

© 2019 НМИЦ ДГОИ

Поступила 05.04.2019

Принята к печати 10.06.2019

# Комбинированное лечение диффузно-склерозирующего остеомиелита нижней челюсти у детей

А.Ю. Кугушев<sup>1</sup>, А.В. Лопатин<sup>1,2</sup>, С.А. Ясонов<sup>1</sup>, Д.С. Сеницын<sup>1</sup><sup>1</sup> Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

## Контактная информация:

Кугушев Александр Юрьевич, канд. мед. наук, врач – пластический хирург, детский хирург отделения челюстно-лицевой хирургии Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.  
Адрес: 119571, Москва, Ленинский пр-кт, 117  
E-mail: drkugushev@gmail.com

Диффузный склерозирующий остеомиелит нижней челюсти (ДСО) – редкое и плохо изученное заболевание. Текущие протоколы лечения (стероидные или обезболивающие препараты, кортикотомия) не позволяют достичь хороших результатов или связаны с развитием потенциально серьезных побочных эффектов. Разработанный нами алгоритм лечения, включающий курсовую терапию бисфосфонатами, хорошо переносился и позволил достичь стойкой клинико-рентгенологической ремиссии в случае проведения предшествующей декортотомии и антибактериальной терапии. Данный подход к лечению ДСО перспективен и требует дальнейшего исследования. Данное исследование поддержано Локальным этическим комитетом Российской детской клинической больницы.

**Ключевые слова:** диффузно-склерозирующий остеомиелит, бисфосфонаты

Кугушев А.Ю. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (3): 46–53.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-46-53

© 2019 by NMRC PHOI

Received 05.04.2019

Accepted 10.06.2019

## Combined treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of mandible in children

A.Yu. Kugushev<sup>1</sup>, A.V. Lopatin<sup>1,2</sup>, S.A. Yasonov<sup>1</sup>, D.S. Sinitsyn<sup>1</sup><sup>1</sup> Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow<sup>2</sup> Peoples' friendship University of Russia, Moscow

## Correspondence:

Kugushev Alexander Yurevich, PhD, plastic surgeon, pediatric surgeon, Department of Maxillofacial Surgery, Russian Children's Clinical Hospital.  
Address: Russia 119571, Moscow, Leninsky Prospekt, 117  
E-mail: drkugushev@gmail.com

Diffuse sclerosing osteomyelitis of the jaw (DSO) is a rare and poorly understood disease. Nowadays treatment protocols (steroid or painkillers, corticotomy) do not capable of to get good and stable results or are associated with the development of potentially serious side effects. The treatment algorithm developed by us, including the course treatment with bisphosphonates, was well tolerated and capable of to get clinical and radiological remission in the case of previous decortication and antibacterial therapy was done. For these reasons, this treatment protocol is not without interest and need of further investigates. The study was approved by the Local Ethics Committee of Russian Children's Clinical Hospital.

**Key words:** diffuse sclerosing osteomyelitis, bisphosphonates

Kugushev A.Yu., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (3): 46–53.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-46-53

**Д**иффузно-склерозирующий остеомиелит (ДСО) нижней челюсти – редкое заболевание, характеризующееся сильными рецидивирующими болями, отеком и тризмом. Рентгенологически, в зависимости от стадии заболевания, ДСО проявляется частичным остеолитическим и склерозом, который со временем нарастает [1, 2]. Подходы к лечению сильно варьируют и включают длительный прием антибактериальных, стероидных и нестероидных препаратов, гипербарическую оксигенацию, кортикотомию с некрэктомией [2–6]. Некоторые авторы прибегали к обширным резекциям с микрососудистой реконструкцией [7]. Однако вышеупомянутые протоколы лечения не позволяют достичь стойкой ремиссии и уменьшения жалоб [4, 8, 9].

С 2001 года в печати появляются сообщения от групп авторов об успешном применении при ДСО бисфосфонатных препаратов [1, 9–14], большинство из них посвящено отдельным случаям. Кроме того, авторы использовали разные типы бисфосфонатов, разные пути их введения (пероральный и внутривенный) и разные протоколы.

В литературе описаны только три исследования, посвященные лечению ДСО бисфосфонатами [1, 9, 15]. М. Montonen и соавт. наблюдали 10 пациентов с ДСО, которые получали динатрий-клодронат (безазотистый бисфосфонат) и плацебо [1]. В этом исследовании не отмечено различий в интенсивности снижения боли у пациентов, принимавших клодронат и плацебо, а также не выявлено статистически зна-

чимого различия через 12 мес. после первого введения. Такой результат мог быть связан с тем, что во время проведения исследования – в середине 1990-х годов (1992–1994) – высокоэффективные азотсодержащие бисфосфонаты еще не использовали. Однако через 6 мес. наблюдалось статистически значимое снижение интенсивности боли в группе пациентов, принимавших клодронат.

