

DOI: 10.37988/1811-153X_2022_3_67

[Н.Г. Виноградова](#)^{1,2},

к.м.н., врач высшей категории отделения челюстно-лицевой хирургии; ассистент кафедры хирургической стоматологии, оториноларингологии и ЧЛХ

[Ю.В. Сакулина](#)³,

к.пед.н., доцент кафедры информационного права

[М.П. Харитонов](#)²,

д.м.н., профессор кафедры ортопедической стоматологии и стоматологии общей практики

[К.В. Львов](#)¹,

врач высшей категории, зав. отделением челюстно-лицевой хирургии

¹ ЦГКБ №23,

620017, Екатеринбург, Россия

² УГМУ, 620014, Екатеринбург, Россия³ УрГЮУ, 620137, Екатеринбург, Россия**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:**

Виноградова Н.Г., Сакулина Ю.В., Харитонов М.П., Львов К.В. Математическое прогнозирование вероятности возникновения и развития рецидива медикаментозноассоциированного остеонекроза челюсти. — *Клиническая стоматология*. — 2022; 25 (3): 67—75.
DOI: 10.37988/1811-153X_2022_3_67

[N.G. Vinogradova](#)^{1,2},

PhD in Medical Sciences, top-class doctor at the Maxillofacial Surgery Department; assistant professor of the Surgical dentistry, otorhinolaryngology and maxillofacial surgery Department

[J.V. Sakulina](#)³,

PhD in Pedagogy, associate professor of the Information law Department

[M.P. Kharitonova](#)²,

PhD in Medical Sciences, PhD in Medical Sciences, full professor of the Prosthodontics and general dentistry Department

[K.V. Lvov](#)¹,

top-class doctor and head of the Maxillofacial surgery Division

¹ Central municipal clinical hospital no. 23, 620017, Yekaterinburg, Russia

Математическое прогнозирование вероятности возникновения и развития рецидива медикаментозноассоциированного остеонекроза челюсти

Реферат. Медикаментозноассоциированный остеонекроз челюсти (МОНЧ) — атипичный остеомиелит челюсти, развивающийся на фоне приема лекарственных препаратов. Несмотря на многочисленные публикации, в литературе отсутствуют четкие критерии вероятности возникновения и рецидива МОНЧ в зависимости от различных факторов. **Цель** — разработать математическую модель с возможностью прогнозирования вероятности возникновения и развития рецидива МОНЧ на основе статистического анализа. **Материалы и методы.** Слепым выборочным методом в статистический анализ был включен 61 пациент с диагнозом МОНЧ, все пациенты получали терапию остеомодифицирующими агентами по поводу костных метастазов из злокачественных новообразований различных локализаций. В качестве статистических признаков мы использовали пол пациента, возраст, срок приема остеомодифицирующего агента, длительность заболевания, стадию заболевания на момент обращения, плотность костной ткани по Mich. Исследование состояло из нескольких этапов, проведен статистический анализ с использованием описательной и регрессионной статистики, дисперсионного и корреляционного анализа, исследования по отдельным признакам. **Результаты.** По результатам всех этапов статистического анализа не выявлено гендерной зависимости. Методом описательной статистики определен средний возраст пациента — $64,9 \pm 1,7$ года. Выявлено, что вероятность развития МОНЧ возрастает с увеличением времени приема остеомодифицирующих агентов. С помощью дисперсионного и корреляционного анализа выявлена прямая положительная зависимость между типом кости и вероятностью возникновения заболевания. **Заключение.** Возраст, длительность приема остеомодифицирующих агентов, тип костной ткани являются прогностическими критериями вероятности развития МОНЧ. Вероятность рецидива возрастает у пациентов, получающие таргетную терапию блокаторами тирозинкиназы и моноклональными антителами, блокирующими факторы роста эндотелия сосудов.

Ключевые слова: медикаментозноассоциированный, остеонекроз, челюсть, остеомиелит, остеомодифицирующие агенты

Mathematical prediction of probability and development of recurrence of medication-related osteonecrosis of the jaw

Abstract. Medication-related osteonecrosis of the jaw is an atypical osteomyelitis of the jaw that develops while taking medications. Despite numerous publications, there are no clear criteria in the literature for the probability of the occurrence and recurrence of MRONJ, depending on various factors. **Purpose** — to develop a mathematical model with the ability to predict the probability of occurrence and development of recurrence of drug-associated osteonecrosis of the jaw based on statistical analysis. **Materials and methods.** 61 patients with a diagnosis of medication-related osteonecrosis of the jaw were included in the statistical analysis by a blind selective method; all patients received therapy with bone-modifying agents for bone metastases from malignant neoplasms of various localizations. As statistical features, we used the patient's gender, age, the period of taking the bone-modifying agent, the duration of the disease, the stage of the disease at the time of treatment, bone density according to Mich. The study consisted of several stages, a statistical analysis was carried out using the following methods — descriptive statistics, regression statistics, analysis of variance, correlation analysis, research on individual characteristics. **Results.** Based on the results of all stages of statistical analysis, no gender dependence was identified. By the method of descriptive statistics, the average age of the patient was determined, which was 64.9 ± 1.7 years. It was found that the probability of developing medication-related osteonecrosis of the jaw increases with increasing time of taking bone-modifying agents. Analysis of variance

² Ural State Medical University,
620014, Yekaterinburg, Russia

³ Ural State Law University,
620137, Yekaterinburg, Russia

and correlation revealed a direct positive relationship between bone type and the probability of the disease. **Conclusion.** Age, duration of taking bone-modifying agents, type of bone tissue are predictive criteria for the development of medication-related osteonecrosis of the jaw. The probability of relapse increases in patients receiving targeted therapy with tyrosine kinase blockers and monoclonal antibodies that block vascular endothelial growth factors.

Key words: medication-related, osteonecrosis, jaw, osteomyelitis, bone-modifying agents.

