

D-ДИМЕР, КАК ЛАБОРАТОРНЫЙ ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНО АССОЦИИРОВАННОГО ОСТЕОНЕКРОЗА ЧЕЛЮСТИ

Виноградова Н.Г.*^{1,2}, Епифанов С.А.³, Харитонов М.П.²,
Львов К.В.¹

DOI: 10.25881/20728255_2023_18_2_79

¹ ГАУЗ СО «Центральная городская клиническая больница №23»,
Екатеринбург

² ФГБУ ВО «Уральский Государственный Медицинский
университет», Екатеринбург

³ ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр
им. Н.И. Пирогова», Москва

Резюме. Обоснование: актуальность темы обусловлена широким применением остеомодифицирующих агентов и распространенность остеонекроза челюсти.

Цель исследования — выявить лабораторный прогностический критерий вероятности развития и рецидива медикаментозно ассоциированного остеонекроза челюсти.

Материалы и методы. Выполнено нерандомизированное сравнительное когортное исследование. В основную группу были включены 39 пациентов, находящихся на лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии ГАУЗ СО «ЦГКБ №23 г. Екатеринбург» с диагнозом медикаментозно ассоциированный остеонекроз челюсти, среди них 23 женщины (60,5%), 15 мужчин (39,5%), средний возраст пациентов составил 66,2±10,1 год. В группу сравнения были включены пациенты, получающие химиотерапию в том числе и остеомодифицирующими агентами по поводу злокачественных новообразований различной локализации в дневном стационаре ГАУЗ СО «ЦГКБ №23 г. Екатеринбург» без клинических проявлений МОНЧ, среди обследованных было 20 женщин (58,8%) и 14 мужчин (41,2%), средний возраст составлял 65,7±9,4 лет. Концентрацию D-димера в плазме крови определяли методом трехфазного иммуноферментного анализа реактивами «Вектор-Бест», производство г. Новосибирск, Россия. Общесоматический статус оценивали с применением шкалы общего состояния онкологического пациента (ECOG), а также по лабораторным общеклиническим показателям. Расчеты для статистического анализа проводили с помощью пакета анализа MS Excel 10. Определяли среднее значение (M), медиану (Me) и стандартное отклонение (σ). Нормальность распределения оценивали показателями асимметрии и эксцесса. Для выявления зависимости между факторами рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона. Для оценки статистической разницы между группами использовали t-критерий Стьюдента и критерий согласия Пирсона χ². Уровень надежности 95% (p≤0,5).

Результаты. В основной группе средний уровень D-димера составлял 67-7,82±845,4 (394,78; 960,86) нг/мл, при корреляционном анализе была выявлена средняя положительная связь между уровнем D-димера и сроком приема остеомодифицирующих агентов (коэффициент Пирсона = 0,3). В группе сравнения средний уровень D-димера составлял 267,93±177,56 (204,98; 330,9).

При сравнительном анализе средний уровень D-димера в основной группе превышал показатель в группе сравнения в 2,5 раза (t-критерий расчетный (2,68)>t-критерий табличный (1,99), что свидетельствует о значительных статистических различиях в группах).

Выводы. Таким образом проведенное нами исследование на данном этапе является лабораторным подтверждением, предыдущего этапа, где при лазерной доплерографии флоуметрии слизистой оболочки альвеолярных отростков челюстей как в очаге поражения, так и на клинически здоровых участках было выявлено системное поражение микроциркуляторного русла. На основании полученных нами результатов, можно рассуждать, что уровень D-димера, может являться прогностическим признаком вероятности развития и рецидива медикаментозно ассоциированного остеонекроза, а также необходимо учитывать этот показатель при медикаментозной терапии заболевания.

Ключевые слова: остеонекроз челюсти, D-димеры, остеомодифицирующие агенты.

D-DIMER AS A LABORATORY PREDICTOR OF MEDICATION-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW

Vinogradova N.G.*^{1,2}, Epifanov S.A.³, Kharitonova M.P.²,
Lvov K.V.¹

¹ Central City Clinical Hospital №23, Yekaterinburg

² Ural State Medical University, Yekaterinburg

³ Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

Abstract. The relevance of the topic is due to the widespread use of bone-modifying agents and the prevalence of osteonecrosis of the jaw.

The aim of the study was to identify a laboratory prognostic criterion for the probability of development and recurrence of medication-related osteonecrosis of the jaw.

