

DOI: 10.18481/2077-7566-2019-15-4-103-108

УДК: 616.716.8.-018-002.4

ПРИМЕНЕНИЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ПЛАЗМЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕДИКАМЕНТОЗНО АССОЦИИРОВАННОГО ОСТЕОНЕКРОЗА ЧЕЛЮСТЕЙ

Виноградова Н. Г.^{1,2}, Львов К. В.¹, Харитонов М. П.², Жирнов А. В.²

1 МАУ «Центральная городская клиническая больница № 23», г. Екатеринбург, Россия

2 ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия

Аннотация

Предмет. Медикаментозно ассоциированный остеонекроз челюсти — тяжелое осложнение, которое может возникнуть у пациентов, получающих терапию бисфосфонатами по поводу костных метастазов при злокачественных новообразованиях. Исследования обусловлены широким применением бисфосфонатов у пациентов с доказанными костными метастазами, при миеломной болезни, злокачественных новообразованиях различных локализаций. Вследствие оказания токсического воздействия бисфосфонатов на мягкие ткани процесс заживления происходит вяло, нередко с возникновением рецидива. Задача поиска оптимальных методов стимуляции местных регенеративных процессов является актуальной, так как применение препаратов общего действия способно спровоцировать продолженный рост первичной опухоли.

Цель исследования — разработать метод лечения пациентов с диагнозом «медикаментозно ассоциированный остеонекроз челюсти» с применением аутологичной плазмы, способствующий в дальнейшем снижению количества рецидивов и повышению эффективности лечения.

Методология. Пациентам с диагнозом «медикаментозно ассоциированный остеонекроз челюсти» проводили секвестрэктомию с определением границ по показателям перфузии методом лазерной доплеровской флоуметрии, на дно костной раны укладывали ступок APRF, в послеоперационном периоде проводили инъекции аутологичной плазмы в края раны.

Результаты. Результат применения этой методики в раннем послеоперационном периоде — частичное расхождение краев раны, но отсутствие в ней участков обнаженной кости. Через 6–8 недель мы наблюдали полное заживление послеоперационной раны. Количество рецидивов было уменьшено с 16 до 3 (на 57,56%).

Выводы. Применение аутологичной плазмы при лечении медикаментозно ассоциированных остеонекрозов является наиболее оптимальным способом стимуляции местных регенеративных процессов в условиях отсутствия возможности применения препаратов общего действия.

Ключевые слова: бисфосфонатный остеонекроз челюсти, остеомиелит челюсти, секвестрэктомия, аутоплазма

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов

The authors declare no conflict of interest

Адрес для переписки:

Наталья Геннадьевна ВИНОГРАДОВА

620017, г. Екатеринбург, ул. Старых большевиков, 9

Тел.: 89028723933

yagoda-77@mail.ru

Correspondence address:

Natalya G. VINOGRADOVA

620017, Ekaterinburg, Old Bolsheviks str., 9

Phone: 89028723933

yagoda-77@mail.ru

Образец цитирования:

Виноградова Н. Г., Львов К. В., Харитонов М. П., Жирнов А. В.
ПРИМЕНЕНИЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ПЛАЗМЫ ПРИ
ЛЕЧЕНИИ МЕДИКАМЕНТОЗНО АССОЦИИРОВАННОГО
ОСТЕОНЕКРОЗА ЧЕЛЮСТЕЙ

Проблемы стоматологии, 2019, т. 15, № 4, стр. 103–108

© Виноградова Н. Г. и др. 2019

DOI: 10.18481/2077-7566-2019-15-4-103-108

For citation:

Vinogradova N. G., Lvov K. V., Kharitonova M. P., Zhirnov A. V.
APPLICATION OF AUTOLOGOUS PLASMA IN THE TREATMENT
OF MEDICATION RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW

Actual problems in dentistry, 2019, vol. 15, № 4, pp. 103–108

© Vinogradova N. G. et al. 2019

DOI: 10.18481/2077-7566-2019-15-4-103-108

DOI: 10.18481/2077-7566-2019-15-4-103-108

APPLICATION OF AUTOLOGOUS PLASMA IN THE TREATMENT OF MEDICATION RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW

Vinogradova N. G.^{1,2}, Lvov K. V.¹, Kharitonova M. P.², Zhirnov A. V.²

¹ Central Clinical City Hospital No. 23, Ekaterinburg, Russia

² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

Annotation

Subject. Drug-associated jaw osteonecrosis is a serious complication that can occur in patients receiving bisphosphonate therapy for bone metastases in malignant neoplasms. The studies are due to the widespread use of bisphosphonates in patients with proven bone metastases, with myeloma, and malignant neoplasms of various locations. Due to the toxic effects of bisphosphonates on soft tissues, the healing process is sluggish, often with a relapse. The task of finding optimal methods of stimulating local regenerative processes is urgent, since the use of general-action drugs can provoke continued growth of the primary tumor.