FOR CITATION:

Vinogradova N.G., Sakulina J.V., Kharitonova M.P., Lvov K.V. Mathematical prediction of probability and development of recurrence of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2022; 25 (3): 67—75 (In Russ.). DOI: 10.37988/1811-153X_2022_3_67

ВВЕДЕНИЕ

Медикаментозноассоциированный остеонекроз челюсти (МОНЧ) — атипичный остеомиелит челюсти, развивающийся на фоне приема лекарственных препаратов [1–5]. В нашей статье речь пойдет об остеонекрозе, возникающем на фоне приема остеомодифицирующих агентов (ОМА), таких как бисфосфонаты и деносуидаб.

Согласно рекомендациям отечественных и зарубежных онкологических ассоциаций, ОМА являются «золотым стандартом» при лечении костных метастазов из злокачественных новообразований (ЗНО) различной локализации [6]. Патогенез заболевания складывается из нескольких факторов, среди которых изменение ремоделирования костной ткани [7], антиангиогенный эффект препаратов [8–10], их местная токсичность [11, 12], контаминация микроорганизмами и дисфункция общего иммунитета [13–15].

В последнее время появились публикации, в которых говорится о влиянии витамина D и локальной остеопорозии на развитие заболевания [16–19]. Возникновение заболевания именно в этом отделе скелета обусловлено несколькими особенностями. Доказано, что в плоских костях ОМА накапливается больше, чем в трубчатых [20]. Кариозные зубы, пародонтальные карманы, тонкая покровная слизистая оболочка обуславливают беспрепятственное проникновение инфекционного агента в кость. Пусковым фактором является травма слизистой оболочки полости рта: удаление зуба, пролежень на слизистой оболочке от излишнего давления протеза на протезное ложе, имплантация [21–25]. В результате обнажения кости происходит ее обсеменение микрофлорой полости рта, условно-патогенной и патогенной, что приводит к развитию воспалительного процесса непосредственно в самой кости [21, 22, 26].

Несмотря на многочисленные публикации, в научной литературе отсутствуют четкие критерии вероятности возникновения и рецидива МОНЧ в зависимости от различных факторов. **Цель** — разработать математическую модель с возможностью прогнозирования вероятности возникновения и развития рецидива МОНЧ на основе статистического анализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представленное исследование является этапом работы, направленной на изучение клинических особенностей МОНЧ.

В статистический анализ включили 61 пациента с диагнозом МОНЧ, которые проходили лечение в отделении челюстно-лицевой хирургии. Все пациенты были прооперированы по авторской методике интраоперационного определения границ секвестрэктомии и пролечены согласно алгоритму ведения пациента раннего послеоперационного периода [27, 28]. Все пациенты получали терапию ОМА по поводу костных метастазов из ЗНО различных локализаций в соответствии с клиническими рекомендациями в специализированных стационарах [6]. Распределение пациентов по локализации первичного очага ЗНО представлено в таблице 1.

Помимо терапии ОМА, пациенты проходили курсы химиотерапии, направленные на воздействие на первичный очаг опухоли, согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России. Среди них — блокаторы тирозинкиназы (сунитиниб), моноклональные антитела, блокирующие ростковые

Таблица 1. Распределение пациентов по локализации первичного очага
Table 1. Distribution of patients according to the localization of the primary focus

Первичный очаг ЗНО	Количество пациентов	
	абс.	%
Молочная железа	19	31
Предстательная железа	19	31
Почка	7	11
Легкое	5	8
Миеломная болезнь	3	5
Матка	2	3
Лимфома	2	3
Кишечник	2	3
Желудок	1	2
Саркома копчика	1	2
Всего	61	100

факторы (бевацизумаб, транстузумаб), цитостатики алкилирующего действия (циклофосфамид), растительные противоопухолевые препараты-алкалоиды (винкристин, паклитаксел, эпопозид), синтетические алкалоиды (винбластин, винорельбин, доцетаксел), препараты платины (карбоплатин, цисплатин), цитотоксические антибиотики (доксорубин, митоксантрон, эпирубицин), гормонотерапию (анастрозол, аромазин, ингибиторы ароматаз и пр.), антиметаболиты (капецитабин), аналоги пиримидина, иммунодепрессанты (афинитор, левамизол).

Диагноз МОНЧ устанавливался согласно критериям, описанным в литературе: наличие обнаженной кости в полости рта в течение 8 недель и более; лечение остеомодифицирующими агентами в настоящее время или в прошлом; отсутствие в анамнезе лучевой терапии [29].

Пациенты предъявляли жалобы на интенсивные боли в челюсти, иррадиирующие по ходу ветвей тройничного нерва, интенсивность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), по нашим наблюдениям, составляла $6,12 \pm 1,96$ балла.

При объективном обследовании: конфигурация лица не изменена, кожный покров физиологической окраски. Затруднения при открывании рта не было. При осмотре полости рта на слизистой оболочке альвеолярных отростков на стороне поражения выявлены свищевые ходы с гнойным отделяемым либо дефект, ограниченный по периферии грануляционным валом, в дефекте кость серого цвета с гнилостным запахом, из-под грануляционного вала скудное гнойное отделяемое.

Статистическое исследование проводилось на основании данных опроса, медицинской документации и лучевых методов. В качестве статистических признаков использовали:

- пол;
- возраст;
- срок приема ОМА;
- длительность заболевания (от факта удаления зуба либо появления дефекта на слизистой оболочке полости рта до момента первого обращения в больницу);
- стадия заболевания на момент обращения;
- плотность костной ткани по Mich, по данным лучевых методов исследования.

Исследование состояло из нескольких этапов, был проведен статистический анализ с использованием описательной и регрессионной статистики, дисперсионного и корреляционного анализа, исследования по отдельным признакам [30].

I этап. Описательную статистику использовали для генерации одномерного статистического отчета, содержащего информацию о центральной тенденции и изменчивости входных данных. Меры центральной тенденции — способы осмысления центральной или средней позиции множества наблюдений, оценок, группы чисел и т.д. К мерам центральной тенденции относятся мода, медиана, среднее арифметическое. Меры изменчивости (рассеивания, разброса) — это статистические

показатели, характеризующие различия между отдельными значениями выборки. Мы использовали следующие меры изменчивости: размах, среднее отклонение, дисперсия, асимметрия, стандартное отклонение.