S.C. Kuipers и соавт. лечили 7 пациентов с ДСО с использованием памидроната, высокоэффективного азотсодержащего бисфосфоната, который вводили 15 мг/день, внутривенно, в течение 3–5 дней (кумулятивная доза памидроната – 45–75 мг). Эту процедуру повторяли каждые 3 мес. в зависимости от динамики течения ДСО [9]. В двух случаях произведен переход на золедроновую кислоту и олпадронат в связи со снижением ответа на терапию памидронатом. Все пациенты отмечали уменьшение боли. У 2 пациентов эпизодов болей не было в течение более 30 мес. наблюдения. Авторы пришли к выводу, что инфузии бисфосфоната могут обеспечить стойкую ремиссию и являются многообещающей альтернативой лечения. В то же время авторы подчеркнули необходимость уточнения протокола лечения относительно типа бисфосфоната и приведенной дозы [9].

Учитывая наш длительный успешный опыт использования азотсодержащих бисфосфонатов (алендроновой кислоты) при лечении детей с фиброзной дисплазией [16] и отсутствие в доступной литературе указаний об использовании данного препарата при лечении ДСО, было решено провести исследование эффективности данной терапии при этом заболевании. Алендроновая кислота – это азотсодержащий препарат бисфосфонатного ряда второго поколения, широко использующийся при лечении остеопороза у взрослых [17] и *osteogenesis imperfecta* у детей [18, 19]. По сравнению с памидронатом, когда инфузия сопровождается головной болью и тошнотой, алендронат переносится лучше [20].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В отделении челюстно-лицевой хирургии Российской детской клинической больницы ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, с 2011 по 2018 год лечение по поводу ДСО получали 11 детей. Все пациенты были информированы о возможных альтернативных методах лечения (анальгетики, стероидные препараты, хирургическое лечение).

В исследование, одобренное Локальным этическим комитетом были включены 11 пациентов (8 девочек и 3 мальчика). Средний возраст на момент поступления составлял 10,1 года (от 6 до 15 лет).

Продолжительность жалоб варьировалась от 4 мес. до 8 лет (в среднем – 1,9 года). Болезнь локализовалась в нижней челюсти, с равной частотой справа и слева; в одном случае были поражены обе челюсти. Преобладало поражение в области угла и вертикальной ветви нижней челюсти. Родители пациентов дали согласие на использование информации о ребенке в научных исследованиях и публикациях.

Во всех случаях диагноз основывался на данных истории заболевания, клинических симптомах, результатах лучевой диагностики и гистопатологического исследования. Инициально всем пациентам были сделаны ортопантомограммы и конусная компьютерная томография (КТ) по месту жительства с последующим проведением КТ с трехмерной реконструкцией; в двух случаях была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) в связи с подозрением на злокачественное образование.

Всем пациентам провели рутинное биохимическое исследование крови для исключения нарушений функции почек. Отслеживали развитие осложнений, а также симптомы, связанные с заболеванием. Средний период наблюдения за пациентами составил 21 мес. (от 9 до 37 мес.). Протокол лечения включал декортикацию и удаление 8-х молярных зубов с бактериологическим и патологоанатомическим исследованием удаленных материалов, проведением эмпирической антибактериальной терапии и последующим переводом на терапию алендроновой кислотой в течение 6 мес.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст дебюта заболевания среди пациентов, принимавших участие в исследовании, составил 8,2 года, а их средний возраст при поступлении в стационар на лечение – 10,1 года. Среди пациентов преобладали девочки (таблица 1). Склонность женского пола к хроническому остеомиелиту, вероятнее всего, связана со свойствами эстрогена стимулировать остеогенез, однако контроль уровня эстрогенов в данном исследовании не проводили. В отличие от девочек, дебют заболевания у мальчиков был более ранний. Среди направляющих диагнозов преобладало подозрение на фиброзную дисплазию, что обусловлено принадлежностью этих двух заболеваний к группе фиброзно-костных поражений и сложностью их дифференциальной диагностики. Однако фиброзная дисплазия не дает болевого синдрома, а ее дебют наступает раньше. Один ребенок был исключен из исследования в связи с агрессивным методом лечения по месту жительства – удалением вертикальной ветки (рисунок 1). Этому ребенку планируется проведение реконструкции нижней челюсти.

