстной кости, хроническим воспалением окружающих тканей, осложнениями в виде патологического перелома и стойкого ороантрального соустья, отягощает хронический болевой синдром, приводит к ухудшению качества жизни больных. Так, по результатам анкетирования больных с помощью «Профиля влияния стоматологического здоровья» (Oral Health Impact Profile) показатель Σ OHIP-14-RU в среднем составил $42,19 \pm 1,55$ баллов в основной группе и $41,59 \pm 1,3$ баллов – в группе сравнения – и указывал на неудовлетворительный уровень жизни пациентов с БОНЧ. Пол пациента не влиял на оценку качества жизни при БОНЧ в обеих группах исследования ($p \geq 0,05$). В свою очередь, было установлено, что с возрастанием стадии заболевания качество жизни обследованных больных с БОНЧ достоверно ухудшалось ($p < 0,05$).

Статистически значимая разница была зафиксирована в средних показателях по доменам: «проблемы при приеме пищи» - $3,25 \pm 0,51$ бала; «проблемы при общении» - $2,78 \pm 0,31$ бала; «проблемы в повседневной жизни» - $2,93 \pm 0,15$ бала ($p < 0,05$). Таким образом, было установлено, что пациентов с БОНЧ наиболее волновали боли в полости рта, ощущение дискомфорта при приеме пищи, снижение вкуса к пище, вследствие чего питание становилось неудовлетворительным.

Курс экзогенной NO-терапии, а также санацию 0,05% р-ром хлоргексидина все пациенты перенесли удовлетворительно, жалоб на дискомфорт и болезненность при проведении процедур выявлено не было. Субъективно пациенты отмечали уменьшение болей в полости рта, снижение интенсивности гноетечения и отечности слизистой, уменьшение неприятного запаха в полости рта, повышение аппетита. Также ими было отмечено снижение тревожности и раздражительности по поводу проблем в полости рта, улучшение общего самочувствия и настроения. После лечения в основной группе и группе сравнения были зафиксированы достоверное уменьшение средних показателя \sum ОНIP-14-RU ($p < 0,05$). Однако, проведя сравнение показателей после лечения, установили: терапия экзогенным монооксидом азота оказалась более эффективной, чем стандартное консервативное лечение, по оценкам больных в домене «проблемы при приеме пищи» ($p < 0,05$), у пациентов с 1 и 2 стадиями остеонекроза ($p < 0,05$), а также по сумме показателей \sum ОНIP-14-RU ($p < 0,05$).

Результаты микробиологического исследования подтвердили наличие высокой обсемененности очагов БОНЧ, создающей предпосылки для развития воспалительного процесса (48 положительных первичных посевов из 53 (90,57%)). В связи с этим весьма актуальной проблемой становится необходимость многократного применения антисептических и антибактериальных средств при БОНЧ. Перспективной задачей является разработка немедикаментозных методов санации очагов остеонекроза при БОНЧ, к которым относится экзогенная NO-терапия.

Необходимо отметить, что все обнаруженные в очагах БОНЧ микроорганизмы были представителями резидентной условно-патогенной микрофлоры полости рта: *Staphylococcus speciales* (виды *Aureus* и *Epidermidis*), *Streptococcus speciales* (виды *Viridans*, *Oralis*, *Constellatus*, *Mutans*), а также *Enterococcus* (вид *Faecalis*), *Neisseria perflava*, *Parviromonas micra*, *Fusobacterium nucleatum*, *Candida albicans*. Наибольшая чувствительность идентифицированной микрофлоры была зарегистрирована, в порядке убывания, к ципрофлоксацину, левофлоксацину, гентамицину, амикацину, ванкомицину, тетрациклину, доксициклину, клиндамицину, азитромицину, кларитромицину, эритромицину.

Повторный посев после лечения был отрицательным у 22 из 26 пациентов основной группы (84,62%), у 15 из 27 пациентов группы сравнения (55,56%).

В обеих группах количество отрицательных посевов после лечения стало достоверно больше, чем положительных ($p < 0,05$) поэтому, можно утверждать, что обе методики имеют антимикробную эффективность.

Однако соотношение положительных и отрицательных результатов в группах исследования после лечения также статистически отличалось ($p < 0,05$), что говорит о более выраженной антимикробной эффективности NO-терапии (84,62% отрицательных посевов и 55,56% соответственно). Таким образом, применение экзогенного монооксида азота является альтернативой при необходимости длительного применения местных антисептиков, при клиническом снижении их эффективности и явлениях гиперчувствительности.

Данные проведенного иммунологического исследования подтвердили наличие хронического воспалительного процесса при БОНЧ с преобладанием клеточного механизма иммунного ответа в связи с повышенными средними значениями активности фагоцитоза (АФГ - $93,08 \pm 1,18\%$ в основной группе, $92,15 \pm 1,3\%$ - в группе сравнения при норме до 90%, АФМ - $87,04 \pm 1,04\%$ в основной группе, $86,78 \pm 0,95\%$ - в группе сравнения при норме до 85%) при нормальных средних значениях IgA, IgM, IgG.

После проведении местного лечения в обеих группах в обеих группах после лечения произошло статистически значимое ($p < 0,05$) снижение активности

фагоцитирующих моноцитов, повторные средние значения показателей в обеих группах исследования установились в пределах референтных интервалов ($83,96 \pm 0,67\%$ в основной группе, $84,48 \pm 0,34\%$ в группе сравнения). При этом в основной группе произошло достоверное ($p < 0,05$) снижение активности фагоцитирующих гранулоцитов до нормальных значений ($88,31 \pm 0,56\%$), а в группе сравнения значение показателя АФГ статистически не изменилось ($p > 0,05$) и осталось выше границ референтного интервала ($91,63 \pm 0,98\%$). В основной группе произошло достоверное ($p < 0,05$) увеличение показателя IgA (до $2,11 \pm 0,12$ г/л) и снижение показателя IgM (до $1,36 \pm 0,12$ г/л) и IgG ($13,98 \pm 1,1$ г/л) в пределах референтных интервалов, при этом в группе сравнения анализ показателей IgA, IgM и IgG до и после лечения статистических различий не выявил ($p > 0,05$).

Подобная динамика показателей в основной группе - снижение активности клеточного звена (АФГ, АФМ) до нормальных значений, повышение напряженности местного иммунитета (IgA) и снижение концентрации гуморальных факторов острого (IgM) и хронического (IgG) воспаления - подтверждает противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект методики экзогенной NO-терапии.

В случае с группой сравнения снижение лишь одного показателя (АФМ) до нормальных значений не позволяет доказать влияние традиционной санации на иммунологические параметры в целом.

Первоначальный уровень маркеров костного ремоделирования характеризовал низкую степень обменных процессов в костной ткани у пациентов с БОНЧ. Так, средние показатели остеокальцина составили $10,59 \pm 0,5$ нг/мл – в основной группе, $10,81 \pm 0,56$ нг/мл – в группе сравнения, что ниже границы референтного интервала (15 нг/мл). При этом уровень β -cross laps составил $0,21 \pm 0,03$ нг/мл – в основной, $0,23 \pm 0,03$ нг/мл – в группе сравнения, что не превышало середину референтного интервала ($< 0,352$ нг/мл) и свидетельствовало о пролонгированном действии бисфосфонатов.

После лечения достоверное повышение ($p < 0,05$) среднего уровня остеокальцина после лечения произошло только в основной группе – до $13,96 \pm 0,67$

нг/мл (на 29,27%). В обеих группах через 2 недели произошло достоверное ($p < 0,05$) повышение среднего уровня β -cross laps (на 66,67% в основной группе, на 17,39% раза в группе сравнения). Однако в группе сравнения средний уровень β -cross laps после проведенного лечения был достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения ($0,35 \pm 0,03$ нг/мл и $0,27 \pm 0,03$ нг/мл соответственно). Соответственно скорость резорбции в основной группе увеличилась на 49,28% по сравнению с группой сравнения. При этом уровень резорбции у пациентов обеих групп исследования после лечения остался низким и не превысил середину референтного интервала ($< 0,352$ нг/мл), поэтому отмена препаратов на указанный срок лечения безопасна при условии обязательного лабораторного контроля.

В целом, определение уровней основных показателей ремоделирования костной ткани считаем объективным и необходимым критерием для оценки состояния пациентов с БОНЧ, как на этапе обследования, так и для мониторинга эффективности лечения.

Таким образом, после курса терапии экзогенным монооксидом азота произошло достоверное повышение процессов обмена в костной ткани за счет усиления как резорбции, так и синтеза, в то время как при обработке очагов 0,05% р-ром хлоргексидина биглюконата произошло только лишь усиление процессов резорбции костной ткани. С учетом существующих на сегодняшний день сведений о патогенезе БОНЧ и угнетающем механизме действия бисфосфонатов можно сделать вывод о том, что NO-терапия в определенной степени повышает регенераторный потенциал костной ткани в отличие от традиционной санации.

Несмотря на разнообразие рентгенологической картины при БОНЧ, ее отличительной особенностью при первичном обращении пациентов являлось отсутствие четких границ поражения кости, а в дальнейшем – увеличение площади деструкции с вовлечением все большего количества твердых и мягких тканей. Наиболее благоприятным рентгенологическим признаком при БОНЧ являлось появление демаркационного процесса в области очага остеонекроза – секвестрации. Анализ выполненных рентгенограмм показал, что секвестрация у пациентов при БОНЧ имела длительный характер и занимала от 1,5 до 18 месяцев, наибольший

абсолютный прирост пациентов с появившейся секвестрацией зафиксирован в промежутке с 1,5 до 6 месяцев.

Через 18 месяцев после начала наблюдения и лечения секвестрация была зафиксирована у 17 человек из основной группы (65,38%) и 8 человек из группы сравнения (29,63%). Таким образом, было установлено, что в группе пациентов, получавших NO-терапию, появление рентгенологических признаков секвестрации было достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения.

Среди полученных результатов патогистологического исследования (20 образцов, 76,92%, в основной группе, 19 образцов, 70,37%, в группе сравнения) данных за опухолевый процесс челюстей обнаружено не было.

Характерными признаками патоморфологической картины БОНЧ было отсутствие нормальной костной архитектоники: скудное количество остеокластов и остеобластов, либо их полное отсутствие, что можно расценивать как крайне низкий регенераторный потенциал пораженной кости, выраженная бактериальная инвазия, клеточная инфильтрация (нейтрофильная, лимфоцитарная) и грануляционная ткань в межтрабекулярном пространстве как очевидные показатели воспалительного процесса в некротизированной кости. Образцы были проанализированы по наличию или отсутствию вышеуказанных признаков. Было установлено, что некротизированная кость и колонии бактерий, встречались во всех исследуемых образцах, поэтому могут являться основными патогистологическими признаками БОНЧ. Также выяснилось, что основным отличием патогистологической картины БОНЧ в группах исследования являлось достоверно большее ($p < 0,05$) количество образцов с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией в группе сравнения, чем в основной группе. Данный факт подтверждает противовоспалительное действие NO-терапии.