II этап. С помощью регрессионного анализа можно установить степень влияния независимых величин на зависимую переменную. Регрессия служит для расчета параметров уравнения линейной регрессии и проверки его адекватности исследуемому процессу.

III этап. Основной целью дисперсионного анализа является исследование значимости различия между средними.

IV этап. Корреляционный анализ помогает установить наличие и силу связи между показателями в одной или двух выборках. Если связь имеется, влечет ли увеличение одного параметра повышение (положительная корреляция) либо уменьшение (отрицательная) другого. Корреляционный анализ помогает аналитику определиться, можно ли по величине одного показателя предсказать возможное значение другого.

V этап, исследование по отдельным признакам. Двухвыборочный *t*-критерий (также известный как *t*-критерий независимых выборок) — это метод, используемый для проверки, равны ли неизвестные средние по совокупности двух групп. Гипотезы: H_0 — отсутствие связи, H_1 — наличие связи.

Двухвыборочный *F*-тест для дисперсии (критерий Фишера) — проверка разности между дисперсиями двух совокупностей основана на исследовании их отношения. Гипотезы: H_0 — отсутствие статистически значимых различий частоты исхода в зависимости от наличия фактора риска, H_1 — наличие статистически значимых различий частоты исхода в зависимости от воздействия фактора риска.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сводная таблица исходных данных включает следующие признаки: пол (признак X_0), возраст (X_1), срок приема ОМА (X_2), длительность заболевания (Y), стадия заболевания (X_3), тип кости по Mich (X_4). Признаки X_1 , X_2 — являются количественными; X_0 , X_3 и X_4 — качественными; Y — результирующий признак. В медицинских исследованиях наиболее часто используют 2 группы методов:

- 1) Критерии, позволяющие выявить различия между исследуемыми признаками.
- 2) Методы, устанавливающие наличие и степень взаимосвязи между признаками.

I этап. Описательная статистика

На данном этапе могут быть использованы только количественные признаки X_1 , X_2 и фактор Y . При анализе признака X_1 мы видим идеальную ситуацию, когда медиана (64 года), среднее арифметическое (64,9 года) и мода (66 лет) практически совпадают, т.е. мы имеем почти симметричное распределение (табл. 2). Стандартная ошибка составляет 1,17 и доверительный интервал

для среднего будет $\pm 1,2$ года. Исходя из анализа, проведенного по этому признаку, можно сделать вывод, что наиболее подвержены МОНЧ пациенты пожилого возраста (старше 60 лет, согласно классификации ВОЗ).

Для X_2 мы наблюдаем сильные различия между медианой (24 месяца), средним арифметическим (28 месяцев) и модой (36 месяцев). Налицо асимметричное распределение (табл. 3). Для признака Y также получили значительные различия между медианой (0,5), средним арифметическим (2,4) и модой (0,5), что свидетельствует об асимметричном распределении (табл. 4).

Для признаков X_1 и X_2 большие значения дисперсии и стандартного отклонения свидетельствуют о том, что набор данных более рассредоточен, значения распространяются дальше от среднего значения. Для фактора Y все значения набора данных примерно одинаковы, стандартное отклонение и дисперсия достаточно малы.

Результаты вычисления асимметричности показывают симметричности распределения признака X_1 , а для X_2 и Y — положительную (правостороннюю) асимметрию. Результаты вычисления эксцесса показывают близкое к нормальному распределению X_1 и X_2 , имеет островершинное для фактора Y .

Графические результаты описательного статистического анализа для признаков X_1 и X_2 , и фактора Y наглядно отображены на частотных гистограммах (рис. 1–3). Графическое отображение частот, найденных по всем признакам, совпадают с выводами, сделанными по вычисленным асимметрии и эксцессу. А именно:

- на рис. 1 видно распределение, близкое к симметричному нормальному;
- на рис. 2 максимальные значения распложены преимущественно справа (положительная правосторонняя асимметрия);

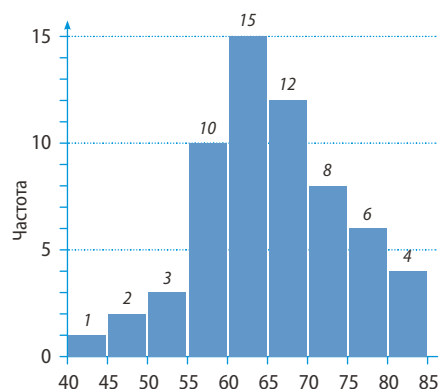


Рис. 1. Частотное распределение признака X_1 (возраст пациента)
Fig. 1. Frequency distribution of feature X_1 (patient's age)

Таблица 2. Описательная статистика для признака X_1 (возраст, годы)

Table 1. Descriptive statistics for feature X_1 (age, years)

Среднее	64,9
Стандартная ошибка	1,2
Медиана	64
Мода	66
Стандартное отклонение	9,2
Дисперсия выборки	84,5
Эксцесс	-0,3
Асимметричность	-0,003

Таблица 3. Описательная статистика для признака X_2 (длительность приема ОМА, месяцы)

Table 3. Descriptive statistics for feature X_2 (duration of taking BMAs, months)

Среднее	28,6
Стандартная ошибка	2,2
Медиана	24
Мода	36
Стандартное отклонение	17,4
Дисперсия выборки	302,6
Эксцесс	-0,1
Асимметричность	0,6
Интервал	70

Таблица 4. Описательная статистика для фактора Y (длительность заболевания на момент обращения, годы)

Table 4. Descriptive statistics for factor Y (disease duration at the time of admission, years)

Среднее	2,4
Стандартная ошибка	0,6
Медиана	0,5
Мода	0,5
Стандартное отклонение	4,9
Дисперсия выборки	24,5
Эксцесс	9,1
Асимметричность	3,1
Интервал	24

- на рис. 3 максимальные значения распложены преимущественно справа, следовательно, имеем положительную (правостороннюю) асимметрию, а также наблюдается ярко выраженный всплеск, что говорит об островершинности распределения.

