

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-151-158>



## Профилактика лекарственного остеонекроза челюстей у онкологических пациентов

Е.М. Спесак<sup>1,\*</sup>, Д.Ю. Христофорандо<sup>1,2</sup>, В.А. Шутов<sup>2,3</sup>, А.В. Ермакова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Россия, Ставропольский край, Ставрополь

<sup>2</sup> Ставропольский государственный медицинский университет, Россия, Ставропольский край, Ставрополь

<sup>3</sup> Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер, Россия, Ставропольский край, Ставрополь

\* **Контакты:** Спесак Елена Михайловна, e-mail: cymbal.elena@mail.ru

### Аннотация

Возникновение лекарственного остеонекроза челюстей у онкологических пациентов, принимающих остеомодифицирующие агенты (бисфосфонаты и деносумаб), является актуальной темой современной медицины. Ее изучением занимаются представители разных специальностей: стоматологи, челюстно-лицевые хирурги, онкологи. Несмотря на большое количество информации, практическая реализация путей профилактики лекарственного остеонекроза челюстей разработана слабо, что подтверждают возрастающая распространенность и утяжеление клинического течения заболевания. В статье проанализированы наиболее заметные публикации и позиционные документы по данной теме в России и в мире за последние 10 лет, а также собственный научно-клинический опыт авторов, определены ключевые проблемы неэффективной профилактики лекарственного остеонекроза челюстей у онкопациентов и предложены пути их решения. Подняты вопросы о необходимости правовой защиты интересов пациентов и клиницистов в отношении данного осложнения. Представлены разработки по лабораторной диагностике и оценке рисков лекарственного остеонекроза челюстей у онкологических пациентов с определением маркеров костного метаболизма. Выделены критерии безопасного использования бисфосфонатов и деносумаба для онкологических пациентов: стоматологический скрининг, клинический и лабораторный контроль, индивидуализация режима дозирования и сроков применения и отмены, междисциплинарный подход.

**Ключевые слова:** бисфосфонатный остеонекроз челюстей, бисфосфонаты, деносумаб, побочные эффекты лекарств, маркеры костного метаболизма, злокачественная опухоль, метастазы

**Для цитирования:** Спесак Е.М., Христофорандо Д.Ю., Шутов В.А., Ермакова А.В. Профилактика лекарственного остеонекроза челюстей у онкологических пациентов. Креативная хирургия и онкология. 2022;12(2):151–158. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-151-158>

**Спесак Елена Михайловна** — к.м.н., отделение челюстно-лицевой хирургии, [orcid.org/0000-0002-0084-8525](https://orcid.org/0000-0002-0084-8525)

**Христофорандо Дмитрий Юрьевич** — д.м.н., доцент, кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, отделение челюстно-лицевой хирургии, [orcid.org/0000-0002-2624-7453](https://orcid.org/0000-0002-2624-7453)

**Шутов Виталий Александрович** — кафедра онкологии и лучевой терапии, отделение торакальной хирургии, [orcid.org/0000-0002-3118-9139](https://orcid.org/0000-0002-3118-9139)

**Ермакова Анастасия Владимировна** — отделение химиотерапии №4, [orcid.org/0000-0002-6484-3520](https://orcid.org/0000-0002-6484-3520)

# Prevention Of Drug-Induced Osteonecrosis Of The Jaw In Cancer Patients

**Elena M. Spevak** — Cand. Sci. (Med.), Department of Maxillofacial Surgery, [orcid.org/0000-0002-0084-8525](https://orcid.org/0000-0002-0084-8525)

**Dmitry Yu. Christophorando** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Department of Maxillofacial Surgery, [orcid.org/0000-0002-2624-7453](https://orcid.org/0000-0002-2624-7453)

**Vitaly A. Shutov** — Department of Oncology and Radiotherapy, Department of Thoracic Surgery, [orcid.org/0000-0002-3118-9139](https://orcid.org/0000-0002-3118-9139)

**Anastasia V. Ermakova** — Department of Chemotherapy No. 4, [orcid.org/0000-0002-6484-3520](https://orcid.org/0000-0002-6484-3520)

*Elena M. Spevak<sup>1,\*</sup>, Dmitry Yu. Christophorando<sup>1,2</sup>, Vitaly A. Shutov<sup>2,3</sup>, Anastasia V. Ermakova<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>City Clinical Emergency Hospital, Stavropol, Russian Federation

<sup>2</sup>Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

<sup>3</sup>Stavropol Regional Clinical Oncology Dispensary, Stavropol, Russian Federation

\* **Correspondence to:** Elena M. Spevak, e-mail: [cymbal.elena@mail.ru](mailto:cymbal.elena@mail.ru)

## Abstract

The occurrence of drug-induced osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated using bone-modifying medications (bisphosphonates and denosumab) is a highly relevant research problem studied by dentists, maxillofacial surgeons, and oncologists. Despite the large number of publications, practical approaches to preventing drug-induced osteonecrosis of the jaw remain to be developed, which is confirmed by the increasing prevalence and severity of the clinical course of the disease. In this article, we review the most significant works and position papers published in Russia and abroad over the past 10 years, as well as the authors' scientific and clinical experience, in order to identify key reasons behind the ineffective prevention of drug-induced osteonecrosis of the jaw in cancer patients and to suggest possible solutions. Questions concerning the legal protection of patients and clinicians in relation to this complication are discussed. Most recent achievements in the field of laboratory diagnostics and risk assessment of drug-induced osteonecrosis of the jaw in cancer patients, including the determination of bone metabolism markers, are presented. The following criteria for the safe use of bisphosphonates and denosumab in cancer patients were identified: dental screening; clinical and laboratory monitoring; individualizing drug dosage, duration and withdrawal regimens; application of an interdisciplinary approach.

