

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ**  
**ФАКУЛТЕТ ПО ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА**  
**КАТЕДРА ДЕНТАЛНА ОРАЛНА И ЛИЦЕВО-ЧЕЛЮСТНА ХИРУРГИЯ**  
**Ръководител: Проф. д-р П. Станимиров, дм**

---

**Д-р Боряна Илианова Илиева**

**ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА НА ОРАЛНИТЕ ПРОЯВИ НА  
УСЛОЖНЕНИЯТА ОТ БИСФОСФОНАТНА ТЕРАПИЯ В  
АМБУЛАТОРНИ УСЛОВИЯ**

**Автореферат към дисертационен труд за придобиване на  
образователната и научна степен „доктор”**

**Докторска програма**  
Дентална орална и лицево-челюстна хирургия

**Научен ръководител**  
Доц. д-р Васил Свещаров, доктор  
**Рецензенти**  
Доц. д-р Елица Георгиева Деливерска-Александрова, доктор  
Проф. д-р Росен Господинов Коларов, доктор

София, 2024 г

Дисертационният труд се състои от 191 страници и е онагледен с: 42 таблици, 46 фигури и 3 приложения. Библиографията включва 277 литературни източника, от които 2 на кирилица и 275 на латиница. Номерата на таблиците и фигурите не съответстват на номерацията им в дисертационния труд.

Изследванията са направени в Катедра „ДОЛЧХ“ към ФДМ при МУ-София.

Материалите по защитата са на разположение в библиотеката на ФДМ, МУ-София, ул. „Св. Георги Софийски“ 1 и са публикувани на интернет страницата на МУ-София.

Дисертационният труд е обсъден и насрочен за защита на катедрен съвет на Катедра „ДОЛЧХ“ към ФДМ при МУ-София, където докторантът работи като асистент.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 30.09.2024 г. от .....часа в .....аудитория на ФДМ, МУ-София, ул. „Св. Георги Софийски“ 1, съгласно чл. 5, ал. 2 във връзка с чл. 73 от Правилника за условията и реда на придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МУ-София и заповед на ректора на МУ-София № РК36-1921/06.08.24, на открито заседание на научно жури в състав:

Председател:

Доц. д-р Елица Георгиева Деливерска-Александрова, доктор-вътрешен член за МУ-София. Катедра „ДОЛЧХ“, ФДМ, МУ-София

Членове

Доц. д-р Димитър Тодоров Йовчев, доктор - вътрешен член за МУ-София. Катедра „Образна и Орална диагностика“, ФДМ, МУ-София

Проф. д-р Цветан Любенов Тончев, доктор - външен член за МУ-София, Катедра „Обща и оперативна хирургия“, ФДМ, МУ- Варна

Проф. д-р Росен Господинов Коларов, доктор - външен член за МУ-София, Катедра „Обща и оперативна хирургия“, ФДМ, МУ- Варна

Доц. д-р Христо Иванов Даскалов, дм-външен член за МУ-София, Катедра „ДОЛЧХ“, ФДМ, МУ-Пловдив

Резервни членове

Доц. д-р Зорница Господинова Михайлова, доктор- вътрешен резервен член за МУ-София, Катедра „ДОЛЧХ“, ФДМ, МУ-София

Доц. д-р Иван Лулчев Ченчев, доктор-външен резервен член за МУ-София, Катедра „ДОЛЧХ“, ФДМ, МУ-Пловдив

## Съдържание

1. Увод.....	5
3. Цел и задачи.....	7
4. Материал и методи.....	8
5. Резултати.....	21
6. Обсъждане.....	56
7. Заключение.....	83
8. Изводи.....	86
9. Приноси.....	88
10. Публикации във връзка с дисертационния труд.....	89

## Използвани съкращения

АБ	Антибиотик
БАОНЧ	Бисфосфонат-асоциирана остеонекроза на челюстните кости
БФ	Бисфосфонат
ДХИ	Давност на хирургичната интервенция
ЛЧО	Лицево-челюстна област
ЛЧХ	Лицево-челюстна хирургия
МАОНЧ	Медикаментозно-асоциирана остеонекроза на челюстните кости
ОНЧ	Остеонекроза на челюстните кости
ААОМС	Американска Асоциация на Оралните и Лицево-челюстни Хирурзи
Са	Карцином
СВСТ	Конично-лъчева компютърна томография
i.v.	Интравенозно
p.o.	Перорално

## 1. УВОД

Бисфосфонатите са група лекарствени средства, които се използват широко при заболявания, свързани с костна загуба, медирана от остеокластите.

Широкото им използване в лечението на тези заболявания доведе до откриването на вероятна връзка с последващото развитие на остеонекроза на челюстта. Бисфосфонатите са високоефективни антирезорбтивни лекарства, които се използват за лечение на костни метастази при злокачествени заболявания- Са на гърдата, Са на простата, Мултиплен миелом, болест на Пейджет, фиброзна дисплазия, *osteogenesis imperfecta*. Бисфосфонатите са най-широко предписваните лекарствени средства при остеопороза. Макар и рядко, аваскуларната остеонекроза на челюстта беше призната за усложнение от употребата на бисфосфонати. През 2003 год. Marx за пръв път описва "болезнено оголване на костта" на горната и долната челюсти при пациенти, приемащи pamidronate (Aredia; Novartis Pharmaceuticals, EastHanover, NJ) и zoledronate (Zometa; Novartis Pharmaceuticals). От тогава се повдига въпросът за бисфосфонат-асоцирана остеонекроза на челюстните кости (БАОНЧ) и редица автори публикуват наблюдаваните от тях случаи.

Свързаната с бисфосфонати остеонекроза на челюстта (BRONJ) се дефинира като: настоящо или предишно лечение с антирезорптивни или антиангиогенни агенти, което води до поява на оголена кост или кост, която може да бъде сондирана през интра- или екстраорална фистула в лицево-челюстната област, която персистира повече от 8 седмици, при липса на данни за проведено лъчелечение на челюстните кости или очевидно метастатично заболяване на челюстните кости.

БАОНЧ е мултифакторно заболяване, като рисковите фактори за развитието на болестта се разделят на рискови фактори, свързани с бисфосфонатната терапия, локални рискови фактори, демографски и системни фактори, генетични фактори и превантивни фактори.

Клиничната картина на БАОНЧ включва наличието на "оголена невитална кост". Този симптом може да е предшестван от неопределена болка или дискомфорт в засегнатата област. Възпаление и насложена инфекция се наблюдават при напреднали случаи и са водещите причини за симптоматичните изяви на БАОНЧ.

Лечението на БАОНЧ е консервативно и хирургично, като няма единомислие в литературата относно избора на лечебен подход. Според настоящите препоръки на AAOMS, БАОНЧ може да бъде контролирана посредством използване на антибиотици, антисептични рачтвори за локално приложение и хирургичен дебридмънт, при необходимост. По-агресивен подход, включващ хирургична интервенция и резекция на

челюстните кости, може да е необходим при пациенти в напреднал стадий на заболяването.

Превенцията на БАОНЧ е най-ефективният начин за намаляване заболеваемостта от БАОНЧ. Тя включва съставяне на ясни правила за лечение и профилактика при пациенти, приемащи лекарствени средства от групата на бисфосфонатите, които да бъдат следвани от лекаря по дентална медицина и оралния хирург.

## **2. Цел и задачи на дисертационния труд**

Целта на дисертационния труд е да се анализират възможностите на консервативното и хирургично лечение и превенцията на БАОНЧ, като се изследва влиянието на определени рискови фактори за развитието ѝ.

### **ЗАДАЧИ:**

1. Да се изследват демографски и клинични характеристики - възраст, пол, основно заболяване, наличие на предшестваща хирургична интервенция и интервалът от нея до поставяне на диагнозата и да се изследват характеристики от страна на приеманите БФ (вид на БФ, продължителност на прием, лекарствена форма (парентерална, орална))
2. Да се изследват клиничните изяви на БАОНЧ в устната кухина-локализация на лезиите, клинични симптоми, стадий на БАОНЧ, рентгенографски промени в челюстните кости на изследваните пациенти
3. Да се изследва ефектът от проведеното консервативно лечение (антибиотично и почистване на некротичните тъкани-дебридан)
4. Да се изследват, проследят случаи на развитие на оздравителен процес или некроза при пациенти, провеждащи терапия с бисфосфонати във връзка със злокачествени заболявания или остеопороза, като се изследва продължителност на прием, давност на дентоалвеоларната хирургична интервенция, възраст на пациента като фактори оказващи влияние върху рентгенографската находка и резултата от лечението на БАОНЧ
5. Да се изследва изходът от екстракцията на зъби при пациенти на бисфосфонатна терапия, в квадрант на челюстта без некроза при спазване на ясно определен хирургичен протокол.

### **3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА**

#### **3.1. Материал за изследване и единици на наблюдение**

Научната разработка обхваща период от 13 години. Научното изследване е клинично и е дейност на докторанта с период на провеждане 2009-2022 година. Настоящото проучване включва пациенти, лекувани в клиниката по ЛЧХ към УМБАЛ "Св. Анна" -София от 2009-2014г., където докторантът е извършил наблюденията и е взел участие в лечебния процес, както и пациенти, лекувани от докторанта в амбулаторни условия и в катедра по ЛЧХ ФДМ-София в периода от 2009 до 2022г.

Обект на дисертационния труд са 74 пациента, разделени в две групи.

**В първа група** са включени 44 случая на пациенти с настъпила Бисфосфонат-асоциирана остеонекроза на челюстите. От тях 21 (47,7%) са потърсили лечение в клиниката по ЛЧХ към УМБАЛ "Св. Анна" -София и 23 (52,3%) са лекувани в амбулаторни условия. От тях 20 (45,5%) са жени и 24 (54,5%) са мъже. По отношение на основното заболяване, поради което се налага прием на БФ със злокачествено заболяване са 40 (90,9%) от пациентите и с остеопороза- 4 пациента (9,1%).

Интравенозен прием на БФ регистрирахме при 40 (90,9%) от пациентите и перорален прием при 4 пациента (9,1%). При 13 (29,5%) от пациентите е проведена секвестректомия, при 16 пациента (36,4%) е извършен хирургичен дебридмънт и при 15 (34,1%) от пациентите е проведено само медикаментозно лечение. При 10 от пациентите (22,7%) е проведено антибиотично лечение, в комбинация с хлорхексидинови препарати, а при 5 пациента-са използвани само хлорхексидинови разтвори (11,4%). При всички 44 пациента е проведено медикаментозно лечение.

При 23 случая (82,6% от хирургично лекуваните болни) дисертантът е бил оператор, докато при 6 случая (17,4% от хирургично лекуваните болни) е бил първи асистент и при 15 (34,1% от всички пациенти)- лекуващ лекар.

#### **Наблюдаваните показатели са:**

##### **1. По отношение на пациентите**

- Демографски характеристики: събраната демографска информация включва данни за възрастта към момента на диагнозата и пола на пациентите.
  - възраст - изследваните от нас пациенти разделихме на шест възрастови групи, както следва: I група (30-40год.); II група (41-50 год.); III група (51-60 год.); IV група (61-70 год.); V група (71-80 год.); VI група (81-90 год.)
  - пол - жени: мъже
- Основно заболяване - злокачествено заболяване или остеопороза

- Отключваща причина за некрозата -предшестваща хирургична интервенция - проведена дентоалвеоларна хирургична интервенция (екстракция на зъб или поставяне на дентален имплантат) или механична травма от сменяема протеза
- Времето до насъпване на некроза след проведена хирургична процедура-интервалът от време от хирургичната интервенция върху челюстните кости (ако има такава) до поява на клиничната симптоматика (в месеци).

## 2. По отношение на приеманите бисфосфонати

- Вид на бисфосфоната/бисфосфонатите
  - Золедренова киселина
  - Алендренова киселина
  - Ибандронова киселина
  - Памидронова киселина
- Золедренова киселина (самостоятелно или в комбинация с друг лекарствен препарат от групата на БФ)
- Всички останали БФ
- Продължителност на БФ терапия (в месеци)
- Начин на администриране на БФ-перорално или интравенозно.

## 3. Клинични характеристики на БАОНЧ

- Локализация - засягане на максилата, мандибулата или двете челюсти. Разделихме максилата и мандибулата на две области: anteriorna (обхващаща зоната на кучешките зъби, латералните и централни инцизиви и зоната на първи и втори премолар) и постериорна област (първи, втори и трети молар).
- Клинични изяви на БАОНЧ в устната кухина - при изследваните от нас пациенти бяха регистрирани наличието или отсъствието на следните клинични симптоми и признаци: неспецифични симптоми и клинични находки, оголена/некротична кост, болка, еритем на околните тъкани, гноен ексудат, патологична фрактура, екстраорална фистула, ороантрална/ороназална комуникация, остеолиза извън долната граница на мандибулата или синусния под
- Стадий на БАОНЧ в момента на диагностицирането – разделихме изследваните от нас пациенти в четири стадия - стадий 0, стадий I, стадий II, стадий III съгласно препоръките на AAOMFS.
- Проведено лечение - медикаментозно лечение, хирургично лечение (секвестректомия), консервативно хирургично лечение (дебридмънт)

- Еволюция на заболяването отчитаме на първия и шестия месец от приложеното лечение, като регистрирахме:
  - стационаране на заболяването
  - клинично подобрене
  - прогресия на заболяването
  - ремисия

Изследването е извършено върху същата група от 44 пациента с най-малко два контролни прегледа-на 1ви месец и на бти месец след приложеното лечение.

**Във втора група** са включени пациенти, провеждащи терапия с Бисфосфонати (перорални или интравенозни), с показания за екстракция на един или повече зъби. Тази група включва общо 30 пациента, като докторантът е лекуващ лекар на всички 30 пациента. Приемът на БФ е по повод на злокачествени заболявания при 14 пациента (46,7%) и остеопороза при 16 пациента (53,3%). От тях на перорален прием на БФ са 13 пациента (43,3%) и на интравенозен прием са 17 (56,7%). При тези пациенти липсват клинични данни за развитие на БАОНЧ, в момента на първичния преглед в квадранта, в който са разположени зъбите, подлежащи на екстракция. При 7 (23,3%) от изследваните от нас пациенти с нужда от екстракция на зъб, на БФ терапия, в друг квадрант се установява некроза. Предвидяната екстракция е в квадрант без некроза. Останалите 23 (76,7%) са пациенти, нуждаещи се от екстракция на зъб в амбулаторни условия, без развитие на некроза до момента, подложени на терапия с БФ.

При пациентите от **втора група** ние изследвахме следните признаци:

#### 1. Демографски характеристики:

- Събираната демографска информация включва данни за възрастта към момента на диагнозата и пола.
  - възраст - изследваните от нас пациенти разделихме на шест възрастови групи, както следва - I група (30-40год.); II група (41-50 год.); III група (51-60 год.); IV група (61-70 год.); V група (71-80 год.); VI група (81-90 год.)
  - пол - жени: мъже
- Основно заболяване - злокачествено заболяване или остеопороза

#### 2. По отношение на приеманите бисфосфонати

- Вид на бисфосфоната/бисфосфонатите
  - Золедронова киселина
  - Алендронава киселина
  - Ибандронава киселина
  - Памидронова киселина
- Продължителност на БФ терапия (в месеци)

- Начин на администриране на БФ-перорално или интравенозно.

Разделихме групата на изследваните от нас 30 пациента спрямо изхода от проведената зъбна екстракция на две групи-пациенти, при които не се развива БАОНЧ и пациенти, при които се развива БАОНЧ след екстракцията. Изследвахме разпределението на двете групи пациенти по отношение на следните признаци: Възраст, пол, основна диагноза, вид на БФ, начин на въвеждане на БФ, продължителност на въвеждане на БФ, локализация за зъба, предвидян за екстракция (челюст, участък), вид на прилагания антибиотик за антибиотичната профилактика, продължителност на антибиотичното лечение, наличие на БАОНЧ преди екстракцията в друг квадрант и изход от лечението.

### 3.1.1. Източници на информация

Основен източник на информация на индивидуално ниво за всеки конкретен случай е история на заболяването. Авторът е формирал собствена база данни, като информацията за всеки случай е събирана проспективно. Изготвена е анкетна форма и формуляр за събиране на информация в съответствие с целите на изследването (приложение 1). Всички пациенти са проследявани в амбулаторни и стационарни условия с контролни прегледи минимум на края на първи и шести месец от проведеното лечение.

Материалът за изследването е събиран проспективно през изминалите години. Събирана е подробна клинично-патологична информация за всички случаи с БАОНЧ, които са диагностицирани и лекувани от лечебния екип и докторанта.

Идеята и подборът на наблюдаваните параметри са дело на докторанта в тясно сътрудничество с научния ръководител. След като формулирахме целта на изследването изработихме включващи и изключващи критерии.

#### **Критерии за включване** в проучването

На пациентите от първа група

- Настоящо или предишно лечение с бисфосфонати.
- Възраст над 18 години
- Наличие на развила се некроза на челюстните кости, покриваща следните критерии - оголена кост или кост, която може да бъде сондирана през интра- или екстраорална фистула в лицево-челюстната област, която персистира повече от 8 седмици.
- Липса на данни за проведено лъчелечение на челюстните кости.

#### **Критерии за изключване** от проучването:

На пациентите от първа група

- наличие на лезии, резултат от неопластичен процес в челюстните кости
- наличие на лезии, резултат от метастатичен процес в челюстните кости
- проведено лъчелечение на челюстните кости

### **Критерии за включване в проучването**

На пациентите от втора група

- Прием на лекарствени средства от групата на бисфосфонатите за лечение на основно заболяване (остеопороза, карцином, мултиплен миелом)
- Възраст над 18 години
- Необходимост от хирургично лечение (екстракция) на един или повече зъби, неподлежащи на консервативно лечение
- Липса на оголена некротична кост и липса на клинични и рентгенографски данни за БАОНЧ в квадранта, в който ще се извърши екстракцията, по критериите на AAOMFS.
- към тях спада подгрупа пациенти с необходимост от екстракция в квадрант, в който няма некроза, но се наблюдава некроза в друг квадрант във връзка с прием на БФ.

### **Критерии за изключване от проучването:**

На пациентите от втора група

- анамнеза за предишно лъчелечение в областта на главата и шията
- наличие на оголена некротична кост и на клинични и рентгенографски данни или предишна анамнеза за наличие на БАОНЧ в квадранта, в който ще се извърши екстракцията.
- метастатична инфилтрация на челюстната кост

За всеки пациент, включен в проучването е попълнена анкетна карта, изготвена от докторанта, включваща подробна информация относно пол, възраст, основно заболяване, вид, начин на въвеждане и продължителност на прием на бисфосфонат, клинични симптоми, стадий на остеонекроза, локализация, проведена дентоалвеоларна хирургична интервенция, резултати от микробиологично, хистологично и рентгенографско изследване, проведено лечение и резултат от лечението.

## **3.2. Методи**

### **Методика на изследването**

Идейната обосновка на настоящата разработка е съобразена с етичните и деонтологичните изисквания на МУ – София. Изследването е клинично, неекспериментално.

#### **3.2.1. Диагностични методи**

### **3.2.1.1. Клинични методи**

- Анамнеза - при първичния преглед се снемат се анамнестични данни на пациентите, включващи наличие/липса на болка, характер на болката, интензитет, локализация, време на проява на първите симптоми. Записва се възраст, пол на пациента. За пациентите от първа група е важно да се изясни дали е проведена дентоалвеоларна хирургична интервенция (екстракция на зъби, поставяне на дентален имплантат, пародонтална, периапикална хирургия) и ако е проведена, се уточнява кога е била извършена.
- Оглед, перкусия, палпация

При пациентите от втора група се сема зъбен статус - наличие на кариозен дефект, подвижност, хиперемия, оток в областта на апекса, наличие на фистулен ход, болка при перкусия (хоризонтална и вертикална), болка при палпация в областта на кореновия връх

При пациентите от първа група се определя макроскопската характеристика на остеолитичното огнище - наличие на оголена некротична кост; локализация - засягане на максилата, мандибулата или и двете челюсти; граници, големина, наличие на супурация, подвижност на некротичните фрагменти спрямо околната кост, хиперемия и оточност на меките тъкани, в близост до огнището, състояние на вестибуларната мукоза в засегнатата област. Изследва се долната челюст за наличие на патологична фрактура, оглежда се кожата на лицето за наличие на екстраорална фистула, хиперемия, оток на надлежащата кожа. Перкутират се съседните на огнището зъби, палпира се вестибуларно преходната гънка, за изясняване състоянието на периоста, изследва се наличие на уплътняване на тъканите в тази област или флукуация.

При засягане на горната челюст от БАОНЧ се палпират предната и латералната стени на максиларния синус за наличие на болка, правят се права и обратна носни проби, изследва се наличието на ексудат от ноздрите.

**3.2.1.2. Образна диагностика** - Рентгенографски методи - на всички пациенти е направено рентгенографско изследване (ортопантомография, интраорална ретроалвеоларна сегментна рентгенография по Dick, обзорна рентгенография на околоносните кухини, в проекция нос-брада). Изследваните признаци са остеолиза, остеосклероза, формиране на костен секвестър, граници и размери на остеолитичното огнище, засягане на съседни анатомични структури (максиларен синус, мандибуларен канал). За прецизиране на изследваните параметри, на част от пациентите е направена компютърна томография.

**3.2.1.3. Стадиране** - стадирането е направено съобразно препоръките на AAOMS, както следва:

I. *Рискова група* - липса на некротична кост при пациенти, лекувани с перорални или интравенозни БФ.

II. *Стадий 0*- липса на оголена кост, но наличие на неспецифични клинични, рентгенографски или хистологични признаци на БАОНЧ като описаните:

1. Симптоми

- зъбна болка, която не може да бъде обяснена с одонтогенна причина.
- тъпа болка в челюстните кости, която може да ирадиира към областта на темпоромандибуларната става.
- болка в синуса, която може да бъде свързана с възпаление и задебеляване на стената на максиларния синус
- променена невросензорна функция

2. Клинични находки

- увеличаване на подвижността на зъбите, което не може да се обясни с хронично пародонтално заболяване
- периапикална или периодонтална фистула, която не е свързана с пулпна некроза, причинена от кариес, травма или възстановявания

3. Рентгенографски находки

- загуба на алвеоларна кост или резорбция която не се дължи на хронично пародонтално заболяване
- промени в трабекуларната структура - уплътняване на костта и липса на нова кост в екстракционните алвеоли.
- области на остеосклероза обхващащи алвеоларната кост или заобикалящата базиларна кост
- уплътняване или засенчване на периодонталния лигамент (уплътняване на lamina dura, остеосклероза и намалено периодонтално пространство)

Тези неспецифични находки, които характеризират стадий 0 на ОНЧ могат да се появят и при пациенти с история за заболяване в първи, втори или трети стадий на БАОНЧ, които са излекувани и нямат клинично доказателство за наличие на оголена кост.

III. *Стадий I* - наличие на оголена некротична кост или фистула при сондирането на която се достига до кост, без болка или други признаци на инфекция (асимптоматично протичане). При тези пациенти също могат да бъдат открити

рентгенографските находки описани за стадий 0, които са локализиращи в областта на алвеоларната кост.

*IV. Стадий II* - наличие на оголена некротична кост или фистула при сондирането на която се достига до кост, свързана с инфекция, съпътствана от болка и еритем в областта на оголената кост с или без дренаж на гноен ексудат (симптоматично протичане). При тези пациенти също могат да бъдат открити рентгенографските находки описани за 0 стадий, които са локализиращи в областта на алвеоларната кост.

*V. Стадий III* - наличие на оголена некротична кост или фистула при сондирането на която се достига до кост, с болка или други признаци на инфекция и едно или повече от изброените:

- оголена некротична кост, обхващаща зона извън границите на алвеоларната кост (напр. максиларния синус, долния ръб или клоната на мандибулата и зигоматичния комплекс на максилата),
- патологична фрактура,
- екстраорална фистула,
- оро-антрална или оро-назална комуникация или
- остеолита разпространяваща се до долната граница на мандибулата или до синусния под.

Определя се стадият на БАОНЧ при първия преглед и консултация на пациента и се записва в анкетната карта.

**3.2.1.4. Хистологично изследване** - на пациентите, на които е приложено хирургично лечение (хирургичен дебридмънт или секвестректомия) е проведено рутинно хистологично изследване- на траен хистологичен препарат, включващ меки тъкани, в контакт с остеолитичното огнище и костни фрагменти от оголената некротична кост. Препаратите са фиксирани в 10 % формалин, включени в парафиново блокче и оцветени по рутинна методика. Изследванията са извършени от хистопатологична лаборатория в УМБАЛ "Св. Анна" - София и ФДМ-София. Хистологичното изследване е необходимо за разграничаване в диференциално-диагностичен аспект на БАОНЧ от метастатичен процес в челюстните кости.

**3.2.1.5. Микробиологично изследване** -при 16 от пациентите от втора група с помощта на стерилен памучен тупфер е взет материал за микробиологично изследване от остеонекротичното огнище, от ексудат от фистулен ход или при формиране на абсцес- от инцизионната рана. Микроорганизмите са идентифицирани и е определена тяхната чувствителност към антимикробни агенти- антибиотици и е изготвена

антибиограма. Микробиологичното изследване е извършено в микробиологична лаборатория в УМБАЛ "Св. Анна" - София и лаборатории "Кандиларов".

**3.2.1.6. Анализ на налична болнична документация** е направен при всички пациенти. Основен източник на информация за всеки конкретен случай е историята на заболяването (ИЗ) от хоспитализации по повод основното заболяване на пациента или предишни хоспитализации по повод БАОНЧ. Определени са основната диагноза на пациента, свързана с необходимостта от бисфосфонатно лечение, видът на използвания бисфосфонат, начин на въвеждане в организма (перорално, интравенозно), продължителност на бисфосфонатното лечение. Пациентите, които не предоставят медицинска документация, касаеща основното заболяване, не са включвани в настоящото проучване.

**3.2.1.7. Метод за формиране на база данни** - изготвена е карта по изследваните признаци, която е лична разработка на дисертанта (прил.1). За всеки пациент в индивидуална карта е отразена информация, събрана от докторанта от анамнезата, клиничните и параклиничните изследвания. Тя включва име, пол, възраст, амбулаторен номер/номер на ИЗ, основна диагноза, вид на приемания БФ, начин на въвеждане в организма, продължителност на прием, стадий на БАОНЧ, локализация (горна, долна челюст или и двете), извършена дентоалвеоларна хирургична интервенция в тази зона, време на поява на първите оплаквания, спрямо момента на интервенцията, рискови фактори, резултат от хистологичното, микробиологичното, рентгенографското изследвания, приложено лечение и резултатите от него.