По результатам I этапа можно говорить о том, что вероятность развития МОНЧ возрастает в зависимости от длительности приема ОМА, что доказывает асимметричное распределение и значение среднего в диапазоне

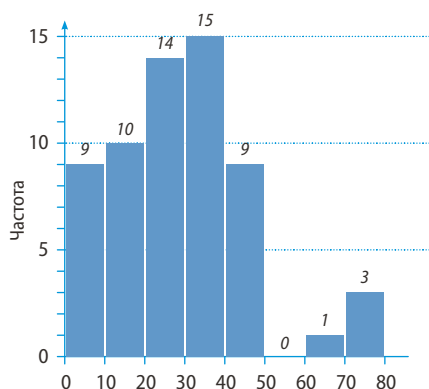


Рис. 2. Частотное распределение признака X_2 (срок приема ОМА)
Fig. 2. Frequency distribution of feature X_2 (the period of taking BMAs)

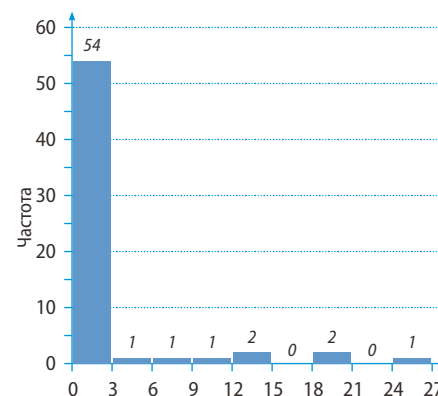


Рис. 3. Частотное распределение фактора Y (длительность заболевания)
Fig. 3. Frequency distribution of factor Y (disease duration)

28,5±2,2 месяца. Островеершинность распределения признака Y (длительность заболевания) свидетельствует о том, что большинство пациентов обращаются в специализированные стационары после длительного амбулаторного лечения. Средний срок обращения в диапазоне 2,3±0,6 года.

II этап. Регрессионный анализ

Множественный коэффициент корреляции R выражает степень зависимости независимой переменной X₂ (срок приема ОМА) и зависимой переменной Y (длительность заболевания) и равен квадратному корню из коэффициента детерминации, эта величина принимает значения в интервале от нуля до единицы. В нашем случае он равен 0,28, что говорит о средней положительной связи между переменными (табл. 5).

В проведенном анализе R²=0,08, т.е. 8%, что говорит о слабой подгонке регрессионной прямой к исходным данным. Так как R²<75%, можно сделать вывод о невозможности прогнозирования с помощью найденной регрессионной зависимости. Таким образом, модель объясняет всего 8% вариации.

Нормированный R² — это тот же коэффициент детерминации, но скорректированный на величину выборки. Так как в нашем случае полученная величина стремится к нулю, можно говорить о высоком доверии коэффициенту R².

Стандартная ошибка показывает качество аппроксимации (приближения) результатов наблюдений. В нашем случае ошибка равна 4,9. Для расчета в процентном выражении, дополнительно используем значения интервала (см. табл. 3, 4). В нашем случае 4,9/(70–24)=0,11, т.е. 11% (модель считается лучше и надежнее, когда стандартная ошибка составляет <30%).

III этап. Дисперсионный анализ

Чем больше SS — регрессионная сумма квадратов отклонений от среднего значения (или чем меньше остаточная сумма), тем лучше регрессионное уравнение аппроксимирует облако исходных точек. В нашем случае остаточная сумма составляет 55% (табл. 6). Следовательно, уравнение регрессии очень слабо аппроксимирует облако исходных точек.

Для статистической проверки значимости уравнения регрессии формулируется нулевая гипотеза об отсутствии связи между переменными (все коэффициенты при переменных равны нулю) и выбирается уровень значимости. Значимость F вычисляется как вероятность полученного значения критерияльной статистике. Так как в нашем случае это значение равно 0,0044 (меньше 0,05), можно утверждать, что уравнение регрессии (зависимость) значимо с вероятностью 95% (т.е. уровень значимости 0,05). Данный столбец показывает надежность модели в целом.

В табл. 7 свободный коэффициент Y-пересечение не связан ни с каким

Таблица 5. Результаты регрессионного анализа зависимости X₂ и Y
Table 5. Results of regression analysis of X₂ and Y dependence

Множественный коэффициент корреляции R	0,29
R ²	0,08
Нормированный R ²	-0,002
Стандартная ошибка	4,9
Наблюдения	61

регрессором, а β — коэффициенты уравнения регрессии, они показывают весомость переменных X₀, X₁, X₂, X₃, X₄ над Y. В нашем случае мы имеем значительную положительную степень влияния фактора X₃ (β=1,37), что подтверждает очевидную зависимость стадии заболевания от его длительности.

При попарном сравнении коэффициента β со стандартной ошибкой S видно, что в нашем случае абсолютные значения β превосходят значения S для признаков X₁, X₃, X₄. Это может свидетельствовать о значимости регрессоров, однако это грубый анализ, более точно оценку значимости коэффициентов отражает t-критерий. Этот критерий имеет распределение Стьюдента и табличное значение t_{табл} (0,05; 95) = 2.

Сравнивая t для переменных X₀, X₁, X₂, X₃, X₄ с t_{табл} получаем, что значимыми являются коэффициенты по признаку X₃. Для X₃ коэффициент Стьюдента t_{стат}=1,4 < t_{табл}=2. Так как рассчитанное значение критерия больше табличного, делаем вывод о том, что наблюдаемые различия статистически значимы (уровень значимости p<0,05). Отсюда следует, что с вероятностью 95% можно утверждать о значимости связи между длительностью заболевания (Y) и стадией (X₃).

Столбец p-значение представляет вероятность того, что критическое значение статистики используемого критерия (статистики Стьюдента) превысит значение, вычисленное по выборке. В данном случае сравниваем p-значения с выбранным уровнем значимости (0,05).