Хирургическое лечение являлось основным этапом радикального лечения при БОНЧ. Решение о проведении хирургического этапа принималось на основании клинических данных и рентгенологической картины: при появлении секвестрации - сразу, при ее отсутствии - в сроки не ранее, чем через 6 месяцев наблюдения. Установлено, что использование экзогенной NO-терапии не повлияло

на показатель хирургической активности у пролеченных пациентов (прооперировано 20 человек (76,92%) из основной группы, 19 человек (70,37%) из группы сравнения). Однако количество времени, ушедшее на подготовку больных к оперативному лечению, в основной группе было достоверно меньше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения, и составило $6,68 \pm 0,91$ месяцев вместо $9,42 \pm 0,89$ месяцев, т.е., в среднем, на 2,74 месяца меньше. Считаем, что данный факт объясняется более частым появлением секвестрации и ускорением ее сроков у пациентов основной группы, как показал предшествующий анализ результатов рентгенологического исследования.

При наличии противопоказаний к оперативному лечению мы также имели возможность сравнить эффективность консервативных методов лечения (НО-терапии и санации). У 4 (15,38%) из 6 пациентов (23,08%) основной группы и у 2 (7,4%) из 8 (29,63%) пациентов группы сравнения, которые не оперировались по различным причинам, на фоне НО-терапии произошла стабилизация процесса остеонекроза, которая клинически проявилась практически полным отсутствием жалоб и признаков воспалительного процесса, а рентгенологически - явлениями остеосклероза в очаге БОНЧ. К сожалению, во всех остальных случаях (2 пациента (7,69%) из основной группы и 6 пациентов (22,22%) из группы сравнения) мы наблюдали выраженную прогрессию заболевания.

Был проведен анализ клинических исходов в группах исследования. Установлено, что количество благоприятных клинических исходов лечения в основной группе (19 пациентов (73,08%)) было достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения (12 пациентов (44,44%)). Считаем, что клиническое применение экзогенной терапии монооксидом азота оправдано ввиду его доказанной эффективности, метод может успешно применяться в составе комплексного лечения совместно с антибактериальной терапией и хирургическим вмешательством, а также как монотерапия для оптимизации исходов лечения у пациентов с БОНЧ.

ВЫВОДЫ

1. Бисфосфонатный остеонекроз приобрел постоянное место в структуре челюстно-лицевой патологии как наиболее распространенный вид остеонекроза челюстей со специфическими этиопатогенетическими особенностями и клинической картиной.
2. Отличительными признаками заболевания являются: прогрессирующая деструкция челюстных костей на фоне недостаточного регенераторного потенциала системы костного ремоделирования; хронический воспалительный процесс, обусловленный высокой обсемененностью очагов некроза условно-патогенной микрофлорой полости рта, с клеточным механизмом иммунного ответа; разнообразие рентгенологической картины; патоморфология тотального нарушения костной архитектоники и бактериальной инвазии.
3. По результатам клинико-лабораторного, рентгенологического, патоморфологического исследований экзогенная NO-терапии оказывает противомикробное, противовоспалительное, иммуномодулирующее действие, стимулирует процессы ремоделирования и секвестрации в костной ткани челюстей, что приводит к уменьшению болевого синдрома, положительно влияет на динамику заболевания и улучшает качество жизни пациентов с БОНЧ.
4. Применение экзогенной NO-терапии в комплексном лечении БОНЧ приводит к сокращению сроков необходимой предоперационной подготовки пациентов, увеличивает число положительных клинических исходов заболевания.
5. Разработанный протокол по применению экзогенного монооксида азота позволяет оптимизировать результаты комплексного лечения бисфосфонатного остеонекроза челюстей у онкологических больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуем в комплексном лечении бисфосфонатного остеонекроза челюстей использовать экзогенный монооксид азота, синтезированный с помощью аппарата «Плазон». Методика: воздушно-плазменный поток подается непосредственно на очаг некроза и слизистую полости в терапевтическом режиме с применением манипулятора с диаметром выходного канала 2 мм, с экспозицией 30 секунд на 1см² с расстояния 2 см ежедневно в количестве 10 сеансов. Проводится при любой стадии остеонекроза при отсутствии противопоказаний (прогрессия онкологического заболевания, обострение воспалительного процесса, декомпенсация соматической патологии) и при условии обязательного клинико-лабораторного и рентгенологического контроля – до начала лечения, через 1,5 месяца, далее 1 раз в полгода.
2. Рекомендуем определение уровня качества жизни и стоматологического здоровья у пациентов с БОНЧ с помощью опросника ОНП-14-RU, который является доступным инструментом адекватной оценки состояния пациентов, позволяет выявить и структурировать наиболее важные жалобы и оценить удовлетворенность проведенным лечением.
3. Для проведения микробиологического исследования при бисфосфонатном остеонекрозе перспективным считаем использование современного масс-спектрометрического метода (MALDI-TOF), который позволяет с высокой точностью идентифицировать в очаге БОНЧ микроорганизмы в диагностически значимых титрах, провести определение чувствительности выделенной микрофлоры к расширенному спектру антибактериальных препаратов.
4. Считаем, что рентгенологический контроль является обязательным диагностическим методом оценки состояния пациентов с БОНЧ. Выполнение

рентгенографии (ОПТГ, МСКТ, КЛКТ) должно проводиться не реже 1 раза в 6 месяцев. Появление секвестрации рассматривается как наиболее благоприятный клинико-рентгенологический вариант течения заболевания.

5. В практической деятельности врачей челюстно-лицевых хирургов обязательным является лабораторное обследование пациентов с БОНЧ на маркеры костного ремоделирования (остеокальцин, β -cross laps) в связи с рисками отмены бисфосфонатов и стимулирующим влиянием экзогенной NO-терапии на эти показатели.

6. Считаем, что наибольшее количество положительных результатов при БОНЧ дает комплексное лечение: санация с использованием антисептиков, применение экзогенного монооксида азота, антибактериальная терапия с учетом посева при явлениях обострения воспалительного процесса, хирургическое лечение при появлении секвестрации либо осложнений в виде патологического перелома, ороантрального (ороназального) соустья, некупируемого болевого синдрома.

7. При отсутствии гнойно-воспалительных осложнений, рентгенологических признаков расширения размеров очага остеонекроза или секвестрации необходимо воздержаться от оперативного лечения. Считаем, что выполнение вмешательств по типу кюретажа или нерадикальной некрэктомии приводит к расширению зоны некроза и утяжелению состояния больного. При отсутствии явлений секвестрации в течение более 6 месяцев наилучшие клинические результаты приносит длительная консервативная терапия с применением экзогенного монооксида азота, целью которой является уменьшение болевого синдрома, улучшение местного состояния тканей, уменьшение воспалительных проявлений, сдерживание очага остеонекроза в первоначальных размерах.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абашин, С.Ю. Клиническая значимость золедроновой кислоты при раке молочной железы [Текст] С.Ю. Абашин // Онкогематология. - 2016. - № 4. – С. 34 – 38.
2. Аванесов, А.М. Анализ литературы рандомизированных исследований о возможностях стоматологических вмешательств у больных при терапии бисфосфонатами и рисками развития остеонекроза нижней челюсти [Текст] / А.М. Аванесов, Ю.Г. Седов, В.А. Демина, О.С. Морданов // Вестник Рос. научн. центра рентгенорадиологии Минздрава России. - 2018. – Т. 18. - №4. – С. 88-99.
3. Белая, Ж.Е. Бисфосфонаты: мифы и реальность [Текст] / Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. – 2010. – №9 (сентябрь). – С. 52 – 59
4. Большакова, С.А. Современные подходы в лечении метастазов в кости рака молочной железы: от бисфосфонатов к таргетной терапии [Текст] / С.А. Большакова, Ю.М. Бычков // Вестн. Рос. науч. центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2016. – Т. 16. - №. 4. – С. С.1-28.
5. Братийчук, А.Н Применение аппарата "Плазон" при лечении больных с гнойной хирургической инфекцией в поликлинике [Текст] / А.Н. Братийчук, У.С. Беслекоев, С.И. Заходякин, Н.А. Миняйлов // Военно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 330. - № 3. – С. 72-73.
6. Валиева, М.М. Ранняя диагностика бисфосфонатных остеонекрозов челюстей [Текст] / М.М. Валиева, О.В. Нестеров, Е.В. Уракова [и др.] // Практическая медицина. - 2018.— № 7-2. С. 26-29.
7. Ванин, А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях / А.Ф. Ванин // Вестник РАМН. – 2000. - № 4.- С. 3 - 5.
8. Виноградова, Н.Г. Медикаментозноассоциированные остеонекрозы челюсти – теории патогенеза, особенности клинической, рентгенологической картины: обзор литературы и собственные наблюдения [Текст] / Н.Г.

- Виноградова, К.В. Львов, М.П. Харитонова // Уральский мед. журн. – 2018. – №4 (159).- С.38-48.
9. Виноградова, Н.Г. Распространенность и клинические особенности медикаментозно ассоциированных остеонекрозов челюстей [Текст] / Н.Г. Виноградова, К.В. Львов, М.П. Харитонова // Проблемы стоматологии. – 2017. – Т.13. - № 4.- С.38-42. DOI: 10.18481/2077-7566-2017-13-4-38-42
10. Вторенко, В.И. Лимфогенные методы и монооксид азота в лечении перитонитов [Текст] / А.В. Есипов, В.В. Бояринцев, В.А. Мусаилов // Московский хирургический журнал. – 2016. – № 6 (52). – С. 25-28.
11. Выренков, Ю.Е. Применение монооксида азота в хирургической практике [Текст] / Ю.Е. Выренков, А.В. Есипов, В.А. Мусаилов [и др.] // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2014. - №1. – С. 33-40.
12. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. / С. Гланц — Москва: Практика, 1998. – 460с.
13. Горобец, С.М. Стоматологические аспекты проявления нежелательных лекарственных реакций [Текст] / С.М. Горобец, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей [и др.] // Таврический медико-биол. вестник. – 2018. – Т. 21. - №. 3. – С. 166-174.
14. Григорьян, А.С. Применение нового биологического фактора — экзогенного оксида азота — при хирургическом лечении пародонтита [Текст] / А.С. Григорьян, А.И. Грудянов, О.А. Фролова [и др.] // Стоматология. – 2001. – №1. – С. 80-83.
15. Грушина, Т.И. Физиотерапия в реабилитации онкологических больных [Текст] / Т.И. Грушина // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2003. – Т. 14. – № 2. – С. 31-35.
16. Давыдов, А.И. Комплексное лечение больных гнойным воспалением придатков матки с использованием импульсного высокоинтенсивного оптического облучения и экзогенного монооксида азота [Текст] / А.И. Давыдов, Д.В. Липатов, А.С. Камруков, А.Г. Ханин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – №1. – С 14-17.