**Keywords:** bisphosphonate osteonecrosis of the jaw, bisphosphonates, denosumab, drug side effects, bone metabolism markers, malignant tumor, metastases

**For citation:** Spevak E.M., Christophorando D.Yu., Shutov V.A., Ermakova A.V. Prevention of drug-induced osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Creative surgery and oncology*. 2022;12(2):151–158. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-151-158>

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема осложнений противоопухолевого лечения является одной из самой актуальных для современной медицины [1, 2]. Возрастающая распространенность злокачественных новообразований, а также общая заболеваемость и обращаемость населения за медицинской помощью обеспечивают колоссальную нагрузку на систему здравоохранения. При этом требования пациентов к качеству оказания медицинской помощи также неуклонно растут. Повышение качества жизни является одним из главных критериев успешности проводимого лечения и признано мировыми онкологическими сообществами вторым по важности после пятилетней выживаемости [3, 4]. В арсенале современной медицины имеются препараты, способные радикальным образом влиять на обмен веществ, изменять показатели гомеостаза, значительно улучшая общее состояние онкологического больного даже с метастатическим поражением костей скелета. Одними из таких препаратов являются антирезорбтивные средства, или остеомодифицирующие агенты (ОМА), — бисфосфонаты и деносумаб [5].

## ОСТЕОМОДИФИЦИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ (ОМА), ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ, СХЕМЫ ТЕРАПИИ

Бисфосфонаты представляют собой химические соединения, аналогичные неорганическим пирофосфатам, которые встраиваются в костный матрикс посредством взаимодействия со зрелыми остеокластами, вызывая их апоптоз [6]. Их антирезорбтивный потенциал возрастает в ряду от незамещенных к замещенным и азотсодержащим бисфосфонатам [7]. Бисфосфонаты имеют также антиангиогенный эффект, который проявляется в запустевании капиллярной сети в обызвествленном костном матриксе [8]. Деносумаб представляет собой генно-инженерное человеческое моноклональное антитело к лиганду рецептора-активатора ядерного фактора каппа-бета (RANKL). Деносумаб блокирует RANKL в регуляторной системе RANK/RANKL/OPG, что приводит к нарушению дифференцировки предшественников остеокластов, их созревания и выживания, вследствие чего скорость резорбции в костной ткани значительно снижается [9]. Поскольку деносумаб

не затрагивает функцию действующих остеокластов, исследователи указывают на обратимость его эффекта [10]. Несмотря на различия по химической структуре и принципу действия, клинические эффекты деносу-маба аналогичны таковым у бисфосфонатов: снижение гиперкальциемии и болевого синдрома, повышение минеральной плотности костной ткани, достоверное увеличение времени до первого скелетного события у пациентов с метастатическим поражением костей скелета и остеопорозом различной этиологии [11].

Антирезорбтивная терапия используется у онкологических пациентов с метастатическим поражением костей скелета во всем мире [2, 4, 11]. Некоторые исследователи считают, что ОМА имеют противоопухолевый эффект вследствие подавляющего влияния на костный метаболизм и ангиогенез [7]. Согласно рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) за 2021 год, ОМА рекомендуются для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях. Схема для профилактики и лечения остеопороза у онкобольных включает пероральный прием ибандроновой кислоты 150 мг внутрь 1 раз в месяц или алендроновой кислоты 70 мг внутрь 1 раз в неделю либо применение деносу-маба 60 мг подкожно 1 раз в 6 месяцев или золедроновой кислоты 4 мг внутривенно 1 раз в 6 месяцев. Сроки лечения при этом составляют от 2 до 5 лет, критерий — ежегодная денситометрия. При метастатическом поражении костей скелета терапия ОМА рекомендуется в обязательном порядке на протяжении всего периода лечения заболевания при ожидаемой продолжительности жизни 3 месяца и более, а также при наличии клинически значимых симптомов (боль, гиперкальциемия, патологические переломы, компрессия спинного мозга). Основной схемой лечения является внутривенное введение золедроновой кислоты 4 мг в течение не менее 15 минут каждые 4 недели, также допускаются внутривенные инфузии памидроновой кислоты 90 мг в течение 2–4 часов каждые 4 недели, ибандроновой кислоты — 6 мг каждые 4 недели. Длительность терапии не определена, однако допускается у ряда пациентов при достижении стойкой ремиссии опухолевого процесса прервать прием бисфосфонатов через 2 года. Применение деносу-маба рекомендуется специалистами RUSSCO при метастатическом поражении костей скелета как более эффективное, чем использование бисфосфонатов, особенно у пациентов с нарушением функций почек, затрудненным венозным доступом, при угрозе патологического перелома, однако имеет место гораздо более высокая, по сравнению с бисфосфонатами, стоимость препарата. Деносу-маб рекомендуется вводить подкожно в область бедра, плеча или живота в дозе 120 мг 1 раз в 4 недели, срок лечения не определен [5].

### ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ОСТЕОНЕКРОЗ ЧЕЛЮСТЕЙ (ЛОНЧ): РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Несмотря на патогенетическую обоснованность и оптимистичные результаты применения антирезорбтивной терапии, описано немало ее побочных эффектов.

Одним из наиболее серьезных осложнений является остеонекроз челюстных костей. Производители антирезорбтивных препаратов указывают его как нечастое ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) для бисфосфонатов и редкое ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ ) для деносу-маба осложнение [1]. С 2003 года данное осложнение фиксировалось как атипично протекающий остеомиелит челюстных костей. Однако когда пациентов стало значительно больше, об этой проблеме заговорили как о самостоятельной нозологии, и лекарственный остеонекроз челюстей (ЛОНЧ) занял свое постоянное место в структуре челюстно-лицевой патологии. Общепринятое определение ЛОНЧ — зона оголения костной ткани челюсти (или кость, которая может быть зондирована через интратимпальную или внетимпальную свищ в челюстно-лицевой области), не заживающая более 8 недель после обнаружения у пациента, который получал антирезорбтивную терапию, но не имел облучения в черепно-лицевой зоне или поражения челюсти метастазами [12].

Данные о частоте встречаемости ЛОНЧ разнятся: от 0,7% среди санированных пациентов до 15 % среди имеющих очаги одонтогенной инфекции в полости рта [13]. Очевидно, что эти цифры намного выше заявленных в аннотации. В экономически развитых странах с большой продолжительностью жизни, таких как Япония, Италия, США, где проблему остеонекроза челюстей изучают более 15 лет, регистрируют рост частоты встречаемости данного осложнения за истекший период [12, 14, 15]. По всей видимости, распространенность лекарственных остеонекрозов челюстей не будет иметь тенденции к снижению, что обусловлено ростом заболеваемости онкологией и количества пациентов, получающих антирезорбтивную терапию.