Таблица 6. Дисперсионный анализ (значимость и надежность описания модели)
Table 6. Analysis of variance (significance and reliability of model description)

	df	SS	MS	F	Значимость F
Регрессия	5	119,35	23,87	0,97	0,004
Остаток	55	1349,69	24,54	—	—
Итого	60	1469,04	—	—	—

Таблица 7. Дисперсионный анализ (весомость переменных X₀, X₁, X₂, X₃, X₄ над Y)
Table 7. Analysis of variance (weighting of variables X₀, X₁, X₂, X₃, X₄ over Y)

	β	S	t	p	Нижние 95%	Верхние 95%
Y-пересечение	5,72	5,87	0,97	0,33	-6,05	17,48
X ₀	-0,54	1,36	-0,39	0,69	-3,27	2,18
X ₁	-0,09	0,07	-1,34	0,19	-0,24	0,05
X ₂	-0,01	0,04	-0,29	0,77	-0,09	0,07
X ₃	1,37	0,96	1,43	0,16	-0,56	3,31
X ₄	0,21	0,85	0,24	0,81	-1,49	1,90

Видно, что значимыми можно считать коэффициенты регрессора $X_2 \approx 1$, $X_4 \approx 1$. Табличное значение критерия $p_{\text{теор}} = 1$. Для признака X_2 практическое (статистическое) значение — $p_{\text{зн}} = 0,7$; для признака X_4 — $p_{\text{зн}} = 0,8$. С вероятностью 95%, мы можем утверждать, что значения признаков длительность приема ОМА (X_2), тип кости (X_4) имеют сильную прямую зависимость от показателя Y (длительность заболевания).

В столбцах нижние 95% и верхние 95% приводят границы доверительных интервалов с надежностью 95%.

IV этап. Корреляционный анализ

Корреляционный анализ помогает установить, есть ли между показателями в одной или двух выборках связь. Если связь имеется, влечет ли увеличение одного параметра повышение (положительная корреляция) либо уменьшение (отрицательная) другого. Варьируется в пределах от +1 до -1. При значении коэффициента 0 линейной зависимости между выборками не существует.

На этом этапе были выявлены связи между признаками. Видно наличие положительных связей между признаками X_1 и X_0 , Y и X_3 , X_3 и X_4 , а также слабой отрицательной (противоположной) связи между X_1 и X_4 (табл. 8). Для нашего исследования очень важно наличие прямой (положительной) связи между X_3 (тип кости) и Y (длительность заболевания).

Дополнительно мы рассмотрели, провели и проанализировали данные пациентов, у которых случился рецидив заболевания 5 (8%). Все эти пациенты получали химиотерапию блокаторами тирозинкиназы (сунитиниб), моноклональными антителами, блокирующими ростковые факторы (бевацизумаб, транстузумаб). Выявили:

- сильную прямую связь между X_2 и X_3 ;
- сильную связь между X_2 и Y ;
- среднюю связь между X_3 и X_4 , X_4 и Y (табл. 9).

V этап. Исследование по отдельным признакам

Для выявления вероятности развития заболевания в зависимости от пола проведены двухвыборочный t -тест с различными дисперсиями (табл. 10) и двухвыборочный F -тест для дисперсии (табл. 11).

Двухвыборочный t -критерий (также известный как t -критерий независимых выборок) — это метод, используемый для проверки, равны ли неизвестные средние по совокупности двух групп.

В первом случае $t_{\text{крит}}(0,05) = 2$ — табличная величина; $t = |-0,473| < t_{\text{крит}}$ — показатель свидетельствует о совпадении средних;

$t_{\text{одност}} = 1,675 < t_{\text{крит}}$ — показатель свидетельствует о совпадении средних;

$t_{\text{двухст}} = 2 = t_{\text{крит}}$ — различий не наблюдается.

Таким образом, гипотезу об отсутствии связи принимаем. Это означает, что мера разброса данных вокруг средней арифметической одинаковая.

Таблица 8. Коэффициенты корреляции между признаками

Table 8. Correlation coefficients between features

	Y	X ₀	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄
Y	1	—	—	—	—	—
X ₀	-0,06	1	—	—	—	—
X ₁	-0,27	0,18	1	—	—	—
X ₂	-0,04	-0,28	0,09	1	—	—
X ₃	0,19	0,09	-0,04	-0,03	1	—
X ₄	0,08	-0,01	-0,17	0,11	0,12	1

Таблица 9. Коэффициенты корреляции между признаками у пациентов с рецидивом МОНЧ

Table 9. Correlation coefficients between features in patients with recurrent MRONJ

	X ₁	X ₂	Y	X ₃	X ₄
X ₁	1				
X ₂	0,45	1			
Y	-0,28	-0,69	1		
X ₃	0,28	0,69	-1	1	
X ₄	0,31	0,81	-0,41	0,4	1

Критерий Фишера позволяет сравнивать величины выборочных дисперсий двух независимых выборок. По степени однородности/неоднородности показателей, можно установить, имеется ли различие между выборками, а следовательно, и зависимость.

Таблица 10. Двухвыборочный t -тест с различными дисперсиями для признака Y

Table 10. Two-sample t -test with different variances for feature Y

	Мужчины	Женщины
Среднее	2,07	2,65
Дисперсия	12,73	35,72
Наблюдения	29	32
Гипотетическая разность средних		0
df		51
t		-0,473
$P(T \leq t)$ одностороннее		0,31
t критическое одностороннее		1,68
$P(T \leq t)$ двухстороннее		0,64
t критическое двухстороннее		2,01

Таблица 11. Двухвыборочный F -тест для дисперсии для признака Y

Table 11. Two-sample F -test for variance for feature Y

	Мужчины	Женщины
Среднее	2,06	2,65
Дисперсия	12,70	35,70
Наблюдения	29	32
df	28	31
F		2,811
$P(F \leq f)$ одностороннее		0,004
F критическое одностороннее		0,54

Во втором случае проверяли гипотезу о зависимости частоты исхода в зависимости от пола.

$$F_T(P \times 2) = 0,004 \times 2 = 0,008.$$

$$F_{\text{крит}} = 2,8.$$

Так как $F_T < F_{\text{крит}}$, нет оснований отклонять нулевую гипотезу, что свидетельствует о наличии связи.

