



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EISSN 2181-2187

8 (94) 2026

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:
М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
У.О. АБИДОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОМОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Д.Т. АШУРОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЪЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Б.Б. ХАСАНОВ
Д.А. ХАСАНОВА
Б.З. ХАМДАМОВ
Э.Б. ХАККУЛОВ
Г.С. ХОДЖИЕВА
Г.У. НУРОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ NEW DAY IN MEDICINE

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

8 (94)

2026

Август

www.bsmi.uz
https://newdaymedicine.com
E: ndmuz@mail.ru
Тел: +99890 8061882

УДК 616.716-002.4:615.065:616-08

**МЕДИКАМЕНТОЗНО-АССОЦИИРОВАННЫЙ ОСТЕОНЕКРОЗ ЧЕЛЮСТЕЙ:
СОВРЕМЕННЫЙ ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ, ФАКТОРОВ РИСКА И
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫХ ПОДХОДОВ К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ (обзорная статья)**

Ризаев Ж.А. <https://orcid.org/0000-0001-5468-9403> e-mail: dr.jasur@gmail.com
Зайнутдинов М.О. <https://orcid.org/0000-0001-7856-4007> e-mail: dr.zaynutdinov@gmail.com

Самаркандский государственный медицинский университет Узбекистан, г.Самарканд,
ул. Амира Темура 18, Тел: +99818 66 2330841 E-mail: sammu@sammu.uz

✓ **Резюме**

В данной статье обобщены современные данные о медикаментозно-ассоциированном остеонекрозе челюстей (MRONJ). Рассмотрены клинические проявления заболевания, особенности его диагностики, основные лекарственные и стоматологические факторы риска. Особое внимание уделено влиянию антирезорбтивной терапии, одонтогенной инфекции и удаления зубов на развитие осложнения. Представлены современные подходы к профилактике, консервативному и хирургическому лечению MRONJ. Подчёркнута необходимость стоматологической санации до начала антирезорбтивной терапии, ранней диагностики и индивидуального ведения пациентов. Сделан вывод, что эффективная профилактика и лечение MRONJ требуют согласованного междисциплинарного взаимодействия стоматолога, челюстно-лицевого хирурга и онколога.

Ключевые слова: остеонекроз челюстей, MRONJ, антирезорбтивная терапия, бисфосфонаты, деносумаб, факторы риска, профилактика, междисциплинарный подход.

**ДОРИ ВОСИТАЛАРИ БИЛАН БОҒЛИҚ ЖАҒ ОСТЕОНЕКРОЗИ: КЛИНИК
ХУСУСИЯТЛАР, ХАВФ ОМИЛЛАРИ ВА БЕМОРЛАРНИ ОЛИБ БОРИШГА
МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАР ЁНДАШУВЛАРНИНГ ЗАМОНАВИЙ ШАРҲИ (шарҳ
мақола)**

Ризаев Ж.А. <https://orcid.org/0000-0001-5468-9403> e-mail: dr.jasur@gmail.com
Зайнутдинов М.О. <https://orcid.org/0000-0001-7856-4007> e-mail: dr.zaynutdinov@gmail.com

Самарқанд давлат тиббиёт университети Ўзбекистон, Самарқанд, Амир Темура 18,
Тел: +99818 66 2330841 E-mail: sammu@sammu.uz

✓ **Резюме**

Долзарблиги. Ушбу мақолада жағларнинг дори воситалари билан боғлиқ остеонекрози (MRONJ) ҳақидаги замонавий маълумотлар умумлаштирилган. Касалликнинг клиник кўринишлари, диагностика хусусиятлари ҳамда асосий дори-дармон ва стоматологик хавф омиллари кўриб чиқилган. Антирезорбтив терапия, одонтоген инфекция ва тиш олиб ташлашнинг мазкур асорат ривожланишига таъсирига алоҳида эътибор қаратилган. MRONJ профилактикаси, консерватив ва жарроҳлик даволашнинг замонавий ёндашувлари баён этилган. Антирезорбтив терапияни бошлашдан олдин оғиз бўшлигини санация қилиш, касалликни эрта аниқлаш ва беморларни индивидуал ёндашув асосида олиб бориш зарурлиги таъкидланган. MRONJни самарали профилактика ва даволаш стоматолог, юз-жағ жарроҳи ҳамда онкологнинг мувофиқлаштирилган фанлараро ҳамкорлигини талаб қилиши ҳақида хулоса қилинган.

