

DOI: 10.37988/1811-153X\_2023\_2\_76

[Е.М. Спевак](#)<sup>1</sup>,

к.м.н., челюстно-лицевой хирург

[Д.Ю. Христофорандо](#)<sup>1,2</sup>,

д.м.н., профессор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии; зав. отделением челюстно-лицевой хирургии

[С.О. Иванюта](#)<sup>2</sup>,

очный аспирант кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии

[Р.С. Спевак](#)<sup>3</sup>,

терапевт

[Н.А. Бодулина](#)<sup>2</sup>,

студентка V курса лечебного факультета

<sup>1</sup> Ставропольская городская клиническая больница скорой медицинской помощи, 355040, Ставрополь, Россия

<sup>2</sup> СтГМУ, 355017, Ставрополь, Россия

<sup>3</sup> Ставропольская краевая клиническая больница, 355029, Ставрополь, Россия

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:**

Спевак Е.М., Христофорандо Д.Ю., Иванюта С.О., Спевак Р.С., Бодулина Н.А. Терминология и классификация медикаментозного остеонекроза челюстей (обзор). — *Клиническая стоматология*. — 2023; 26 (2): 76—85. DOI: 10.37988/1811-153X\_2023\_2\_76

[Е.М. Spevak](#)<sup>1</sup>,

PhD in Medical Sciences, maxillofacial surgeon

[D.Yu. Khristoforando](#)<sup>1,2</sup>,

PhD in Medical Sciences, full professor of the Oral and maxillofacial surgery Department; head of the Maxillofacial surgery Division

[S.O. Ivanyuta](#)<sup>2</sup>,

postgraduate at the Surgical Dentistry and Maxillofacial surgery Department

[R.S. Spevak](#)<sup>3</sup>,

general practitioner

[N.A. Bodulina](#)<sup>2</sup>,

5th year student at the Medical Faculty

<sup>1</sup> Stavropol City Clinical Emergency Hospital, 355040, Stavropol, Russia

## Терминология и классификация медикаментозного остеонекроза челюстей (обзор)

**Реферат.** За прошедшие 20 лет в ключевых аспектах терминологии и классификации остеонекроза челюстей, ассоциированного с приемом лекарственных препаратов, произошли серьезные метаморфозы, которые отразили трансформацию понимания проблемы исследователями разных стран. На сегодняшний день наиболее распространенным и общеупотребительным определением данного патологического процесса является предложенное Американской ассоциацией хирургов-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов (AAOMS) в 2014 г. — «остеонекроз челюстей, связанный с лекарствами» — Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). Критерии установки диагноза медикаментозного остеонекроза челюстей по AAOMS (2014): 1) текущее или предыдущее лечение антирезорбтивными (остеомодицирующими) или антиангиогенными препаратами; 2) обнаженная кость или кость, которую можно прозондировать через внутри- или внеротовой свищ в челюстно-лицевой области, сохраняющаяся более 8 недель; 3) в анамнезе нет лучевой терапии в области головы и шеи или явного метастатического поражения челюстей. Наиболее известная классификация медикаментозного остеонекроза челюстей была предложена AAOMS в 2007 г., она включает 5 категорий пациентов (группа риска, 0, 1, 2, 3 стадия). Отличительная особенность классификации AAOMS — подчеркнута роль воспалительного процесса при MRONJ, переводящего заболевание в более тяжелую стадию. Существует также принципиально иная классификация остеонекроза челюстей, предложенная Итальянским обществом патологии полости рта и медицины (SIPMO) совместно с Итальянским обществом челюстно-лицевых хирургов (SICMF) в 2013 г., в ней выделены 3 стадии заболевания. Классификация SIPMO/SICMF рассматривает остеонекроз челюстей не только как деструктивно-некротический, но и как склеротический процесс, протекающий от ограниченных форм до диффузных с развитием осложнений. Основные спорные на сегодняшний день моменты по вопросам терминологии и классификации медикаментозного остеонекроза челюстей: возможность объединения медикаментозного и токсического остеонекроза челюстей в одну патологию, место рентгенологического метода в определении случая заболевания, необходимость проведения биопсии при остеонекрозе челюстей, дискуссия о так называемой 0-й стадии — неэкспонированного варианта заболевания (без оголения кости), принципы построения классификаций в зависимости от разных признаков. Данные приводятся в соответствии с позиционными документами, а также с клиническими рекомендациями по медикаментозному остеонекрозу челюстей ведущих мировых научно-медицинских сообществ.

**Ключевые слова:** остеонекроз челюстей, бисфосфонаты, деносуаб, остеомодицирующие агенты

## Terminology and classification of medication-related osteonecrosis of the jaws (review)

**Abstract.** Over the past 20 years, key aspects of the terminology and classification of drug-associated osteonecrosis of the jaws have undergone major metamorphoses that have reflected a transformation in the understanding of the problem by researchers in various countries. To date, the most common and commonly used definition of this pathological process is the Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) proposed by the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) in 2014. The criteria for establishing a diagnosis of drug-induced osteonecrosis of the jaws according to AAOMS (2014) are: 1) current or previous treatment with antiresorptive (osteomodifying) or antiangiogenic drugs; 2) exposed bone or bone that can be probed through an intraoral or extraoral fistula in the maxillofacial region that persists for more than 8 weeks; 3) there is no history of radiation therapy in the head and neck area or an obvious metastatic lesion of the jaws. The most well-known classification of drug-induced osteonecrosis of the jaws is the classification proposed by AAOMS in 2007, which includes 5 categories of patients (risk group, 0, 1, 2, 3 stages). A distinctive feature of the AAOMS classification is the emphasized

<sup>2</sup> Stavropol State Medical University,  
355017, Stavropol, Russia

<sup>3</sup> Stavropol Regional Clinical Hospital,  
355029, Stavropol, Russia

#### FOR CITATION:

Spevak E.M., Khristoforando D.Yu., Ivanyuta S.O., Spevak R.S., Bodulina N.A. Terminology and classification of medication-related osteonecrosis of the jaws (review). *Clinical Dentistry (Russia)*. 2023; 26 (2): 76—85 (In Russian). DOI: 10.37988/1811-153X\_2023\_2\_76

role of the inflammatory process in MRONJ, which translates the disease into a more severe stage. There is also a fundamentally different classification of osteonecrosis of the jaws, proposed by the Italian Society of Oral Pathology and Medicine (SIPMO) together with the Italian Society of Maxillofacial Surgeons (SICMF) in 2013, in which 3 stages of the disease are distinguished. The SIPMO/SICMF classification considers osteonecrosis of the jaws not only as a destructive-necrotic, but also as a sclerotic process that occurs from limited to diffuse forms with the development of complications. The main controversial issues that exist today regarding the terminology and classification of drug-induced osteonecrosis of the jaws are: the possibility of combining drug-induced and toxic osteonecrosis of the jaws into one pathology, the place of the X-ray method in determining the case of the disease, the need for a biopsy in osteonecrosis of the jaws, a discussion about the so-called Stage 0 — unexposed variant of the disease (without exposing the bone), principles for constructing classifications depending on various signs. The data are presented in accordance with the position papers, as well as clinical guidelines for drug-induced osteonecrosis of the jaws of the world's leading scientific and medical communities.

**Key words:** osteonecrosis of the jaws, bisphosphonates, denosumab, bone-modifying agents

## ВВЕДЕНИЕ

Остеонекроз челюстей как тяжелое последствие лекарственной терапии представляет собой одну из наиболее трудных задач для клинициста [1]. Данное осложнение уже не один год составляет значительную долю среди пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями челюстей, и нет оснований полагать, что в ближайшее время ситуация изменится [2].