На основании этих расчетов делаем вывод, что гендерная зависимость вероятности развития МОНЧ полностью отсутствует.

Также было проанализировано влияние приема ОМА на вероятность развития МОНЧ у мужчин и женщин (табл. 12 и 13).

Для оценки результатов используют табличное значение $t_{\text{крит}}(0,05) = 2$.

Сравнение полученных результатов с табличным значением дает нам следующие результаты:

$t = |-2,222| > t_{\text{крит}}$ — показатель свидетельствует о совпадении средних;

$t_{\text{одност}} = 1,671 < t_{\text{крит}}$ — показатель свидетельствует о совпадении средних;

$t_{\text{двухст}} = 2 = t_{\text{крит}}$ — показатель свидетельствует о существенных различиях.

Таким образом, гипотезу об отсутствии связи отклоняем, так как одно из сравнений дает результат существенных различий. Это означает, что существуют различия в разбросе данных вокруг среднего значения, но в отдельных группах не наблюдается резко отклонения в значениях дисперсии и среднего, это

Таблица 12. Двухвыборочный t -тест с различными дисперсиями для признака X_2

Table 12. Two-sample t -test with different variances for feature X_2

	Мужчины	Женщины
Среднее	23,59	33,13
Дисперсия	242,97	321,53
Наблюдения	29	32
Гипотетическая разность средних	0	
df	59	
t	-2,22	
$P(T \leq t)$ одностороннее	0,02	
t критическое одностороннее	1,67	
$P(T \leq t)$ двухстороннее	0,03	
t критическое двухстороннее	2,0009	

Таблица 13. Двухвыборочный F -тест для дисперсии для признака X_2

Table 13. Two-sample F -test for variance for feature X_2

	Мужчины	Женщины
Среднее	23,59	33,13
Дисперсия	242,97	321,53
Наблюдения	29	32
df	28	31
F	1,323	
$P(F \leq f)$ одностороннее	0,228	
F критическое одностороннее	0,54	

подтверждает, что срок приема ОМА одинаково влияет на вероятность развития МОНЧ и у мужчин, и у женщин.

Так как $F_T(P \times 2) = 0,228 \times 2 = 0,456 < F = 1,323$, нет оснований отклонять нулевую гипотезу, т.е. в нашем случае отсутствует зависимость признака X_2 (пол пациента).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема МОНЧ активно обсуждается в литературе, однако лишь в единичных источниках имеются публикации, посвященные выявлению прогностических критериев, основанных на объективных показателях. Принимая во внимание, что чаще всего в кости метастазируют ЗНО предстательной и молочной железы, легкого (последнему чаще подвержены мужчины) [6], в качестве одного из прогностических критериев нами был выбран пол пациента. По результатам всех этапов статистического анализа не выявлено гендерной зависимости; это объясняется тем, что ЗНО других локализаций встречаются с одинаковой частотой у мужчин и у женщин, но в выборке присутствовали пациентки с костными метастазами из ЗНО матки.

Исходя из того что ЗНО чаще подвержены лица старшей возрастной группы, возраст пациента был выбран в качестве второго критерия, его среднее значение составило $64,9 \pm 1,7$ года. Учитывая механизм действия ОМА (блокирование ремоделирования костной ткани, антиангиогенный эффект), а также способность накапливаться в плоских костях, длительность приема ОМА была выбрана в качестве следующего прогностического критерия. По результатам регрессионного анализа выявлено, что вероятность развития МОНЧ возрастает с увеличением времени приема ОМА, что доказывает асимметричное распределение и значение среднего в диапазоне $28,5 \pm 2,2$ месяцев. Множественный коэффициент корреляции $R = 0,28$ свидетельствует о положительной связи между этими переменными. Также интерес представляет корреляция длительности приема ОМА со стадией заболевания. Дисперсионный анализ выявил прямую положительную связь (коэффициент $\beta = 1,37$).

Для нашего исследования очень важно наличие связи между фактом наличия заболевания и типом кости. В предыдущих исследованиях нами было выявлено, что у 50% пациентов 3-й тип кости, в 19,2% — 4-й тип кости по Mich [31], а также принимая во внимание публикации о влиянии остеопороза на факт развития заболевания [32], плотность костной ткани также была выбрана в качестве прогностического критерия. Дисперсионным и корреляционным анализом с вероятностью 95% была выявлена прямая положительная зависимость между типом кости и вероятностью возникновения заболевания.

В представленной выборке у 5 (8%) пациентов наблюдали рецидив заболевания. При анализе вероятных причин было выявлено, что все эти пациенты получали химиотерапию блокаторами тирозинкиназы (сунитиниб), моноклональными антителами, блокирующими ростковые факторы (бевацизумаб, транстузумаб).

Срок обращения пациентов в стационар от момента начала заболевания находился в диапазоне $2,3 \pm 0,6$ года.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании статистического анализа установлено, что возраст, длительность приема ОМА, тип костной ткани являются прогностическими критериями вероятности развития МОНЧ. Исходя из этого была определена модель пациента — мужчина или женщина (с одинаковой частотой) старшей возрастной группы, принимающий ОМА по поводу костных метастазов из ЗНО различной локализации в течение 2 лет и более, тип костной ткани по по Mich 3 или 4. Вероятность рецидива возрастает у пациентов, получающие таргетную терапию блокаторами тирозинкиназы и моноклональными антителами,

блокирующими факторы роста эндотелия сосудов. Стандартная ошибка, равная 28%, показывает надежность модели. Средний срок обращения в $2,3 \pm 0,6$ года свидетельствует о неполном сборе анамнеза, слабой настороженности и недостаточной информированности врачей амбулаторного звена, а также на слабое междисциплинарное взаимодействие несмотря на многочисленные публикации в литературе.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 19.05.2022 **Принята в печать:** 06.08.2022

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Received: 19.05.2022 **Accepted:** 06.08.2022

