

**Медицински университет – Варна
„Проф.Д-р Параскев Стоянов”
Факултет „Дентална медицина”
Катедра „Орална хирургия”**

Д-Р РОСЕН БОЖИДАРОВ ЦОЛОВ

**Лечение на медикаментозно – индуцирана
остеонекроза на челюстите с приложение на богат на
тромбоцити фибрин PRF**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на
образователна и научна степен „Доктор”

НАУЧНА СПЕЦИАЛНОСТ

10.05.21 Хирургична стоматология

Научен ръководител:

Проф. д-р Тихомир Добринов Георгиев, д.м.н.

Варна, 2021

Дисертационният труд е одобрен и насочен за защита на заседание на Катедра Орална хирургия при МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов” – Варна.

Дисертационният труд съдържа 180 стандартни печатни страници и е онагледен с 30 таблици и 90 фигури. Литературата се състои от 200 източника, от които 14 на кирилица и 166 на латиница.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 10.05.21г. от 12 часа пред научно жури в състав:

Председател:

Проф. д-р Тихомир Добринов Георгиев, д.м.н.

Членове:

1. Доц. д-р Георги Йорданов Папанчев, д.м.
2. Проф. д-р Росен Господинов Коларов, д.м.

Външни членове:

1. Доц. Николай Владимиров Сираков, д.м.
2. Проф. Явор Стефанов Калъчев, д.м.
3. Доц. Елена Илиева Фиркова, д.м.

Резервни членове:

1. Проф. д-р Стефан Василев Пеев, д.м.н.
2. Проф. д-р Антон Йорданов Джоров, д.м.н.

Материалите за защитата са на разположение в Научен отдел на МУ – Варна и са публикувани на интернет страницата на МУ – Варна.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	4
ВЪВЕДЕНИЕ	5
I. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ	7
II. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ	8
III. РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ	43
IV. ОБОБЩЕНИЕ И ИЗВОДИ	79
V. ПРИНОСИ	81
VI. ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМАТА	83

СПИСЪК С ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

АМФ - Аденозинмонофосфат

АТФ – Аденозинтрифосфат

БИОНЧ – Бисфосфонатна индуцирана остеонекроза на челюстта

ЛЧО – Лицео-челюстна област

МС – мезенхимни клетки

МИКНЧ – Медикаментозно индуцирана костна некроза на челюстите

МИОНЧ – Медикаментозно индуцирана остеонекроза на челюстите

ХА – хидроксиапатита

A-PRF – Advanced Platelet – Rich Fibrin

AAOMS – American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

BRONJ – Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw

BPs – Bisphosphonates

НВО – Хипербарна оксигенация

I-PRF – Injectable PRF

L-PRP – Leukocyte Platelet – Rich Plasma

L-PRF – Leukocyte Platelet – Rich Fibrin

MRONJ – Medication-related osteonecrosis of the jaw

PRP – Platelet-rich plasma

PRF – Platelet-Rich Fibrin

PRGF – Platelet-Rich Growth Fibrin

P-PRF – Pure Platelet-Rich Fibrin

P-PRP – Pure Platelet-Rich Plasma

RNS – реактивен вид на азот

ROS – реактивни кислородни видове

T-PRF – Titanium-prepared PRF

ВЪВЕДЕНИЕ

Медикаментозно индуцираната остеонекроза на челюстта (МИОНЧ) е зона на открита кост в лицево-челюстната област, която не зараства за повече от 8 седмици и засяга пациенти, подложени на медикаментозна терапия. Това са предимно пациенти, които са с рак и са претърпели продължително интравенозно лечение с медикаменти като част от раковата терапия. Честотата на МИОНЧ в световен мащаб се увеличава, заедно с увеличаването на предписаните бисфосфонати.

Понастоящем лечението на МИОНЧ остава дилема. Все още не е разработено ефективно лечение и временното преустановяване на бисфосфонатите не предлага краткосрочни ползи, докато дългосрочното прекъсване (ако системните условия го позволяват) може да бъде полезно за стабилизиране на местата на остеонекрозите и намаляване на клиничните симптоми. Употребата на перорални антимикуробни промивки в комбинация с перорален системен антибиотик – пеницилин, метронидазол, хинолони, клиндамицин, доксициклин, еритромицин – дава резултати само в началния стадий на лечението и може да се използва по-скоро за спиране на развитието на болестта, отколкото за нейното лечение.

Хирургично лечение остава един от най-надеждните методи, но то също трябва да претърпи своето осъвременяване и да се възползва от напредъка в научните изследвания и развитието на технологиите, които предоставят възможността за сравнително лесно и достъпно използване на нови растежни фактори в лицево-челюстната хирургия. Едно от тези достижения е мембраната от богат на тромбоцити фибрин (PRFm), която може да се добие по лесен и достъпен начин в амбулаторни условия.

Приложението на богатия на тромбоцити фибрин (PRF) в хирургията представлява нов алтернативен метод за лечение на МИОНЧ. Dohan et al. (2006) разработват производствения протокол на PRF при опит за натрупване на тромбоцити и освобождаване на цитокини във фибринов съсирек. Тромбоцитите и левкоцитите са важна част от този биоматериал, но фибриновата матрица, която ги поддържа, е много полезна при съставянето на отговорните определящи елементи за терапевтичния потенциал на PRF.

Използването на PRF мембрана като допълнение при заздравяването на рани и периодонталната регенерация е показало обещаващи резултати. Успешно се използва за корекция на костните дефекти в пародонтологията, оралната и лицево-челюстната хирургия и имплантологичната стоматология. Повечето проучвания с PRF обаче

показват само краткосрочни резултати. Необходими са по-контролирани клинични изпитвания с дългосрочни резултати, за да се придобият по-задълбочени познания за ефективността и надеждността на този биоматериал в дългосрочен план и да се оптимизира използването му в ежедневните процедури.

Целта на нашето проучване е да се направи сравнителна оценка на резултатите от консервативно антибиотично лечение и хирургично лечение с мембрана от богат на тромбоцити фибрин (platelet-rich fibrin membrane - PRFm) на медикаментозно индуцирана костна некроза на челюстите.

I. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Цел: Да се направи сравнителна оценка на резултатите от консервативно антибиотично лечение и хирургично лечение с мембрана от богат на тромбоцити фибрин (platelet-rich fibrin membrane - PRFm) на медикаментозно индуцирана костна некроза на челюстите.

За изпълнението на тази цел си поставихме за решаване следните задачи:

Първа задача: Проучване честотата на медикаментозно индуцираната костна некроза на челюстите в България.

Втора задача: Проучване на особеностите на рентгенологичната симптоматика при бисфосфонатно индуцираната остеонекроза на челюстите.

Трета задача: Сравнителна рентгенологична оценка на резултатите получени след лечение на медикаментозно индуцираната костна некроза на челюстите, консервативно (медикаментозно) и хирургично с помощта на PRF.

Четвърта задача: Сравнителна клинична оценка на резултатите получени след лечение на медикаментозно индуцираната костна некроза на челюстите, консервативно (медикаментозно) и хирургично с помощта на PRF.

II. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

2.1. Материали

2.1.1 Място на проучването

Клиничното изследване се проведе в клиничните зали на УМБАЛ Свети Георги. Периодът на провеждане беше от месец януари 2013 до месец декември 2017 година.

2.1.2. Материал по първа задача

Проучването на честотата на медикаментозно индуцираната костна некроза на челюстите в България и използваните методи за лечение се основава на официално предоставените данни от Националната здравно-осигурителна каса (НЗОК). Данните са обособени в електронни таблици в Excel, в които са изведени броят на пациентите с МИОНЧ по години в периода 2015-2018 г., а също така и конкретните медикаменти, с които са били лекувани пациентите. Данните за 2018 г. са само за първото шестмесечие, тъй като настоящото изследване е проведено в края на годината, когато обобщените годишни данни все още не са налични.

2.1.3. Материал по втора, трета и четвърта задача

В изследването са включени общо 237 лица, които са преминали през клиниката по лицево-челюстна хирургия „Свети Георги” в периода 2013-2017 г. От тях 130 са жени и 107 са мъже.

2.1.4. Критерии за подбор на пациентите

2.1.4.1. Включващи критерии

- Установена бисфосфонатна остеонекроза.
- Пациентите да имат навършени 18 години.

2.1.4.2. Изключващи критерии

- Наличие на имунодефицит.
- Пациенти приемащи антикоагуланти и антиагреганти.
- Пациенти на стероидна терапия повече от 10 дни.
- Бременни с противопоказания за оперативни интервенции.
- Наличие на алергия към медикаментите използвани по време на лечението.
- Наличие на язвен колит и ентерит.
- Установени заболявания на черния дроб и бъбреците.
- Пациенти пушещи над 10 цигари дневно или приемащи наркотични вещества.

2.2. Методи

2.2.1. Диагностични методи

Диагностицирането на пациентите преди пристъпването към манипулационни интервенции е ключово за определянето на най-подходящия метод за лечение. В настоящото изследване са използвани следните диагностични методи:

2.2.1.1. Анамнеза

Във взаимоотношенията между нас и пациентите бе важно да уточним и да получим възможно по-пълна и точна информация за заболяването и за събитията, които имат пряка връзка с него.

