ОСТЕОНЕКРОЗИ НА ЧЕЛЮСТНИТЕ КОСТИ

Р. Коларов
Изпълнителна агенция „Медицински одит“ – София

OSTEONECROSIS OF JAW-BONES

R. Kolarov
Executive Agency „Medical Audit“ – Sofia

Резюме: В статията са разгледани различните видове некрози на челюстните кости. По-често се засяга тялото на долната челюст. Известни са три вида некрози, а именно: асептична некроза, остеорадионекроза и медикаментозно предизвикана некроза. Асептичната некроза на мандибулата се среща рядко и е характерна за детската възраст. Остеорадионекрозите са резултат от проведено лъчелечение при болни с орален рак. Медикаментозно предизвиканите некрози се получават в резултат на лечение с бифосфонати. През последните години случаите с бифосфонатна некроза на челюстните кости се увеличават. Представени са етиологията, патогенезата и лечебните подходи на видовете остеонекрози.

Ключови думи: челюстни кости, асептична некроза, остеорадионекроза, медикаментозно предизвикана некроза, етиология, патогенеза, лечебни подходи

Адрес за кореспонденция: *Доц. д-р Росен Коларов, дм, Изпълнителна агенция „Медицински одит“, ул. „Св. Г. Софийски“ № 3, 1606 София, e-mail: rossen_kolarov@mail.bg*

Abstract: In the paper different types of necroses of jaw-bones are reviewed. The bone of mandible is more often affected. Three types of necroses are known: aseptic necrosis, osteoradionecrosis and drug-induced necrosis. Aseptic necrosis of mandible is rarely observed and is characteristic of childhood. Osteoradionecroses result from performed radiotherapy in patients with oral cancer. Drug-induced necroses results from treatment with biphosphonates. During last years, cases of biphosphonate necrosis of jaw- bones increase. The etiology, pathogenesis and therapeutic approaches to the types of osteonecroses are presented.

Key words: jaw-bones, aseptic necrosis, osteoradionecrosis, drug-induced necrosis, etiology, pathogenesis, therapeutic approaches

Address for correspondence: *Assoc. Prof. Rossen Kolarov, Executive Agency „Medical Audit“, 3, Sv. G. Sofiyski St., Bg – 1606 Sofia, e-mail: rossen_kolarov@mail.bg*

Остеонекрозите са заболявания на костите, които се определят като клетъчна смърт на костни компоненти поради въздействието на различни фактори: при временна или трайна загуба на кръвоснабдяването им, както и при въздействието на физични, химични или биологични фактори. Съществуват инфектирани и асептични некрози. В хода на тази група болести се развива некроза на костната тъкан и костния мозък в засегнатата област. Най-често наблюдаваните некрози на челюстните кости са:

- Асептична некроза на темпоромандибуларната става (ТМС)
- Остеорадионекроза
- Бифосфонатна некроза.

Цел на настоящата статия е да се опишат отделните видове костни некрози на челюстните кости, да се определят общите характеристики в тяхната клиника, поставянето на диагноза и да се определят съответно лечебните подходи при овладяването им.

АСЕПТИЧНА НЕКРОЗА НА ТЕМПОРОМАНДИБУЛАРНАТА СТАВА

Аваскуларна некроза (AVN) се определя като клетъчна смърт на костни компоненти поради прекъсване на снабдяването с кръв, с последващ колапс на костните структури, което води до унищожаване на ставите, болка и загуба на функцията. AVN се свързва с множество условия и обикнове-

но включва епифизите на дългите кости – бедрената и раменната глава и кондила на бедрената кост. Може да бъдат засегнати и малките кости. В клиничната практика AVN е най-често срещана в бедрото. В лецевите и челюстните кости се наблюдава рядко и обхваща предимно ставния израстък на долната челюст и темпоромандибуларната става [6, 8, 13, 14, 15].