The aim of the study was to develop a method for treating patients with a diagnosis of “drug-associated jaw osteonecrosis” using autologous plasma, which will further reduce the number of relapses and increase the effectiveness of treatment.

Methodology. Patients with a diagnosis of “medically associated jaw osteonecrosis” underwent sequestrectomy with boundaries determined by perfusion by laser Doppler flowmetry, an APRF clot was placed on the bottom of the bone wound, and autologous plasma was injected into the wound edges in the postoperative period.

Results. The result of applying this technique in the early postoperative period was a partial discrepancy of the edges of the wound, but the absence of sections of the exposed bone in the wound. After 6–8 weeks, we observed complete healing of the postoperative wound. The number of relapses was reduced from 16 to 3 (by 57.56%).

Conclusions. The use of autologous plasma in the treatment of drug-associated osteonecrosis is the most optimal way to stimulate local regenerative processes in the absence of the possibility of using general-action drugs.

Keywords: bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, osteomyelitis of the jaws, sequestrectomy, autoplasm

Введение

Актуальной проблемой в настоящее время является лечение медикаментозно ассоциированного остеонекроза челюсти [2, 6, 11, 17]. Как правило, это заболевание является осложнением терапии бисфосфонатами, которые, согласно рекомендациям Ассоциации онкологов России и зарубежных онкологических ассоциаций и обществ, являются стандартом при лечении пациентов с метастазами в кости из злокачественных новообразований (ЗН) различных локализаций [7, 12].

В основе патогенеза заболевания лежит множество факторов: нарушение ремоделирования костной ткани, токсическое воздействие на мягкие ткани, в том числе и непосредственно на слизистую оболочку полости рта, инфекционные агенты и дисфункция общего иммунитета [4, 6].

Препараты этого класса тормозят ангиогенез путем ингибирования образования кровеносных сосудов, эндотелиальных клеток, фактора роста фибробластов и эндотелиального фактора роста, ухудшая функции эндотелиальных клеток [13, 15, 20]. Гистологическая оценка ткани выявила снижение экспрессии гена p63, что указывает на снижение базальных предшественников клеток и может привести к нарушению заживления слизистой оболочки полости рта [19].

Таким образом, актуальной является задача поиска оптимальных методов стимуляции местных регенеративных процессов, потому что применение препаратов общего действия способно спровоцировать продолженный рост первичной опухоли.

Цель исследования — разработать метод лечения пациентов с диагнозом «медикаментозно ассоциированный остеонекроз челюсти» с применением аутологичной плазмы, способствующий в дальнейшем снижению количества рецидивов и повышению эффективности лечения.

Материалы и методы исследования

Были проанализированы 43 истории болезни пациентов, находящихся на лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии ЦГКБ №23 с диагнозом «медикаментозно ассоциированный остеонекроз челюсти» в период с января 2015 по декабрь 2018 г. включительно.

В исследование были включены пациенты со злокачественными новообразованиями разной локализации и установленными метастазами в костях. Все пациенты получали химиотерапию препаратами золедроновой кислоты согласно Клиническим рекомендациям: по схеме 4 мг в 100 мл физиологического раствора внутривенно капельно в течение не менее 15 минут 1 раз в 4 недели в течение первых 9–12 месяцев, после этого, в зависимости от клинической ситуации, либо по этой же схеме, либо в такой же дозе 1 раз в 3 месяца [7].

При обращении пациента были проведены общеклиническое обследование (сбор жалоб, анамнеза), осмотр полости рта, лучевые методы исследования (компьютерная томография).

В процессе сбора анамнеза все пациенты указывали либо на предшествующее удаление зуба, либо



Рис. 1. Свищевые ходы в полости рта

Fig. 1. Fistula in oral cavity



Рис. 2. КТ нижней челюсти с очагом остеонекроза

Fig. 2. CT-scan of mandible with focus of osteonecrosis

на длительное избыточное давление протеза на протезное ложе. Пациенты обращались, как правило, после длительного и малоуспешного амбулаторного лечения у хирурга-стоматолога.