Снемането на анамнезата в настоящото изследване се състои в задаването на въпроси към пациентите в групата, касаещи симптоматиката, давността и времетраенето на техните оплаквания, съпътстващите заболявания, провеждано медикаментозно лечение, конкретните медикаменти, тяхната дозировка и продължителност на прием, наличието на вече осъществявани оперативни интервенции, наличието на алергични реакции, ежедневни навици като тютюнопушене и др.

2.2.2. Клинични методи

2.2.2.1. Клинична оценка

След снемане на анамнезата и клиничното изследване, болните са запознати с вида и тежестта на заболяването си. Проведен е обстоен разговор и са обсъдени различните възможности за лечение. На пациентите, които са проявили интерес и доверие към хирургичното лечение е предоставена допълнителна информация за манипулацията. Тези, които изявиха съгласие за хирургично лечение подписаха информирано съгласие за участие в клиничното изследване за лечение на МИОНЧ с мембрана от богат на тромбоцити фибрин - Приложение № 5.

На пациентите от двете групи за лечение – хирургично чрез PRF и консервативно (медикаментозно) направихме измерване на избраните за изследване клинични показатели:

Зачервяване – наличието на зачервяване проверявахме в следните времеви диапазони: първо измерване – непосредствено след лечението (приема на антибиотици за групата на консервативното лечение и хирургическата интервенция на групата с PRF мембрана); второ измерване – на 7 ден; трето измерване – на 14 ден; четвърто измерване – на 30 ден.

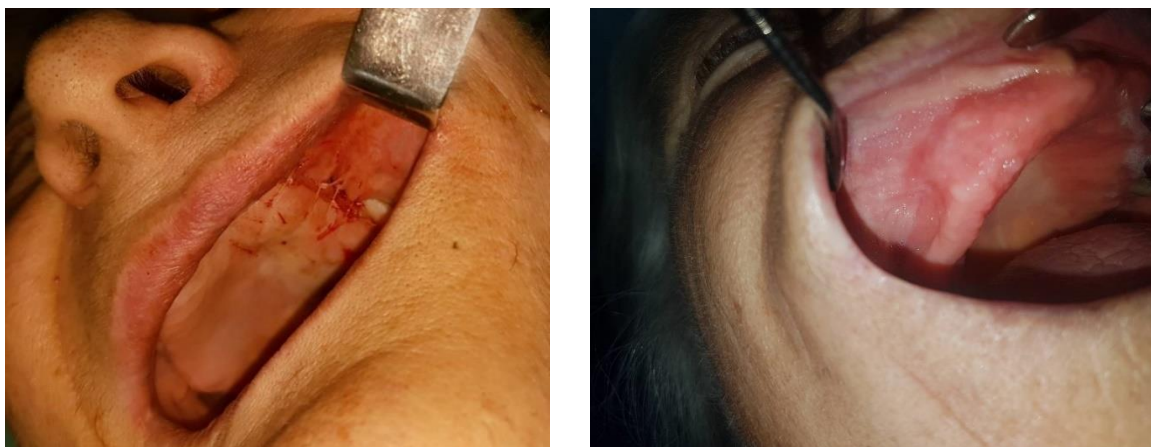


А

Б

Фиг.1. Зачервявяване (А, Б)

Наличие на оток - наличието на оток проверявахме в същите времеви диапазони: първо измерване – непосредствено след лечението; второ измерване – на 7 ден; трето измерване – на 14 ден; четвърто измерване – на 30 ден.



А

Б

Фиг.2. Наличие на оток (А, Б)

Наличие на здрава грануляционна тъкан – проверката за наличие на здрава грануляционна тъкан също се осъществи както следва: първо измерване – непосредствено след лечението; второ измерване – на 7 ден; трето измерване – на 14 ден; четвърто измерване – на 30 ден.

Признаци на епителизация – признаците на епителизация проверихме: първо измерване – непосредствено след лечението; второ измерване – на 7 ден; трето измерване – на 14 ден; четвърто измерване – на 30 ден; пето измерване – на 90 ден.



А Б
Фиг.3. Признаци на епителизация (А,Б)

2.2.3. Параклинични методи

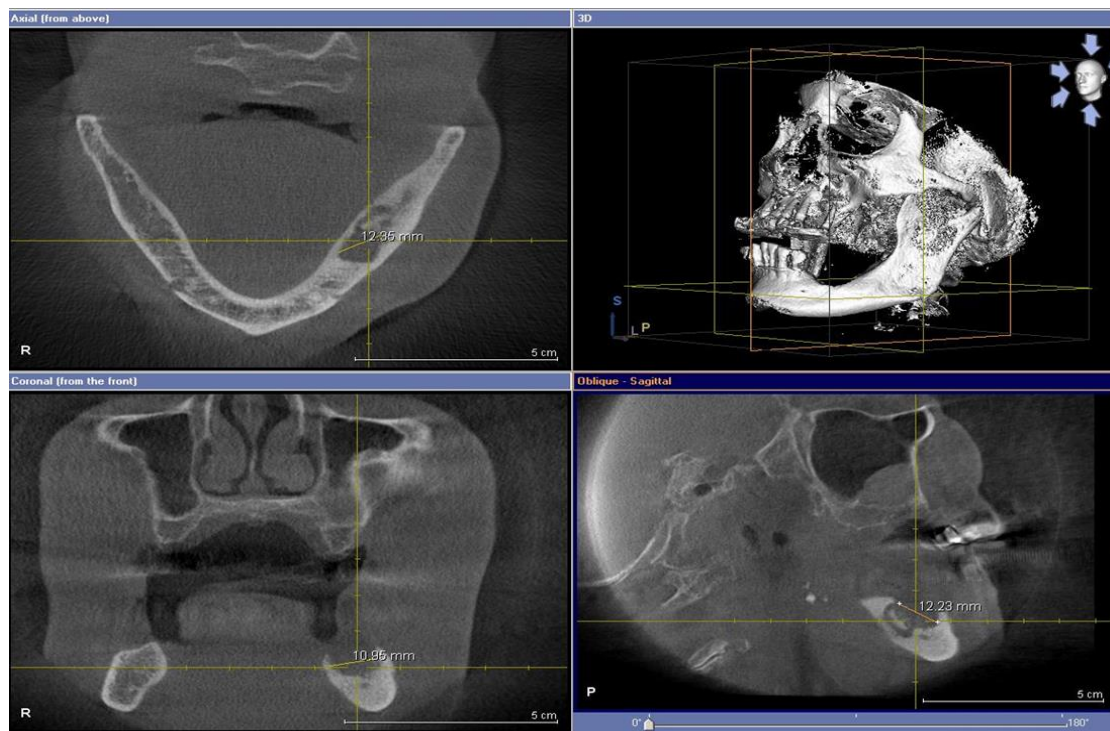
Рентгенологичното изследване е основен метод сред параклиничните изследвания на болни в областта на лицево-челюстната хирургия. Методът се базира на способността на различните тъкани да поглъщат в различна степен рентгеновите лъчи.

2.2.3.1. Рентгенологична оценка

Рентгенологичната оценка по трета задача извършихме посредством специален екстраорален метод – ортопантомография.

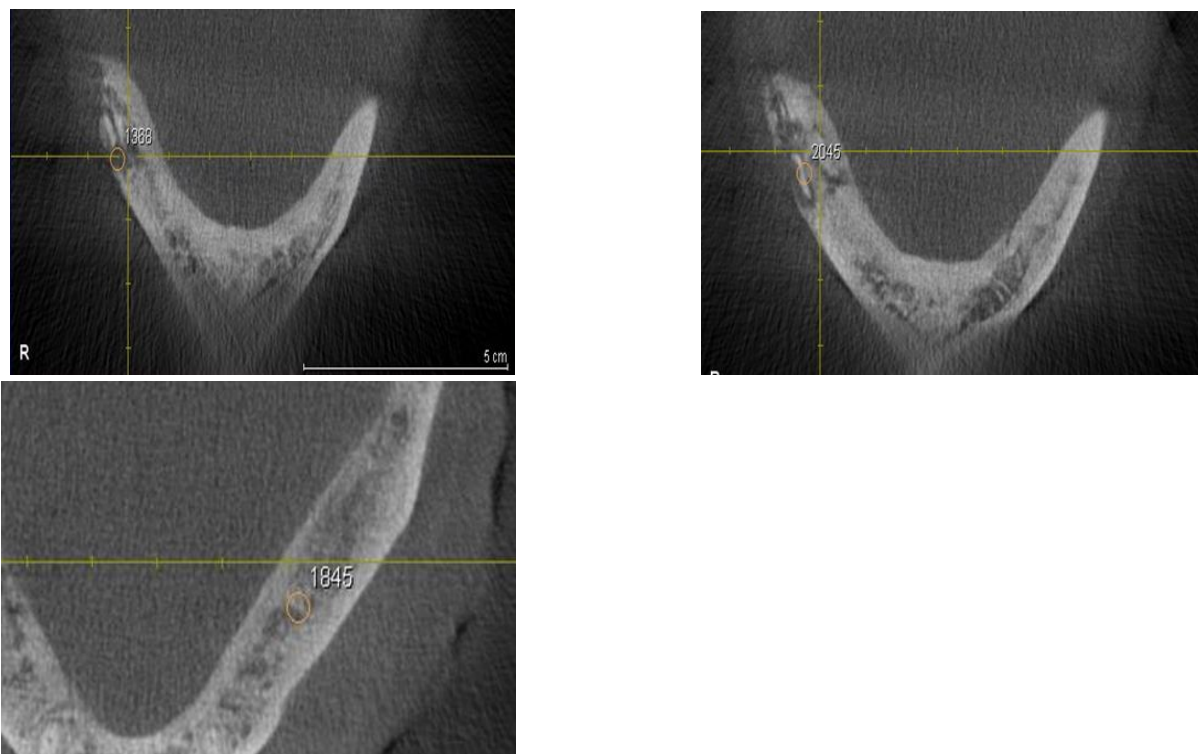
На пациентите от двете групи за лечение – хирургично чрез PRF и консервативно (медикаментозно) направихме измерване на избраните за изследване клинични показатели както следва:

- **Остеолиза и костна загуба** – измерванията са осъществени: непосредствено след интервенцията;



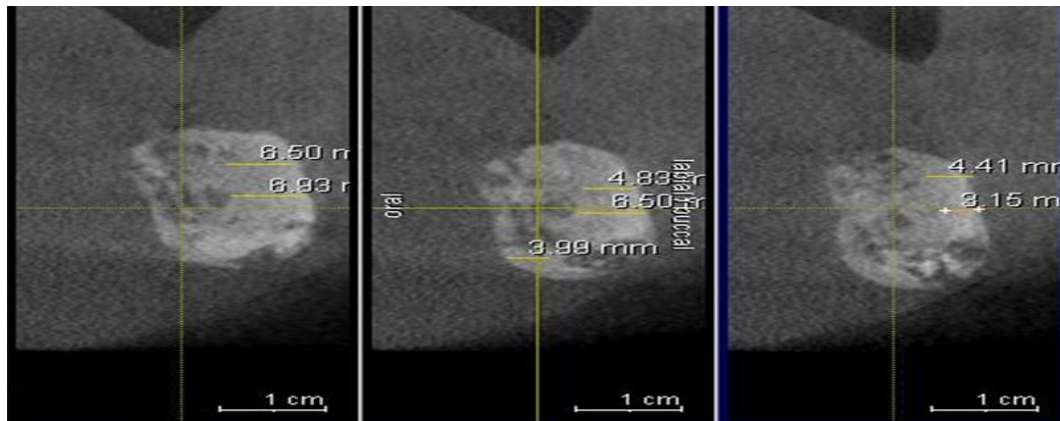
Фиг. 4. Посрезови образи в трите проекционни равнини: а) аксиална; б) коронарна; в) сагитална; г) 3D реконструкция. Направени измервания на участъците с литични промени, в mm.

- **Костна плътност** – измерванията са осъществени: непосредствено след интервенцията;



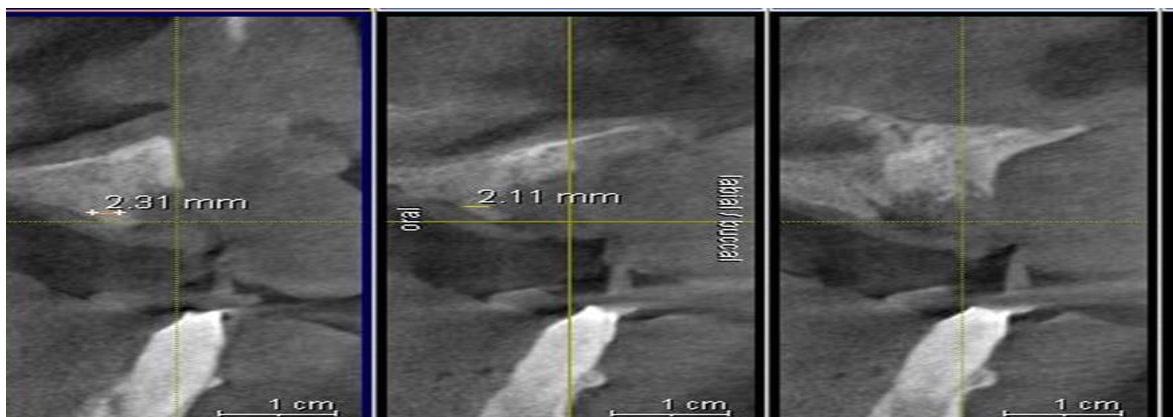
Фиг. 5. Аксиални срезове. Плътностна характеристика на: а) нормалната структура на спонгизата на костта, симетрично на патологичните процеси на долна челюст; б) деминерализираните участъци на патологичните процеси; в) секвестрите;

- **Букална ширина** – измерванията са осъществени: непосредствено след интервенцията;



Фиг. 6. Орторадиални (буко-лингвални) срезове. Измерване на ширината на наличната лингвална костна структура до лезията.

- **Лингвална ширина** – измерванията са осъществени: непосредствено след интервенцията;

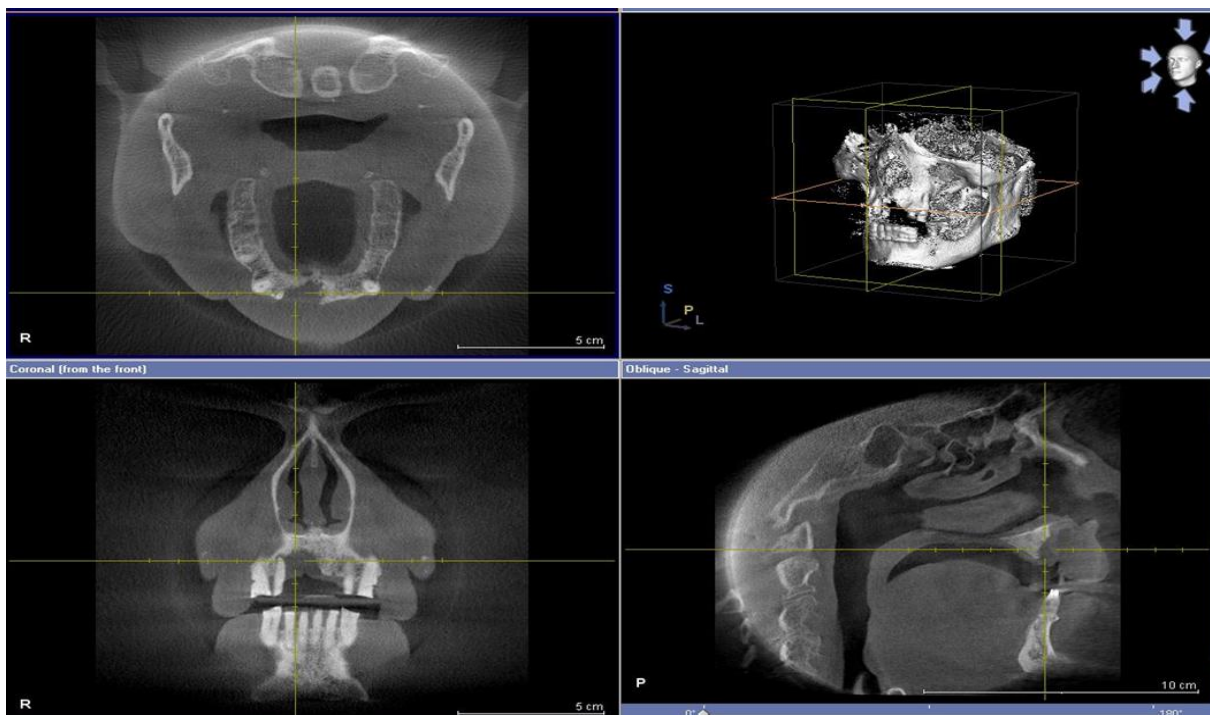


Фиг.7. Орторадиални (буко-лингвални) срезове. Измерване на ширината на наличната лингвална костна структура до лезията.