В 2023 г. эта патология отмечает своеобразный юбилей: 20 лет назад, в 2003 г., Робертом Марксом впервые были опубликованы сведения об атипичном течении остеомиелита челюстных костей у пациентов, принимающих бисфосфонаты [3]. Длительное время исследователи делились далеко не утешительными результатами о сложностях диагностики [4], тяжелом течении заболевания [5, 6], низкой осведомленности медицинского сообщества в вопросах междисциплинарного взаимодействия по таким пациентам [7, 8]. Далеко не сразу специалисты убедились, что с медикаментозным остеонекрозом челюстей (МОНЧ) можно работать, добиваясь не только улучшения качества жизни пациента [9], но и его полной реабилитации в отношении органов челюстно-лицевой области (ЧЛО) [10–12].

Сегодня этой теме посвящены многоцентровые исследования [13, 14], консенсусные документы ведущих мировых медицинских сообществ [15–27], диссертационные работы [28–31] и патентные разработки [32–34]. Следствием этого стало гораздо более глубокое понимание проблемы как за рубежом, так и в нашей стране, а также появившийся целый ряд спорных вопросов.

**Цель исследования** — обобщение и анализ тех изменений, которые произошли в ключевых клинических аспектах: терминологии и классификации МОНЧ с 2003 г. по настоящее время.

## ТЕРМИНОЛОГИЯ ОСТЕОНЕКРОЗА ЧЕЛЮСТЕЙ, АССОЦИИРОВАННОГО С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТОВ

Первоначально исследователи столкнулись с остеонекрозом челюстей как осложнением бисфосфонатотерапии у онкологических пациентов, затем — у пациентов с остеопорозом. В связи с этим в 2003 г. появился

термин Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ), а в 2007 г. — первый позиционный документ по BRONJ Американской ассоциации хирургов-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов (AAOMS) [15].

В обновлении 2014 г. [17] AAOMS изменила термин «остеонекроз челюстей, связанный с бисфосфонатами» на «остеонекроз челюстей, связанный с лекарствами» — Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ), так как было установлено, что он может запускаться и другими препаратами: моноклональными антителами, ингибиторами тирозинкиназы и фактора роста эндотелия сосудов, мишенями ингибиторов рапамицина для млекопитающих, селективными модуляторами рецепторов эстрогена, иммунодепрессантами, глюкокортикостероидами. Данного термина рекомендуют придерживаться также Многонациональная ассоциация поддерживающей терапии при раке совместно с Международным обществом онкологии полости рта и Американским обществом клинической онкологии (Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology/American Society of Clinical Oncology — MASCC/ISOO/ASCO) [27].

Японский союзный комитет по остеонекрозу челюсти использует термин Anti-resorptive agent-related osteonecrosis (ARONJ) — остеонекроз, связанный с антирезорбтивными агентами, в связи с недостаточным количеством случаев остеонекроза челюстей, связанного с другими лекарственными препаратами, в Японии [21]. В свою очередь Итальянское общество патологии полости рта и медицины (Società Italiana de Patologia e Medicina Orale — SIPMO) совместно с Итальянским обществом челюстно-лицевых хирургов (Società Italiana di Chirurgia Maxillo-facciale — SICMF) в обновлении рекомендаций 2020 г. предлагают использовать более короткий термин — OsteoNecrosis of the Jaw (ONJ) в англоязычной транскрипции (Osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata), подразделяя его на BRONJ (связанный с использованием бисфосфонатов) и non-BRONJ (связанный с другими лекарственными веществами) [20]. При этом термин MRONJ также упоминается в работах итальянских авторов [13].

В нашей стране в различных исследованиях можно встретить определения «бисфосфонатный остеонекроз

челюстей» [1, 5, 28–31, 33, 34], «препарат-ассоциированный остеонекроз челюстей» [35], «медикаментозно-ассоциированный остеонекроз челюстей» [2, 9], «лекарственный остеонекроз челюстей» [36]. В последней редакции клинических рекомендаций Общества специалистов в области челюстно-лицевой хирургии по воспалительным заболеваниям челюстей авторы сходятся на термине «медикаментозный остеонекроз челюстей» с кодировкой K10.2 по МКБ-10 [37].

На сегодняшний день наиболее велико число зарегистрированных случаев остеонекроза челюстей, связанного с бисфосфонатами и деносуабом [38]. Для этих препаратов также используется определение bone-modifying agents (BMAs) или остеомодифицирующие агенты (ОМА) [27]. Согласно рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) по профилактике и лечению патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях, лекарственный остеонекроз челюсти вынесен в особые состояния при использовании ОМА [39].

Специалистам в области челюстно-лицевой хирургии известно, что остеонекроз челюстей могут вызывать также наркотические препараты на основе фосфорсодержащих веществ (дезоморфин, первитин и др.). В нашей стране, по сообщениям различных авторов, проблема токсических (фосфорных, дезоморфиновых) остеонекрозов не теряет своей актуальности [40, 41].

Подобный тип остеонекроза имеет характерные особенности: преобладание диффузного поражения костной ткани, вовлечение в процесс не только челюстей, но и других костей лицевого скелета (скуловой, клиновидной, решетчатой, костей носа, стенок орбиты и т.д.), наличие массивных периостальных наслоений в зоне некроза.

Некоторые авторы в проведенных исследованиях объединяют патологию у наркозависимых и у пациентов, принимающих препараты по назначению врача [2, 42]. Таким образом, косвенно подтверждается предположение о том, что подобное осложнение является дозозависимым следствием использования лекарственных средств, а значит, теоретически и практически предотвратимо, и требуются другие критерии безопасного их использования [36]. Тем не менее у большинства исследователей не вызывает сомнений, что положительные эффекты использования ОМА при метастатическом поражении костей скелета и тяжелых формах остеопороза перевешивают незначительный риск развития остеонекроза челюстей [39, 43]. Следует отметить, что ни в одном из изученных нами позиционных документов среди препаратов, которые могут вызывать MRONJ, наркотические средства не указываются [15–27].

За последние два года пандемия COVID-19 тоже внесла свою лепту в структуру воспалительных заболеваний ЧЛО в виде постковидного некроза костей лицевого скелета и околоносовых пазух [44]. Существует мнение, что высокие дозы глюкокортикостероидов при лечении тяжелой коронавирусной инфекции дают толчок к тромбозу, приводящему к ишемии и некрозу на уровне как микроциркуляторного русла слизистой полости носа, так и более крупных сосудов ЧЛО [45–47].

В этиологии постковидного некроза уделяют внимание также гипергликемии, грибковой инвазии, иммуносупрессии [48, 49]. Ранее с подобными обширными поражениями специалисты сталкивались в редких случаях: у иммунокомпрометированных пациентов с лейкозами, после пересадки органов, с тяжелым течением сахарного диабета, на фоне приема гормональных и цитостатических препаратов [50]. Коронавирусная инфекция значительно увеличила частоту встречаемости таких пациентов повсеместно во всем мире [51]. Можно ли отнести эти случаи к МОНЧ или данное осложнение имеет другие причины, покажут дальнейшие исследования.

#### КРИТЕРИИ УСТАНОВКИ ДИАГНОЗА «МЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ ОСТЕОНЕКРОЗ ЧЕЛЮСТЕЙ»

Очень важно в клиническом отношении определение случая заболевания. Для постановки диагноза MRONJ по AAOMS врачи должны подтвердить у пациента наличие всех трех критериев: 1) текущее или предыдущее лечение антирезорбтивными (osteомодифицирующими) или антиангиогенными препаратами; 2) обнаженная кость или кость, которую можно прозондировать через внутри- или внеротовой свищ в ЧЛО, сохраняющаяся более 8 недель; 3) в анамнезе нет лучевой терапии в области головы и шеи или явного метастатического поражения челюстей [18].