17. Дрегалкина, А.А Структура заболеваний челюстно-лицевой области среди жителей Свердловской области [Текст] / А.А. Дрегалкина, И.Н. Костина // Проблемы стоматологии. – 2018. – Т. 14. – № 2. – С. 68-73. DOI: 10.18481/2077-7566-2018-14-2-68-73
18. Дубилей, Г.С. Медицинская реабилитация больных с онкологическими заболеваниями в условиях специализированного реабилитационного отделения санаторного типа [Текст] / Г.С. Дубилей, Г.Б. Стаценко, С.А. Шуголь [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2016. – № 5 (75). – С. 25-27.
19. Ефименко, Н.А. Плазменная хирургия в военной медицине [Текст] / Н.А. Ефименко, А.В. Есипов, В.А. Мусаилов, В.В. Москаленко // Военно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 335. – № 6. – С. 34-38.
20. Жилияев, Е.Г. Применение воздушных плазменных потоков в военно-полевой хирургии и медицине катастроф [Текст] / Е.Г. Жилияев, В.И. Хрупкин, Л.А. Марахонич // Военно-медицинский журнал. 1998.- №7 — С. 55-62
21. Жукова, Н.А. (Заславская, Н.А.) Стадирование бисфосфонатного остеонекроза челюстей у больных злокачественными новообразованиями по данным мультисрезовой компьютерной томографии [Текст] / Н.А. Жукова (Н.А. Заславская // Медицинская визуализация. – 2016. - №3. – С. 17-27.
22. Журавлева, М.В. Современный взгляд на проблему бисфосфонатного остеонекроза челюстей (обзорная статья) [Текст] / М.В. Журавлева, Л.В. Журавлев, И.В. Фирсова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20. - №5. – С. 88-92.
23. Заславская, Н.А. (Жукова, Н.А.) Опыт применения озонотерапии при лечении бисфосфонатных остеонекрозов челюстей у больных со злокачественной патологией в анамнезе [Текст] / Н.А. Заславская (Н.А. Жукова), А.Ю. Дробышев, А.Г. Волков, Н.Ж. Дикопова, Т.П. Шипкова // Dental Forum. - 2013. - №3.– С. 45.
24. Заславская, Н. А. (Жукова, Н.А.) Оптимизация профилактики и лечения бисфосфонатных остеонекрозов челюстей у больных со злокачественными

- новообразованиями [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук (14.01.14) / Заславская (Жукова) Наталья Александровна. – Москва, 2014. – С. 3-22.
25. Зуев, В.К. Комплексная лимфотропная и NO-терапия гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей в полевых условиях [Текст] / В.К. Зуев, В.А. Мусаилов, В.В. Москаленко // Военно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 338. - № 6. – С. 72-73.
26. Иванов, О.Л. Оксид азота в современной дерматологии. Теоретические аспекты и опыт практического применения [Текст] / О.Л. Иванов, И.В. Кошелева, В.А. Заборова // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2004. – № 5. – С. 40-44.
27. Исаев, В.М. Применение NO-терапии в лечении хронического воспаления верхнечелюстной пазухи [Текст] / В.М. Исаев, А.В. Торгованова, В.В. Базаева // Рос. ринология. – 2009. - Т. 17. - № 2. – С. 16.
28. Кабисов, Р.К. Роль экзогенной NO-терапии в системе комплексного лечения ран и раневой патологии у онкологических больных [Текст] / Р.К. Кабисов, А.Б. Шехтер, А.В. Пекшев [и др.] // Рос. онкол. журн. – 2000. – №. 4. – С. 16-22.].
29. Колин, М.Н. Остеонекрозы челюстей в результате терапии злокачественных опухолей: особенности клиники, перспективы лечения, профилактики [Текст] / М.Н. Колин, О.О. Илюнина, Н.А. Бахтурин, Н.К. Кузнецова // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. - №4-3. – С. 20-22.
30. Круглова, Л.С. Использование физиотерапевтических методов в реабилитации больных с онкологической патологией [Текст] / Л.С. Круглова, Е.А. Шатохина, К.В. Котенко, Н.Б. Корчажкина // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2016. – Т. 15. – № 2. – С. 97-101.
31. Кубанов, С.И. Эффективность применения монооксида азот-содержащего газового потока при миниинвазивном лечении интраабдоминальных абсцессов [Текст] / С.И. Кубанов, И.В. Суздальцев, А.Г. Бондаренко [и др.] //

- Вестник Северо-Кавказского федерального университета. – 2014. – № 1 (40). – С. 83-85.
32. Леднев, П.В. Применение воздушно-плазменного потока для лечения послеоперационной стеральной инфекции [Текст] / П.В. Леднев, Ю.В.Белов, Л.А. Марахонич, А.В. Стоногин [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2017. – Т.10. - № 6. – С. 28-33. DOI: 10.17116/kardio201710628-33.
33. Лепилин, А.В. Обоснование применения лазерного излучения фиолетового спектра (405 нм) после проведения хирургических операций в полости рта [Текст] / А.В. Лепилин, Ю.М. Райгородский, Д.А. Григорьева, Н.Л. Ерокина, Г.Р. Бахтеева // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. - 2018. - Т. 17. - № 3. - С. 141-144.
34. Лепилин, А.В. Распространенность и особенности течения воспалительных заболеваний и травматических повреждений у больных, страдающих наркоманией [Текст] / А.В. Лепилин, Г.Р. Бахтеева // Dental Forum. – 2012. - №5. – С.25.
35. Липатов, К.В. Использование газового потока, содержащего оксид азота (NO-терапия) в комплексном лечении гнойных ран [Текст] / К.В. Липатов, М.А. Сопромадзе, А.Б. Шехтер [и др.] // Хирургия. – 2002. – №2. – С. 41–43.
36. Макеева, И.М. Лечение бисфосфонатных некрозов челюстей озоном, полученным с помощью ультрафиолетового излучения [Текст] / И.М. Макеева, А.Г. Волков, Н.Ж. Дикопова [и др.] // Head and neck/Голова и шея. – 2017. - №3. – С. 73-75].
37. Мальцев, П.А. Использование монооксида азота в хирургическом лечении абсцессов и флегмон мягких тканей головы и шеи [Текст] / П. А. Мальцев, В.В. Дарвин // Уральский мед. журн. – 2008. - №3 (43). – С. 104-108.
38. Манзюк, Л.В. Использование остеомодифицирующих агентов для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях [Текст] / Л.В. Манзюк, С.Г. Багрова, М.В. Копп [и др.] //

- Злокачественные опухоли: Практические рекомендации. – 2018. – Т. 8. - №3 (2). - С. 512–520. DOI: 10.18 027/2224–5057–2018–8–3s2–512–520.
39. Мебония, Т.Т. Лечение и профилактика патологических переломов у пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами нижней челюсти [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук (14.01.14) / Мебония Тея Теймуразовна. – Волгоград, 2015. – С. 21.
40. Мережкин, А.М. Опыт применения аппарата «Плазон» для лечения базальноклеточного рака кожи лица и волосистой части головы [Текст] / А.М. Мережкин, С.Е. Агешина // Военно-медицинский журнал. – 2008. – Т. 329. - № 11. – С. 69.
41. Мостовой, С.О. Патоморфологическое исследование побочных эффектов воздействия аминокислотобисфосфонатов на нижнечелюстную кость лабораторных белых крыс [Текст] / С.О. Мостовой, В.Ф. Шульгин, М.В. Пешков // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2017. – №1-21 – С. 41-47.
42. Научная электронная библиотека eLIBRARY.ru [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://elibrary.ru/defaultx.asp> (Дата обращения: 26.03.2020).
43. Нестеров, А.В. Частота и структура гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области (по материалам отделения челюстно-лицевой хирургии Пензенской областной клинической больницы им. Н. Н. Бурденко) [Текст] / А.В. Нестеров, М.В. Лебедев, И.Ю. Захарова // Вестн. Пензенского гос. университета. – 2017. - №1 (17). – С. 65-72.
44. Овчинников, С.И. Применение NO-терапии в комплексном лечении трофических язв на фоне хронической венозной недостаточности нижних конечностей [Текст] С.И. Овчинников, Н.Е. Чернеховская / Медицинская помощь. – 2006. - №1. – С. 11-13.
45. Способ консервативного лечения бисфосфонатных остеонекрозов челюстей [Текст]: пат. 2691075 С1 Рос. Федерация: МПК⁷ А61К 9/06, А61К 31/047, А61К 31/132, А61К 31/513, А61Р 1/02, А61Р 19/08 / Шульгин В.Ф., Мостовой С.О., Кубышкин А.В.; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО

"Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского". - № 2017145851, заявл. 25.12.17, опубл. 10.06.19, Бюл. №16.

46. Способ лечения хронических гнойных мезотимпанитов [Текст]: пат. 2227000 С2 Рос. Федерация: МПК⁷ А 61 F 11/00, А 61 N 7/00 / Зайцев В.М., Куян С.М., Николаев М.П., Дармаков В.В., Бойкова Н.Э.; заявитель и патентообладатель ГУ Науч.-клин. центр оториноларингологии. - № 2002113548/14; заявл. 24.05.02, опубл. 20.04.04, Бюл. №11.
47. Способ облитерации лобной пазухи [Текст]: пат. 2476171 С2 Рос. Федерация: МПК⁷ А61В 17/24 / Василенко И.П., Николаев М.П.; заявитель и патентообладатель ФГБУ НКЦО ФМБА России. - №2010149404/14; заявл. 02.12.10, опубл. 27.02.13, Бюл. №6.
48. Способ обработки костной полости после некрсеквестрэктомии [Текст]: пат. 2317023 С1 Рос. Федерация: МПК⁷ А61В 17/00 (2006.01), А61К 33/14 (2006.01), А61К 33/40 (2006.01), А61К 31/155 (2006.01), А61К 31/545 (2006.01), А61Р 43/00 (2006.01), А61N 7/00 (2006.01) / Батаков Е.А., Столяров Е.А., Ишутов И.В., Батаков В.Е., Радаев С.В.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет Росздрава". – № 2006117233/14; заявл. 19.05.06, опубл. 20.02.08, Бюл. №5.
49. Способ обработки ложа желчного пузыря после холецистэктомии при деструктивных формах острого калькулезного холецистита [Текст]: пат. 2414860 С1 Рос. Федерация: МПК⁷ А61В 17/00 / Журихин А.В., Одишелашвили Г.Д., Курбанов Р.М.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО АГМА Росздрава. - № 2009138395/14; заявл. 16.10.09, опубл. 27.03.11, Бюл. № 9.
50. Способ поликомпонентной терапии при трофических язвах нижних конечностей венозной этиологии [Текст]: пат. 2614666 С1 Рос. Федерация: МПК⁷ А61К 31/522, А61К 31/7048, А61Р 17/02 / Плеханов А.Н., Шабатина О.А.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВПО "Бурятский государственный университет". - № 2015145377; заявл. 21.10.15, опубл. 28.03.17, Бюл. №10.

