



Остеонекроз челюсти как осложнение приема бисфосфонатов: междисциплинарный взгляд на проблему

К.А. Кунижев¹, И.А. Карапетян¹, М.М. Сонова, д.м.н.^{1, 2}, Э.А. Карапетян^{1, 2}

Адрес для переписки: Кантемир Анатольевич Кунижев, kunizhev@gmail.com

Для цитирования: Кунижев К.А., Карапетян И.А., Сонова М.М., Карапетян Э.А. Остеонекроз челюсти как осложнение приема бисфосфонатов: междисциплинарный взгляд на проблему. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (35): 16–21.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-35-16-21

Бисфосфонатный остеонекроз челюсти (БОНЧ) является серьезным осложнением антирезорбтивной терапии, которое требует пристального внимания врачей различных специальностей. Несмотря на доказанную эффективность бисфосфонатов в лечении остеопороза и онкологических заболеваний, их длительное применение сопровождается рисками, которые нельзя игнорировать. Междисциплинарное взаимодействие гинекологов, онкологов, эндокринологов, стоматологов и челюстно-лицевых хирургов является ключевым аспектом профилактики и лечения БОНЧ. Гинекологи, назначающие бисфосфонаты женщинам в постменопаузе, должны учитывать риск остеонекроза, проводить предварительную санацию полости рта, регулярно контролировать стоматологический статус пациенток. В свою очередь, стоматологи и хирурги должны учитывать анамнез приема бисфосфонатов при планировании инвазивных вмешательств. Таким образом, бисфосфонатный остеонекроз челюсти остается серьезным осложнением, требующим мультидисциплинарного подхода, тщательного мониторинга и индивидуального подбора терапии, что позволит минимизировать риски и повысить качество жизни пациенток, получающих антирезорбтивную терапию.

Ключевые слова: бисфосфонатный остеонекроз челюсти, остеонекроз, остеопороз, антирезорбтивная терапия

Введение

Американская ассоциация челюстно-лицевых хирургов (AAOMS) считает жизненно важным распространение информации о бисфосфонатном остеонекрозе челюсти (БОНЧ) среди других медицинских специальностей. Особенно это существенно для категории пациентов с раком молочной железы (РМЖ) и другими формами злокачественных заболеваний, а также для больных остеопорозом, получающих терапию бисфосфонатами. По разным данным, риск БОНЧ составляет от 2 до 15%, а среди пациентов с РМЖ – около 1,5% [1].

Бисфосфонатный остеонекроз челюсти, впервые описанный в 2002 г., является относительно редким, но потенциально серьезным осложнением лечения злокачественных заболеваний у больных с метастатическим поражением костей [2]. Доза бисфосфонатов (БФ), обычно назначаемая по онкологическим показаниям, имеет более высокий риск развития БОНЧ, чем назначаемая при остеопорозе и болезни Педжета [3].

Бисфосфонатный остеонекроз челюсти определяется как обнаженная кость в челюстно-лицевой области с раной,

не заживающей в течение восьми недель и возникающей у пациента, получавшего лечение бисфосфонатами без указания в анамнезе о прохождении им лучевой терапии в области головы и шеи.

Историческая справка

Бисфосфонаты известны ученым с середины 19-го века. Их свойство ингибировать осаждение карбоната кальция нашло применение в производстве минеральных удобрений, а также в текстильной и нефтяной промышленности [4]. В 1960 гг. было обнаружено, что в жидкостях организма, особенно в моче и плазме крови, содержатся ингибиторы кристаллизации. Поскольку еще с 1930 гг. было известно, что следовые количества полифосфатов действуют как смягчители воды, ингибируя кристаллизацию солей кальция, в частности карбоната кальция, было высказано мнение, что такие соединения ингибируют кальцификацию и в физиологических условиях.

В исследовании Fleisch H. [5] продемонстрировано, что неорганический пирофосфат, известный побочный продукт многих биосинтетических реакций в организме, определя-



ется в моче и сыворотке крови и, возможно, предотвращает кальцинацию посредством связывания с образующимися кристаллами гидроксиапатита. Исследователи предполагают, что образование пирофосфата предотвращает кальцинацию мягких тканей и участвует в регуляции минерализации костей. Однако при пероральном введении пирофосфат и полифосфаты были неактивны из-за гидролиза пирофосфата в желудочно-кишечном тракте. Поиск стабильных аналогов пирофосфата, устойчивых к ферментативному гидролизу, привел к появлению БФ. Дальнейшие исследования в этой области позволили установить наличие у БФ свойства ингибировать растворение кристаллов гидроксиапатита, что побудило ученых изучить способности БФ ингибировать резорбцию кости [6].