При этом AAOMS [18], MASCC/ISOO/ASCO [27], а также Международная целевая группа по изучению остеонекроза челюстей [25] настаивают на том, что диагноз MRONJ устанавливается на основании вышеперечисленных объективных клинических данных, а рентгенологическое исследование является дополнительным методом, позволяющим оценить топографию и объем поражения. Данное обстоятельство, по мнению авторов, должно помочь клиницистам избежать ошибок гипердиагностики в отношении пациентов, принимающих препараты с антирезорбтивным и (или) антиангиогенным действием, у которых при рентгенологическом исследовании обнаруживаются схожие с MRONJ неспецифические признаки, характерные для 0–1-й стадии по AAOMS (см. ниже), которые тем не менее не могут прогрессировать до этого состояния. По мнению данной группы исследователей, оценка только результатов рентгенограмм может привести к переоценке истинной частоты заболевания путем включения сомнительных случаев.

Позиция SIPMO/SICMF (Италия) по определению случая МОНЧ отличается от позиции AAOMS. В консенсусном документе 2013 г. с обновлением в 2020 г. ими было дано общее определение данного осложнения как «побочной лекарственной реакции, прогрессирующего разрушения и гибели кости, поражающих нижнюю и верхнюю челюсти у пациентов, подвергшихся лечению препаратами, которые, как известно, повышают риск данного осложнения при отсутствии предшествующего лучевого лечения» [19, 20]. Специалисты SIPMO/SICMF настаивают, что МОНЧ может быть диагностирован не только клинически, но и рентгенологически, независимо от наличия обнаженной некротизированной кости

или свищевых ходов в области челюсти, если имеются рентгенологические признаки заболевания, характерные для 1–2-й стадий по SIPMO/SICMF (см. ниже) при наличии соответствующего анамнеза.

На возможность ранней рентгенологической диагностики МОНЧ указывают и некоторые российские авторы [52, 53].

Кроме того, специалисты SIPMO/SICMF вместе с Европейской целевой группой по MRONJ [26] предположили, что требование 8-недельного наблюдения за потенциальным проявлением MRONJ для соответствия определению случая, возможно, больше не требуется. По их данным, примерно от трети до половины пациентов получают данное осложнение без удаления зуба или другой травмы в анамнезе [54], и дифференциальный диагноз с другими заболеваниями зубов и челюстных костей может быть поставлен без необходимости ждать 2 месяца, что может ухудшить состояние пациента [55].

Критерий «отсутствие метастатического поражения челюстей» в определении MRONJ, на наш взгляд, является наиболее нераскрытым в клиническом отношении. Специалисты AAOMS подчеркивают, что удаленные во время операции ткани от пациента должны быть направлены на гистологическое исследование [17], поскольку в таких образцах обнаруживали признаки злокачественности [56]. Однако предлагаемый AAOMS консервативный протокол лечения MRONJ не предусматривает никаких инвазивных манипуляций, а единственным диагностическим методом, позволяющим подтвердить или опровергнуть наличие любой онкопатологии челюсти, является инцизионная биопсия кости [15–18]. У клинициста возникает закономерный вопрос: в каких случаях необходимо проводить биопсию пациентам с MRONJ, чтобы соответствовать критериям установки этого диагноза [57]? В документе AAOMS 2014 г. используется следующая формулировка: «при отсутствии явного метастатического поражения челюстей», без дополнительного описания [17], а в документе 2022 г. это уточнение — «явного» (obvious) — отсутствует [18]. Некоторые позиционные документы (Корейской ассоциации хирургов полости рта и ЧЛО [22], Международной целевой группы по остеонекрозу челюстей [25], MASCC/ISOO/ASCO [27]) вообще исключают из определения МОНЧ данный критерий.

Японский союзный комитет по остеонекрозу челюстей указывает, что костные поражения ARONJ необходимо дифференцировать от метастазирования рака в челюстную кость при гистологическом исследовании, однако не указывается, каким именно образом должен быть получен материал — биопсийным или операционным [21]. Рекомендации Европейской целевой группы по медикаментозному остеонекрозу челюстей в этом отношении также неоднозначны. В частности, они считают, что стадия 0 классификации AAOMS является диагностической проблемой, поскольку имеют место совпадения с другими заболеваниями полости рта, и в конечном итоге она может потребовать подтверждения с помощью визуализации и (или) гистопатологии, а единственным окончательным доказательством

неэкспонированного варианта MRONJ (без оголения кости) может быть гистопатологическое подтверждение некротизации кости. При этом указано, что решение о биопсии должно приниматься на индивидуальной основе [26].

Более или менее разъясняет ситуацию итальянский консенсусный документ 2020 г., где первичное опухолевое заболевание челюстей и метастатическое поражение челюстей отнесены к критериям «сомнения». Комиссия SIPMO/SICMF считает, что биопсию кости следует проводить с диагностической целью только при подозрении на метастазы солидных опухолей в челюсть. Гистологическому исследованию могут быть подвергнуты фрагменты альвеолы кости после экстракции зубов у пациента, который принимает препараты, способные вызывать ONJ. Кроме того, можно выполнить биопсию кости, если некротический процесс был вызван ранее проведенным хирургическим вмешательством на челюсти [20].

#### СТАДИИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ОСТЕОНЕКРОЗА ЧЕЛЮСТЕЙ ПО РАЗЛИЧНЫМ КЛАССИФИКАЦИЯМ И ИХ КЛИНИЧЕСКАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

Стадирование МОНЧ относится к важным клиническим аспектам, поскольку, согласно ведущим мировым рекомендациям, стадия заболевания является основным критерием выбора лечебной тактики. Существует большой разброс мнений в этом отношении.

Классификация AAOMS, впервые предложенная в 2007 г. [15], выдержала 3 обновления позиционного документа по MRONJ (в 2009 [16], 2014 [17] и 2022 г. [18]) и не претерпела существенных изменений, за исключением добавления 0-й стадии в 2009 г. Согласно этой классификации, существуют 5 категорий пациентов в отношении MRONJ.

- 1) Группа риска — пациенты, лечившиеся антирезорбтивными и (или) антиангиогенными препаратами, без клинических признаков остеонекроза.
- 2) Стадия 0 — возможно отсутствие обнажения некротизированной кости, но имеются такие неспецифические симптомы, как зубная боль без одонтогенной причины, ноющая боль в области нижней челюсти, иногда иррадиирующая в область височно-нижнечелюстного сустава, боль в области верхнечелюстной пазухи, которая может быть связана с воспалением и истончением ее стенки; подвижность зубов с интактным пародонтом, свищевые ходы, не имеющие одонтогенной причины. Рентгенологические признаки — потеря или резорбция альвеолярной кости, не связанные с хроническим заболеванием пародонта; изменения трабекулярного рисунка — уплотнение костной ткани и отсутствие новообразованной кости в лунках удаленных зубов; области остеосклероза, поражающие альвеолярную и (или) окружающую базиллярную кость; утолщение/затемнение периодонтальной связки (утолщение замыкающих пластинок, склероз и уменьшение размера промежутка между периодонтальными связками).
- 3) Стадия 1 — обнажение участка некротизированной кости челюсти без признаков воспаления и боли.

4) Стадия 2 — обнажение участка некротизированной кости челюсти, сопровождающееся болью и явлениями воспаления. У пациентов с 1-й и 2-й стадией MRONJ могут быть рентгенологические признаки, указанные для стадии 0, которые локализируются в области альвеолярной кости.

5) Стадия 3 — обнажение участка некротизированной кости с признаками воспаления, а также один признак или более из нижеперечисленных: поражение, выходящее за пределы альвеолярной кости (т.е. поражение нижнего края и ветви нижней челюсти, верхнечелюстной пазухи и скуловой дуги при остеонекрозе верхней челюсти), наличие патологического перелома челюсти, свищевой ход на коже, наличие ороантрального или ороназального сообщений.