Таблица 1

**Возрастно-половой состав пациентов с ДСО с уточнением локализации и направляющим диагнозом**

№	Пол	Дебют, лет	Поступление, лет	Направляющий диагноз	Локализация	
1	Жен.	5,6	6,9	Образование	Нижняя челюсть	справа
2	Жен.	3,5	6,8	Фиброзная дисплазия	Нижняя челюсть	справа
3	Жен.	10,6	11,6	Хронический лимфаденит, образование?	Нижняя челюсть	слева
4	Жен.	7,8	11,4	Хронический остеомиелит	Нижняя челюсть	справа
5	Муж.	9,0	9,3	Образование	Нижняя челюсть	слева
6	Жен.	10,8	11,4	Остеомиелит	Нижняя челюсть	слева
7	Муж.	6,2	6,5	Фиброзная дисплазия	Нижняя челюсть	слева
8	Жен.	13,9	15,0	Фиброзная дисплазия	Нижняя челюсть	слева
9	Жен.	5,9	13,2	Фиброзная дисплазия	Нижняя челюсть	справа
10	Жен.	10,4	11,4	Фиброзная дисплазия	Нижняя челюсть	справа
11	Муж.	6	7,9	Фиброзная дисплазия	Нижняя и верхняя челюсти	с двух сторон

**Рисунок 1**

Девочка, 13 лет, с диффузным склерозирующим остеомиелитом нижней челюсти (проведено агрессивное лечение по месту жительства); фото предоставлены с согласия родителей ребенка

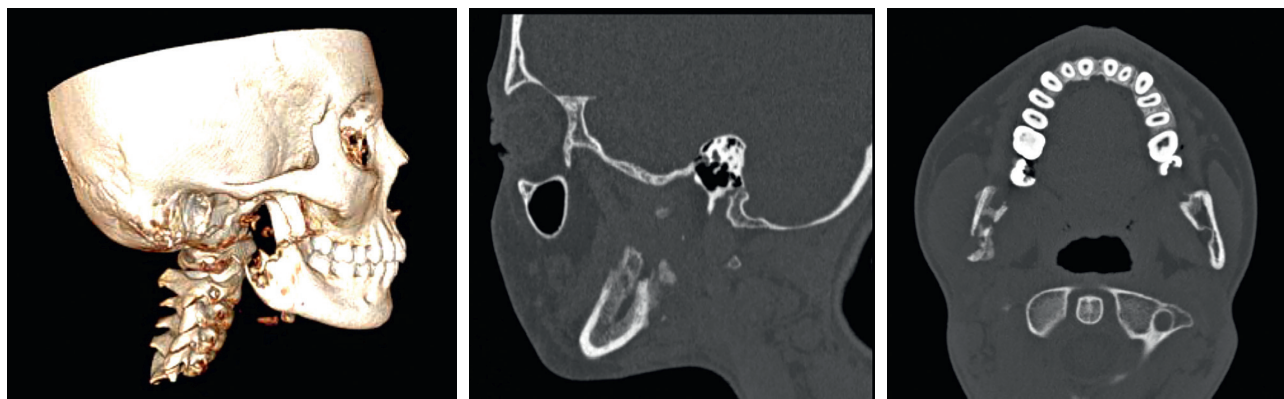


Таблица 2

**Результаты посева удаленного материала**

№	Пол	Возраст, лет	Выявленная флора
1	Жен.	6,9	Без роста
2	Жен.	6,8	<i>Streptococcus mitis</i>
3	Жен.	11,6	Нет данных
4	Жен.	11,4	<i>Streptococcus mitis</i>
5	Муж.	9,3	Нет данных
6	Жен.	11,4	Нет роста
7	Муж.	6,5	Нет роста
8	Жен.	15,0	<i>Streptococcus mitis</i>
9	Жен.	13,2	Нет роста
10	Жен.	11,4	<i>Streptococcus mitis</i>
11	Муж.	7,9	<i>Streptococcus mitis</i>

При проведении бактериологического исследования удаленных некротических масс (таблица 2) в 5 случаях выделяли различные концентрации колоний *Streptococcus mitis*, то есть условно-патогенную микрофлору, обладающую, однако, различной степенью резистентности к антибактериальным препаратам, в том числе препаратам выбора фторхинолонового и аминогликозидового рядов, но хорошей чувствительностью к пенициллиновой группе препаратов (пенициллин G, ванкомицин). В 4 случаях при бактериологическом исследовании не было получено роста; в 2 случаях исследование не проводили. Отметим, что у ребенка с мультифокальным остеомиелитом, не вошедшего в эту группу, данная группа микроорганизмов при посеве не получена, высевались только *Streptococcus oralis* и *Candida albicans*.

При оценке результатов КТ отмечено нарастание склероза в кортикальных отделах, которое было недостижимо при предыдущих попытках лечения. Типичный случай представлен на рисунке 2. На фоне терапии происходило нарастание общей плотности в зоне очага хронического остеомиелита.