Клиническая картина у всех пациентов схожа: жалобы на интенсивные боли, иррадирующие по ходу ветвей тройничного нерва, интенсивность болевого синдрома по шкале ВАШ, по нашим наблюдениям, составляла 5,5—7 баллов. При осмотре лицо симметрично либо был незначительный отек, кожа физиологической окраски. Открывание рта в полном объеме или незначительно ограничено, в полости рта имеются свищевые ходы с гнойным отделяемым либо дефект слизистой оболочки различного диаметра на альвеолярном отростке челюсти, в дефекте кость серого цвета с гнилостным запахом (рис. 1).

При изучении результатов лучевых методов исследования (ортопантомографии, обзорных снимков, компьютерной томографии) мы выявили соответствие полученной картины с данными, изложенными ранее в отечественной и зарубежной литературе: обзорные снимки неинформативны, на компьютерной томограмме, в отличие от типичного остеомиелита, кость выглядела, как «мыльная пена», без наличия демаркационной зоны и четких границ секвестров [3, 25] (рис. 2).

Диагноз «медикаментозно ассоциированный остеонекроз» устанавливался согласно следующим критериям:

- наличие обнаженной кости в полости рта в течение 8 недель и более;
- лечение бисфосфонатами в настоящее время или в прошлом;
- отсутствие в анамнезе лучевой терапии [17].

Для определения стадии остеонекроза мы использовали классификацию, предложенную отечествен-

ными исследователями, согласно которой в зависимости от распространенности процесса выделяют 3 стадии заболевания:

1 стадия: участок обнаженной костной ткани в пределах 1 лунки;

2 стадия: участок обнаженной костной ткани в пределах 2 и более лунок в пределах одного квадранта (квадрант — сегмент зубного ряда от центрального резца до последнего моляра) или 1-2 зубов в пределах двух квадрантов;

3 стадия: участок обнаженной костной ткани, включающий три или четыре квадранта, или наличие патологического перелома челюсти, или вовлечение в процесс нижнечелюстного канала, ветви нижней челюсти, верхнечелюстного синуса или дна полости носа [5].

Группа сравнения. Был проведен ретроспективный анализ 21 истории болезней пациентов, которые находились на лечении в ЦГКБ №23 в период с января 2015 по декабрь 2017 г., из них 10 (47,6%) мужчин и 11 (52,4%) женщин. Средний возраст составлял $65,05 \pm 10,7$ года.

По локализации первичного очага пациенты распределились следующим образом: 9 (42,8%) пациентов (максимальное количество) — злокачественные новообразования (ЗН) молочной железы, 7 (33,3%) пациентов — ЗН предстательной железы, по 2 (9,5%) пациента — ЗН легкого и 1 (4,76%) пациентка с диагнозом «хондросаркома». В 66,6% случаев остеонекрозом была поражена нижняя челюсть.

В этой группе в 14,3% случаев мы наблюдали остеонекроз 1 стадии, в 47,6% — 2, в 38,1% — 3. Длительность лечения бисфосфонатами — от 1 года до 4 лет. Средний срок амбулаторного лечения — 16 месяцев (от 6 до 30).

Основная группа. В нее было включено 22 пациента, находившихся на лечении в ЦГКБ №23 в период с декабря 2017 по декабрь 2018 г. включительно, из них 12 (54,5%) мужчин и 10 (45,5%) женщин. Средний возраст — $66,8 \pm 10,03$ года.

В этой группе по локализации первичного очага пациенты распределялись таким образом: 8 (36,4%) (наибольшее количество) пациентов — ЗН предстательной железы, 5 (22,7%) — ЗН молочной железы, по 2 (9%) — ЗН в матке, почке, легком и по 1 (4,5%) — ЗН желудка и лимфомой кишечника. Нижняя челюсть была поражена остеонекрозом в 72,7% случаев, верхняя — в 27,3. У 5 пациентов (22,7%) мы наблюдали остеонекроз 1 стадии, у 13 (59%) — 2, у 4 (18,2%) — 3. Средний срок лечения бисфосфонатами составлял $3,4 \pm 1,9$ года, средний срок амбулаторного лечения — 6 месяцев (от 3 до 24 мес.).

Методы лечения. Всем пациентам группы сравнения была проведена секвестрэктомия по традиционной методике согласно данным предоперационного рентгенологического исследования и интраопераци-

онной картины — в пределах здоровых тканей, т. е. до «здорового» цвета кости. Рана ушивалась наглухо. В послеоперационный период назначалась антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия (амоксиклав 1000 х 2 раза в день внутривенно — 5 дней). Швы снимали на 10-12 сутки.