Калит сўзлар: жағлар остеонекрози, MRONJ, антирезорбтив терапия, бисфосфонатлар, деносумаб, хавф омиллари, профилактика, фанлараро ёндашув.

MEDICATION-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW: A CONTEMPORARY REVIEW OF CLINICAL FEATURES, RISK FACTORS, AND MULTIDISCIPLINARY APPROACHES TO PATIENT MANAGEMENT (review article)

Rizaev J.A. <https://orcid.org/0000-0001-5468-9403> e-mail: dr.jasur@gmail.com

Zaynutdinov M.O. <https://orcid.org/0000-0001-7856-4007> e-mail: dr.zaynutdinov@gmail.com

Samarkand State Medical University Uzbekistan, Samarkand, st. Amir Temur 18, Tel: +99818 66 2330841 E-mail: sammu@sammu.uz

✓ Resume

Background. This article summarises current evidence on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). The clinical manifestations, diagnostic features, and major medication-related and dental risk factors associated with the disease are reviewed. Particular attention is given to the effects of antiresorptive therapy, odontogenic infection, and tooth extraction on the development of this complication. Current approaches to the prevention, conservative management, and surgical treatment of MRONJ are presented. The importance of dental sanitation before initiating antiresorptive therapy, early diagnosis, and individualised patient management is emphasised. It is concluded that the effective prevention and treatment of MRONJ require coordinated interdisciplinary collaboration among dentists, oral and maxillofacial surgeons, and oncologists.

Keywords: osteonecrosis of the jaw, MRONJ, antiresorptive therapy, bisphosphonates, denosumab, risk factors, prevention, interdisciplinary approach.

Актуальность

Медикаментозно-ассоциированный остеонекроз челюстей (medication-related osteonecrosis of the jaw - MRONJ) относится к осложнениям системной терапии, которые сравнительно редко угрожают жизни непосредственно, но способны существенно изменить ход лечения онкологического пациента. Заболевание сопровождается хроническим дефектом слизистой оболочки, экспозицией или секвестрацией кости, болевым синдромом, инфекционными осложнениями, затруднением приёма пищи и необходимостью повторных стоматологических или челюстно-лицевых вмешательств. В клиническом отношении наиболее сложным является то, что локальная проблема в челюсти развивается у пациентов, которым антирезорбтивная терапия необходима для предупреждения патологических переломов, компрессии спинного мозга, гиперкальциемии и других скелетных осложнений основного заболевания.

Первые убедительные наблюдения лекарственно-индуцированного поражения челюстей были представлены R.E. Marx в 2003 году. Автор описал 36 пациентов, получавших памидронат или золедроновую кислоту, у которых сформировались участки болезненной экспонированной и некротизированной челюстной кости при отсутствии предшествующего облучения челюстно-лицевой области [1]. После накопления аналогичных случаев стало очевидно, что речь идёт о самостоятельном осложнении лечения, а не только о варианте хронического остеомиелита.

В последующем спектр лекарственных препаратов, ассоциированных с остеонекрозом челюстей, значительно расширился. Наряду с азотсодержащими бисфосфонатами заболевание стали выявлять у больных, получавших деносумаб, а также отдельные антиангиогенные и таргетные препараты. Именно поэтому термин BRONJ - bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - постепенно был заменён более широким понятием MRONJ.