Большинство исследователей считают, что основной причиной ЛОНЧ является снижение регенеративного потенциала челюстных костей на фоне приема ОМА, т.к. процессы резорбции и синтеза кости взаимосвязаны [12]. Пусковым фактором чаще всего является травма кости (удаление зуба, повреждение слизистой краем протеза, окклюзионная травма), которая не заживает ввиду нарушения репарации. На фоне иммуносупрессии активизируется микрофлора полости рта, и заболевание приобретает характер хронического гнойно-деструктивного воспалительного процесса [16]. Регистрируются случаи спонтанного остеонекроза челюстей, когда причинный фактор, кроме приема ОМА в анамнезе, установить не удалось [17].

Наиболее часто остеонекроз челюстей возникает при парентеральном применении ОМА сроком от 12 месяцев [13, 14]. Однако зарегистрированы случаи остеонекроза челюстей и после однократного введения золедроновой кислоты и деносу-маба, а также в период отмены терапии [17]. Доказано, что чем выше полученная доза препарата, тем выше риск развития осложнения [15]. Некоторые авторы считают, что при применении деносу-маба риск развития остеонекроза челюстей выше, чем при применении золедроновой кислоты [18]. Даже при I стадии процесса у пациентов с ЛОНЧ качество жизни достоверно снижается

до неудовлетворительного [19]. Основными жалобами больных являются боли при приеме пищи, неприятный запах изо рта, гноетечение [20]. При прогрессировании заболевания боль усиливается, приобретает постоянный характер, не купируется нестероидными противовоспалительными препаратами, появляются нарушения конфигурации лица, невозможность нормально открывать рот, принимать пищу, говорить [21]. При появлении наружных свищей на коже возникают мокнутие и мацерация кожи, больные вынуждены постоянно носить повязку [22]. Появляются сведения о тяжелых инфекционных осложнениях (медиастинит, абсцесс головного мозга, сепсис) [23–25], а также кровотечениях у пациентов с ЛОНЧ [26].

### ПРОФИЛАКТИКА ЛОНЧ: ОСНОВНЫЕ СТРАТЕГИИ И ПРОБЛЕМЫ

К сожалению, утвержденные клинические рекомендации по профилактике и лечению лекарственного остеонекроза челюстей в РФ на март 2022 года отсутствуют [27], однако клиницисты могут пользоваться рекомендациями, содержащимися в зарубежных позиционных документах. Это постоянно обновляющиеся рекомендации ведущих мировых сообществ хирургов-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов, содержащие сведения о сотнях новых исследований ЛОНЧ по всему миру [12–15, 28]. Опыт зарубежных коллег привел к созданию междисциплинарных групп по изучению остеонекроза челюстей у онкологических пациентов [29, 30]. В нашей стране об этом осложнении неоднократно докладывалось на различных онкологических конференциях [2].

В рекомендациях по поддерживающей терапии RUSSCO за 2013 год впервые появляются сведения о таком нежелательном осложнении терапии ОМА, как остеонекроз челюсти. В 2021 году в последней редакции раздела «Профилактика и лечение патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях» появился подраздел «3. Особые состояния (3.1. Остеонекроз челюсти)». Предложенные там рекомендации соотносятся с положениями, которых придерживаются ведущие мировые сообщества по хирургии полости рта и челюстно-лицевой хирургии в данном вопросе. Однако следует отметить отсутствие в представленном материале свежих данных о возрастающей распространенности остеонекроза челюстей, новых клинических особенностях его тяжелого течения, новых способах профилактики заболевания, не определен алгоритм совместного ведения пациентов с уже имеющимся осложнением [5]. На интернет-портале Российского общества клинической онкологии 25 сентября 2019 года опубликованы Практические рекомендации MASCC/ISO/ASCO (Многонациональной ассоциации поддерживающей терапии при раке / Международного общества онкологии полости рта / Американского общества клинической онкологии) по лечению остеонекроза челюсти, вызванного лекарственными препаратами. Среди профилактических мероприятий указываются санация полости рта, динамическое наблюдение стоматолога

1 раз в 6 месяцев, поддержание гигиены полости рта, избегание инвазивных стоматологических процедур и курения, коррекция плохо подобранных зубных протезов, контроль гликемии при сахарном диабете [29].

Несмотря на большое количество информации, считаем, что практическая реализация путей профилактики лекарственного остеонекроза челюстей у конкретного пациента для врача-онколога разработана слабо. Это подтверждает тот факт, что реальное количество пациентов, которые обращаются к стоматологу с целью санации полости рта перед началом приема бисфосфонатов и (или) деносумаба, невелико [31]. Что служит тому причиной — недостаточная мотивация врачей или низкая комплаентность пациентов? К сожалению, надежды разработчиков рекомендаций на сознательность участников лечебного процесса — пациентов, онкологов, стоматологов, успехом не увенчались. Принуждение в виде, например, обязательного предоставления заключения о санации полости рта перед началом терапии ОМА способствует только росту формальных стоматологических осмотров и недовольства пациентов [32]. На наш взгляд, один из путей решения данной части проблемы лежит в правовой плоскости и представляет собой внесение сведений о риске лекарственного остеонекроза челюстей в документы, с которыми пациент перед началом лечения ОМА (проведением инъекций) должен ознакомиться и подписать в обязательном порядке (информированное добровольное согласие) [33]. Проект такого документа для пациентов, получающих антирезорбтивную терапию, перед проведением стоматологических вмешательств предложен нами на рассмотрение медицинского сообщества [34]. Требуется разработка аналогичного документа для онкологических пациентов перед началом приема антирезорбтивных препаратов. При подписании такого документа будут учитываться права пациента на достоверную информацию, а также автоматически происходит защита интересов врача [35].

Ключевым моментом является разъяснение для всех участников лечебного процесса причинно-следственной связи событий, а именно: «Злокачественное новообразование (остеопороз) — показание к назначению бисфосфонатов и (или) деносумаба — влияние препаратов на костный метаболизм — нуждаемость в стоматологической помощи — ухудшение заживления костной раны в полости рта — развитие лекарственного остеонекроза челюсти» [34]. Пациенту нужно объяснить, что на сегодня, к сожалению, не разработано методики с доказанной эффективностью, способной полностью предотвратить данное осложнение, и возникает оно не после посещения онколога/стоматолога, а вследствие тех проблем со здоровьем, которые имеются у пациента. Именно поэтому необходимо свести к минимуму возможные факторы риска [12–15, 28].