**3.2.1.8. Фотодокументиране** на интра- и екстраоралните изяви на БАОНЧ - използвано е при съпоставяне на статуса на пациента през различните периоди от време и за оценяване развитието на заболяването

**3.2.2. Лечебни методи** - в лечението на двете групи пациенти за прилагани хирургични, медикаментозни и хирургично-медикаментозни методи.

#### **3.2.2.1. Хирургични методи**

Всички пациенти са оперирани под локална анестезия.

3.2.2.1.1. При пациентите от **първа група** са проведени хирургични намеси, които могат да се обобщят в два хирургични подхода:

*А. Хирургичен дебридмънт* - отпрепарира се муко-периостално ламбо-хоризонталната инцизия е по алвеоларния гребен, като се разширява така, че да подминава двете страни на некротичната кост; ако има нужда се правят вертикални инцизии (една или две), в зависимост от това се отпрепарира ъгловидно или трапецовидно ламбо. Периостът остава винаги към отпрепарираното ламбо. Следва

отстраняване на патологично променените тъкани (кюретаж). Оперативната рана се зашива с помощта на единични прекъснати, П-образни, Х-образни шевове, така че ръбовете на ламбото се доближат максимално.

Б. *Секвестректомия* -хирургичният протокол на секвестректомията следва стъпките на описания хирургичен дебридмънт, като след извършване на кюретажа, при клинични и рентгенологични данни за наличие на демаркирани костни секвестри, се проверява оголената некротична кост за наличието на такива и тяхната подвижност. Ако са налични, се пристъпва към отделянето им от подлежащата кост с помощта на распатор. Острите костни ръбове се заглаждат с костни клещи тип "Луер" или с помощта на костна фреза. Оперативната рана се зашива, както е описано при хирургичния дебридмънт.

Използваните хирургични конци са 3-0, полиамидни, нерезорбируеми. Отстраняват се на 7-10 ден от хирургичната намеса.

3.2.2.1.2. При пациентите от **втора група** е спазен следният хирургичен протокол: 1. Жабурене с chlorhexidine 0.2% 30 mL в продължение на 60 s; 2. Местна анестезия с 4% Articain (Ubistesin, Septanest); 3. Луксация и екстракция на зъба, внимателно извършена с лост и екстракционни клещи; 4. Ако е необходимо, острите костни ръбове се заглаждат с костни клещи тип "Луер". Извършваните интервенции върху алвеоларната кост са щадящи. 5. Отстраняване на патологично променените тъкани от алвеолата, с помощта на кюрета; 6. Мобилизиране на съседните тъкани и максимално първично затваряне на екстракционната рана, с помощта на единични прекъснати шевове.

Избраният хирургичен протокол е съобразен с публикуваните през 2006г. и 2009г. препоръки на Американската дентална организация, касаещи хирургичните интервенции при пациенти на БФ терапия. Ако е необходима екстракция или хирургична интервенция върху костта, се прилага щадяща околните тъкани хирургична техника, като е препоръчително първичното затваряне на тъканите. Хирургичната намеса е последвана от жабурене с антисептични хлорхексидинови разтвори и антибиотична профилактика, по преценка на оралния хирург.

Също така, в настоящото проучване извършихме хирургични екстракции на зъби следвайки протокола, публикуван от German Board of Oral and Maxillofacial Surgeons, според който екстракциите на зъби при пациенти, получаващи бифосфонати, трябва да се извършват (1) при продължително периоперативна антибиотична профилактика, (2) по атравматичен начин и последвано от (3) заглаждане на острите костни ръбове, както и (4) максимално покриване на екстракционната рана с лигавица.

### 3.2.2.2. Медикаментозни методи

3.2.2.2.1. При пациентите от първа група е приложено медикаментозно лечение, което може да се раздели на следните групи:

❖ **Антибиотично лечение**

➤ *интравенозен прием*

- $\beta$ -лактамни антибиотици: от групата на пеницилините
- линкозамиди

➤ *перорален прием*

- от групата на пеницилините
- линкозамиди
- флуорхинолони
- тетрациклини

❖ **Антимикробни средства**- Флажил (Flagyl

❖ **Антисептични разтвори** - жабурене с 2% хлорхексидинов разтвор (Елудрил, Корзодил) два пъти дневно-сутрин и вечер, след измиване на зъбите, с продължителност една минута (60 сек.).

При 15 пациента от първа група е приложено медикаментозно лечение, като при 10 от тях е прилаган антибиотик (Пеницилин-8, Клиндамицин-2), а при 5 от пациентите терапията е с хлорхексидинови препарати (Елудрил). При 29 пациенти е приложено комбинирано (хирургично и медикаментозно) лечение.

3.2.2.2.2. При всички пациенти от втора група е приложено хирургично и медикаментозно лечение.

Според препоръките на Американската дентална организация, хирургичната намеса е последвана от жабурене с антисептични хлорхексидинови разтвори и антибиотична профилактика, по преценка на оралния хирург.

При пациентите от втора група е назначена следната терапевтична схема:

**Антибиотично лечение** с лекарствени средства от групата на Пеницилините - прилаганите антибиотици са Дуомокс 1000/ Duomox 1000 и Аугментин 1000мг (Амоксицилин 825мг+клавуланова киселина 175 мг). Дневната доза е 2 грама (2000 мг), разделена на два приема, перорално, през 12 часа за 14-21 дена. При пациенти, с алергия към пеницилин сме прилагали Клиндамицин, 300 мг, дневна доза 900 мг, разделена в три приема, през 8 часа, за 14 дена.

**Антисептични разтвори** - жабурене с 2% хлорхексидинов разтвор (Елудрил, Корзодил) два пъти дневно-сутрин и вечер, след измиване на зъбите, с продължителност една минута (60 сек.).

### **3.2.3. Срокове за отчитане на резултатите**

3.2.3.1. При пациентите от първа група резултатите се отчитат на 30 ден и на 6 месеца. Периодични контролни прегледи се извършваха с честота, определена от клиничната симптоматика и необходимостта от лечение.

3.2.3.2. При пациентите от втора група се отстраняват конците на 7-10 ден; резултатите се отчитат на 14 ден, 30 ден и 6 месеца след извършеното лечение (екстракция под антибиотична профилактика).

### **3.2.4. Методика за отчитане на резултатите от лечението**

3.2.4.1. Метод за прецизиране на стадирането, базиран на критериите за стадиране на заболяването, публикувани от AAOMFS.

При пациентите от първа група резултатите се отчитаха както следва:

- ❖ прогресия - преминаване към по-напреднал стадий на БАОНЧ;
- ❖ стационаране - пациентът е в един и същи стадий на БАОНЧ през различните интервали на документиране
- ❖ клинично подобрене - преминаване към по-нисък стадий на БАОНЧ
- ❖ ремисия - напълно покриване на оголената кост с интактна орална мукоза, без клинични и параклинични признаци на възпаление.

3.2.4.2. При пациентите от втора група резултатите се отчитаха както следва:

- ❖ нормален оздравителен процес на екстракционната рана - липса на клинична симптоматика; лигавицата, покриваща екстракционната рана е интактна, не се различава по цвят и консистенция от околната здрава такава;
- ❖ прогресия на заболяването - преминаване към първа група - клинични и рентгенографски данни за развитие на БАОНЧ

### **3.2.5. Статистически методи**

Изхождайки от основната цел и задачи на проучването, както и от обема и вида на данните, бяха приложени следните статистически методи:

#### *1. Дескриптивен /описателен/ анализ*

Той дава количествено описание на основните свойства и характеристики на изследваната популация. В табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване, средните стойности +/- стандартните отклонения и 95%-тов доверителен интервал за средната стойност.

2. *Точен тест на Фишер (Fisher's exact test)* – при изследване на връзката между описателни (категорийни) данни с две или повече категории.

3. *Непараметричен тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney test)* при сравняване на две независими групи – използва се при рангови данни или когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение.

Приетото прагово ниво на значимост е  $\alpha=0,05$ . Статистическа значимост се приема, когато  $p$  стойността е по-малка от  $\alpha$  ( $p<0.05$ ).

4. *Статистически метод: Едномерна логистична регресия за моделиране на зависимостта на качествена двуизходна променлива* от количествени и качествени предиктори (фактори) с цел откриване на прогностични фактори чрез получените модели.

5. *ANOVA analysis*

Приложен е с цел да се установи наличие или отсъствие на влияние на два и повече фактора върху средните стойности на изследваните признаци (съществува ли зависимост между тях), без да се измерва теснотата или силата на зависимостта, както и нейната посока.

6. *Метод Тестване на статистическа хипотеза за разлика на две пропорции /на две относителни честоти/-*Използва се при изследване на ефекта от проведеното лечение - консервативно и консервативно хирургично.

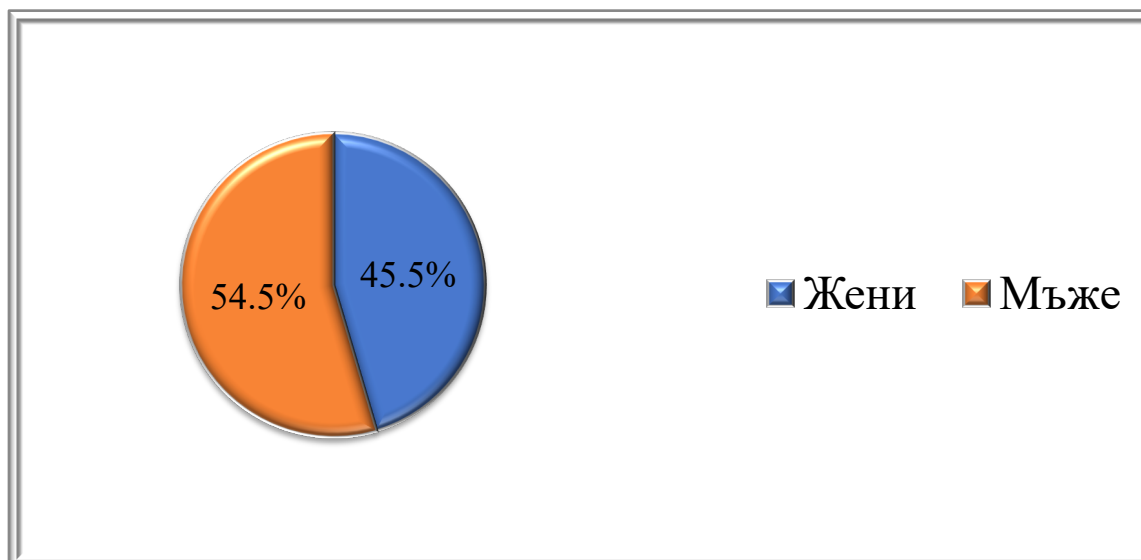
#### 4. РЕЗУЛТАТИ

##### I. Резултати по първа задача - Да се изследват демографски и клинични характеристики на група пациенти с бисфосфонат-асоцирана остеонекроза на челюстта-възраст, пол, основно заболяване, локализация на некрозите.

Резултатите, получени при направения от нас анализ на клиничния материал, са представени в графичен и табличен вид и са допълнени с разяснителен текст.

##### 1. Резултати от данните според пола на болните

По отношение разпределението на пациентите по признак пол установихме, че 20 (45,5%) от изследваните от нас пациенти са жени и 24 (54,5%) са мъже, като разликата между половете не е статистически значима ( $p > 0.05$ ). Половото разпределение мъже:жени е 1,1:0,9



Фиг. 1. Разпределение на на пациентите от първа група по пол.

##### 2. Резултати от данните според възрастта на болните

Пациентите са разделени на шест възрастови групи, представени в таблица 1.

Възрастова група	Брой пациенти	Процент
30-40 год.	2	4,545
41-50 год.	2	4,545
51-60 год.	6	13,636
61-70 год.	19	43,182

<b>71-80 год.</b>	14	31,818
<b>81-90 год.</b>	1	2,273

Табл. 1. Честотно разпределение на пациентите от първа група във възрастови групи

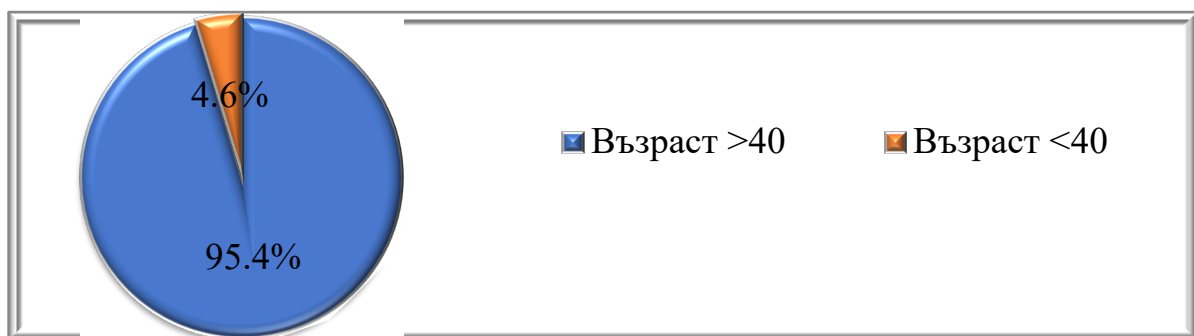
От таблица 1 се вижда, че БАОНЧ се среща най-често във възрастта между 60-70 години. В тази възрастова група са 19 (43,2%) пациенти. Високо представена е и възрастта между 70-80 годишните пациенти (31,8%). По-ниско е процентното разпределение при възрастова група 50-60 години (13,6%). Наблюдаваме по 2 случая (4,6%) на БАОНЧ в групите 30-40 и 40-50 години. Само 1 пациент (2,3%) от изследваните е на възраст 80-90 години. В проучвания материал не установихме случай на възраст под 30 години и над 91 години.

По отношение на факторът възраст на пациентите с БАОНЧ установихме минимална възраст 36 години, максимална - 88 години, средна стойност 62 години, при стандартна девиация 10,42.

	<b>Средна възраст</b>	<b>Минимална възраст</b>	<b>Максимална възраст</b>	<b>Стандартна девиация</b>
<b>Възраст /години/</b>	65,273	36	88	10,422

Табл. 2. Честотно разпределение на пациентите от първа група спрямо вариабилната Възраст.

Установихме още, че пациентите с БАОНЧ на възраст под 40 години са 2 случая - 4,6% от всички случаи. При пациентите над 40 години се установиха 42 (95,4%) случая. Процентното разпределение на пациентите с БАОНЧ на възраст под 40 год. и тези над 40 год. е представено на диаграма 2.



Фиг. 2. Разпределение на пациентите от първа група по възраст >40 и <40 години

### 3. Резултати от данните според основната диагноза на болните

Настоящото изследване показва, че при значително по-висок дял - 40 (90,9%) от пациентите има основна диагноза злокачествено заболяване. При 4 пациента (9,1%) приемът на БФ е индициран от основно заболяване остеопороза.



Фиг. 3. Разпределение на пациентите от първа група според основната диагноза

#### 4. Резултати от данните според вида на въвеждания БФ

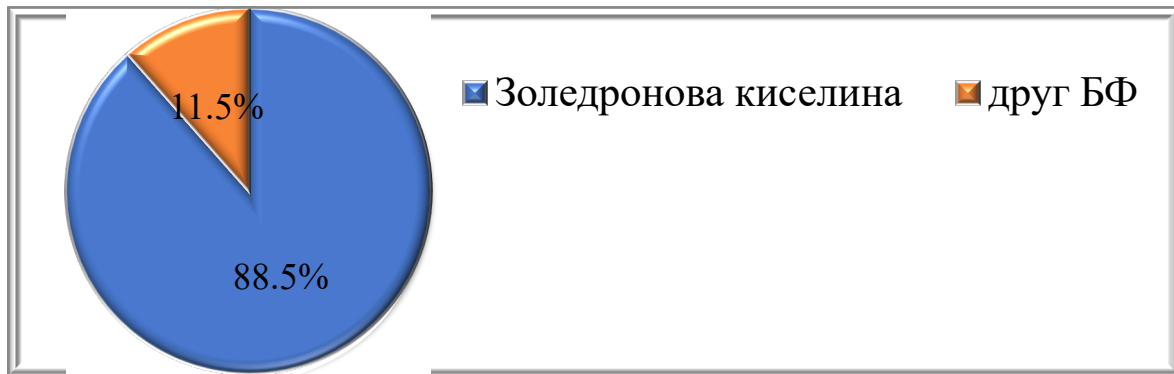
При изследване на пациентите според вида на въвеждания БФ се установи, че с най-висока честота въвежданият БФ е Золедронова киселина - при 32 (72,7%) от пациентите. Второ място заемат Золедронова и Памидронова киселина при 5 (11,4%) пациента. В еднакъв процент на следващо място са Алендронова и Ибандронова киселина при 2 (4,5%) и Ибандронова киселина при 2 (4,5%) от изследваните пациенти. На последно място по разпределение са Памидронова киселина при 1 пациент (2,3%), Золедронова и Алендронова киселина при 1 (2,3%) и Золедронова, Ибандронова и Памидронова киселина също при 1 пациент (2,3%).

Установи се още, че в най-голям процент от случаите е приемът на Золедронова киселина - при 32 (72,7%), следван от Золедронова киселина и друг БФ - при 16% (7 от пациентите). В значително по-малък процент от случаите с равен брой пациентите приемат Ибандронова киселина (4,5%, 2 пациента) и Алендронова и Ибандронова киселина (4,5%, 2 пациента) и Памидронова киселина при 1 пациент (2,3%).



Фиг. 4. Разпределение на пациентите от първа група според вида на въвеждания БФ

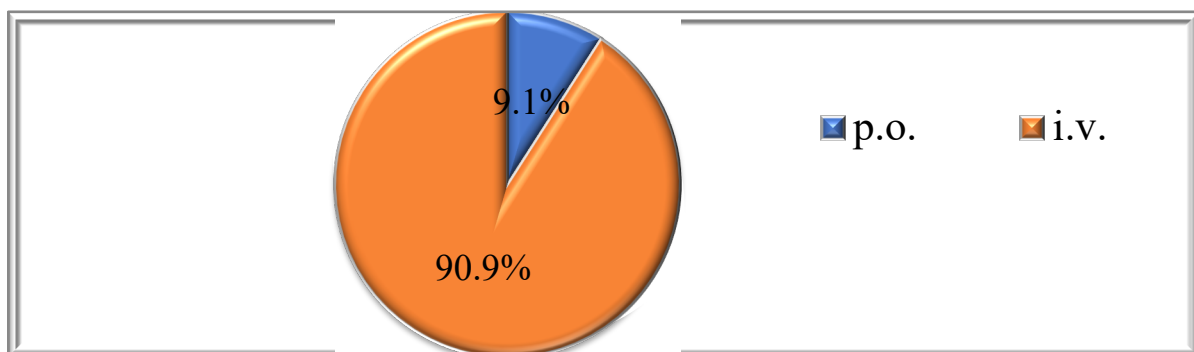
Установи се още, че в значително по-голям процент- 88,5% от случаите въвежданият БФ е Золедророва киселина (самостоятелно или в комбинация с друг лекарствен препарат от групата на БФ), в сравнение с 11,5% сумарно за всички останали БФ.



Фиг. 5. Разпределение на пациентите от първа група според вида на въвеждания БФ

### 5. Резултати от данните според начин на въвеждане на БФ

Според начина на въвеждане на БФ в организма, установихме следното разпределение-в значително по-голям процент от случаите БФ е въвеждан интравенозно при 40 болни (90,1%), в сравнение с 4 от пациентите (9,1%), при които БФ е въвеждан перорално.



Фиг. 6. Разпределение на пациентите от първа група според начин на въвеждане на БФ

### 6. Резултати от данните според продължителността на прием на БФ

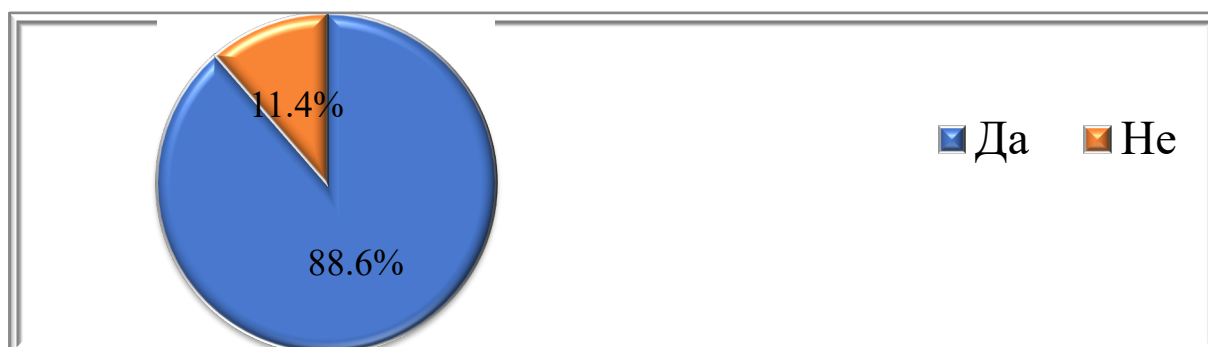
Нашето изследване показва максимална стойност на продължителността на прием на БФ 108 (в месеци), минимална - 8 месеца, средна стойност-41,75 месеца, със стандартна девиация 27,1 месеца. Разпределението е показано в таблицата и диаграмата по-долу:

	Средна стойност	Минимална	Максимална	Стандартна девиация
<b>Продължителност</b>	41,75	8	108	27,08

Табл 3. Разпределение на случаите според продължителността на прием на БФ при пациентите от първа група

### 7. Резултати от данните според наличието на предшестваща хирургична интервенция или механична травма

Изследването на клиничния материал показва, че при значително по-висок процент от случаите- 39 (88,6%) от пациентите преди появата на БАОНЧ е проведена дентоалвеоларна хирургична интервенция (екстракция на зъб или поставяне на дентален имплантат), в сравнение с 5 (11,4%) от пациентите, при които е налице механична травма от сменяема протеза.



Фиг. 7. Разпределение на на пациентите от първа група според според наличието на предшестваща хирургична интервенция или механична травма

### 8. Резултати от данните според фактора Давност на дентоалвеоларната хирургична интервенция

Анализирайки данните според фактора давност на дентоалвеоларната хирургична интервенция (времето, от провеждането на хирургичната намеса до клиничната изява на БАОНЧ), установихме минимална стойност-2 месеца, максимална - 36 месеца, средна стойност-8 месеца, при стандартна девиация от 8,319.

	Средна	Минимална	Максимална	Стандартна девиация

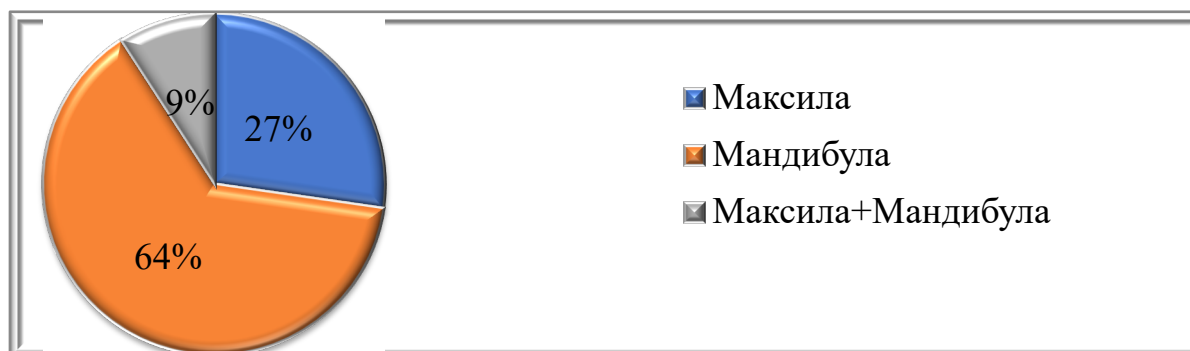
ДХИ	8	2	36	8,32
-----	---	---	----	------

Табл. 4. Разпределение на пациентите от първа група според фактора давност на дентоалвеоларната хирургична интервенция.

## II. Резултати по втора задача - Да се изследват клиничните изяви на БАОНЧ в устната кухина-локализация на БАОНЧ, клинични симптоми, стадий на БАОНЧ, рентгенографски промени в челюстните кости на изследваните пациенти

### 1. Резултати от данните според локализацията на БАОНЧ (в зависимост от това коя от челюстните кости е засегната-мандибула, максила или и двете).

Проведеното изследване по отношение на локализацията на БАОНЧ показва, че в най-голям процент - при 28 пациента (63,6%) е засегната долната челюст, следван от 12 пациента (27,3%) с ангажиране на горната челюст, а в най-ниска степен-при 4 от пациентите (9,1%) заболяването засяга горната и долната челюсти.

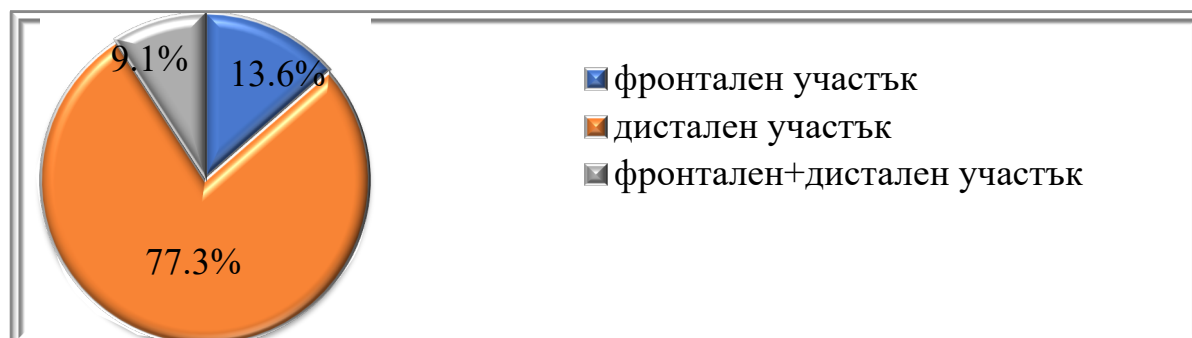


Фиг 8. Разпределение на на пациентите от първа група според локализацията на БАОНЧ в зависимост от това коя от челюстните кости е засегната

### 2. Резултати от данните според локализацията на БАОНЧ (в зависимост от това, кой участък от челюстните кости е засегнат-фронтален, дистален или и двата).

