Обзорная статья

DOI: 10.32415/jscientia_2025_11_2_33-44
EDN: TFKLHO

Комплексный подход к лечению и профилактике остеонекроза челюстей, индуцированного бисфосфонатами

И. А. Пилипов, С. Г. Галстян, Е. В. Тимофеев

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

✉ Тимофеев Евгений Владимирович — darrieux@mail.ru

Остеонекроз челюстей (ОНЧ) является тяжёлым осложнением, связанным с применением бисфосфонатов — препаратов, используемых для лечения остеопороза и метастатических поражений костей. Бисфосфонаты ингибируют активность остеокластов, предотвращая резорбцию костной ткани и улучшая прочность костей. Однако эти препараты могут приводить к ОНЧ, характеризующемуся некрозом костной ткани челюсти, воспалением окружающих мягких тканей, хронической болью и повышенным риском патологических переломов.

Цель данной статьи заключается в проведении всестороннего обзора современных данных о патогенезе, факторах риска, диагностике, лечении и профилактике ОНЧ, вызванного применением бисфосфонатов. В статье рассмотрены различные факторы риска ОНЧ, включая сопутствующие системные заболевания и патологию полости рта. Представлена актуальная информация по методам диагностики этого состояния. Особое внимание уделено различиям в частоте возникновения ОНЧ при применении различных бисфосфонатов. Рассмотрены современные методы профилактики и лечения, в том числе инновационные. Понимание патогенеза и факторов риска ОНЧ имеет критическое значение для разработки эффективных стратегий ведения пациентов, что может существенно улучшить их качество жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеонекроз челюстей, бисфосфонаты, экстракция зубов, остеопороз, метастатические поражения костей, некроз костной ткани, профилактика

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Пилипов ИА, Галстян СГ, Тимофеев ЕВ. Комплексный подход к лечению и профилактике остеонекроза челюстей, индуцированного бисфосфонатами. *Juvenis Scientia*. **2025**;11(2):33-44. DOI: 10.32415/jscientia_2025_11_2_33-44. EDN: TFKLHO.

Эта статья доступна по лицензии Creative Commons «Attribution» («Атрибуция») 4.0 Всемирная
© Пилипов И.А., Галстян С.Г., Тимофеев Е.В., 2025

Review article

DOI: 10.32415/jscientia_2025_11_2_33-44
EDN: TFKLHO

Comprehensive Approach to the Treatment and Prevention of Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw

Ilia A. Pilipov, Samvel G. Galstian, Eugene V. Timofeev
Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

✉ Eugene V. Timofeev — darrieux@mail.ru

Osteonecrosis of the jaws (ONJ) is a severe complication associated with the administration of bisphosphonates, drugs used for the treatment of osteoporosis and metastatic bone disease. Bisphosphonates inhibit osteoclastic activity, preventing bone resorption and improving bone strength. However, these drugs can lead to ONJ, characterized by necrosis of the jaw bone tissue, inflammation of the surrounding soft tissues, chronic pain, and an increased risk of pathological fractures.
The aim of this article is to provide a comprehensive review of current data on the pathogenesis, risk factors, diagnosis, treatment, and prevention of ONJ caused by the use of bisphosphonates. The article discusses the latest advancements in understanding the pathogenesis of ONJ, including the role of systemic comorbidities and oral diseases. Current diagnostic strategies for this condition are presented. Special attention is given to the differences in the incidence of ONJ with the use of different types of bisphosphonates. Innovative prevention and treatment methods are also discussed. Understanding the pathogenesis and risk factors of ONJ is crucial for developing effective prevention and treatment strategies, which can significantly improve the quality of life for patients taking bisphosphonates.

KEYWORDS: osteonecrosis of the jaw, bisphosphonates, tooth extraction, osteoporosis, metastatic bone disease, bone tissue necrosis, prevention

FOR CITATION: Pilipov IA, Galstian SG, Timofeev EV. Comprehensive Approach to the Treatment and Prevention of Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw. *Juvenis Scientia*. **2025**;11(2):33-44. DOI: 10.32415/jscientia_2025_11_2_33-44.

This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
© Pilipov I.A., Galstian S.G., Timofeev E.V., 2025

ВВЕДЕНИЕ

Остеонекроз челюстей (ОНЧ) является тяжёлым осложнением, связанным с применением бисфосфонатов — препаратов, используемых для лечения остеопороза и метастатического поражений костей. Бисфосфонаты ингибируют активность остеокластов, предотвращая резорбцию костной ткани и улучшая прочность костей [1]. Однако эти препараты также могут приводить к ОНЧ, который характеризуется некрозом костной ткани челюсти, воспалением окружающих мягких тканей, хронической болью и увеличенным риском патологических переломов [2]. ОНЧ чаще всего развивается после стоматологических процедур, таких как экстракция зубов или установка имплантатов, что делает данное состояние важной проблемой для стоматологов и челюстно-лицевых хирургов [3]. Повышенная частота ОНЧ связана с ростом числа пациентов, принимающих бисфосфонаты, и увеличением продолжительностью их жизни благодаря современным методам лечения онкологических заболеваний. Поэтому понимание патогенеза, факторов риска и методов лечения ОНЧ является критически важным для разработки эффективных стратегий профилактики и лечения этого состояния.