Предложенный метод. Всем пациентам основной группы проводили секвестрэктомию с определением границ по показателям перфузии методом лазерной доплеровской флоуметрии [1].

Опираясь на теорию ингибирования ангиогенеза бисфосфонатами [13], их токсическое действие как на кости, так и на мягкие ткани, а также исходя из опыта зарубежных коллег, описанного в литературе, мы предложили на дно костной раны укладывать сгусток APRF [14, 16, 22, 24].

Сгусток APRF изготавливали следующим образом. В пробирку с напылением оксида кремния производили забор 9 мл периферической венозной крови, после чего центрифугировали в течение 13 минут в режиме 2600 оборотов в минуту, после этого сгусток извлекали из пробирки, отделяли от фракции красного цвета и укладывали на дно костной раны. Рану ушивали наглухо с применением приемов пластики местными тканями (дополнительные разрезы «кочерги», перемещение лоскутов).

В послеоперационном периоде проводили антибиотикопрофилактику препаратами широкого спектра действия (амоксиклав 1000 х 2 раза в день внутривенно — 5 дней). После уменьшения отека в края раны проводили инъекции аутологичной плазмы по схеме 1 инъекция в 7–8 дней 4–5 раз.

Для изготовления аутоплазмы производили забор 9 мл периферической венозной крови в пробирку с антикоагулянтом, после этого центрифугировали 3 минуты в режиме 3300 оборотов в минуту, далее в шприц забирали среднюю порцию полученной плазмы.

Результаты и обсуждение

Результаты лечения пациентов группы сравнения показали: процесс заживления происходит медленно, с вялым ростом грануляций, расхождением краев послеоперационной раны, повторным оголением кости, что соответствует наблюдениям, описанным в литературе [18, 23].

Вялый рост грануляции и расхождение краев послеоперационной раны, по нашему мнению, могут быть обусловлены механизмом действия золедроновой кислоты, в частности тем, что бисфосфонаты оказывают токсический эффект как на кости, так и на мягкие ткани. Таким образом, наличие оголенных участков кости в полости рта способствует дальнейшему развитию процесса, что подтверждается данными контрольной компьютерной томограммы (рис. 3).



Рис. 3. КТ пациента с рецидивом бисфосфонатного остеонекроза в динамике

Fig. 3. CT-scan of patient with relapse of bisphosphonate osteonecrosis in dynamics



Рис. 4. Послеоперационная рана после снятия швов
Fig. 4. Postoperative wound after suture removal



Рис. 5. КТ пациента через 6 месяцев после оперативного лечения
Fig. 5. CT-scan of patient 6 months after surgical treatment

В результате лечения в группе сравнения в 16 случаях из 21 выявлен рецидив заболевания с увеличением очага остеонекроза.

Применение аутологичной плазмы было обусловлено ее основными свойствами: стимулирование ангиогенеза, участие в хемотаксисе, стимуляция синтеза коллагена и усиление образования грануляционной ткани, активация пролиферации эпителиальных клеток [8, 9, 10, 16, 21, 26].

После снятия швов в основной группе мы наблюдали частичное расхождение краев раны, но дно раны было закрыто грануляциями и фибриновыми налетами, отсутствовали участки обнаженной кости в ране (рис. 4).

В результате лечения в основной группе через 6-8 недель после операции мы наблюдали полное заживление раны, отсутствие боли и признаков воспаления. На КТ через полгода отмечены смыкание кортикальных пластинок, отсутствие новых очагов (рис. 5).

На начало 2019 г. у 3 пациентов наблюдались рецидивы заболевания, причины которых, по нашему мнению, заключаются в том, что у 2 пациентов был продолжен курс золедроновой кислотой по жизненным показаниям, у 1 пациента — обширное поражение нижней челюсти на протяжении всего зубного ряда. 8 пациентов находились на диспансерном учете, т. к. после оперативного лечения прошло менее полугодия, 1 пациент выбыл с диспансерного наблюдения по причине резкого прогрессирования общего заболевания и оценить

результаты лечения не представляется возможным. У 10 пациентов можно говорить о ремиссии, троим из них были изготовлены полные съемные протезы. Применяя эту методику, мы получили уменьшение количества рецидивов с 16 до 3 случаев (на 57,56%).

Выводы

Таким образом, применение аутологичной плазмы при лечении медикаментозно ассоциированных остеонекрозов является наиболее оптимальным способом стимуляции местных регенеративных процессов в условиях отсутствия возможности применения препаратов общего действия.