При асептичната некроза на ТМС настъпва нарушение в храненето на костната тъкан в областта на ставния израстък на долната челюст. Най-честа причина е прекарана травма в ранна детска възраст. Фрактурите в основата на ставния израстък на долната челюст водят до нарушаване на растежния център на костта. Това обуславя и изоставането в развитието на клона на долната челюст, което съответно предизвиква деформация на лицето. При двустранни фрактури на долночелюстната кост и увреда на двата растежни центъра се достига до изоставане в развитието на цялата долночелюстна кост (предимно на двата клона). В тези случаи долната лицева трета е силно недоразвита, с нарушение на междузъбните съотношения. Това състояние, известно още като „птиче лице“, изключително много влошава качеството на живот. Друг чест изход от аваскуларна некроза на ТМС е нейното анкилозиране. При анкилоза на ТМС движението на долната челюст е невъзможно поради сращване на ставните елементи. Храненето и говорът са затруднени, а качеството на живот е силно влошено.

Етиология: най-честа причина за възникването на това заболяване е, както вече отбелязахме, лицевата травма. Би могло да се вземат в съображение и някои придружаващи вродени и придобити болести, като сърповидноклетъчна анемия (таласемия), кесонна болест, системен лупус еритематодес, склеродермия, ревматоиден артрит и др.

Патогенеза: Етиологичните фактори нарушават кръвоснабдяването на костта и предизвикват исхемия. Тя е причина за появата на трофични промени и некроза на ставната глава.

Патоанатомия: Наблюдават се 5 стадия в протичането на заболяването:

1. Стадий на исхемия и некроза.
2. Стадий на фрагментация.
3. Стадий на резорбция на костните фрагменти от околната здрава тъкан.
4. Стадий на реваскуларизация – възстановителен стадий.
5. Стадий на остатъчни явления – деформираща артроза.

В случаите, когато увреденият участък е малък, може да настъпи пълна реваскуларизация и заместване на засегнатата кост със здрава. Процесът на възстановяване е неефективен тогава, когато засегнатата зона е по-голяма. Така разрушаването на костта доминира над образуването на нова кост и се стига до колапс на ставната глава. Като изход от подобно състояние може да се появят артрозни промени в ставата [19, 29, 35, 36].

Клинична картина: Заболяването се развива бавно, много често незабележимо. Свързано е със слаби и непостоянни болки в областта на ТМС, които постепенно се усилват. Появява се нарушение в отварянето на устата, което води до затруднено хранене и говор. В напреднал стадий движенията на долночелюстната става се ограничават.

Диагнозата се поставя се въз основа на:

- Анамнеза за наличие на рискови фактори;
- Физикално изследване – болка, ограничени движения на долната челюст;
- Лабораторни изследвания – откриване на рискови фактори като анемия, хиперкоагулация, хиперурикемия, ангиография, флебография;
- Рентгеново изследване – в начален стадий се получава склероза и незначително сплескване на ставната глава. По-късно се наблюдава фрагментиране на ядрото, поява на дегенеративни кисти, скъсяване на клона на долната челюст.
- Ядрено-магнитен резонанс – има значение за ранната диагноза.

Лечение: Зависи от етиологията и стадия на заболяването. Целта е да се запази целостта на темпоромандибуларната става. Ето защо адекватното лечение при фрактури в основата на ставния израстък е от съществено значение. При възрастни болни е важно да се премахнат рисковите фактори, като алкохол, корекция на приема на кортикостероиди, продължително отбременяване на ставата, прием на нестероидни противовъзпалителни средства и др. От хирургичните методи съществена е реваскуларизацията на костта, като може да се осъществи чрез микроваскуларна трансплантация на кост. В напреднал стадий на болестта и при анкилозиране на ставата, би могло да се осъществи артропластика чрез поставяне на изкуствена става.

ОСТЕОРАДИОНЕКРОЗА

Радиоостеонекрозите се развиват в костите и околните тъкани в резултат на въздействието на агресивни физични фактори (йонизиращи лъчения). Така например лъчелечението (ЛЛ) при онкологично болни е основен фактор за развитието на остеорадионекрози. То води до нарушение на архитектониката на малките съдове и до хипоксия на костната тъкан. Впоследствие настъпва пълно облитериране на кръвоносните съдове и некроза на костта. При прибавянето на инфекция в зоната на увредената тъкан се развива лъчев остеомиелит.