Эффективные стратегии профилактики и лечения ОНЧ важны в том числе и для улучшения качества жизни пациентов, поскольку развитие этого осложнения сопровождается значительными физическими и психологическими страданиями. Данное состояние вызывает хроническую боль, затрудняет приём пищи и гигиену полости рта, увеличивает риск инфекций и патологических переломов. Лечение ОНЧ часто требует комплексного подхода, включающего хирургическое вмешательство, антибактериальную терапию и применение инновационных методов лечения, таких как стволовые клетки и факторы роста [4].

Профилактика ОНЧ позволяет в ряде случаев предотвратить его развитие у пациентов, принимающих бисфосфонаты. К профилактическим мерам относятся предоперационные мероприятия, регулярное наблюдение за состоянием полости рта и информирование пациентов о возможных рисках и мерах предосторожности [5].

Целью данной работы стало изучение и систематизация современных научных данных о патогенезе, факторах риска, диагностике, лечении и профилактике ОНЧ, вызванного применением бисфосфонатов.

Проведён обзор отечественной и зарубежной научной литературы по теме ОНЧ. Поиск осуществлялся в поисковых системах Pubmed и Cochrane Controlled Clinical Trials Register за последние десять лет. Для отбора статей также был применён метод поиска по ссылкам литературы. Особое внимание уделялось различиям в частоте возникновения ОНЧ при применении различных типов бисфосфонатов, а также дозировкам и продолжительности лечения.

ИСТОРИЯ И ЭВОЛЮЦИЯ ЗНАНИЙ ОБ ОСТЕОНЕКРОЗЕ ЧЕЛЮСТЕЙ

ОНЧ впервые привлёк внимание медицинского сообщества в начале 2000-х годов, когда были задокументированы случаи некроза костной ткани у пациентов, принимающих бисфосфонаты. Первоначально эти случаи рассматривались как редкие и необычные, но со временем количество задокументированных случаев значительно увеличилось, в результате чего проблема получила признание. В 2003 году ОНЧ был описан как серьёзное осложнение лечения бисфосфонатами, что привело к более широкому изучению этого состояния [6, 7]. С течением времени стало очевидным, что ОНЧ является многофакторным процессом, затрагивающим преимущественно пациентов, получающих бисфосфонаты для лечения остеопороза и метастатического поражения костей. Основные механизмы, лежащие в основе ОНЧ, включают подавление активности остеокластов, снижение костного ремоделирования и повышенную уязвимость к механическим травмам и бактериальным инфекциям [8, 9].

Определение и классификация ОНЧ претерпели значительные изменения с момента первого описания этого состояния. В 2007 году Американская ассоциация хирургов-стоматологов (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, AAOMS) предложила диагностические критерии для ОНЧ, вызванного бисфосфонатами

(Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws, BRONJ), которые включают наличие некроза костной ткани челюсти у пациентов, получающих бисфосфонаты, при отсутствии лучевой терапии головы и шеи и отсутствии признаков метастазов в челюсти. Эти критерии стали основой для диагностики и классификации ОНЧ в клинической практике [10]. В 2014 году было введено понятие медикаментозного остеонекроза челюсти (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw, MRONJ), которое описывает состояние, связанное не только с бисфосфонатами, но и с другими антирезорбтивными и антиангиогенными препаратами. AAOMS предложила обновлённые критерии, включающие четыре стадии заболевания: от подверженности риску (стадия 0) до тяжёлого некроза с патологическими переломами и экстраоральными свищами (стадия 3). Эта классификация помогает клиницистам в выборе оптимальных стратегий лечения пациентов с MRONJ [3].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота ОНЧ значительно варьирует в зависимости от типа и дозировки применяемых бифосфонатов, а также от группы пациентов. Исследования показывают, что наиболее подвержены риску пациенты, получающие высокие дозы внутривенных бифосфонатов для лечения метастатических поражений костей, — частота возникновения ОНЧ в таких случаях составляет около 2–5%, тогда как у пациентов, принимающих пероральные бисфосфонаты для лечения остеопороза, частота составляет менее 1% [11].

В южнокорейском исследовании, включавшем 164926 пациентов, которым впервые назначили бисфосфонаты, кумулятивные показатели заболеваемости ОНЧ за 4 года наблюдения составили 20,9 на 100000 человек в основной группе и 6,9 на 100000 человек в контрольной, что свидетельствует о значительном увеличении риска (ОР 3,72; 95% ДИ 2,70–5,11). В качестве дополнительных факторов риска были выявлены: возраст старше 70 лет, наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии, ревматоидного артрита, а также стоматологические процедуры (экстракция зубов) и наличие пародонтита [3].