Литература

1. Виноградова, Н.Г. Лазерная доплеровская флоуметрия - метод определения границ секвестрэктомии при бисфосфонатном остеонекрозе/Н.Г. Виноградова, М.П. Харитоновна, К.В. Львов // Уральский медицинский журнал. – 2019. – №3 (170). – С. 101–105. DOI: 10.25694/URMJ. 2019.02.33
2. Опыт проведения профессиональной гигиены полости рта у пациентов с хроническим пародонтитом в сочетании с медикаментозно ассоциированным остеонекрозом челюсти/Т.М. Еловикина, В.В. Карасева, Е.Ю. Ермишина [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2019. – Т. 15, №3. – С. 28–33. DOI: 10.18481/2077-7566-2019-15-3-28-33
3. Жукова, Н.А. Стадирование бисфосфонатного остеонекроза челюстей у больных злокачественными новообразованиями по данным мультисрезовой компьютерной томографии/Н.А. Жукова // Медицинская Визуализация. – 2016. – №3. – С. 17–24.
4. Журавлева, М.В. Современный взгляд на проблему бисфосфонатного остеонекроза челюстей (обзорная статья)/М.В. Журавлева, Л.В. Журавлев, И.В. Фирсова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – №5. – С. 88–92.
5. Заславская, Н.А. Оптимизация профилактики и лечения бисфосфонатных остеонекрозов челюстей у больных со злокачественными новообразованиями: дисс. ... канд. мед. наук/Заславская Н.А. – Москва, 2014. – 167 с.
6. Керимова, К.М. Бисфосфонатный остеонекроз челюсти: Текущее состояние проблемы, рекомендации по профилактике и тактике лечения/К.М. Керимова, А.П. Петрова // Международный Студенческий Научный Вестник. – 2018. – №4. – С. 152–155.
7. Клинические рекомендации по применению остеомодифицирующих агентов у пациентов с метастазами в кости злокачественных опухолей/Ассоциация онкологов России. – Москва, 2014. – 6 с.
8. Иммуно-биологическое обоснование применения обогащенной тромбоцитами донорской плазмы для регионального лечения ран/Н.Н. Коротких, М.В. Аралова, А.П. Остроушко [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2017. – Т. 10, №2. – С. 111–115. doi.org/10.18499/2070-478X-2017-10-2-111-115
9. Медведев, В.Л. Перспективы развития регенеративных технологий. Современные знания об аутоплазме, обогащенной тромбоцитами и возможности её применения в лечении урологических заболеваний/В.Л. Медведев, А.М. Опольский, М.И. Коган // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – №25 (3). – С. 155–161. doi.org/10.25207/16086228-2018-25-3-155-161
10. Овечкина, М.В. Денситометрическая оценка плотности костной ткани по данным конусно-лучевой томографии при применении инъекционной формы аутологичной плазмы/М.В. Овечкина // Пародонтология. – 2018. – Т. 23, №2. – С. 67–70.
11. Фомичев, Е.В. Бисфосфонатный остеонекроз, осложненный патологическим переломом нижней челюсти/Е.В. Фомичев, М.В. Кирпичников, В.В. Подольский // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2018. – №3 (59). – С. 43–45.
12. Шевцова, В.В. Осложнения и побочные эффекты лечения бисфосфонатами с точки зрения доказательной медицины/В.В. Шевцова // Охрана материнства и детства. – 2018. – №1 (31). – С. 60–63.
13. Aghaloo, T. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws/T. Aghaloo, R. Hazboun, S. Tetradis // Oral Maxillofac Surg Clin North Am. – 2015. – Vol. 27 (4). – P. 489–496. doi: 10.1016/j.coms. 2015.06.001.
14. Regenerative Effect of Platelet Concentrates in Oral and Craniofacial Regeneration/F. Al-Hamed, M. Mahri, H. Al-Waeli [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2019. – Vol. 6. – P. 126. doi.org/10.3389/fcvm. 2019.00126
15. Analysis Of Different Therapeutic Protocols For Osteonecrosis Of The Jaw Associated With Oral And Intravenous Bisphosphonates/E.-B. Bermúdez-Bejarano, M.-Á. Serre-Figallo, A. Gutiérrez-Correa [et al.] // Med Oral Patol Oral Cir Bucal. – 2017. – Vol. 1, №22 (1). – P. e43–57. DOI: 10.4317/medoral. 21477
16. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw/N. H. Beth-Tasdogan, B. Mayer, H. Hussein, O. Zolk // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2017. doi.org/10.1002/14651858. CD012432. pub2
17. Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw/B. J. Edwards, M. Gounder, J. M. McKoy [et al.] // Lancet Oncol. – 2008. – Vol. 9 (12). – P. 1166–1172. doi: 10.1016/S1470-2045 (08) 70305-X.
18. Underlying Mechanisms and Therapeutic Strategies for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ)/Y. Endo, H. Kumamoto, M. Nakamura [et al.] // Biol. Pharm. Bull. – 2017. – Vol. 40. – P. 739–750. doi: 10.1248/bpb. b16-01020.
19. Fleisher, K. Antiresorptive Drug-related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ) — a Guide to Research/K. Fleisher, R. Kontio, S. Otto. – AO Foundation, 2016. – 76 p.
20. Ji-Youn, K. Refractory healing after surgical therapy of osteonecrosis of the jaw: associated risk factors in aged patients/K. Ji-Youn, C. S. Hyun, J. Hyeon-Gun // Clinical Interventions in Aging. – 2019. – №14. – P. 797–804. doi.org/10.2147/CIA. S200455
21. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Is autologous platelet concentrate application effective for prevention and treatment? A systematic review/P. Lopez-Jornet, A. Sanchez Perez, R. Amaral Mendes, A. Tobias // J Craniomaxillofac Surg. – 2016. – Vol. 44 (8). – P. 1067–1072. doi.org/10.1016/j.jcms. 2016.05.004
22. Application of Autologous Platelet-Rich Plasma on Tooth Extraction Site Prevents Occurrence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws in Rats/L. F. Toro, J. M. de Mello-Neto, F. F. Ventura dos Santos [et al.] // SCIENTIFIC REPORTS. – 2019. – P. 9–22. DOI: 10.1038/s41598-018-37063-y
23. Bisphosphonates-induced osteonecrosis of the jaw - epidemiological, clinical and histopathological aspects/H. C. Mãnea, H. C. Urechescu, N. C. Balica [et al.] // Rom J Morphol Embryol. – 2018. – Vol. 59 (3). – P. 825–831. doi.org/10.1007/s12105-007-0033-2
24. Platelet-Rich Plasma (PRP) Rinses for the Treatment of Non-Responding Oral Lichen Planus: A Case Report/E. Merigo, A. Oppici, A. Parlato [et al.] // Biomedicine. – 2018. Vol. 6, №6 (1). – P. 429–433. doi: 10.3390/biomedicine6010015.
25. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases/S. Otto, C. Pautke, T. Van den Wyngaert [et al.] // Cancer Treat Rev. – 2018. – Vol. 69. – P. 177–187. doi: 10.1016/j.oooo. 2018.09.008.
26. The Prevention Of Medication-Related Osteonecrosis Of The Jaw/Ph. Poxleitner, M. Engelhardt, R. Schmelzeisen, P. Voss // Deutsches Ärzteblatt International. – 2017. – Vol. 114. – P. 63–69. DOI: 10.3238/arztebl. 2017.0063.