Етиология: Възникват при лъчелечение на болни, страдащи от онкологични заболявания на устната кухина (рак на езика, на пода на устната кухина, гингиви и пр.) [5, 13].

Патогенеза: Съществуват различни теории относно патогенезата на остеорадионекрозите.

Мишенна теория или теория за директното действие. Приема се, че лъчевото въздействие е фокусирано към ДНК на клетките. Тези структури се определят като „мишени". Така увредата води до клетъчна смърт, предизвикана от разкъсването на веригата на ДНК. В структурата на ДНК са възможни разнообразни лъчеви промени: прекъсване на една или на двете полинуклеотидни вериги на ДНК; промяна или изчерпване на основите на нуклеиновата киселина; промяна в локализацията на полинуклеотидите във веригата на ДНК. В крайна сметка се стига до апоптоза на костните клетки, факт, обясняващ некрозата на костта.

Теория за индиректно или непряко действие. Нормалните клетки и тъкани в човешкия организъм се състоят от 80% вода. При облъчване с йонизиращи лъчения се извършва предаване на определено количество енергия в тъканите, която предизвиква разцепване на водната молекула и получаване на силно реактивоспособни радиолизни продукти на водата. Това са редица водородни и хидроксилни радикали: атомен и молекулен водород, водороден пероксид и т.н. Те отключват образуването на вторични свободни радикали, причиняващи разнообразни химични реакции. Следваща стъпка на промените е непрякото увреждане на структурата на ДНК чрез променена белтъчна конфигурация до деструкция на белтъци, въглехидрати и полизахариди. Липидите се превръщат в прекиси, променят се липопротеините, които са основна градивна част на липозомите и митохондриите. Всички тези процеси променят клетъчната обмяна и е възможно да предизвикват клетъчна смърт [15, 16].

Налага се да се познават и отделните фази на взаимодействие на йонизиращите лъчения с нормалните клетки и тъкани.

Действието на йонизиращото лъчение с биологичните структури преминава през три фази. Те протичат последователно във времето, през което се облъчва съответният пациент.

1. Физична фаза

Това е кратка фаза, протичаща много бързо за интервал от време 10/16-10/14 s. Състои се в предаване на енергия (E) в материята по пробега на фотона или йонизиращата частица**,** което предизвиква йонизация в съответните клетки. Процесите на йонизация в материята са значими за трайните промени в биологичните структури.

2. Химична фаза

Това е втората фаза на клетъчно увреждане. Отново се касае за кратка фаза с продължителност до 1 s. Йонизираните атоми предизвикват каскада от физико-химични реакции, които причиняват радиолиза на водната молекула. За тези процеси се изразходва 50% от погълнатата Е. Образуват се първични високо реактивоспособни свободни радикали (O2H, O2–хиперпероксид) и вторични активни радикали, променящи биохимичните клетъчни процеси.

3. Биологична фаза

Това е най-продължителната фаза, протичаща за 1-3 s по време на облъчването, а често и до десетки години след него. Изявява се чрез биологичните промени, предизвикани от предадената и погълнатата Е в тъканите. Това са последствията от прякото и непрякото увреждане на ДНК. Промените се определят като ранни лъчеви реакции на нормалните тъкани и органи, изявяващи се по време на облъчването и късни лъчеви увреждания, развиващи се месеци и години след завършване на ЛЛ. Облъчването с йонизиращи лъчения може да бъде последвано от така наречените стохастични или вероятностни ефекти (възможни патологични промени) [35, 36].

Клиника: Съпроводена е със силни болки в областта на облъчваната зона, затруднение в отварянето на устата, затруднено хранене и говор. Нарушено е качеството на живот.

Диагнозата се поставя въз основа на:

- Анамнезата за предхождащо ЛЛ;
- Физикалното изследване – болка, ограничени движения на долната челюст;
- Лабораторни изследвания – за откриване на рискови фактори като анемия, хиперкоагулация, промяна в бялата кръвна картина;
- Рентгеново изследване – в начален стадий се получава остеосклероза. По-късно се наблюдават зони на просветляване на костта.
- Ядрено-магнитен резонанс – има значение за ранната диагноза.