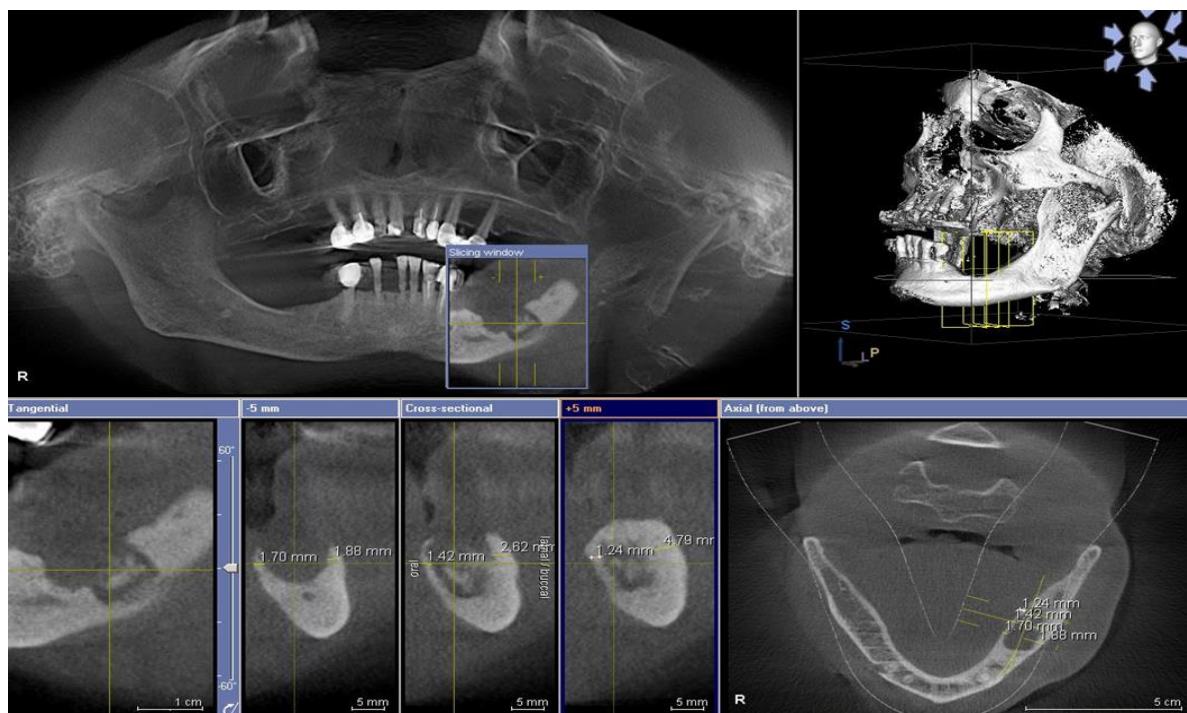
2.2.3.2. Рентгенологична симптоматика

Проучване на особеностите на рентгенологичната симптоматика при медикаментозно индуцираната остеонекроза на челюстите осъществихме на пациентите от двете групи в изследването шест месеца след лечението чрез неинвазивният рентгенов метод на компютърната томография. Направихме измерване на избраните за изследване клинични показатели:

- **Анатомо-топографска локализация** – горна/долна челюст и лява/дясна страна.

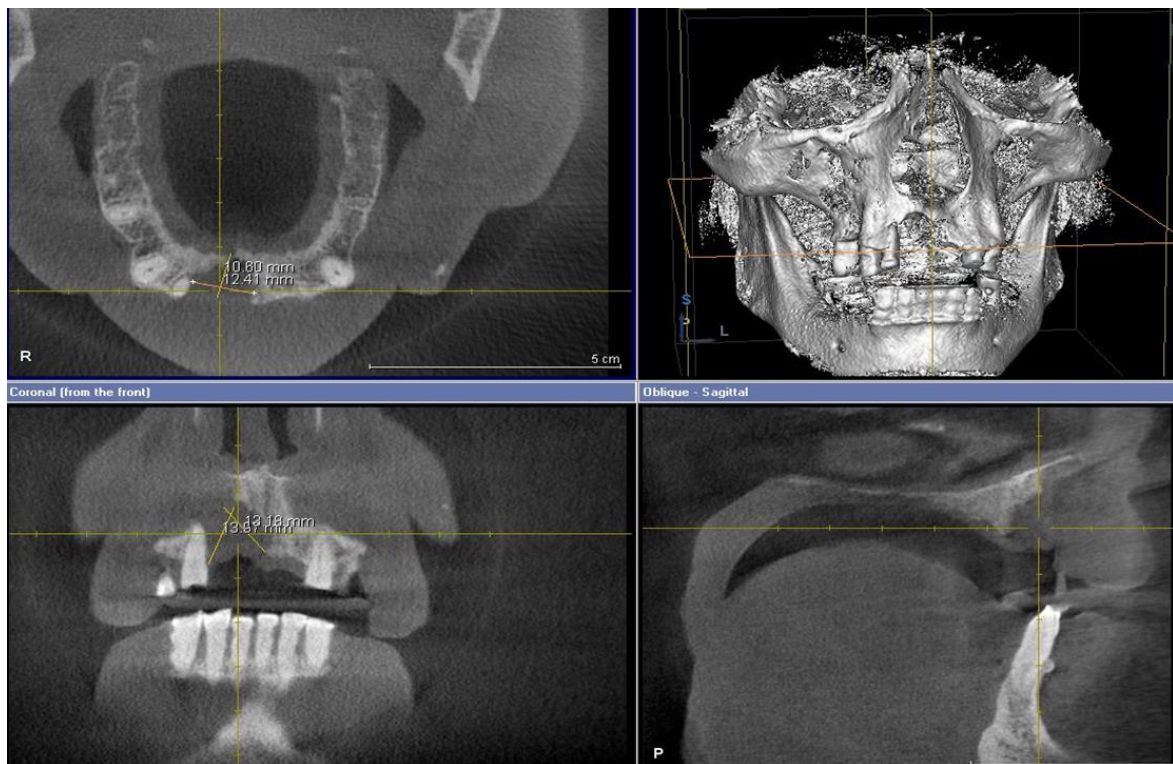


Фиг.8. Посрезови образи в трите проекционни равнини: а) аксиална; б) коронарна; в) сагитална; г) 3D реконструкция. Триизмерна локализация на патологичните процеси – хиподенсна лезия в областта на 11 и 12.

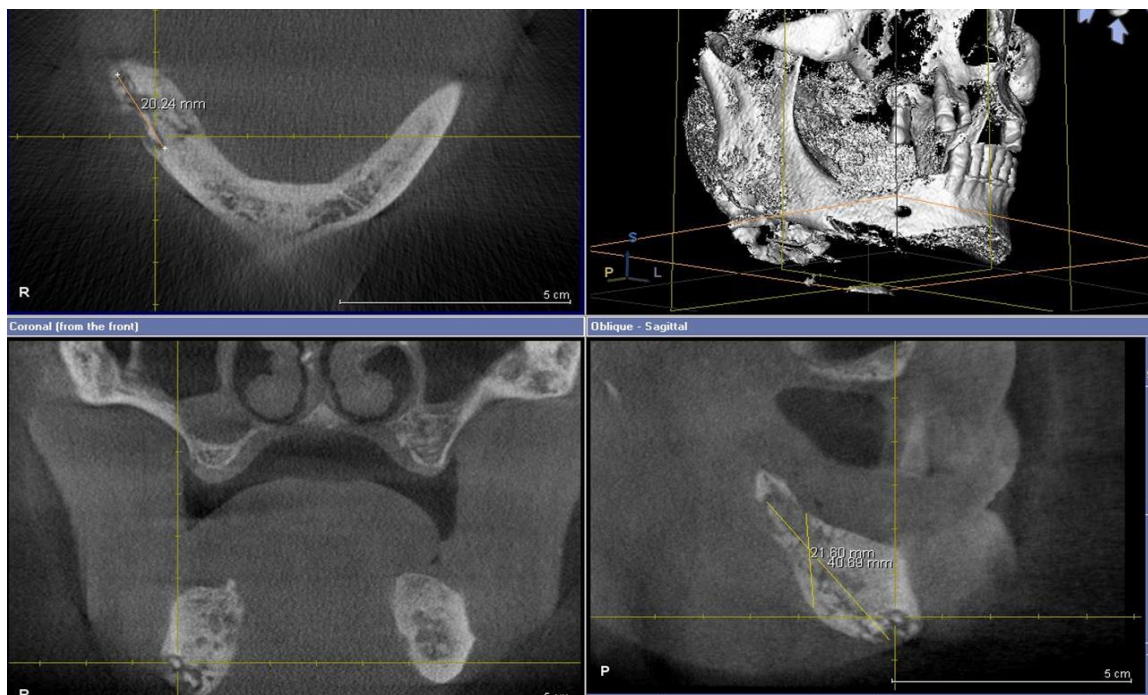


Фиг.9. Панорамна реконструкция, получена след сканирането, тангенциален, аксиален и орторадиални срезове. Локализация на патологичните процеси в областта на моларите на долна челюст в ляво.

- **Големина** – измерена е големината на МИОНЧ в милиметри.