В ряде экспериментальных работ была показана способность БФ подавлять резорбцию кости, вызванную остеокластами [7]. Первым БФ, предложенным для клинического применения, был этидронат натрия, который ингибирует минерализацию костей в большей степени, чем другие препараты этой группы. Впоследствии было обнаружено, что ингибирование минерализации нежелательно, так как в конечном итоге приводит к остеопении. Поэтому были созданы БФ второго и третьего поколения, которые в меньшей степени ингибировали минерализацию костей. Таким образом, БФ являются стабильными аналогами встречающихся в природе пирофосфатов, но отличаются от них по химической структуре. Избирательное действие БФ на костную ткань связано с их высоким родством к кристаллам гидроксиапатита кости. Это свойство определяет их способность осаждаться в местах формирования новой кости. БФ сохраняются там, где формируется новая кость, до тех пор, пока старая кость не будет заменена новой [8].

Патофизиология

С момента описания бисфосфонатного остеонекроза в 2002 г. реальные механизмы, лежащие в основе патофизиологии, остаются неизвестными. Ведущими теориями развития БОНЧ являются: подавление костного ремоделирования, снижение ангиогенеза, постоянные микротравмы и воспаление. Однако ни одна из этих гипотез не объясняет всех случаев развития осложнения [9].

Общее осложнение бисфосфонатного остеонекроза челюсти у онкологических больных, получавших высокие дозы бисфосфонатов, убедительно свидетельствует о том, что основными механизмами являются глубокое и длительное ингибирование резорбции, ремоделирования кости и воспаление [10]. Данные, полученные в исследованиях на животных, подтверждают мнение о том, что более высокая скорость ремоделирования кости или более серьезное превышение скорости обмена кости бисфосфонатами в челюстных костях может объяснить дифференциальную предрасположенность к этому участку по сравнению с другими костями в осевом или аппендикулярном скелете [11]. Другие опыты на животных позволили предположить, что дефекты альвеолярной кости, такие как удаление зубов, являются мощными инициаторами БОНЧ, при этом повреждение слизистой оболочки или мягких тканей с меньшей вероятностью вызовет некроз [12].

Некоторые данные свидетельствуют о том, что бисфосфонатный остеонекроз является формой аваскулярного

некроза, возможно, вызванного ингибированием ангиогенеза. Эксперименты *in vitro* последовательно демонстрируют, что золедроновая кислота ингибирует ангиогенез, и у онкологических больных, получавших этот препарат, снижается уровень циркулирующего фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [13], однако эта гипотеза подвергается сомнению другими исследователями.

Жевательное давление на нижнюю челюсть и микроповреждения при этом могут объяснять преимущественную локализацию остеонекроза на нижней челюсти [14].

Местные факторы риска в области полости рта могут быть также вовлечены в патогенез БОНЧ с развитием некроза и инфекции. На это указывают гистопатологические данные, хотя неясно, что является первопричиной [15]. Имеется прямая ассоциативная связь между заболеваниями пародонта в анамнезе и развитием БОНЧ при удалении зубов. Экспериментальные модели на животных также подтверждают эту гипотезу.

На поверхности некротизированной кости, зубов и слизистых оболочек вокруг БОНЧ были обнаружены сложные биопленки, состоящие из *Actinomyces* и других организмов, включая грибы и вирусы [16]. Однако неизвестно влияние вторичного инфицирования кости или мягких тканей на БОНЧ, усугубляющегося при приеме БФ. Кроме того, неясно, способствует ли общее присутствие *Actinomyces* в этих поражениях развитию или прогрессированию БОНЧ или просто связано с наличием некротизированной кости в анаэробной среде [17].