Онкологу важно знать и донести до пациента, что основным профилактическим мероприятием является удаление разрушенных зубов с хроническими очагами инфекции, выполняемое в рамках программы обязательного медицинского страхования в стоматологической

поликлинике и не требующее от пациента больших затрат. При этом лечение зубов, в т.ч. эндодонтическое, а также протезирование несъемными и съемными конструкциями (за исключением имплантатов) при соблюдении осторожности в отношении случайного травмирования слизистой и пародонта не противопоказано у пациентов, получающих ОМА [36]. Только при использовании единой нормативно-правовой базы и открытости информации можно рассчитывать на сознательное отношение пациентов к состоянию здоровья полости рта и отсутствие у них ложных ожиданий. Показательное исследование на эту тему проведено А.А. Owosho et al. в 2018 году, где изучалась распространенность ЛОНЧ среди 2216 пациентов, наблюдаемых в стоматологической службе Мемориального онкологического центра имени Слоуна — Кеттеринга (Нью-Йорк, США) в течение 10-летнего периода. В группу I вошли 872 онкологических пациента, которым проводился стоматологический скрининг и необходимые лечебные процедуры в полости рта до начала антирезорбтивной терапии, в группу II — 1344 онкологических пациента, обратившихся за стоматологической помощью уже в период лечения антирезорбтивными препаратами. ЛОНЧ развился у 8 (0,9%) пациентов группы I и у 141 (10,5%) пациента группы II [17].

Дискутабельным остается вопрос профилактической ценности отмены антирезорбтивных препаратов перед инвазивными вмешательствами в полости рта. Американская ассоциация челюстно-лицевых хирургов (AAOMS) рекомендует отмену бисфосфонатов на срок не менее 2 месяцев (деносумаба — не менее 6 месяцев) до вмешательства и до 3 месяцев — после, до полного заживления костной раны в полости рта [12]. Итальянское общество патологии полости рта и медицины (SIPMO) рекомендует отменить бисфосфонаты, по крайней мере, за 1 неделю (деносумаб — за 4 недели) до вмешательства и возобновить прием через 6 недель после него [14]. Японский союзный комитет по остеонекрозу челюстей считает отмену бисфосфонатов не оправданной в отношении профилактики остеонекроза челюстей ввиду их кумулятивного эффекта. В отношении деносумаба рекомендации совпадают с AAOMS ввиду кратности приема препарата (6 месяцев) и его обратимого действия [15]. Рекомендации RUSSCO предусматривают отмену антирезорбтивных препаратов до выполнения инвазивных вмешательств в полости рта, а затем ее возобновление после полного заживления раны. В случае появившегося осложнения рекомендована полная отмена бисфосфонатов и деносумаба [5]. Допустимая продолжительность отмены в этом случае не установлена.

Однозначное мнение у исследователей сложилось пока только по поводу профилактического применения антибактериальных препаратов широкого спектра действия перед инвазивным стоматологическим вмешательством для пациентов из группы риска (за 2–3 дня до операции сроком на 7–10 дней) [12–15, 28].

Что еще может предложить современная медицина для профилактики лекарственного остеонекроза челюстей? Исследователями в области стоматологии

разработано немало методик, направленных на повышение регенераторного потенциала челюстных костей: озонотерапия, NO-терапия, лазеротерапия, использование обогащенной тромбоцитами плазмы, а также гипербарическая оксигенация, применение терипаратида, сулодексида [12, 14, 15]. К сожалению, надо признать, что все они имеют весьма относительную эффективность и ограниченное применение у онкологических пациентов, что побуждает искать все новые способы решения проблемы.

Перспективной с точки зрения общемедицинской практики является разработка метода лабораторной диагностики и оценки рисков заболевания — исследование показателей костного ремоделирования. Несмотря на то что в утвержденных документах не дается клинических рекомендаций по использованию данных показателей у онкологических пациентов [5], на данный момент проведено немало исследований, доказывающих их научную ценность [37, 38]. Изменение уровней отдельных маркеров у пациентов, имеющих метастазы в кости скелета, коррелирует с активностью метастатического процесса и проводимой антирезорбтивной терапией [39]. Многие из показателей (например, уровни щелочной и кислой фосфатаз) не позволяют дифференцировать состояние костного обмена ввиду их низкой специфичности, а потому для диагностики костной патологии являются устаревшими [5]. Однако определение в крови таких высокоточных маркеров, как остеокальцин и СТХ (β-cross laps), дают совсем другое представление о динамике процессов резорбции и синтеза кости.

Остеокальцин является неколлагеновым белком, синтезируемым остеобластами, и является один из наиболее специфичных маркеров их активности. С-концевой тепепептид коллагена I типа (β-crossLaps (СТХ)) представляет собой конечный продукт его деградации и потому является достоверным маркером разрушения костной ткани [37]. Доказано, что процесс остеонекроза у онкологических пациентов протекает на фоне измененного метаболизма костной ткани с низкими показателями как резорбции, так и синтеза кости, по сравнению с онкологическими пациентами, также принимающими ОМА, но не имеющими остеонекроза [40]. Зафиксирован достоверно более высокий уровень остеокальцина у пациентов с положительными клиническими исходами лечения остеонекроза. Установлено, что превышение границ референтного интервала показателя СТХ у пациентов с остеонекрозом челюстей совпадает с прогрессированием основного заболевания [41]. Также известно, что при отмене бисфосфонатов у онкологических пациентов на срок в полгода происходит достоверное увеличение показателей резорбции и синтеза в пределах референтных интервалов [42, 43]. В этой связи нам представляется, что возможная отмена терапии ОМА может снизить риски развития остеонекроза челюстей у пациентов, нуждающихся в санации полости рта.