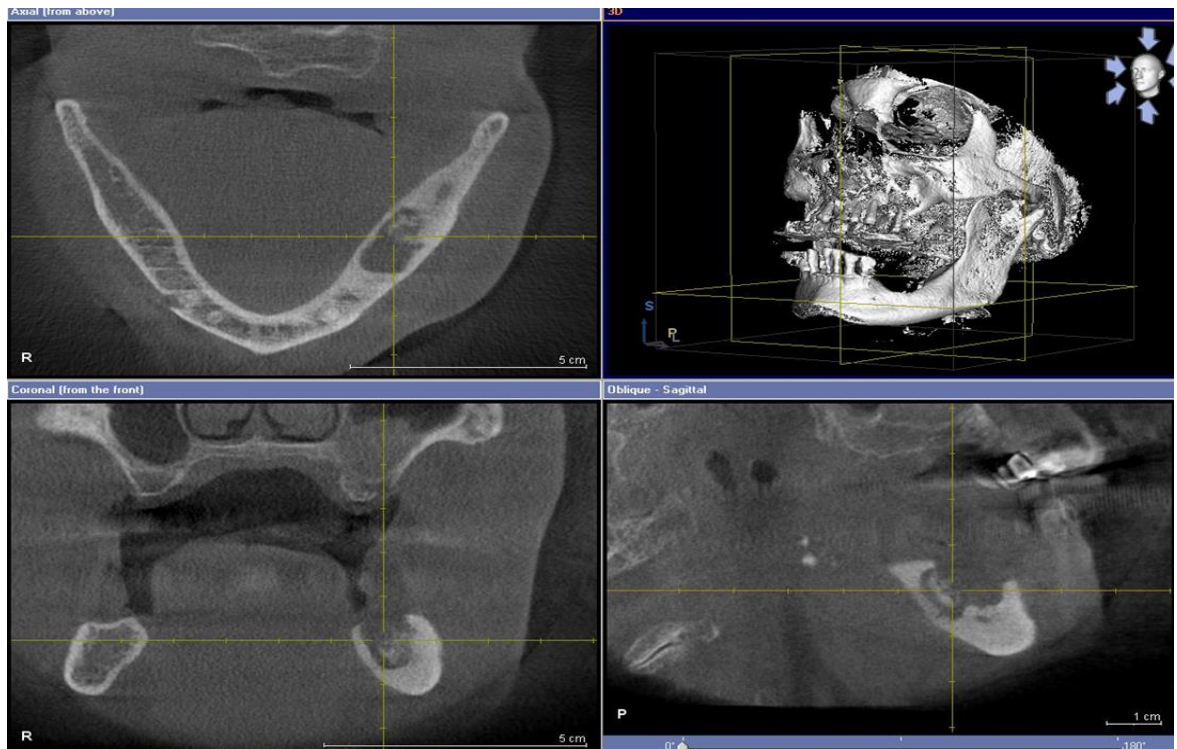


Фиг.10. Посрезови образи в трите проекционни равнини и измерване на големината на МИОНЧ в милиметри.



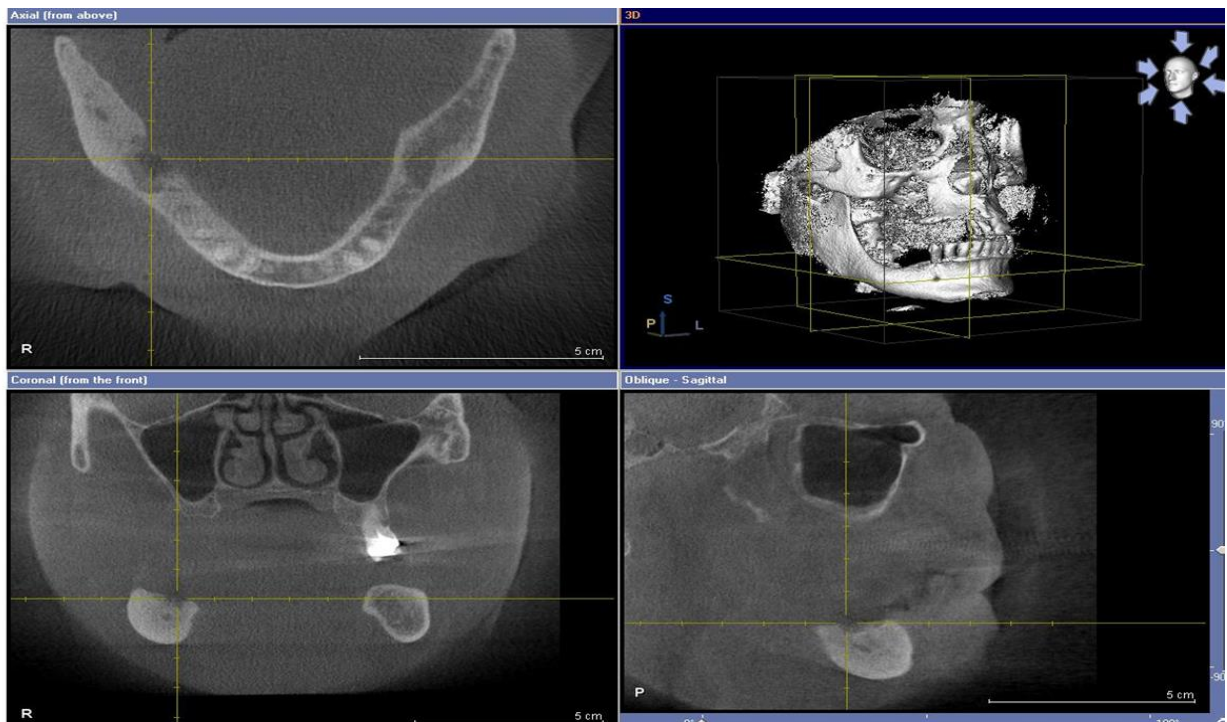
Фиг.11. Посрезови образи в трите проекционни равнини и измерване на големината на МИОНЧ в милиметри.

- **Интензитет на сянката** – чрез компютърната томография измерихме интензитетът на сянката – дали той е силен или слаб.



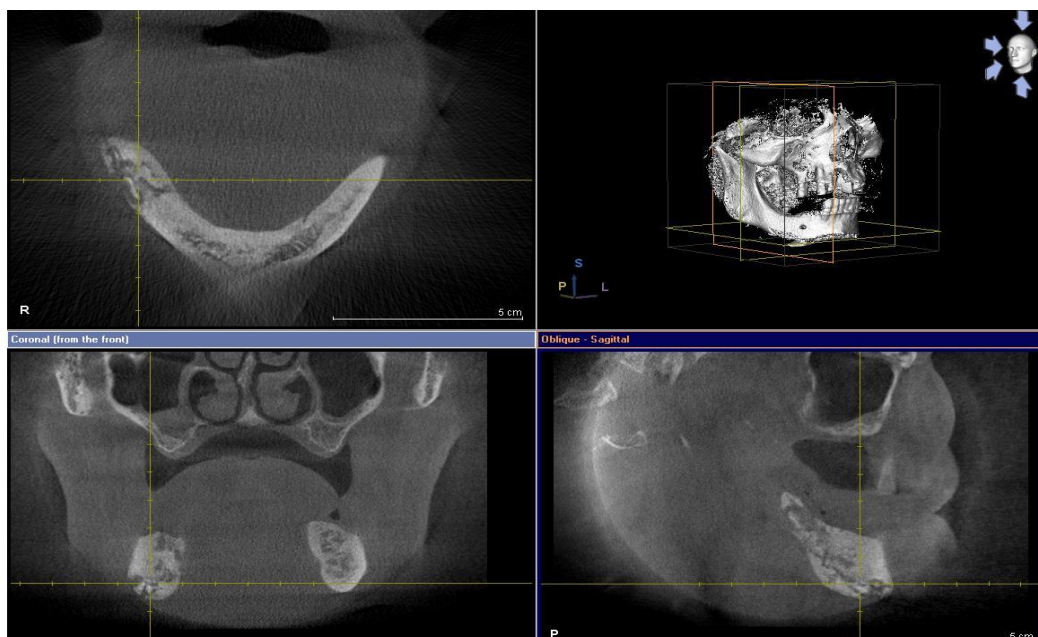
Фиг.12. Посрезови образи в трите проекционни равнини: а) аксиална; б) коронарна; в) сагитална; г) 3D реконструкция. Нееднородност на лезията и наличието на секвестрация

- **Хомогенност** – при контролното рентгеново изследване на шестият месец след лечението измерихме хомогенността и по-конкретно – нейната еднородност или нееднородност, а също така и наличието на секвестрация.