В диференциалнодиагностично отношение следва да се имат предвид:

- Костни метастази и първични костни тумори
- Остеомиелит на челюстните кости
- Бифосфонатна некроза на челюстните кости
- Сух алвеолит, алвеоларен остеит
- Периодонтит.

Лечение: В началните фази на болестта е консервативно. Избягват се, доколкото е възможно, всички хирургични интервенции. Насочено е към борба с болката и профилактика на възпалителните усложнения. Особено внимание се обръща на зъбите, източник на одонтогенна инфекция. Ето защо от съществено значение е предлечебната профилактика на съзъбието (ек-

стракция на всички потенциално рискови за развитие на възпалителни усложнения зъби). При инфектирането на некрозата и прерастването ù в радиоостеомиелит подходът е също консервативен. Провежда се адекватно антибиотично лечение и профилактика при необходимост. Хирургия се налага само в случаите на демаркирали секвестри. Отстраняването им и обработката на костта са оправдани. При напреднали фази на болестта може да се достигне до резекция на челюстта в засегнатата зона.

Превантивен протокол при болни с остеорадионекроза:

- Задължителна санация на съзъбието преди началото на ЛЛ.
- Професионална орална хигиена и ежедневно жабурене с антисептични разтвори, предназначени за орална хигиена.
- Назначаване на антибиотична терапия преди всяка хирургична интервенция в устната кухина и продължаваща след това.
- Предлага се и включването на антибиотици, насочени срещу анаеробна инфекция.

МЕДИКАМЕНТОЗНО ПРЕДИЗВИКАНИ НЕКРОЗИ НА КОСТИТЕ

Медикаментозно предизвикани некрози на костите се получават в резултат от провеждано лечение с бифосфонати. Бисфосфонатите като медикаменти са синтезирани в края на 60-те години на XX век. Те са с мощно инхибиторно действие по отношение на остеокластната активност. Прилагат се за лечение на болести, протичащи с висока степен на костна резорбция (остеолитични костни метастази, мултиплен миелом, болест на Paget на костите, фиброзна дисплазия, синдром на McCune-Albright, хиперкалциемия от туморен произход и др.). Инкорпорират се в скелетните кости, без да бъдат разградени. Бифосфонатите се прикрепват към калция в зоните на висока костна резорбция, като остават интегрирани в костта за повече от 10 години. Така например полуживотът на Alendronate е около 12 години. Веднъж приети, те отключват каскада от биохимични процеси, водещи до загуба на способността на остеокластите да резорбират кост и понякога до тяхната апоптоза [17, 18, 20, 22, 23, 24, 40, 41, 42, 43, 44].

Според химичния си състав бисфосфонатите са аминобисфосфонати:

- ***Zoledronate*** *(Zometa; Aclasta);*
- ***Pamidronate*** *(Aredia; Pamiton);*
- ***Alendronate*** *(Fosamax; Fosamax plus D3; Lindron);*
- ***Ibadronate*** *(Boniva; Bondronate);*
- ***Risedronate*** *(Actonel);*

и неаминобисфосфонати:

- ***Tiludronate*** *(Skelid);*
- ***Etidronate*** *(Didronel);*
- ***Clodronate*** *(Bonefos; Ostac; Sindronat; Clodron).*

Повече от 2,5 млн. пациенти в световен мащаб са на бисфосфонатна терапия, като за около 80% от тях лечението е част от противотуморна терапия [1, 2].

Първите данни за усложнения от приложени бисфосфонати са от 2003 г. Robert E. Marx (професор по орална и лицево-челюстна хирургия от Университета в Маями) съобщава за 36 случая на „болезнено оголване на костта на долната и горната челюст при пациенти, подложени на лечение с бисфосфонати“. Той определя това ново за клиниката състояние като бисфосфонат-свързана некроза, със следното определение: „некроза на челюстните кости, която персистира повече от 6 до 8 седмици, рефрактерна на консервативно лечение, наблюдавана при пациенти без анамнеза за предшестващо лъчетерапевтично лечение в засегнатата област, лекувани с бисфосфонати – интравенозно или орално, по повод на общо заболяване, протичащо с костна резорбция”.