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Albanese M., Zotti F., Capocasale G., Bonetti S., Lonardi F., Nocini P.F. Conservative non-surgical management in medication related osteonecrosis of the jaw: A retrospective study. — *Clin Exp Dent Res.* — 2020; 6 (5): 512—518. [PMID: 32614524](#)
- Bujaldón-Rodríguez R., Gómez-Moreno G., Leizaola-Cardesa I.O., Aguilar-Salvatierra A. Resolution of a case of denosumab-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction. — *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* — 2019; 23 (6): 2314—2317. [PMID: 30964153](#)
- Everts-Graber J., Lehmann D., Burkard J.P., Schaller B., Gahl B., Häuselmann H., Studer U., Ziswiler H.R., Reichenbach S., Lehmann T. Risk of osteonecrosis of the jaw under denosumab compared to bisphosphonates in patients with osteoporosis. — *J Bone Miner Res.* — 2022; 37 (2): 340—348. [PMID: 34787342](#)
- Lee S.H., Choi S.Y., Bae M.S., Kwon T.G. Characteristics of patients with osteonecrosis of the jaw with oral versus intravenous bisphosphonate treatment. — *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* — 2021; 43 (1): 24. [PMID: 34236538](#)
- Yarom N., Shapiro C.L., Peterson D.E., Van Poznak C.H., Bohlke K., Ruggiero S.L., Migliorati C.A., Khan A., Morrison A., Anderson H., Murphy B.A., Alston-Johnson D., Mendes R.A., Beadle B.M., Jensen S.B., Saunders D.P. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. — *J Clin Oncol.* — 2019; 37 (25): 2270—2290. [PMID: 31329513](#)
- Багрова С.Г., Копп М.В., Кутукова С.И., Манзюк Л.В., Семиглазова Т.Ю. Использование остеомодифицирующих агентов (ОМА) для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях. — *Злокачественные опухоли.* — 2020; 10 (3s2-2): 35—44
[Bagrova S.G., Kopp M.V., Kutukova S.I., Manzyuk L.V., Semiglazova T.Y. The use of osteomodifying agents (OMA) for the prevention and treatment of bone pathology with malignant neoplasms. — *Malignant tumors.* — 2020; 10 (3s2—2): 35—44 (In Russ.)]. [DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-38](#)
- Srivichit B., Thonusin C., Chattipakorn N., Chattipakorn S.C. Impacts of bisphosphonates on the bone and its surrounding tissues: mechanistic insights into medication-related osteonecrosis of the jaw. — *Arch Toxicol.* — 2022; 96 (5): 1227—1255. [PMID: 35199244](#)
- Akita Y., Kuroshima S., Nakajima K., Hayano H., Kanai R., Sasaki M., Sawase T. Effect of anti-angiogenesis induced by chemotherapeutic monotherapy, chemotherapeutic/bisphosphonate combination therapy and anti-VEGFA mAb therapy on tooth extraction socket healing in mice. — *J Bone Miner Metab.* — 2018; 36 (5): 547—559. [PMID: 29043461](#)
- Giudice A., Antonelli A., Chiarella E., Baudi F., Barni T., Di Vito A. The case of medication-related osteonecrosis of the jaw addressed from a pathogenic point of view. Innovative therapeutic strategies: Focus on the most recent discoveries on oral mesenchymal stem cell-derived exosomes. — *Pharmaceuticals (Basel).* — 2020; 13 (12): E423. [PMID: 33255626](#)
- Li J.W., Wang J.Y., Yu R.Q., Huo L., Zheng L.W. Expression of angiogenic markers in jawbones and femur in a rat model treated with zoledronic acid. — *BMC Res Notes.* — 2022; 15 (1): 12. [PMID: 35012647](#)
- Açil Y., Möller B., Niehoff P., Rachko K., Gassling V., Wiltfang J., Simon M.J. The cytotoxic effects of three different bisphosphonates in-vitro on human gingival fibroblasts, osteoblasts and osteogenic sarcoma cells. — *J Craniomaxillofac Surg.* — 2012; 40 (8): e229—35. [PMID: 22082730](#)
- Basso F.G., Pansani T.N., de Oliveira C.F., Turrioni A.P., Soares D.G., Hebling J., Costa C.A. Cytotoxic effects of zoledronic acid on human epithelial cells and gingival fibroblasts. — *Braz Dent J.* — 2013; 24 (6): 551—8. [PMID: 24474348](#)
- Katsarelis H., Shah N.P., Dhariwal D.K., Pazianas M. Infection and medication-related osteonecrosis of the jaw. — *J Dent Res.* — 2015; 94 (4): 534—9. [PMID: 25710950](#)
- Иванюшко Т.П., Поляков К.А., Медведев Ю.А., Шаманаев С.В., Трофимов Д.Ю., Абрамов Д.Д., Балыкин Р.А. Исследование условно-патогенных микроорганизмов у больных с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей. — *Стоматология.* — 2016; 1: 44—48
[Ivanyushko T.P., Polyakov K.A., Medvedev Y.A., Shamanaev S.V., Trofimov D.Y., Abramov D.D., Balyikin R.A. Conditionally pathogenic microorganisms in patients with bisphosphonate jaw osteonecrosis. — *Stomatology.* — 2016; 1: 44—48 (In Russ.)]. [eLibrary ID: 25675495](#)