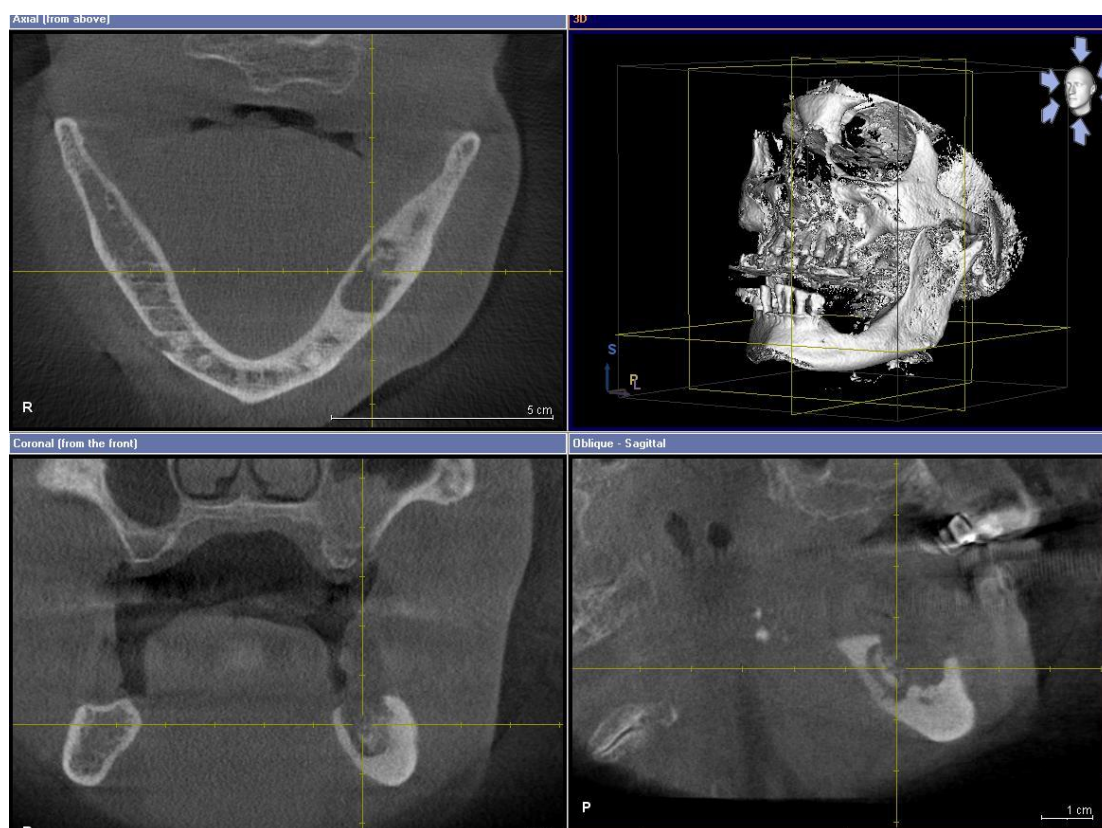


Фиг.13. Посрезови образи в трите проекционни равнини: а) аксиална; б) коронарна; в) сагитална; г) 3D реконструкция. Възстановителни промени.

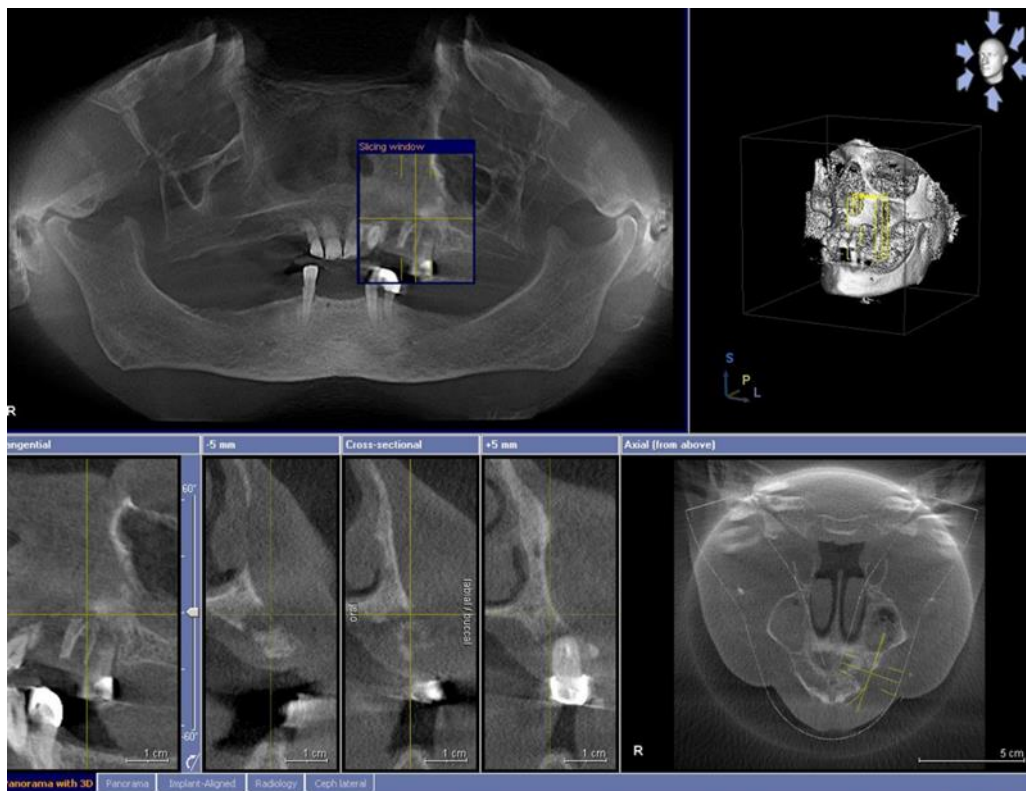
- **Очертания** – измерихме дали очертанията са прекъснати или непрекъснати, а също така и дали са резки или нерезки.



Фиг.14. Посрезови образи в трите проекционни равнини: а) аксиална; б) коронарна; в) сагитална; г) 3D реконструкция. Лезия на долна челюст с нерезки и негладки граници.



Фиг.15. Посрезови образи в трите проекционни равнини: а) аксиална; б) коронарна; в) сагитална; г) 3D реконструкция. Лезия на долна челюст с резки и гладки граници.



Фиг.16. Контролна компютърна томография на 6-ия месец

2.2.3.3. Лабораторни изследвания

На всички пациенти от групата за лечение с PRF назначихме лабораторни кръвни изследвания преди интервенцията. Посредством тези изследвания проследихме стойностите на периферната кръвна картина, времето на кръвене и съсирване. При необходимост назначавахме и допълнителни изследвания и консултации.

Обхват на данните

Представените в настоящото проучване данни за пациентите включват подробна информация за тяхното състояние при постъпването им в клиниката, за осъществените прегледи и изследвания, за проведените лечения и постигнатите в следствие на тях резултати.

За целите на проучването е разработена специална карта, в която се попълват всички изброени данни за всеки отделен пациент, които се интегрират в компютърната база данни и се обработват за нуждите на анализа /Приложение 1, 2, 3, и 4/.

2.2.4. Лечебни методи

Веднъж започнала медикаментозно индуцираната костна некроза на челюстите е трудно лечима. Методите на лечение са консервативни – използване на антибиотици и

локални антисептици, физиотерапия и хирургични – премахване на некрозата. Един от най-съвременните методи е резекция на костта и подпомагане на зарастването на меките тъкани с мембрана от тромбоцити богати на растежни фактори. [94]

Всички лечебни процедури осъществихме след като снемме анамнезата, проведохме клиничното изследване на болните и направихме оценка на част от параклиничните резултати. С пациентите от групата на хирургичното лечение с PRF е проведен обстоен разговор, като те отново са запознати с вида, тежестта на заболяването си и нуждата от хирургично лечение. Всички използвани в настоящето изследване лечебни методи и процедури съответстват на: Декларацията от Хелзинки за етичност в науката; Принципите на Добрата клинична практика; Българските закони и наредби за извършване на клинични и научни изследвания с участието на хора.

2.2.4.1. Консервативно лечение

Първите препоръки за лечение на МИОНЧ с помощта на медикаменти са дадени от производителите на бифосфонати, които препоръчват локално и системно антибиотично лечение, предприемане на мерки за подобряване на оралната хигиена и контролиране на болката.

Препоръчаните антибиотици за лечение на МИОНЧ са аминопеницилини, амоксицилин, метронидазол, флуорохинолони, клиндамицин, доксициклин, еритромицин.

Системната антибактериална терапия е насочена към лечение на инфекцията и предотвратяване на задълбочаването на възпалителния процес.

На групата пациенти в нашето изследване, които лекувахме консервативно приложихме и трите етапа в този метод: антибиотично вливане; антисептична терапия и контрол на болката.

Антибиотичното лечение извършихме с ампули клиндамицин от 600 милиграма, в продължителност 5-7 дни.

Клиндамицина въвеждахме венозно чрез система, което извършвахме бавно, поради съществуващия висок риск от прояви на странични ефекти, вредни за сърцето и артериалното налягане.

Още при снемането на анамнезата определихме пациентите, на които отказахме да бъдат лекувани с клиндамицин поради наличието на алергични реакции, язвен колит, ентерит, заболявания на черния дроб и бъбреците.

Непосредствено преди да започне лечението, проведохме с пациентите още един разговор, в който им припомнихме какви са възможните странични ефекти от приема

на медикамента; какви са въздействията и противопоказанията на действия и навици, които те извършват въпреки изричната забрана от страна на лекуващия лекар, като например тютюнопушенето и употребата на алкохол и др.

Предупредихме ги да ни уведомят веднага щом усетят влошаване на здравето си състояние след приема на клиндамицин разтвора.

Локалната антисептична терапия е важен фактор за успеха на консервативното лечение. Тя включва водите за уста с хлорхексидин (chlorhexidine 0.12–0.2 %).

На пациентите в групата на консервативното лечение в нашето изследване беше назначено промиване на устната кухина с 0,12% хлорхексидинов разтвор три пъти дневно по една минута в продължение на 20 дни. На пациентите назначихме и промивки с йод с физиологичен разтвор, а също така и с кислородна вода. Промивките са осъществени струйно със спринцовки в осеонекротичното огнище.

Контролът на болката е необходим поради наличието на силни болки. В нашето консервативно лечение, на всички пациенти давахме аналгетици три пъти дневно, които имат и противовъзпалителен ефект.

2.2.4.2. Хирургично лечение с богат на тромбоцити фибрин (PRF)

Хирургичното лечение на пациентите от групата на PRF осъществихме по следния протокол:

1. Почистване на оперативното поле.
2. Поставяне на анестезия.
3. Отпрепариране на мукопериостално ламбо.
4. Ексцизия на остеоонекротичното огнище.
5. Поставяне на PRF.
6. Поставяне на шев.