В систематическом обзоре и мета-анализе, включавшем 42003 пациента с различными солидными опухолями, общая заболеваемость ОНЧ у пациентов, получающих деносумаб или бисфосфонаты, составила 2,08% (95% ДИ 1,37–2,91). У пациентов, получающих деносумаб, частота ОНЧ была выше, чем у пациентов, получающих бифосфонаты (ОР 1,64; 95% ДИ 1,10–2,44). Анализ подгрупп показал, что больные раком предстательной железы, получающие деносумаб и золедроновую кислоту, имели наивысшую заболеваемость ОНЧ, составляющую 5,0% и 3,0% соответственно [11].

Исследование, проведённое на тайваньской популяции, показало, что пациенты с синдромом Шегрена имеют значительно повышенный риск развития ОНЧ после экстракции зубов. За трехлетний период наблюдения пациенты с синдромом Шегрена демонстрировали значительно повышенную кумулятивную заболеваемость ОНЧ по сравнению с контрольной группой (0,08% vs. 0,03%). Анализ с использованием модели Кокса показал, что пациенты с синдромом Шегрена имеют в 7,869 раз больший риск развития ОНЧ (95% ДИ 3,2–19,1) [12].

Эпидемиологические данные также указывают на ассоциации повышенного риска развития ОНЧ с возрастом пациента, наличием в анамнезе сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет и ревматоидный артрит, и стоматологических процедур, таких как экстракция зубов. В исследовании, которое включало женщин из Великобритании, принимавших пероральные бисфосфонаты, было установлено, что риск госпитализации с ОНЧ был в шесть раз выше у тех, кто когда-либо принимал бисфосфонаты, по сравнению с теми, кто никогда их не принимал (ОР 6,09, 95% ДИ 3,83–9,66). Дополнительные факторы риска включали наличие онкологических заболеваний в анамнезе (ОР 3,40, 95% ДИ 2,22–5,22) [13].

Эпидемиологические данные показывают, что риск развития ОНЧ у пациентов, принимающих бисфосфонаты, значительно варьирует в зависимости от типа препарата, дозировки, длительности лечения и сопутствующих факторов риска. Эти данные подчёркивают необходимость проведения более масштабных исследований для точного определения факторов риска и разработки

эффективных профилактических мер, направленных на уменьшение заболеваемости ОНЧ среди пациентов, принимающих бисфосфонаты.

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ БИСФОСФОНАТОВ

Бисфосфонаты являются эффективными ингибиторами активности остеокластов, что приводит к уменьшению костной резорбции и увеличению плотности костной ткани. Эти препараты, особенно содержащие азот, высоко сродни гидроксиапатиту костей, что позволяет им связываться с участками активного костного ремоделирования и ингибировать функции остеокластов путём индукции их апоптоза [14]. Бисфосфонаты также ингибируют ферменты мевалонатного пути, что дополнительно способствует уменьшению активности остеокластов и увеличению костной плотности. Роль остеокластов и клеточной токсичности в патогенезе ОНЧ является ключевым аспектом. Бисфосфонаты оказывают прямое токсическое воздействие на остеокласты, индуцируя их апоптоз и снижение активности, что приводит к накоплению микроповреждений в костной ткани, которые в совокупности с уменьшением костного ремоделирования увеличивают риск развития остеонекроза [15, 16].

Бисфосфонаты вызывают также накопление активных форм кислорода в клетках, что способствует клеточной токсичности и повреждению тканей. В частности, периодонтальные связочные фибробласты показали значительное повышение уровня активных форм кислорода и снижение пролиферации и миграции клеток под воздействием бисфосфонатов, что значительно задерживает заживление ран после экстракции зубов [15].

Этиология ОНЧ включает комбинацию системных и местных факторов. Важную роль играют локальные изменения, такие как кислотность и микробная флора в полости рта. Бисфосфонаты способствуют хроническому воспалению и инфекциям в области челюсти, что увеличивает риск некроза костной ткани [17]. Одним из важных факторов в патогенезе ОНЧ является нарушение местного иммунитета и воспалительные процессы. Бисфосфонаты могут способствовать нарушению барьерной функции слизистой оболочки полости рта, что увеличивает риск проникновения патогенов и развития инфекций. Исследования показали, что у мышей, получавших бисфосфонаты, наблюдалась хроническая воспалительная реакция и нарушение заживления ран после экстракции зубов [17]. В результате воздействия азотсодержащих бисфосфонатов костная ткань становится менее способной к адаптации и восстановлению, что увеличивает риск остеонекроза при механическом стрессе или инфекции [18].

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТЕОНЕКРОЗА ЧЕЛЮСТЕЙ

Тип и дозировка бисфосфонатов оказывают значительное влияние на риск развития ОНЧ. Внутривенные бисфосфонаты (такие как золедроновая кислота и памидронат), которые чаще используют в лечении метастатического поражения костей, ассоциированы с более высоким риском развития ОНЧ по сравнению с пероральными формами (алендронат и ибандронат) [19]. Исследования показывают, что у пациентов, получающих золедроновую кислоту, риск развития ОНЧ был в 7 раз выше, чем у тех, кто получал пероральные бисфосфонаты [20].