51. Способ профилактики лимфореи после радикальной мастэктомии [Текст]: пат. 2334485 С1 Рос. Федерация: МПК⁷ А61В 18/00 / Пак Д.Д., Соколов В.В., Кабисов Р.К., Ермощенко М.В.; заявитель и патентообладатель ФГУ "Московский научно-исследовательский онкологический институт им.П.А.Герцена Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи". - № 2007114808/14, заявл. 20.04.07, опубл. 20.01.04 27.09.08, Бюл. №27.
52. Способ эндоскопической диагностики новообразований желудка [Текст]: пат. 2328967 С1 Рос. Федерация: МПК⁷ А61В 1/00 / Чернеховская Н.Е., Поваляев А.В., Андреев В.Г., Вараксин М.В., Шишло В.К.; заявитель и патентообладатель ГОУДПО РМАПО Росздрава. - №2007108949/14; заявл. 13.03.07, опубл. 20.07.08, Бюл. №20.
53. Суздальцев, И.В. Применение экзогенного монооксида азота в комплексном лечении язвенно-некротических поражений у больных с синдромом диабетической стопы [Текст] / И.В. Суздальцев, И.А. Полапин // Мед. вестн. Северного Кавказа. – 2013. – Т. 8. – № 1. – С. 111–116.
54. Онохова, Т.Л. Регулирующая роль про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с хроническими деструктивными процессами нижней челюсти [Текст] / Т.Л. Онохова, Е.В. Кульчицкая // Апробация. – 2016. - №6 (45). – С.193-195.
55. Осипян, Э.М. Эффективность комплексного лечения больных с остеомиелитом нижней челюсти одонтогенного или травматического генеза (клинико-экспериментальное исследование) [Текст] / Э.М. Осипян, К.С. Гандылян // Мед. вестник Северного Кавказа. – 2008. – № 4. – С. 43- 46.
56. Педдер, В.В. О применении комплекса физических и физикохимических факторов в решении проблем лечения осложненных послеоперационных ран у больных с социально значимыми патологиями [Текст] / В.В. Педдер, В.К. Косёнок, А.И. Солдатов, В.Н. Хмелёв [и др.] // Южно-сибирский научный вестник. – 2018. - № 3(23). – С. 76 – 89.

57. Пекшев, А.В. Первый опыт применения экзогенной NO-терапии для лечения послеоперационных ран и лучевых реакций у онкологических больных [Текст] / А.В. Пекшев // Рос. онкол. журн. – 1992. – №1. – С. 24–29.
58. Петросян, А.Л. Сулодексид как выбор профилактики бисфосфонатного остеонекроза [Текст] / А.Л. Петросян, С.И. Кутукова, С.Г. Чефу [и др.] // Смоленский медицинский альманах. – 2018. - №4. – С. 118-120.
59. Поляков, К.А. Условно-патогенные микроорганизмы в патогенезе бисфосфонатного остеонекроза [Текст]/ К.А. Поляков, Ю.А. Медведев, Т.П. Иванюшко // Качество оказания медицинской стоматологической помощи: способы достижения, критерии и методы оценки: сб. статей междунар. науч.-практ. конф. – Изд-во: Казанский (Приволжский) федеральный университет (Казань), 2016. – С. 256-258.
60. Радаев, С.В. Применение монооксида азота в комплексном лечении хронического остеомиелита [Текст] / С.В. Радаев // Аспирантский вестник Поволжья. - Самара, 2008. - № 3-4, С. 121-123.
61. Рагимов, И.Г. Использование лимфотропной и NO-терапии в лечении некоторых урологических болезней [Текст] / И.Г. Рагимов, А.В. Есипов // Военно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 340. – № 1. – С. 33-38.
62. Рева, И.В. Механизмы остеонекроза челюстей при миеломной болезни [Текст] / И.В. Рева, Г.В. Рева, В.Е. Толмачев [и др.] // Совр. проблемы науки и образования. – 2015. - №5. – С. 167. DOI: 10.17513/spno.128-22105.
63. Решетов, И.В. Применение воздушно-плазменного аппарата «Плазон» в режимах коагуляции и NO-терапии при реконструктивно-пластических операциях у онкологических больных [Текст] / И.В. Решетов, Р.К. Кабисов, А.Б. Шехтер [и др.] // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2000. – №4. – С. 24-39.
64. Руководство по применению аппарата «Плазон» в хирургической практике [Текст] / Под ред. Н.А. Ефименко. М.: ФГПУ «Щербинская типография», 2003. - 96 с.

65. Рушай, А.К. Физиотерапия больных с травматическим остеомиелитом [Текст] / А.К. Рушай // Травма. – 2012. – Т. 13. – № 2. – С. 60-63.
66. Рындина, Е.С. Перспективы применения MALDI-TOF MS в медицине [Текст] / Е.С. Рындина // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т. 3. – № 5. С. 66-71
67. Семионкин, Е.И. Использование низкоинтенсивного лазерного излучения в хирургии и онкологии. Обзор литературы [Текст] / Е.И. Семионкин, Е.П. Куликов, С.Н. Трушин // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2011. – № 4. – С. 56-58.
68. Пак, Д.Д. Применение воздушно-плазменных потоков для профилактики лимфореи при хирургическом лечении рака молочной железы [Текст] / Д.Д. Пак, В.В. Соколов, М.В. Ермощенко // Российский онкологический журнал. – 2007. - № 5. – С. 29-33.
69. Слетов, А.А. Аппаратный метод лечения переломов нижней челюсти при бисфосфонатных остеонекрозах [Текст] / А.А. Слетов, С.В. Сирак, А.Б. Давыдов, Т.Т. Мебония, А.В. Арутюнов // Стоматология для всех. - 2014. - №2. - С. 32- 36.
70. Слетов, А.А. Диагностика и прогнозирование хирургического лечения пациентов с остеонекрозами и асептическими остеомиелитами челюстных костей [Текст] / А.А. Слетов, Д.В. Михальченко, А.В. Жидовинов [и др.] // Крымский терапевтический журн. – 2018. - №1 (36). – С. 73-77.
71. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году: монография / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – Изд-во МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – Москва, 2018. - 236 с.
72. Спевак, Е.М. Оценка информативности и эффективности новых подходов в диагностике бисфосфонатных остеонекрозов челюстей [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук (14.01.14) / Спевак Елена Михайловна. – Тверь, 2017. – С. 3-24.

73. Стенина, М.Б. Изменения в нео- и адьювантном лечении рака молочной железы за последние 5 лет [Текст] / М.Б. Стенина, М.А. Фролова, Д.З. Купчан, С.А. Тюляндин // *Практ. онкология.* – 2017. – Т. 18. - №3. – С.256-264.
74. Тарасенко, С.В. Возможность применения эрбиевого лазера в лечении остеонекроза челюсти у пациентов, получающих терапию бисфосфонатами [Текст] / С.В. Тарасенко, Т.П. Шипкова, А.Ю. Дробышев, А.Б. [и др.]// *Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине: сб.тр. первой международ. науч.-практич. конф., г. Санкт-Петербург, 23-26 ноября 2010 г.* / под ред. А.П. Кудинова, Б.В. Крылова. – СПб: Изд-во Политехнического университета, 2010. – Том 2. - С. 235-241.
75. Филоненко, Е.В. Возможности применения низкоинтенсивной лазерной и магнитно-лазерной терапии в онкологии [Текст] / Е.В. Филоненко, А.Н. Урлова, В.И. Иванова-Радкевич // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* – 2014. – Т. 2. – № 3. – С. 79-82.
76. Фомичев, Е.В. Бисфосфонатный остеонекроз, осложненный патологическим переломом нижней челюсти [Текст] / Е.В. Фомичев, М.В. Кирпичников, В.В. Подольский // *Волгоградский научн.-мед. журн.* – 2018. - №3 (59). – С.43-45.
77. Хацкевич, А.Г. Прогностическое значение иммуноглобулинов и цитокинов ротовой жидкости у пациентов с хроническими деструктивными процессами челюсти [Текст] / Г.А. Хацкевич, П.Г. Назаров, Т.Л. Онохова, М.Я. Левин // *Цитокины и воспаление.* – 2015. – Т.14.- №4.- С. 40-44.
78. Чернеховская, Н.Е. Немедикаментозные методы лечения венозных трофических язв нижних конечностей [Текст] / Н.Е. Чернеховская, В.К. Шишло, А.А. Чомаева // *Паллиативная медицина и реабилитация.* – 2014. - №. 2. – С. 9-12.
79. Шаманаев, С.В. Реологические свойства эритроцитов у больных с фурункулами и карбункулами лица при использовании экзогенной NO-

- терапии [Текст] / С.В. Шаманаев, Н.Н. Бажанов, В.Ю. Кассин [и др.] // *Натуротерапия и гомеопатия.* – 2005. – № 2.- С. 40-43.
80. Шевцова, В.В. Осложнения и побочные эффекты лечения бисфосфонатами с точки зрения доказательной медицины [Текст] / В.В. Шевцова // *Охрана материнства и детства.* – 2018. - №1 (31). – С. 60-63.
81. Шехтер, А.Б. Экспериментально-клиническое обоснование плазмодинамической терапии ран оксидом азота [Текст] / А.Б. Шехтер, Р.К. Кабисов, А.В. Пекшев [и др.] // *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* – 1998. – № 126 (8). – С. 210-215.
82. Эзрохин, В.М. Применение NO-терапии при коррекции деформаций носа у пациентов с толстой, пористой кожей [Текст] / В.М. Эзрохин, А.А. Никитин, В.А. Павлович // *Стоматология.* – 2007. – Т. 86. - №5. – С. 31-34.
83. Abu-Id, M.H. "Bis-phosphy jaws" - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw [Text] // M.H. Abu-Id, P.H. Warnke, J. Gottschalk // *Craniofac. Surg.* – 2008. Vol. 36(2). – Vol. 95-103. doi: 10.1016/j.jcms.2007.06.008.
84. Agrillo, A. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy [Text] / A. Agrillo, F. Filiaci, V. Ramieri [et. al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2012. – Vol. 16(12). – P. 1741-1747.
85. Akita, Y. Effect of anti-angiogenesis induced by chemotherapeutic monotherapy, chemotherapeutic/bisphosphonate combination therapy and anti-VEGFA mAb therapy on tooth extraction socket healing in mice [Text] / Y. Akita, S. Kuroshima, K. Nakajima [et al.] // *J. Bone Miner. Metab.* – 2018. – Vol. 36(5). – P. 547-559. doi: 10.1007/s00774-017-0872-1.
86. Allen, M.R. Higher bone matrix density exists in only a subset of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw [Text] / M.R. Allen, S.L. Ruggiero // *J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2015. - Vol. – 13. – P. 212. doi:10.1186/s12967-015-0568-z.