Първата стъпка в хирургичното лечение е почистването на оперативното поле с антисептични препарати. Почистихме с марля, напоена с йодасепт.



А



Б



В



Г



Д



Е



Ж

Фиг.17. – Клинична изява на МИОНЧ (А,Б,В,Г,Д,Е,Ж)

След почистване на оперативното поле направихме необходимата локална анестезия. В областта, подложена на операция инжектирахме локална анестезия с убистизин 4%.

След поставянето на анестезията се преминава към отпрепариране на мукопериосталното ламбо. С помощта на микрохирургична дръжка за скалпел и острие №11 или №15 се прави инцизия (хоризонтална и вертикална) на лигавицата, като дълбочината на разрезите достига до костта.

В зависимост от локализацията на остеонекротичното огнище се оформя трапецовидно или триъгълно мукопериостално ламбо, което се отпрепарира внимателно с малък распатор или фриер в зависимост от размера и случая кост.



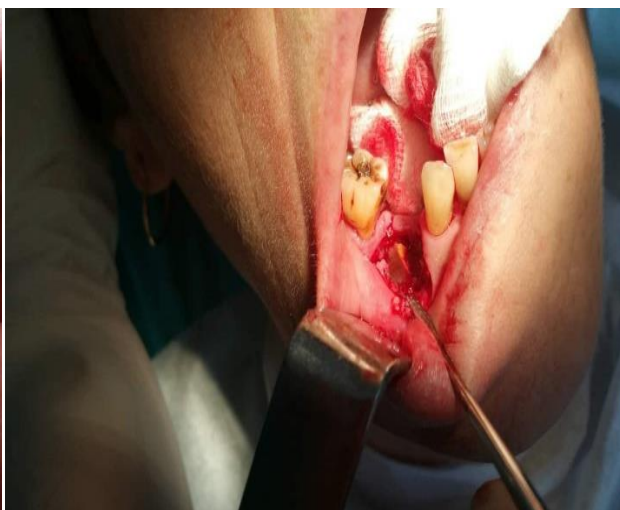
А



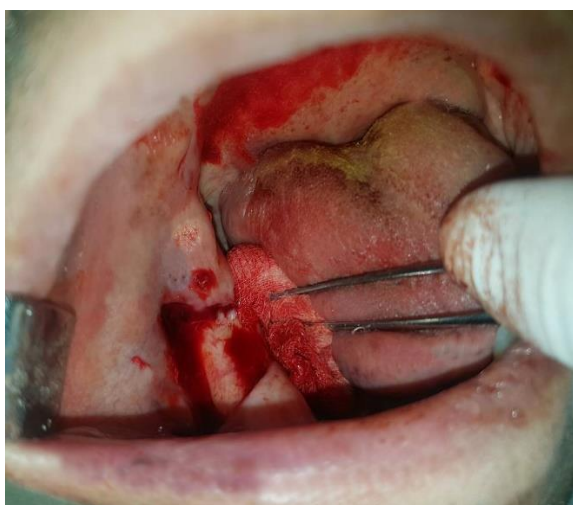
Б



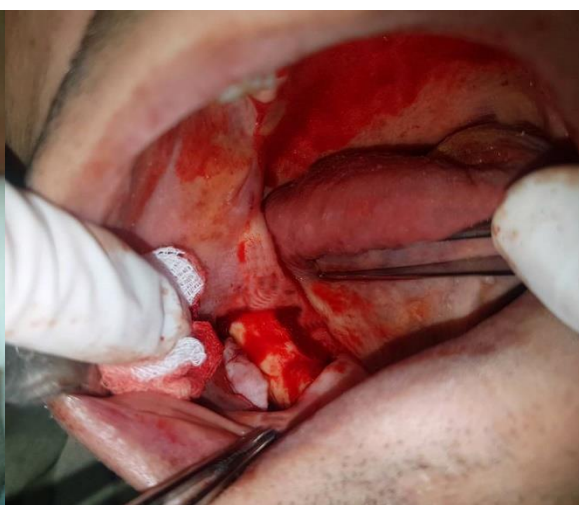
В



Г



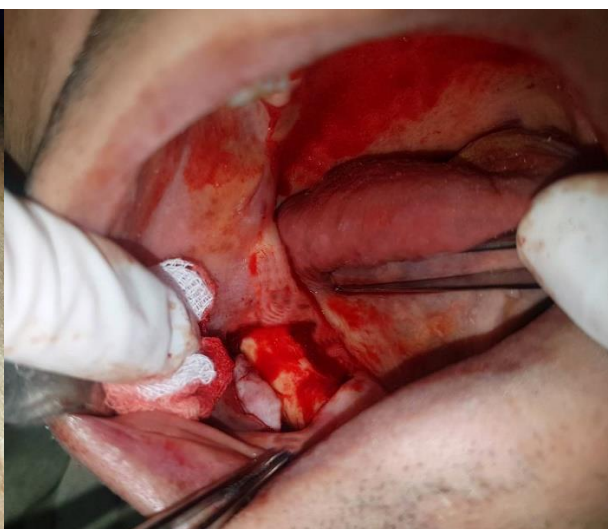
Д



Е



Ж



З



И

Й



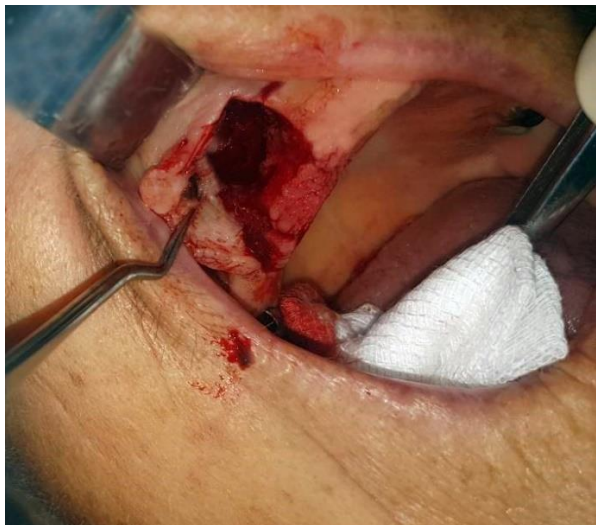
К

Фиг.18 – мукопериостално ламбо (А,Б,В,Г,Д,Е,Ж,З,И,Й,К)

С помощта на скалпел, ножичка, распатор или фриер се прерязват и отпрепарират всички мускулни и съединително-тъканни прикрепвания. Мукопериосталното ламбо се хваща с анатомична пинцета и внимателно с помощта на скалпел или хирургична ножица се прерязва периоста по цялата дължина в основата му. По този начин се създава мобилност на ламбото и възможност за работа по остеонекротичното огнище.

Следващата стъпка в хирургичната процедура е ексцизията на остеонекротичното огнище. С помощта на костни фрези и кюрети се прави секвестректомия и отстраняване на грануляционната тъкан. Мястото се тампонира до постигане на хомеостаза.

Поставянето на мембраната с богатия на тромбоцити фибрин – PRF се осъществява след подсушаване на мястото. Тя се поставя внимателно с помощта на пинцета.



А



Б



В



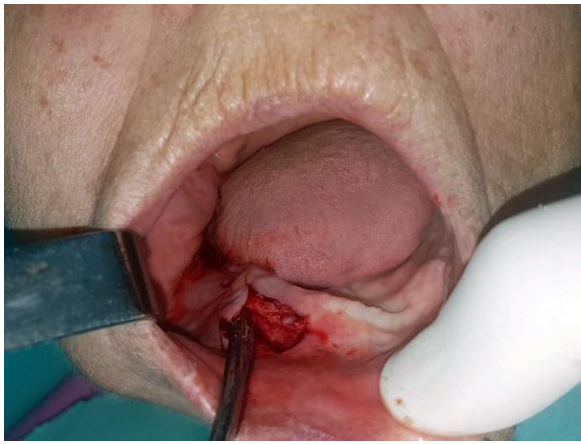
Г



Д



Е



Ж



З



И



Й



К



Л

Фиг.19. – Ексцизия на остеонекротично огнище (А,Б,В,Г,Д,Е,Ж,З,И,Й,К,Л)

PRF мембраната се зашива с помощта на микро иглодържател и игла ½ с атравматичен резорбируем конец 000 или 0000 -