Длительность лечения бисфосфонатами также играет важную роль. Пациенты, получающие бисфосфонаты более трёх лет, имеют значительно более высокий риск развития ОНЧ по сравнению с теми, кто получает эти препараты менее года [21, 22].

Предшествующие стоматологические процедуры, такие как экстракция зубов, установка имплантатов и пародонтологические операции, существенно увеличивают риск ОНЧ [13, 23]. Установлено, что экстракция зубов увеличивает риск ОНЧ в 9,85 раз [2].

Наличие заболеваний пародонта, таких как гингивит и периодонтит, увеличивает риск ОНЧ в 4,78 раза [3]. Наличие патологии периодонта без экстракции зубов также увеличивают риск ОНЧ, что подчёркивает важность профилактического стоматологического ухода у пациентов, принимающих бисфосфонаты [24].

Наличие сахарного диабета увеличивает риск ОНЧ в 1,5 раза [3], ревматоидного артри-

та — в 1,3 раза, назначение кортикостероидов — в 3,4 раза [11], артериальная гипертензия повышает его в 1,2 раза [3], применение ингибиторов ангиогенеза (бевацизумаб) — в 5,15 раз [20], заболевания печени и почек также потенциально повышают риск развития ОНЧ [12].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА

ОНЧ представляет собой серьёзное осложнение, которое проявляется рядом специфических симптомов. На ранних стадиях заболевания пациенты могут испытывать лишь незначительный дискомфорт и лёгкую боль в области челюсти. По мере прогрессирования заболевания боль усиливается и становится постоянной, особенно выраженной при жевании или надавливании на поражённую область. Одним из характерных признаков ОНЧ является обнажение некротизированной кости, которое можно наблюдать на слизистой оболочке полости рта [25]. Этот симптом обычно сопровождается воспалением и отёком мягких тканей вокруг поражённой области. Пациенты часто жалуются на подвижность зубов, что обусловлено разрушением костной ткани, поддерживающей зубы. В некоторых случаях могут образовываться фистулы, через которые выделяется гной, что указывает на наличие инфекции. Неприятный запах изо рта также является частым симптомом, связанным с деструкций тканей и инфекцией. В более тяжёлых случаях может возникать тризм — состояние, при котором затруднено открывание рта из-за болевых ощущений и воспаления. Все эти симптомы могут значительно ухудшать качество жизни пациентов и требуют своевременного проведения диагностических мероприятий и лечения [26].

Диагностика ОНЧ основывается на комплексном подходе, включающем клинические, рентгенографические и гистологические методы исследования. AAOMS разработала диагностические критерии для ОНЧ, которые включают наличие некроза кости в полости рта в течение более 8 недель у пациентов, получавших бисфосфонаты, при отсутствии облучения головы и шеи. Эти критерии являются основой для постановки диагноза и позволяют классифицировать заболевание по стадиям [10].

Клинический осмотр является первым и важнейшим этапом диагностики. Врач проводит визуальный осмотр полости рта, оценивает состояние слизистой оболочки, наличие обнажённой некротизированной кости, воспаление и другие характерные признаки ОНЧ. Важную информацию можно получить и при опросе пациента о симптомах, анамнезе заболевания и применении бисфосфонатов [10].

Рентгенография остаётся основным методом визуализации, используемым для диагностики ОНЧ, который позволяет выявить участки разрушения костной ткани (остеолиз) и уплотнения (остеосклероз). Однако на ранних стадиях заболевания изменения могут быть незначительными и трудно различимыми. Компьютерная томография (КТ) обеспечивает более детальную визуализацию костной структуры и позволяет выявить микроскопические изменения, невидимые на обычных рентгеновских снимках. КТ информативна для оценки степени поражения кости и планирования хирургического вмешательства. Магнитно-резонансная томография используется для оценки изменений мягких тканей и воспалительных процессов, что помогает в дифференциальной диагностике и выявлении сопутствующей патологии [10].

Гистологическое исследование является окончательным методом подтверждения диагноза ОНЧ. Для этого проводится биопсия поражённой области. Основные гистологические признаки ОНЧ включают наличие участков некроза костной ткани без остеоцитов в лакунах, замещение костного мозга фиброзной тканью, хроническое воспаление с участием лимфоцитов, плазматических клеток и гистиоцитов, а также наличие бактериальных колоний в некротизированной кости, что указывает на вторичную инфекцию [26].

Диагностика ОНЧ требует комплексного подхода и использования различных методов исследования для точного определения стадии заболевания и планирования эффективного лечения. Клинические признаки, рентгенологические данные и результаты гистологического исследования в совокупности позволяют установить правильный диагноз и выбрать оптимальную тактику лечения для каждого пациента.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Выбор стратегии лечения (оперативной или консервативной) остаётся индивидуальным для каждого пациента. Ключевым моментом является тщательное взвешивание соотношения «риск-польза», что приобретает особую значимость при рассмотрении инвазивных процедур [27].