Лекарственная терапия и различия индивидуального риска

Вероятность развития MRONJ существенно различается у пациентов, получающих антирезорбтивные препараты по поводу остеопороза и злокачественных новообразований. Это объясняется прежде всего различиями в дозах, частоте введения, продолжительности терапии и общем состоянии больных.

Согласно обновлённой позиции American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS, 2022), у пациентов, получающих бисфосфонаты по поводу остеопороза, абсолютный

риск MRONJ остаётся очень низким и обычно находится в диапазоне около 0,02–0,05%. При использовании деносумаба по поводу остеопороза опубликованный диапазон несколько шире - приблизительно 0,04–0,3% [2]. Совершенно иная ситуация наблюдается при применении высоких онкологических доз антирезорбтивных препаратов, когда вероятность заболевания возрастает во много раз.

Одним из наиболее информативных источников в отношении сравнительного риска деносумаба и золедроновой кислоты стал объединённый анализ трёх крупных рандомизированных исследований III фазы, выполненный F. Saad и соавт. в 2012 году. В анализ были включены 5723 онкологических пациента с поражением костей. Остеонекроз челюсти был зарегистрирован у 1,8% пациентов, получавших деносумаб, и у 1,3% больных, получавших золедроновую кислоту. Различия не достигло статистической значимости ($p=0,13$) [3].

Эти данные имеют практическое значение: риск MRONJ нельзя связывать исключительно с бисфосфонатами. Деносумаб, несмотря на иной механизм действия и отсутствие длительного депонирования в минерализованной кости, также способен приводить к этому осложнению.

Большое значение имеет продолжительность лечения. Чем дольше пациент подвергается выраженной антирезорбтивной нагрузке, тем выше кумулятивная вероятность осложнения. Уже ранние исследования показали, что MRONJ значительно чаще выявляется после длительной терапии, чем в первые месяцы применения препаратов. Поэтому лекарственный анамнез должен включать не только название препарата, но и дату начала лечения, количество введений, смену препаратов и сочетание с другими противоопухолевыми средствами.

Почему стоматологическое вмешательство становится критической точкой риска?

Удаление зуба является одним из наиболее устойчиво воспроизводимых факторов, ассоциированных с развитием MRONJ.

Показательны результаты австралийского популяционного исследования T. Mavrokokki и соавт. (2007). Среди пациентов, получавших пероральные бисфосфонаты, частота остеонекроза оценивалась всего в 0,01–0,04%, однако после удаления зуба увеличивалась приблизительно до 0,09–0,34%. У онкологических пациентов, получавших внутривенные бисфосфонаты, исходная частота была значительно выше - около 0,88–1,15%, а после экстракции зуба достигала 6,67–9,1% [4].

Следовательно, один и тот же вид стоматологического вмешательства имеет принципиально различный риск в зависимости от характера антирезорбтивной терапии.

Особенно убедительные данные были получены K. Vahtsevanos и соавт. в крупном продольном исследовании 2009 года. Авторы наблюдали 1621 онкологического пациента, получавшего внутривенные бисфосфонаты. Остеонекроз челюсти был диагностирован у 80 больных, то есть приблизительно у 4,9% обследованных. В многофакторном анализе предшествующее удаление зуба оказалось одним из наиболее сильных факторов риска: HR 16,4; 95% ДИ 7,7–35,0. Ношение съёмных зубных протезов также было связано с повышением риска - HR 4,9; 95% ДИ 2,4–10,1 [5].

Однако причинная связь между удалением зуба и MRONJ значительно сложнее, чем кажется на первый взгляд. Зуб обычно удаляется не из здоровой челюсти. Показанием нередко служат хронический периодонтит, периапикальное воспаление, тяжёлое поражение пародонта, подвижность зуба или абсцесс. Следовательно, патологический процесс в окружающей кости может существовать ещё до операции.

Поэтому современное представление заключается не в том, что «экстракция вызывает MRONJ» во всех случаях, а в том, что сочетание хронического одонтогенного воспаления, нарушенного костного ремоделирования и хирургической травмы резко ухудшает условия заживления.