Materials and methods. A non-randomized comparative cohort study was performed. The main group included 39 patients treated in the Department of Maxillofacial Surgery of the Central City Clinical Hospital No. 23 of Yekaterinburg with a diagnosis of medication-related osteonecrosis of the jaw, among them 23 women (60.5%), 15 men (39.5%), the mean age of patients was 66.2±10.1 years. The comparison group included patients receiving chemotherapy, including bone-modifying agents, for malignant neoplasms of various localization in the day hospital of the Central City Clinical Hospital No. 23 of Yekaterinburg without clinical manifestations of medication-related osteonecrosis of the jaw, among the examined there were 20 women (58.8%) and 14 men (41.2%), mean age was 65.7±9.4 years. The concentration of D-dimer in blood plasma was determined by three-phase enzyme-linked immunosorbent assay using "Vector-Best" reagents, Novosibirsk, Russia. Performance status was assessed using the scale of the general condition of the oncological patient (ECOG), as well as by laboratory general clinical indicators.

Calculations for statistical analysis were performed using the MS Excel 10 analysis package. The mean (M), median (Me), and standard deviation (σ) were determined.

Normality of the distribution was assessed by the indices of skewness and kurtosis. The Pearson correlation coefficient was calculated to reveal the dependence between the factors. To evaluate the statistical difference between the groups, Student's t-test and Pearson's chi-squared test were used. The reliability level was 95% (p≤0.5).

Results. In the main group, the average level of D-dimer was 677.82±845.4 (394.78; 960.86) ng/ml; correlation analysis revealed an average positive relationship between the level of D-dimer and the period of taking bone-modifying agents (Pearson's coefficient = 0.3). In the comparison group, the average level of D-dimer was 267.93±177.56 (204.98; 330.9). In a comparative analysis, the average level of D-dimer in the main group exceeded that in the comparison group by 2.5 times (calculated t-test (2.68)>tabular t-test (1.99), which indicates significant statistical differences in the groups).

Conclusions. Thus, our study at this stage is a laboratory confirmation of the previous stage, where laser Doppler flowmetry of the alveolar mucosa, both in the lesion and in clinically healthy areas, revealed a systemic lesion of the microvasculature. Based on the obtained results, it can be regarded that the level of D-dimer can be a prognostic sign of the probability of development and recurrence of medication-related osteonecrosis, and it is also necessary to take this indicator into account in the drug therapy of the disease.

Keywords: osteonecrosis of the jaw, D-dimer, bone-modifying agents.

* e-mail: ngvinogradova@yandex.ru

Актуальность

Медикаментозно ассоциированный остеонекроз (МОНЧ) является осложнением применения остеомодифицирующих агентов (ОМА) (бисфосфонаты и деносумаб) при лечении костных метастазов из злокачественных новообразований (ЗНО) различной локализации. Впервые это заболевание было описано R. Marx в 2003 году [1]. Зарубежные исследователи сообщают, что частота МОНЧ у пациентов, получающих золедроновую кислоту колеблется от 0,4% до 2,3% через три года лечения и от 0,5% до 3,2% при лечении деносумабом [2]. За прошедший период изучения выведено несколько слагаемых патогенеза этого заболевания — изменение ремоделирования костной ткани, обильная контаминация микроорганизмами, местная токсичность и антиангиогенные эффекты препаратов [3–6]. Доказанно, что пусковым фактором является повреждение слизистой оболочки альвеолярных отростков (удаление зуба, пролежень от съемного протеза, имплантация зубов). После обнажения кости происходит обильное обсеменение микрофлорой как патогенной, так и условно-патогенной, что приводит к воспалению непосредственно в самой кости [7–9]. Травмированная слизистая оболочка длительное время не заживает, а дефект становится больше, несмотря на проводимое лечение. Данный факт свидетельствует о нарушенных процессах регенерации мягких тканей, которые могут быть обусловлены токсическим действием препаратов как на мягкие ткани, так и непосредственно на кость. Роль микроциркуляции в процессах пролиферации неоспорима и описана во многих литературных источниках. Нарушения в этом звене ведут к задержке процессов репарации и возникновению рецидивов заболеваний [10]. Принимая во внимание тот факт, что система микроциркуляции чувствительна к сдвигам гомеостаза, то для оценки репаративных способностей тканей рациональным представляется использовать лабораторные показатели тканевой перфузии.

Цель — выявить лабораторный прогностический критерий вероятности развития и рецидива МОНЧ.