Най-честата локализация в изследваната група е дисталният участък - при 34 (77,3%) пациента. Следва фронталният участък при 6 (13,6%) от пациентите, а най-

нисък процент се наблюдава при 4 от пациентите (9,1%), при които са засегнати едновременно фронталният и дисталният участъци на челюстните кости.



Фиг. 9. Разпределение на пациентите от първа група според локализацията на БАОНЧ в зависимост от това кой участък от челюстните кости е засегнат.

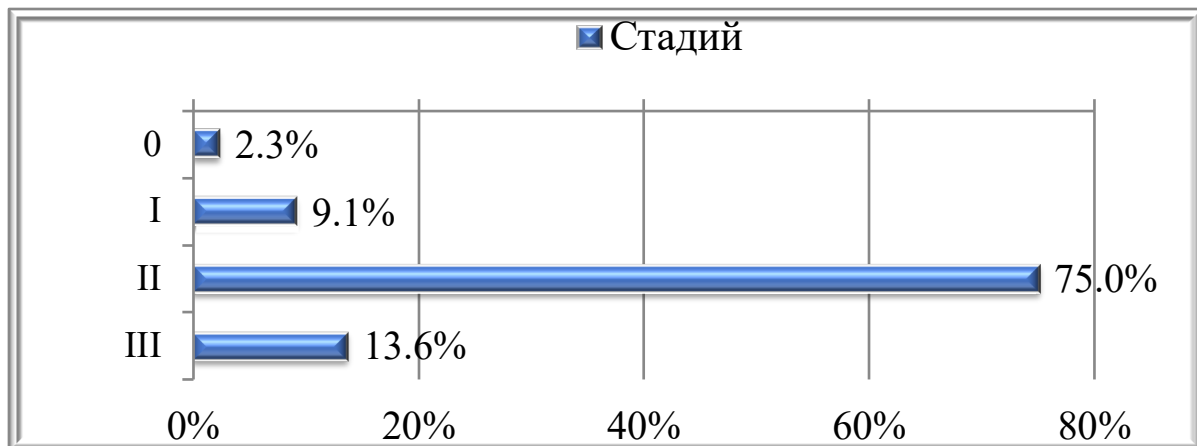
### 3. Резултати от данните според клиничните симптоми, които се наблюдават

При изследване на клиничните симптоми, които се срещат при изследваните от нас пациенти се установи, че при всички 44 пациента (100%) се откриват неспецифични симптоми и клинични находки. Оголена некротична кост се наблюдава при 43 (97,7% от пациентите), висок е и процентът на пациентите с болка - 39 от пациентите (88,6%) и наличие на гноен ексудат (също толкова), непосредствено следвани от 38 от пациентите (86,4%), при които се установява еритем на околните тъкани. Значително по-нисък (9.1%) е процентът на пациентите с екстраорална фистула (4 от болните), нисък е и процентът на пациентите с ороантрална комуникация (4,6% - 2 от пациентите) и на последно място по честота се нарежда остеолиза извън долната граница на мандибулата, която се наблюдава само при един пациент (2,3%).

### 4. Резултати от данните според стадия на БАОНЧ, в момента, в който пациентите са диагностицирани.

При изследване на пациентите по отношение на стадия в който се намират към момента на диагностицирането се установи, че в проследената група най-висока е честотата на пациентите във II стадий - 33 (75%). На второ място се нареждат пациентите в III стадий - 6 (13,6%), следвани от тези в I стадий - 4 от пациентите

(9,1%). Само един от изследваните пациенти (2,3%) е диагностициран в 0 стадий.



Фиг. 10. Разпределение на пациентите от първа група според стадия на БАОНЧ, в момента, в който пациентите са диагностицирани



Снимка 1. Пациент П.Г. на 72г. с основна диагноза карцином на простата с костни метастази, на терапия със Зомета в първи стадий на БАОНЧ



Снимка 2. Пациентка Я. Л. на 59г. с основна диагноза карцином на белия дроб с костни метастази, на терапия със Зомета във втори стадий на развитие на БАОНЧ



Снимка 3 и 4. Пациент Ж.Д. на 71г. с основна диагноза карцином на простата с костни метастази, на терапия със Зомета в трети стадий на БАОНЧ с екстраорална кожна фистула

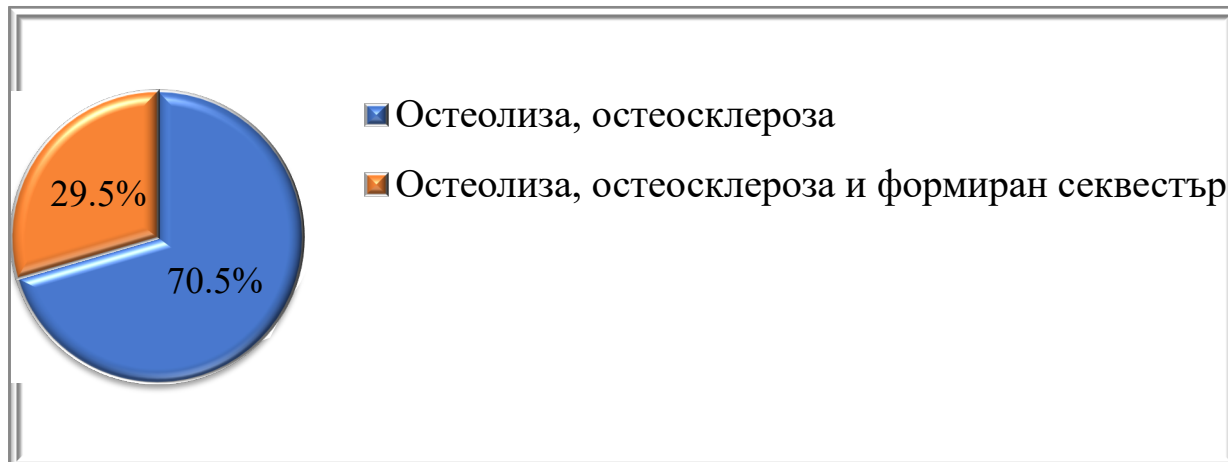


Снимка 5 и 6. Пациентка Ц. В. на 68г. с основна диагноза карцином на гърда с костни метастази, на терапия със Зомета в трети стадий на развитие на БАОНЧ, видима е и екстраоралната кожна фистула

##### **5. Резултати от данните според рентгенографската находка.**

При анализа на данните се установи, че преобладава значително процентът на пациентите при които има наличие на остеолиза и остеосклероза - 31 (70.5%) от

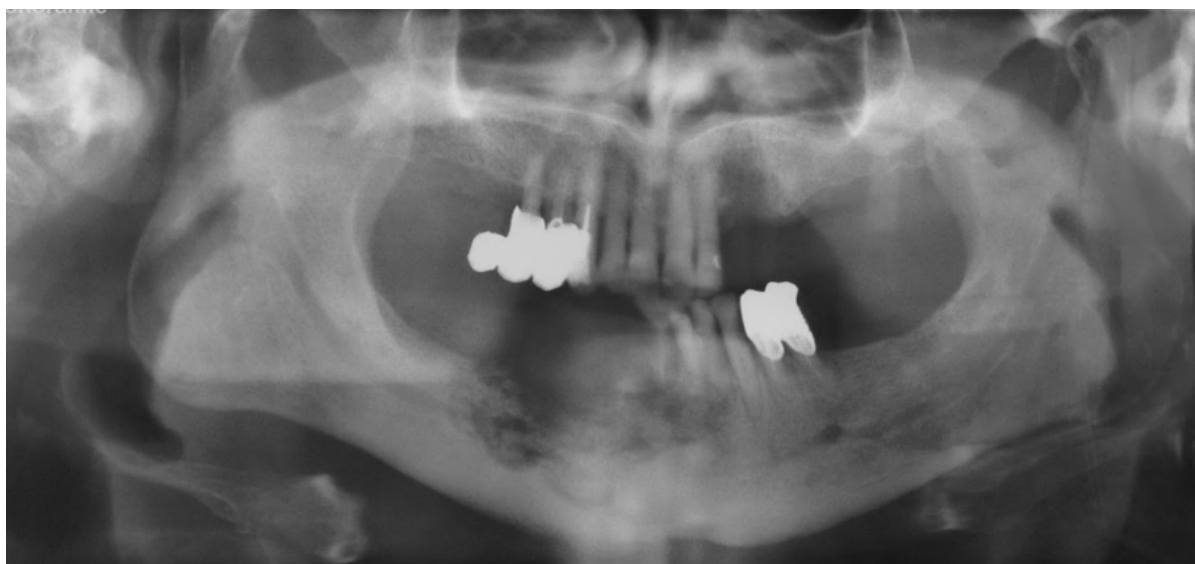
пациентите, спрямо тези при които се установява наличие на остеолита, остеосклероза и формиран секвестър - 13 пациента (29,5%).



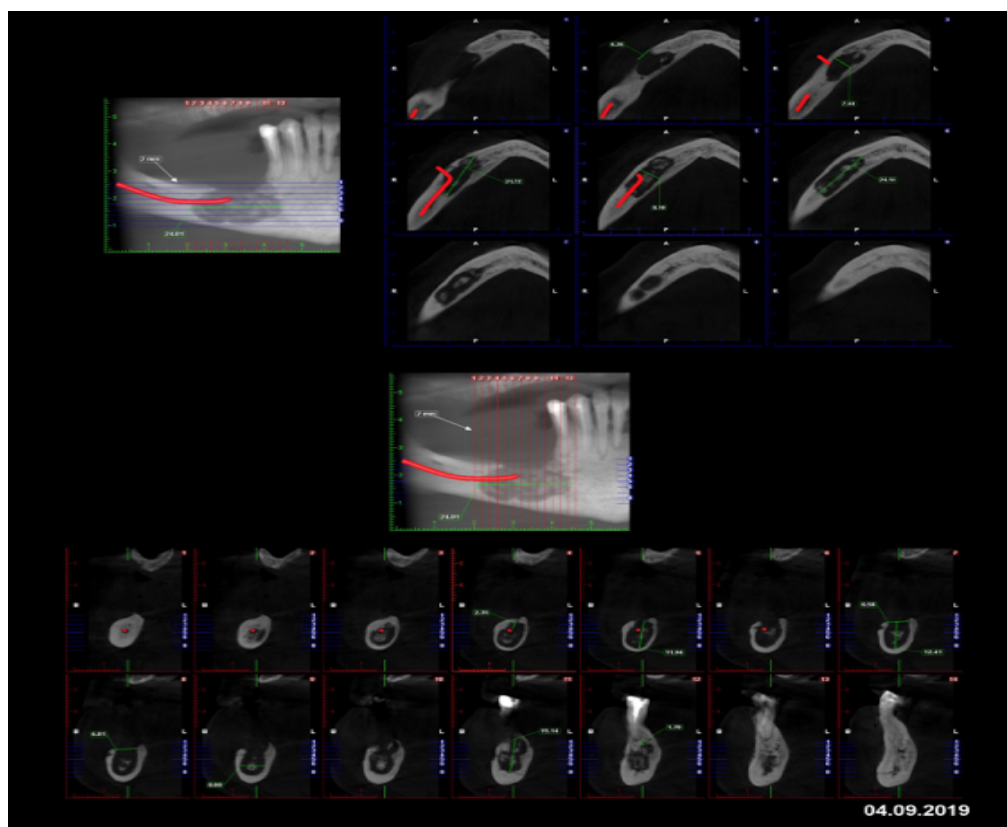
Фиг. 11. Разпределение на пациентите от първа група според рентгенографската находка.



Снимка 7. Пациентка Н.И. на 36г, основна диагноза карцином на гърда с костни метастази, на терапия със Зомета, рентгенографска находка остеолита и остеосклероза



Снимка 8. Пациент Ж.Д. на 71г. с основна диагноза карцином на простата с костни метастази, на терапия със Зомета в трети стадий на БАОНЧ с рентгенографска находка остеолита и остеосклероза и формиран костен секвестър.

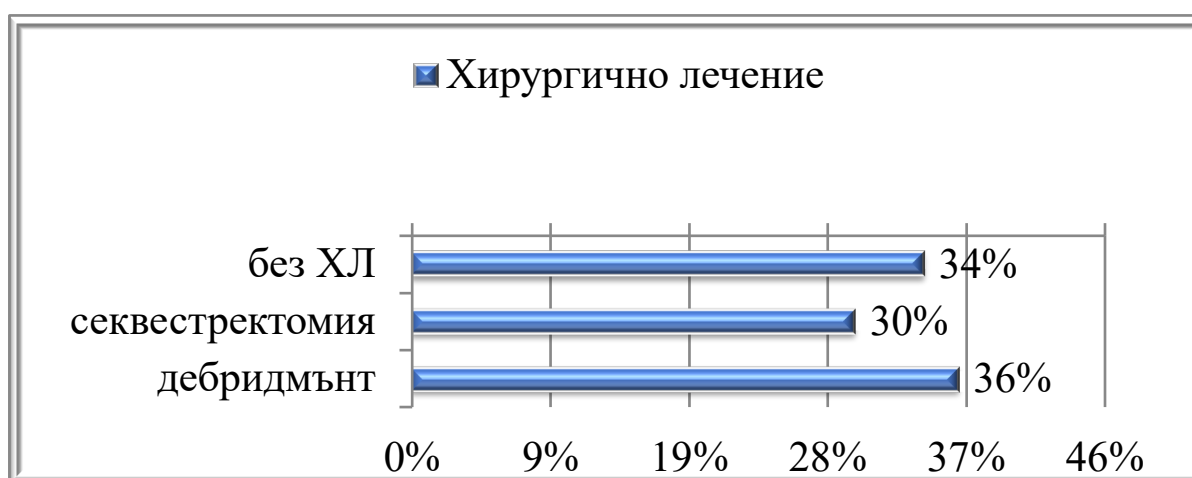


Снимка 9. Пациентка Ц. В. на 68г. с основна диагноза карцином на гърда с костни метастази, на терапия със Зомета в трети стадий на развитие на БАОНЧ, с рентгенографска находка остеолита и остеосклероза и формирани костни секвестри.

### III. По трета задача. Да се изследва ефектът от проведеното консервативно лечение (антибиотично и почистване на некротичните тъкани-дебриджман)

#### 1. Резултати от данните според проведеното хирургично лечение

При изследване на разпределението на пациентите по отношение на проведеното хирургично лечение установихме, че процентното разпределение в трите групи е близко- при 15 (34,1%) от пациентите не е проведено хирургично лечение, при 13 (29,5%) от пациентите е приложена секвестректомия и при 16 пациента (36,4%) е извършен хирургичен дебриджмант.

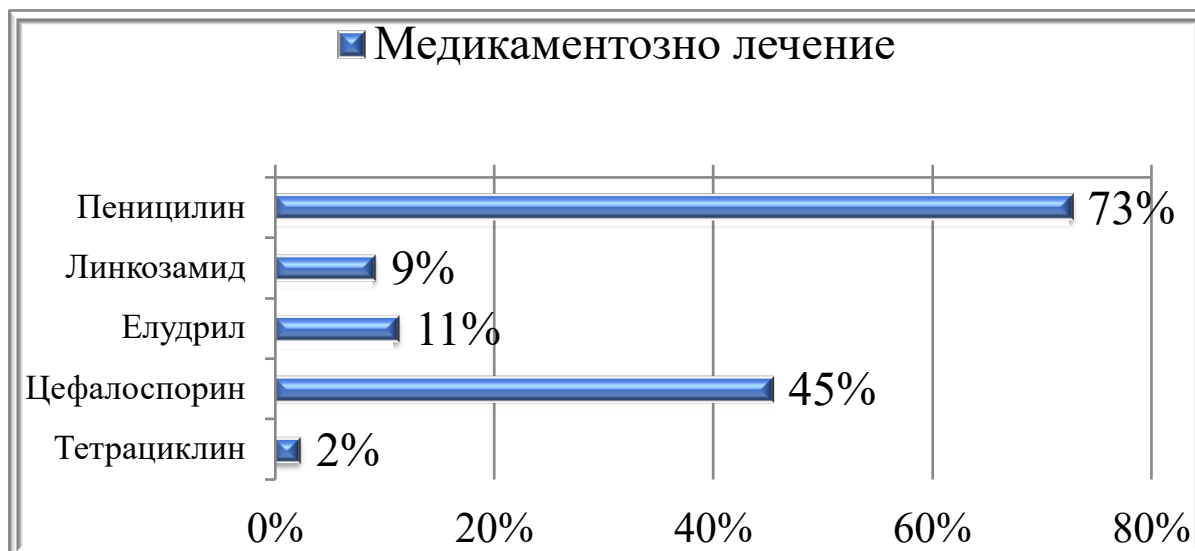


Фиг. 12. Разпределение на пациентите от първа група според проведеното хирургично лечение

#### 2. Резултати от данните според проведеното медикаментозно лечение

Според проведеното медикаментозно лечение пациентите се разпределят по следния начин: най-често е прилаган антибиотик от групата на Пеницилините - при 32 пациента (72,7%), следван от 0,2% хлорхексидинов разтвор при 5 от пациентите (11,4%), на трето място близки са резултатите за прием на Линкозамид - при 4

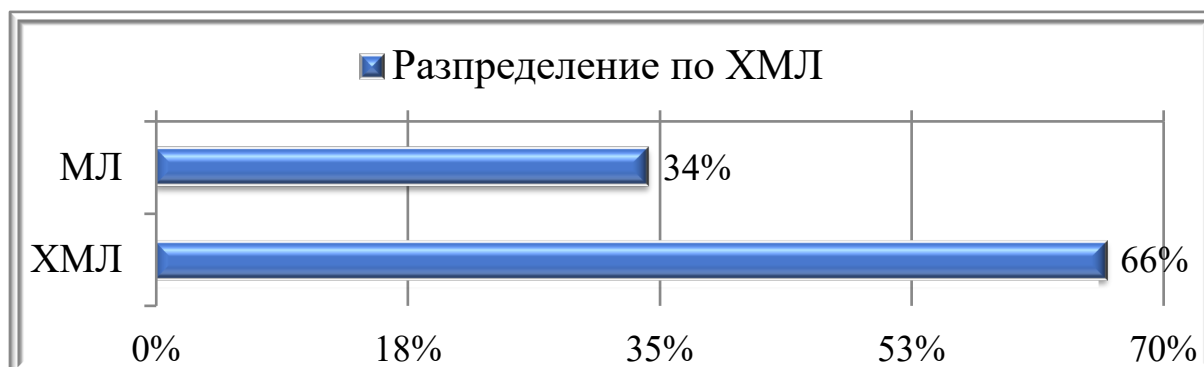
пациента (9,1%), следвано от 2 от пациентите (4,5%) - антибиотик от групата на Цефалоспорините и само при 1 пациент (2,3%) е прилаган Тетрациклин.



Фиг. 13. Разпределение на пациентите от първа група според проведеното медикаментозно лечение

### 3. Резултати от данните според проведеното хирургично и медикаментозно лечение.

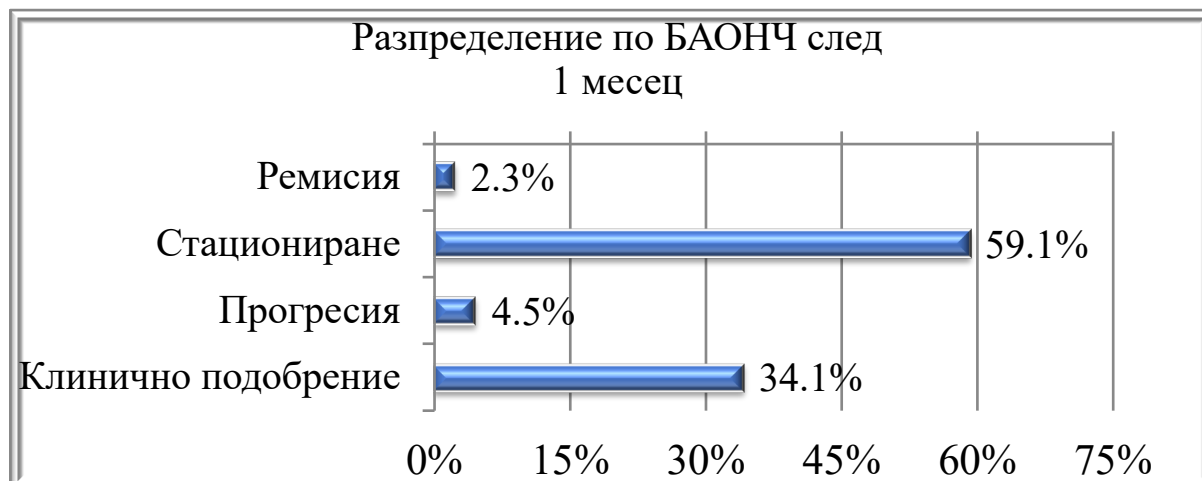
Нашето изследване показва, че от изследваните от нас пациенти по-висок процент 29 (65,9%) са лекувани хирургично и медикаментозно, в сравнение с 15 (34,1%), при които е приложено само медикаментозно лечение.



Фиг. 14. Разпределение на пациентите от първа група според проведеното хирургично и медикаментозно лечение.

### 4. Резултати от данните според развитието на заболяването (БАОНЧ) след 1 месец.

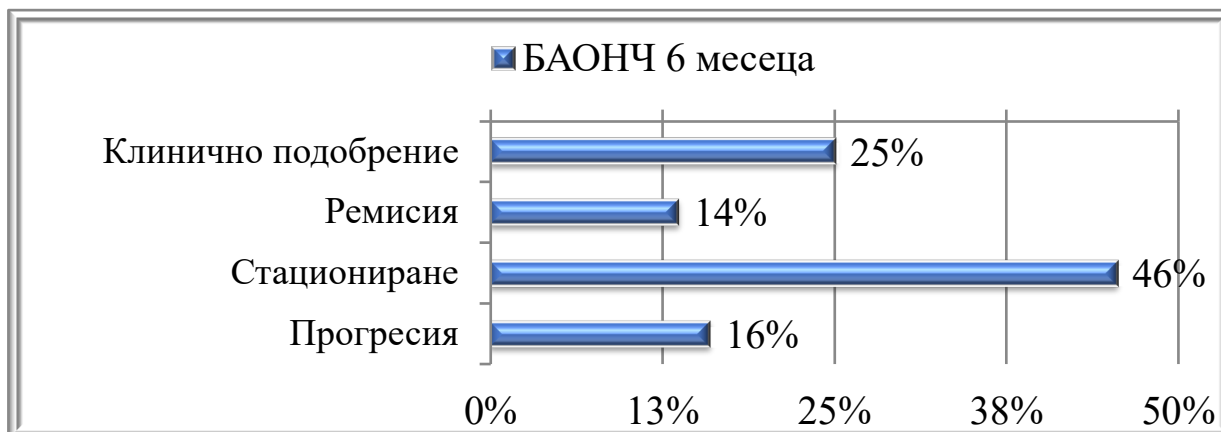
По отношение развитието на БАОНЧ при контролен преглед след 1 месец установихме следното разпределение: на първо място с най-висок процент - при 26 (43%) от болните има стационаране на заболяването, на второ място следват пациентите при които се наблюдава клинично подобрене на заболяването - 15 (34,1%) от пациентите, на трето място при 2 от пациентите (4,5%) има прогресия на заболяването, и на последно само при 1 пациент (2,3%)- ремисия.



Фиг. 15. Разпределение на пациентите от първа група според развитието на заболяването (БАОНЧ) след 1 месец.

##### **5. Резултати от данните според развитието на заболяването (БАОНЧ) след 6 месеца.**

От изследваните от нас пациенти по отношение развитието на заболяването след 6 месеца, установихме, че най-често се наблюдава стационаране - при 20 (45,5%) от изследваните пациенти, на второ място са пациентите с клинично подобрене - при 11 (25%) от пациентите, прогресия - при 7 (15,9%) от пациентите и ремисия при 6 (13,6%), заемат трето и четвърто място с близък процент на разпределение.



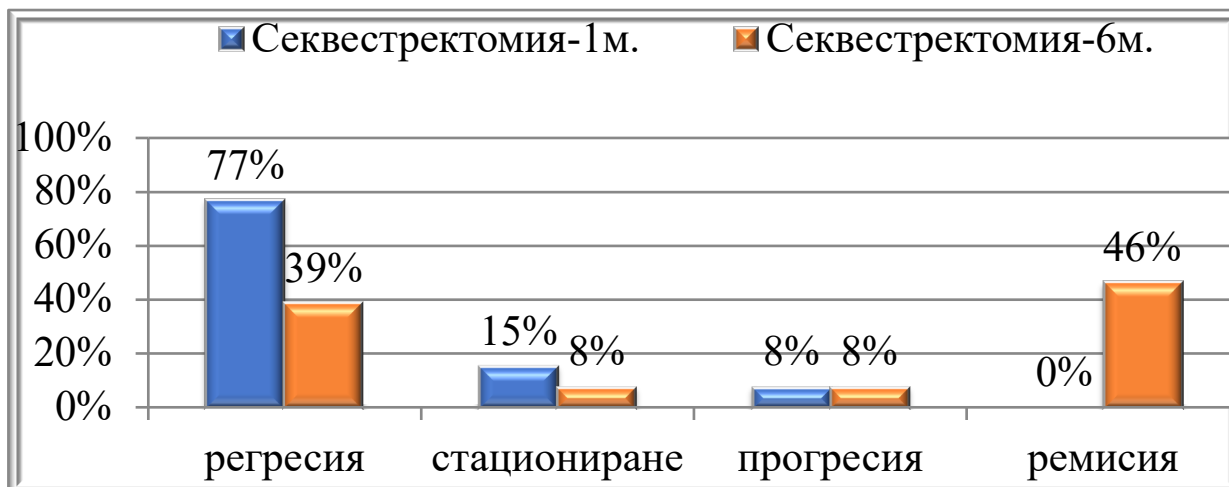
Фиг. 16. Разпределение на пациентите от първа група според развитието на заболяването (БАОНЧ) след 6 месеца.