References

1. Vinogradova, N. G., Haritonova, M. P., Lvov, K. V. (2019). Lazernaya doplerovskaya floumetriya - metod opredeleniya granits sekvestrektomii pri bisfofonatnom osteonekroze [Laser Doppler flowmetry as the method of sequestrectomy determination lines with bisphosphonate osteonecrosis of the jaw]. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal [URAL MEDICAL JOURNAL]*, 3 (170), 101–105. (In Russ.)
2. Elovikova, T. M., Karaseva, V. V., Ermishina, E. Yu. et al. (2019). Opyt provedeniya professional'noy gigiyeny polosti rta u patsiyentov s khronicheskim parodontitom v sochetanii s medikamentozno assotsirovannym osteonekrozom chelyusti [The experiens resulting from the performance of professionals oral cavity hygiene in patient whith a chronic periodontitis in combination whith a medication-associated osteonecrosis of the jaw]. *Problemy stomatologii [Actual problems in dentistry]*, 15, 3, 28–33. (In Russ.)
3. Zhukova, N. A. (2016). Stadirovaniye bisfosfonatnogo osteonekroza chelyustey u bol'nykh zlokachestvennyimi novoobrazovaniyami po dannym mull'tisrezovoy komp'yuternoy tomografii [Staging of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws Inpatients with Malignant Tumors according multislice Computed Tomography]. *Meditsinskaya Vizualizatsiya [Medical Visualization]*, 3, 17–24. (In Russ.)
4. Zhuravleva, M. V., Zhuravlev, L. V., Firsova, I. V. (2018). Sovremennyy vzglyad na problemu bifosfonatnogo osteonekroza chelyustey (obzornaya stat'ya) [Actual view on the problem of bisphosphonate related jaw osteonecrosis]. *Zdorov'ye i obrazovaniye v XXI veke [Health and Education in the 21st Century]*, 5, 88–92. (In Russ.)
5. Zaslavskaya, N. A. (2014). *Optimizatsiya profilaktiki i lecheniya bisfosfonatnykh osteonekrozov chelyustey u bol'nykh so zlokachestvennyimi novoobrazovaniyami: diss. ... kand. med. nauk [Optimization of the prevention and treatment of bisphosphonate osteonecrosis of the jaw in patients with malignant neoplasms: diss.... cand. med. sciences]*. Moscow, 167. (In Russ.)
6. Kerimova, K. M., Petrova, A. P. (2018). Bisfosfonatnyy osteonekroz chelyusti: Tekushcheye sostoyaniye problemy, rekomendatsii po profilaktike i taktike lecheniya [Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: the current status of the problem, recommendations for prevention and treatment tactics]. *Mezhdunarodnyy Studencheskiy Nauchnyy Vestnik [International student research bulletin]*, 4, 152–155. (In Russ.)