87. Andoh, T. A Case of Intracranial Epidural Abscess Secondary to Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw [Text] / T. Andoh, H. Murata, A. Toyosaka [et al.] // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2019. – Vol. 46(2). – P. 271-273.
88. Aparecida Cariolato, F. Recommendations for the Prevention of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review [Text] / F. Aparecida Cariolato, J. Carelli, T. de Campos Moreira [et al.] // *J. Evid. Based Dent. Pract.* – 2018, Jun. – Vol. 18(2). – P. 142-152. doi: 10.1016/j.jebdp.2017.11.002.
89. Arun Maiya, G. Effect of low level helium-neon (He-Ne) laser therapy in the prevention & treatment of radiation induced mucositis in head & neck cancer patients [Text] / G. Arun Maiya, M.S. Sagar, D. Fernandes // *Indian J. Med. Res.* – 2006. – Vol. 124 (4). – P. 399—402.
90. Baba, A. Symposium: Imaging modalities for drug-related osteonecrosis of the jaw, CT and MR imaging findings of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaws/medication-related osteonecrosis of the jaw (secondary publication) [Text] / A. Baba, H. Ojiri, T.K. Goto [et al.] // *Jpn. Dent. Sci. Rev.* – 2019, Nov. – Vol. 55. I. 1. – P. 58-64. doi: 10.1016/j.jdsr.2018.11.001.
91. Bagan, L. Exposed necrotic bone in 183 patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Associated clinical characteristics [Text] / *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal.* – 2017, Sep. – Vol. 22(5). – P. 582-585. doi: 10.4317/medoral.22133.
92. Bedogni, A. Is vitamin D deficiency a risk factor for osteonecrosis of the jaw in patients with cancer? A matched case-control study [Text] / A. Bedogni, G. Bettini, G. Bedogni [et al.] // *J. Craniomaxillofac. Surg.* – 2019. – Vol. 47(8). – P. 1203-1208. doi: 10.1016/j.jcms.2019.03.007.
93. Bermúdez-Bejarano, E.B. Prophylaxis and antibiotic therapy in management protocols of patients treated with oral and intravenous bisphosphonates [Text] / E.B. Bermúdez-Bejarano, M.A. Serrera-Figallo, A. Gutiérrez-Corrales [et al.] // *J. Clin. Exp. Dent.* – 2017, Jan. – Vol. 9(1). – P.141-e149. doi: 10.4317/jced.53372.
94. Berquet, A. Evaluation of healing time of osteochemonecrosis of the jaw after surgery: Single-center retrospective study and review of the literature [Text] / A.

- Berquet, A. Louvrier, F. Denis [et al.] // J. Stomatol. Oral. Maxillofac. Surg. – 2017, Feb. – Vol. 118(1). – P. 11-19. doi: 10.1016/j.jormas.2016.10.004.
95. Blus, C. Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) with ultrasonic piezoelectric bone surgery. A case series of 20 treated sites [Text] C. Blus, G. Giannelli, S. Szmukler-Moncler, G. Orru // Oral. Maxillofac. Surg. – 2017, Mar. – Vol. 21(1). – P. 41-48. doi: 10.1007/s10006-016-0597-7.
96. Bodem, J.P. Value of nonsurgical therapeutic management of stage I bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw [Text] / J. P. Bodem, S. Kargus, M. Engel [et al.] / J. Craniomaxillofac. Surg. – 2015. – Vol. 43. – P.1139-1143. doi: 10.1016/j.jcms.2015.05.019.
97. Bramati, A. Prospective, mono-institutional study of the impact of a systematic prevention program on incidence and outcome of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates for bone metastases [Text] / A. Bramati, S. Girelli, G. Farina [et al.] // Journal of Bone and Mineral Metabolism. -2015. – Vol. 33(1). – P.119–124. doi: 10.1007/s00774-014-0566-x.
98. Brozoski, M.A. Adjuvant aqueous ozone in the treatment of bisphosphonate induced necrosis of the jaws: report of two cases and long-term follow-up [Text] / M A. Brozoski, C.A. Lemos, M. Da Graça Naclério-Homem, M.C. Deboni // Minerva Stomatol. – 2014. – Vol. 63(1-2). – P. 35-41.
99. Caldrony, S. Surgical resection and vascularized bone reconstruction in advanced stage medication-related osteonecrosis of the jaw [Text] / S. Caldrony, N. Ghazali, D. Dyalram, J.E. Lubek // Int. J. Oral. Maxillofac. Surg. – 2017, Jul. – Vol. 46(7). – P. 871-876. doi: 10.1016/j.ijom.2017.01.023.
100. Capocci, M. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) and quality of life evaluation: a pilot study [Text] / M. Capocci, U. Romeo, F. Guerra [et al.] // Clin. Ter. 2017, Jul-Aug. – Vol. 168(4). – P. 253-257. doi: 10.7417/T.2017.2015
101. Chapurlat, R.D. Drug insight: bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis [Text] / R.D. Chapurlat, P.D. Ddelmas // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. - 2006. – N2. – P.211-219

102. Choi, W.S. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a preliminary retrospective study of 130 patients with multiple myeloma [Text] / W.S. Choi, J.I. Lee, H.J. Yoon [et al.] // *Maxillofac. Plast. Reconstr. Surg.* – 2017. – Vol. 39(1). – P. 1. doi: 10.1186/s40902-016-0099-4.
103. Chubb, S.A. Measurement and Clinical Utility of β CTX in Serum and Plasma [Text] / S.A. Chubb, S.D. Vasikaran // *Adv. Clin. Chem.* – 2017. – Vol. 81. – P. 97-134. doi: 10.1016/bs.acc.2017.01.003.
104. Cuevas-González, M.V. Prevalence of osteonecrosis of the jaw and oral characteristics of oncologic patients treated with bisphosphonates at the General Hospital of Mexico [Text] / M.V. Cuevas-González, C.M. Díaz-Aguirre, E. Echevarría-Y-Pérez, J.C. Cuevas-González // *J. Korean Assoc. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2016, Dec. – Vol. 42(6). – P. 365-369. doi: 10.5125/jkaoms.2016.42.6.365.
105. Dal Pra, K.J. Efficacy of the C-terminal telopeptide test in predicting the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review [Text] K.J. Dal Pra, C.A. Lemos, R. Okamoto [et al.] // *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2017, Feb. – Vol. 46(2)/ - P. 151-156. doi: 10.1016/j.ijom.2016.10.009.
106. De Antoni, C.C. Medication-related osteonecrosis of the jaw, osteoradionecrosis, and osteomyelitis: A comparative histopathological study [Text] / C.C. De Antoni, M.A. Matsumoto, A.A. Silva [et al.] // *Braz. Oral. Res.* – 2018. – Vol. 32. - P23. doi: 10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0023.
107. Del Fabbro, M. Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literature [Text] / M. Del Fabbro, G. Gallesio, M. Mozzati // *European Journal of Cancer.* – 2015. – Vol. 51(1). – P. 62–74. doi: 10.1016/j.ejca.2014.10.015.
108. Devlin, H. Detecting the earliest radiological signs of bisphosphonate-related osteonecrosis [Text] / H. Devlin, J. Greenwall-Cohen, J. Benton [et al.] / *Br. Dent. J.* – 2018. – Vol. 224. – P. 26–31. doi: 10.1038/sj.bdj.2017.1001.
109. Di Fede, O. The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention [Text] / O. Di

- Fede, V. Panzarella, R. Mauceri [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2018, Sep 16. - 2018:2684924. doi: 10.1155/2018/2684924.
110. Dodson, T.B. The Frequency of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw and its Associated Risk Factors [Text] / T. B. Dodson // *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* – 2015, Nov. – Vol. 27(4). – P. 509-516. doi: 10.1016/j.coms.2015.06.003.
111. Dunford, J. E. Structure-activity relationships for inhibition of farnesy diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates [Text] / J.E. Dunford, K. Thompson, F.P. Coxon [et al.] // *Pharmacol. Exper. Ther.* – 2001. – Vol. 296. – P. 235-242.
112. El-Rabbany, M. Effectiveness of treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis [Text] / M. El-Rabbany, A. Sgro, D.K. Lam [et al.] // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2017, Aug. – Vol. 148(8). – P. 584-594.e2. doi: 10.1016/j.adaj.2017.04.002.
113. Fassio, A. Drug-induced osteonecrosis of the jaw: the state of the art [Text] / A. Fassio, F. Bertoldo, L. Idolazzi [et al.] // *Reumatismo.* – 2017, May. – Vol. 69(1). – P. 9-15. doi: 10.4081/reumatismo.2017.983.
114. Favia, G. Histologic and histomorphometric features of bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaws: An analysis of 31 cases with confocal laser scanning microscopy [Text] / G. Favia, G.P. Pilolli, E. Maiorano // *Bone.* – 2009. - Volume 45, Issue 3. - P. 406-413. 122.
115. Fernando de Almeida Barros Mourao, C. The use of Platelet-rich Fibrin in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw: A case series [Text] / C. Fernando de Almeida Barros Mourao, M.D. Calasans-Maia, M. Del Fabbro [et al.] // *J. Stomatol. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2019, Feb 20. pii: S2468-7855(19)30055-2. doi: 10.1016/j.jormas.2019.02.011.
116. Fleisch, H. Bisphosphonates: mechanisms of action [Text] / H. Fleisch // *Endocr. Rev.* – 1998. – Vol. 19(1). – P. 80-100.
117. Fliefel, R. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic

- review [Text] / R. Fliefel, M. Tröltzsch, J. Kühnisch [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2015. – Vol. 44. – P. 568–585. DOI: 10.1016/j.ijom.2015.01.026.
118. García-de Marcos, J.A. Submental Perforator Flap for Soft-Tissue Reconstruction in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws [Text] / J.A. García-de Marcos, J. Rey-Biel // *Craniofac. Trauma. Reconstr.* – 2017, Dec. – Vol. 10(4). – P. 299-305. doi: 10.1055/s-0036-1593472.
119. Giovannacci, I. Clinical Differences in Autofluorescence Between Viable and Nonvital Bone: A Case Report With Histopathologic Evaluation Performed on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws [Text] / I. Giovannacci, M. Meleti, D. Corradi, P. Vescovi // *J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2017, Jun. – Vol. 75(6). – P. 1216-1222. doi: 10.1016/j.joms.2016.12.011.
120. Göbel, A. Combined inhibition of the mevalonate pathway with statins and zoledronic acid potentiates their anti-tumor effects in human breast cancer cells [Text] / A. Göbel, S. Thiele, A. J. Browne [et al.] // *Cancer Lett.* – 2016. - Vol. 375(1). – P. 162-171. doi: 10.1016/j.canlet.2016.03.004.
121. Goller-Bulut, D. Changes in dimension of neurovascular canals in the mandible and maxilla: A radiographic finding in patients diagnosed with MRONJ [Text] / D. Goller-Bulut, G. Ozcan, F. Avci // *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* – 2018. – Vol. 23. – №. 3. – P. 282-289. doi: 10.4317/medoral.22274.
122. Goodday, R. H. Preventive Strategies for Patients at Risk of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw [Text] / R. H. Godday // *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America.* – 2015. – Vol. 27(4). – P. 527–536. doi: 10.1016/j.coms.2015.06.006.
123. Graham, R. Bisphosphonates: from bench to bedside [Text] / R. Graham, R.G. Russell // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2006. – Vol. 1068. – P. 367–401
124. Griffith, O.W. Nitric oxide synthases: properties and catalytic mechanism [Text] / O.W. Griffith, D.J. Stuehr // *Annu. Rev. Physiol.* – 1995. – Vol. 57. – P. 707-736. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.57.030195.003423>.