Материалы и методы

Данное исследование является этапом работы, по изучению клиники, лечению МОНЧ. Выполнено нерандомизированное сравнительное когортное исследование. Было обследовано 39 пациентов, находящихся на лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии ГАУЗ СО «ЦГКБ №23 г. Екатеринбург» с диагнозом МОНЧ. Среди них 23 женщины (60,5%), 15 мужчин (39,5%). Средний возраст пациентов составил $66,2 \pm 10,1$ год. Все пациенты получали терапию ОМА по поводу костных метастазов при ЗНО различной локализации и остеопороза в соответствии с Клиническими рекомендациями в специализированных стационарах [11]. Пациенты получали химиотерапию (адьювантную, либо монотерапию), согласно Клиническим рекомендациям для каждой нозологии.

Табл. 1. Распределение пациентов основной группы по локализации первичного очага

Первичный очаг ЗНО	Количество пациентов	
	абс.	%
Предстательная железа	7	18,5
Молочная железа	10	26,3
Почка	9	23,7
Матка	4	10,5
Миеломная болезнь	4	10,5
Легкое	1	2,6
Остеопороз	2	5,3
Остеобластокластома	1	2,6
Итого	38	100

Распределение пациентов по локализации первичного очага представлено в таблице 1.

Состояние по шкале оценки общего состояния онкологического пациента (ECOG) у 10 (26,3%) пациентов было 0 баллов, у 19 (50%) — 1 балл, у 9 (23,7%) — 2 балла.

Для установки диагноза МОНЧ использовали критерии, описанные в литературе — наличие обнаженной кости в полости рта в течение 8 недель и более; лечение ОМА в настоящее время или в прошлом; отсутствие в анамнезе лучевой терапии [12].

Пациенты этой группы предъявляли жалобы на интенсивные боли в челюсти, иррадиирующие по ходу ветвей тройничного нерва, интенсивность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) по нашим наблюдениям составляла $6,12 (\pm 1,96)$ балла. При объективном обследовании лицо было симметрично, либо имелся незначительный отек на стороне поражения, кожа физиологической окраски. Открывание рта в полном объеме или незначительно ограничено. При осмотре полости рта выявлены 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, 2).

**Рис. 1.** Свищевые ходы на слизистой оболочке альвеолярного отростка верхней челюсти.



Рис. 2. Дефект слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти, в дефекте кость серого цвета.

Табл. 2. Распределение пациентов группы сравнения по локализации первичного очага

Первичный очаг ЗНО	Количество пациентов	
	абс.	%
Предстательная железа	9	26,5
Молочная железа	12	35,3
Яичники	3	8,8
Кишечник	4	11,8
Легкое	4	11,8
Желудок	1	2,9
Поджелудочная железа	1	2,9
Итого	34	100

В 73,68% случаев ($n = 28$) наблюдался остеонекроз нижней челюсти, 26,32% ($n = 10$) — верхней челюсти.

В группу сравнения были включены пациенты, получающие химиотерапию в том числе и ОМА по поводу ЗНО различной локализации в дневном стационаре ГАУЗ СО «ЦГКБ №23 г. Екатеринбурга» без клинических проявлений МОНЧ. Среди обследованных было 20 женщин (58,8%) и 14 мужчин (41,2%), средний возраст составлял $65,7 \pm 9,4$ лет. Распределение пациентов по локализации первичного очага представлено в таблице 2.

Состояние по шкале оценки общего состояния онкологического пациента (ECOG) у 9 (26,5%) пациентов было 0 баллов, у 16 (47%) — 1 балл, у 9 (26,5%) — 2 балла.

На момент обследования ЗНО у всех пациентов находилось либо в стадии стабилизации, либо в стадии регресса, данных за прогресс опухоли по заключению онколога и дополнительным методом исследования (ПЭТ-КТ) на момент осмотра не было выявлено.

Критерием исключения являлось общее состояние пациента 3 и более баллов по шкале ECOG, а также наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения, ишемической болезни сердца, прием антикоагулянтов и дезагрегантов по любому поводу.