та – с  $545,2 \pm 215,3$  до  $622,36 \pm 183,2$  HU с последующим нарастанием плотности в области кортикального слоя.

В одном случае, у ребенка 8 лет с двусторонним поражением челюстей, рецидивирующим течением слева, после неоднократных попыток консервативного лечения и плоскостной резекции данная терапия позволила подавить процесс в зоне обострения, однако через 3 мес. после окончания терапии отмечали появление отека, тризма и болей справа, что потребовало повторного лечения. При выполнении КТ наблюдалось купирование воспалительного процесса слева с началом перестройки костей, при этом отмечено нарастание поражения справа (рисунок 3).

Мы считаем, что процесс декортикации с адекватной антибактериальной терапией и переводом на терапию бисфосфонатами – обязательная процедура, так как изолированная терапия не позволила достичь результата в зоне, где не проводили декортикацию и некрэктомию. Отметим, что этого ребенка обследовали в условиях иммунологического стационара: дефектов иммунной системы, обуславливающих множественное поражение костей черепа, данных за SAPHO-синдром не получено.

После начала терапии алендроновой кислотой 8 из 11 пациентов сообщили о сокращении использования болеутоляющих средств. При наличии отека и тризма на момент начала терапии данные симптомы нивелировались в течение 2–3 нед. Все пациенты, кроме одного, сообщили об общем улучшении самочувствия и качества жизни, включая увеличение периодов без жалоб. Никаких серьезных побочных эффектов, в том числе медикаментозного остеонекроза челюстей или нарушения функции почек, не зарегистрировано. Тем не менее у одной пациентки улучшение клинических симптомов ДСО наблюдали только на время терапии (6 мес.). Через 2 мес. по окончании терапии у этой девочки появились тризм, отек и боли при каждом начале месячных (рисунок 4), хотя по данным КТ была отмечена отчетливая положительная динамика в виде нарастания склероза, уменьшения зон разряжения. Данная ситуация расценена как невралгия n. mentalis, потребовавшая проведения декомпрессии нижнечелюстного канала, что позволило достичь стойкой ремиссии.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ДСО нижней челюсти – редкое заболевание с плохо изученной этиологией. Качество жизни пациентов с ДСО резко снижено из-за сильных, повторяющихся болей, функциональных нарушений, таких как тризм и отек лица [1], что часто приводит к длительному приему обезболивающих препаратов [9]. Ведение

**Рисунок 2**

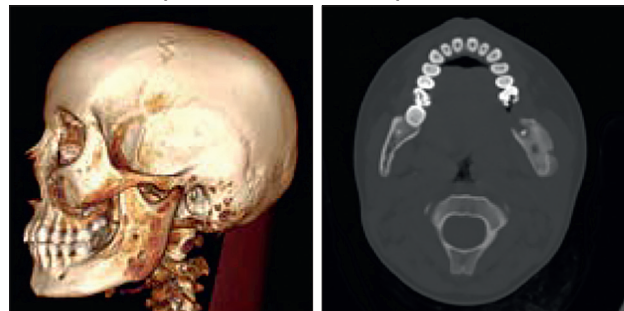
Девочка У., 11 лет, ДСО нижней челюсти слева: до лечения, через 6 мес. без терапии, через 6 мес. после начала терапии (фото предоставлены с согласия родителей ребенка)

03.07.2017: до лечения



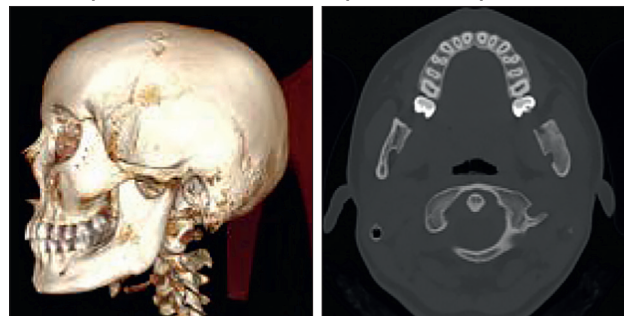
23.03.2018:

через 6 мес. после декортикации



19.10.2018:

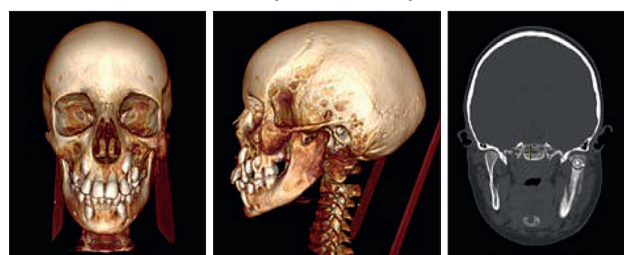
через 6 мес. от начала терапии алендронатом