Локализация поражения и клинические фенотипы

В клинических наблюдениях MRONJ значительно чаще поражает нижнюю челюсть.

В крупном обзоре O. Filleul и соавт. (2010), включившем около 2400 опубликованных случаев, поражение нижней челюсти наблюдалось приблизительно в 65% случаев, верхней - в 26%, одновременное вовлечение обеих челюстей - примерно в 9% [6].

Преимущественная локализация процесса в нижней челюсти, вероятно, определяется совокупностью анатомических и функциональных особенностей: относительно плотной кортикальной структурой, характером кровоснабжения, значительной жевательной нагрузкой и частым проведением стоматологических вмешательств.

Классическим клиническим признаком MRONJ считается длительно сохраняющаяся экспозиция некротизированной костной ткани. Однако развитие заболевания не всегда начинается с открытого костного дефекта.

S. Fedele и соавт. показали, что примерно у четверти пациентов - около 24% - заболевание может протекать без видимой экспозиции кости [7]. У таких больных наблюдались боль, отёк, свищевые ходы, нарушения чувствительности и другие признаки поражения челюсти.

Данное наблюдение существенно изменило представления о ранней диагностике MRONJ. Отсутствие видимой кости не должно полностью исключать заболевание, особенно у пациента с соответствующим лекарственным анамнезом.

AAOMS относит подобные клинически подозрительные ситуации к стадии 0. В обновлении 2022 года подчёркивается, что часть пациентов со стадией 0 в дальнейшем переходит к стадиям с экспозицией кости; по опубликованным наблюдениям прогрессирование может отмечаться приблизительно у половины таких пациентов [2].

Дифференциальная диагностика у онкологического пациента

Особое значение имеет тот факт, что наличие антирезорбтивной терапии не делает любой патологический процесс в челюсти MRONJ.

У больного со злокачественным новообразованием прежде всего необходимо исключить метастатическое поражение челюсти. Клиническими настораживающими признаками являются быстро усиливающаяся боль, прогрессирующая парестезия нижней губы и подбородочной области, патологическая подвижность зубов без выраженного пародонтального процесса и наличие мягкотканного компонента.

Сходные симптомы наблюдаются при хроническом остеомиелите, периодонтите, альвеолите, заболеваниях пародонта, периимплантите и остеорадионекрозе.

Особенно важен онкологический анамнез. Если пациент ранее получал лучевую терапию на область челюстей, некроз кости может иметь радиационное происхождение. В соответствии с диагностическими критериями AAOMS наличие предшествующего облучения челюсти требует отдельной оценки и не позволяет автоматически относить поражение к классическому MRONJ [2].

Морфологическое исследование также имеет ограничения. Некротизированные костные балки, пустые лакуны, воспалительная инфильтрация и бактериальная колонизация характерны для MRONJ, но не являются абсолютно специфичными. Поэтому биопсия особенно оправдана в тех случаях, когда необходимо исключить опухолевую инфильтрацию.

Профилактика как наиболее доказанный способ снижения частоты MRONJ

Одним из наиболее последовательных результатов исследований стало подтверждение эффективности стоматологической подготовки перед началом высокодозной антирезорбтивной терапии.

В исследовании C.I. Ripamonti и соавт. (2009), проведённом в Национальном институте рака Милана, введение системной программы стоматологической профилактики сопровождалось снижением частоты остеонекроза челюстей с 3,2% до 1,3%; различие было статистически значимым ($p=0,03$) [8].

То есть относительное уменьшение частоты заболевания составило приблизительно 59%.

Сходные результаты были получены M.A. Dimopoulos и соавт. у пациентов с множественной миеломой, получавших золедроновую кислоту. После внедрения обязательного стоматологического обследования, санации очагов инфекции и ограничения плановых инвазивных вмешательств во время терапии частота ONJ существенно уменьшилась [9].