Гистопатологический анализ показывает наличие некротической кости, окруженной бактериями, которые не проникают в нее. У пациентов с БОНЧ были выявлены три основных гистологических паттерна [18]:

1. Участки с активным острым воспалением, характеризующиеся преобладанием мягких тканей, воспалительного инфильтрата, бесклеточных некротических участков, тонкостенных и расширенных кровеносных сосудов и интенсивно базофильных костных спикул с зубчатыми границами, свидетельствующими о выраженной резорбции кости.
2. Области, характеризующиеся преобладанием костных структур с широкими бесклеточными некротическими секвестрами и нечеткими гаверсовыми каналами, содержащими воспалительные клетки.
3. Некротические участки, содержащие большее количество кости, с увеличенной толщиной трабекул, межкостным отложением и меньшими и более редкими гаверсовыми каналами. Кроме того, пластинчатая кость пациентов, проходивших лечение, состояла из более крупных остеон, содержащих более крупные остециты. В этих областях можно было легко обнаружить два различных типа новообразованной кости, в основном с центробежной пространственной ориентацией. Остеокластоподобные клетки, обнаруженные в воспалительных участках у леченых пациентов, были маленькими и содержали мало ядер, но они были редкими или отсутствовали в некротической кости у тех же пациентов.

Накопление фактических данных о факторах риска развития бисфосфонатного остеонекроза челюсти у пациентов, проходящих терапию ингибиторами остеокластов и одновременно антиангиогенную терапию, подтверждает мнение



о том, что БОНЧ является многофакторным процессом, на который влияют: нарушение восстановления кости и подавление активности остеокластов; нарушение ангиогенеза или восстановления сосудов; а также местные факторы риска, такие как плохое состояние зубов, прогрессирующее заболевание пародонта, плохо подогнанные зубные протезы и/или какие-либо стоматологические манипуляции (например, удаление зубов) [19].

Клиника и диагностика

Поражения в полости рта при бисфосфонатном остеонекрозе клинически выглядят как области оголенной кости желто-белого цвета, с мягкими или неровными границами. Могут быть обнаружены внеротовые и интратратовые свищи. Болезненные поражения могут развиваться и в мягких тканях; они сливаются с областью обнаженной кости и вовлекают в процесс большие участки полости рта. Участки обнаженной и некротической кости могут оставаться бессимптомными в течение недель, месяцев или даже лет. Это является постоянным отличительным признаком БОНЧ [11]. Симптомы появляются при поражении окружающих мягких тканей. Признаки, которые могут возникнуть до развития клинически выявляемого остеонекроза, включают продолжительную боль в челюсти, подвижность зубов, отек мягких тканей, эритему и изъязвление [17]. Эти симптомы могут возникнуть спонтанно или на месте предшествующей стоматологической операции. Размер пораженного участка может быть различным и варьироваться от незаживающей лунки удаленного зуба до большого участка челюстной кости.

Внутритротовые или внеротовые свищи могут развиваться, когда некротическая кость становится вторично инфицированной. Клинический сценарий может напоминать остеомиелит. Хронический гайморит иногда является основным симптомом у пациентов с поражением верхнечелюстной кости. Также у некоторых пациентов может наблюдаться изменение чувствительности в пораженной области из-за сдавливания сосудисто-нервного пучка воспаленной окружающей костью. В обзоре 368 случаев бисфосфонатного остеонекроза [20] поражение нижней челюсти наблюдалось в 65% случаев, верхней челюсти – в 26% и обеих челюстей – в 9%. Соотношение женщин и мужчин с бисфосфонатным остеонекрозом – 3 : 2. Большинство поражений приходилось на задние отделы нижней челюсти, вблизи челюстно-подъязычного гребня. Двусторонние поражения несколько чаще встречались на верхней челюсти – 31% (на нижней челюсти – 23%). На ранних стадиях заболевания рентгенологические изменения могут отсутствовать [20]. Другие исследователи [21] предполагают, что поздние изменения в челюстных костях при БОНЧ могут быть визуализированы с помощью рентгенографии, а для раннего выявления поражений необходимо проведение компьютерной томографии или МРТ. Авторы третьего исследования [22] рекомендуют проводить сцинтиграфию костей. В запущенных случаях кость имеет «изъеденный молью» вид, четко идентифицируемый рентгенологически с рентген-положительными секвестрами или без них. Есть также мнение [23], что секвестры, характерные для хронического остеомиелита, не встречаются при БОНЧ. Микробиологическое исследование чаще всего обнаруживает дру́зды актиномицетов [24].

Дифференциальная диагностика бисфосфонатного остеонекроза челюсти включает другие, ранее определенные клинические состояния, такие как альвеолит, синусит, гингивит/периодонтит, некоторые формы цементно-костной дисплазии, саркому, периостит, хронический склерозирующий остеомиелит и заболевания височно-нижнечелюстного сустава [25]. В редких случаях, когда пациенты подвергались одновременно лучевой терапии и воздействию БФ, следует также настоятельно рассматривать возможность остеорадионекроза.