Консервативные методы играют важную роль в профилактике и лечении ОНЧ, особенно на ранних стадиях. Основная цель консервативного лечения — контроль симптомов, предотвращение инфекций и повышение качества жизни пациента [28]. Консервативные методы включают использование антибактериальных ополаскивателей, анальгетиков и местного ухода.

Применение ополаскивателей, содержащих 0,12% хлоргексидина, два раза в день является стандартной процедурой для уменьшения бактериальной нагрузки в полости рта и предотвращения вторичных инфекций. Показано, что регулярное использование ополаскивателей с хлоргексидином значительно снижает риск развития инфекционных осложнений у пациентов с ОНЧ [29, 30].

Нестероидные противовоспалительные препараты ибупрофен и напроксен часто используются для купирования болевого синдрома. В некоторых случаях может потребоваться назначение более сильных обезболивающих средств, таких как опиоиды. Установлено, что применение НПВП и опиоидов значительно улучшает качество жизни пациентов с ОНЧ за счёт эффективного купирования болевого синдрома [31].

Регулярный гигиенический уход за полостью рта, включая чистку зубов мягкой щёткой и использование флосса, помогает поддерживать здоровье слизистой оболочки и уменьшать риск инфекций. Пациентам рекомендуется избегать травматичных процедур, таких как интенсивная чистка зубов и использование жёстких щёток, чтобы не повредить слизистую оболочку вокруг некротизированных участков кости. Применение противомикробных средств местного действия, таких как гель с метронидазолом, помогает снизить местную бактериальную нагрузку и предотвратить инфекционные осложнения [32].

Хирургическое вмешательство показано в тех случаях, когда консервативное лечение не приводит к улучшению состояния или имеются выраженные симптомы, такие как интенсивная боль, подвижность зубов или наличие крупных участков некроза кости [33]. Санация некротизированных участков проводится под местной анестезией и включает удаление нежизнеспособных тканей и санацию раневого канала. Пациентам назначают антибактериальные препараты, такие как амоксициллин или клиндамицин, для предотвращения инфекционных осложнений, что существенно улучшает прогноз у пациентов с ОНЧ [34].

Использование лазера позволяет более точно и щадяще удалять некротизированные участки кости. Лазерная терапия также способствует купированию воспаления и ускорению заживления [35].

В тяжёлых случаях, когда наблюдается значительный объём поражения, может потребоваться пересадка костной ткани или использование заменителей костной ткани. Реконструктивные операции часто выполняются с применением современных технологий, таких как 3D-печать и использование биоматериалов [36].

В настоящее время ведутся экспериментальные исследования эффективности других лекарственных препаратов, преимущественно местного применения, для профилактики и лечения ОНЧ [37, 38].

Изменение или прекращение терапии бисфосфонатами является важным аспектом ведения пациентов с ОНЧ. Решение о прекращении терапии должно быть взвешенным и основанным на оценке рисков и преимуществ для конкретного пациента. Пациенты должны быть тщательно обследованы на наличие признаков ОНЧ. В случаях прогрессирования заболевания или значительных симптомов может быть принято решение о временном или постоянном прекращении терапии бисфосфонатами. Например, временное прекращение лечения данными препаратами на 3–6 месяцев может снизить риск прогрессирования ОНЧ [32].

Для некоторых пациентов рекомендуется введение периодических перерывов в терапии бисфосфонатами. Это помогает снизить кумулятивную токсичность препарата и уменьшить риск развития ОНЧ. Длительность и частота таких перерывов

должны определяться лечащим врачом на основе клинических данных и общего состояния пациента. Например, пациентам с низким риском переломов может быть рекомендован перерыв после 5 лет непрерывного лечения бисфосфонатами [39].

В случаях необходимости прекращения терапии бисфосфонатами может рассматриваться замена на альтернативные препараты, такие как деносумаб. Однако следует учитывать, что лечение деносумабом также ассоциировано с риском развития остеонекроза. Необходимо тщательное наблюдение пациентов, переведённых на деносумаб, в том числе регулярные стоматологические осмотры [3].

Решение о прекращении или изменении терапии бисфосфонатами должно приниматься индивидуально для каждого пациента, с учётом всех факторов риска и общего состояния здоровья. Это требует координации между различными специалистами, включая терапевтов, онкологов, эндокринологов и стоматологов, для обеспечения комплексного и эффективного лечения [25, 40].

Перед началом терапии бисфосфонатами важно санировать все очаги инфекции в полости рта для минимизации риска развития ОНЧ. Это включает лечение кариеса, удаление зубов с плохим прогнозом, санацию пародонтальных карманов и другие стоматологические процедуры [14]. Уменьшает риск развития ОНЧ применение основных факторов роста фибробластов (bFGF) на месте экстракции зуба — это способствует заживлению ран и предотвращает развитие остеонекроза после удаления зубов [41, 42].