Согласно рекомендациям AAOMS, на ранних стадиях (0–1) предпочтение отдается консервативным методам, секвестрэктомии, частичной резекции с сохранением непрерывности челюсти, на поздних (2–3) — субтотальной и тотальной резекции с эндопротезированием.

Классификация MRONJ по AAOMS используется в позиционных документах по МОНЧ медицинских обществ других стран: Японского союзного комитета по остеонекрозу челюстей [21], Корейского общества исследований костной ткани и минералов, Корейской ассоциации хирургов полости рта и ЧЛО [22], Австрийского стоматологического сообщества [23], Бразильского общества эндокринологии и метаболизма, Бразильского общества стоматологии и патологии полости рта, Бразильской ассоциации оценки состояния костей и остеометаболизма [24].

Отличительная особенность классификации AAOMS — в ней подчеркнута роль воспалительного процесса при MRONJ, переводящего заболевание в более тяжелую стадию. Данное обстоятельство является предметом критики классификации AAOMS со стороны ряда авторов [20, 28, 30], считающих, что присоединение вторичного воспаления не является критерием тяжести заболевания, так как при соответствующем лечении оно устраняется, гораздо более важны факт обнажения костной ткани, объем некротизированной кости, наличие осложнений остеонекроза.

Ведется также дискуссия в отношении так называемой 0-й стадии заболевания. Исследователи AAOMS в своем последнем позиционном документе 2022 г. определяют 0-ю стадию как продромальную или доклиническую, в связи с тем, что со временем, по их данным, до 50% этих случаев могут прогрессировать до 1-й, 2-й или 3-й стадии MRONJ [18].

Тем не менее, само определение MRONJ со стороны AAOMS в обновлении 2014 и 2022 гг. парадоксальным образом осталось неизменным и не включает пациентов с неэкспонированной (неоголенной) костью и без свищевых ходов. Согласно данным японских [21] и корейских [22] исследователей, а также Международной целевой группы по остеонекрозу челюстей [25], следует избегать гипердиагностики в отношении 0-й стадии МОНЧ в связи с дисбалансом соотношения риск/польза отмены антирезорбтивных препаратов. MASCC/ISOO/ASCO предлагают 0-ю стадию как стадию повышенного

риска [27]. В свою очередь, по заявлению Европейской целевой группы по остеонекрозу челюстей [26], а также специалистов SIPMO/SICMF [20], невключение пациентов с признаками 0-й стадии в определение случая искажает эпидемиологические данные и существенно занижает истинный показатель распространенности данного осложнения у пациентов, принимающих антирезорбтивные (антиангиогенные) препараты [58].

Очевидно, что классификация AAOMS на сегодняшний день остается наиболее распространенным в мире руководством по диагностике и лечению МОНЧ, однако не общепринятым. В других странах разные авторы и медицинские организации разрабатывают классификации данного заболевания в соответствии с собственными научными и клиническими разработками.

В этом отношении заслуживает представления итальянский вариант классификации ONJ по версии SIPMO/SICMF (2013, 2020) [20].

**Стадия 1** — фокальный (очаговый) остеонекроз; 1а — асимптоматическая, 1б — симптоматическая (боль и/или нагноение). Клинические признаки и симптомы — неприятный запах изо рта, одонтогенный абсцесс, асимметричность нижней челюсти, зубные и челюстные боли, оголение костной ткани, свищ слизистой оболочки, отсутствие репарации слизистой оболочки и лунки после удаления зубов, подвижность зубов, онемение губы, гнойные выделения, спонтанная секвестрация костных фрагментов, воспалительная контрактура, отек мягких тканей. Рентгенологические признаки — утолщение трабекул, очаговый медуллярный остеосклероз, сохранение альвеол после экстракции зубов, расширение пародонтального пространства.

**Стадия 2** — диффузный остеонекроз; 2а — асимптоматическая, 2б — симптоматическая (боль и/или нагноение). Клинические признаки и симптомы как при стадии 1. Рентгенологические признаки — диффузный остеосклероз с наличием или отсутствием ороантрального (ороназального) сообщения, утолщение стенок канала нижнелуночкового нерва, периостальная реакция, секвестрация, синусит.

**Стадия 3** — осложненный остеонекроз. Клинические признаки как для стадии 2, наличие ороантрального (ороназального) сообщения с клиническими проявлениями (выделения из носа), свищевые ходы на коже, патологическая подвижность нижней челюсти с сохраненной окклюзией или без нее. Рентгенологические признаки — патологический перелом, обширный остеолит дна верхнечелюстного синуса, остеосклероз скуловой кости и/или твердого неба.

Итальянская классификация ONJ рассматривает остеонекроз челюстей не только как деструктивно-некротический, но и как склеротический процесс, протекающий от ограниченных форм до диффузных с развитием осложнений. 0-я стадия в этой классификации отсутствует, и пациенты, которые имеют неэкспонированный вариант MRONJ (0-я стадия по AAOMS), относятся к типу 1а или 1б. Отличительной особенностью 3-й стадии являются не только наличие рентгенологических признаков формирующихся осложнений, но и их клиническая манифестация. Возможность

выполнения хирургического лечения ONJ в Итальянском консенсусе предусмотрена на ранних стадиях патологии. Авторы считают, что при деструктивных симптоматических формах ONJ хирургическое вмешательство откладывать не следует.

В нашей стране на кафедре челюстно-лицевой, реконструктивно-восстановительной и пластической хирургии МГМСУ им. А.И. Евдокимова в 2014 г. была предложена своя классификация бисфосфонатного остеонекроза челюстей: 1-я стадия — участок обнаженной костной ткани в пределах одной лунки; 2-я стадия — участок обнаженной костной ткани в пределах двух лунок и более в пределах одного квадранта (квадрант — сегмент зубного ряда от центрального резца до последнего моляра) или 1–2 зубов в пределах двух квадрантов; 3-я стадия — участок обнаженной костной ткани, включающий 3 или 4 квадранта, или наличие патологического перелома челюсти, или вовлечение в процесс нижнечелюстного канала, ветви нижней челюсти, верхнечелюстного синуса или дна полости носа [28].

В 2016 г. Н.А. Жуковой предложена другая классификация бисфосфонатного остеонекроза челюстей, основанная на рентгенологической картине заболевания [52]. Выделены следующие стадии: начальная — патологического повышения плотности костной ткани, 1-я — деструктивного очага, 2-я — формирования секвестра, 3-я — прогрессирования секвестрации, 4-я — репарации. По мнению автора, данная классификация более удобна в клиническом использовании для определения тактики лечения (хирургической или консервативной) пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей.

Кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Ставропольского государственного медицинского университета (Спевак Е.М., Христофорандо Д.Ю.) в 2017 г. также предложила классификацию бисфосфонатного остеонекроза челюстей [30]:

- 0-я стадия — зона остеонекроза клинически и рентгенологически отсутствует при наличии болей в области челюсти без одонтогенной, воспалительной, травматической либо невралгической причины.
- 1-я стадия — зона остеонекроза занимает не более 1—2 лунок рядом расположенных зубов.
- 2-я стадия — зона некроза занимает более двух лунок рядом расположенных зубов, в том числе если имеется двустороннее поражение одной из челюстей.

- 3-я стадия — наличие любого из осложнений остеонекроза — патологический перелом челюсти, свищевой ход на коже челюстно-лицевой области, ороантральное сообщение, а также двучелюстное поражение.
- Стадия клинической ремиссии — отсутствие признаков остеонекроза в течение года после проведенного лечения.