Эти исследования изменили саму концепцию профилактики. Главной задачей стало не запрещение стоматологической помощи, а устранение потенциальных источников инфекционных и хирургических проблем до начала интенсивного антирезорбтивного лечения.

Поэтому перед первым введением высокодозного бисфосфоната или деносумаба пациенту рекомендуется стоматологическое обследование с оценкой зубов сомнительного прогноза, периапикальных воспалительных очагов, состояния пародонта, имплантатов и съёмных протезов.

Нужно ли отказываться от удаления зуба во время лечения?

Полный отказ от хирургической стоматологии у пациентов, получающих антирезорбтивные препараты, не является рациональной стратегией.

Хронический инфекционный очаг сам по себе способен повышать вероятность осложнений. Если зуб невозможно сохранить эндодонтическими или пародонтологическими методами, длительное сохранение воспаления может быть не менее опасным, чем выполнение экстракции.

Согласно рекомендациям MASCC/ISOO/ASCO, опубликованным N. Yaron и соавт. в 2019 году, решение должно приниматься индивидуально с учётом показаний к антирезорбтивной терапии, её дозы, длительности, стоматологического диагноза и возможности применения менее травматичной альтернативы [10].

Особое внимание уделяется хирургической технике. Рекомендуется минимизировать травматизацию кости и мягких тканей, сглаживать острые костные края, по возможности обеспечивать первичное закрытие раны и наблюдать пациента до устойчивого заживления слизистой оболочки.

Для онкологических пациентов, получающих внутривенные бисфосфонаты, AAOMS оценивает вероятность MRONJ после экстракции значительно выше, чем при терапии остеопороза; в большинстве опубликованных серий она находится приблизительно в диапазоне 1–5%, хотя отдельные исследования сообщали и более высокие значения [2].

«Drug holiday»: доказательства остаются противоречивыми

Вопрос временной отмены антирезорбтивного препарата перед стоматологической операцией обсуждается более десяти лет, однако убедительного универсального решения до настоящего времени не получено.

Для бисфосфонатов короткий перерыв имеет ограниченное патофизиологическое обоснование, поскольку препараты длительно сохраняются в минерализованной костной ткани. Поэтому прекращение введения на несколько недель не означает быстрого восстановления нормального ремоделирования.

Для деносумаба ситуация отличается, поскольку препарат не депонируется в кости. Однако произвольное увеличение интервала лечения также нельзя считать безопасным из-за возможного восстановления выраженной костной резорбции.

И AAOMS (2022), и рекомендации MASCC/ISOO/ASCO подчёркивают отсутствие достаточных доказательств для обязательного применения «лекарственных каникул» всем пациентам [2,10].

Особенно важен этот вопрос в онкологии. Прекращение остеомодифицирующей терапии может увеличить риск скелетных осложнений, поэтому решение должно приниматься совместно стоматологом, челюстно-лицевым хирургом и онкологом.

Маркеры костного обмена: почему СТХ не стал предоперационным тестом?

Одно время большое внимание уделялось сывороточному С-концевому телопептиду коллагена I типа - СТХ. Предполагалось, что по степени подавления костной резорбции можно определить безопасность стоматологического вмешательства.

Однако дальнейшие исследования не подтвердили достаточной чувствительности и специфичности такого подхода.

AAOMS и международные экспертные группы не рекомендуют использовать СТХ или другой единичный маркер костного обмена как самостоятельный критерий, позволяющий разрешать или запрещать экстракцию зуба [2,11].

Это объясняется большой биологической вариабельностью показателя. На СТХ влияют возраст, время суток, питание, функция почек, состояние скелета, наличие костных метастазов и проводимое лечение.

Следовательно, индивидуальный риск определяется совокупностью факторов, а не одним лабораторным числом.

Антибактериальная терапия и хроническая инфекция

Инфекционно-воспалительный компонент присутствует у значительной части пациентов с клинически выраженным MRONJ. Однако роль микроорганизмов не следует трактовать упрощённо.