7. Collective of authors. Association of Oncologists of Russia (2014). *Klinicheskiye rekomendatsii po primeneniyu osteomodifitsiruyushchikh agentov u patsiyentov s metastazami v kosti zlokachestvennykh opukholey* [Clinical recommendations for the use of osteomodifying agents in patients with malignant bone metastases]. Moscow, 6. (In Russ.)
8. Korotkich, N. N., Aralova, M. V., Ostroushko, A. P., Shipilova, V. V. (2017). Immuno-biologicheskoye obosnovaniye primeneniya obogashchennoy trombotsitami donorskoy plazmy dlya regional'nogo lecheniya ran [Immuno-biological substantiation of the use of platelet-rich donor plasma for regional treatment of wounds]. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii* [Bulletin of Experimental and Clinical Surgery], 10, 2, 111–115. (In Russ.)
9. Medvedev, V. L., Opolskiy, A. M., Kogan, M. I. (2018). Perspektivy razvitiya regenerativnykh tekhnologiy. Sovremennyye znaniya ob autoplazme, obogashchennoy trombotsitami i vozmozhnosti yeyo primeneniya v lechenii urologicheskikh zabolevaniy [Prospects for the development of regenerative technologies. Current knowledge of platelet rich plasma and the possibility of its application in treatment of complicated urological diseases]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik* [Kuban Scientific Medical Bulletin], 25 (3), 155–161. (In Russ.)
10. Ovechkina, M. V. (2018). Densitometricheskaya otsenka plotnosti kostnoy tkani po dannym konusno-luchevoy tomografii pri primenenii in'yektsionnoy formy autologichnoy plazmy [Densitometric analysis of bone density using CBCT, in patients treated with injection form of autologous platelet plasma]. *Paradontologiya* [Periodontology], 23, 2, 67–70. (In Russ.)
11. Fomichev, E. V., Kirpichnikov, M. V., Podolsky, V. V. (2018). Bisfosfonatnyy osteonekroz, oslozhnennyy patologicheskim perelomom nizhney chelyusti [Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw complicated by a pathological fracture of the mandible]. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* [Volgograd Journal of Medical Research], 3 (59), 43–45. (In Russ.)
12. Shevtsova, V. V. (2018). Oslozhneniya i pobochnyye efekty lecheniya bisfosfonatami s tochki zreniya dokazatel'noy meditsiny [Adverse effects and complications of bisphosphonate therapy from the point of view of evidence-based medicine]. *Okhrana materinstva i detstva* [Maternal and Child Health Journal], 1 (31), 60–63. (In Russ.)
13. Aghaloo, T., Hazboun, R., Tetradis, S. (2015). Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 27 (4), 489–496. doi: 10.1016/j.coms.2015.06.001.
14. Al-Hamed, F., Mahri, M., Al-Waeli, H. et al. (2019). Regenerative Effect of Platelet Concentrates in Oral and Craniofacial Regeneration. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 6, 126. doi.org/10.3389/fcvm.2019.00126
15. Bermúdez-Bejarano, E.-B., Serrera-Figallo, M.-Á., Gutiérrez-Corrales, A. et al. (2017). Analysis Of Different Therapeutic Protocols For Osteonecrosis Of The Jaw Associated With Oral And Intravenous Bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 1, 22 (1), e43–57. DOI: 10.4317/medoral.21477
16. Beth-Tasdogan, N. H., Mayer, B., Hussein, H., Zolk, O. (2017). Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi.org/10.1002/14651858.CD012432.pub2
17. Edwards, B. J., Gounder, M., McKoy, J. M. et al. (2008). Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Lancet Oncol*, 9 (12), 1166–1172. doi: 10.1016/S1470-2045 (08) 70305-X.
18. Endo, Y., Kumamoto, H., Nakamura, M., et al. (2017). Underlying Mechanisms and Therapeutic Strategies for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ). *Biol. Pharm. Bull.* 40, 739–750. doi: 10.1248/bpb.b16-01020.
19. Fleisher, K., Kontio, R., Otto, S. (2016). Antiresorptive Drug-related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ) – a Guide to Research. AO Foundation, 76.
20. Ji-Youn, K., Hyun, C. S., Hyeon-Gun, J. (2019). Refractory healing after surgical therapy of osteonecrosis of the jaw: associated risk factors in aged patients. *Clinical Interventions in Aging*, 14, 797–804. doi.org/10.2147/CIA.S200455.
21. Lopez-Jornet, P., Sanchez Perez, A., Amaral Mendes, R., Tobias, A. (2016). Medication-related osteonecrosis of the jaw: Is autologous platelet concentrate application effective for prevention and treatment? A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg*, 44 (8), 1067–1072. doi.org/10.1016/j.jcms.2016.05.004
22. Toro, L. F., de Mello-Neto, J. M., Ventura dos Santos, F. F. et al. (2019). Application of Autologous Platelet-Rich Plasma on Tooth Extraction Site Prevents Occurrence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws in Rats. *SCIENTIFIC REPORTS*, 9–22. DOI: 10.1038/s41598-018-37063-y
23. Mãnea, H. C., Urechescu, H. C., Balica, N. C. et al. (2018). Bisphosphonates-induced osteonecrosis of the jaw - epidemiological, clinical and histopathological aspects. *Rom J Morphol Embryol*, 59 (3), 825–831. doi.org/10.1007/s12105-007-0033-2
24. Merigo, E., Oppici, A., Parlato, A., et al. (2018). Platelet-Rich Plasma (PRP) Rinses for the Treatment of Non-Responding Oral Lichen Planus: A Case Report. *Biomedicine*, 6, 6 (1), 429–433. doi: 10.3390/biomedicine6010015.
25. Otto, S., Pautke, C., Van den Wyngaert, T. et al. (2018). Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev*, 69, 177–187. doi: 10.1016/j.oooo.2018.09.008.
26. Poxleitner, Ph., Engelhardt, M., Schmelzeisen, R., Voss, P. (2017). The Prevention Of Medication-Related Osteonecrosis Of The Jaw. *Deutsches Ärzteblatt International | Dtsch Arztebl Int*, 114, 63–69. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0063.