В работах отечественных авторов по лечению МОНЧ выделяются два основных направления:

- 1) на ранних стадиях — консервативная тактика с использованием различных методик для стимуляции секвестрации (озонотерапия, NO-терапия, токоферол с пентоксифиллином) с последующей секвестрэктомией [28, 31, 59];
- 2) на поздних стадиях — хирургическая тактика, которая предусматривает различные виды резекций челюстей с последующим эндопротезированием и костной пластикой, а также аппаратные способы лечения патологических переломов [29].

Важную роль в определении тактики лечения играет тяжесть воспалительного процесса при остеонекрозе челюстей [60].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общепринятые для всех специалистов обозначение патологии и ее стадирование — это залог установки правильного диагноза и корректного определения метода лечения, от этого зависит общий прогноз заболевания. На наш взгляд, термин «медикаментозный остеонекроз челюстей», который постепенно становится общеупотребительным, не указывает на безусловную ятрогенность данного патологического процесса, а лишь свидетельствует о принятии того уровня, на котором находится современная медицина, и содержит стимул для дальнейшего развития. Несомненно, для российских пациентов требуется создание отечественных рекомендаций по МОНЧ.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Поступила:** 31.03.2023     **Принята в печать:** 03.06.2023

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.  
**Received:** 31.03.2023     **Accepted:** 03.06.2023

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Эбзеев А.К. Бисфосфонатный остеонекроз челюстей у онкологических пациентов. — *Казанский медицинский журнал*. — 2020; 2: 226—231 [eLibrary ID: 42666059](#)
2. Виноградова Н.Г., Харитонов М.П., Львов К.В. Анализ микробиоты раневого отделяемого у пациентов с медикаментозно-ассоциированным остеонекрозом челюсти. — *Уральский медицинский журнал*. — 2022; 3: 30—37 [eLibrary ID: 49161396](#)
3. 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—7. [PMID: 12966493](#)

## REFERENCES:

1. Ebzeev A.K. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) in cancer patients. *Kazan Medical Journal*. 2020; 2: 226—231 (In Russian). [eLibrary ID: 42666059](#)
2. Vinogradova N.G., Kharitonova M.P., Lvov K.V. Analysis of wound discharge microbiota in patients with drug-associated osteonecrosis of the jaw. *Ural Medical Journal*. 2022; 3: 30—37 (In Russian). [eLibrary ID: 49161396](#)
3. 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—7. [PMID: 12966493](#)