**Рисунок 3**

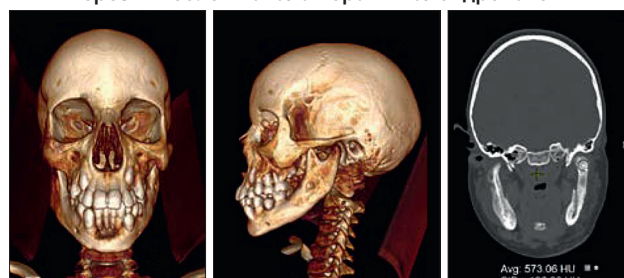
Мальчик К., 8 лет: бичелюстное поражение (фото предоставлены с согласия родителей ребенка)

До начала терапии алендронатом



На этапе обострения справа:

через 4 мес. от начала терапии алендронатом

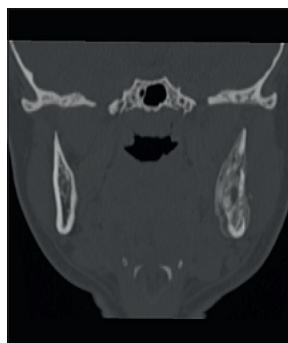
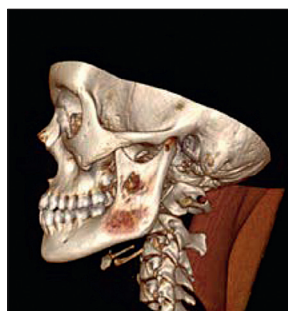




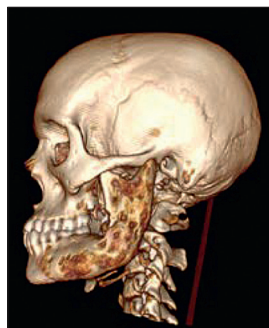
**Рисунок 4**

Девочка Ф., 15 лет: динамика плотности очагов остеомиелита по данным компьютерной томографии на этапах лечения (фото предоставлены с согласия родителей ребенка)

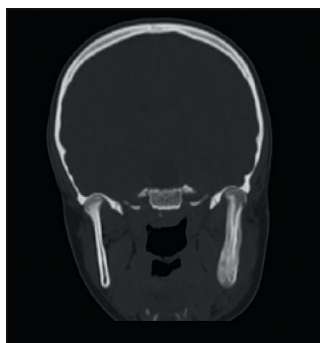
26.04.2016:  
дебют заболевания



19.01.2018:  
до терапии  
алендроновой кислотой



23.01.2017:  
перед изолированной  
декортикацией



15.08.2018:  
через 6 мес. от начала  
терапии алендронатом



таких пациентов с использованием наиболее распространенных вариантов лечения, таких как антибиотики, кортикостероиды или хирургическая декортикация, как правило, бывает неудовлетворительным и не позволяет достичь долговременного улучшения состояния [9].

В течение последнего десятилетия появились сообщения об успешном использовании бисфосфо-

натов как альтернативного лечения ДСО [1, 9–14]. К сожалению, терапия бисфосфонатами не является стандартом лечения ДСО, что связано с потенциальными рисками терапии. В первую очередь, многие клиницисты опасаются развития бисфосфонат-обусловленного остеонекроза челюстей, недавно переименованного в лекарственный остеонекроз, который происходит после длительного внутривенного введения бисфосфонатов [21–23]. Кроме того, некоторые азотсодержащие бисфосфонаты (золедронат и памидронат) чаще связаны с развитием остеонекроза челюстей [23–27]. По этим причинам целесообразно использовать однократное внутривенное введение азотсодержащего бисфосфоната высокой активности с благоприятным профилем риска, а именно ибандронат, применяемый только при острых обострениях ДСО как пульс-терапия, либо алендроновую кислоту длительным приемом в низкой дозе. Промежуток времени от момента введения препарата до снижения боли можно объяснить особенностями фармакокинетики и фармакодинамики азотсодержащих бисфосфонатов [28]. Период полувыведения ибандроната из плазмы составляет 10–60 ч, алендроната – 6 ч [29, 30], а период полураспада в кости – более 10 лет [28, 29]. После полувыведения приблизительно 50% введенной дозы связывается с гидроксиапатитом кости, откуда он высвобождается остеокластами, что приводит к последующему апоптозу соответствующего остеокласта. Обезболивающее действие начинается через 48–72 ч, а продолжительность обезболивающего эффекта во всех случаях составляет несколько месяцев. Кроме того, длительный период полураспада бисфосфонатов в кости и последующее их накопление при длительном приеме приводит к увеличению периодов без боли или к более низкому уровню болей.