Авторы:

Наталья Геннадьевна ВИНОГРАДОВА

к. м. н., врач высшей категории отделения челюстно-лицевой хирургии, Центральная городская клиническая больница № 23, ассистент кафедры хирургической стоматологии, оториноларингологии и челюстно-лицевой хирургии, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург
yagoda-77@mail.ru

Константин Владиславович ЛЬВОВ

заведующий отделением челюстно-лицевой хирургии, врач высшей категории, Центральная городская клиническая больница № 23, г. Екатеринбург
lvov_k@mail.ru

Марина Павловна ХАРИТОНОВА

д. м. н., профессор, кафедра ортопедической стоматологии и стоматологии общей практики, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург
nocar@sosp.ru

Александр Владимирович ЖИРНОВ

ординатор кафедры хирургической стоматологии, оториноларингологии и челюстно-лицевой хирургии, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург
goft@yandex.ru

Authors:

Natalya G. VINOGRADOVA

PhD in medicine; doctor of higher category of maxillofacial surgery's unit in Central Clinical City Hospital No. 23, teaching assistant, department of surgical dentistry, otorhinolaryngology and maxillofacial surgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg
yagoda-77@mail.ru

Konstantin V. LVOV

head of maxillofacial surgery's unit in Central Clinical City Hospital No. 23, doctor of higher category, Ekaterinburg
lvov_k@mail.ru

Marina P. KHARITONOVA

DMedSc, professor, department of orthopedic dentistry and general dentistry, Ural State Medical University, Ekaterinburg
nocar@sosp.ru

Aleksandr V. ZHIRNOV

Resident of the department of surgical dentistry, otorhinolaryngology and maxillofacial surgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg
goft@yandex.ru

Поступила 06.12.2019 Received
Принята к печати 31.12.2019 Accepted