15. Anabtawi M., Tweedale H., Mahmood H. The role, efficacy and outcome measures for teriparatide use in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw. — *Int J Oral Maxillofac Surg.* — 2021; 50 (4): 501—510. [PMID: 32800674](#)
16. Bedogni A., Bettini G., Bedogni G., Basso D., Gatti D., Valisena S., Brunello A., Sorio M., Berno T., Giannini S., Navaglia F., Plebani M., Nocini P.F., Blandamura S., Saia G., Bertoldo F. Is vitamin D deficiency a risk factor for osteonecrosis of the jaw in patients with cancer? A matched case-control study. — *J Craniomaxillofac Surg.* — 2019; 47 (8): 1203—1208. [PMID: 30929994](#)
17. Botelho J., Machado V., Proença L., Delgado A.S., Mendes J.J. Vitamin D deficiency and oral health: A comprehensive review. — *Nutrients.* — 2020; 12 (5): E1471. [PMID: 32438644](#)
18. Dalle Carbonare L., Mottes M., Valenti M.T. Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): Are antiresorptive drugs the main culprits or only accomplices? The triggering role of vitamin D deficiency. — *Nutrients.* — 2021; 13 (2): 561. [PMID: 33567797](#)
19. Heim N., Warwas F.B., Wilms C.T., Reich R.H., Martini M. Vitamin D (25-OHD) deficiency may increase the prevalence of medication-related osteonecrosis of the jaw. — *J Craniomaxillofac Surg.* — 2017; 45 (12): 2068—2074. [PMID: 29102331](#)
20. He L., Sun X., Liu Z., Qiu Y., Niu Y. Pathogenesis and multidisciplinary management of medication-related osteonecrosis of the jaw. — *Int J Oral Sci.* — 2020; 12 (1): 30. [PMID: 33087699](#)
21. Fung P., Bedogni G., Bedogni A., Petrie A., Porter S., Campisi G., Bagan J., Fusco V., Saia G., Acham S., Musto P., Petrucci M.T., Diz P., Colella G., Mignogna M.D., Pentenero M., Arduino P., Lodi G., Maiorana C., Manfredi M., Hallberg P., Wadelius M., Takaoka K., Leung Y.Y., Bonacina R., Schjødt M., Lakatos P., Taylor T., De Riu G., Favini G., Rogers S.N., Pirmohamed M., Nicoletti P., GENVABO Consortium., Fedele S. Time to onset of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a multicentre retrospective cohort study. — *Oral Dis.* — 2017; 23 (4): 477—483. [PMID: 28039941](#)
22. Kozutsumi R., Kuroshima S., Kaneko H., Sasaki M., Ishisaki A., Sawase T. Zoledronic acid deteriorates soft and hard tissue healing of murine tooth extraction sockets in a dose-dependent manner. — *Calcif Tissue Int.* — 2022; 110 (1): 104—116. [PMID: 34363509](#)
23. Otto S., Tröltzsch M., Jambrovic V., Panya S., Probst F., Ristow O., Ehrenfeld M., Pautke C. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development? — *J Craniomaxillofac Surg.* — 2015; 43 (6): 847—854. [PMID: 25958767](#)
24. Soutome S., Hayashida S., Funahara M., Sakamoto Y., Kojima Y., Yanamoto S., Umeda M. Factors affecting development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving high-dose bisphosphonate or denosumab therapy: Is tooth extraction a risk factor? — *PLoS One.* — 2018; 13 (7): e0201343. [PMID: 30048523](#)
25. Мингазева А.З., Аверьянов С.В., Целищева А.А. Факторы риска возникновения бисфосфонат-ассоциированного остеонекроза челюстей у пациентов с остеопорозом. — *Dental Forum.* — 2020; 4 (79): 44—45
[Mingazeva A.Z., Averyanov S.V., Tselishcheva A.A. Risk factors for the occurrence of bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis in patients with osteoporosis. — *Dental Forum.* — 2020; 4 (79): 44—45 (In Russ.)]. [eLibrary ID: 44082045](#)
26. Romero-Ruiz M.M., Romero-Serrano M., Serrano-González A., Serrera-Figallo M.Á., Gutiérrez-Pérez J.L., Torres-Lagares D. Proposal for a preventive protocol for medication-related osteonecrosis of the jaw. — *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* — 2021; 26 (3): e314—e326. [PMID: 33037798](#)
27. Виноградова Н.Г., Львов К.В., Харитоновна М.П., Жирнов А.В. Применение аутологичной плазмы при лечении медикаментозно ассоциированного остеонекроза челюстей. — *Проблемы стоматологии.* — 2019; 4: 103—108
[Vinogradova N., L'vov K., Haritonova M., Zhirnov A. Application of autologous plasma in the treatment of medication related osteonecrosis of the jaw. — *Actual Problems in Dentistry.* — 2019; 4: 103—108 (In Russ.)]. [eLibrary ID: 42364564](#)
28. Виноградова Н.Г., Харитоновна М.П., Львов К.В. Лазерная доплеровская флоуметрия — метод определения границ секвестрэктомии при бисфосфонатном остеонекрозе челюсти. — *Уральский медицинский журнал.* — 2019; 2 (170): 101—105
[Vinogradova N.G., Haritonova M.P., Lvov K.V. Laser doppler flowmetry as the method of sequestrectomy determination lines with bisphosphonate osteonecrosis of the jaw. — *Ural Medical Journal.* — 2019; 2 (170): 101—105 (In Russ.)]. [eLibrary ID: 37185703](#)
29. Ruggiero S.L., Dodson T.B., Fantasia J., Goodday R., Aghaloo T., Mehrotra B., O'Ryan F., American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. 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](#)
30. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Выбор метода для статистического анализа медицинских данных и способа графического представления результатов. — *Социальные аспекты здоровья населения.* — 2019; 4: 9
[Vinogradov A., Vinogradov K. The choice of method for statistical analysis of medical data and method of graphical representation of results. — *Social Aspects of Population Health.* — 2019; 4: 9 (In Russ.)]. [eLibrary ID: 39379110](#)
31. Виноградова Н.Г., Соломатина Л.В., Харитоновна М.П., Львов К.В., Борзунов Д.Ю. Оптическая плотность кости как прогностический фактор риска развития медикаментозно ассоциированного остеонекроза челюсти у пациентов с костными метастазами. — *Гений ортопедии.* — 2020; 4: 539—543
[Vinogradova Natalya G., Solomatina Liliya V., Kharitonova Marina P., L'vov Konstantin V., Borzunov Dmitry Yu. Optical bone density as a prognostic risk factor for the development of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases. — *Orthopaedic Genius.* — 2020; 4: 539—543 (In Russ.)]. [eLibrary ID: 44386375](#)
32. Crew K.D., Shane E., Cremers S., McMahon D.J., Irani D., Hershman D.L. High prevalence of vitamin D deficiency despite supplementation in premenopausal women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. — *J Clin Oncol.* — 2009; 27 (13): 2151—6. [PMID: 19349547](#)