В следващите години съобщенията за случаи на бисфосфонат-предизвикана некроза нараства т. Отново през 2003 г. Carter и Gross съобщават за 4 случая, Wang – за 3, а Migliorati за 5. През 2004 г. Ruggierro съобщава за 63 болни. През 2005 г. Novartis (производител на Aredia и Zometa) официално признава за 475 случая на бисфосфонат-асоциирана остеонекроза на челюстите. През 2009 г. са публикувани първите случаи на заболяването, диагностицирани в България. Броят на засегнатите пациенти в световен мащаб не е известен [2, 9, 20, 21, 24, 27, 34, 37, 41].

Пациентите, получаващи бифосфонати, могат да се разделят на:

- Пациенти с висок риск – тези, които получават големи дози високоефективни бисфосфонати като химиотерапевтични агенти. Начинът на приемане на медикамента като ежемесечно лечение, може да е интравенозен (памидронат, золедронат) или орален (ибандронат).
- Пациенти с нисък риск – тези, които приемат бисфосфонати за лечение на остеопороза, остеопения и др. Те приемат обикновено Золедронат или Ибандронат.

Оралните бисфосфонати водят до по-слабо изразени симптоми в сравнение с интравенозните. Степента на некроза и изява на заболяването е в пряка връзка със силата и дозата на БФ. При лечението на метастазите дозите са до 12 пъти повисоки от тези, използвани за лечение на остео-

пороза. Друг фактор, който трябва да се вземе под внимание, е средното време за развитие на остеонекроза. Обикновено то е около 9 месеца при пациенти, приемащи Золедронат, а за пациенти, приемащи Алендронат – от 30 до 52 месеца.

Голям брой вторични локални и общи фактори също оказват влияние при развитието на БН. Те могат да изместят пациента от ниско- към високорискова група. Така например всички инвазивни дентални процедури определено увеличават в пъти по-високия риск. Екстракцията на зъби в повечето случаи е високорискова интервенция и се наблюдава по-често в мандибулата. Също така рискови са травми, свързани с нестабилни протези, както и пациенти с тънко мукозно покритие на челюстните кости. Болни в напреднала възраст, когато кръвната циркулация и възможността за възстановяване от травма са намалени, също са предразположени към развитието на БН. Женският пол по-често страда от остеопороза и логичен е по-честият прием на БФ. Приемът на други медикаменти, съпътстващи бифосфонатната терапия, като кортикостероиди и химиотерапевтици, също увеличава риска от БН. В тези случаи молекулярният механизъм на действие на подобни медикаменти води до имунна супресия, като потиска дейността на остеокластите и остеобластите, остеоцитите. Така се увеличава рискът от остеонекроза. Предразполагащи фактори са и придружаващи заболявания, като неконтролиран диабет и имунокомпрометиран статус. Вредните навици като тютюнопушене и лоша орална хигиена също потенцират появата на БН [2, 3, 5, 9, 10, 11, 12, 17, 23, 24, 25].

Клиника: Силни болки в определени области на челюстните кости, най-често тези, подложени на остра или хронична травма, затруднения в отварянето на устата, храненето и говора. Нарушено е качеството на живот.

Диагнозата се поставя се въз основа на:

- Анамнеза за предхождаща БФ терапия;
- Физикално изследване – болка, ограничени движения на долната челюст;
- Лабораторни изследвания – за откриване на рискови фактори като анемия, хиперкоагулация, промяна в бялата кръвна картина;
- Рентгеново изследване – в начален стадий се получава остеосклероза. По-късно се наблюдават зони на просветляване на костта.
- Ядрено-магнитен резонанс – има значение за ранната диагноза.

В диференциалнодиагностично отношение следва да се имат предвид:

- Костни метастази и първични костни тумори
- Остеомиелит на челюстните кости
- Остеорадионекроза
- Сух алвеолит, алвеоларен остеит
- Периодонтит

Лечението на болни с поставена диагноза БН е насочено към:

- Борба с болката.
- Контрол на инфекциите.
- Свеждане до минимум на прогресията на болестта или появата на костна некроза.