Лечение

В программном документе Американской ассоциации челюстно-лицевых хирургов 2014 г. представлена пересмотренная система клинического стадирования для описания тяжести БОНЧ. Различные стадии и предлагаемые стратегии лечения описаны в таблице. В рекомендациях 2019 г. Многонациональной ассоциации поддерживающей терапии при раке (MASCC)/Международного общества оральной онкологии (ISOO)/Американского общества клинической онкологии (ASCO) предлагается рассматривать стадию 0 как показатель повышенного риска БОНЧ, что может послужить поводом для направления к специалисту-стоматологу для тщательного наблюдения [26].

Стадирование должно проводиться врачом, имеющим опыт ведения пациентов с БОНЧ, с использованием одной и той же системы на протяжении всего курса лечения БОНЧ и ухода за пациентом [26].

Цели лечения пациентов с установленным диагнозом БОНЧ заключаются в устранении боли, борьбе с инфекцией мягких тканей и кости, а также минимизации прогрессирования или возникновения некроза кости. Консервативные меры составляют первоначальный подход к лечению БОНЧ [26]. Они включают полоскание полости рта антисептическими средствами, антибиотиками (при наличии клинических показаний), эффективную гигиену полости рта и консервативное хирургическое вмешательство (например, удаление поверхностной костной спикюлы). При неэффективности консервативных мероприятий переходят к более радикальным хирургическим вмешательствам, например к поднятию лоскута слизистой оболочки, блоковой резекции некротической кости или закрытию дефектов мягких тканей. Такая хирургия может быть использована, если БОНЧ приводит к стойким симптомам или влияет на качество жизни, несмотря на первоначальное консервативное лечение. Предпочтительным в выборе тактики ведения является мультидисциплинарный подход с обязательным информированием пациента обо всех периоперационных рисках. Стратегия лечения бисфосфонатного остеонекроза челюсти у пациентов со злокачественными заболеваниями представляет определенные трудности в связи с отсутствием достоверных научных данных. Тем не менее в настоящее время большинство исследователей придерживаются более консервативного подхода к лечению с тенденцией к снижению агрессивной хирургии. Консервативное лечение эффективно в 30–60% случаев, хотя некоторые случаи становятся хроническими и могут развиваться осложнения [27]. Подбор антибактериальной терапии затруднен в связи с изменяющейся флорой полости рта. Однако при обширном поражении мягких тканей



Таблица. Стадии БОНЧ и стратегии лечения

Стадии БОНЧ	Стратегии лечения
В группе риска. Отсутствие видимой некротизированной костной ткани у пациентов, получавших пероральное или внутривенное лечение костномодифицирующими средствами	1) Лечение не показано 2) Информирование пациентов и снижение модифицируемых факторов риска
Повышенный риск. Отсутствие клинических признаков некротизированной кости, но присутствуют неспецифические клинические проявления и рентгенологические изменения	1) Системное лечение, включая использование обезболивающих препаратов, а также тщательное наблюдение и последующий контроль 2) Направление к стоматологу и последующее наблюдение каждые восемь недель с передачей информации о состоянии поражения онкологу 3) Информирование пациентов и снижение модифицируемых факторов риска
Стадия 1. Видимая обнаженная и некротическая кость или свищи, пальпирующиеся до кости у пациентов, с бессимптомным течением и без признаков воспаления	1) Использование антибактериального ополаскивателя полости рта 2) Клиническое наблюдение у стоматолога каждые восемь недель с передачей информации о состоянии поражения онкологу 3) Информирование пациента и снижение модифицируемых факторов риска
Стадия 2. Видимая обнаженная и некротическая кость или свищи, пальпирующиеся до кости, с признаками воспаления, гнойным экссудатом или без него	1) Симптоматическое лечение пероральными антибиотиками и местными антибактериальными ополаскивателями 2) Прием обезболивающих препаратов 3) Хирургическая обработка слизистой полости рта 4) Наблюдение каждые восемь недель у стоматолога с передачей информации о состоянии поражения онкологу 5) Информирование пациента и снижение модифицируемых факторов риска
Стадия 3. Видимая обнаженная и некротическая кость или свищи, пальпирующиеся до кости, с признаками воспаления и одним или более следующих симптомов: обнаженная некротическая кость, выходящая за пределы области альвеолярной кости, что приводит к патологическому перелому, экстраоральному свищу, oro-антральному соустьем или остеоллиз	1) Симптоматическое лечение пероральными антибиотиками и местными антибактериальными ополаскивателями 2) Прием обезболивающих препаратов 3) Резекция кости 4) Наблюдение каждые восемь недель у стоматолога с передачей информации о состоянии поражения онкологу 5) Информирование пациента и снижение модифицируемых факторов риска