125. Gross, C. Osteoclast profile of medication-related osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy: a comparison with osteoradionecrosis and osteomyelitis [Text] / C. Gross, M. Weber, K. Creutzburg [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2017. – Vol. 15(1). – P.128 doi: 10.1186 / s12967-017-1230-8
126. Guo, Y. Imaging features of medicine-related osteonecrosis of the jaws: comparison between panoramic radiography and computed tomography [Text] / Y. Guo, D. Wang, Y. Wang [et al.] // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* – 2016. – Vol. 122 (2). – P. 69-76.
127. Hafner, S. Photodynamic Inactivation of *Actinomyces naeslundii* in Comparison With Chlorhexidine and Polyhexanide--A New Approach for Antiseptic Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw? [Text] / S. Hafner, M. Ehrenfeld, E. Storz, A. Wieser // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2016. – Vol. 74(3). – P. 516-522. doi: 10.1016/j.joms.2015.09.014.
128. Hallmer, F. Bacterial diversity in medication-related osteonecrosis of the jaw [Text] / F. Hallmer, T. Bjornland, G. Andersson [et al.] // *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol.* – 2017, Apr. – Vol. 123(4). – P. 436-444. doi: 10.1016/j.oooo.2016.11.011.
129. Hallmer, F. Prevalence, initiating factor, and treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw-a 4-year prospective study [Text] / F. Hallmer, G. Andersson, B. Götrick [et al.] // *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol.* -2018, Dec. – Vol. 126(6). P. 477-485. doi: 10.1016/j.oooo.2018.08.015.
130. Hansen, T. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates — Histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis [Text] / T. Hansen, M. Kunkel, A. Weber, C. James Kirkpatrick // *J. Oral Pathol. Med.* – 2006. - N 35. – P.155-160.
131. Hansson, G.K. The Nobel Prize 1998 in Physiology or medicine. Nitrogen oxid as a signal molecule in the cardiovascular system [Text] / G.K. Hansson, H. Jornvall, S.G. Lindahl // *Ugesr. Laeg.* – 1998. – Vol. 160. – P. 7571–7578.
132. Hasegawa, T. A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients

- receiving oral bisphosphonate therapy: can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ? [Text] / T. Hasegawa, A. Kawakita, N. Ueda [et al.] // *Osteoporos. Int.* – 2017, Aug. – Vol. 28(8). – P. 2465-2473. doi: 10.1007/s00198-017-4063-7.
133. Hayashida, S. Evaluation of the treatment strategies for medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) and the factors affecting treatment outcome: a multicenter retrospective study with propensity score matching analysis [Text] / S. Hayashida, S. Soutome, S. Yanamoto [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2017. – Vol. 32. – P. 2022–2029. doi: 10.1002/jbmr.3191.
134. He, L.H. Role of Bone Marrow Stromal Cells in Impaired Bone Repair from BRONJ Osseous Lesions [Text] / L.H. He, E. Xiao, J.G. An [et al.] // *J. Dent. Res.* – 2017, May. – Vol. 96(5). – P. 539-546. doi: 10.1177/0022034517691507.
135. Himmelstein, A.L. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial [Text] / A.L. Himmelstein, J.C. Foster, J.L. Khatcheressian [et al.] // *JAMA.* – 2017, Jan. – Vol. 317 (1). – P. 48-58. doi: 10.1001/jama.2016.19425.
136. Hwang, C.S. Characteristics of Chronic Maxillary Sinusitis in Patients With a History of Long-term Bisphosphonate Use [Text] / C.S. Hwang, C. Lee, H.S. Chae [et al.] // *Am. J. Rhinol. Allergy.* – 2019. – May 1:1945892419847109. doi: 10.1177/1945892419847109.
137. Ignarro, L.J. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein in nitric oxide [Text] / L.J. Ignarro, G.M. Buga, K.S. Wood // *Natl. Acad. Sci. USA.* –1987, Dec. – V. 84 (24). – P. 9265–9269.
138. Ishtiaq, S. The effect of nitrogen containing bisphosphonates, zoledronate and alendronate, on the production of pro-angiogenic factors by osteoblastic cells [Text] / S. Ishtiaq, S. Edwards, A. Sankaralingam [et al.] // *Cytokine.* – 2015. – Vol. 71. – P. 154–160. doi: 10.1016/j.cyto.2014.10.025.
139. Jian, P. Research progress on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws [Text] / P. Jian, W. Qizhang, L. Jiyuan // *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* – 2017. – Vol. 35(1). – P. 29-36. doi: 10.7518/hxkq.2017.01.004.

140. Jung, A. The binding of pyrophosphate and two diphosphonates by hydroxyapatite crystals [Text] / A. Jung, S. Bisaz, H. Fleisch // *Calcif Tissue Res.* – 1973. – Vol. 30. – Vol. 11(4). – P. 269-80.
141. Kakehashi, H. Administration of teriparatide improves the symptoms of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: preliminary findings [Text] / H. Kakehashi, T. Ando, T. Minamizato [et al.] // *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2015. – Vol. 44(12). – P. 1558-1564. doi: 10.1016/j.ijom.2015.07.018.
142. Kammerer, P.W. Surgical evaluation of panoramic radiography and cone beam computed tomography for therapy planning of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws [Text] / P.W. Kammerer, D. Thiem, C Eisenbeis [et al.] // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* – 2016, Apr. – Vol. – 121(4). – P. 419-24. doi: 10.1016/j.oooo.2015.11.012.
143. Karasneh, J.A. Modified protocol including topical minocycline in orabase to manage medication-related osteonecrosis of the jaw cases [Text] / J. A. Karasneh, K. Al-Eryani, G.T. Clark, P.P. Sedghizadeh // *J. Oral Pathol. Med.* – 2016. – Vol. 45(9). – P. 718-720. doi: 10.1111/jop.12419.
144. Karlic, H. Inhibition of the mevalonate pathway affects epigenetic regulation in cancer cells [Text] / H. Karlic, R. Thaler, C. Gerner [et al.] - *Cancer Genet.* – 2015. – Vol. 208. – I. 5. – P. 241-252. doi: 10.1016/j.cancergen.2015.03.008.
145. Katsuyama, E. Interleukin-1 receptor-associated kinase-4 (IRAK4) promotes inflammatory osteolysis by activating osteoclasts and inhibiting formation of foreign body giant cells [Text] / E. Katsuyama, H. Miyamoto, T. Kobayashi [et al.] // *Journal of Biological Chemistry.* – 2015. – Vol. 290, №. 2. – C. 716-726.
146. Khan, A.A. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ [Text] / A.A. Khan, A. Morrison, D.L. Kendler [et al.] / *J. Clin. Densitom.* – 2017, Jan – Mar. – Vol. 20(1). – P. 8-24. doi: 10.1016/j.jocd.2016.09.005.

147. Kilic, E. Current management concepts for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review [Text] / E. Kilic, O. Doganay // *Gen. Dent.* – 2018, Nov-Dec. – Vol. 66(6). – P. 1-5.
148. Kim, J.W. Biomarkers for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw [Text] / J.W. Kim, I.H. Cha, S.J. Kim, M.R. Kim // *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* – 2016, Apr. – Vol. 18(2). – P. 281-291. doi: 10.1111/cid.12297. Epub 2015 Feb 26.
149. Kim, S.M. Histochemical observation of bony reversal lines in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw [Text] S.M. Kim, M.Y. Eo, Y.S. Kim, S.K. Lee // *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol.* – 2017, Feb. – Vol. 123(2). – P. 220-228. doi: 10.1016/j.oooo.2016.09.225.
150. Kitagawa, Y. Imaging modalities for drug-related osteonecrosis of the jaw (3), Positron emission tomography imaging for the diagnosis of medication-related osteonecrosis of the jaw [Text] / Y. Kitagawa, N. Ohga, T. Asaka [et al.] // *Jpn Dent. Sci. Rev.* – 2019. – Vol. 55(1). – P. 65-70. doi: 10.1016/j.jdsr.2018.12.001.
151. Koo, C.H. Evaluation of mandibular cortical bone ratio on computed tomography images in patients taking bisphosphonates [Text] / C.H. Koo, J.H. Lee // *Maxillofac. Plast. Reconstr. Surg.* – 2018, Jul. – Vol. 40(1) . – P.17. doi: 10.1186/s40902-018-0153-5.
152. Kubo, R. Panoramic radiographic features that predict the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw [Text] / R. Kubo, Y. Ariji, T. Taniguchi [et al.] // *Oral. Radiol.* – 2018, May. – Vol. 34(2). – P. 151-160. doi: 10.1007/s11282-017-0293-9.
153. Laimer, J. Intraoral Vacuum-Assisted Closure Therapy-A Pilot Study in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw [Text] / J. Laimer, O. Steinmassl, M. Hechenberger [et al.] // *J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2017, Oct. – Vol. 75(10). – P. 2154-2161. doi: 10.1016/j.joms.2017.02.033.
154. Lang, M. Influence of zoledronic acid on proliferation, migration, and apoptosis of vascular endothelial cells [Text] / M. Lang, Z. Zhou, L. Shi [et al.] // *Br. J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2016. – Vol. 54(8). – P. 889-893. doi:

- 10.1016/j.bjoms.2016.05.030.
155. Leng, S. Use of Bisphosphonates in Elderly Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma [Text] // S. Leng, Y. Chen, W. Y. Tsai [et al.] // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2019. – Vol. 17(1). – P. 22-28. doi: 10.6004/jnccn.2018.7079.
156. Lesclous, P. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A key role of inflammation? [Text] / P. Lesclous, S.A. Najm, J.-P. Carrel, B. Baroukh [et al.] // *Bone.* – 2009. - Volume 45, Issue 5. – P. 843-852. 113.
157. Lopes, R.N. Surgical therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: six-year experience of a single institution [Text] / R.N. Lopes, G. D. Rabelo, A. C. Rocha [et al.] // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2015. – Vol. 73. – P. 1288–1295 doi: 10.1016/j.joms.2015.01.008.
158. Lungu, A.E. Observational study of the bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws [Text] / A.E. Lungu, M.A. Lazar, A. Tonea [et al.] // *Clujul. Med.* – 2018. – Vol. 91(2). – P. 209-215. doi: 10.15386/cjmed-838.
159. Luo, J. Nitric oxide: a newly discovered function on wound healing [Text] / J. Luo, A.F. Chen // *Acta Pharmacol Sin.* – 2005. – Vol. 26(3). – P. 259-264. doi: 10.1111/j.1745-7254.2005.00058.x.
160. Maeda, M. A case of nasal septal abscess caused by medication related osteonecrosis in breast cancer patient [Text] / M. Maeda, T. Matsunobu, T. Kurioka [et al.] // *Auris Nasus Larynx.* – 2016. – Vol. 43(1). – P. 93-96. doi: 10.1016/j.anl.2015.04.006.
161. Manea, H.C. Bisphosphonates-induced osteonecrosis of the jaw - epidemiological, clinical and histopathological aspects [Text] H.C. Manea, H.C. Urechescu, N.C. Balica [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2018. – Vol. 59(3). – P. 825-831.
162. Marx, R.E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic [Text] / R.E. Marx // *J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2003. – Vol. 61. – P. 1115-1117
163. Marx, R.E. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment [Text] / R.E. Marx, J.E.

- Cillo, J.J. Ulloa // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2007, Dec. – Vol. 65(12). – P. 2397-2410.
164. Matthew, R. Osteonecrosis of the Jaw: Recent Clinical and Preclinical Advances [Text] / R. Matthew, I. Allen, S.L. Ruggiero // *International Bone & Mineral Society.* – 2011, March. – Vol. 8(3). – P. 141-153.
165. Mauceri, R. Conservative Surgical Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw with Er,Cr:YSGG Laser and Platelet-Rich Plasma: A Longitudinal Study [Text] / R. Mauceri, V. Panzarella, L. Maniscalco [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2018, Aug 19. - 2018:3982540. doi: 10.1155/2018/3982540.
166. McDonnell, F. The Importance of Dental Screening Prior to Commencing Anti-Resorptive Therapy for Treatment of Cancer: A Case Report and Discussion [Text] / F. McDonnell, C. Steel // *Prim. Dent. J.* – 2018, Sep 1. – Vol. 7(3). – P. 42-45.
167. Momesso, G.A. Successful Use of Lower-Level Laser Therapy in the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw [Text] / G.A. Momesso, F.R. de Souza Batista, C.A. de Sousa [et al.] // *J. Lasers Med. Sci.* – 2017. – Vol. 8(4). – P. 201-203. doi: 10.15171/jlms.2017.37.
168. Mucke, T. Prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients with prostate cancer treated with zoledronic acid – a prospective study over 6 years [Text] / T. Mucke, H. Deppe, J. Hein [et al.] // *J. Craniomaxillofac. Surg.* – 2016. – Vol. 44. – P. 1689–1693.
169. Murohara, T. Nitric oxide synthase modulates angiogenesis in response to tissue ischemia [Text] / T. Murohara, T. Asahara, M. Silver [et al.] / *J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 101(11). – P. 2567-2578. DOI: 10.1172/JCI1560.
170. Nieckula, P. Prophylaxis of osteonecrosis in the case of patients treated with bisphosphonates: A review paper [Text] / P. Nieckula, A. Stempniewicz, M. Tubaja // *Dent. Med. Probl.* – 2018, Oct-Dec. – Vol. 55(4). – P. 425-429. doi: 10.17219/dmp/99021.
171. Nisi, M. Conservative surgical management of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a series of 120 patients [Text] / M. Nisi, F. La

- Ferla, D. Karapetsa [et al.] // *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2016. – Vol. – 54. – P. 930–935.
172. Nonnenmuhlen, N. Comparison of mucosal and mucoperiosteal wound cover for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw lesions: a retrospective cohort study [Text] / N. Nonnenmuhlen, A. Burnic, A. Bartella [et al.] // *Clin. Oral. Investig.* – 2019, Jan. – Vol. 23(1). – P. 351-359. doi: 10.1007/s00784-018-2443-9.
173. Oteri, G. Oral-Health-Related Quality of Life After Surgical Treatment of Osteonecrosis of the Jaws [Text] / G. Oteri, F.S. De Ponte, M. Runci [et al.] // *J. Craniofac. Surg.* – 2018, Mar. – Vol. 29(2). – P. 403-408. doi: 10.1097/SCS.0000000000004087.
174. Oteri, G. Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw and its Impact on a Patient's Quality of Life: A Single-Center, 10-Year Experience from Southern Italy [Text] / G. Oteri, G. Trifirò, M. Peditto [et al.] // *Drug. Saf.* – 2018, Jan. – Vol. 41(1). – P. 111-123. doi: 10.1007/s40264-017-0582-6.
175. Otto, S. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases [Text] / S. Otto, C. Pautke, T. Van den Wyngaert [et al.] // *Cancer Treat Rev.* – 2018, Sep. – Vol. 69. Vol. 177-187. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.06.007.
176. Otto, S. Successful surgical management of osteonecrosis of the jaw due to RANK-ligand inhibitor treatment using fluorescence guided bone resection [Text] / S. Otto, S. Baumann, M. Ehrenfeld [et al.] // *J. Craniomaxillofac. Surg.* – 2013, Oct. – Vol. 41(7). – P. 694-698. doi: 10.1016/j.jcms.2013.05.038.
177. Otto, S. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development? [Text] / S. Otto, M. Tröltzsch, V. Jambrovic [et al.] // *J. Craniomaxillofac. Surg.* – 2015, Jul. – Vol. 43(6). – P. 847-854. doi: 10.1016/j.jcms.2015.03.039.
178. Owosho, A.A. Pentoxifylline and tocopherol in the management of cancer patients with medication-related osteonecrosis of the jaw: an observational retrospective study of initial case series [Text] / A.A. Owosho, C.L. Estilo, J.M.

- Huryñ [et al.] // Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. – 2016, Oct. – Vol. 122(4). – P. 455-459. doi: 10.1016/j.oooo.2016.06.019.
179. Ozcan, G. Are there any differences in mandibular morphology of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws?: a case-control study [Text] / G. Ozcan, A.E. Sekerci, Z.B. Gönen // Dentomaxillofac. Radiol. – 2016, Jul. – Vol. 45(6). – P. 471. doi: 10.1259/dmfr.20160047.
180. Panya, S. Role of microbiological culture and polymerase chain reaction (PCR) of actinomyces in medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) [Text] / S. Panya, R. Fliefel, F. Probst [et al.] // J. Craniomaxillofac. Surg. – 2017, Mar. – Vol. 45(3). – P. 357-363. doi: 10.1016/j.jcms.2017.01.006.
181. Peer, A. Diabetes as a risk factor for medication-related osteonecrosis of the jaw [Text] / A. Peer, M. Khamaisi // J. Dent. Res. – 2015. – Vol. 94(2). – P. 252-60. doi: 10.1177/0022034514560768.
182. Peisker, A. Cross-Sectional Study of four Serological Bone Turnover Markers for the Risk Assessment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw [Text] / A. Peisker, G.F. Raschke, M.D. Fahmy [et al.] // J. Craniofac. Surg. – 2018, Mar. – Vol. 29(2). – P. 137-140. doi: 10.1097/SCS.0000000000004224.
183. Pichardo, S.E. Treatment of pathologic fractures of the mandible in stage III medication-related osteonecrosis of the jaw-an observational study [Text] / S.E. Pichardo, F.W.Ten Broek, J.P. Richard van Merkesteyn // J. Craniomaxillofac. Surg. – 2018, Aug. – Vol. 46(8). – P. 1241-1246. doi: 10.1016/j.jcms.2018.05.025.
184. Poli, P.P. Adjunctive use of antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws: A case report [Text] / P.P. Poli, F.A. Souza, C. Maiorana // Photodiagnosis. Photodyn. Ther. – 2018, Sep. – Vol. 23. – P. 99-101. doi: 10.1016/j.pdpdt.2018.06.004.
185. Poxleitner, P. The Prevention of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw [Text] / P. Poxleitner, M. Engelhardt, R. Schmelzeisen, P. Voss // Dtsch Arztebl. Int. – 2017, Feb. – Vol. 114(5). – P. 63-69. doi: 10.3238/arztebl.2017.0063.
186. Procacci, P. Medication-related osteonecrosis of the posterior maxilla: surgical treatment using a combined transnasal endoscopic and intraoral approach, our

- experience with seven consecutive patients [Text] / P. Procacci, M. Albanese, L. Trevisiol [et al.] // *Clin. Otolaryngol.* – 2018, Apr. – Vol. 43(2). – P. 685-691. doi: 10.1111/coa.12999.
187. Reich, W. Surgical treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis: prognostic score and long-term results [Text] / W. Reich, U. Bilkenroth, J. Schubert [et al.] // *J. Craniomaxillofac. Surg.* – 2015. – Vol. 43. – P. 1809–1822.
188. Ristow, O. Double-layer closure techniques after bone surgery of medication-related osteonecrosis of the jaw - A single center cohort study [Text] / O. Ristow, T. Ruckschlos, J. Bodem [et al.] // *J. Craniomaxillofac. Surg.* – 2018, May. – Vol. 46(5). – P. 815-824. doi: 10.1016/j.jcms.2018.03.005.
189. Ristow, O. Is the conservative non-surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaw an appropriate treatment option for early stages? A long-term single-center cohort study [Text] / O. Ristow, T. Ruckschlos, M. Muller // *J. Craniomaxillofac. Surg.* – 2019. – Vol. 47(3). – P. 491-499. doi: 10.1016/j.jcms.2018.12.014.
190. Ristow, O. Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) [Text] / O. Ristow, S. Otto, M. Troeltzsch [et al.] // *J. Craniomaxillofac. Surg.* – 2015. – Vol. 43. – P. 290–293. doi: 10.1016/j.jcms.2014.11.014.
191. Rogers, M.J. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates [Text] / M.J. Rogers // *Curr. Pharm. Des.* – 2003. – Vol. 9 (32). – P.2643-2658.
192. Ruggiero, S.L. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update [Text] / S.L. Ruggiero, T.B. Dodson, J. Fantasia [et al.] // *J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2014. – Vol. 72. – N.10. – P. 1938–1956. DOI: 10.1016/j.joms.2014.04.031
193. Ruggiero, S.L. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases [Text] / S. L. Ruggiero, B. Mehrotra, T.J.