Методы исследования

В настоящее время для диагностики тромбоза используются продукты расщепления фибриногена. Фибриноген при действии тромбина образует мономеры фибрина путем расщепления двух небольших фрагментов (фибринопептидов А и В). Во время этого процесса отрицательный заряд Е фибриногена преобразуется в положительный заряд, что позволяет спонтанно полимеризоваться мономерам фибрина в полимер, который стабилизируется водородными связями. Тромбин также активирует фактор XIII (фермент транслутаминаза), который стабилизирует исходный полимер фибрина путем каталитического образования сшитых ковалентных связей между соседними D-доменами. Под действием тканевого активатора пламиногена (t-РА), являющегося сериновой протеазой, из неактивного пламиногена образуется активный плазмин, который расщепляет фибрин на множество мелких фрагментов, называемых продуктами деградации фибрина (ПДФ). D-димер, образованный из двух смежных сшитых мономеров, является одним из основных ПДФ. В отличие от конечных продуктов расщепления фибриногена, которые представлены в виде отдельных фрагментов D и E, при расщеплении поперечносшитых фактором XIII волокон фибрина, образуются более крупные фрагменты — D-димеры, тримеры D-E-D, поскольку плазмин не способен расщеплять ковалентную связь между D-доменами. Таким образом, действие фибринолитической системы направлено на лизис фибрина, а при чрезмерной активации и фибриногена. В результате образуется смесь продуктов деградации фибрина/фибриногена. Продукты деградации фибрина — это крупные фрагменты D-димеры и тримеры, а продукты деградации фибриногена — отдельные олигопептиды с небольшой молекулярной массой. Только продукты деградации поперечно-сшитого фибрина содержат D-димеры. D-димер относится как к маркерам активации свертывания и фибринообразования, так и к маркерам активации фибринолиза. Период полужизни D-димера составляет примерно 8 часов, клиренс осуществляется через почки и ретикуло-эндотелиальную систему. Определение D-димера является наиболее распространенным лабораторным маркером активации свертывания и фибринолиза [13].

Концентрацию D-димера в плазме крови определяли методом трехфазного иммуноферментного анализа реактивами «Вектор-Бест», производство г. Новосибирск, Россия.

Метод определения основан на одностадийном «сендвич» варианте твердофазного иммуноферментного анализа. В лунки планшета с иммобилизованными моноклональными антителами вносят калибровочные и контрольные образцы с известными концентрациями D-димера, исследуемые образцы плазмы и пероксидазный конъюгат антител к D-димеру. Образовавшиеся иммунные комплексы «моноклональные антитела — D-димер — конъюгат» после отмывки избытка конъюгата, выявляют ферментативной реакцией пероксидазы с перекисью

водорода в присутствии тетраметилбензида. После остановки пероксидазной реакции стоп-регентом измеряют оптическую плотность раствора в лунках. Степень окрашивания пропорциональна концентрации D-димера в образце. Концентрация D-димера в анализируемых образцах рассчитывается на основании калибровочного графика.

Общесоматический статус оценивали с применением шкалы общего состояния онкологического пациента (ECOG), а также по лабораторным общеклиническим показателям.

Расчеты для статистического анализа проводили с помощью пакета анализа MS Excel 10. Определяли среднее значение (M), медиану (Me) и стандартное отклонение (σ). Нормальность распределения оценивали показателями асимметрии и эксцесса. Для выявления зависимости между факторами рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона. Для оценки статистической разницы между группами использовали t-критерий Стьюдента и критерий согласия Пирсона χ^2 . Уровень надежности 95% ($p \leq 0,05$).

Наше исследование проводилось в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинской декларации. Все пациенты, включенные в исследование, подписывали соответствующее информированное согласие. Исследование одобрено на заседании локального этического комитета Уральского государственного медицинского университета 20.05.2022 (протокол №5).

Результаты

При обработке статистических данных пациентов было выявлено, что основная группа и группа сравнения сопоставимы по возрасту и срокам приема ОМА ($\chi^2 = 0,99$ в каждой группе).

Средний срок лечения ОМА составлял $29,4 \pm 25,6$ месяцев в основной группе — 11 (29%) пациентов получали ОМА до 12 месяцев, 14 пациентов (36,8%) — от 13 до 24 месяцев, 13 человек (34,2%) — свыше 24 месяцев. У 3 пациентов (7,9%) был зафиксирован МОНЧ 1 стадии, у 24 (63,1%) — 2 стадии, у 11 (29%) — 3 стадии.

Распределение пациентов по стадиям в зависимости от сроков приема ОМА представлено в таблице 3.

При корреляционном анализе выявлена прямая положительная связь между стадией заболевания и длительностью приема препарата (коэффициент корреляции Пирсона = 0,17).