4. De Antoni C.C., Matsumoto M.A., et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw, osteoradionecrosis, and osteomyelitis: A comparative histopathological study. — *Braz Oral Res.* — 2018; 32: e23. [PMID: 29723337](#)
5. Фомичев Е.В., Кирпичников М.В., Подольский В.В. Бисфосфонатный остеонекроз, осложненный патологическим переломом нижней челюсти. — *Волгоградский научно-медицинский журнал.* — 2018; 3 (59): 43—45. [eLibrary ID: 36413598](#)
6. Tamanuki T., Aoyagi T., Murano A., Matsuzaki H. Descending necrotizing mediastinitis after sequestrectomy in a patient with bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: A case report. — *Mol Clin Oncol.* — 2018; 9 (2): 215—218. [PMID: 30101025](#)
7. Tanna N., Steel C., et al. Awareness of medication related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) amongst general dental practitioners. — *Br Dent J.* — 2017; 222 (2): 121—125. [PMID: 28126996](#)
8. Acharya S., Patil V., et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: knowledge and perceptions of medical professionals on the usage of bone modifying agents and dental referrals. — *J Med Life.* — 2022; 15 (3): 368—373. [PMID: 35449990](#)
9. Карасева В.В., Еловикова Т.М., Кошечев А.С. Оценка стоматологического статуса, контроля индивидуальной гигиены и качества жизни пациентов с дефектами челюстей в сочетании с медикаментозно ассоциированным остеонекрозом. — *Стоматология.* — 2020; 5: 80—86. [eLibrary ID: 44027963](#)
10. Жидовинов А.В., Михальченко Д.В., Слетов А.А., Локтионова М.В. Лечение и реабилитация пациентов с объемными дефектами нижней челюсти. — *Клиническая стоматология.* — 2016; 2 (78): 63—66. [eLibrary ID: 26134233](#)
11. Caldrony S., Ghazali N., Dyalram D., Lubek J.E. Surgical resection and vascularized bone reconstruction in advanced stage medication-related osteonecrosis of the jaw. — *Int J Oral Maxillofac Surg.* — 2017; 46 (7): 871—876. [PMID: 28233647](#)
12. Maeda T., Yamamoto Y., Satoh A., Hayashi T. Refinements in the reconstruction of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. — *JPRAS Open.* — 2023; 35: 1—5. [PMID: 36578448](#)
13. Hayashida S., Soutome S., et al. Evaluation of the treatment strategies for medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) and the factors affecting treatment outcome: A multicenter retrospective study with propensity score matching analysis. — *J Bone Miner Res.* — 2017; 32 (10): 2022—2029. [PMID: 28585700](#)
14. Yang G., Singh S., et al. Genome-wide association study identified chromosome 8 locus associated with medication-related osteonecrosis of the jaw. — *Clin Pharmacol Ther.* — 2021; 110 (6): 1558—1569. [PMID: 34390503](#)
15. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. — *J Oral Maxillofac Surg.* — 2007; 65 (3): 369—76. [PMID: 17307580](#)
16. Ruggiero S.L., Dodson T.B., et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update. — *J Oral Maxillofac Surg.* — 2009; 67 (5 Suppl): 2—12. [PMID: 19371809](#)
17. Ruggiero S.L., Dodson T.B., et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw — 2014 update. — *J Oral Maxillofac Surg.* — 2014; 72 (10): 1938—56. [PMID: 25234529](#)
18. Ruggiero S.L., Dodson T.B., et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw, osteoradionecrosis, and osteomyelitis: A comparative histopathological study. *Braz Oral Res.* 2018; 32: e23. [PMID: 29723337](#)
5. Fomichev E.V., Kirpichnikov M.V., Podolsky V.V. The bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in the patient with pathological fracture of the mandible. *Volgograd Scientific and Medical Journal.* 2018; 3 (59): 43—45 (In Russian). [eLibrary ID: 36413598](#)
6. Tamanuki T., Aoyagi T., Murano A., Matsuzaki H. Descending necrotizing mediastinitis after sequestrectomy in a patient with bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: A case report. *Mol Clin Oncol.* 2018; 9 (2): 215—218. [PMID: 30101025](#)
7. Tanna N., Steel C., Stagnell S., Bailey E. Awareness of medication related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) amongst general dental practitioners. *Br Dent J.* 2017; 222 (2): 121—125. [PMID: 28126996](#)
8. Acharya S., Patil V., et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: knowledge and perceptions of medical professionals on the usage of bone modifying agents and dental referrals. *J Med Life.* 2022; 15 (3): 368—373. [PMID: 35449990](#)
9. Karaseva V.V., Elovikova T.M., Koshcheev A.S. Assessment of dental status, monitoring of individual hygiene and quality of life of patients with jaw defects in combination with medical osteonecrosis. *Stomatology.* 2020; 5: 80—86 (In Russian). [eLibrary ID: 44027963](#)
10. Zhidovinov A.V., Mihalchenko D.V., Sletov A.A., Loktionova M.V. Treatment and rehabilitation of patients with surround defects mandible. *Clinical Dentistry (Russia).* 2016; 2 (78): 63—66 (In Russian). [eLibrary ID: 26134233](#)
11. Caldrony S., Ghazali N., Dyalram D., Lubek J.E. Surgical resection and vascularized bone reconstruction in advanced stage medication-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017; 46 (7): 871—876. [PMID: 28233647](#)
12. Maeda T., Yamamoto Y., Satoh A., Hayashi T. Refinements in the reconstruction of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *JPRAS Open.* 2023; 35: 1—5. [PMID: 36578448](#)
13. Hayashida S., Soutome S., et al. Evaluation of the treatment strategies for medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) and the factors affecting treatment outcome: A multicenter retrospective study with propensity score matching analysis. *J Bone Miner Res.* 2017; 32 (10): 2022—2029. [PMID: 28585700](#)
14. Yang G., Singh S., et al. Genome-wide association study identified chromosome 8 locus associated with medication-related osteonecrosis of the jaw. *Clin Pharmacol Ther.* 2021; 110 (6): 1558—1569. [PMID: 34390503](#)
15. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65 (3): 369—76. [PMID: 17307580](#)
16. Ruggiero S.L., Dodson T.B., et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67 (5 Suppl): 2—12. [PMID: 19371809](#)
17. Ruggiero S.L., Dodson T.B., et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 72 (10): 1938—56. [PMID: 25234529](#)
18. Ruggiero S.L., Dodson T.B., et al. 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. [PMID: 35300956](#)
19. Bedogni A., Campisi G., Fusco V., Agrillo A. Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati e sua prevenzione. — Padua (Italy), 2013. — 152 p. (In Italian). <https://tinyurl.com/spmo13>
  20. Campisi G., Bedogni A., Fusco V. Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione. — Palermo (Italy), 2020. — 234 p. (In Italian). <https://tinyurl.com/spmo20>
  21. Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw, Yoneda T., Hagino H., et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. — *J Bone Miner Metab.* — 2017; 35 (1): 6—19. [PMID: 28035494](#)
  22. Kim J.W., Kwak M.K., et al. Medication related osteonecrosis of the jaw: 2021 position statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. — *J Bone Metab.* — 2021; 28 (4): 279—296. [PMID: 34905675](#)
  23. Svejda B., Muschitz Ch., et al. [Position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)]. — *Wien Med Wochenschr.* — 2016; 166 (1—2): 68—74 (In German). [PMID: 26847441](#)
  24. Madeira M., Rocha A.C., et al. Prevention and treatment of oral adverse effects of antiresorptive medications for osteoporosis — A position paper of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM), Brazilian Society of Stomatology and Oral Pathology (Sobep), and Brazilian Association for Bone Evaluation and Osteometabolism (Abrasso). — *Arch Endocrinol Metab.* — 2021; 64 (6): 664—672. [PMID: 34033275](#)
  25. Khan A.A., Morrison A., et al., International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. — *J Bone Miner Res.* — 2015; 30 (1): 3—23. [PMID: 25414052](#)
  26. Schiodt M., Otto S., et al. Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw—Current challenges. — *Oral Dis.* — 2019; 25 (7): 1815—1821. [PMID: 31325201](#)
  27. Yarom N., Shapiro C.L., et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. — *J Clin Oncol.* — 2019; 37 (25): 2270—2290. [PMID: 31329513](#)
  28. Заславская Н.А. Оптимизация профилактики и лечения бисфосфонатных остеонекрозов челюстей у больных со злокачественными новообразованиями: автореф. дис... к.м.н. — М.: МГМСУ, 2014. — 25 с.
  29. Мебония Т.Т. Лечение и профилактика патологических переломов у пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами нижней челюсти: дис... к.м.н.: — Волгоград: ВолгоГМУ, 2015. —
  30. Спевак Е.М. Оценка информативности и эффективности новых подходов в диагностике бисфосфонатных остеонекрозов челюстей: автореф. дис. ... к.м.н. — Тверь: ТГМУ, 2017. — 22 с. [eLibrary ID: 30441073](#)
  31. Эбзеев А.К. Применение экзогенного монооксида азота в комплексном лечении бисфосфонатного остеонекроза челюстей у пациентов с онкопатологией: автореф. дис. ... к.м.н. — Тверь: ТГМУ, 2021. — 25 с.
  32. Яременко А.И., Хацкевич Г.А., Волчков В.А., Онохова Т.Л., Туманов Э.В. Способ выбора хирургической операции по поводу медикаментозного остеонекроза челюстей в зависимости от объема остеодеструкции. — Патент RU №2784573, действ. с 28.00.2022 [eLibrary ID: 49944846](#)
- osteonecrosis of the jaws 2022 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022; 80 (5): 920—943. [PMID: 35300956](#)
19. Bedogni A., Campisi G., Fusco V., Agrillo A. Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati e sua prevenzione. Padua (Italy), 2013. 152 p. (In Italian). <https://tinyurl.com/spmo13>
  20. Campisi G., Bedogni A., Fusco V. Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione. Palermo (Italy), 2020. 234 p. (In Italian). <https://tinyurl.com/spmo20>
  21. Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw, Yoneda T., Hagino H., et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab.* 2017; 35 (1): 6—19. [PMID: 28035494](#)
  22. Kim J.W., Kwak M.K., et al. Medication related osteonecrosis of the jaw: 2021 position statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Metab.* 2021; 28 (4): 279—296. [PMID: 34905675](#)
  23. Svejda B., Muschitz Ch., et al. [Position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)]. *Wien Med Wochenschr.* 2016; 166 (1—2): 68—74 (In German). [PMID: 26847441](#)
  24. Madeira M., Rocha A.C., et al. Prevention and treatment of oral adverse effects of antiresorptive medications for osteoporosis A position paper of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM), Brazilian Society of Stomatology and Oral Pathology (Sobep), and Brazilian Association for Bone Evaluation and Osteometabolism (Abrasso). *Arch Endocrinol Metab.* 2021; 64 (6): 664—672. [PMID: 34033275](#)
  25. Khan A.A., Morrison A., et al., International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015; 30 (1): 3—23. [PMID: 25414052](#)
  26. Schiodt M., Otto S., et al. Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw—Current challenges. *Oral Dis.* 2019; 25 (7): 1815—1821. [PMID: 31325201](#)
  27. Yarom N., Shapiro C.L., et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2019; 37 (25): 2270—2290. [PMID: 31329513](#)
  28. Zaslavskaya N.A. Optimization of prevention and treatment of bisphosphonate osteonecrosis of the jaws in patients with malignant neoplasms: master's thesis abstract. Moscow: Moscow State University of Medicine and Dentistry, 2014. 25 p.
  29. Mebonia T.T. Treatment and prevention of pathological fractures in patients with bisphosphonate osteonecrosis of the mandible: master's thesis. Volgograd: Volgograd State Medical University, 2015. 137 p.
  30. Spevak E.M. Evaluation of the informativeness and effectiveness of new approaches in the diagnosis of bisphosphonate osteonecrosis of the jaws: master's thesis abstract. Tver: Tver State Medical University, 2017. 22 p. (In Russian). [eLibrary ID: 30441073](#)
  31. Ebzeev A.K. The use of exogenous nitrogen monoxide in the complex treatment of bisphosphonate osteonecrosis of the jaws in patients with oncopathology: master's thesis abstract. Tver: Tver State Medical University, 2021. 25 p. (In Russian).
  32. Yaremenko A.I., Khatskevich G.A., et al. Method for selecting a surgical operation for medical osteonecrosis of the jaws depending on the volume of osteodestruction. Patent RU #2784573, effective from 28.00.2022 (In Russian). [eLibrary ID: 49944846](#)