бактериологическое исследование может быть полезным для таргетного подбора антибиотиков [11]. Независимо от тяжести заболевания участки некротической кости, являющиеся источником хронического воспаления, должны быть иссечены, иногда даже с удалением зубов, для улучшения заживления мягких тканей [28]. Хирургическая резекция некротической кости проводится только в запущенных случаях. В некоторых случаях резекция может привести к образованию еще больших участков открытой и болезненной инфицированной кости. При наличии показаний хирургическую резекцию должен проводить только опытный челюстно-лицевой хирург. Следующим компонентом лечения является прекращение приема препарата из группы риска формирования БОНЧ. Однако нет проспективных данных, которые могли бы подтвердить преимущества прекращения терапии ингибиторами остеокластов или антиангиогенными препаратами у пациентов с БОНЧ. Хотя прекращение приема бисфосфонатов может стабилизировать участки остеонекроза и снизить риск развития новых очагов, это может привести к рецидиву боли в костях и появлению осложнений у пациентов на фоне терапии.

Таким образом, решение должно приниматься в каждом конкретном случае индивидуально с учетом предполагаемых рисков и преимуществ.

Профилактика

До начала приема БФ, ввиду сложности лечения сформировавшегося остеонекроза, особое внимание уделяется профилактике.

Мы согласны с выводами MASCC, ISOO, ASCO и AAOMS, которые рекомендуют всем пациентам пройти комплексное стоматологическое и рентгенологическое обследование (если это возможно) до начала терапии ингибиторами остеокластов [26, 29]. Уход за полостью рта должен осуществляться стоматологом, который знаком с методами лечения рака и их возможными неблагоприятными последствиями. Он должен стремиться интегрировать уход за полостью рта с лечением рака [30]. На основании оценки должен быть разработан, внедрен и скоординирован стоматологом и онкологом план стоматологического ухода, чтобы обеспечить проведение необходимых по медицинским показаниям стоматологических процедур до начала приема БФ. Данное обследование должно включать в себя следующий подход. Зубы, не подлежащие сохранению, должны быть удалены. Если позволяют условия, начало терапии БФ следует отложить до тех пор, пока место удаления не закроется слизистой, что занимает в среднем от 14 до 21 дня, или пока не произойдет адекватное заживление кости. Эти решения должны приниматься совместно лечащим врачом и стоматологом. На фоне терапии БФ при любой возможности предпочтительнее проводить незначительные стоматологические процедуры с сохранением корня зуба, чем полное удаление. Необходимо лечить кариес и проводить профессиональную гигиену полости рта для устранения участков с высоким риском инфицирования. Пациенты с полными или частичными зубными протезами должны быть обследованы на наличие травм слизистой оболочки. Они должны быть проинформированы о важности гигиены полости рта и регулярных стоматологических осмотров, а также проинструктированы о необходимости незамедлительно



сообщать о любой боли в полости рта, отеке или обнажении кости. Следует настоятельно рекомендовать систематический ежедневный уход за полостью рта [26]. Модифицируемые факторы риска возникновения БОНЧ (например, плохое состояние полости рта, плохо прилегающие зубные протезы, неконтролируемый диабет и употребление табака) должны быть устранены как можно раньше. Проведение необходимой по медицинским показаниям стоматологической помощи в данном контексте может оказаться невозможным, если состояние здоровья пациента требует незамедлительного приема БФ (например, быстро прогрессирующее заболевание костей или острая гиперкальциемия, при которых преимущества быстрого начала приема БФ перевешивают риск развития БОНЧ). В таких случаях предлагаются частичные или минимальные протоколы обследования. После начала терапии ингибитором остеокластов последующее наблюдение у стоматолога должно проводиться по обычному графику (например, каждые шесть месяцев). Во время лечения БФ следует по возможности избегать элективных дентоальвеолярных хирургических процедур.