Регулярный мониторинг состояния полости рта и поддержание надлежащей гигиены являются важными компонентами профилактики ОНЧ. Пациенты, получающие бисфосфонаты, должны проходить регулярные стоматологические осмотры и следить за состоянием полости рта. Развитие междисциплинарного подхода и координация действий различных специалистов являются обязательными условиями совершенствования помощи пациентам с ОНЧ [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОНЧ, вызванный применением бисфосфонатов, представляет собой серьёзное осложнение, которое существенно влияет на качество жизни пациентов, проходящих лечение остеопороза и метастатических поражений костей. Несмотря на эффективность бисфосфонатов в ингибировании активности остеокластов и повышении прочности костей, их использование связано с серьёзными рисками, включая некроз костной ткани, воспаление окружающих мягких тканей и хроническую боль. Эти побочные эффекты особенно актуальны для пациентов, получающих длительное лечение бисфосфонатами, что подчёркивает необходимость разработки эффективных стратегий профилактики и лечения ОНЧ.

В некоторых исследованиях было продемонстрировано, что локальное применение патчей с bFGF может существенно снизить риск развития ОНЧ после экстракции зубов. Этот подход продемонстрировал свою эффективность в улучшении заживления ран и предотвращении остеонекроза, что открывает новые перспективы профилактики и лечения ОНЧ. Предоперационные мероприятия, такие как устранение очагов инфекции и проведение необходимых стоматологических процедур перед началом терапии бисфосфонатами, являются критически важными для снижения риска развития ОНЧ. Кроме того, важны информирование пациентов о рисках и мерах предосторожности и обучение медицинских работников распознаванию ранних признаков ОНЧ, а также применению профилактических мер.

Комплексный подход к профилактике и лечению ОНЧ, включающий использование bFGF, предоперационную подготовку, регулярный мониторинг состояния полости рта и информирование пациентов, может существенно улучшить качество жизни пациентов и снизить частоту возникновения этого серьёзного осложнения. Необходимы дальнейшие клинические исследования для подтверждения эффективности bFGF и разработки новых стратегий, направленных на профилактику и лечение остеонекроза челюстей у пациентов, принимающих бисфосфонаты. Внедрение данных мер в клиническую практику может значительно уменьшить риски, связанные с применением бисфосфонатов, и обеспечить более безопасное и эффективное лечение пациентов с остеопорозом и метастатическими поражениями костей.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Popovici IA, Kajanto LA, Popovici LR, et al. Navigating Stomatologic Complications Secondary to Antineoplastic Agents-A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)*. **2025**;17(7):1061. DOI: 10.3390/cancers17071061. EDN: CCOZRN
2. Эбзеев АК. Бисфосфонатный остеонекроз челюстей у онкологических пациентов. *Казанский медицинский журнал*. **2020**;101(2):226-231. [Ebzeev AK. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) in cancer patients. *Kazan Med J*. **2020**;101(2):226-231. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/KMJ2020-226. EDN: TMVRZJ
3. Kim SH, Lee YK, Kim TY, et al. Incidence of and risk for osteonecrosis of the jaw in Korean osteoporosis patients treated with bisphosphonates: A nationwide cohort-study. *Bone*. **2021**;143:115650. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115650. EDN: TZXVPP
4. Imada M, Yagyuu T, Ueyama Y, et al. Prevention of tooth extraction-triggered bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws with basic fibroblast growth factor: An experimental study in rats. *PLoS One*. **2019**;14(2):e0211928. DOI: 10.1371/journal.pone.0211928
5. Ferreira LH, Mendonça KD, Chaves de Souza J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Minerva Dent Oral Sci*. **2021**;70(1):49-57. DOI: 10.23736/S2724-6329.20.04306-X. EDN: UBZBFK
6. Giudice A, Antonelli A, Chiarella E, et al. The Case of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Addressed from a Pathogenic Point of View. Innovative Therapeutic Strategies: Focus on the Most Recent Discoveries on Oral Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes. *Pharmaceuticals (Basel)*. **2020**;13(12):423. DOI: 10.3390/ph13120423. EDN: VIICBT
7. Patel N, Seoudi N. Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: An Overview of National and International Guidelines. *Br J Oral Maxillofac Surg*. **2024**;62(10):899-908. DOI: 10.1016/j.bjoms.2024.08.008. EDN: IYVEZX
8. Byrne H, O'Reilly S, Weadick CS, et al. How we manage medication-related osteonecrosis of the jaw. *Eur J Med Res*. **2024**;29(1):402. DOI: 10.1186/s40001-024-01912-6. EDN: EWUAQY
9. Jelin-Uhlig S, Weigel M, Ott B, et al. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw and Oral Microbiome: Clinical Risk Factors, Pathophysiology and Treatment Options. *Int J Mol Sci*. **2024**;25(15):8053. DOI: 10.3390/ijms25158053. EDN: XLVULY
10. Simpione G, Caldas RJ, Soares MQS, et al. Tomographic study of Jaw bone changes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *J Clin Exp Dent*. **2020**;12(3):e285-e290. DOI: 10.4317/jced.56265
11. Zhang C, Shen G, Li H, et al. Incidence rate of osteonecrosis of jaw after cancer treated with bisphosphonates and denosumab: A systematic review and meta-analysis. *Spec Care Dentist*. **2024**;44(2):530-541. DOI: 10.1111/scd.12877. EDN: OKUHVV
12. Liao MT, Chien WC, Wang JC, et al. Increased risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with Sjögren's syndrome: nationwide population-based cohort study. *BMJ Open*. **2019**;9(2):e024655. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024655
13. Wotton CJ, Green J, Brown A, et al. Use of oral bisphosphonates and risk of hospital admission with osteonecrosis of the jaw: Large prospective cohort study in UK women. *Bone*. **2019**;124:69-74. DOI: 10.1016/j.bone.2019.04.003
14. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the