33. Целищева А.А., Хасанова С.Р., Аверьянов С.В., Мингазева А.З. Лекарственная повязка из растительных экстрактов для местной профилактики и лечения 0 и 1 стадии бифосфонатного некроза челюсти. — Патент RU №2769669, действ. с 21.00.2021 [eLibrary ID: 48379710](#)
34. Шелегова И.Г., Важенина Д.А., Нуриева Н.С. Способ прогнозирования вероятности бифосфонатного остеонекроза нижней челюсти при терапии золендроновой кислотой. — Патент RU №2765638, действ. с 08.00.2021 [eLibrary ID: 47993253](#)
35. Басин Е.М., Цмокалюк Е.Н. Комбинация препарат-обусловленного остеонекроза и множественной миеломы верхней челюсти. — *Голова и шея*. — 2019; 4: 61—65 [eLibrary ID: 42320802](#)
36. Спевак Е.М., Христофорандо Д.Ю., Спевак Р.С., Цымбал А.Н. Половозрастные и социальные особенности пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями челюстей. — *Innova*. — 2022; 4 (29): 22—26 [eLibrary ID: 50119906](#)
37. Общероссийская общественная организация «Общество специалистов в области челюстно-лицевой хирургии». Воспалительные заболевания челюстей: клинические рекомендации по челюстно-лицевой хирургии. — <https://tinyurl.com/guidek102>
38. Limones A., Sáez-Alcaide L.M., Díaz-Parreño S.A., Helm A., Bornstein M.M., Molinero-Mourelle P. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis. — *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. — 2020; 25 (3): e326–e336. [PMID: 32271321](#)
39. Багрова С.Г., Басин Е.М., Валиев А.К., Деньгина Н.В., Копп М.В., Кутукова С.И., Манзюк Л.В., Семиглазова Т.Ю. Профилактика и лечение патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях. — *Злокачественные опухоли*. — 2021; 352—2: 39—54 [eLibrary ID: 47989454](#)
40. Медведев Ю.А., Басин Е.М., Серова Н.С., Коршунова А.В., Бабкова А.А., Курешова Д.Н. Тотальные некрозы костей лицевого черепа у лиц с наркотической зависимостью. — *Российский стоматологический журнал*. — 2016; 4: 183—189 [eLibrary ID: 26903429](#)
41. Нестеров А.А., Яхьяева Э.Р., Тулаева Е.В. Состояние костной ткани челюстей на этапах лечения одонтогенных дезоморфных остеонекрозов. — *Клиническая стоматология*. — 2021; 1 (97): 86—93 [eLibrary ID: 44847634](#)
42. Басин Е.М. Остеонекрозы челюстей: атлас. — М.: Перо, 2021. — С. 15. [eLibrary ID: 46656716](#)
43. Anastasilakis A.D., et al. Osteonecrosis of the jaw and antiresorptive agents in benign and malignant diseases: a critical review organized by the ECTS. — *J Clin Endocrinol Metab*. — 2022; 107 (5): 1441—1460. [PMID: 34922381](#)
44. Al-Mahalawy H., El-Mahallawy Y., et al. Post-COVID-19 related osteonecrosis of the jaw (PC-RONJ): an alarming morbidity in COVID-19 surviving patients. — *BMC Infect Dis*. — 2022; 22 (1): 544. [PMID: 35701730](#)
45. Bhattacharyya A., Sarma P., et al. Rhino-orbital-cerebral-mucormycosis in COVID-19: A systematic review. — *Indian J Pharmacol*. — 2021; 53 (4): 317—327. [PMID: 34414911](#)
46. Kamat M., Datar U., Byakodi S., Kamat S., Vimal Kumar V. COVID-19-associated mucormycosis of head-and-neck region: A systematic review. — *J Clin Transl Res*. — 2022; 8 (1): 31—42. [PMID: 35187287](#)
47. Соловьев М.М., Катинас Е.Б., Карпищенко С.А., Курусь А.А., Зубарева А.А. Инвазивный микоз? Или инфаркт верхней челюсти? — *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. — 2021; 4: 71—80 [eLibrary ID: 47977099](#)
33. Tselishcheva A.A., Khasanova S.R., Averyanov S.V., Mingazeva A.Z. Medicinal dressing of herbal extracts for local prevention and treatment of 0 and 1 stages of bisphosphonate necrosis of jaw. Patent RU #2769669, effective from 21.00.2021 (In Russian). [eLibrary ID: 48379710](#)
34. Shelegova I.G., Vazhenina D.A., Nurieva N.S. Method for predicting the probability of biphosphonate osteonecrosis of the lower jaw in therapy with zoledronic acid. Patent RU #2765638, effective from 08.00.2021 (In Russian). [eLibrary ID: 47993253](#)
35. Basin E.M., Tsmokalyuk E.N. Combination of drug-induced osteonecrosis and multiple myeloma of the upper jaw. *Head and Neck*. 2019; 4: 61—65 (In Russian). [eLibrary ID: 42320802](#)
36. Spevak E.M., Christophorando D.Yu., Spevak R.S., Tsymbal A.N. Gender, age and social characteristics of pateints with chronic inglammatory diseases of the jaws. *Innova*. 2022; 4 (29): 22—26 (In Russian). [eLibrary ID: 50119906](#)
37. Russian public “Society of specialists in maxillofacial surgery”. Inflammatory jaw diseases: clinical guidelines for maxillofacial surgery. <https://tinyurl.com/guidek102>
38. Limones A., Sáez-Alcaide L.M., Díaz-Parreño S.A., Helm A., Bornstein M.M., Molinero-Mourelle P. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020; 25 (3): e326–e336. [PMID: 32271321](#)
39. Bagrova S.G., Basin E.M., Valiev A.K., Dengina N.V., Kopp M.V., Kutukova S.I., Manzyuk L.V., Semiglazova T.Yu. Prevention and treatment of bone pathology in malignant neoplasms. *Malignant Tumours*. 2021; 352—2: 39—54 (In Russian). [eLibrary ID: 47989454](#)
40. Medvedev Yu.A., Basin E.M., Serova N.S., Korshunova A.V., Babkova A.A., Kureshova D.N. Total jaw osteonecrosis among drug addicts. *Russian Journal of Dentistry*. 2016; 4: 183—189 (In Russian). [eLibrary ID: 26903429](#)
41. Nesterov A.A., Yakhyeva E.R., Tulaeva E.V. Conditions of the jaw bone tissue at the stages of odontogenic desomorphine osteonecrosis treatment. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2021; 1 (97): 86—93 (In Russian). [eLibrary ID: 44847634](#)
42. Basin E.M. Osteonecrosis of the jaws: Atlas. Moscow: Quill, 2021. P. 15 (In Russian). [eLibrary ID: 46656716](#)
43. Anastasilakis A.D., Pepe J., Napoli N., Palermo A., Magopoulos C., Khan A.A., Zillikens M.C., Body J.J. Osteonecrosis of the jaw and antiresorptive agents in benign and malignant diseases: a critical review organized by the ECTS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; 107 (5): 1441—1460. [PMID: 34922381](#)
44. Al-Mahalawy H., El-Mahallawy Y., Dessoky N.Y., Ibrahim S., Amer H., Ayad H.M., El Sherif H.M., Shabaan A.A. Post-COVID-19 related osteonecrosis of the jaw (PC-RONJ): an alarming morbidity in COVID-19 surviving patients. *BMC Infect Dis*. 2022; 22 (1): 544. [PMID: 35701730](#)
45. Bhattacharyya A., Sarma P., et al. Rhino-orbital-cerebral-mucormycosis in COVID-19: A systematic review. *Indian J Pharmacol*. 2021; 53 (4): 317—327. [PMID: 34414911](#)
46. Kamat M., Datar U., Byakodi S., Kamat S., Vimal Kumar V. COVID-19-associated mucormycosis of head-and-neck region: A systematic review. *J Clin Transl Res*. 2022; 8 (1): 31—42. [PMID: 35187287](#)
47. Solovyov M., Katinas E., Karpischenko S., Kurus A., Zubareva A. Invasive mycosis? Or maxillary infarction? *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2021; 4: 71—80 (In Russian). [eLibrary ID: 47977099](#)