Оптимальное ведение пациента, которому требуется инвазивная стоматологическая процедура (например, удаление зуба, процедура дентальной имплантации или апикальное эндодонтическое лечение) во время лечения БФ, не установлено, и данных для выбора клиницистом наиболее подходящего варианта терапии в этой ситуации мало. В рекомендациях MASCC/ISOO/ASCO говорится, что нет достаточных доказательств в поддержку или для опровержения необходимости прекращения приема ингибитора остеокластов перед дентоальвеолярной хирургией [26]. Назначение БФ может быть отложено по усмотрению лечащего врача с информированием пациента. При отсутствии данных целесообразно воздержаться от приема БФ в течение двух-трех месяцев. При наличии показаний для экстракции зуба необходимо обращать внимание на профилактику развития БОНЧ. Так, об успешном применении плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP-терапия) сообщают авторы рандомизированного исследования [31], в котором сравнивалась группа пациентов с применением PRP, вводимого в лунку удаленного зуба,

с контрольной группой, не получавшей такой терапии после удаления. Все пациенты также получали антибиотики в течение шести дней, начиная за день до экстракции зуба. Ни у одного из 91 пациента, лечившегося в группе с применением PRP, не развился БОНЧ, по сравнению с пятью из 85 пациентов в контрольной группе. Период наблюдения – до 60 месяцев. Однако, ввиду недостаточных доказательных данных, положительный эффект от профилактического применения PRP-терапии для профилактики БОНЧ считается недоказанным.

Выводы

Бисфосфонатный остеонекроз челюсти – редкое, но потенциально опасное осложнение, ассоциированное с приемом бисфосфонатов. Диагностика и терапия БОНЧ являются серьезной медико-социальной проблемой, при решении которой наиболее эффективным считается мультидисциплинарный подход. Поэтому информирование всех врачей об аспектах терапии бисфосфонатами важно для повышения эффективности ведения такого сложного контингента пациентов.

Ключевым аспектом в снижении частоты развития БОНЧ является междисциплинарный подход. Гинекологи, эндокринологи, онкологи и ревматологи, назначающие бисфосфонаты, должны не только оценивать необходимость их применения, но и своевременно информировать пациентов о возможных рисках. Стоматологическая санация перед началом терапии, регулярное наблюдение за состоянием полости рта, коррекция факторов риска и индивидуализированная тактика ведения пациентов позволяют значительно снизить вероятность остеонекроза и повысить безопасность лечения.

Таким образом, успешное ведение пациентов, получающих бисфосфонаты, возможно только при комплексном взаимодействии специалистов. Внедрение стратегий профилактики, ранняя диагностика и своевременная коррекция лечения являются основными направлениями в борьбе с этим осложнением, что позволит сохранить качество жизни пациентов и минимизировать риски, связанные с терапией бисфосфонатами. ☺

Литература

1. Van Poznak C.H., Unger J.M., Darke A.K., et al. Association of osteonecrosis of the jaw with zoledronic acid treatment for bone metastases in patients with cancer. *JAMA Oncol.* 2021; 7 (2): 246–254.
2. Edwards B.J., Gounder M., McKoy J.M., et al. Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Lancet Oncol.* 2008; 9 (12): 1166–1172.
3. Mavrokokki T., Cheng A., Stein B., et al. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2007; 65 (3): 415–423.
4. Fleisch H. The use of bisphosphonates in osteoporosis. *Brit. J. Clin. Pract.* 1994; 48 (6): 323–326.
5. Fleisch H. Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res.* 2002; 4: 30–34.
6. Cakar S., Selvi F., Keskin C. Bisphosphonates and Bone. *Orthopedic Surg.*, 2012.
7. Russell R.G. Bisphosphonates: The first 40 years. *Bone.* 2011; 49: 2–19.
8. Шварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза. М.: Мед. информ. агентство, 2002.
9. Allen M.R., Burr D.B. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2009; 67 (5): 61–70.
10. Katsarelis H., Pazianas M. Infection and medication-related osteonecrosis of the jaw. *J. Dent. Res.* 2015; 94 (4): 534–539.
11. Allen M.R., Ruggiero S.L. A review of pharmaceutical agents and oral bone health: how osteonecrosis of the jaw has affected the field – 2014. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 2014; 29 (1): e45–e57.
12. Zandi M., Dehghan A., Janbaz P., et al. The starting point for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Alveolar bone or oral mucosa? A randomized, controlled experimental study. *J. Cranio-Maxillofac. Surg.* 2017; 45 (1): 157–161.