При анализе общеклинических лабораторных показателей мы выявили незначительное снижение уровня гемоглобина как в основной группе, так и в группе сравнения, остальные показатели не выходили за пределы референсных значений (табл. 4).

Анализируя полученные показатели D-димера, были применены критерии асимметрии и эксцесса, надежность 95%. Значения D-димера у пациентов, получающих бисфосфонаты были сопоставимы со значениями у пациентов, получающих деносумаб в основной группе и

Табл. 3. Распределение пациентов основной группы по стадиям в зависимости от стадии заболевания

Срок приема ОМА (мес.)	Стадия МОНЧ (количество пациентов)					
	1		2		3	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 12 мес.	1	9,1	9	81,8	1	9,1
13–24 мес.	2	14,3	7	50	5	35,7
Свыше 24 мес.	0	0	8	61,5	5	38,5

Табл. 4. Основные общеклинические лабораторные показатели у пациентов основной группы и группы сравнения

Показатель (ед.измерения)		Основная группа	Группа сравнения
Эритроциты (10^{12})	м	$4,14 \pm 0,54$ (3,86; 4,44)	$4,24 \pm 0,61$ (3,73; 4,76)
	ж	$4,2 \pm 0,6$ (3,92; 4,47)	$4,04 \pm 0,72$ (3,64; 4,44)
Гемоглобин (г/л)	м	$122,62 \pm 16,25$ (113,96; 131,28)	$123 \pm 21,01$ (105,42; 140,57)
	ж	$113,69 \pm 27,26$ (101,28; 126,1)	$118,8 \pm 16,82$ (109,48; 128,11)
Тромбоциты (10^9)		$282,26 \pm 108,57$ (246,57; 317,95)	$327 \pm 195,6$ (242,89; 412,06)
Общий белок (г/л)		$70,82 \pm 6,65$ (68,42; 73,22)	$73,56 \pm 7,17$ (70,46; 76,66)
АСТ (Е/л)		$18,31 \pm 5,11$ (16,5; 20,13)	$29,3 \pm 18,46$ (21,32; 37,28)
АЛТ (Е/л)		$15,43 \pm 12,34$ (11,05; 19,8)	$26,39 \pm 5,7$ (14,56; 38,21)
Креатинин (мкмоль/л)		$91,9 \pm 28,69$ (82,04; 101,75)	$84,66 \pm 21,03$ (75,09; 34,24)
ПТИ (%)		$92,31 \pm 20,11$ (85,17; 99,44)	$94,93 \pm 10,25$ (89,47; 100,4)
МНО		$1,08 \pm 0,34$ (0,96; 1,2)	$1,06 \pm 0,1$ (0,99; 1,012)
АЧТВ (сек.)		$29,76 \pm 8,29$ (26,82; 32,7)	$31,93 \pm 4,59$ (29,48; 34,38)

Примечание: * — при сопоставлении полученных результатов, с использованием t-критерия Стьюдента, статистически значимой разницы выявлено не было (t-критерий расчетный < t-критерий табличный), $p \leq 0,05$.

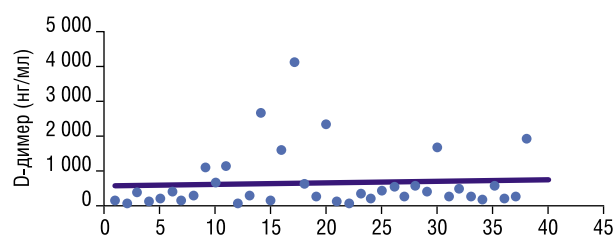


Рис. 3. Разброс результатов исследования у пациентов основной группы.

группе сравнения. Средний уровень D-димера в основной группе составлял $677,82 \pm 845,4$ (394,78; 960,86) нг/мл, был выявлен большой разброс данных с островершинным распределением (Рис. 3).

Высокие значения стандартного отклонения в нашей выборке свидетельствуют об очаговых всплесках у 3 обследуемых (4122,3 нг/мл; 2684 нг/мл; 2336,5 нг/мл).

В проведенном обследовании в основной группе у 14 пациентов (36,8%) уровень D-димера не выходил за пределы референсных значений (<250 нг/мл), у 11 (29%) пациентов показатель был в пределах от 250 до 500 нг/мл, у 5 (13,2%) пациентов показатель был в коридоре от

500 до 1000 мг/мл, у 8 (21%) обследуемых он превышал 1000 мг/мл.