Перспектива исследования маркеров костного ремоделирования заключается в определении двух ключевых

характеристик использования ОМА: доза и длительность терапии. На сегодня режим дозирования ОМА для онкологических пациентов не подбирается индивидуально, а назначается стандартно согласно клиническим рекомендациям, прием препаратов длится, как правило, до появления клинически значимых осложнений терапии или до существенного ухудшения состояния из-за прогрессирования заболевания [1, 2]. К слову, у детей пока не зафиксированы случаи остеонекроза челюстей на фоне терапии ОМА, хотя разработаны и давно применяются схемы лечения костно-фиброзной патологии, несовершенного остеогенеза и других врожденных заболеваний с использованием этих лекарственных средств [44]. Несомненно, детей отличает гораздо более высокая скорость ремоделирования костной ткани, которая, возможно, нивелирует побочные эффекты терапии, однако и те дозировки, которые для них применяются, значительно отличаются от рекомендованных взрослым, даже при пересчете на килограмм веса [45]. Все эти факты косвенно подтверждают нашу гипотезу о развитии остеонекроза челюстей как о токсическом действии антирезорбтивной терапии и о критическом накоплении ОМА в костной системе, а также потребность внедрения биохимического мониторинга показателей костного ремоделирования для таких пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного анализа передовых исследований и собственного научного-клинического опыта мы выделяем следующие критерии безопасного в отношении остеонекроза челюстей использования бисфосфонатов и деносуида для онкологических пациентов: стоматологический скрининг, клинический и лабораторный контроль, индивидуализация режима дозирования и сроков применения и отмены, междисциплинарный подход. Исследование уровня маркеров костного метаболизма имеет самостоятельное значение для профилактики лекарственного остеонекроза челюстей у онкологических пациентов. Количественное определение остеокальцина и СТХ 1 раз в 6 месяцев (при клиническом ухудшении состояния пациента — 1 раз в 3 месяца) является важным инструментом для определения исходных показателей костного метаболизма — синтеза и резорбции, оценки эффективности антирезорбтивной терапии и общего прогноза заболевания.

Выработка единого алгоритма профилактических мероприятий по отношению к лекарственному остеонекрозу челюстей необходима для формирования общей понятийной базы информирования пациентов о подобном осложнении среди онкологов и стоматологов, а также челюстно-лицевых хирургов, эндокринологов, терапевтов и является примером персонализированного подхода, в котором однозначно нуждается данная группа пациентов.

**Информация о конфликте интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

**Conflict of Interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Информация о спонсорстве.** Данная работа не финансировалась.

**Sponsorship Data.** This work is not funded.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Шевцова В.В. Осложнения и побочные эффекты лечения бисфосфонатами с точки зрения доказательной медицины. Охрана материнства и детства. 2018;(1(31):60–3.
- 2 Снеговой А.В. Итоги и перспективы развития поддерживающей терапии в России. По материалам первой в России конференции Best of MASCC. Онкогематология. 2021;16(4):12–22. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-12-22
- 3 Ringborg U., Berns A., Celis J.E., Heitor M., Tabernero J., Schüz J., et al. The Porto European Cancer Research Summit 2021. Mol Oncol. 2021;15(10):2507–43. DOI: 10.1002/1878-0261.13078
- 4 Olver I., Keefe D., Herrstedt J., Warr D., Roila F., Ripamonti C.I. Supportive care in cancer—a MASCC perspective. Support Care Cancer. 2020;28(8):3467–75. DOI: 10.1007/s00520-020-05447-4
- 5 Багрова С.Г., Басин Е.М., Валиев А.К., Денкина Н.В., Копп М.В., Кутукова С.И. и др. Профилактика и лечение патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях. Злокачественные опухоли. 2021;11(3s2-2):39–54. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-38
- 6 Cremers S., Drake M.T., Ebtino F.H., Bilezikian J.P., Russell R.G.G. Pharmacology of bisphosphonates. Br J Clin Pharmacol. 2019;85(6):1052–62. DOI: 10.1111/bcp.13867
- 7 Голоунина О.О., Белая Ж.Е. Бисфосфонаты: 50 лет в медицинской практике. Consilium Medicum. 2020;22(4):66–73. DOI: 10.26442/20751753.2020.4.200102
- 8 Sharma D., Hamlet S.M., Petcu E.B., Ivanovski S. The effect of bisphosphonates on the endothelial differentiation of mesenchymal stem cells. Sci Rep. 2016;6(1):20580. DOI: 10.1038/srep20580
- 9 Sisay M., Mengistu G., Edessa D. The RANK/RANKL/OPG system in tumorigenesis and metastasis of cancer stem cell: potential targets for anticancer therapy. Onco Targets Ther. 2017;10:3801–10. DOI: 10.2147/OTT.S135867
- 10 McClung M.R. Cancel the denosumab holiday. Osteoporos Int. 2016;27(5): 1677–82. DOI: 10.1007/s00198-016-3553-3
- 11 O’Carrigan B., Wong M.H., Willson M.L., Stockler M.R., Pavlakis N., Goodwin A. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. Cochrane Database Syst. Rev. 2017;10(10):CD003474. DOI: 10.1002/14651858
- 12 Ruggiero S.L., Dodson T.B., Fantasia J., Goodday R., Aghaloo T., Mehrotra B., et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. J Oral Maxillofac Surg. 2014;72(10):1938–56. DOI: 10.1016/j.joms.2014.04.031
- 13 Svejda B., Muschitz Ch., Gruber R., Brandtner Ch., Svejda Ch., Gasser R.W., et al. Positionspapier zur medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers (MRONJ). Wien Med. Wochenschr. 2016;166(1–2):68–74. DOI: 10.1007/s10354-016-0437-2
- 14 Campisi G., Mauceri R., Bertoldo F., Bettini G., Biasotto M., Colella G., et al. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) prevention and diagnosis: italian consensus update 2020. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(16):5998. DOI: 10.3390/ijerph17165998
- 15 Yoneda T., Hagino H., Sugimoto T., Ohta H., Takahashi S., Soen S., et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. J Bone Miner Metab. 2017;35(1):6–19. DOI: 10.1007/s00774-016-0810-7
- 16 Otto S., Aljohani S., Fliefel R., Ecke S., Ristow O., Burian E., et al. Infection as an important factor in medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). Medicina (Kaunas). 2021;57(5):463. DOI: 10.3390/medicina57050463
- 17 Owosho A.A., Liang S.T.Y., Sax A.Z., Wu K., Yom S.K., Hurry J.M., et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: An update on the memorial Sloan Kettering Cancer Center experience and the role of premedication dental evaluation in prevention. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2018;125(5):440–5. DOI: 10.1016/j.oooo.2018.02.003
- 18 Limones A., Sáez-Alcaide L.M., Díaz-Parreño S.A., Helm A., Bornstein M.M., Molinero-Mourelle P. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zole-