Этиология ДСО остается в значительной степени не изученной [31, 32]. В качестве этиологического фактора рассматривают ответ на бактериальный стимул, а также хронический периостит в результате мышечной гиперактивности [33, 34]. Однако концепция хронического тендопериостита из-за гипертонуса жевательных мышц как причины ДСО [34] не получила подтверждения. Хотя микробиологический или травматический стимул, по-видимому, возможен в качестве первоначального триггера, существует очень мало данных, которые подтвердили бы микробиологическую причину заболевания. В частности, образование гноя и синусового тракта никогда не встречается при ДСО [32, 34]. При микробиологическом исследовании пораженных костей, как правило, не наблюдается роста бактерий [34], а случаи выявления их роста можно объяснить загрязнением образцов, так как при трансоральной биопсии выявляется флора ротовой полости, а в случае наружно-

го подхода к биопсии – кожная флора [34]. О других микробиологических патогенах, особенно грибах или вирусах, в литературе данных нет [34]. По этим причинам лечение антибиотиками обычно не приводит к достоверному улучшению или даже излечению ДСО. Случаи улучшения при длительном лечении антибиотиками можно объяснить естественным течением заболевания [34, 35].

Современные теории не дают убедительного объяснения сложной феноменологии заболевания и механизма ответа ДСО на лечение бисфосфонатами [1, 9, 10, 36]. Существует мнение, что ДСО – это локализованная версия хронического рецидивирующего мультифокального остеомиелита [14, 36] или локализованный вариант SAPHO-синдрома [37, 38]. Наблюдаемый нами ребенок с изолированным двухчелюстным поражением может быть подтверждением данной теории.

Что касается клинического и рентгенологического проявления, характеризующегося остеолитом и образованием новой кости, решающая роль в развитии ДСО отводится несбалансированному сочетанию остеогенеза и остеолитизиса после первоначального стимула [38]. В этом отношении ключевую роль может сыграть система RANK/RANKL/OPG, которая имеет решающее значение для связи между остеокластами и остеобластами. Бисфосфонаты действуют главным образом на остеокласты, которые приводят к апоптозу, однако в высоких концентрациях описано их действие на остеобласты. По данным *M. Montonen*, в трех случаях использования ибандроната для лечения ДСО в длинных трубчатых костях было отмечено заметное снижение активности как остеобластов (остаза), так и активности остеокластов (остеокальцин) [39]. Инфузии бисфосфоната (2–3 мг каждые 4 нед. в течение 3–4 мес.), как правило, недостаточны для снижения активности остеобластов; вместо этого можно ожидать небольшого увеличения активности остеобластов. Однако при этих дозах возможно заметное снижение активности остеокластов как основной клетки-мишени при лечении бисфосфонатом. По этой причине можно предположить, что само заболевание, возможно, вызвано чрезмерной активностью остеокластов или нарушением взаимодействия и связи между остеокластами и остеобластами, что в свою очередь ведет к повышению активности остеобластов. Дополнительным эффектом антирезорбтивного лечения, способствующим хорошему клиническому ответу, может быть более низкий уровень экскреции медиаторов боли остеокластами из-за пониженной их активности [38, 40], однако нарушение локальных условий pH связано с патогенезом бисфосфонатного остеонекроза челюсти [41, 42]. Местное состояние тканей важно при заболеваниях челюстей и, к сожалению, до сих

пор недооценено. Примечательно, что использование высокоэффективных азотсодержащих бисфосфонатов – стандарт лечения при вышеупомянутом синдроме SAPHO. Принимая во внимание тесную взаимосвязь признаков и симптомов ДСО и SAPHO, а также потенциально близкую их этиологию, клиническое использование азотсодержащих бисфосфонатов высокой активности также представляется возможным.

Ограничением нашего исследования является его ретроспективный характер и отсутствие стандартизации в отношении измерения отека и тризма, что следует учитывать в будущих проспективных исследованиях. Тем не менее визуальная оценка плотности костной ткани по данным КТ в этом ретроспективном исследовании указывает на значительное и явное преимущество длительного приема малых доз азотсодержащего бисфосфоната (алендроновая кислота) в лечении ДСО. Конечно, эти данные должны быть подтверждены проспективными исследованиями, включающими измерение клинических и лабораторных маркеров, для улучшения понимания метаболизма челюстей как в здоровом состоянии, так и при заболеваниях.