13. Santini D., Vincenzi B., Dicuonzo G., et al. Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9 (8): 2893–2897.
14. Hoefert S., Schmitz I., Tannapfel A., et al. Importance of microcracks in etiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a possible pathogenetic model of symptomatic and non-symptomatic osteonecrosis of the jaw based on scanning electron microscopy findings. *Clin. Oral Investig.* 2010; 14: 271–284.
15. Diego R., D'Orto O., Pagani D., et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a therapeutic dilemma. *Oral Maxillofac. Surg.* 2007; 103 (3): e1–e5.
16. Hansen T., Kunkel M., Weber A., et al. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates – histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *Oral Patolog. Medicine.* 2006; 35 (3): 155–160.
17. Estilo C.L., Van Poznak C.H., Williams T., et al. Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients with advanced cancer treated with bisphosphonate therapy. *Oncologist.* 2008; 13 (8): 911–920.
18. Favia G., Pilolli G.P., Maiorano E. Histologic and histomorphometric features of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an analysis of 31 cases with confocal laser scanning microscopy. *Bone.* 2009; 45 (3): 406–413.
19. Reid I.R., Bolland M.J., Grey A.B., et al. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone.* 2007; 41 (3): 318–320.
20. Woo S.-B., Hellstein J.W., Kalmar J.R. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144 (10): 753–761.
21. Chiandussi S., Biasotto M., Dore F., et al. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofac. Radiol.* 2006; 35 (4): 236–243.
22. Dunstan C.R., Felsenberg D., Seibel M.J., et al. Therapy insight: the risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2007; 4: 42–55.
23. Dannemann C., Gratz K.W., Zwahlen R., et al. Clinical experiences with bisphosphonates – induced osteochemonecrosis of the jaws. *Swiss Med. Wkly.* 2006; 136: 504–504.
24. Pozzi S., Marcheselli R., Sacchi S., et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review of 35 cases and an evaluation of its frequency in multiple myeloma patients. *Leuk. Lymphoma.* 2007; 48 (1): 56–64.
25. O'Ryan F.S., Khoury S., Liao W., et al. Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator. *Oral Maxillofac. Surg.* 2009; 67 (7): 1363–1372.
26. 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): 2270–2291.
27. Saad F., Brown J.E., Van Poznak C.H., 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.
28. Kademani D., Koka S., Lacy M.Q., et al. Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81 (8): 1100–1103.
29. Khan A.A., Sándor G.K.B., Dore E., et al. Canadian Consensus Practice Guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J. Rheumatol.* 2008; 35 (7): 1391–1397.
30. Epstein J.B., Güneri P., Barasch A., et al. Appropriate and necessary oral care for people with cancer: guidance to obtain the right oral and dental care at the right time. *Supportive Care Cancer.* 2014; 22: 1981–1988.
31. Mozzati M., Arata V., Gallesio G., et al. Tooth extraction in patients on zoledronic acid therapy. *Oral Oncol.* 2012; 48 (9): 817–821.

Osteonecrosis of the Jaw as a Complication of Bisphosphonate Therapy: an Interdisciplinary View of the Problem

K.A. Kunizhev¹, I.A. Karapetyan¹, M.M. Sonova, PhD^{1,2}, E.A. Karapetyan^{1,2}

¹ Russian University of Medicine, Moscow

² Moscow City Oncology Hospital No 24

Contact person: Kantemir A. Kunizhev, kunizhevka@gmail.com

Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (BRONJ) is a serious complication of antiresorptive therapy that requires close attention from physicians of various specialties. Despite the proven efficacy of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis and cancer, their long-term use is accompanied by risks that cannot be ignored. Interdisciplinary interaction of gynecologists, oncologists, endocrinologists, dentists and maxillofacial surgeons is a key aspect of BRONJ prevention and treatment. Gynecologists prescribing bisphosphonates to postmenopausal women should take into account the risk of osteonecrosis, perform preliminary oral sanitation, and regularly monitor the dental status of patients. In turn, dentists and surgeons should take into account the history of bisphosphonate use when planning invasive interventions. Thus, bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw remains a serious complication requiring a multidisciplinary approach, careful monitoring and individual selection of therapy, which will minimize risks and improve the quality of life of patients receiving antiresorptive therapy.

Keywords: bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw, osteonecrosis, osteoporosis, antiresorptive therapy