- dronic acid: A systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020;25(3):326–36. DOI: 10.4317/medoral.23324
- 19 Эбзеев А.К., Спевак Е.М., Христофорандо Д.Ю., Абдулахова Д.А. Влияние экзогенной NO-терапии на качество жизни пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(4):552–4. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15130
  - 20 Murphy J., Mannion C.J. Medication-related osteonecrosis of the jaws and quality of life: review and structured analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2020;58(6):619–24. DOI: 10.1016/j.bjoms.2020.03.010
  - 21 Фомичев Е.В., Кирпичников М.В., Подольский В.В. Бисфосфонатный остеонекроз, осложненный патологическим переломом нижней челюсти. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2018;3(59):43–5.
  - 22 Виноградова Н. Г., Харитоновна М. П., Львов К. В. Анализ показателей качества жизни у пациентов с диагнозом бисфосфонатный остеонекроз. *Уральский медицинский журнал*. 2019;7(175):90–4. DOI: 10.25694/URMJ.2019.07.33
  - 23 Tamaoki T., Aoyagi T., Murano A., Matsuzaki H. Descending necrotizing mediastinitis after sequestrectomy in a patient with bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2018;9(2):215–8. DOI: 10.3892/mco.2018.1656
  - 24 Yamagata K., Nagai H., Baba O., Uchida F., Kanno N., Hasegawa S., et al. Case of brain abscess caused by medication-related osteonecrosis of the jaw. *Case Rep Dent*. 2016;2016:7038618. DOI: 10.1155/2016/7038618
  - 25 Viviano M., Addamo A., Cocca S. A case of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with a particularly unfavourable course: a case report. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2017;43(4):272–5. DOI: 10.5125/jkaoms.2017.43.4.272
  - 26 Liu B., Ma Y., Liu H., Wang C., Guo L., Shi A., et al. Unexpected massive bleeding caused by extensive maxillary osteonecrosis in a breast cancer patient: a case report. *Transl Cancer Res*. 2021;10(11):5014–21. DOI: 10.21037/tcr-21-404
  - 27 Клинические рекомендации по челюстно-лицевой хирургии. Общество специалистов в области челюстно-лицевой хирургии: Общероссийская общественная организация. М.; 2020. URL: <http://mfsrus.ru/documents/clinical-guidelines.php> (дата обращения 25.03.2022).
  - 28 Kim J.W., Kwak M.K., Han J.J., Lee S.T., Kim H.Y., Kim S.H., et al. Medication related osteonecrosis of the jaw: 2021 position statement of the Korean society for bone and mineral research and the Korean association of oral and maxillofacial surgeons. *J Bone Metab*. 2021;28(4):279–96. DOI: 10.11005/jbm.2021.28.4.279
  - 29 Yarom N., Shapiro C.L., Peterson D.E., Van Poznak C.H., Bohlke K., Ruggiero S.L., et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2019;37(25):2270–90. DOI: 10.1200/JCO.19.01186
  - 30 Khan A.A., Morrison A., Kendler D.L., Rizzoli R., Hanley D.A., Felsenberg D., et al. Case-based review of osteonecrosis of the jaw (ONJ) and application of the international recommendations for management from the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom*. 2017;20(1):8–24. DOI: 10.1016/j.jocd.2016.09.005
  - 31 Sturrock A., Preshaw P.M., Hayes C., Wilkes S. Perceptions and attitudes of patients towards medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a qualitative study in England. *BMJ Open*. 2019;9(3):024376. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024376
  - 32 Tanna N., Steel C., Stagnell S., Bailey E. Awareness of medication related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) amongst general dental practitioners. *Br Dent J*. 2017;222(2):121–5. DOI: 10.1038/sj.bdj.2017.79
  - 33 Бояринова В.И. Правовое значение информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство. *Вестник Омского университета. Серия «Право»*. 2021;18(1):66–74. DOI: 10.24147/1990-5173.2021.18(1).66-74
  - 34 Спевак Е.М., Христофорандо Д.Ю., Сазанов Г.В., Цымбал А.В. Разработка информированного добровольного согласия на различные виды стоматологических вмешательств для пациентов, принимающих антирезорбтивные препараты. *Проблемы стоматологии*. 2021;17(4):151–7. DOI: 10.18481/2077-7566-21-17-4-151-157
  - 35 Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ. Собрание законодательства РФ. 2011;(48):6724.
  - 36 Di Fede O., Panzarella V., Mauceri R., Fusco V., Bedogni A., Lo Muzio L., et al. The dental management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw: new paradigm of primary prevention. *Biomed Res Int*. 2018;2018:2684924. DOI: 10.1155/2018/2684924
  - 37 Любимова Н.В., Кушлинский Н.Е. Биохимические маркеры метастазирования в кости. *Успехи молекулярной онкологии*. 2015;2(1):61–75. DOI: 10.17650/2313-805X.2015.2.1.061-075
  - 38 Голоунина О.О., Белая Ж.Е. Маркеры костного ремоделирования и их значение при онкологических заболеваниях. *Медицинский совет*. 2021;7:120–32. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-7-120-132
  - 39 Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Кононенко И.Б. Современные возможности диагностики и мониторинга лечения при метастазах в кости. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. 2016;27(2):56–66.
  - 40 Спевак Е.М., Христофорандо Д.Ю., Давыдов А.Б. Оценка состояния костного метаболизма у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей. *Российский стоматологический журнал*. 2017;21(4):197–9. DOI: 10.18821/1728-2802-2017-21-4-197-199
  - 41 Zwickl H., Zwickl-Traxler E., Haushofer A., Seier J., Podar K., Weber M., et al. Effect of cachexia on bone turnover in cancer patients: a case-control study. *BMC Cancer*. 2021;21(1):744. DOI: 10.1186/s12885-021-08518-9
  - 42 Schubert L., Rusmueller G., Lagler H., Tobudic S., Heindel E., Kundi M., et al. Bone turnover markers can predict healing time in medication-related osteonecrosis of the jaw. *Support Care Cancer*. 2021;29(12):7895–902. DOI: 10.1007/s00520-021-06361-z
  - 43 Thumbigere-Math V., Michalowicz B.S., Hughes P.J., Basi D.L., Tsai M.L., Swenson K.K., et al. Serum markers of bone turnover and angiogenesis in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after discontinuation of long-term intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016;74(4):738–46. DOI: 10.1016/j.joms.2015.09.028
  - 44 Duarte N.T., Rech B.O., Martins I.G., Franco J.B., Ortega K.L. Can children be affected by bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2020;49(2):183–91. DOI: 10.1016/j.ijom.2019.08.004
  - 45 Кутушев А.Ю., Лопатин А.В., Ясонов С.А. 10-летний опыт лечения фиброзной дисплазии челюстно-лицевой области препаратами алендроновой кислоты. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018;17(3):36–42. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-36-42