Терапевтични подходи:

- Преди започване на бифосфонатната терапия е нужно да се санира съзъбието.
- Пациентите трябва да бъдат инструктирани и обучени за спазване на адекватна орална хигиена.
- Прилагането на бифосфонати от онколога може да започне след инвазивна процедура, когато е настъпило пълно оздравяване на меките тъкани.
- По време на приложение на интравенозни БФ пациентите не бива да бъдат подлагани на каквито и да е дентални процедури без предварителна консултация с онколога им.
- Денталните и пародонталните инфекции трябва да бъдат лекувани консервативно на фона на дългосрочен антибиотичен прием.
- Екстракцията на зъби е контраиндицирана при високорискови пациенти.

Превантивни изисквания при високорискови пациенти:

- Професионална орална хигиена и ежедневно жабурене с антисептични разтвори, особено преди хирургична интервенция в устната кухина.
- Назначаване на антибиотична терапия преди всяка хирургична интервенция и продължаваща след това.
- Предлага се и включването на антибиотици, насочени срещу анаеробна инфекция [34, 37, 38, 41, 42].

Обобщение

При анализа от литературата могат да се направят следните изводи и обобщения:

- Остеонекрозите са болести на костите, получени под въздействието на различни фактори: механични, физични, химични и биологични.
- Нарушават се механизмите на костно възстановяване и обновяване, често водещи до апоптоза на костните клетки.
- През последните години некрозите, предизвикани от лечение с бифосфонати, рязко се увеличават.
- Подходите при поставяне на точна и вярна диагноза са сходни. За детайлизиране на диагнозата от особена важност е изясняването на етиологичните фактори.
- Лечебните подходи също са сходни. Поведението в началните стадии на болестта е консервативно.

• Хирургично лечение се налага само в случаите на демаркирали секвестри и при инфектиране на некротизиралите участъци.

• Всички хирургични интервенции в устната кухина при рискови болни се провеждат след екзактна антибиотична профилактика.

• Превенцията е от особена важност.

• Необходими са непрекъснати интердисциплинарни консултации.