#### 6. Резултатите по отношение изход от лечението на 1ви и 6ти месец при секвестректомия.

От изследваните от нас пациенти лечебен метод **секвестректомия** е приложен на 13 пациента. При отчитане на резултатите по отношение изход от лечението на 1ви месец при този метод, установихме, че най-висок дял заемат пациентите, при които наблюдаваме регресия на заболяването-76,9% (10 пациента). На второ място, със значително по-нисък процент са пациентите, при които настъпва стационаране-15,4% (2 от болните), следвани от 1 пациент (7,7%), при който настъпва прогресия на заболяването и при нито един от изследваните пациенти не се наблюдава ремисия на заболяването.

Отчитайки резултатите на 6ти месец от лечението, отново по отношение на изхода от него, се установи, че на първо място, с най-висок процент са пациентите, при които настъпва ремисия на заболяването - 46,2% (6 пациента), на второ място с малка разлика се подреждат пациентите, при които настъпва регресия-38,5% (5 пациента), а

при еднакъв брой пациенти (един) наблюдаваме стационаране (7,7%) и прогресия (7,7%) на заболяването.



Фиг. 17. Разпределение на пациентите от първа група според изход от лечението на 1ви и бти месец при секвестректомия.

С помощта на статистическия метод тестване на статистическа хипотеза за разлика на две пропорции се установи, че:

- При метод на лечение секвестректомия при сравнение на резултатите от лечението на първи и шести месец от прилагането му, статистически значима разлика ( $p=0,0236 < 0,05$ ) има при изход от лечението регресия-установи се статистически значимо намаление на броя на пациентите на бтия месец, в сравнение с тези в първи месец.
- Статистически значима е и разликата по отношение на изход на лечението ремисия ( $p=0,0008 < 0,05$ ) - наблюдава се значително увеличаване на броя на болните с изход на лечението ремисия на бти месец, в сравнение с този, установен на 1ви месец от приложеното лечение.
- Не се установи статистически значима разлика по отношение на изход на лечението стационаране ( $p=0,2696 > 0,05$ ) и прогресия ( $p=0,5 > 0,05$ ) на първия и шестия месец при прилагане на метод на лечение секвестректомия.

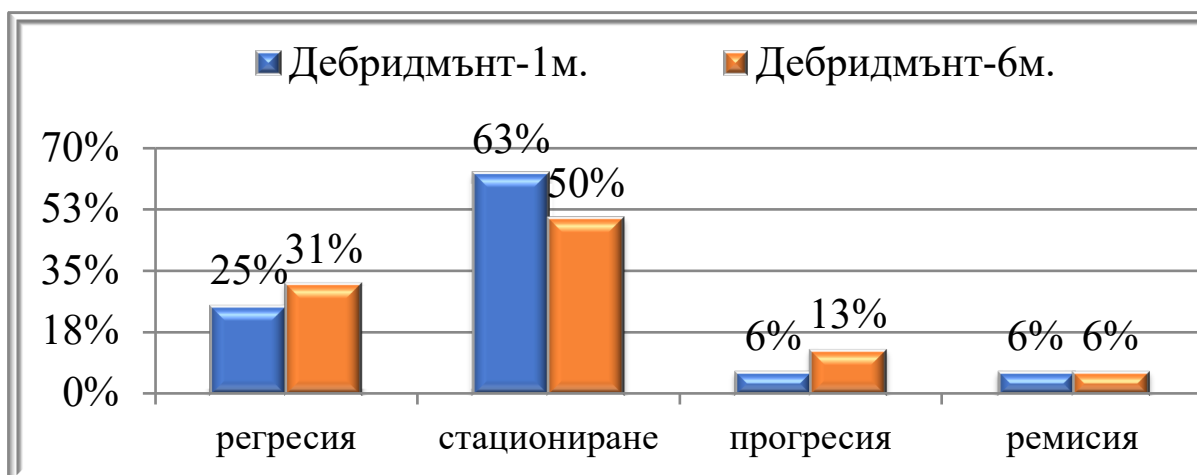
## 7. Резултати по отношение изход от лечението на 1ви и бти месец при дебридмънт.

Лечебен метод **дебридмънт** е приложен на 16 от изследваните от нас пациенти. Резултатите отчетени на първия месец от приложеното лечение показват, че при този метод най-висок процент (62,5%, 10 пациента) заема стационаране като изход от лечението, на следващото място със значително по-нисък процент се подрежда регресия

(25%, 4 от пациентите) и последните две места се заемат от прогресия (6,3%) и ремисия (6,3%) при един от пациентите.

При отчитане на резултатите по отношение изход от лечението на шестия месец, установихме сходно разпределение на резултатите, спрямо тези на Iвия месец от приложеното лечение. Най-висок дял заемат пациентите, при които наблюдаваме стационаране-50% (при 8 от пациентите), на второ място са пациентите, при които настъпва регресия-31,3% (5 пациента), на трето място се нареждат пациентите с прогресия на заболяването-12,5% (2 от пациентите) и на последно място са пациентите, при които наблюдаваме ремисия-6,3% (един пациент).

При прилагане на метод на лечение дебридмънт не се установи статистически значима разлика по отношение на изход на лечението регресия ( $p=0,3475>0,05$ ), стационаране ( $p=0,238>0,05$ ), прогресия ( $0,2721>0,05$ ) и ремисия ( $p=0,5>0,05$ ) на първия и шестия месец от проведеното лечение.



Фиг. 18. Разпределение на пациентите от първа група според изход от лечението на Iви и бти месец при дебридмънт.

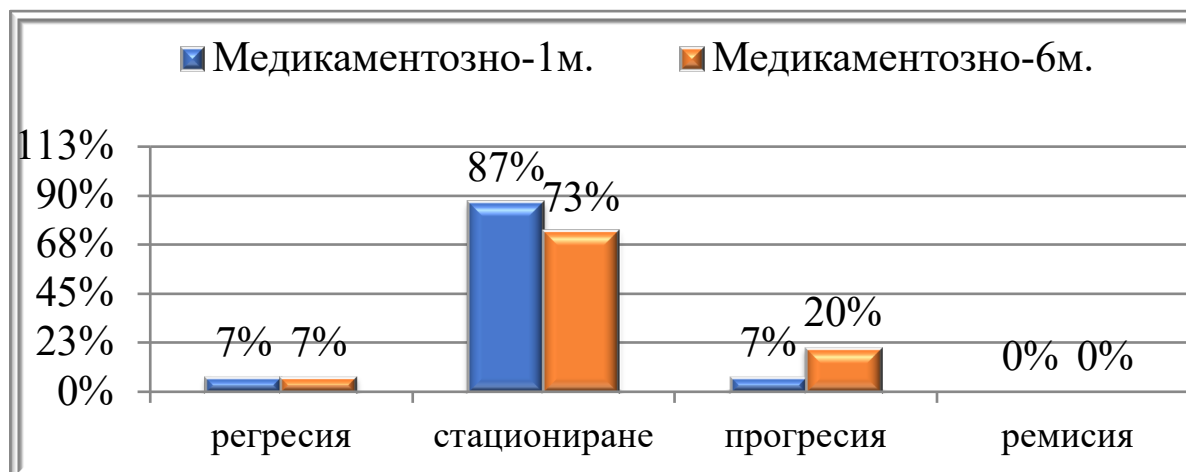
#### 8. Резултати по отношение изход от лечението на Iви и бти месец при медикаментозно лечение.

Медикаментозно лечение е приложено при 15 от изследваните от нас пациенти. При отчитане на резултатите на първия месец от приложеното медикаментозно лечение, установихме следните резултати: стационаране се наблюдава при най-висок процент (86,7%) от изследваните от нас пациенти (при 13 от пациентите). Значително по-ниско процентно разпределение се наблюдава по отношение на регресия-6,7% (1 пациент) и

прогресия-6,7% на заболяването. Ремисия не настъпва при нито един от изследваните от нас пациенти.

Отчитайки резултатите на шестия месец от приложеното лечение, установихме, че тук отново се запазва първото място по разпределение на стационаране на заболяването-73,3% (11 пациента), прогресия на БАОНЧ заема второ място с 20% (3 пациенти) и на трето място е регресия-6,7% (при един от пациентите). При никой от изследваните от нас пациенти не настъпва ремисия-0%.

По отношение на метода медикаментозно лечение: не установихме статистически значима разлика по отношение на изход на лечението регресия ( $p=0,5>0,05$ ), стационаране ( $p=0,1806>0,05$ ), прогресия ( $0,1414>0,05$ ) и ремисия ( $p=0,5>0,05$ ) на първия и шестия месец от проведеното лечение.



Фиг. 19. Разпределение на пациентите от първа група според изход от лечението на 1ви и 6ти месец при медикаментозно лечение.

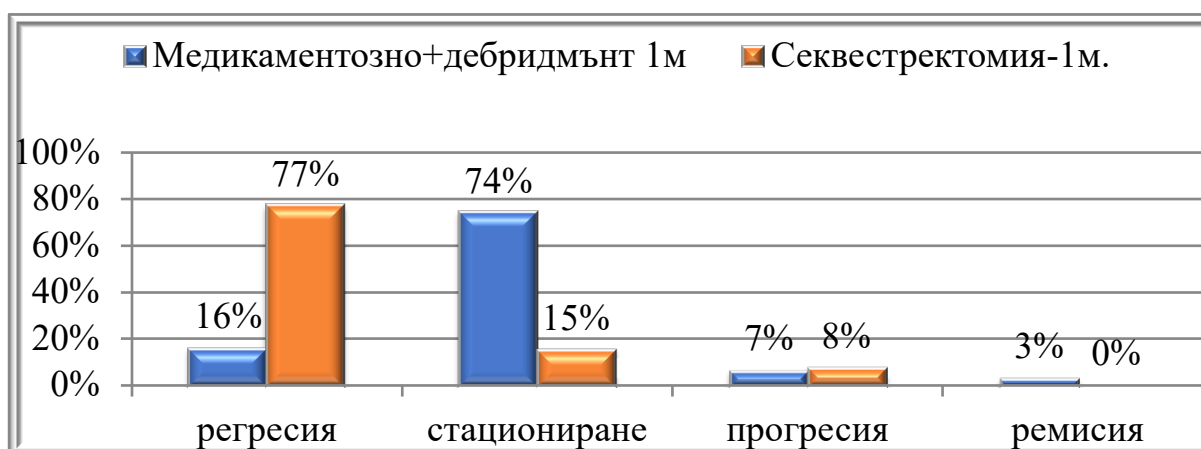
## 9. Сравнение на изхода от лечебните методи Секвестрeктомия и Дебридмънт+Медикаментозно лечение на 1ви и 6ти месец

При сравнение на резултатите от изхода от лечението на първи месец при групите Секвестрeктомия и Дебридмънт+Медикаментозно лечение, установихме статистически значима разлика по отношение на изход от лечението регресия ( $p=0,0001<0,05$ ) и стационаране ( $p=0,0002<0,05$ ). По отношение на изход от лечението прогресия ( $p=0,4409>0,05$ ) и ремисия ( $p=0,2562>0,05$ ) не се намери статистически значима разлика.

Показател А	Медикаментозно+Дебридмънт	Секвестректомия	$P(z > z_0)$
регресия	<b>0,16129</b>	<b>0,76923</b>	<b>0,0001</b>
стационаране	<b>0,74194</b>	<b>0,15385</b>	<b>0,0002</b>
прогресия	<b>0,06452</b>	<b>0,0769</b>	<b>0,4409</b>
ремисия	<b>0,03226</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,2562</b>

Табл. 5. Сравнение на резултатите от изхода от лечението на първи месец при групите Секвестректомия и Дебридмънт+Медикаментозно лечение.

От графиката се вижда, че на първия месец от лечението при групата Секвестректомия, в значително по-висок процент от пациентите се установява регресия на заболяването (76,9%), в сравнение с регресия при групата медикаментозно+дебридмънт (16,1%). Стационаране като изход от лечението на първи месец преобладава при групата медикаментозно+дебридмънт (74,2%), значително повече, в сравнение със стационаране при другата изследвана от нас група (Секвестректомия-15,4%). По отношение на прогресията като резултат от лечението на БАОНЧ, резултатите при двете сравнявани групи са близки-6,5% при групата медикаментозно+дебридмънт и 7,7% при групата Секвестректомия. Близки са и резултатите без статистически значима разлика и по отношение на изход от лечението на първи месец ремисия 3,2% при групата медикаментозно+дебридмънт и 0% при групата Секвестректомия.



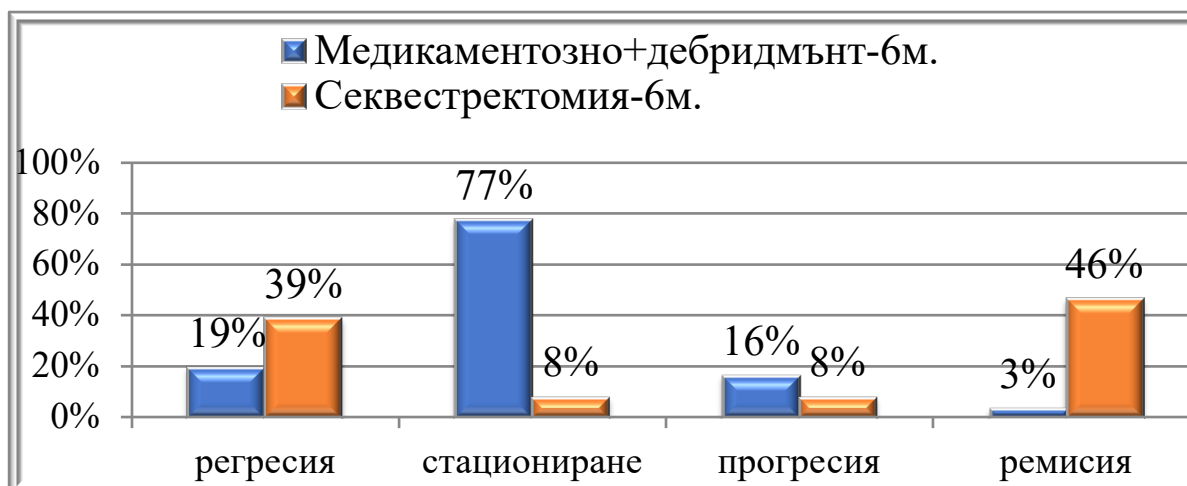
Фиг. 20. Сравнение на резултатите от изхода от лечението на първи месец при групите Секвестректомия и Дебридмънт+Медикаментозно лечение.

Направихме анализ и на резултатите от изхода от лечението на шести месец при групите Секвестректомия и Дебридмънт+Медикаментозно лечение. Статистически значима разлика се установи по отношение на изход от лечението ремисия ( $p=0,0002<0,05$ ) и стационаране ( $p=0,0008<0,05$ ). Статистически значима разлика между двете сравнявани групи липсва при изход от лечението прогресия ( $p=0,2284>0,05$ ) и регресия ( $p=0,0909>0,05$ ).

Показател А	Медикаментозно+Дебридмънт	Секвестректомия	$P(z > z_0)$
регресия	<b>0,19355</b>	<b>0,38461</b>	<b>0,0909</b>
стационаране	<b>0,77419</b>	<b>0,0769</b>	<b>0,0008</b>
прогресия	<b>0,16129</b>	<b>0,0769</b>	<b>0,2284</b>
ремисия	<b>0,03226</b>	<b>0,4615</b>	<b>0,0002</b>

Табл. 6. Сравнение на резултатите от изхода от лечението на шести месец при групите Секвестректомия и Дебридмънт+Медикаментозно лечение.

При сравнение на двете групи по отношение на изхода от лечението на бтия месец установихме, че изход от лечението стационаране преобладава при групата медикаментозно+дебридмънт (77,4%), значително повече, в сравнение със стационаране при другата изследвана от нас група (Секвестректомия-7,7%). При значително по-висок процент от пациентите от групата Секвестректомия се установява ремисия на заболяването (46,2%), в сравнение с ремисия при групата медикаментозно+дебридмънт (3,2%). Пациентите с регресия като изход от заболяването са в по-висок процент при групата на Секвестректомия (38,5%), в сравнение с тези от групата медикаментозно+дебридмънт (19,3%). По отношение на прогресията като резултат от лечението на БАОНЧ, резултатите при двете сравнявани групи са както следва: 16,1% при групата медикаментозно+дебридмънт и 7,7% при групата Секвестректомия.



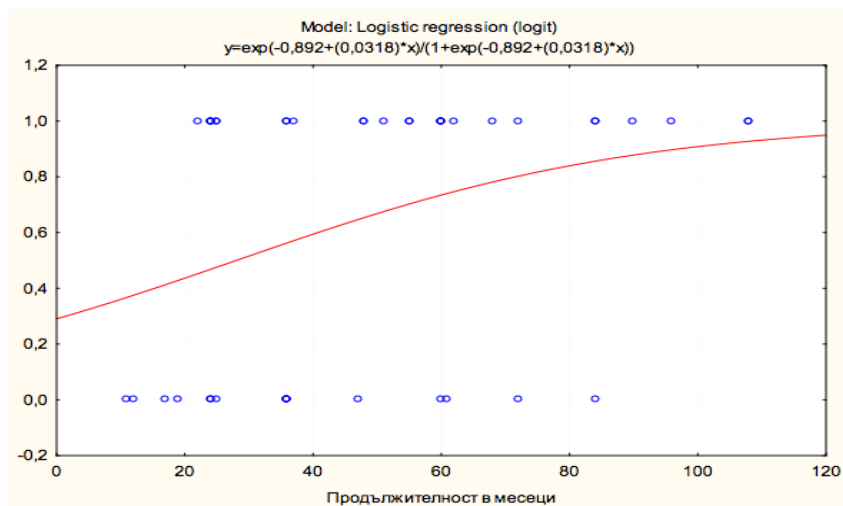
Фиг. 21. Сравнение на резултатите от изхода от лечението на шести месец при групите Секвестректомия и Дебридмънт+Медикаментозно лечение.

**IV. Резултати по четвърта задача. Да се изследват, проследят случаи на развитие на оздравителен процес или некроза при пациенти, провеждащи терапия с бисфосфонати във връзка със злокачествени заболявания или остеопороза, като се изследва продължителност на прием, давност на дентоалвеоларната хирургия, възраст на пациента като фактори оказващи влияние върху рентгенографската находка и резултата от лечението на БАОНЧ**

**1. Анализ на зависимостта между продължителност на прием на БФ и изхода от лечението на БАОНЧ, отчетен на контролен преглед един месец след него при първа група пациенти.**

Използван е методът на логистична регресия, с помощта на който установихме, че факторът продължителност на прием на БФ оказва влияние върху изхода от лечението, отчетен на първия месец след него, тъй като  $p\text{-нивото}=0,0368 < 0,05$ . Чрез построения логистичен модел може да се прогнозира вероятността за прогресия на БАОНЧ на първия месец от проведеното лечение. Направеният статистически анализ показва, че *с нарастване на продължителността на прием на БФ, нараства и вероятността за прогресия на заболяването, установена при преглед на пациента на първия месец след приложеното лечение.*

Графиката за изменението на вероятността за продължителността на приема е представена на фигурата по-долу.



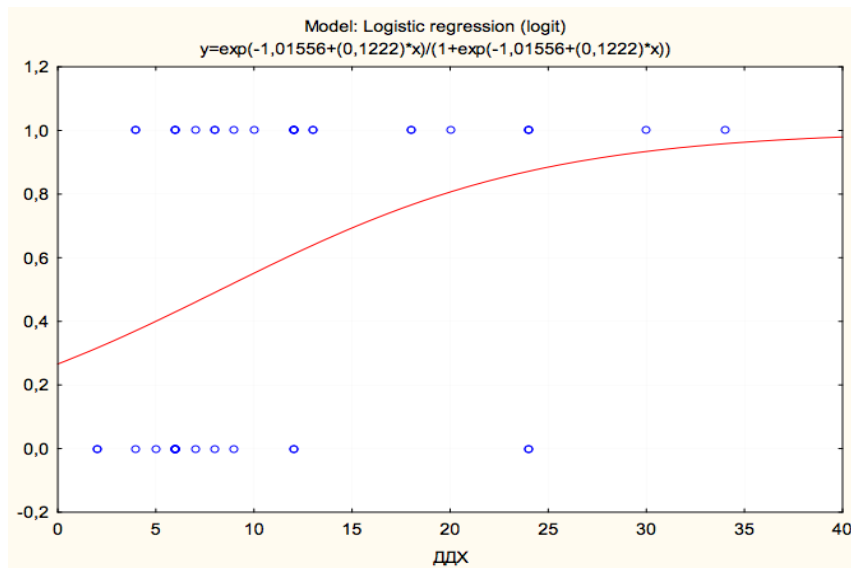
Фиг. 22. Изменение на вероятността за прогресия на БАОНЧ-1м. в зависимост от стойностите на продължителността на лечение.

**2. Анализ на зависимостта между факторите давност на хирургичната интервенция (ДХИ) и изхода от лечението, установен 1 месец след него при първа група пациенти.**

Използваният модел на логистична регресия показва, че ДХИ оказва влияние върху изхода от лечението, отчетен на първия месец след него, защото р-стойност  $0,03 < 0,05$ . Коефициентът В1 е положителен /0,122/ и както се вижда и от графиката по-долу следва:

*С нарастване на стойностите на фактора давност на хирургичната интервенция (ДХИ) расте вероятността за прогресия на заболяването, установена при преглед на пациента на първия месец след приложеното лечение.*

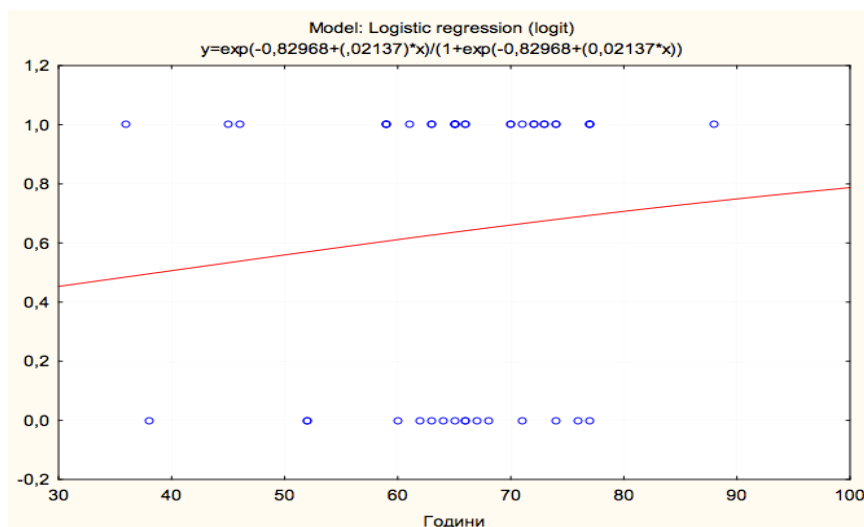
Графиката за изменението на вероятността за прогресия на БАОНЧ-1 м. в зависимост от давността на хирургичната интервенция е представена на фигурата по-долу:



Фиг. 23. Изменение на вероятността за прогресия на БАОНЧ-1м. в зависимост от стойностите на ДХИ.

### 3. Анализ на зависимостта между фактор Възраст на пациента и изхода от лечението, отчетен на първия месец след него при първа група пациенти.

Използван е модел на логистична регресия за установяване на зависимост между фактор Възраст и изхода от лечението, отчетен на първия месец след него. Установи се, че възрастта не е прогностичен фактор за БАОНЧ-1м ( $p=0,4807685 > 0,05$ ) Все пак е ясна тенденцията на взаимовръзката ( $B1=0,02137 > 0$ ): С нарастване на възрастта, расте вероятността за прогресия на заболяването на 1 месец.



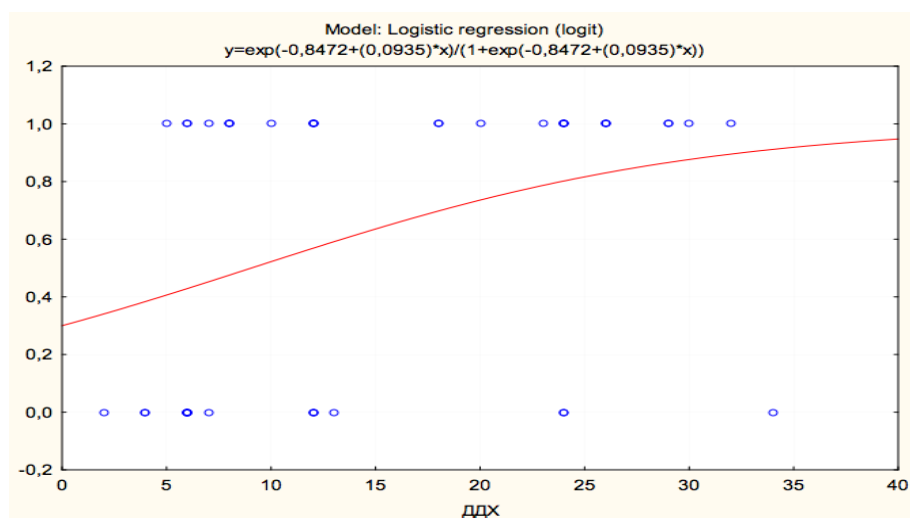
Фиг. 24. Изменение на вероятността за прогресия на БАОНЧ-1м. в зависимост от стойностите на фактора възраст на пациента.

#### 4. Анализ на зависимостта между факторите давност на хирургичната интервенция (ДХИ) и изхода от лечението, установен 6 месеца след него при първа група пациенти.

Използваният модел на логистична регресия показва, че факторът давност на хирургичната интервенция (ДХИ) оказва влияние върху изхода от лечението, отчетен на шестия месец след него, защото р-стойност  $0,02 < 0,05$ . Коефициентът В1 е положителен /0,094/ и както се вижда и от графиката по-долу следва:

*С нарастване на стойностите на фактора давност на хирургичната интервенция (ДХИ) расте вероятността за код 2 на БАОНЧ-6м. т.е. за прогресия.*

Графиката за изменението на вероятността за прогресия на БАОНЧ, установена на шестия месец от приложеното лечение, в зависимост от ДХИ е представена на фигурата по-долу.