jaws. *Ann Intern Med*. **2006**;144(10):753-761. DOI: 10.7326/0003-4819-144-10-200605160-00009
15. Taniguchi N, Osaki M, Onuma K, et al. Bisphosphonate-induced reactive oxygen species inhibit proliferation and migration of oral fibroblasts: A pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Periodontol*. **2020**;91(7):947-955. DOI: 10.1002/JPER.19-0385. EDN: GSTLRQ
16. Cho J, Feldman G, Tomlinson R, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) systemic review: mevalonate pathway mechanisms explored. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. **2024**;138(4):475-483. DOI: 10.1016/j.oooo.2024.05.014. EDN: JYJAZV
17. Okawa H, Kondo T, Hokugo A, et al. Mechanism of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) revealed by targeted removal of legacy bisphosphonate from jawbone using competing inert hydroxymethylene diphosphonate. *Elife*. **2022**;11:e76207. DOI: 10.7554/eLife.76207. EDN: UFMXDU
18. Hokugo A, Kanayama K, Sun S, et al. Rescue bisphosphonate treatment of alveolar bone improves extraction socket healing and reduces osteonecrosis in zoledronate-treated mice. *Bone*. **2019**;123:115-128. DOI: 10.1016/j.bone.2019.03.027
19. Brunner C, Arvandi M, Marth C, et al. Incidence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Breast Cancer During a 20-Year Follow-Up: A Population-Based Multicenter Retrospective Study. *J Clin Oncol*. **2025**;43(2):180-188. DOI: 10.1200/JCO.24.00171. EDN: UCVNFK
20. Van Poznak C, Reynolds EL, Estilo CL, et al. Osteonecrosis of the jaw risk factors in bisphosphonate-treated patients with metastatic cancer. *Oral Dis*. **2022**;28(1):193-201. DOI: 10.1111/odi.13746. EDN: WCDUUI
21. Kizub DA, Miao J, Schubert MM, et al. Risk factors for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in the prospective randomized trial of adjuvant bisphosphonates for early-stage breast cancer (SWOG 0307). *Support Care Cancer*. **2021**;29(5):2509-2517. DOI: 10.1007/s00520-020-05748-8. EDN: FCXKCS
22. Alnajmi RAY, Ali DS, Khan AA. Diagnosis and Management of Atypical Femoral Fractures and Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. **2024**;53(4):607-618. DOI: 10.1016/j.ecl.2024.08.007. EDN: SVSERP
23. H Malik A. Bisphosphonate and medication induced necrosis of jaws. *Bioinformation*. **2025**;21(1):78-80. DOI: 10.6026/973206300210078. EDN: KMAUVI
24. Kwoen MJ, Park JH, Kim KS, et al. Association between periodontal disease, tooth extraction, and medication-related osteonecrosis of the jaw in women receiving bisphosphonates: A national cohort-based study. *J Periodontol*. **2023**;94(1):98-107. DOI: 10.1002/JPER.21-0611. EDN: WPECOF
25. Jelin-Uhlig S, Weigel M, Ott B, et al. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw and Oral Microbiome: Clinical Risk Factors, Pathophysiology and Treatment Options. *Int J Mol Sci*. **2024**;25(15):8053. DOI: 10.3390/ijms25158053. EDN: XLVULY
26. Krishnan S, Shetty V, Shetty J, et al. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: An Enigma among Medical Practitioners. *Indian J Med Paediatr Oncol*. **2019**;40(2):257-264 DOI: 10.4103/ijmpo.ijmpo_20_18
27. Halpern LR, Adams DR. Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: Controversies in Causality and Therapy. *Dent Clin North Am*. **2024**;68(1):67-85. DOI: 10.1016/j.cden.2023.07.005.
28. Nogueira D, Caldas IM, Dinis-Oliveira RJ. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: Clinical and forensic aspects. *Arch Oral Biol*. **2023**;155:105792. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2023.105792. EDN: GSOFEE
29. Xin P, Tian Z, Xue G, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in malignant tumor patients with bone metastases: clinical analysis of six cases. *Cancer Res and Clin*. **2019**;31(10):670-674. DOI: 10.3760/CMA.J
30. Natu M, Meuric V, Roginski P, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Evaluation of a therapeutic strategy in oral surgery. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. **2024**;125(5S1):101877. DOI: 10.1016/j.jormas.2024.101877. EDN: XJRTSU
31. Kaibuchi N, Hoshi K, Yamazaki A, et al. The progress of medication-related osteonecrosis of the jaw with conservative initial treatment: A 12-year retrospective study of 129 patients. *Bone Rep*. **2021**;14:101072.