Библиография

1. Бакърджиев А, Печалова П, Симов Р, и др. Орална хирургия в денталната медицина: основни принципи, методи и оперативни протоколи, 2011, Пловдив, АвтоПринт, 244.
2. Печалова П. Медикаментозна некроза на челюстните кости. Медицински преглед, 52, 2016, № 1.
3. American Assosiation of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of The Jaws; J Oral Maxillofac Surg, 2007; 65:369-76.
4. 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):1938-1956.
5. Assouline-Dayan Y, Chang C, Greenspan A, et al. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. Semin Arthritis Rheum, 2002; 32:94-124.
6. Babis GC, Sakellariou V, Parvizi J, Soucacos P. Osteonecrosis of the femoral head. Orthopedics, 2011; 34(1):39.
7. Badros A, Weikel D, Salama A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: Clinical features and risk factors. J Clin Oncol, 2006; 24:945-52.
8. Campbell WN, Joshi M, Sileo D. Osteonecrosis following meningococcemia and disseminated intravascular coagulation in an adult: case report and review. Clin Infect Dis, 1997; 24:452-455.
9. Carter GD, Gross AN. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw. Aust Dent J, 2003; 48: 268.
10. Dannemann C, Gratz KW, Zwablen R. Clinical experiences with bisphosphonates – induced osteochemonecrosis of the jaws. Swiss Medical Weekly, 2006; 136: 504-509.
11. Hughes DE, Wright KR, Uy HI, et al. Bisphosphonates promotes apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. J Bone Mineral Res, 1995; 10:1478-1487.
12. Durie BG, Katz M, Croweiy J. Osteonecrosis of the jaw and bifisfonates. N Engl J Med, 2005; 21:99-102.
13. Federico DJ, Lynch JK, Jokl P. Osteochondritis dissecans of the knee: a historical review of etiology and treatment. Arthroscopy, 1990; 6(3):190-7.
14. Gupta, S, Jain P, Kumar P, Parikh PM. Zoledronic acid induced osteonecrosis of tibia and femur. Indian J Cancer, 2009; 46:249-50.
15. Hernigou P, Bachir D, Galacteros F. The natural history of symptomatic osteonecrosis in adults with sickle-cell disease. J Bone Joint Surg Am, 2003; 85-A(3):500-4.
16. Urbaniak JR. Osteonecrosis: etiology, diagnosis, and treatment. Am Acad Orthopaed Surg, 1997; 453.
17. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. J Pharmacol Exp Ther, 2002; 302:1055-1061.
18. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American society for bone and mineral research. J Bone Miner Res, 2007; 22:1479-91.
19. Koopman W, et al. (Eds.). Clinical Primer of Rheumatology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
20. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg, 2003; 61:1115-1117.
21. Marx, RE. Uncovering the cause of "phossy jaw" Circa 1858 to 1906: oral and maxillofacial surgery closed case filescase closed. J Oral Maxillofac Surg, 2008; 66(11):2356-63.
22. Mazierez B. In: Rheumatology. Ed. Klippel JH, Dieppe PA. Second ed., 1999; 8(47):1-9.
23. Merigo E, Manfredi M, Meleti M, et al. Bone necrosis of the jaws associated with bisphosphonate treatment: a report of twenty-nine cases. Acta Biomed, 2006; 77(1):109-117.
24. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. J Clin Oncol, 2003; 21:4253.
25. Murad OM, Arora S, Farag AF, Guber HA. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: a retrospective study. Endocr Pract, 2007; 13(3):232-8.
26. Qaqish RB, Sims KA. Bone disorders associated with the human immunodeficiency virus: pathogenesis and management. Pharmacotherapy, 2004; 24:1331-1346.
27. Pechalova P, Bakardjiev A, Vladimirov B, et al. Osteonecrosis of lower jaw, associated with the application of oral bisphosphonates – case report. J Clin Med, 2009; 2(2):61-66.
28. Polizzotto MN, Cousins V, Schwarer AP. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal. Br J Haematol, 2006; 132:114.
29. Reid IR. Osteonecrosis of the jaw-Who gets it, and Why? Bone, 2009; 44:4-10.
30. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. J Oral Maxillofac Surg, 2005; 63:1567-1575.
31. Marx RE. Uncovering the Cause of “phossy jaw” Circa 1858 to 1906: Oral and Maxillofacial Surgery Closed Case Files-Case Closed. J Oral Maxillofac Surg, 2008; 66:2356-2363.
32. Ruddy, Shaun, et al. eds. Kelley's Textbook of Rheumatology. Philadelphia: W. B. Saunders Co., 2000.
33. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rossenberg TJ, et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of Bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg, 2004; 62:527-534.
34. Santori FS, Santori N, Piccinato A. Avascular necrosis of the femoral head: current trends. Springer, 2004; 116.
35. Shiel WC Jr. Definition of Osteochondritis dissecans. MedicineNet, Inc, Retrieved 2009-02-20.
36. Simov R, Pechalova P, Bakardjiev A, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the maxilla. Int J Case Reports Med, 2013. DOI: 10.5171/2013.535319.
37. Watts NB. Bisphosphonate treatment of osteoporosis. Clin Geriatr Med, 2003: 19:395-414.
38. Weinstein RS, Robertson PK, Manolagas SC, Giant osteoclast formation and longterm oral bisphosphonate therapy. N Engl J Med, 2009; 360:53-62.
39. Williamson LR, Albright JP. Bilateral osteochondritis dissecans of the elbow in a female pitcher. J Fam Pract, 1996; 43(5):489-93.
40. Wang J, Pogrel MA. Osreonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. J Oral Maxillofac Surg, 2003; 61:1104-1107.
41. Vitte C. Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor ofosteoclastic mediated resorption. Vitte C, Fleisch H, Guenthes HL. Endocrinology, 1996; 137:2324-2333.
42. http://orthoinfo.aaos.org/topic.cfm?topica00225.
43. http://emedicine.medscape.com/article/386808-overview.

Постъпил за печат на 22 август 2017 г.