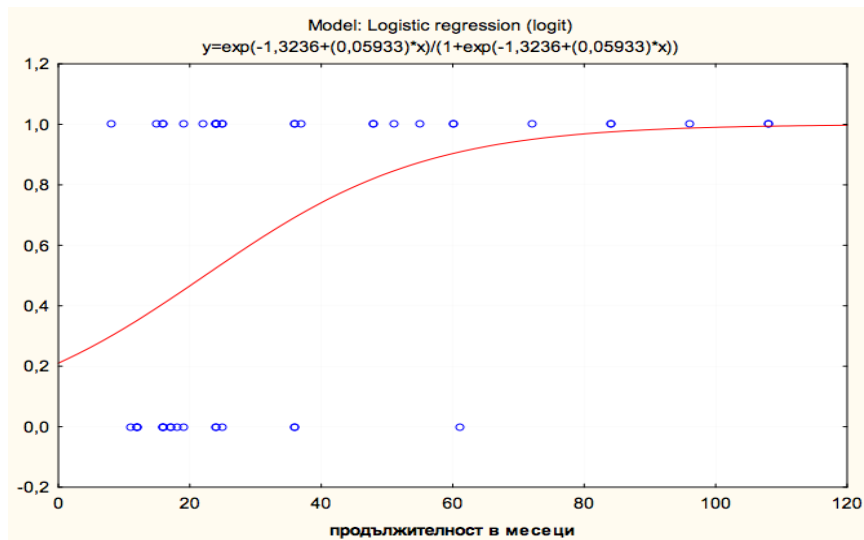


Фиг. 25. Изменение на вероятността за прогресия на БАОНЧ-6м. в зависимост от стойностите на фактора давност на хирургичната интервенция.

#### 5. Анализ на зависимостта между факторите продължителност на БФ лечение и БАОНЧ-6м. (изход от лечението, установен 6 месеца след него) при първа група пациенти.

Използваният модел на логистична регресия показва, че факторът продължителност на БФ лечение оказва влияние върху изхода от лечението, отчетен на шестия месец след него, защото р-стойност  $0,02 < 0,05$ . Коефициентът В1 е положителен /0,059/ и както се вижда и от графиката по-долу следва:

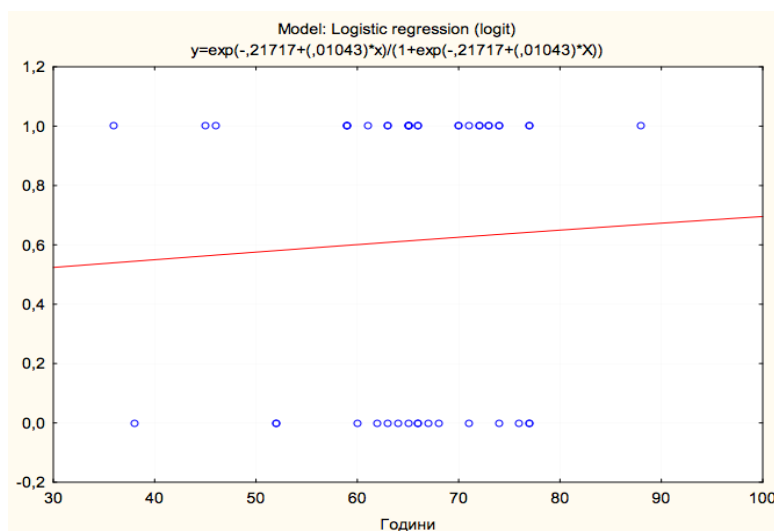
С нарастване на стойностите на продължителност на БФ лечение расте вероятността за код 2 на БАОНЧ-6м. т.е. за прогресия.



Фиг. 26. Изменение на вероятността за прогресия на БАОНЧ-6м. в зависимост от стойностите на продължителността на лечение.

**6. Анализ на зависимостта между факторите възраст на пациента и БАОНЧ-6м. (изход от лечението, установен 6 месеца след него) при първа група пациенти.**

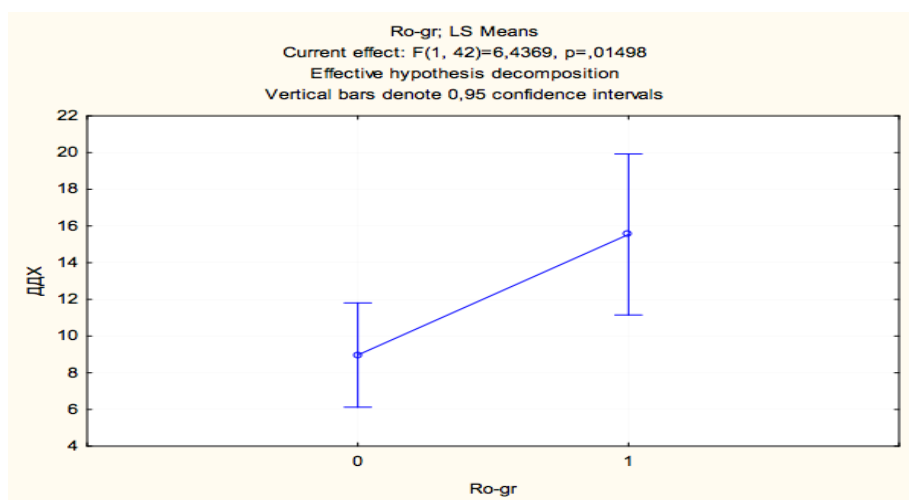
Използваният модел на логистична регресия показва, че факторът възраст не оказва влияние върху изхода от лечението, отчетен на шестия месец след него.



Фиг. 27. Изменение на вероятността за прогресия на БАОНЧ-6м. в зависимост от стойностите на фактора възраст на пациента.

## 7. Анализ на зависимостта между Давност на хирургичната интервенция и Рентгенографските данни при първа група пациенти (група пациенти, диагностицирани с БАОНЧ).

С помощта на ANOVA метод установихме, че има статистически значима разлика в средните стойности за Давност на хирургичната интервенция ( $p=0,01498<0,05$ ) при двата вида резултати от Ro-gr (0-остеолиза и остеосклероза и 1-остеолиза, остеосклероза и формиран секвестър).



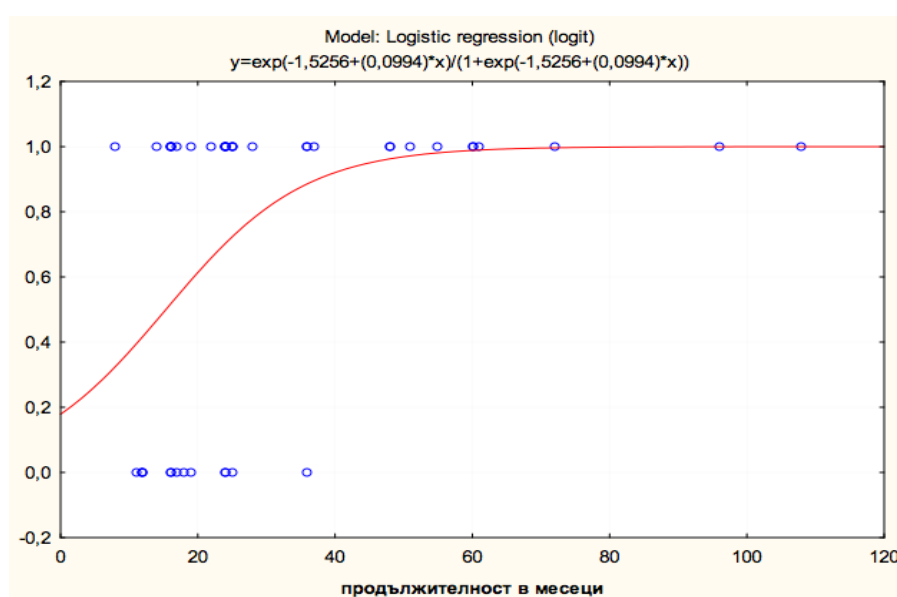
Фиг. 28. Средни стойности и 95% -ви доверителни интервали на Давност на хирургичната интервенция при двата различни рентгенови резултата.

Има статистически значима разлика в средните стойности за ДХИ (Давност на хирургичната интервенция) ( $p=0,01498<0,05$ ) при двата вида резултати от Ro-gr.

От получените данни можем да заключим, че при 95% доверителен интервал на ДХИ и средна стойност на ДХИ 9 месеца, е по-голяма вероятността за рентгенографска находка остеолиза и остеосклероза, а при 95% доверителен интервал на ДХИ и средна стойност на ДХИ 15,5 месеца, рентгенографската находка с по-голяма вероятност е остеолиза, остеосклероза и формиран секвестър. Следователно можем да използваме фактора ДХИ като фактор, оказващ влияние върху вероятността за формиране на костен секвестър ( $p=0,01498<0,05$ ). Можем да направим и заключение, че с увеличаване на времето, изминало от дентоалвеоларната хирургия до диагностицирането на заболяването, се увеличава вероятността за рентгенографска находка на остеолиза, остеосклероза и формиране на костен секвестър. С намаляване на средните стойности на този интервал се увеличава вероятността за рентгенографска находка остеолиза и остеосклероза.

## 8. Анализ на данните по отношение на зависимостта между рентгенографската находка и продължителността на прием на БФ.

Използвайки модел на логистична регресия установихме, че  $B1=0,09936667>0$  и следователно с нарастване на продължителността на прием на БФ, расте и вероятността за  $Ro-gr=1$ . Със стойност 1 е кодирана рентгенографска находка остеолиза, остеосклероза и формиран секвестър, а с 0-остеолиза и остеосклероза. Следователно, с увеличаване на продължителността на прием на БФ, се увеличава вероятността за формиране на костен секвестър.



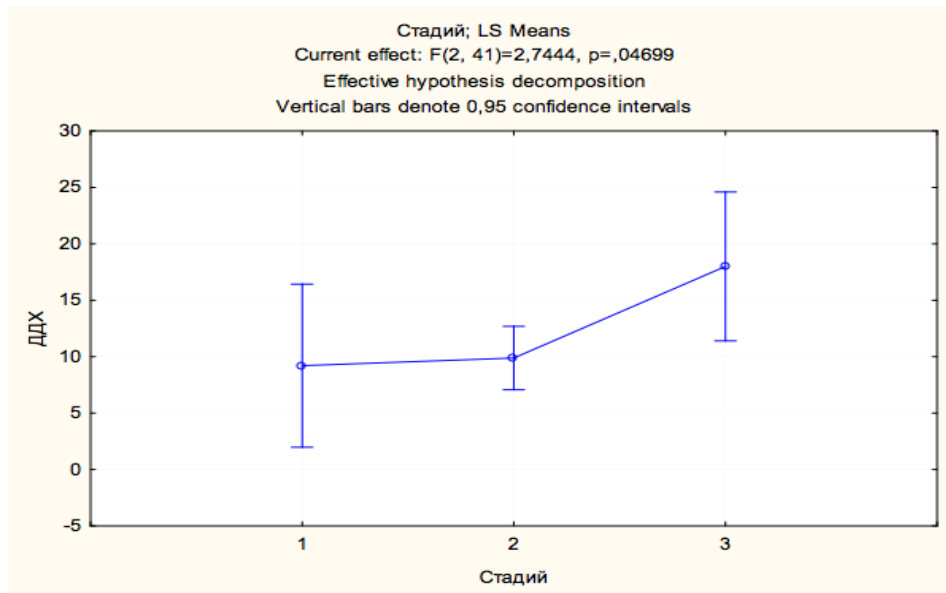
Фиг. 29. Изменение на вероятността за  $Ro-gr = 1$  в зависимост от стойностите на продължителността на лечение.

## 9. Анализ на зависимостта между Давност на хирургичната интервенция и стадий при втора група пациенти.

При направения статистически анализ, използвайки ANOVA метод, установихме, че статистически значима е разликата между стадите 1 и 3 и 2 и 3, но между 1 и 2 няма статистически значима разлика.

На базата на получените резултати, можем да направим извод, че при доверителен интервал на ДХИ 95% и средна стойност на ДХИ 9,2-9,8 месеца, вероятността пациентът да се намира в първи или втори стадий на заболяването е еднаква, а вероятността да се намира в 3 стадий-по-малка. При доверителен интервал на ДХИ 95% и средна стойност на ДХИ 18 месеца, вероятността пациентът да се

намира в трети стадий на заболяването е по-голяма, в сравнение с вероятността да е в 1 и 2 стадий. Можем да заключим, че с увеличаване на средната стойност на ДХИ, се увеличава вероятността пациентът да е в трети стадий на заболяването и с намаляване на средната стойност на ДХИ се увеличава вероятността пациентът да е в 1 или 2 стадий на БАОНЧ.



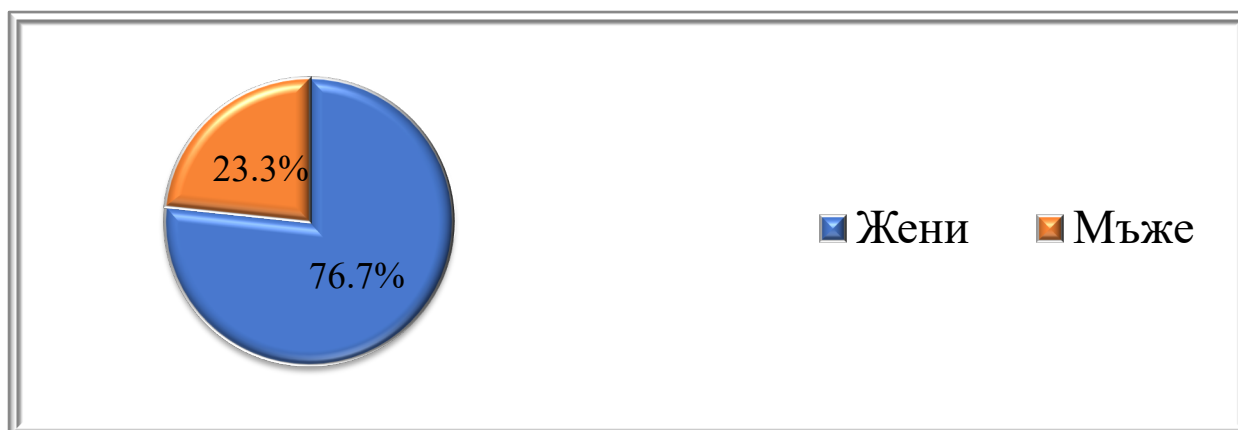
Фиг. 30. Средни стойности и 95% -ви доверителни интервали на ДХИ при различните стадии.

## V. Резултати по пета задача. Да се изследва изходът от екстракцията на зъби при пациенти на бисфосфонатна терапия в квадрант на челюстта без БАОНЧ

Изследването обхваща пациентите от втора група в нашето изследване - пациенти, провеждащи терапия с Бисфосфонати (перорални или интравенозни), с показания за екстракция на един или повече зъби. При тези пациенти липсват клинични данни за развитие на БАОНЧ, в квадранта на предвидяната екстракция в момента на първичния преглед. Те са обект на хирургично и медикаментозно лечение в амбулаторни условия. Тази група включва общо 30 пациента.

### 1. Резултати от данните според пола на болните

По отношение разпределението на пациентите по признак пол установихме, че 23 (76,7%) от изследваните от нас пациенти са жени и 7 (23,3%) са мъже, като разликата между половете е статистически значима ( $p < 0.05$ ).



Фиг. 31. Разпределение на пациентите от втора група по пол

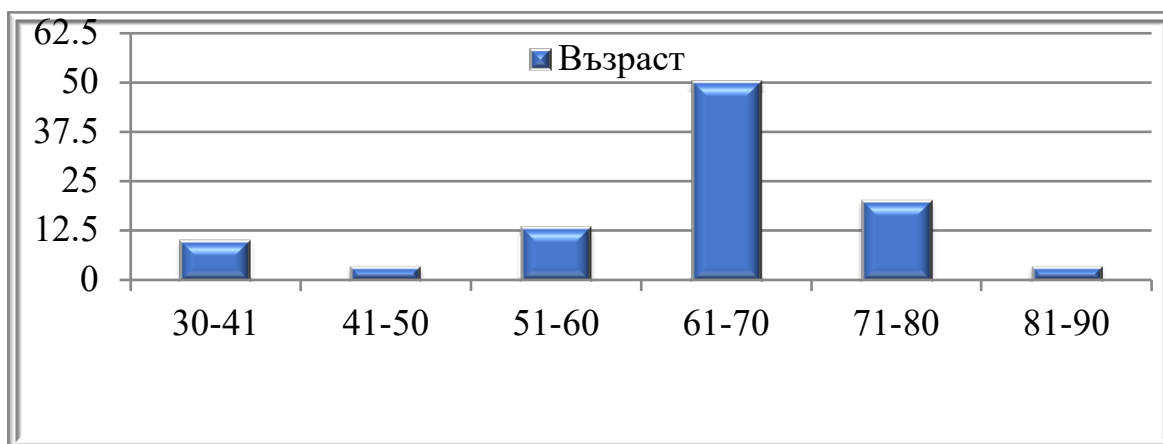
## 2. Резултати от данните според възрастта на включените в изследването пациенти.

Пациентите са разделени на шест възрастови групи, представени в таблица 7.

Възрастова група	Брой пациенти	Процент
30-40 год.	3	10
41-50 год.	1	3,333
51-60 год.	4	13,333
61-70 год.	15	50
71-80 год.	6	20
81-90 год.	1	3,333

Таблица. 7. Честотно разпределение спрямо вариабилната Възраст в групата от 30 пациента.

От таблица 7 се вижда, че БАОНЧ се среща най-често във възрастта между 61-70 години. В тази възрастова група са 15 (50%) пациенти. Високо представена е и възрастта между 71-80 годишните пациенти (20%). По-ниско е процентното разпределение при възрастова група 51-60 години (13,3%), следвана от групата 31-40 години - 3 пациента (10%). Наблюдаваме по 1 случай (3,3%) на БАОНЧ в групите 41-50 и 81-90 години. В проучвания материал не установихме случай на възраст под 30 години и над 91 години.

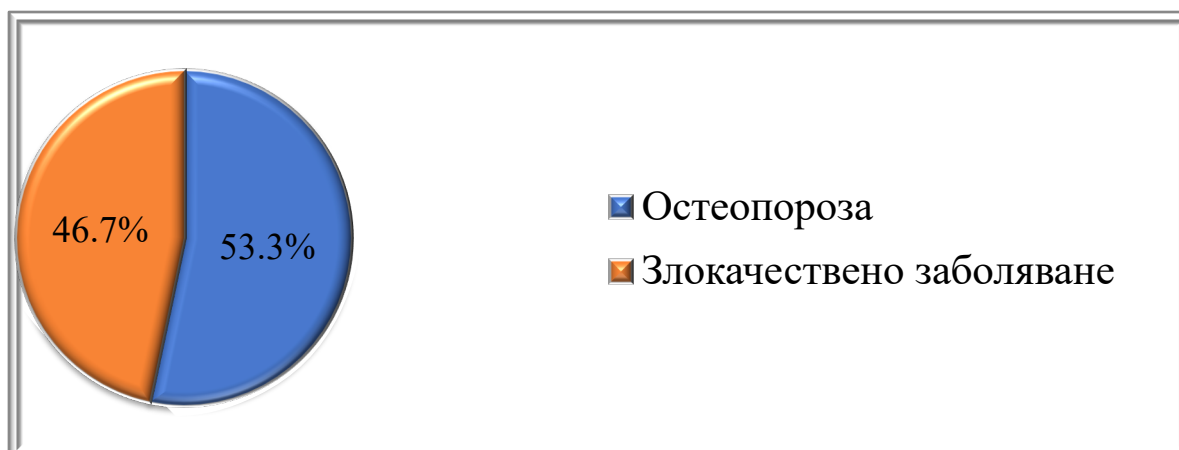


Фиг. 32. Разпределение на пациентите от втора група по Възраст

По отношение на фактора възраст на пациентите с БАОНЧ установихме минимална възраст 30 години, максимална - 83 години, средна стойност 63 години, при стандартна девиация 12,84.

### 3. Резултати от данните според основната диагноза на болните

Настоящото изследване показва, че при 16 (53,3%) от пациентите има основна диагноза злокачествено заболяване. При 14 пациента (46,7%) приемът на БФ е индициран от основно заболяване остеопороза.

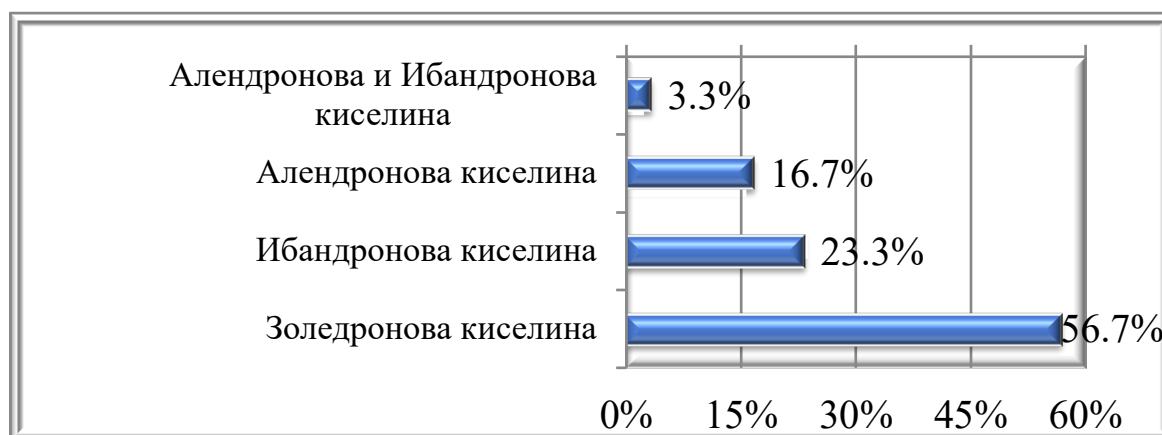


Фиг. 33. Разпределение на пациентите от втора група според основната диагноза

### 4. Резултати от данните според вида на въвеждания БФ

При изследване на пациентите според вида на въвеждания БФ се установи, че с най-висока честота въвежданият БФ е Золедронова киселина - при 17 (56,7%) от пациентите. Второ място заема Ибандронова киселина при 7 (23,3%) пациента. Следва

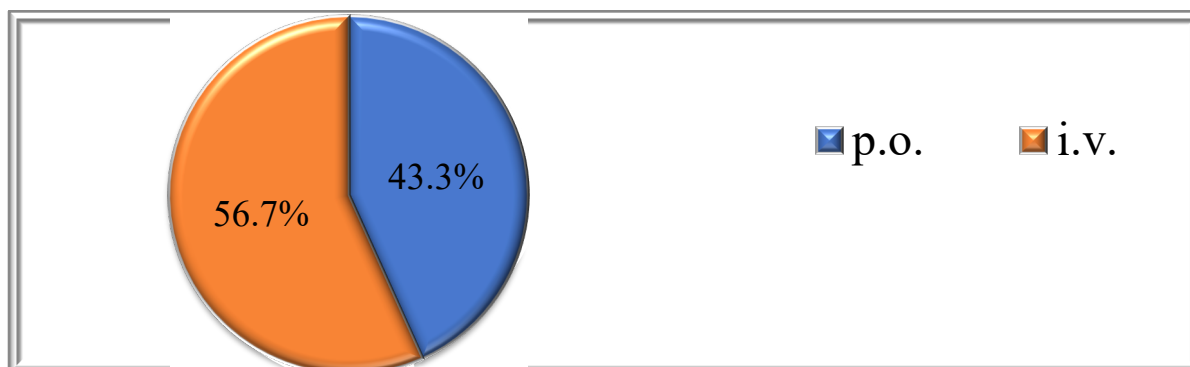
Алендророва киселина при 5 (16,7%) и на последно място по разпределение са Алендророва +Ибандророва киселина при 1 (3,3%) от изследваните пациенти.



Фиг. 34. Разпределение на пациентите от втора група според вида на въвеждания БФ

#### 5. Резултати от данните според начин на въвеждане на БФ

Според начина на въвеждане на БФ в организма, установихме близки стойности на разпределение - БФ е въвеждан интравенозно при 17 болни (56.7%), в сравнение с 13 от пациентите (43.3%), при които БФ е въвеждан перорално.



Фиг. 35. Разпределение на случаите от втора група според начин на въвеждане на БФ

#### 6. Резултати от данните според продължителността на прием на БФ

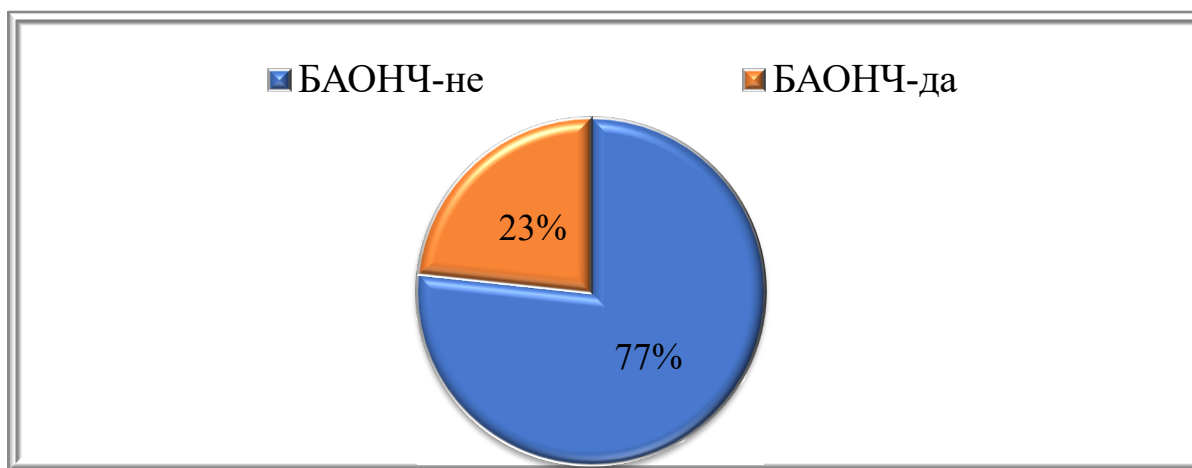
Нашето изследване показва максимална стойност на продължителността на прием на БФ 157 (в месеци), минимална - 2 месеца, средна стойност-42,23 месеца, със стандартна девиация 41,47 месеца. Разпределението е показано в таблицата по-долу:

	Средна стойност	Минимална	Максимална	Стандартна девиация
Продължителност	42,23	2	157	41,47

Табл. 8. Разпределение на случаите според продължителността на прием на БФ

### 7. Резултати от данните според наличието на БАОНЧ преди екстракцията.

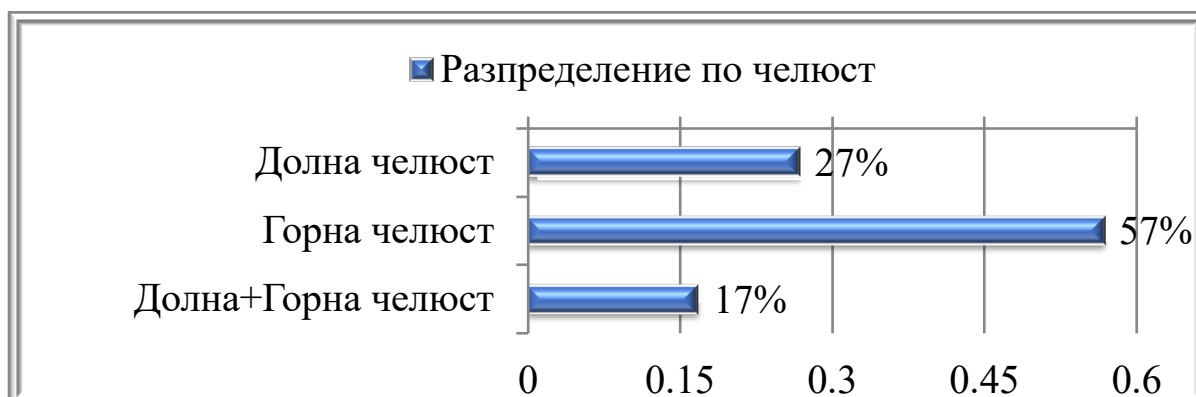
При 7 (23,3%) от пациентите има БАОНЧ, ангажираща друг квадрант преди екстракцията и при 23 (76,7%) от пациентите няма БАОНЧ преди екстракцията.