Бактериальные биоплёнки были обнаружены непосредственно на поверхности некротизированной костной ткани. В работах М.Н. Sedghizadeh и соавт. была продемонстрирована организованная микробная колонизация поражённых участков, способная поддерживать хроническое воспаление и снижать эффективность обычной антибактериальной терапии [12].

Это объясняет, почему антибиотики могут уменьшать боль, отёк и гнойное отделяемое, но не всегда приводят к полному заживлению.

Антибактериальная терапия должна использоваться при клинических признаках инфекции, однако длительные повторные курсы антибиотиков без устранения нежизнеспособных тканей не могут рассматриваться как универсальное лечение MRONJ.

Изменение взглядов на хирургическое лечение

Одним из наиболее заметных изменений последних лет стало более активное отношение к хирургическому лечению.

Ранние рекомендации делали акцент на длительной консервативной терапии и откладывали операцию до выраженных стадий заболевания. Однако результаты последующих наблюдений показали, что сохранение инфицированной некротической кости может поддерживать хроническое течение заболевания.

Систематический обзор К. Rupel и соавт. (2014) показал, что в большинстве опубликованных серий активное хирургическое удаление некротизированной кости сопровождалось более высокой вероятностью полного заживления по сравнению с исключительно симптоматическим лечением, особенно при сформировавшемся секвестре и распространённых стадиях [13].

К аналогичному выводу пришли М. El-Rabbany и соавт. в систематическом обзоре и метаанализе 2017 года: хирургические методы в целом демонстрировали более высокую вероятность полного разрешения заболевания, чем исключительно консервативная терапия, хотя выраженная неоднородность включённых исследований ограничивала возможность установления единого показателя эффективности [14].

Современное понимание хирургии при MRONJ поэтому существенно отличается от прежнего. Операция рассматривается не как крайняя мера после многолетней неэффективной терапии, а как один из возможных способов добиться устойчивого закрытия раны и устранить хронический инфекционно-некротический очаг.

При ограниченном поражении вмешательство может заключаться в секвестрэктомии и обработке краёв кости. При распространённом процессе требуется резекция до жизнеспособной ткани. При нарушении непрерывности нижней челюсти возможна необходимость реконструктивной операции.

Междисциплинарность как условие безопасного лечения

MRONJ принципиально отличается от большинства обычных стоматологических заболеваний тем, что решение одного специалиста способно повлиять на лечение другого заболевания.

Стоматолог определяет состояние зубов и очагов инфекции. Челюстно-лицевой хирург оценивает возможность сохранения или удаления патологически изменённой ткани. Онколог определяет необходимость продолжения остеомодифицирующей терапии и риск её временного прекращения.

Именно поэтому рекомендации Yarom et al. (2019), AAOMS (2022) и International Task Force подчёркивают необходимость междисциплинарного подхода [2,10,11].

Автоматическая отмена бисфосфоната или деносумаба после установления MRONJ не является стандартом. У больного с активными костными метастазами польза профилактики патологического перелома или компрессии спинного мозга может превышать потенциальный эффект отмены препарата на течение локального процесса.

И наоборот, при быстро прогрессирующем инфицированном остеонекрозе необходимость стоматологического или хирургического лечения может временно стать приоритетной.

Основные нерешённые вопросы:

Несмотря на более чем двадцатилетнюю историю изучения MRONJ, индивидуальное прогнозирование заболевания остаётся недостаточно точным.

Даже среди пациентов с одинаковой опухолью, одинаковым препаратом и сходной длительностью лечения осложнение развивается только у части больных. Это указывает на существование дополнительных факторов индивидуальной восприимчивости.

Обсуждается роль генетических особенностей, состояния местного иммунитета, состава микробиома полости рта, сосудистых факторов и исходной скорости костного обмена. Однако ни один из этих показателей пока не вошёл в рутинную практику как надёжный предиктор MRONJ.