- Rosenberg, S.L. Engroff // J. Oral. Maxillofac. Surg. – 2004. – Vol. 62(5). – P. 527-534
194. Russell, R.G. Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses [Text] / R.G. Russell, P.I. Croucher, M.J. Rogers // Osteoporos. Int. – 1999. – Vol. 2(suppl). – P. 66-80.
195. Sánchez-López, J.D. Use of bone scintigraphy in the early diagnosis of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. Case report and review of the literature [Text] / J.D. Sánchez-López, P. Cariati, J. Cambil-Martin // J. Clin. Exp. Dent. – 2018, Dec. - Vol. 1. – I. 10(12). – P.1235-1237. doi: 10.4317/jced.55248.
196. Savino, S. Novel bisphosphonates with antiresorptive effect in bone mineralization and osteoclastogenesis [Text] / S. Savino, A. Toscano, R. Purgatorio [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2018. – Vol. 158. – Vol. 184-200. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.08.044.
197. Schäffer, M.R. Diabetes-impaired healing and reduced wound nitric oxide synthesis: a possible pathophysiologic correlation [Text] / M.R. Schäffer, U. Tantry, P.A. Efron, [et al.] // Surgery. – 1997. – Vol. 121(5). – P. 513-519.
198. Schaffer, M.R. Nitric oxide regulates wound healing [Text] / M.R. Schaffer, U. Tantry, S.S. Gross [et al.] // J. Surg. Res. – 1996. – Vol. 63(1). – P. 237-240.
199. Sharma, D. The effect of bisphosphonates on the endothelial differentiation of mesenchymal stem cells [Text] / D. Sharma, S. M. Hamlet, E.B. Petcu, S. Ivanovski // Sci. Rep. – 2016. – Vol. 6. – P. 580. doi: 10.1038/srep20580.
200. Shibahara, T. National Survey on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws in Japan [Text] / T. Shibahara, T. Morikawa, K. Yago [et al.] // J. Oral. Maxillofac. Surg. – 2018, Oct. – Vol. 76(10). – P. 2105-2112. doi: 10.1016/j.joms.2018.04.009.
201. Shin, W.J. Prognostic factors for outcome of surgical treatment in medication-related osteonecrosis of the jaw [Text] / W.J. Shin, C.H. Kim // J. Korean Assoc. Oral. Maxillofac. Surg. – 2018, Aug. – Vol. 44(4). – P.174-181. doi: 10.5125/jkaoms.2018.44.4.174.

202. Sim, I. W. Declining incidence of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with cancer [Text] / I. W. Sim, K. M. Sanders, G. L. Borromeo [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 100. – P. 3887–3893.
203. Stockmann, P. Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study [Text] / P. Stockmann, F.M. Hinkmann, M.M. Lell [et al.] // *Clin. Oral. Investig.* – 2010. - N 14. - P. 311-317.
204. Taguchi, A. Lack of cooperation between physicians and dentists during osteoporosis treatment may increase fractures and osteonecrosis of the jaw [Text] / A. Taguchi, M. Shiraki, M. Sugimoto [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* - 2016. – Vol. 32. – P. 1261-1268.
205. Tamanuki, T. Descending necrotizing mediastinitis after sequestrectomy in a patient with bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: A case report [Text] / T. Tamanuki, T. Aoyagi, A. Murano, H. Matsuzaki // *Mol. Clin. Oncol.* – 2018 Aug. – Vol. 9(2). – P. 215-218. doi: 10.3892/mco.2018.1656.
206. Tandon, S. A case report of Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw treated by photodynamic therapy [Text] // S. Tandon, A.K. Lamba, F. Faraz [et al.] // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* – 2019. – Apr 22. pii: S1572-1000(19)30114-0. doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.04.017.
207. Tanna, N. Awareness of medication related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) amongst general dental practitioners [Text] / N. Tanna, C. Steel, S. Stagnell, E. Bailey // *Br. Dent. J.* – 2017, Jan. – Vol. 222(2). – P. 121-125. doi: 10.1038/sj.bdj.2017.79.
208. Tardast, A. Bisphosphonate associated osteomyelitis of the jaw in patients with bony exposure: prevention, a new way of thinking [Text] / A. Tardast, R. Sjoman, S. Loes, J. Abtahi // *J. Appl. Oral. Sci.* – 2015. – Vol. 23(3). – P. 310–314. doi:10.1590/1678-775720140506PMID:26221926.
209. Thornton, F.J. Enhanced collagen accumulation following direct transfection of the inducible nitric oxide synthase gene in cutaneous wounds [Text] / F.J.

- Thornton, M.R. Schäffer, M.B. Witte [et al.] / *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1998. – Vol. 246 (3). – P. 654-659. doi: 10.1006/bbrc.1998.8681
210. Turner, B. Retrospective audit: does prior assessment by oral and maxillofacial surgeons reduce the risk of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bone-targeted therapies for metastatic cancers to the skeleton? [Text] / B. Turner, S. Ali, J. Pati [et al.] // *Part II. Urol Nurs.* – 2016. – Vol. 36. – P. 117–133.
211. US National Library of Medicine National Institutes of Health PubMed.gov [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (Дата обращения: 26.03.2020).
212. Vescovi, P. Medication-related osteonecrosis of the jaw: an autofluorescence-guided surgical approach performed with Er:YAG laser [Text] / P. Vescovi, I. Giovannacci, S. Otto [et al.] // *Photomed Laser Surg.* – 2015. – Vol. 33. – P. 437–442 doi: 10.1089/pho.2015.3927.
213. Vescovi, P. Tooth extractions in high-risk patients under bisphosphonate therapy and previously affected with osteonecrosis of the jaws: surgical protocol supported by low-level laser therapy [Text] / P. Vescovi, I. Giovannacci, E. Merigo [et al.] // *The Journal of Craniofacial Surgery.* – 2015. – Vol. 26(3). – P. 696–699. doi: 10.1097/SCS.0000000000001665.
214. Vincenzi, B. Zoledronic acid-related angiogenesis modifications and survival in advanced breast cancer patients [Text] / B. Vincenzi, D. Santini, G. Dicuonzo [et al.] // *J. Interferon. Cytokine Res.* – 2005. – Vol. 25. – P. 144-151.
215. Vinitzky-Brener, I. Knowledge of bisphosphonate-related osteonecrosis of the Jaws among Mexican dentists [Text] / I. Vinitzky-Brener, N.G. Ibanez-Mancera, A.M. Aguilar-Rojas, A.P. Alvarez-Jardón // *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal.* – 2017, Jan. – Vol. 22(1). – P. 84-87. doi:10.4317/medoral.21433.
216. Voss, P.J. Treatment of stage II medication-related osteonecrosis of the jaw with necrosectomy and autologous bone marrow mesenchymal stem cells [Text] / P.J. Voss, A. Matsumoto, E. Alvarado [et al.] // *Odontology.* – 2017, Oct. – Vol. 105(4). – P. 484-493. doi: 10.1007/s10266-017-0295-4.

217. Wang, E.P. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy [Text] / E.P. Wang, L.B. Kaban, G.J. Strewler // *Oral Maxillofac. Surg.* – 2007. – Vol. - 65(7). – P. 1328-1331.
218. Wang, Q. Clinical analysis of medication related osteonecrosis of the jaws: A growing severe complication in China [Text] / Q. Wang, J. Liu, S. Qi, X. Liao [et al.] // *J. Dent. Sci.* – 2018. – Vol. 13(3). – P. 190-197. doi: 10.1016/j.jds.2017.12.003.
219. Wasserzug, O. Involvement of the maxillary sinus in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Radiologic aspects [Text] / O. Wasserzug, I. Kaffe, T.S. Lazarovici [et al.] // *Am. J. Rhinol. Allergy.* – 2017. – T. Jan 1. – Vol. 31(1). – P. 36-39. doi: 10.2500/ajra.2017.31.4395.
220. Wehrhan, F. Osteoclastic expression of higher-level regulators NFATc1 and BCL6 in medication-related osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy: a comparison with osteoradionecrosis and osteomyelitis [Text] / F. Wehrhan, C. Gross, K. Creutzburg [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2019. – I. Mar, 4. – Vol. 17(1). P. 69. doi: 10.1186/s12967-019-1819-1.
221. Wood, J. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid [Text] / J. Wood, K. Bonjean, S. Ruetz [et al.] // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* – 2002. – Vol.302. – P. 1055–1061
222. Yamachika, E. Treatment of Osteonecrosis of the Jaw [Text] / E. Yamachika, M. Matsubara, A. Ikeda [et al.] // *J. Craniofac. Surg.* – 2015. – Vol. 26(7). – P. 575-577. doi: 10.1097/SCS.0000000000002127.
223. Yamagata, K. A Case of Brain Abscess Caused by Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw [Text] / K. Yamagata, H. Nagai, O. Baba [et al.] // *Case Rep. Dent.* – 2016. – P. 618. doi: 10.1155/2016/7038618.
224. Yapijakis, C. ACE Gene Variant Causing High Blood Pressure May Be Associated With Medication-related Jaw Osteonecrosis [Text] / C. Yapijakis, V. Papakosta, S. Vassiliou // *In Vivo.* – 2019, Mar-Apr. – Vol. 33(2). P. 559-562. doi: 10.21873/invivo.11510.

225. Yazdi, P.M. Dentoalveolar trauma and minor trauma as precipitating factors for medication-related osteonecrosis of the jaw (ONJ): a retrospective study of 149 consecutive patients from the Copenhagen ONJ Cohort [Text] / P.M. Yazdi, M. Schiodt // Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. – 2015, Apr. – Vol. 119(4). – P. 416-422. doi: 10.1016/j.oooo.2014.12.024.
226. Yoneda, T. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw [Text] / T. Yoneda, H. Hagino, T. Sugimoto [et al.] // J. Bone Miner. Metab. – 2017. – Vol. 35(1). – P. 6-19. doi: 10.1007/s00774-016-0810-7.
227. Zadik, Y. Clarithromycin as the empiric antibiotic therapy for medication-related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients [Text] / Y. Zadik // Oral. Oncol. – 2018 Sep. – Vol. 84. – P.104-105. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.07.016.
228. Zafar, S. Effects of zoledronic acid and geranylgeraniol on the cellular behaviour and gene expression of primary human alveolar osteoblasts [Text] / S. Zafar, D.E. Coates, M.P. Cullinan [et al.] // Clin. Oral. Investig. – 2016. – Vol. 20. – P. 2023–2035.