Фиг 36. Разпределение на случаите според наличието или липсата на БАОНЧ преди зъбната екстракция

### 8. Резултати от данните според диагнозата на зъба, който подлежи на екстракция.

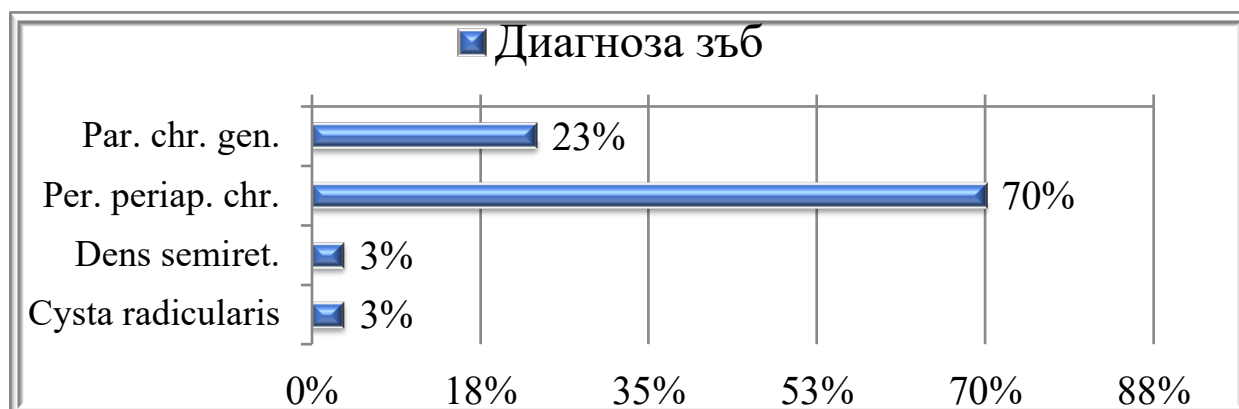
В най- голям процент от случаите - 21 (70% от пациентите) диагнозата на зъба, който подлежи на екстракция е Periodontitis chronica granulomatosa diffusa/localisata. На следващо място е диагноза Parodontitis chronica generalisata - 7 от пациентите (23,3%), при 1 пациент (3,3%)-Dens semiretinens, както и 1 пациент с диагноза Cysta radicularis (3,3%).



Фиг. 37. Разпределение на случаите според диагнозата на зъба, който подлежи на екстракция

### 9. Резултати от данните според челюстта, на която са разположени зъбите, подлежащи на екстракция.

Според челюстта, на която са разположени зъбите, подлежащи на екстракция разпределението е както следва: при 8 пациента (26,7%) зъбите са разположени на долната челюст, при 17 пациента (56,7%) на горната челюст и при 5 пациента (16,7%) са екстрахиран зъби на долната и горната челюст.

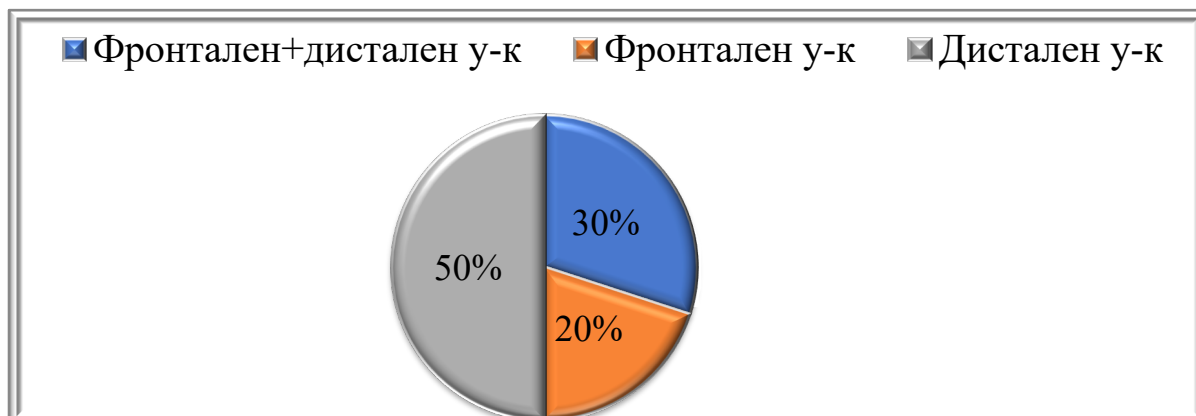


Фиг. 38. Разпределение на случаите според челюстта, на която са разположени зъбите, подлежащи на екстракция.

### 10. Резултати от данните според участъка на челюстта, на която са разположени зъбите, подлежащи на екстракция.

Според участъка на челюстта в който са разположени зъбите, подлежащи на екстракция, установихме следното разпределение: при 9 от пациентите (30%) са екстрахиран зъби, разположени във фронтален и дистален участък на челюстта, при 6

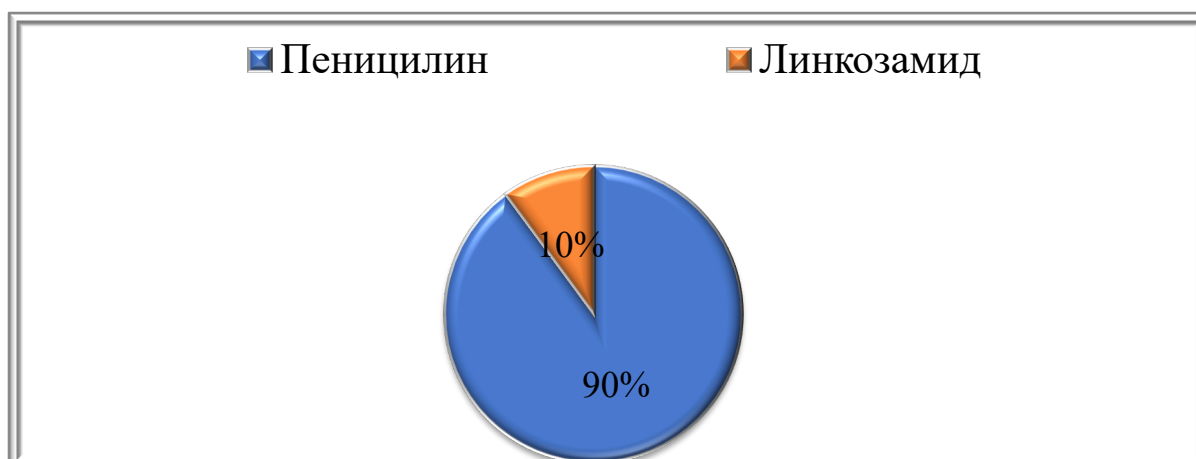
от пациентите (20%) екстрахираните зъби са били във фронтален участък и при 15 (50%) в дистален участък на челюстта.



Фиг. 39. Разпределение на случаите според участъка на челюстта в който са разположени зъбите, подлежащи на екстракция.

#### 11. Резултати от данните според вида и продължителността на прием антибиотика, приеман при антибиотичната профилактика.

По време на антибиотичната профилактика, съпътстваща зъбната екстракция, 3 от пациентите (10%) са приемали Линкозамид и значително по-голям процент-27 (90% от пациентите) са приемали Пеницилин.



Фиг. 40. Разпределение на случаите от втора група според вида антибиотик, приеман при антибиотичната профилактика

По отношение на продължителността на прием на антибиотик, установихме средна стойност 14,7 дена, минимална продължителност на прием 7 дена и максимална - 21 дена.

## 12. Резултати от данните според изход от лечението

По отношение на изход от лечението, установихме че при значително по-голяма част- 28 от пациентите (93,3%) след екстракцията настъпва оздравителен процес и при 2 (6,7%) от пациентите се развива БАОНЧ.



Фиг. 41.Разпределение на случаите от втора група според изход от лечението.

## 5. Обсъждане

### I. Обсъждане по първа задача

#### 1. Възраст и пол на изследвания контингент

##### Констатации въз основа на резултатите:

1. Половото разпределение мъже:жени е 1,1:0,9 , като разликата между половете не е статистически значима ( $p>0.05$ ).
2. Заболяването е най-често в групата 61-70 годишните. Не установихме случай на възраст под 30 години и над 91 години.
3. БАОНЧ е заболяване на зрялата възраст със средна възраст - 62 год.
4. Значително по висок е процентът на пациентите над 40 години - 95,4%, в сравнение с 4,6% за пациентите с БАОНЧ на възраст под 40 години.

Посочените от нас резултати съвпадат с данните от литературата за липсата на статистически значима разлика между половете като демографски фактор, който има отношение към развитието на БАОНЧ.

Според Badros A et al., Hoff AO et al., Vamias A et al., Kastritis E et al. и American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons полът не е статистически значимо свързан с БАОНЧ.

Някои автори, обаче, съобщават за преимуществено засягане на пациенти от женски пол -73%, 87% от всички изследвани пациенти с БАОНЧ. Ние не установихме такава зависимост в нашето изследване.

Според AAOMS по-големият процент на това усложнение при жените е вероятно отражение на основното заболяване, което налага прием на БФ (напр. остеопороза, карцином на гърда).

От анализа на разпределението на случаите по възрастови групи се вижда, че БАОНЧ е заболяване на възрастните. Честотата на заболяването нараства с възрастта. Установява се пик в групата на 61-70 годишните и остава висока и за 71-80 годишните. Средната възраст на изследвания контингент в нашето изследване е 62 год. и варира между 36 и 88 години.

Редица изследвания свързват напредналата възраст с БАОНЧ, което се показва и в нашето проучване. Това може да се дължи на забавянето на възстановителните и оздравителните процеси с напредване на възрастта. Също така при по-възрастните пациенти усложненията от кариес и пародонталните заболявания увеличават необходимостта от извършване на дентоалвеоларни хирургични манипулации, както и се увеличава процентът на пациентите, използващи сменяеми протези.

Дентоалвеоларната хирургия и сменяемото протезиране са установени рискови

фактори за развитие на БАОНЧ. Освен това напредналата възраст може да е свързана с по-дълъг период на прием на БФ, поради по-дълъг ход на основното заболяване. Така че не можем да разглеждаме напредналата възраст като предиктивен фактор за развитие на БАОНЧ самостоятелно. Необходими са по-обширни изследвания за установяване на ролята на възрастта като фактор в развитието на БАОНЧ.

Според Badros et al. рискът от развитие на БАОНЧ се увеличава с всяка добавена година от проследяването на случаите и с увеличаване възрастта на пациентите.

Значително намаляване на честотата на БАОНЧ наблюдаваме при 81-90 годишните. Това най-вероятно се дължи на генетични особености или фактори, свързани със стила на живота и придружаващата коморбидност. В тази група установяваме само 1 пациент (2,27%)-мъж на 88год. в трети стадий.

В изследваната от нас група случаите с млади < 40 години заемат 4,55% (2ма пациенти-жена на 36г. и мъж на 38г.).

В нашата група най-младият пациент е жена на 36 години с БАОНЧ с локализация в ляв дистален участък в областта на мандибулата след екстракция на зъб 36. Заболяването се диагностицира от нас във втори стадий, 12 месеца след изява на първите симптоми и признаци. Непознаването на клиничната изява на заболяването е довело до забавяне на диагнозата и до неправилно лечение.

Не установихме развитие на БАОНЧ във възраст под 30 години. В тази възрастова група БФ се използват за лечение на заболявания като Osteogenesis imperfecta. Нашите резултати съвпадат с тези, публикувани до момента в литературата. Въпреки продължителното използване на БФ, не са установени случаи на БАОНЧ при деца и млади пациенти (до 24 год.).

## **2. Основна диагноза на болните**

### **Констатации въз основа на резултатите**

1. Основна диагноза злокачествено заболяване установихме при значително по-висок дял - 40 (90,9%)
2. С основно заболяване остеопороза са 4 пациента (9,1%).

Анализът на данните показва, че разликата в основното заболяване е статистически значима (K-S  $d=0,53180$ ,  $p<0,01$ ). Следователно, основна диагноза на болния злокачествено заболяване, е рисков фактор за развитие на БАОНЧ, в сравнение с основно заболяване остеопороза.

Нашите данни се доближават до тези, публикувани в литературата до момента.

Според редица автори честотата на поява на БАОНЧ е значително по-висока при пациенти, които провеждат терапия с БФ поради основно заболяване мултиплен миелом, карцином на простатата, карцином на гърдата. Пациентите, лекувани по повод доброкачествени костни заболявания като остеопороза, *osteogenesis imperfecta* показват относително ниска честота на БАОНЧ. Това може да се дължи на липсата на онкологично лечение и на факта, че относително ниска кумулативна доза на БФ е достатъчна за постигането на терапевтичен ефект.

В популацията от пациенти с остеопороза, честотата на ОНЧ се оценява на 0,001% до 0,01%, малко по-висока от честотата в общата популация.

AAOMS през 2014г. предлагат да бъдат отчитани два параметъра при интерпретирането на очакваната честота на МАОНЧ: индикациите за терапията и типовете лечение. Терапевтичните индикации са групирани в два категории: остеопороза и остеопения или злокачествен процес. Авторите достигат до извода, че в сравнение с пациентите със злокачествено заболяване, рискът от ОНЧ при пациенти с остеопороза, подложени на терапия с антирезорбтивни медикаменти, е около 100 пъти по-малка.

## **2. Вид на въвеждания БФ**

### **Констатации въз основа на резултатите**

1. Най-голям процент -72,7% от пациентите са на терапия със Золедренова киселина
2. Висок е и процентът на Золедренова киселина, комбинирана с друг БФ - 15,8%
3. Ибандронова киселина са приемали 4,5% от пациентите
4. Алендренова и Ибандронова киселина са приемали 4,5% от пациентите
5. Най-нисък е процентът на болните лекувани с Памидронова киселина -2,2%.

Това процентно разпределение е близко до резултатите, публикувани в литературата.

Според *Voonyarakorn et al.* видът на приемания БФ може да играе роля при появата на БАОНЧ. С увеличаване на потенциала на действие на БФ, се увеличава и рискът от развитие на БАОНЧ. В най-голям брой от докладваните случаи на пациенти с БАОНЧ, приеманите БФ са *Zoledronat*, *Pamidronate (i.v.)* и *Alendronate (p.o.)*.

Други проучвания показват, че пациентите, които някога са получавали золедронат, са имали 4,5-28-кратно увеличение на относителния риск за развитие на БАОНЧ.

Otto et al. съобщават следното процентно разпределение, в зависимост от използвания БФ-с най-голяма честота- Zoledronat (47.6%), Zoledronat, комбиниран с друг БФ (24.6%), i.v. адмиснистриран Pamidronate (15.1%), i.v. Ibandronate (7.1%), 5.6%-комбинация от интравенозни БФ, 3.2%- перорални БФ- Risedronate и Alendronate.

Според изследване на Sook-Bin Woo 94% от пациентите, развили БАОНЧ са били на терапия с Pamidronate и Zoledronic acid. При нас този процент достига 92,9%. При сравнение на БФ, въведени венозно, този с най-силен потенциал на действие, Zoledronat, е по-често асоцииран с появата на БАОНЧ, в сравнение с този с по-нисък потенциал- Pamidronate.

Според нашите резултати с най-голям риск за развитие на БФ е прием на Zoledronat (72,7%), следван от Zoledronat, комбинирана с друг БФ (15,8%), Ибандронова киселина (4,5%), Алендронова и Ибандронова киселина (4,5%), Памидронова киселина (2,2%) ( $p < 0.01$ ).

#### **4. Начин на въвеждане на БФ**

##### **Констатации въз основа на резултатите**

1. В значително по-голям процент от случаите БФ е въведен интравенозно-при 40 болни (90,1%), в сравнение с 4 от пациентите (9,1%), при които БФ е въведен перорално.

2. Следователно интравенозният прием на БФ доминира значително над пероралния прием и е рисков фактор за развитие на БАОНЧ ( $p < 0.01$ ).

Получените от нас резултати са близки с тези, описани в литературата. Otto et al. установяват, че 96.8% от изследваните от тях пациенти с БАОНЧ имат клинична история за интравенозен прием на БФ, като само 3.2% са приемали БФ перорално.

Редица автори съобщават честота на интравенозен прием на БФ при пациенти с БАОНЧ, близка до установената в нашето изследване- честота, по-висока от 90%. Това най-вероятно се дължи на факта, че бионаличността на производните на интравенозните БФ в организма е приблизително 100 пъти по-висока от тази на пероралните БФ.

Според други автори двата рискови фактора с най-голямо значение за развитие на БАОНЧ са интравенозното въвеждане на БФ и дентоалвеоларни процедури.

#### **5. Продължителност на прием на БФ**

##### **Констатации въз основа на резултатите**

3. Максималната стойност на продължителността на прием на БФ в нашето

проучване е 108 месеца,

4. Минималната стойност на продължителността на прием на БФ е 8 месеца,

5. Средната стойност е 41,75 месеца, със стандартна девиация 27,1 месеца

Редица автори установяват, че приемът на БФ за дълъг период от време е свързан с повишен риск за развитие на БАОНЧ.

В свое проучване Kos установява средна продължителност на прием на БФ -34 месеца, а Vamias et al. 35 месеца, която е по-ниска, в сравнение с нашите резултати (41,75 месеца).

Migliorati et al. също установяват по-ниска средна продължителност на i.v. прием на БФ, при която се развива БАОНЧ, от 25 месеца, в сравнение с нашето проучване.

Yoshiga et al. изследват 52 пациента и установяват, че средната продължителност на приложението на БФ до появата на БАОНЧ е 41,6 месеца, както и в нашето изследване.

Проучване на Otto S. et al. показва, че средната продължителност на периода от започване на БФ терапия до поставянето на диагнозата БАОНЧ е 38.9 месеца, стойности близки до нашето изследване.

Според Marx et al. най-критичният фактор за развитие на БАОНЧ при пациенти приемащи перорални БФ е продължителността на приема. Той определя като критична за развитие на БАОНЧ, продължителност на приема над 3 години.

Ние установихме по-голяма стойност на минималната продължителност на прием на БФ, която води до развитието на БАОНЧ, в сравнение с Vahtsevanos et al., според който развитието на БАОНЧ е с много малка вероятност, ако приемът на БФ е по-кратък от 6 месеца.

Други автори установяват по-голяма стойност на минималната продължителност на прием на БФ, при която се развива БАОНЧ- 12 месеца и 13 месеца, в сравнение с нашите резултати (8 месеца).

## **6. Наличие на предшестваща хирургична интервенция или механична травма**

### **Констатации въз основа на резултатите**

1. Провеждането на дентоалвеоларна хирургична интервенция е рисков фактор за развитие на БАОНЧ. При 88,6% от пациентите е проведена дентоалвеоларна хирургична интервенция (екстракция на зъб или поставяне на дентален имплантат), а при 11,4% от пациентите е налице механична травма от сменяема протеза.

Нашите резултати са близки с тези на Hess L. et al., които установяват, че 88,9% от пациентите, приемащи перорални БФ, съобщават за дентална процедура, предшестваща изявата на БАОНЧ.

Други автори установяват по-нисък процент (данните варират между 50-77%) на развитие на БАОНЧ след проведена дентоалвеоларна хирургична интервенция:

Voonyarakorn et al установяват спонтанно възникване на БАОНЧ при 23% от изследваните от тях пациенти на интравенозна БФ терапия, и в останалите 77%- развитие на БАОНЧ след зъбна екстракция. Според Kos този процент достига 78%.

Sven Otto et al. съобщават, че честотата на денталните процедури, предшестващи развитието на БАОНЧ, е 63.6% (включващи зъбни екстракции или екстракции, комбинирани с ендодонтски или периодонтални процедури, или декубитални наранявания.

Друго изследване, включващо пациенти, приемащи перорални БФ, показва, че 50% от случаите на БАОНЧ възникват спонтанно, останалите 50%- в следствие на дентална процедура-40% след зъбна екстракция, 6,7%- след поставяне на дентален имплантат и 3,3%-след вземане на палатинален съединително-тъканен графт.

Според AAOMS дентоалвеоларната хирургия е главен рисков фактор за развитие на МАОНЧ, цитирайки проучвания с проведена зъбна екстракция при 52-61% от пациенти с МАОНЧ. При липса на достатъчно данни, комитетът счита, че рискът от ОНЧ след поставяне на зъбни имплантанти и ендодонтски или пародонтални процедури, които изискват експозиция и манипулация на костта, е сравним с риска, свързан с изваждането на зъб.

Според друго изследване съществува правдоподобна връзка между зъбните екстракции и развитието на БАОНЧ при онкоболни пациенти.

С оглед на изложените факти възниква въпросът дали приемът на БФ сам по себе си е достатъчно условие за развитие на БАОНЧ. Въпреки, че некрозата може да възникне спонтанно, в по-големия процент от случаите тя е свързана с травма от дентоалвеоларна хирургична интервенция (88,6% в нашето изследване) или механична травма от сменяема протеза (11,4% в настоящото проучване). Редица автори повдигат въпроса за ролята на инфекцията в патогенезата на БАОНЧ, но най-вероятно тя не води до развитието на заболяването, ако липсва оголена кост. Откриването на алвеоларната кост при дентоалвеоларната хирургия води до създаване на отворена врата за микроорганизмите, бактериална инвазия и развитие на инфекция. Това може да обясни установената от нас взаимовръзка между БАОНЧ и денталните хирургични интервенции.

## **7. Давност на хирургичната интервенция**

### **Констатации въз основа на резултатите**

1. Минималната стойност на времето, от провеждането на хирургичната намеса до клиничната изява на БАОНЧ е 2 месеца,
2. Максималната стойност на ДХИ е 36 месеца,
3. Средната стойност е 8 месеца, при стандартна девиация от 8,319.

Средната стойност от 8 месеца, която установихме в нашето проучване е по-голяма от тази, публикувана от някои автори до момента. Woo установява времеви интервал от 1 до 3 месеца между настъпването на рисковото събитие (екстракция на зъб, лезии поради нестабилна протеза) и постъпването на пациента в специализирано отделение, поради поява на симптоматика (болка).

Ретроспективно проучване, проведено през 2015 г. върху група от 72 пациента в Мюнхен, открива интервал от време от 4-6 месеца между отключващото събитие и остеонекрозата.

Lesclous et al. установяват, че интервалът между хирургичната намеса и поставянето на диагнозата ОНЧ варира от 2 до 6 месеца.

Други автори публикуват резултати, близки до нашите. Проучване, проведено в Китай върху пациентки, страдащи от карцином на млечната жлеза с костни метастази, подложени на лечение със золедронова киселина, показва средно 8,58 месеца между екстракцията на зъба и появата на остеонекроза.

## **II. Обсъждане по втора задача**

- 1. Локализация на БАОНЧ (в зависимост от това коя от челюстните кости е засегната-мандибула, максила или и двете).**

### **Констатации въз основа на резултатите**

1. С най-голяма честота на засягане е долната челюст - 63,6%
2. Горната челюст е засегната при 27,3% от пациентите с БАОНЧ.
3. С най-ниска честота е едновременното засягане на горната и долната челюсти - 9,1%.

Нашите резултати са сходни с тези от изследванията, публикувани в литературата, като в най-висок процент е засегната мандибулата, следвана от максилата и най-рядко е засягането на двете челюсти едновременно.

Ruggiero et al изследват 63 пациенти с БАОНЧ и установяват, че в 63% е засегната долната и в 38% - горната челюст. В друго свое изследване той съобщава, че

съотношението между честотата на засягане на мандибулата към честотата на засягане на максилата е 2:1.

Marx et al. изследват 119 пациента и съобщават за следното разпределение: 68.1% мандибула, 27.7% максила, 4.2% в двете челюсти.

Sook-Bin Woo et al обобщават 368 публикувани случая на БАОНЧ, при които е засегната горната челюст в 65%, долната-26% и двете челюсти-9%.

Voonyarakorn et al. съобщават, че в 59% от случаите е засегната долната челюст, в 27%-горната и в 14%- и двете челюсти.

Otto et al установяват следното честотно разпределение по отношение локализацията на БАОНЧ-в 70.6% е засегната мандибулата, в 18.3%-максилата и в 11.1%-двете челюсти.

В изследване на Lesclous et al. 54% от случаите на ОНЧ се проявяват в мандибулата, 43%- в максилата и 3% в двете челюсти.

В цитираната литература честотата на засягане на долната челюст е от 59-70,6%, за горната челюст честотата се движи от 18,3-38% и засягане на двете челюсти е наблюдавано при 4,2-14%, които резултати са близки до нашето изследване.

Костният обмен в алвеоларните кости е засилен, което води до по-голяма вероятност за инкорпориране на БФ в тяхната структура, в сравнение с останалите скелетни кости. Счита се, че костният метаболизъм в алвеоларната кост е по-засилен от този на дългите кости (~10 пъти по-голям от този на тибията и 3-5 пъти по-висок от този на долния ръб на долната челюст), което го прави по-податлив на агенти, засягащи ремоделирането.