Трудно объяснить, почему терапия алендронатом не сработала у одной из наших пациенток с очень длительной продолжительностью жалоб и множественными неудачными в прошлом методами лечения. Возможно, доза алендроната была для нее слишком низкой. Мы ввели этой пациентке деносумаб с хорошим результатом, так как предполагаем, что система RANK/RANKL/OPG играет значительную роль в ДСО.

---

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

---

Использование алендроновой кислоты с целью достижения стойкой ремиссии хронического диффузно-склерозирующего остеомиелита и восстановления структуры костной ткани в зоне поражения, особенно при частых эпизодах обострения и неэффективности неоднократно проведенного ранее консервативного лечения, позволяет рекомендовать данный метод как рутинный при ведении пациентов с ДСО.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

**Kugushev A.Yu.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6881-7709>

**Lopatin A.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0043-9059>

**Yasonov S.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0319-3103>

**Sinityn D.S.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8612-8851>

## Литература

- Montonen M., Kalso E., Pylkkä L., Lindström B.M., Lindqvist C. Disodium clodronate in the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis (DSO) of the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30 (4): 313–7.
- Yoshii T., Nishimura H., Yoshikawa T., Furudoi S., Yoshioka A., Takenono I., et al. Therapeutic possibilities of long-term roxithromycin treatment for chronic diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47 (5): 631–7.
- Jacobsson S., Hollender L. Treatment and prognosis of diffuse sclerosing osteomyelitis (DSO) of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980; 49 (1): 7–14.
- van Merkesteyn J.P., Groot R.H., Bras J., Bakker D.J. Diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible: clinical radiographic and histologic findings in twenty-seven patients. *J Oral Maxillofac Surg* 1988; 46 (10): 825–9.
- Montonen M., Iizuka T., Hallikainen D., Lindqvist C. Decortication in the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible. Retrospective analysis of 41 cases between 1969 and 1990. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75 (1): 5–11.
- Suei Y., Tanimoto K., Miyauchi M., Ishikawa T. Partial resection of the mandible for the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis: report of four cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1997; 55 (4): 410–5.
- Mari A., Morla A., Melero M., Schiavone R., Rodriguez J. Diffuse sclerosing osteomyelitis (DSO) of the mandible in SAPHO syndrome: a novel approach with antiTNF therapy. Systematic review. *J Cranio-Maxillo-Facial Surg* 2014; 42: 1990–6.
- Groot R.H., van Merkesteyn J.P., van Soest J.J., Bras J. Diffuse sclerosing osteomyelitis (chronic tendoperiostitis) of the mandible. An 11-year follow-up report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74 (5): 557–60.
- Kuijpers S.C., de Jong E., Hamdy N.A., van Merkesteyn J.P. Initial results of the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible with bisphosphonates. *J Craniomaxillofac Surg* 2011; 39 (1): 65–8.
- Soubrier M., Dubost J.J., Ristori J.M., Sauvezie B., Bussiere J.L. Pamidronate in the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92 (6): 637–40.
- Sugata T., Fujita Y., Myoken Y., Kiriya T. Successful management of severe facial pain in patients with diffuse sclerosing osteomyelitis (DSO) of the mandible using disodium clodronate. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003; 32 (5): 574–5.
- Hino S., Murase R., Terakado N., Shintani S., Hamakawa H. Response of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible to alendronate: follow-up study by <sup>99m</sup>Tc scintigraphy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 34 (5): 576–8.
- Compeyrot-Lacassagne S., Rosenberg A.M., Babyn P., Laxer R.M. Pamidronate treatment of chronic noninfectious inflammatory lesions of the mandible in children. *J Rheumatol* 2007; 34 (7): 1585–9.
- Yamazaki Y., Satoh C., Ishikawa M., Notani K., Nomura K., Kitagawa Y. Remarkable response of juvenile diffuse sclerosing osteomyelitis of mandible to pamidronate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104 (1): 67–71.
- Otto S., Troeltzsch M., Burian E., Mahaini S., Probst F., Pautke C., et al. Ibandronate treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible: Pain relief and insight into pathogenesis. *J Craniomaxillofac Surg* 2015 Nov; 43 (9): 1837–42. DOI: 10.1016/j.jcms.2015.08.028. Epub 2015 Sep 6.
- 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. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-36-42
- Unal E., Abaci A., Bober E., Büyükgebiz A. Efficacy and safety of oral alendronate treatment in children and adolescents with osteoporosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006 Apr; 19 (4): 523–8.
- Ward L.M., Denker A.E., Porras A., Shugarts S., Kline W., Travers R., et al. Single-dose pharmacokinetics and tolerability of alendronate 35- and 70-milligram tablets in children and adolescents with osteogenesis imperfecta type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Jul; 90 (7): 4051–6. Epub 2005 Apr 12.
- Bachrach L.K., Ward L.M. Clinical review: bisphosphonate use in childhood osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (2): 400–9.
- Ana Luiza A.A., Ivani N.S. Oral alendronate treatment for severe polyostotic fibrous dysplasia due to McCune-Albright syndrome in a child. A case report *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2010; Article ID 432060: 1–4.
- Kwon T.G. Risk factors of medication-related osteonecrosis of the jaw. In: Otto S (ed.), *Medication-related osteonecrosis of the jaw*, 1st ed. Berlin Heidelberg: Springer, 2014; 2743.
- Otto S., Kwon T.G., Assaf A.T. Definition, clinical features and staging of medication-related osteonecrosis of the jaw. In: Otto S (ed.), *Medication-related osteonecrosis of the jaw*, 1st ed. Berlin Heidelberg: Springer, 2014; 4355.
- Then C., Harauf N., Otto S., Pautke C., von Tresckow E., Rohnisch T., et al. Incidence and risk factors of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients having undergone autologous stem cell transplantation. *Onkologie* 2012; 35 (11): 658–64.
- Bamias A., Kastritis E., Bamia C., Moulopoulos L.A., Melakopoulos I., Bozas G., et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005; 23 (34): 8580–7.
- Abu-Id M.H., Acil Y., Gottschalk J., Kreusch T. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Mund- und Gesichtschirurgie* 2006; 10 (2): 73–81.