## REFERENCES

- 1 Shevtsova V.V. Adverse effects and complications of bisphosphonate therapy from the point of view of evidence-based medicine. *Ohrana materinstva i detstva*. 2018;1(31):60–3 (In Russ.).
- 2 Snegovoy A.V. Results and prospects for the development of supportive therapy in Russia. Based on the materials of the first Best of MASCC conference in Russia. *Oncohematology*. 2021;16(4):12–22 (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-12-22
- 3 Ringborg U., Berns A., Celis J.E., Heitor M., Tabernero J., Schüz J., et al. The Porto European Cancer Research Summit 2021. *Mol Oncol*. 2021;15(10):2507–43. DOI: 10.1002/1878-0261.13078
- 4 Olver I., Keefe D., Herrstedt J., Warr D., Roila F., Ripamonti C.I. Supportive care in cancer—a MASCC perspective. *Support Care Cancer*. 2020;28(8):3467–75. DOI: 10.1007/s00520-020-05447-4
- 5 Bagrova S.G., Basin E.M., Valiev A.K., Dengina N.V., Kopp M.V., Kutukova S.I., et al. Prevention and treatment of bone pathology in malignant neoplasms. *Malignant tumours*. 2021;11(3s2-2):39–54 (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-38
- 6 Cremers S., Drake M.T., Ebtino F.H., Bilezikian J.P., Russell R.G.G. Pharmacology of bisphosphonates. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(6):1052–62. DOI: 10.1111/bcp.13867
- 7 Golounina O.O., Belaia Z.E. Bisphosphonates: 50 years in clinical practice. *Consilium Medicum*. 2020;22(4):66–73 (In Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2020.4.200102
- 8 Sharma D., Hamlet S.M., Petcu E.B., Ivanovski S. The effect of bisphosphonates on the endothelial differentiation of mesenchymal stem cells. *Sci Rep*. 2016;6(1):20580. DOI: 10.1038/srep20580
- 9 Sisay M., Mengistu G., Edessa D. The RANK/RANKL/OPG system in tumorigenesis and metastasis of cancer stem cell: potential targets for anticancer therapy. *Onco Targets Ther*. 2017;10:3801–10. DOI: 10.2147/OTT.S135867
- 10 McClung M.R. Cancel the denosumab holiday. *Osteoporos Int*. 2016;27(5):1677–82. DOI: 10.1007/s00198-016-3553-3
- 11 O'Carrigan B., Wong M.H., Willson M.L., Stockler M.R., Pavlakakis N., Goodwin A. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2017;10(10):CD003474. DOI: 10.1002/14651858