С това, както и наличието на зъби, в тези кости, които могат да са входна врата за инфекция може да бъде обяснено изключителното засягане на горната и долната челюсти от БАОНЧ. Освен това устната лигавица е тънка и податлива на наранявания, причинени например от протези.

В съответствие с описаните в литературата проучвания, ние открихме, че BRONJ най-често засяга долната челюст. Това е така, защото долната челюст, подобно на други кости като бедрената кост, е заобиколена от кортикална кост, но зъбите, разполагащи се в тази кост, осигуряват на микроорганизмите път за проникване от периодонталното пространство към костния мозък. Възможно обяснение за преимущественото засягане на мандибулата е, че максилата има обилно кръвоснабдяване, което е по-голямо, отколкото в долната челюст. Резултатите от друго изследване с помощта на метода костна сцинтиграфия показват, че костният

метаболизъм на интактната долна челюст се повлиява от дългосрочно приложение на БФ.

## **2. Локализация на БАОНЧ (в зависимост от това, кой участък от челюстните кости е засегнат-фронтален, дистален или и двата).**

### **Констатации, въз основа на резултатите**

1. Най-често БАОНЧ засяга дисталните участъци на челюстите (в 77,3% от случаите)
2. Фронталният участък е засегнат в 13,6%
3. Най-рядко е засягането едновременно на фронталния и дисталния участъци на челюстните кости (при 9,1% от случаите).

Данните от литературата се припокриват с нашите резултати.

По отношение на засегнатия от БАОНЧ участък, Otto et al. установяват, че предилекционни места за развитие на БАОНЧ са моларните и премоларните области на двете челюсти.

Според изследване на Thumbigere-Math et al. дисталните отдели на мандибулата са сочени като най-често засегнатата област от БАОНЧ (56%).

Marx et al. установяват, че най-често засегнатият регион е дисталният отдел на мандибулата, в областта на моларите (65.5%), следван от дисталния отдел на максилата (22,7%).

Засиленото натрупване на БФ в челюстните кости, както и по-големите механични сили, на които са подложени тези кости може да обясни защо дисталните участъци на максилата и мандибулата (които са изложени на най-големи сили на натоврване), са по-често засегнати. Структурата и кръвоснабдяването на челюстните кости в тези участъци (по-плътна компактна кост, по-малко спонгиоза, по-малко на брой кръвоносни съдове) може би също имат значение за по-честото засягане на дисталните участъци от БАОНЧ.

## **3. Стадий на БАОНЧ, в момента, в който пациентите са диагностицирани**

### **Констатации, въз основа на резултатите**

1. Най-голям процент от пациентите-75% са диагностицирани във II стадий на заболяването.
2. В III стадий са диагностицирани 13,6% от пациентите
3. В I стадий са 9,1% от пациентите
4. Едва 2,3% са диагностицирани в 0 стадий

Нашите резултати са сходни с тези, описани в литературата.

Filleul et al. анализират данните на 2400 случая на БАОНЧ, като публикуват информация за стадирането на 572 пациента. От тях, както и в нашето изследване, в най-голям процент от случаите -66% пациентите са в стадий II, следвани от 18% от пациентите в стадий III и 16% са в стадий I.

В изследване на Shibahara et al. включващо 4,797 пациента резултатите са близки- 61,4% от изследваните пациенти са в стадий II, но по-голям е процентът на пациентите в стадий I (20,7%), сравнен с тези в стадий III (16,8%).

Wutzl et al. също публикуват разпределение, близко до нашето- 61,2% от пациентите са в стадий II, 22,5%- в стадий III и 16,3%-в стадий I.

Graziani et al. установяват най- висока честота на пациентите в стадий II - 60%, следвани от тези в стадий I с 28% и в стадий III са 12% от изследваните от тях 374 пациента.

Andriani et al. изследват 55 пациента на бисфосфонатна терапия и получават резултати, близки до нашите-в най-висок процент са пациентите, диагностицирани в стадий II-83.8%, следвани от тези в стадий III - 9% и на последно място са пациентите в стадий I - 7.3%.

Един от основните клинични симптоми на БАОНЧ е наличието на оголена невитална кост. Той може да е предшестван от неопределена болка или дискомфорт в засегнатата област. Възпаление и насложена инфекция се наблюдават при напреднали случаи и са водещите причини за симптоматичните изяви на БАОНЧ. Според нашето изследване именно при симптоматичните изяви на болестта (оголена некротична кост, съпътствана от болка, супурация и дискомфорт в засегнатата област) пациентите търсят помощ и са диагностицирани (75% във II и 13,6% в IIIти стадий). Това разпределение ни показва, че много малък процент от пациентите търсят помощ в ранните стадии на заболяването, което говори за недостатъчна информираност и непознаване на ранните симптоми на БАОНЧ от пациентите.

Както в нашето проучване, така и в литературата, най-голям брой от пациентите са диагностицирани в стадий II. Това е стадият, в който се проявяват по-голямата част от клиничните симптоми - наличие на оголена некротична кост или фистула при сондирането на която се достига до кост, свързана с инфекция, съпътствана от болка и еритем в областта на оголената кост с или без дренаж на гноен ексудат.

#### **4. Рентгенографска находка.**

##### **Констатации, въз основа на резултатите**

1. Остеолиза и остеосклероза открихме рентгенографски в значително по-висок процент - 70,5% от пациентите
2. Формиран секвестър, заедно с остеосклероза и остеолиза се наблюдава рентгенографски в 29,5% от случаите.

Най-често откриваните рентгенографски находки са костна склероза и остеолиза, подобно на други проучвания.

Simpione et al. установяват по-висок процент на случаите с формиран костен секвестър (52.4%), в сравнение с нашите резултати. Остеосклероза наблюдават едва при 28.6% от пациентите.

Наличието на остеосклероза в клинично симптоматични области на челюстите е описано като честа томографска находка, както при начални, така и при напреднали форми на остеоонекроза.

Освен склероза, остеолизата и образуването на секвестри са били чести находки в стадий I и II, и много често срещани в стадий III на БАОНЧ. Според други автори тези добре разпознати томографски характеристики са свързани главно с напреднали стадии на това заболяване, където формирането на секвестър и периостална реакция преобладават.

### **III. Обсъждане по трета задача**

#### **1. Проведено лечение - хирургично и медикаментозно**

##### **Констатации въз основа на резултатите**

1. При 15 (34,1%) от пациентите не е проведено хирургично лечение
2. При 13 (29,5%) от пациентите е приложена секвестректомия
3. При 16 пациента (36,4%) е извършен хирургичен дебридмънт.
4. По-висок процент от пациентите- 29 (65,9%) са лекувани хирургично и медикаментозно, в сравнение с 15 (34,1%), при които е приложено само медикаментозно лечение.

#### **2. Развитие на заболяването (БАОНЧ) след 1 месец.**

##### **Констатации въз основа на резултатите**

1. На първо място с най-висок процент - при 26 (43%) от болните има *стациониране* на заболяването
2. На второ място следват пациентите при които се наблюдава *клинично подобрене* на заболяването - 15 (34,1%) от пациентите,

3. На трето място при 2 от пациентите (4,5%) има *прогресия* на заболяването
4. На последно място - само при 1 пациент (2,3%)- *ремисия*.

### **3. Развитие на заболяването (БАОНЧ) след 6 месеца.**

#### **Констатации въз основа на резултатите**

1. Най-често се наблюдава *стационаране* - при 20 (45,5%) от изследваните пациенти,
2. на второ място са пациентите с *клинично подобрене* - при 11 (25%) от пациентите,
3. *прогресия* - при 7 (15,9%) от пациентите и
4. *ремисия* при 6 (13,6%), заемат трето и четвърто място с близък процент на разпределение.

Получените от нас резултати по отношение на ремисията на заболяването са с много по-ниски стойности, в сравнение с публикуваните резултати в литературата.

Hayashida et al. съобщават, че оздравителен процес е постигнат при висок процент от пациентите, подложени на хирургично лечение - излекувани са 76,7% от 361 пациенти с БАОНЧ във II стадий, лекувани хирургично, но само при 25,2% от пациентите, лекувани консервативно настъпва оздравителен процес.

В литературата консервативното лечение на БАОНЧ е описано като частично успешно, като се съобщава за оздравителен процес само в 50% от случаите, особено в стадии 2 и 3. В сравнение с него, при хирургичното лечение са описани благоприятни резултати при повече от 80% от пациентите.

Eguchi et al. докладват, че хирургичното лечение е било успешно при 89,3% от пациентите, в сравнение с пациентите, лекувани консервативно-само при 33,3% от тях се наблюдава излекуване.

Сравнението между резултатите от различни терапии обаче е сложно, поради мултифакторността на това заболяване и липсата на хомогенност в изследваните групи по отношение на тези фактори.

### **4. Изход от лечението на 1ви и 6ти месец при секвестректомия.**

#### **Констатации въз основа на резултатите**

##### ***На първия месец от лечението***

1. Най-висок дял заемат пациентите, при които наблюдаваме *регресия* на заболяването- 76,9% (10 пациента).
2. *Стационаране*-на второ място, със значително по-нисък процент-15,4% (2 от болните)

3. **Прогресия** на заболяването има при един пациент (7,7%)
4. **Ремисия** на заболяването не се наблюдава при нито един от изследваните пациенти.

#### **На бти месец от лечението**

1. на първо място, с най-висок процент са пациентите, при които настъпва **ремисия** на заболяването - 46,2% (6 пациента),
2. на второ място са пациентите, при които настъпва **регресия**-38,5% (5 пациента),
3. при еднакъв брой пациенти (един) наблюдаваме **стационаране** (7,7%) и **прогресия** (7,7%) на заболяването.
4. При метод на лечение секвестректомия при сравнение на резултатите от лечението на първи и шести месец от прилагането му, статистически значима разлика ( $p=0,0236<0,05$ ) има при изход от лечението регресия-установи се статистически значимо намаление на броя на пациентите на бтия месец, в сравнение с тези в първи месец.
5. Статистически значима е и разликата по отношение на изход на лечението ремисия ( $p=0,0008<0,05$ ) - наблюдава се значително увеличаване на броя на болните с изход на лечението ремисия на бти месец, в сравнение с този, установен на 1ви месец от приложеното лечение.
6. Не се установи статистически значима разлика по отношение на изход на лечението стационаране ( $p=0,2696>0,05$ ) и прогресия ( $p=0,5>0,05$ ) на първия и шестия месец при прилагане на метод на лечение секвестректомия.

В литературата описаните резултати от лечението с метода секвестректомия се различават от нашите, като оздравителен процес се наблюдава при значително по-висок процент от пациентите.

Ferlito et al. прилагат метода при 94 пациента и постигат оздравителен процес при 100% от оперираните болни. Junquera et al. получават същите резултати-ремисия при 100 % от пациентите, на които са приложили секвестректомия.

Noefer et al. постигат оздравителен процес при 70% от оперираните от тях 46 пациента с метода секвестректомия.

Andriani et al. установяват излекуване на пациентите в 66,6% от случаите, клинично подобрене при 16,7% и прогресия или без промяна на заболяването при 16,7% от изследваните от тях пациенти, при които прилагат метода секвестректомия, комбинирана с антибиотично лечение.

Близки до нашите резултати получават Wultz et al., които постигат оздравителен процес при 58,5% от изследваните от тях пациенти след секвестректомия.

Имайки предвид резултатите от публикациите, включени в нашия преглед, успеваемостта на хирургичното лечение на BRONJ варира между 58,5-100%. Тази разлика в резултатите може да бъде обяснена с различните хирургични техники, липсата на хомогенност по отношение на придружаващите характеристики и рискови фактори на изследваните пациенти (тип на БФ; продължителност на терапията с БФ; наличие на допълнителни рискови фактори и локализация на лезиите), липсата на добре дефинирани критерии за успех и проведените допълнителни лечения (антибиотици, антисептици). Освен това, за да се улеснят бъдещите изследвания по тази тема, би било особено важно да се унифицират критериите за успех.

## **5. Изход от лечението на 1ви и 6ти месец при дебридмънт.**

### **Констатации въз основа на резултатите**

#### ***На първия месец от лечението***

1. Най-висок процент (62,5%, 10 пациента) заема **стационаране** като изход от лечението
2. Със значително по-нисък процент е **регресия** (25%, 4 от пациентите)
3. Последните две места се заемат от **прогресия** (6,3%) и **ремисия** (6,3%) при един от пациентите.

#### ***На шестия месец от лечението***

1. Най-висок дял заемат пациентите, при които наблюдаваме стационаране-50% (при 8 от пациентите)
2. На второ място са пациентите, при които настъпва регресия-31,3% (5 пациента),
3. На трето място се нареждат пациентите с прогресия на заболяването-12,5% (2 от пациентите)
4. На последно място са пациентите, при които наблюдаваме ремисия-6,3% (един пациент).
5. При прилагане на метод на лечение дебридмънт не се установи статистически значима разлика по отношение на изход на лечението регресия ( $p=0,3475>0,05$ ), стационаране ( $p=0,238>0,05$ ), прогресия ( $0,2721>0,05$ ) и ремисия ( $p=0,5>0,05$ ) на първия и шестия месец от проведеното лечение.

Резултатите, публикувани в литературата по отношение на изхода от този метод на лечение се различават значително от нашите. Редица автори подчертават важната роля на дебридмана в концепцията за лечение на БАОНЧ, като показват обща успеваемост в диапазон от 50–100%. И в този случай липсата на добре дефинирани

критерии за успех на лечението оказва влияние върху голямата разлика в резултатите, публикувани в литературата.

Graziani et al. изследват 374 пациенти, при 65,4% прилагат метода дебридман и постигат ремисия в 49% от случаите.

Andriani et al. постигат оздравителен процес при 45,5% от изследваните от тях пациенти, подобрене при 40,9% и прогресия или без промяна има при 13,6% от болните.

## **6. Изход от лечението на 1ви и 6ти месец при медикаментозно лечение.**

### **Констатации въз основа на резултатите**

На първия месец от приложеното лечение

1. **Стационаране** се наблюдава при най-висок процент (86,7%) от изследваните от нас пациенти (при 13 от пациентите).
2. Значително по-ниско процентно разпределение се наблюдава по отношение на **регресия**-6,7% (1 пациент) и **прогресия**-6,7% на заболяването.
3. **Ремисия** не настъпва при нито един от изследваните от нас пациенти.

На шестия месец от приложеното лечение

1. Първо място по разпределение на **стационаране** на заболяването-73,3% (11 пациента)
2. **Прогресия** на БАОНЧ заема второ място с 20% (3 пациенти)
3. На трето място е **регресия**-6,7% (при един от пациентите).
4. При никой от изследваните от нас пациенти не настъпва **ремисия**.
5. По отношение на метода медикаментозно лечение не установихме статистически значима разлика по отношение на изход на лечението регресия ( $p=0,5>0,05$ ), стационаране ( $p=0,1806>0,05$ ), прогресия ( $0,1414>0,05$ ) и ремисия ( $p=0,5>0,05$ ) на първия и шестия месец от проведеното лечение.

Ние не установихме ремисия при нито един от пациентите, при които е приложено само медикаментозно лечение. Други автори публикуват резултати, според които при 10,5% от лекуваните от тях пациенти е настъпил оздравителен процес, подобрене при 52,6% и при 39,6% няма подобрене или се наблюдава прогресия на заболяването. Трети автори публикуват резултати с много по-висок процент на успеваемост на медикаментозното лечение на БАОНЧ-от 33,3% до 84,6% и 91,5%. В тези изследвания, обаче, прави впечатление малкият брой наблюдавани пациенти (20-26, под статистически необходимия брой за достоверност на резултатите).

Рутинната употреба на антибиотици (както предоперативни, така и следоперативни) и антисептични разтвори за уста обикновено с хлорхексидин диглюконат 0,2% се препоръчва от по-голямата част от авторите. Бактериите играят важна роля във физиопатологията на БАОНЧ и изглежда са пряко включени в развитието на некротични лезии и в инхибирането на епителната регенерация върху оголената кост. След като се развият обширни лезии на челюстните кости, системните антибиотици не могат да достигнат до засегнатата област, вероятно поради липсата на васкуларизация. Всъщност Junquera et al. заключават, че пациентите с БАОНЧ в напреднал стадий няма да се подобрят, когато се лекуват само с антибиотици, тъй като ще настъпи прогресия на лезиите. Въпреки това, изглежда, че консервативното лечение е ефективно в началните стадии на заболяването (стадий 0 и стадий I). Nicolau-Galitis et al. и Fortuna et al. постигат респективно 91,5% и 84,6% успеваемост с този подход.

От нашия опит установяваме, че антибиотичното лечение е недостатъчно за постигане на ремисия при пациентите, но може да постигне стационаране на заболяването и да се използва като симптоматично лечение за повлияване на симптомите при екзацербация.

## **7. Сравнение на изхода от лечебните методи Секвестректомия и Дебридмънт+Медикаментозно лечение на 1ви и 6ти месец**

### **Констатации въз основа на резултатите**

Изход от лечението на първи месец

1. При групите Секвестректомия и Дебридмънт+Медикаментозно лечение, установихме статистически значима разлика по отношение на изход от лечението *регресия* ( $p=0,0001<0,05$ ) и *стационаране* ( $p=0,0002<0,05$ ).
2. По отношение на изход от лечението *прогресия* ( $p=0,4409>0,05$ ) и *ремисия* ( $p=0,2562>0,05$ ) не се намери статистически значима разлика.
3. При групата Секвестректомия, в значително по-висок процент от пациентите се установява регресия на заболяването (76,9%), в сравнение с регресия при групата медикаментозно+дебридмънт (16,1%).
4. Стационаране като изход от лечението на първи месец преобладава при групата медикаментозно+дебридмънт (74,2%), значително повече, в сравнение със стационаране при другата изследвана от нас група (Секвестректомия-15,4%).
5. По отношение на прогресията като резултат от лечението на БАОНЧ, резултатите при двете сравнявани групи са близки-6,5% при групата медикаментозно+дебридмънт и 7,7% при групата Секвестректомия.

6. Близки са и резултатите без статистически значима разлика и по отношение на изход от лечението на първи месец ремисия 3,2% при групата медикаментозно+дебриджмент и 0% при групата Секвестректомия.

Изход от лечението на шести месец

1. Статистически значима разлика се установи по отношение на изход от лечението **ремисия** ( $p=0,0002<0,05$ ) и **стационариране** ( $p=0,0008<0,05$ ).
2. Статистически значима разлика между двете сравнявани групи липсва при изход от лечението **прогресия** ( $p=0,2284>0,05$ ) и **регресия** ( $p=0,0909>0,05$ ).
3. Стационариране преобладава при групата медикаментозно+дебриджмент (77,4%), значително повече, в сравнение със стационариране при другата изследвана от нас група (Секвестректомия-7,7%).
4. При значително по-висок процент от пациентите от групата Секвестректомия се установява ремисия на заболяването (46,2%), в сравнение с ремисия при групата медикаментозно+дебриджмент (3,2%).
5. Пациентите с регресия като изход от заболяването са в по-висок процент при групата на Секвестректомия (38,5%), в сравнение с тези от групата медикаментозно+дебриджмент (19,3%).
6. По отношение на прогресията като резултат от лечението на БАОНЧ, резултатите при двете сравнявани групи са както следва: 16,1% при групата медикаментозно+дебриджмент и 7,7% при групата Секвестректомия.

Ние приемаме за успешно лечението при което се установява ремисия на заболяването за дългосрочен период (на бтия месец от лечението). Сравнявайки двете групи, установяваме десетократно по-висок процент на болните, при които се постига ремисия в групата, на която е приложен метод на лечение Секвестректомия, спрямо тези, при които е приложен консервативен метод на лечение (медикаментозно+дебриджмент).

Регресия (преминаване в по-нисък стадий на БАОНЧ) също можем да приемем за положителен резултат като изход от заболяването, но не наблюдаваме пълно излекуване на пациентите при преглед на бтия месец. Отново методът Секвестректомия е с два пъти по-висок резултат, спрямо медикаментозно+дебриджмент.

Регресия и стационариране на заболяването можем да приемем на неуспех в лечението. От процентното разпределение, виждаме, че тези два изхода от лечението значително преобладават при консервативните методи на лечение- в групата медикаментозно+дебриджмент-два пъти повече по отношение на прогресия на

заболяването и десетократно по-висок резултат, по отношение на стационариране, като изход от лечението.

Лечебните стратегии на БАОНЧ са противоречиви, особено при ранен стадий на заболяването. AAOMS представи критерии за стадиране на заболяването и методи за лечение в American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw, публикуван през 2014 г. Когато се лекуват пациенти в I и II стадии, те препоръчват консервативно лечение - прием на антибиотици и жабурене с 0,12% хлорхексидин. Когато има опасения относно колонизацията на бактериите, поради образуването на секвестри, се препоръчва хирургична процедура за тяхното селективно отстраняване. Много автори, които са съгласни с препоръките за лечение на AAOMS, публикуват доказателства за ефективността на консервативното лечение.

Голям брой автори, обаче, напоследък подкрепят положителния ефект от резекцията на засегнатата област, който се очаква бързо да облекчи симптомите.

Hayashida et al. съобщава, че оздравителен процес е постигнат при висок процент от пациентите, подложени на хирургично лечение - излекувани са 76,7% от 361 пациенти с БАОНЧ във II стадий, лекувани хирургично, но само при 25,2% от пациентите, лекувани консервативно настъпва оздравителен процес.

Eguchi et al. докладват, че хирургичното лечение е било успешно при 89,3% от пациентите, в сравнение с пациентите, лекувани консервативно-само при 33,3% от тях се наблюдава излекуване.

#### **IV. Обсъждане по четвърта задача**

##### **1. Зависимост между продължителност на прием на БФ и изход от лечението на Iви и бти месеци.**

##### **Констатации въз основа на резултатите**

- С нарастване на продължителността на прием на БФ, нараства и вероятността за прогресия на заболяването, установена при преглед на пациента, както на първия, така и на шестия месец след приложеното лечение.

Нашите резултати са сходни с резултатите на други автори, публикувани в литературата до момента. Според Choi et al. и AAOMS факторите, за които е най-добре известно, че са свързани с резултатите от лечението с MRONJ, са продължителността на употребата на антиангиогенни или антирезорбтивни агенти и видът на лекарственото средство.

Подробности за начините, по които лекарствата оказват влияние върху честотата на MRONJ, са предоставени в American Association of Oral and Maxillofacial

Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw през 2014г. Като цяло честотата на MRONJ се увеличава с увеличаване на продължителността на приложението на лекарствения препарат.

## **2. Зависимост между факторите ДДХ (давност на дентоалвеоларната хирургия) и изход от лечението, установен 1 и 6 месеца след него.**

### **Констатации въз основа на резултатите**

- С нарастване на стойностите на ДДХ расте вероятността за прогресия на БАОНЧ, както на първия, така и на шестия месец от приложеното лечение

При анализиране на получените от нас резултати установихме зависимост между факторите ДДХ (давност на дентоалвеоларната хирургия) и изход от лечението, установен 1 месец след него, както и между ДДХ (давност на дентоалвеоларната хирургия) и изход от лечението, установен 6 месеца след него. С увеличаване на времето, изминало от извършването на хирургичната намеса върху алвеоларната кост (екстракция или поставянето на дентален имплантат), до поставяне на диагнозата БАОНЧ, нараства вероятността за прогресия на заболяването на 1вия и на бтия месец след поставяне на диагнозата. Не намерихме подобна зависимост в литературата.

## **3. Зависимост между фактор Възраст и изход от лечението, установен 1 и 6 месеца след него.**

### **Констатации въз основа на резултатите**

- Факторът възраст на пациента не е прогностичен фактор и не оказва влияние върху изхода от заболяването на 1вия и на бтия месец.

Нашите резултати с сходни с тези на Nisi et al., като не открихме никаква положителна корелация между влошаването на стадия на БАОНЧ и увеличаването на възрастта на пациента, за разлика от други доклади в литературата; т.е. повишен риск от BRONJ с увеличаване на възрастта на пациента. Според Vadros et al рискът от развитие на БАОНЧ се увеличава с всяка добавена година от проследяването на случаите и с увеличаване възрастта на пациентите.

Не открихме резултати, показващи зависимост между възрастта на пациента и изхода от лечението на БАОНЧ.

#### **4. Зависимост между Давност на дентоалвеоларната хирургия и Рентгенографските данни при първа група пациенти (група пациенти, диагностицирани с БАОНЧ).**

##### **Констатации въз основа на резултатите**

1. С увеличаване на времето, изминало от дентоалвеоларната хирургия до диагностицирането на заболяването, се увеличава вероятността за рентгенографска находка на остеолиза, остеосклероза и формиране на костен секвестър
2. С намаляване на средните стойности на този интервал се увеличава вероятността за рентгенографска находка остеолиза и остеосклероза.
3. Факторът давност на дентоалвеоларната хирургия може да бъде използван като прогностичен фактор за вероятността за формиране на костен секвестър

#### **5. Зависимост между рентгенографската находка и продължителността на прием на БФ при първа група пациенти.**

##### **Констатации въз основа на резултатите**

- С увеличаване на продължителността на прием на БФ, се увеличава вероятността за формиране на костен секвестър.

В литературата не открихме изследвания, засягащи зависимостта между рентгенографската находка и продължителността на прием на БФ, както и зависимостта между рентгенографската находка и давността на дентоалвеоларната хирургия.

Няколко автори достигат до извода, че прогресиралите форми на БАОНЧ могат да се проявят с повишена костна плътност, периостални реакции и костни секвестри и свързват стадия на БАОНЧ с вероятността за формиране на костен секвестър.

Скорошно проучване показва, че получените при първичния преглед резултати от рентгенографското изследване на вътрешната структура на костните лезии са свързани с изхода от консервативното лечение на БАОНЧ. Времето, необходимо за излекуване при пациенти, при които има рентгенографска находка "костен секвестър" е по-малко и можем да очакваме по-благоприятно развитие на болестта. Рентгенографска находка "Склероза" и "Нормална кост" са свързани с лезии с по-продължителен оздравителен период.

Получените от нас резултати ни дават възможност да предвидим изхода от лечението на пациентите и да изберем подходящ лечебен метод спрямо продължителността на прием на БФ и давността на дентоалвеоларната хирургия.