При корреляционном анализе была выявлена средняя положительная связь между уровнем D-димера и сроком приема ОМА (коэффициент Пирсона = 0,3).

В группе сравнения средний срок лечения ОМА составлял $25,8 \pm 14,6$ месяцев. Средний уровень D-димера составлял $267,93 \pm 177,56$ (204,98;330,9). В проведенном обследовании у 20 пациентов (60,6%) уровень D-димера не превышал референсных значений (<250 нг/мл), у 9 (27,3%) пациентов показатель был в пределах от 250 до 500 нг/мл, у 4 (12,1%) пациентов показатель был в коридоре от 500 до 1000 мг/мл. При сравнительном анализе средний уровень D-димера в основной группе превышал показатель в группе сравнения в 2,5 раза (t-критерий расчетный (2,68) > t-критерий табличный (1,99), что свидетельствует о значительных статистических различиях в группах).

Обсуждение

МОНЧ является сложным мультифакторным заболеванием и было бы неверным рассматривать его только с точки зрения локального воспаления. Факт наличия ЗНО объясняет развитие в том числе и эндотелиальной дисфункции, обусловленной как влиянием непосредственно опухоли на организм, так и проводимой химиотерапией. При онкологической патологии спектр эндотелиальных нарушений проявляется вазомоторным, адгезионными, ангиогенными и гемостатическими изменениями. Нарушение гемореологической функции характеризуется повышением образования фибрина и снижением уровня фибринолиза, что ведет к адгезии тромбоцитов и фибриновых депозитов на стенках сосудов микроциркуляторного русла. Адгезионные молекулы, осуществляющие прямое взаимодействие опухолевых клеток с эндотелием, тромбоцитами и лейкоцитами, могут вызвать формирование тромбоцитарных микротромбов [14; 15]. При вовлечении в процессы микрососудов и мигрирующих лейкоцитов возникают условия для формирования канонического очага воспаления или развития системных микроциркуляторных нарушений — как признаков системного воспаления, высокая вероятность программированного некроза в варианте пироптоза, некробиоза. Повышение уровня D-димера в плазме свидетельствует о тромбозе, в том числе и в микроциркуляторном русле [16; 17]. В нашем исследовании повышение уровня D-димера в основной группе в 63,2%, случаев (в том числе в 34,2% более чем в 2 раза) свидетельствует о системных микроциркуляторных нарушениях.

Выводы

Таким образом проведенное нами исследование на данном этапе является лабораторным подтверждением, предыдущего этапа, где при лазерной доплеровкой флоуметрии слизистой оболочки альвеолярных отростков челюстей как в очаге поражения, так и на клинически

здоровых участках было выявлено системное поражение микроциркуляторного русла [18].

На основании полученных нами результатов, можно расценивать, что уровень D-димера, может являться прогностическим признаком вероятности развития и рецидива МОНЧ, а также необходимо учитывать этот показатель при медикаментозной терапии заболевания.

Дополнительная информация.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Limones A, Sáez-Alcaide LM, Díaz-Parreño SA, Helm A, Bornstein MM, Molinero-Mourelle P. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MR-ONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020; 25(3): e326-e336. doi: 10.4317/medoral.23324.
2. Srivastava A, Noguera Gonzalez GM, Geng Y, Won AM, Myers J, Li Y, Chambers MS. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients Treated Concurrently with Antiresorptive and Antiangiogenic Agents: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Immunother Precip Oncol*. 2021; 4(4): 196-207. doi: 10.36401/JIPO-21-14.
3. Lombard T, Neirinckx V, Rogister B, Gilon Y, Wislet S. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Insights into Molecular Mechanisms and Cellular Therapeutic Approaches. *Stem Cells Int*. 2016; 2016: 8768162. doi: 10.1155/2016/8768162.
4. Anesi A, Generali L, Sandoni L, Pozzi S, Grande A. From Osteoclast Differentiation to Osteonecrosis of the Jaw: Molecular and Clinical Insights. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(19): 4925. doi: 10.3390/ijms20194925.
5. de Sousa Ferreira VC, Lopes AP, Alves NM, Sousa FRN, Pereira KMA, Gondim DV, Girão VCC, Leitão RFC, Goes P. Bisphosphonate-related osteonecrosis induced change in alveolar bone architecture in rats with participation of Wnt signaling. *Clin Oral Investig*. 2021; 25(2): 673-682. doi: 10.1007/s00784-020-03551-7.
6. Hayano H, Kuroshima S, Sasaki M, Tamaki S, Inoue M, Ishisaki A, Sawase T. Distinct immunopathology in the early stages between different antiresorptives-related osteonecrosis of the jaw-like lesions in mice. *Bone*. 2020; 135: 115308. doi: 10.1016/j.bone.2020.115308.
7. Loyson T, Van Cann T, Schöffski P, Clement PM, et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated sequentially with bisphosphonates and denosumab. *Acta Clin Belg*. 2018; 73(2): 100-109. doi: 10.1080/17843286.2017.1348001.
8. Shibahara T. Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ): A Twist of Fate in the Bone. *Tohoku J Exp Med*. 2019; 247(2): 75-86. doi: 10.1620/tjem.247.75.
9. Hasegawa S, Ikesue H, Satake R, Inoue M, et al. Osteonecrosis of the Jaw Caused by Denosumab in Treatment-Naive and Pre-Treatment with Zoledronic Acid Groups: A Time-to-Onset Study Using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) Database. *Drugs Real World Outcomes*. 2022; 9(4): 659-665. doi: 10.1007/s40801-022-00324-4.
10. Власов Т.Д., Нестерович И.И., Шиманьски Д.А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2019. — №1-8(2). — С.19-27. [Vlasov TD, Nesterovich II, Shimansky DA. Endothelial dysfunction: from the particular to the general. Return to the «Old Paradigm»? Regional blood circulation and microcirculation. 2019; 18(2): 19-27. (In Russ.)] doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27.