26. Hoff A.O., Toth B.B., Altdundag K., Johnson M.M., Warneke C.L., Hu M., et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaws in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008; 23 (6): 826–36.
27. Otto S., Schreyer C., Hafner S., Mast G., Ehrenfeld M., Sturzenbaum S., et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws- characteristics, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Cranio-Maxillo-Facial Surg* 2012; 40 (4): 303–9.
28. Bartl L., von Tresckow E. Pharmacological aspects of antiresorptive drugs: bisphosphonates and denosumab. In: Otto S (ed.), *Medication-related osteonecrosis of the jaw*, 1st ed. Berlin Heidelberg: Springer, 2014; 117.
29. Barret J., Worth E., Bauss F., Epstein S. Ibandronate: a clinical pharmacological and pharmacokinetic update. *J Clin Pharmacol* 2004; 44 (9): 951–65.
30. Choi A., Gang H., Whang J., Gwak H. Pharmacokinetic characteristics of formulated alendronate transdermal delivery systems in rats and humans. *Drug Deliv* 2010 May; 17 (4): 249–54. DOI: 10.3109/10717541003680999
31. El-Mofty S. Chronic diffuse sclerosing osteomyelitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1973; 36 (6): 898–904.
32. Jacobsson S. Diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible. *Int J Oral Surg* 1984; 13 (5): 363–85.
33. Jacobsson S., Dahlen G., Moller A.J. Bacteriologic and serologic investigation in diffuse sclerosing osteomyelitis (DSO) of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982; 54 (5): 506–12.
34. van Merkesteyn J.P., Groot R.H., Bras J., McCarroll R.S., Bakker D.J. Diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible: a new concept of its etiology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70 (4): 414–9.
35. van Merkesteyn J.P., Bakker D.J., van der Waal I., Kusen G.J., Egyedi P., van den Akker H.P., et al. Hyperbaric oxygen treatment of chronic osteomyelitis of the jaws. *Int J Oral Surg* 1984; 13 (5): 386–95.
36. Urade M., Noguchi K., Takaoka K., Moridera K., Kishimoto H. Diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible successfully treated with pamidronate: a long-term follow-up report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012; 114 (4): e9–e12.
37. Kahn M.F., Hayem G., Hayem F., Grossin M. Is diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible part of the synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome? Analysis of seven cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78 (5): 594–8.
38. Montonen M., Li T.F., Lukinmaa P.L., Sakai E., Hukkanen M., Sukura A., et al. RANKL and cathepsin K in diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible. *J Oral Pathol Med* 2006; 35 (10): 620–5.
39. Armstrong D.J., Wright S.A., Coward S.M., Finch M.B. Bone marker response in chronic diffuse sclerosing osteomyelitis treated with intravenous ibandronate. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (7): 976–7.
40. Mantyh P. Bone cancer pain: causes, consequences, and therapeutic opportunities. *Pain* 2013; 154 (Suppl. 1): S54–S62.
41. Otto S., Hafner S., Mast G., Tischler T., Volkmer E., Schieker M., et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: is pH the missing part in the pathogenesis puzzle? *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68 (5): 1158–61.
42. Otto S., Pautke C., Opelz C., Westphal I., Schwager J., Bauss F., et al. Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68 (11): 2837–45.