## **6. Зависимост между Давност на дентоалвеоларната хирургия и стадий при първа група пациенти.**

### **Констатации въз основа на резултатите**

1. С увеличаване на средната стойност на Давност на дентоалвеоларната хирургия, се увеличава вероятността пациентът да е в трети стадий на заболяването
2. С намаляване на средната стойност на ДДХ се увеличава вероятността пациентът да е в 1 или 2 стадий на БАОНЧ.
3. Факторът Давност на дентоалвеоларната хирургия е прогностичен по отношение на стадия на заболяване на пациента.

В литературата открихме проучвания, които показват връзка между продължителността на лечение с БФ и вероятността за напреднал стадий (3 стадий) на пациента. Публикувани са резултати, които показват, че броят на пациентите в стадий 3 са значително по-високи при пациенти, лекувани за период по-дълъг от 5 години, както при ниски, така и при високи дози на БФ.

Не открихме изследвания, които свързват стадия, в който се намира пациентът с времето, изминало от дентоалвеоларната хирургия. Стадият, в който се намира пациентът е един от факторите, които взимаме под внимание при избора на лечебен метод. Получените от нас резултати могат да ни позволят да прогнозираме стадия, в който ще бъде пациентът и да ни помогне при избора на лечебна стратегия.

## **V. Обсъждане по пета задача**

### **1. Възраст и пол на изследвания контингент**

#### **Констатации въз основа на резултатите:**

1. Половото разпределение мъже:жени е 1:3,3 , като разликата между половете е статистически значима ( $p>0.05$ ). При двамата пациента, развили БАОНЧ, половото разпределение е 1:1.
2. Най-голям брой от изследваните от нас пациенти са в групата на 61-70 годишните. И двамата пациента (100%), развили БАОНЧ след екстракцията са в тази група, със средна възраст 65,5 год. Не установихме случай на възраст под 30 години и над 91 години.

Някои автори съобщават за преимуществено засягане на пациенти от женски пол -73%, 87% от всички изследвани пациенти с БАОНЧ. Според AAOMS по-големият процент на това усложнение при жените е по-вероятно отражение на основното заболяване, което налага прием на БФ (напр. остеопороза, карцином на гърда).

Ние също смятаме, че по-големият процент на пациентите от женски пол и възрастовото разпределение е свързано с честотата на поява на основното заболяване, което налага приема на БФ в тези групи.

## **2. Основна диагноза на болните**

### **Констатации въз основа на резултатите:**

1. Основна диагноза злокачествено заболяване установихме при 14 (46,7%) пациента
2. Остеопороза установихме при 16 (53,3%) пациента
3. Злокачествено заболяване (мултиплем миелом) е основната диагноза и при двамата пациента, развили БАОНЧ (100%).

## **3. Вид на въвеждания БФ**

### **Констатации въз основа на резултатите:**

1. С най-висока честота въвежданият БФ е Золедронова киселина - при 17 (56,7%) от пациентите.
2. Второ място заема Ибандронова киселина - при 7 (23,3%) пациента.
3. Алендронава киселина са приемали 5 (16,7%) пациента
4. На последно място по разпределение са Алендронава +Ибандронова киселина при 1 (3,3%) от изследваните пациенти.
5. Золедронова киселина е БФ, приеман и от двамата пациента (100%), развили БАОНЧ

## **4. Начин на въвеждане на БФ**

### **Констатации въз основа на резултатите:**

1. БФ е въвеждан интравенозно при 17 болни (56.7%)
2. БФ е въвеждан перорално при 13 от пациентите (43.3%).
3. БФ е въвеждан интравенозно и при двамата пациента, развили БАОНЧ (100%).

## **5. Продължителност на прием на БФ**

### **Констатации въз основа на резултатите:**

1. Максимална стойност на продължителността на прием на БФ е 157 (в месеци),
2. Минимална стойност на продължителността на прием на БФ е 2 месеца,
3. Средната стойност на продължителността на прием на БФ е 42,23 месеца, със стандартна девиация 41,47 месеца.

4. Средната стойност на продължителността на прием на БФ при двамата пациента, развили БАОНЧ е 84 месеца, около два пъти по-висока от тази на пациентите от втора група

#### **6. Наличие на БАОНЧ преди екстракцията.**

##### **Констатации въз основа на резултатите:**

1. При 7 (23,3%) от пациентите има БАОНЧ, ангажираща друг квадрант преди екстракцията
2. При 23 (76,7%) от пациентите няма БАОНЧ преди екстракцията
3. БАОНЧ, ангажираща друг квадрант преди екстракцията има и при двамата пациенти, развили БАОНЧ (100%).

#### **7. Диагноза на зъба, който подлежи на екстракция.**

##### **Констатации въз основа на резултатите:**

1. Periodontitis chronica granulomatosa diffusa/localisata се установи в най- голям процент от случаите - 21 (70% от пациентите)
2. Parodontitis chronica generalisata при 7 от пациентите (23,3%)
3. Dens semiretinens - при 1 пациент (3,3%)
4. Cysta radicularis при 1 пациент (3,3%)
5. Parodontitis chronica generalisata е диагнозата, налагаща екстракция на зъби и при двамата пациенти, развили БАОНЧ след екстракцията (100%).

#### **8. Челюст, на която са разположени зъбите, подлежащи на екстракция.**

##### **Констатации въз основа на резултатите:**

1. Зъбите, подлежащи на екстракция са разположени на долната челюст при 8 пациента (26,7%)
2. При 17 пациента (56,7%) са разположени на горната челюст
3. При 5 пациента (16,7%) са екстрахирани зъби на долната и горната челюст.
4. При единия пациент (50%) са екстрахирани зъби на горната челюст, при другия (50%) зъбите са разположени на долната челюст

#### **9. Участък на челюстта, на която са разположени зъбите, подлежащи на екстракция.**

##### **Констатации въз основа на резултатите:**

5. С най-голям брой са екстрахираните зъби в дистален участък на челюстта - при 15 (50%).
6. При 9 от пациентите (30%) са екстрахираните зъби, разположени във фронтален и дистален участък на челюстта
7. При 6 от пациентите (20%) екстрахираните зъби са били във фронтален участък
8. И при двамата пациента (100%), развили БАОНЧ, екстрахираните зъби са разположени в дисталния участък.

## **10. Вид и продължителност на прием антибиотик за целите на антибиотичната профилактика.**

### **Констатации въз основа на резултатите:**

1. Значително по-голям процент-27 (90% от пациентите) са приемали антибиотик от групата на пеницилините.
2. 3 от пациентите (10%) са приемали линкозамид
3. По отношение на продължителността на прием на антибиотик, установихме средна стойност 14,7 дена, минимална продължителност на прием 14 дена и максимална - 21 дена.
4. И двамата пациенти (100%), развили БАОНЧ са приемали приемали антибиотик от групата на пеницилините със средна продължителност на приема 17,5 месеца.

В литературата рисковите фактори за развитие на БАОНЧ се разделят на три основни групи: 1) такива, свързани с приема на БФ 2) системни фактори и 3) локални рискови фактори. В настоящото проучване установихме, че при двамата пациента, при които се разви БАОНЧ по отношение на въвеждания БФ той е золедренова киселина, въведена интравенозно, с 84 месеца средна продължителност на въвеждане. По отношение на системните фактори при двамата пациента установихме основна диагноза злокачествено заболяване (мултиплен миелом), а вземайки предвид локалните рискови фактори при двамата пациента- диагнозата на екстрахираните зъби е Parodontitis chronica generalisata, пациентите имат развита БАОНЧ в друг квадрант, преди екстракцията и екстрахираните зъби са разположени в дистален участък на челюстта. Поради ограничения обем на извадката обаче, за да се направят окончателни заключения по отношение на ролята на различни потенциални рискови фактори, които се разглеждат в литературата, ще са необходими допълнителни проучвания, които включват по-голям брой пациенти.

## **11. Изход от лечението**

### **Констатации въз основа на резултатите**

1. Честотата на поява на БАОНЧ при приложения от нас протокол за екстракция е сравнително ниска-2 (6,7%) от изследваните от нас пациенти и 3 (3,8%) от екстрахираните от нас зъби

По-голямата част от пациентите понесоха добре операцията, оздравителният процес премина без смущения в заздравяването на екстракционната рана и липсваха оплаквания към момента на последния преглед. При двама пациенти се развиха усложнения в оздравителния процес на екстракционната рана.

Общият брой на екстрахираните зъби е 78. От тях при 75 (96,2%) настъпи оздравителен процес и при 3 зъба (3,8%) се разви БАОНЧ.

Първият пациент, при който се разви БАОНЧ е С.М.- мъж, на 62год. с основна диагноза мултиплен миелом. Провежда ежемесечно лечение със Зомета с интравенозно въвеждане от 60 месеца. Причината за екстракцията на зъби 16 и 26 (горна челюст, дистален участък) е хроничен генерализиран пародонтит. Пациентът е с диагностицирана БАОНЧ в четвърти квадрант, дистален участък-II стадий.

Вторият пациент, при който се разви БАОНЧ е Д.С. -жена, на 69 години. Провежда ежемесечно интравенозно лечение със Зомета от 108 месеца за лечение на Мултиплен миелом. При нея бе проведена екстракция на зъб 45 (долна челюст, дистален участък), причината за екстракцията е хроничен генерализиран пародонтит. Пациентката е с диагностицирана БАОНЧ в трети квадрант дистален участък-II стадий.

След екстракцията на зъбите и при двамата пациенти е проведено антибиотично лечение с Аугментин 1г, 2г дневно, разделени на два приема, с продължителност 14 дни при първия пациент и 21 дни при втората пациентка. При контролните прегледи на първи и шести месец от екстракциите и на двамата пациента установихме незадоволителен оздравителен процес, екстракционните рани бяха покрити частично с епител и се установи наличие на експонирана некротична кост. Липсваха оплаквания от страна на пациентите-не съобщаваха за наличие на болка, еритем, гноен ексудат. И при двамата пациенти се установи развитие на БАОНЧ I стадий.

В литературата са публикувани няколко протокола, занимаващи се с оценка на риска и поведение при екстракция на зъби на пациенти, приемащи БФ. Препоръките обаче са отчасти противоречиви. Ето защо основната цел на това проучване беше да се докаже дали препоръките, публикувани от AAOMS и Германското дружество по орална и лицево-челюстна хирургия, редовно прилагани в клиничната ни практика, са приложими и успешни при тази група пациенти.

Резултатите от това проучване потвърждават, че използваният от нас протокол за екстракция е надежден, с ниска вероятност за развитие на остеонекротични лезии,

въпреки че 46,7% от пациентите са високорискови със злокачествено основно заболяване, получаващи интравенозно лечение с бифосфонати, и също така включва някои пациенти с вече развита БАОНЧ в други квадранти на челюстните кости.

От литературата подбрахме проучвания, с протокол на екстракция, сходен с нашето по отношение на втора група пациенти и установихме следното: Lodi et al. съобщават, че от изследваните от тях 23 пациенти на БФ лечение, на които са екстрахирани 38 зъба, нито един не развива ОНЧ за период на проследяване 15 месеца. Schubert et al. провежда екстракции при 36 пациента, 1 от които (2,7%), развива ОНЧ. Otto et al. екстрахират 216 зъба на 72 пациенти, от които 5 пациента (6,9%) развиват БАОНЧ (3,2% от екстрахираните зъби).

Kato et al. провежда екстракции на 20 пациенти, на които екстрахира 62 зъба и съобщава за развитие на остеонекроза при 4 от тях (20% от пациентите и 6,4% от екстрахираните зъби).

Vescovi et al. изследва 126 пациента, на които провежда екстракции, като използва в лечението и Nd:YAG-лазер. От изследваните от него пациенти и период на проследяване >12 месеца, нито един пациент не развива ОНЧ.

Sanchís et al. провежда екстракции на 34 пациенти, на които екстрахира 62 зъба и съобщава за развитие на остеонекроза при 9 от тях (26.5% от пациентите и 14,5% от екстрахираните зъби).

Получените от нас резултати са близки с тези на редица автори- Lodi et al., Schubert et al., Vescovi et al. и Otto et al.

В сравнение с изследванията на Kato et al. и Sanchís et al., ние получаваме по-нисък процент на развитие на БАОНЧ, след извършените от нас зъбни екстракции.

Екстракциите на зъби и денто-алвеоларните хирургични процедури при пациенти, приемащи бифосфонати, са с нарастващо клинично значение в областта на денталната медицина, както и в областта на оралната и лицево-челюстната хирургия. В настоящия момент дентоалвеоларната хирургия се смята за основен рисков фактор за развитие на БАОНЧ. Според AAOMS дентоалвеоларната хирургия е главен рисков фактор за развитие на БАОНЧ, цитирайки проучвания с проведена зъбна екстракция при 52-61% от пациенти с БАОНЧ. Нашето изследване също показва, че при 88,6% от пациентите от първа група е проведена дентоалвеоларна хирургична интервенция (екстракция на зъб или поставяне на дентален имплантат). Редица автори препоръчват екстракцията на зъби и други процедури, които включват директно засягане на костта да бъдат избягвани. Напоследък обаче, нараства броят на авторите, които определят

като основен рисков фактор за развитието на БАОНЧ инфекцията от зъбен произход, а не самата хирургична намеса.

Редица автори препоръчват зъби с недобра прогноза да бъдат екстрахирани, за да се предотврати развитие на ОНЧ, в следствие на инфекцията от зъбен произход.

Също така, продължителното антибиотично лечение и комплексна дентална рехабилитация може да не е възможна при онкоболни пациенти и при пациенти с компрометирано здраве.

Тези съображения ни дават основание да приложим екстракционната профилактика при зъби, причина за инфекция в челюстните кости, които не могат да бъдат лекувани консервативно, оценявайки риска от развитие на БАОНЧ.

Съществуват различни становища по отношение прекратяването на БФ терапия при пациенти с БАОНЧ. Едни автори включват това към лечебния подход при тези пациенти. Лекарите по дентална медицина, онколозите и оралните хирурзи трябва внимателно да оценят рисковете и ползите от преустановяването на приема на БФ преди и след инвазивни дентални процедури. Прекратяването на БФ може да изложи пациентите на свързана със злокачественото заболяване хиперкалциемия, неуспех в контрола на костните метастази и прогресия на остеопорозата. За онкоболните пациенти терапевтичните ефекти на БФ са от голяма полза тъй като те контролират болката и вероятността за патологични фрактури. Прекратяването на i.v. БФ не осигурява краткосрочни ползи. Според Wutzl A. et al. преустановяването на БФ не влияе върху дългосрочните резултати след хирургични процедури в устната кухина по отношение на появата или влошаването на БАОНЧ. Ако системните условия позволяват, дългосрочното спиране на БФ може да допринесе за стабилизирането на установените огнища на БАОНЧ, намаляване на риска от развитието на нови огнища и облекчаване на клиничните симптоми. Според други автори няма абсолютна причина за преустановяването на БФ терапия поради дългия полуживот и високата ефективност на БФ по отношение на стабилизиране на костните метастази. Изследваните от нас пациенти от първа група не са преустановявали БФ лечение преди и след проведената екстракция.

## 6. Заключение

БАОНЧ е заболяване, което най-често засяга групата на 61-70 годишните, като ние не установихме случай на възраст под 30 години и над 91 години.

Заболяването засяга и двата пола, като половото разпределение мъже:жени е 1,1:0,9.

След откриване на заболяването през 2003г. от Robert E. Marx, в литературата са публикувани голям брой изследвания, които имат за цел да идентифицират рисковите фактори за възникване на БАОНЧ.

Използвайки метода на дескриптивната статистика, ние установихме, че в изследваната от нас група е с повишен риск и най-често е засегнат дисталният участък на долната челюст. Най-често заболяването е свързано с интравенозен прием на Zoledronate за продължителен период от време (средната стойност на продължителността на прием на БФ в нашето проучване е 41,75 месеца), като приемът на лекарствените средства от групата на БФ е индициран във връзка с лечението на злокачествено заболяване (костни метастази, мултиплен миелом). Следва да се подчертае, че БАОНЧ възниква най-често след зъбна екстракция или дентоалвеоларна хирургична интервенция, когато не е спазен хирургичния протокол за екстракция на зъби при пациенти на терапия с БФ.

В литературата широко се обсъждат също така и резултатите от различните лечебни методи-консервативен или хирургичен, като се търси най-ефективната лечебна стратегия за заболяването. Резултатите, публикувани до момента в литературата са противоречиви. Нашето изследване показва, че БАОНЧ е трудно лечимо заболяване с протрахирано протичане.

Поради общоизвестните трудности в лечението на това заболяване, ние изследвахме някои важни прогностични фактори, които оказват съществено влияние върху изхода от терапията. Въпросът с прогнозата на изхода от лечението на БАОНЧ спрямо многообразието на индивидуалните клинични прояви на заболяването не е решен до момента.

С помощта на статистическия метод едномерна логистична регресия за моделиране на зависимостта на качествена двуизходна променлива, ние установихме, че продължителността на прием на БФ и давността на дентоалвеоларната хирургия (времето от интервенцията до проявата на симптоми на бисфосфонатна остеонекроза) са основни прогностични фактори по отношение на вероятността за прогресия на заболяването. Възрастта на пациента не е прогностичен фактор и не оказва влияние върху изхода от заболяването, което се установи чрез стандартизирани контролни

прегледи, провеждани в съответствие с използваната от нас методика на 1вия и на бтия месец от приложеното лечение. Така този математически модел дава ценна информация относно хода на заболяването спрямо тези два прогностични фактора и може да се използва при плановия контрол на състоянието на пациентите. Тази статистическа методика би могла да бъде от полза и при провеждането на мултицентърни изследвания с разширяване на обхвата на клиничните случаи.

При избора на лечебна стратегия в помощ на клиницистите би била полезна информацията, до която достигнахме с помощта на статистическия метод Anova analysis, а именно, че факторите продължителност на прием на БФ и давност на дентоалвеоларната хирургия са прогностични фактори по отношение на вероятността за формиране на костен секвестър. Друго важно заключение, до което достигнахме е, че факторът давност на дентоалвеоларната хирургия е прогностичен по отношение на стадия на заболяване на пациента. Наличието на костен секвестър и стадият, в който се намира пациентът, имат определящо значение за избора на лечебен подход.

В литературата открихме противопоставяне на авторите и получените от тях резултати по отношение на консервативните методи на лечение. Използвайки статистически метод Тестване на статистическа хипотеза за разлика на две пропорции /на две относителни честоти/, ние направихме сравнение на изхода от лечението след прилагане на методите Секвестректомия и консервативен метод на лечение (медикаментозно лечение и дебридмънт). Сравнително по-висок процент на успех в лечението на изследваните от нас болни установихме при прилагане на метода Секвестректомия, спрямо тези, при които е приложен консервативния метод (медикаментозно лечение и дебридмънт). От нашето изследване можем да заключим, че самостоятелно приложено антибиотичното лечение е недостатъчно за постигане на ремисия при пациентите, но може да доведе до стационаране на заболяването и да се използва като симптоматично лечение за повлияване на клиничната картина при екзацербация.

Профилактиката на заболяването и прилагането на точно определен и ясно дефиниран подход при провеждане на дентоалвеоларна хирургична интервенция са от изключително значение за предотвратяване на възникването, както и за повлияване на развитието и/или прогресията на БАОНЧ. Ето защо ние изследвахме резултатите от лечението при следвания от нас протокол, като установихме ниска честота на възникване на заболяването и надеждност и предвидимост в изхода от лечението при прилаганата от нас лечебна стратегия.

Като заключение можем да кажем, че БАОНЧ е мултифакторно заболяване, то е трудно лечимо с неясна прогноза. Познаването на факторите, оказващи влияние върху възникването на заболяването, както и тези, оказващи ефект върху изхода от лечението му е от изключителна важност при избора на лечебна стратегия. Профилактиката на заболяването и недопускането на развитието му е от първостепенно значение за клиницистите от различните специалности, които имат отношение към назначаване на БФ терапия, контрола по възникване на усложненията в челюстните кости и съответното лечение. В този смисъл, интердисциплинарната колаборация между медицинските и денталните специалисти е от водещо значение за предотвратяването и овладяването на последиците от терапията с бисфосфонатни препарати и това е особено значимо за амбулаторната дентална практика, в която се констатира първите симптоми от некробиотичните промени в челюстните кости. Тя може да бъде успешно приложена при използване на ясно определен протокол при извършване на дентоалвеоларна хирургична интервенция при болни на лечение с лекарствени средства от групата на бисфосфонатите.

## 7. Изводи

1. БАОНЧ засяга главно пациентите във възрастовата група 61-70 години (средна възраст 62 год.), като в настоящото изследване не са установени случаи на възраст под 30 години и над 91 години. Заболяването засяга и двата пола, като половото разпределение мъже: жени е 1,1:0,9.
2. Пациентите, подложени на лекарствена терапия с бисфосфонати по повод на злокачествено заболяване, са с по-висок риск за развитие на БАОНЧ, в сравнение с тези, приемащи бисфосфонати за лечение на остеопороза.
3. Видът на бисфосфоната, начина на въвеждане и продължителността на приема на препарата оказват съществено влияние върху възникването на заболяването. С най-голям риск за развитие на БФ е прием на Zoledronat, следван от Zoledronat, комбинирана с друг бисфосфонат, Ибандронова киселина, Алендророва и Ибандронова киселина, Памидронова киселина.
4. Интравенозният прием на бисфосфонати е свързан с по-висок риск за развитие на БАОНЧ в сравнение с пероралния. Приемът на бисфосфонати за дълъг период от време също е свързан с повишен риск за развитие на БАОНЧ, като средната стойност на продължителността на прием на бисфосфонати в нашето проучване е 41,75 месеца.
5. Провеждането на дентоалвеоларна хирургична интервенция, също е основен фактор за развитие на БАОНЧ, като средната стойност на времето от провеждането на хирургичната намеса до клиничната изява на БАОНЧ е 8 месеца.
6. По отношение на локализацията, дисталните участъци на долната челюст са с повишен риск от възникване на БАОНЧ.
7. Пациентите най-често търсят медицинска помощ и се диагностицират при симптоматичните изяви на болестта във II и в III стадий на заболяването. Много малък процент от тях търсят медицинска помощ в 0 и I стадии, което говори за недостатъчна информираност и непознаване на ранните симптоми на БАОНЧ.
8. Най-често откриваните рентгенографски находки са костна склероза и остеолиза. Формиран секвестър, заедно с остеосклероза и остеолиза се наблюдава рентгенографски в приблизително 1/3 от случаите.
9. По отношение на развитието на заболяването, в настоящето проучване установихме при клиничните прегледи на първия и шестия месец след първичната диагностика и проведените лечебни мероприятия, че на първо място

с най-висок процент от болните има *стациониране* на заболяването, на второ място следват пациентите при които се наблюдава *клинично подобрене*, на трето място има *прогресия* на заболяването и на последно място - *ремисия*, т.е. БАОНЧ е трудно лечимо заболяване с протрахирано протичане.

10. Сравнително по-висок процент на успех в лечението се констатира при прилагане на метода „Секвестректомия“, спрямо Консервативния метод (медикаментозно лечение и дебридмънт).
11. Продължителността на прием на БФ и давността на дентоалвеоларната хирургична интервенция са важни прогностични фактори по отношение на вероятността за прогресия на заболяването след приложеното лечение, както и при формирането на костен секвестър. Възрастта на пациента не е прогностичен фактор и не оказва влияние върху изхода от заболяването.
12. По отношение на хирургичната техника - атравматично проведената хирургична интервенция, заглаждането на острите костни ръбове и затварянето на екстракционната рана, в комбинация с антибиотична профилактика са препоръчителния подход с известен риск от развитие на БАОНЧ при екстракцията на зъби, неподходящи за консервативно лечение, при пациенти, подложени на перорално и/или интравенозно лечение с бисфосфонати.

## 8. Приноси:

Научно-приложни приноси:

1. За първи път у нас чрез логистично-регресионни анализи се доказва корелацията между прогностичните фактори „продължителност на приема на бисфосфонати“ и „давност на дентоалвеоларната хирургична интервенция“ и времевия интервал до проявата на симптомите на заболяването, на прогресията и/или на рецидивирането му.
2. За първи път у нас се прави сравнителен анализ между резултатите от консервативното лечение (антибиотично и почистване на некротичните тъкани-дебридан) и от секвестректомията по отношение на развитието на заболяването.

Приноси с потвърдителен характер:

3. Нашите изследвания имат потвърдителен характер по отношение на влиянието на някои рискови фактори, свързани с демографски и клинични характеристики - възраст, пол, вид на основното заболяване, наличието на предшестваща хирургична интервенция, вид на прилагания бисфосфонат, продължителност на приема, лекарствена форма на приложение (парентерална, орална).
4. С потвърдителен характер са и резултатите по отношение на установените в нашето проучване клинични изяви на БАОНЧ в устната кухина.
5. Настоящото изследване потвърждава и допълва лечебните стратегии, описани в световната литература, по отношение на правилата за екстракцията на зъби при пациенти на бисфосфонатна терапия в квадрант на челюстта без некроза, с препоръка за спазване на ясно дефинирания и описан в дисертацията хирургичен протокол.

## Списък с публикации, свързани с дисертационния труд

1. Илиева Б., Свещаров В. Съвременна концепция относно Бисфосфонат-асоцираната остеонекроза на челюстните кости-клиника, стадиране, параклиника, превенция. Дентална медицина, том 104, 2/2022, 137-142.
2. Ilieva B, Prodanova K., Svechtarov V. The period of time from the surgical intervention as a predictive factor on the outcome of the treatment of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws. Medinform 2024, Vol. 11 (1), issue 1, p: 1753-1800.
3. Ilieva B, Prodanova K., Svechtarov V. Prediction of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Bulgarian patients using logistic regression. International Journal of Applied Mathematics Volume 36 No. 6 2023, 815-827, ISSN: 1311-1728 (printed version); ISSN: 1314-8060 (on-line version). doi: <http://dx.doi.org/10.12732/ijam.v36i6.6>

### Участия в научни прояви:

1. IX Научен конгрес на СРК на БЗС София 30.11-01.12.2019 г. Лектор на тема „Бисфосфонат-асоциирана остеонекроза на челюстните кости (БАОНЧ)- етиология, рискови фактори, клинична картина, превенция и лечение.“.
2. XIII Научен конгрес на СРК на БЗС, София 17-18.02.2024. Лектор на тема „Съвременни концепции относно Медикаментозно-асоциираната остеонекроза на челюстните кости и ролята на лекаря по дентална медицина за превенцията й.“.