- 12 Ruggiero S.L., Dodson T.B., Fantasia J., Goodday R., Aghaloo T., Mehrotra B., et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1938–56. DOI: 10.1016/j.joms.2014.04.031
- 13 Svejda B., Muschitz Ch., Gruber R., Brandtner Ch., Svejda Ch., Gasser R.W., et al. Positionspapier zur medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers (MRONJ). *Wien Med. Wochenschr.* 2016;166(1–2):68–74. DOI: 10.1007/s10354-016-0437-2
- 14 Campisi G., Mauceri R., Bertoldo F., Bettini G., Biasotto M., Colella G., et al. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) prevention and diagnosis: italian consensus update 2020. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(16):5998. DOI: 10.3390/ijerph17165998
- 15 Yoneda T., Hagino H., Sugimoto T., Ohta H., Takahashi S., Soen S., et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab.* 2017;35(1):6–19. DOI: 10.1007/s00774-016-0810-7
- 16 Otto S., Aljohani S., Fliefel R., Ecke S., Ristow O., Burian E., et al. Infection as an important factor in medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Medicina (Kaunas).* 2021;57(5):463. DOI: 10.3390/medicina57050463
- 17 Owosho A.A., Liang S.T.Y., Sax A.Z., Wu K., Yom S.K., Hury J.M., et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: An update on the memorial Sloan Kettering Cancer Center experience and the role of premedication dental evaluation in prevention. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(5):440–45. DOI:10.1016/j.oooo.2018.02.003.
- 18 Limones A., Sáez-Alcaide L.M., Díaz-Parreño S.A., Helm A., Bornstein M.M., Molinero-Mourelle P. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020;25(3):326–36. DOI: 10.4317/medoral.23324
- 19 Ebzeev A.K., Spevak E.M., Hristoforand D. YU., Abdulahova D.A. Exogenous nitrogen monoxide effects on the quality of life in patients with bisphosphonate osteonecrosis of jaws. *Medical News of North Caucasus.* 2020;15(4):552–4 (In Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2020.15130
- 20 Murphy J., Mannion C.J. Medication-related osteonecrosis of the jaws and quality of life: review and structured analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020;58(6):619–24. DOI: 10.1016/j.bjoms.2020.03.010
- 21 Fomichev E.V., Kirpichnikov M.V., Podolsky V.V. The bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in the patient with pathological fracture of the mandible. *Volgograd Journal of Medical Research.* 2018;3(59):43–5 (In Russ.).
- 22 Vinogradova N.G., Kharitonov M.P., Lvov K.V. Analysis of quality of life indicators in patients diagnosed with bisphosphonate osteonecrosis. *Ural Medical Journal.* 2019;7(175):90–4 (In Russ.). DOI: 10.25694/URMJ.2019.07.33
- 23 Tamanuki T., Aoyagi T., Murano A., Matsuzaki H. Descending necrotizing mediastinitis after sequestrectomy in a patient with bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: A case report. *Mol Clin Oncol.* 2018;9(2):215–8. DOI: 10.3892/mco.2018.1656
- 24 Yamagata K., Nagai H., Baba O., Uchida F., Kanno N., Hasegawa S., et al. Case of brain abscess caused by medication-related osteonecrosis of the jaw. *Case Rep Dent.* 2016;2016:7038618. DOI: 10.1155/2016/7038618
- 25 Viviano M., Addamo A., Cocca S. A case of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with a particularly unfavourable course: a case report. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2017;43(4):272–5. DOI: 10.5125/jkaoms.2017.43.4.272
- 26 Liu B., Ma Y., Liu H., Wang C., Guo L., Shi A., et al. Unexpected massive bleeding caused by extensive maxillary osteonecrosis in a breast cancer patient: a case report. *Transl Cancer Res.* 2021;10(11):5014–21. DOI: 10.21037/tcr-21-404
- 27 Clinical guidelines for maxillofacial surgery. Society of specialists in maxillofacial surgery: All-Russian public organization. Moscow; 2020. URL: <http://mfsrus.ru/documents/clinical-guidelines.php> (accessed 25.03.2022) (In Russ.).
- 28 Kim J.W., Kwak M.K., Han J.J., Lee S.T., Kim H.Y., Kim S.H., et al. Medication related osteonecrosis of the jaw: 2021 position statement of the Korean society for bone and mineral research and the Korean association of oral and maxillofacial surgeons. *J Bone Metab.* 2021;28(4):279–96. DOI: 10.11005/jbm.2021.28.4.279
- 29 Yarom N., Shapiro C.L., Peterson D.E., Van Poznak C.H., Bohlke K., Ruggiero S.L., et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2019;37(25):2270–90. DOI: 10.1200/JCO.19.01186
- 30 Khan A.A., Morrison A., Kendler D.L., Rizzoli R., Hanley D.A., Felsenberg D., et al. Case-based review of osteonecrosis of the jaw (ONJ) and application of the international recommendations for management from the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom.* 2017;20(1):8–24. DOI: 10.1016/j.jocd.2016.09.005
- 31 Sturrock A., Preshaw P.M., Hayes C., Wilkes S. Perceptions and attitudes of patients towards medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a qualitative study in England. *BMJ Open.* 2019;9(3):024376. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024376
- 32 Tanna N., Steel C., Stagnell S., Bailey E. Awareness of medication related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) amongst general dental practitioners. *Br Dent J.* 2017;222(2):121–5. DOI: 10.1038/sj.bdj.2017.79
- 33 Boyarinova V.I. Legal value of the informed voluntary consent to medical intervention. *Herald OF Omsk university. Series Law.* 2021;18(1):66–74 (In Russ.). DOI: 10.24147/1990-5173.2021.18(1).66-74
- 34 Spevak E., Christoforand D., Sazanov G., Cymbal A. Development of informed voluntary consent for various types of dental interventions for patients taking antiresorptive drugs. *Actual problems in dentistry.* 2021;17(4):151–7 (In Russ.). DOI: 10.18481/2077-7566-21-17-4-151-157
- 35 Basics of Health Protection of the Citizens in the Russian Federation: Federal Law No. 323-FZ of 21 November 2011. Collection of Legislative Acts of the Russian Federation. 2011;(48):6724 (In Russ.).
- 36 Di Fede O., Panzarella V., Mauceri R., Fusco V., Bedogni A., Lo Muzio L., et al. The dental management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw: new paradigm of primary prevention. *Biomed Res Int.* 2018;2018:2684924. DOI: 10.1155/2018/2684924
- 37 Lyubimova N.V., Kushlinskiy N.E. Biochemical markers of bone metastasis. *Advances in Molecular Oncology.* 2015;2(1):61–75 (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X.2015.2.1.061-075
- 38 Golounina O.O., Belaya Z.E. Bone remodeling markers and their role in oncology. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;7:120–32 (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-7-120-132
- 39 Snegovoy A.V., Larionova V.B., Kononenko I.B. Modern diagnostics monitoring and treatment with bone metastases. *Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS.* 2016;27(2):56–66 (In Russ.).
- 40 Spevak E.M., Khristoforand D.Yu., Davydov A.B. Assessment of bone metabolism in patients with bisphosphonate osteonecrosis of the jaws. *Russian journal of dentistry.* 2017;21(4):197–9 (In Russ.). DOI: 10.18821/1728-2802-2017-21-4-197-199
- 41 Zwickl H., Zwickl-Traxler E., Haushofer A., Seier J., Podar K., Weber M., et al. Effect of cachexia on bone turnover in cancer patients: a case-control study. *BMC Cancer.* 2021;21(1):744. DOI: 10.1186/s12885-021-08518-9
- 42 Schubert L., Russmueller G., Lagler H., Tobudic S., Heindel E., Kundi M., et al. Bone turnover markers can predict healing time in medication-related osteonecrosis of the jaw. *Support Care Cancer.* 2021;29(12):7895–902. DOI: 10.1007/s00520-021-06361-z
- 43 Thumbigere-Math V., Michalowicz B.S., Hughes P.J., Basi D.L., Tsai M.L., Swenson K.K., et al. Serum markers of bone turnover and angiogenesis in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after discontinuation of long-term intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74(4):738–46. DOI: 10.1016/j.joms.2015.09.028
- 44 Duarte N.T., Rech B.O., Martins I.G., Franco J.B., Ortega K.L. Can children be affected by bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2020;49(2):183–91. DOI: 10.1016/j.ijom.2019.08.004
- 45 Kugushev A.Yu., Lopatin A.V., Yasonov S.A. Ten years of experience of alendronate treatment of craniomaxillofacial fibrous dysplasia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2018;17(3):36–42 (In Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-36-42