DOI: 10.1016/j.bonr.2021.101072. EDN: TAVJCR
32. Varoni EM, Lombardi N, Villa G, et al. Conservative Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ): A Retrospective Cohort Study. *Antibiotics (Basel)*. **2021**;10(2):195. DOI: 10.3390/antibiotics10020195. EDN: DATEYW
33. Nogueira D, Caldas IM, Dinis-Oliveira RJ. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: Clinical and forensic aspects. *Arch Oral Biol*. **2023**;155:105792. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2023.105792. EDN: GSOFEE
34. Debièvе M, Crêvecoeur H. New bone formation in the mandibular corpus after mucosal healing in a patient with medication related osteonecrosis of the jaw after treatment by bisphosphonates for multiple myeloma: a case report and pictorial review. *NEMESIS*. **2022**;27(1):1-13. DOI: 10.14428/nemesis.v27i1.68333. EDN: JDXZIE
35. Momesso GAC, Lemos CAA, Santiago-Júnior JF, et al. Laser surgery in management of medication-related osteonecrosis of the jaws: a meta-analysis. *Oral Maxillofac Surg*. **2020**;24(2):133-144. DOI: 10.1007/s10006-020-00831-0. EDN: YWSGXB
36. Hokugo A, Kanayama K, Sun S, et al. Rescue bisphosphonate treatment of alveolar bone improves extraction socket healing and reduces osteonecrosis in zoledronate-treated mice. *Bone*. **2019**;123:115-128. DOI: 10.1016/j.bone.2019.03.027
37. Kaminogo K, Yamaguchi S, Chen H, et al. Preventive Effects of Dental Pulp Stem Cell-conditioned Media on Anti-RANKL Antibody-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Calcif Tissue Int*. **2024**;115(2):185-195. DOI: 10.1007/s00223-024-01232-1. EDN: OITTPI
38. Cantorán-Castillo A, Beltrán-Salinas B, Antúnez-Treviño JM, et al. Preventing bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw with a polyguanidine conjugate (GuaDex): A promising new approach. *Bone*. **2024**;187:117211. DOI: 10.1016/j.bone.2024.117211. EDN: TSQGKT
39. Everts-Graber J, Lehmann D, Burkard JP, et al. Risk of Osteonecrosis of the Jaw Under Denosumab Compared to Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis. *J Bone Miner Res*. **2022**;37(2):340-348. DOI: 10.1002/jbmr.4472. EDN: PWMMVT
40. Chang YS, Nanayakkara S, Yaacoub A, Cox SC. Prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw: institutional insights from a retrospective study. *Aust Dent J*. **2025**;70(1):70-77. DOI: 10.1111/adj.13050. EDN: WZMGVJ
41. Szymacha K, Bielecka-Kowalska N, Lewkowicz N. Interdisciplinary Management of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Austin J Dent*. **2021**;8(1):1153. DOI: 10.26420/AUSTINJDENT.2021.1153. EDN: WDSTHN
42. Imada M, Yagyuu T, Ueyama Y, et al. Prevention of tooth extraction-triggered bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws with basic fibroblast growth factor: An experimental study in rats. *PLoS One*. **2019**;14(2):e0211928. DOI: 10.1371/journal.pone.0211928
43. Спевак ЕМ, Христофорандо ДЮ, Шутов ВА, и др. Профилактика лекарственного остеонекроза челюстей у онкологических пациентов. *Креативная хирургия и онкология*. **2022**;12(2):151-158. [Spevak EM, Christophorando DY, Shutov VA, et al. Prevention of drug-induced osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Creat Surg Oncol*. **2022**;12(2):151-158. (In Russ.)]. DOI: 10.24060/2076-3093-2022-12-2-151-158. EDN: SBQDCU

АВТОРЫ | AUTHORS

Пилипов Илья Алексеевич, студент, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; ORCID: 0009-0003-0009-1256.

Ilya A. Pilipov, Student, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; ORCID: 0009-0003-0009-1256.

Галстян Самвел Галустович, кандидат медицинских наук, доцент, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; ORCID: 0000-0002-8284-1166.

✉ *Тимофеев Евгений Владимирович*, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; ORCID: 0000-0001-9607-4028; email: darrieux@mail.ru.

Samvel G. Galstian, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Saint Petersburg *State Pediatric Medical University; ORCID: 0000-0002-8284-1166*.

✉ *Eugene V. Timofeev*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; ORCID: 0000-0001-9607-4028; email: darrieux@mail.ru.

Поступила в редакцию: | Received: 27.02.2025
Поступила после доработки: | Revised: 12.04.2025
Принята: | Accepted: 12.04.2025