48. Sen M., Honavar S.G., et al., members of the Collaborative OPAI-IJO Study on Mucormycosis in COVID-19 (COSMIC) Study Group Epidemiology, clinical profile, management, and outcome of COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis in 2826 patients in India — Collaborative OPAI-IJO study on mucormycosis in COVID-19 (COSMIC), report 1. — *Indian J Ophthalmol.* — 2021; 69 (7): 1670—1692. [PMID: 34156034](#)
49. Хостелиди С.Н., Зайцев В.А., и др. Мукормикоз у больных COVID-19 в России: результаты проспективного многоцентрового исследования. — *Журнал инфектологии.* — 2022; 2: 116—127 [eLibrary ID: 49326623](#)
50. Баранова И.Б., Попова М.О., Яременко А.И., Зубкова Н.В., Пинегина О.Н., Николаев И.Ю. Инвазивный мукормикоз с поражением органов челюстно-лицевой области у онкогематологических больных на фоне химиотерапевтического лечения и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. — *Стоматология.* — 2022; 2: 80—86 [eLibrary ID: 48239911](#)
51. Hoenigl M., Seidel D., et al., ECMM and ISHAM collaborators The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: a review of cases from 18 countries. — *Lancet Microbe.* — 2022; 3 (7): e543-e552. [PMID: 35098179](#)
52. Жукова Н.А. Стадирование бисфосфонатного остеонекроза челюстей у больных злокачественными новообразованиями по данным мультисрезовой компьютерной томографии. — *Медицинская визуализация.* — 2016; 3: 17—27 [eLibrary ID: 26460408](#)
53. Валиева М.М., Нестеров О.В., Уракова Е.В., Лексин Р.В., Ильина Р.Ю., Кашапов И.Р. Ранняя диагностика бисфосфонатных остеонекрозов челюстей. — *Практическая медицина.* — 2018; 7—2: 26—29 [eLibrary ID: 36407683](#)
54. Otto S., Pautke C., Van den Wyngaert T., Niepel D., Schiødt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. — *Cancer Treat Rev.* — 2018; 69: 177—187. [PMID: 30055439](#)
55. Fusco V., Santini D., et al. Comment on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline Summary. — *JCO Oncol Pract.* — 2020; 16 (3): 142—145. [PMID: 32048935](#)
56. Carlson E.R., Fleisher K.E., Ruggiero S.L. Metastatic cancer identified in osteonecrosis specimens of the jaws in patients receiving intravenous bisphosphonate medications. — *J Oral Maxillofac Surg.* — 2013; 71 (12): 2077—86. [PMID: 23945512](#)
57. Дробышев А.Ю., Жукова Н.А., Снигерев С.А., Нажаева Э.З. Дифференциальная диагностика метастатического поражения и остеонекроза челюсти у больных злокачественными новообразованиями, получающих антирезорбтивную терапию. — *Российская стоматология.* — 2021; 4: 61 [eLibrary ID: 48022419](#)
58. Fedele S., Bedogni G., et al. Up to a quarter of patients with osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptive agents remain undiagnosed. — *Br J Oral Maxillofac Surg.* — 2015; 53 (1): 13—7. [PMID: 25282593](#)
59. Нажаева Э.З., Дробышев А.Ю., Снигерев С.А. Токоферол с пентоксифиллином в составе комбинированного лечения пациентов с остеонекрозами челюстей на фоне антирезорбтивной терапии. — *Российская стоматология.* — 2022; 1: 63—65 [eLibrary ID: 48470555](#)
60. Уракова Е.В., Ильина Р.Ю., Алеева М.М., Лексин Р.В. Особенности бисфосфонатного остеонекроза челюстей. Тактика лечения. — *Практическая медицина.* — 2016; 4—2 (96): 120—122 [eLibrary ID: 26598234](#)
48. Sen M., Honavar S.G., et al., members of the Collaborative OPAI-IJO Study on Mucormycosis in COVID-19 (COSMIC) Study Group Epidemiology, clinical profile, management, and outcome of COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis in 2826 patients in India collaborative OPAI-IJO study on mucormycosis in COVID-19 (COSMIC), report 1. *Indian J Ophthalmol.* 2021; 69 (7): 1670—1692. [PMID: 34156034](#)
49. Khostelidi S.N., Zaytsev V.A., Vartanyan S.A., Nikitin N.A., Evtukh G.N., Gilalov M.N., Portnov G.V., Zubareva A.A., Baranova I.B., Bogomolova T.S., Avdeenko Yu.L., Shadrivova O.V., Desyatik E.A., Shagdileeva E.V., Borzova Yu.V., Krivolapov Yu.A., Vasilyeva N.V., Klimko N.N. Mucormycosis in patients with COVID-19 in Russia: the results of a prospective multi-center study. *Journal Infectology.* 2022; 2: 116—127 (In Russian). [eLibrary ID: 49326623](#)
50. Baranova I.B., Popova M.O., Yaremenko A.I., Zubkova N.V., Pinegina O.N., Nikolaev I.Y. Invasive mucormycosis affecting maxillofacial region in oncohematological patients undergoing chemotherapeutic treatment and transplantation of hematopoietic stem cells. *Stomatology.* 2022; 2: 80—86 (In Russian). [eLibrary ID: 48239911](#)
51. Hoenigl M., Seidel D., et al., ECMM and ISHAM collaborators The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: a review of cases from 18 countries. *Lancet Microbe.* 2022; 3 (7): e543-e552. [PMID: 35098179](#)
52. Zhukova N.A. Staging of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws Inpatients with Malignant Tumors according multislice Computed Tomography. *Medical Visualization.* 2016; 3: 17—27 (In Russian). [eLibrary ID: 26460408](#)
53. Valieva M.M., Nesterov O.V., Urakova E.V., Leksin R.V., Ilyina R.Yu., Khashapov I.R. Early diagnosis of bisphosphonate-related osteonecroses of a jaw. *Practical medicine.* 2018; 7—2: 26—29 (In Russian). [eLibrary ID: 36407683](#)
54. Otto S., Pautke C., Van den Wyngaert T., Niepel D., Schiødt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev.* 2018; 69: 177—187. [PMID: 30055439](#)
55. Fusco V., Santini D., et al. Comment on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline Summary. *JCO Oncol Pract.* 2020; 16 (3): 142—145. [PMID: 32048935](#)
56. Carlson E.R., Fleisher K.E., Ruggiero S.L. Metastatic cancer identified in osteonecrosis specimens of the jaws in patients receiving intravenous bisphosphonate medications. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013; 71 (12): 2077—86. [PMID: 23945512](#)
57. Drobyshev A.Yu., Zhukova N.A., Snigerev S.A., Nazhayeva E.Z. Differential diagnosis of metastatic lesions and osteonecrosis of the jaw in patients with malignant neoplasms receiving anti-resorptive therapy. *Russian Stomatology.* 2021; 4: 61 (In Russian). [eLibrary ID: 48022419](#)
58. Fedele S., Bedogni G., et al. Up to a quarter of patients with osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptive agents remain undiagnosed. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015; 53 (1): 13—7. [PMID: 25282593](#)
59. Nazhayeva E.Z., Drobyshev A.Yu., Snigerev S.A. Tocopherol with pentoxifylline as part of the combined treatment of patients with osteonecrosis of the jaws on the background of antiresorptive therapy. *Russian Stomatology.* 2022; 1: 63—65 (In Russian). [eLibrary ID: 48470555](#)
60. Urakova E.V., Ilyina R.Yu., Aleeva M.M. Characteristic of bisphosphonate osteonecrosis of the jaw. Treatment strategy. *Practical medicine.* 2016; 4—2 (96): 120—122 (In Russian). [eLibrary ID: 26598234](#)