11. Клинические рекомендации по применению остеомодифицирующих агентов у пациентов с метастазами в кости злокачественных опухолей. Ассоциация онкологов России. М., 2014. — 6 с. [Clinical guidelines for the use of bone-modifying agents in patients with bone metastases from malignant tumors. Association of Oncologists of Russia. M., 2014. — 6 p. (In Russ.)]
12. Ruggiero SL; Dodson TB; Fantasia J, 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: 1938-1956. doi: 10.1016/j.joms.2014.04.031.
13. Мельник А.А. D-димер как маркер тромбообразования и его применение в клинической практике // Медицинская газета Здоровье Украины 21 века. — 2017. — №24(421). — С.23–24. [Mel'nik A.A. D-dimer as a marker of thrombosis and its application in clinical practice. *Medicinskaja gazeta Zdorov'e Ukraini 21 veka.* 2017; 24(421): 23-24. (In Russ.)]
14. Андреева О.В., Семенов Н.Н., Щекочихин Д.Ю. и др. Частота эндотелиальной дисфункции и повышения жесткости сосудов у больных солидными злокачественными новообразованиями // Альманах клинической медицины. — 2022. — №50(2). — С.103-110. [Andreeva OV, Semenov NN, Shchekochikhin DYU, et al. Prevalence of endothelial dysfunction and increased vascular stiffness in patients with solid malignancies. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022; 50(2): 103-110. (In Russ.)] doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-022.
15. Пизов Н.А., Пизов А.В., Скачкова О.А., Пизова Н.В. Эндотелиальная функция в норме и при патологии // Медицинский совет. — 2019. — №6. — С.154-159. [Pizov AA, Pizov AV, Skachkova OA, Pizova NV. Endothelial function in normal and pathological conditions. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 6: 154-159. (In Russ.)] doi: 10.21518/2079-701X-2019-6-154-159.
16. Zotova N, Zhuravleva Y, Chereshnev V, Gusev E. Acute and Chronic Systemic Inflammation: Features and Differences in the Pathogenesis, and Integral Criteria for Verification and Differentiation. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023; 24(2): 1144. doi: 10.3390/ijms24021144.
17. Gusev E, Zhuravleva Yu. Inflammation: A New Look at an Old Problem. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23(9), 4596. doi: 10.3390/ijms23094596 (In Russ.)]
18. Виноградова Н.Г., Харитонов М.П., Львов К.В. Микроциркуляторные нарушения слизистой оболочки альвеолярных отростков у пациентов с медикаментозноассоциированным остеонекрозом челюсти // Проблемы стоматологии. — 2022. — №1. — С.92-98. [Vinogradova NG, Haritonova MP, Lvov KV. Microcirculatory disorders of alveolar process mucosa in patients with drug-associated osteonecrosis of the jaw. *Actual problems in dentistry.* 2022; 1: 92-98. (In Russ.)] doi: 10.18481/2077-7566-22-18-1-92-98.