Не менее дискуссионным остаётся оптимальный момент хирургического лечения. Требуют дальнейшего изучения критерии выбора между ограниченной секвестрэктомией и более широкой резекцией, а также способы объективного определения границы между жизнеспособной и необратимо повреждённой костью.

Сохраняется и проблема профилактики. Хотя эффективность стоматологической санации до начала лечения доказана достаточно убедительно, значительно меньше данных имеется относительно оптимальной периодичности стоматологического наблюдения и тактики при необходимости экстренного вмешательства после нескольких лет антирезорбтивной терапии.

Заключение

Анализ опубликованных данных показывает, что медикаментозно-ассоциированный остеонекроз челюстей нельзя объяснить действием одного препарата или одного стоматологического вмешательства.

Наиболее высокий риск формируется при сочетании нескольких факторов: интенсивной и длительной антирезорбтивной терапии, хронического инфекционного очага, хирургической травмы, нарушения заживления и сопутствующей противоопухолевой терапии.

В крупном исследовании Vahtsevanos et al. удаление зуба повышало риск заболевания более чем в 16 раз - HR 16,4 (95% ДИ 7,7–35,0) [5]. В популяционных данных Mavrokokki et al. частота остеонекроза после экстракции у онкологических пациентов, получавших внутривенные бисфосфонаты, достигала 6,67–9,1% [4]. В то же время введение системной стоматологической профилактики, по данным Ripamonti et al., позволило снизить частоту заболевания с 3,2% до 1,3% ($p=0,03$) [8].

Эти результаты показывают, что наиболее эффективная стратегия должна начинаться не после появления некроза, а до назначения антирезорбтивного препарата.

Современная тактика предполагает предварительную санацию полости рта, оценку всей истории лекарственной экспозиции, осторожное проведение необходимых стоматологических вмешательств, раннее распознавание неэкспонированных форм заболевания и своевременное обсуждение хирургического лечения.

При этом целью помощи должно быть не только закрытие участка экспонированной кости. Для онкологического пациента принципиально важны контроль боли и инфекции, сохранение возможности нормального питания, восстановление функции челюсти и продолжение необходимого лечения основного заболевания.

Именно поэтому дальнейшее развитие проблемы MRONJ связано с переходом от стандартной схемы «стадия - лечение» к индивидуализированной междисциплинарной оценке, учитывающей одновременно стоматологический статус, лекарственную нагрузку, активность основного заболевания и функциональные потребности конкретного пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Marx R.E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):1115–1117.
2. Ruggiero S.L., Dodson T.B., Aghaloo T., Carlson E.R., Ward B.B., Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws - 2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022;80(5):920–943.
3. Saad F., Brown J.E., Van Poznak C. et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol.* 2012;23(5):1341–1347.
4. Mavrokokki T., Cheng A., Stein B., Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(3):415–423.
5. Vahtsevanos K., Kyrgidis A., Verrou E. et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol.* 2009;27(32):5356–5362.
6. Filleul O., Crompton E., Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010;136(8):1117–1124.
7. Fedele S., Porter S.R., D'Aiuto F. et al. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *Am J Med.* 2010;123(11):1060–1064.
8. Ripamonti C.I., Maniezzo M., Campa T. et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates: the experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol.* 2009;20(1):137–145.
9. Dimopoulos M.A., Kastiris E., Bamia C. et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol.* 2009;20(1):117–120.
10. Yarom N., Shapiro C.L., Peterson D.E. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2019;37(25):2270–2290.
11. Khan A.A., Morrison A., Hanley D.A. et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):3–23.
12. Sedghizadeh P.P., Kumar S.K.S., Gorur A., Schaudinn C., Shuler C.F., Costerton J.W. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(4):767–775.
13. Rupel K., Ottaviani G., Gobbo M. et al. A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Oncol.* 2014;50(11):1049–1057.
14. El-Rabbany M., Sgro A., Lam D.K., Shah P.S., Azarpazhooh A. Effectiveness of treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc.* 2017;148(8):584–594.e2.

Поступила 20.08.2026