А



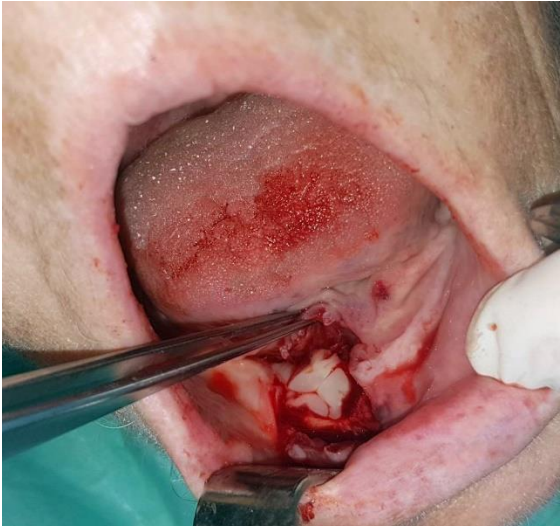
Б



В



Г



Е



Ж



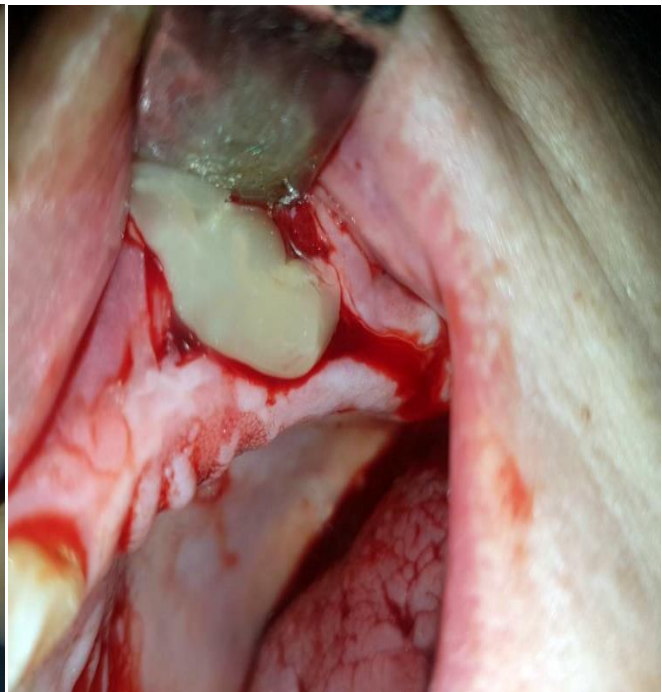
З



И



Й



К



Л



М

Фиг.20. Поставяне на PRF мембраната (А,Б,В,Г,Д,Е,Ж,З,И,Й,К,Л,М)

Поставената и защита PRF мембрана се покрива с мукопериосталното ламбо, което също се зашива с помощта на микро иглодържател и игла $\frac{1}{2}$ с резорбируем конец 0000. Техниката на зашиване на PRF мембраната се състои от вертикален шев, посредством който се фиксират върховете на ламбото (коронарните краища)



А



Б



В



Г

Фиг.21. Зашиване на мембраната (А,Б,В,Г)

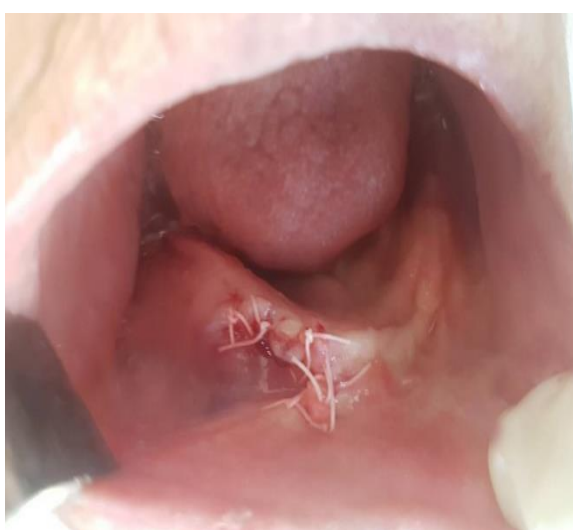
В останалите участъци, ламбото се зашива чрез обикновен прекъснат шев . След като всички шевове са вече поставени, ламбото се притиска със стерилна марля за 3-5 минути. Всички шевове се премахват на седмия до деветия ден след операцията.



А



Б



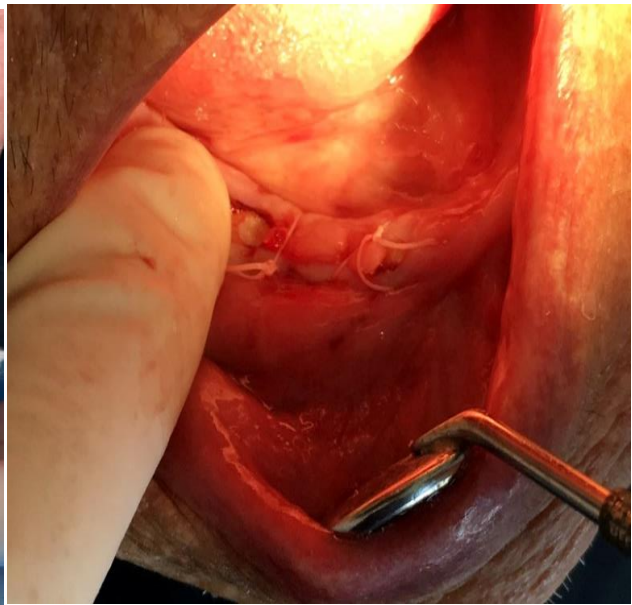
В



Г



Д



Е



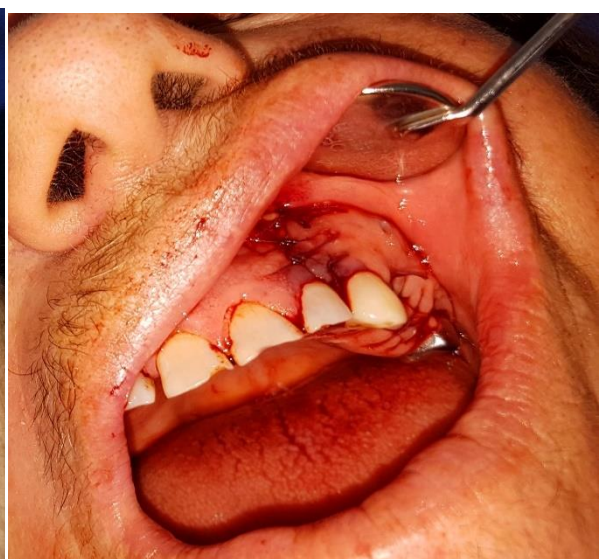
Ж



З



И



Й



К

Л

Фиг. 22. Окончателни шевове (А,Б,В,Г,Д,Е,Ж,З,И,Й,К,Л)

2.2.4.3. Техника за направа на PRF мембраната

Богатият на тромбоцити фибрин е приготвен непосредствено преди оперативната интервенция. Самата PRF мембрана (PRFm) приготвихме по метода на Choukroun след подсушаване на кръвния съсирек от богат на тромбоцити фибрин, получен от центрофугирането на кръвта на пациента. Последователността на технологията е както следва: Кожата на ръката (лява или дясна, в зависимост от кръвопроходимостта на съдовете след химиотерапията) в областта на предмишницата се почиства с помощта на напоен с препарат /дезинфектант/ тампон, след което се прави венепункция. С помощта на игломерно устройство №20, свързано с 10-милилитрова стерилна спринцовка без антикоагулант се вземат 10 ml кръв в специално предназначени за целта стъклени епруветки от 10 ml. В зависимост от случая, от пациента могат да се вземат и повече от две епруветки кръв. В така взетата кръв не се допуска поставянето или сместването с никакви други вещества. Веднага след вземането, кръвта се поставя в лабораторната центрофуга, като използваната от нас е ЕВА 200 на Hettich Zentrifugen (Andreas Hettich GmbH & Co. KG, Германия).



А



Б



Г



Д



Е

Фиг. 23. Центрофуга ЕВА 200 на Hettich Zentrifugen (Andreas Hettich GmbH & Co. KG, Германия) (А,Б,В,Г,Д,Е)



Фиг. 24. Взимане на кръв

10-те ml кръв от епруветката се центрофугират за 12 min при 2600 rpm. След това се получава фибринов съсирек, който се нарича Advanced - PRF (Choukroun's A-PRF™). Advanced - PRF е подобрена формула на обикновения PRF съсирек, с увеличена концентрация на тромбоцити и увеличено съдържание на левкоцити във фибриновия съсирек.



Фиг.25. PRF в епруетка

Фибриновите съсиреци извадихме от епруетката с дълги прави анатомични пинцети. С помощта на ножици или скалпел богатият на тромбоцити фибринов съсирек се отделя от червените кръвни телца (еритроцитите), след което се подсушава и се разстила в оформена PRF мембрана.



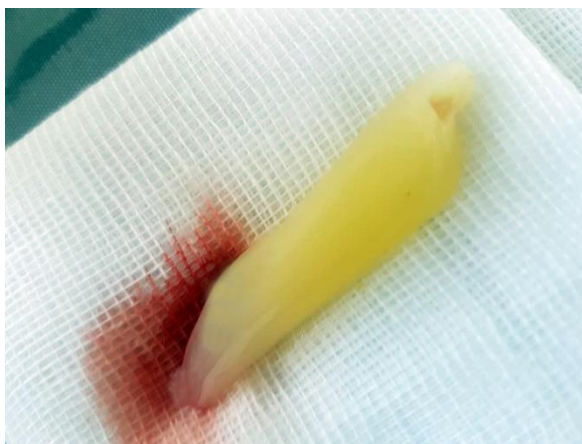
Фиг.26. Изваждане на PRF от епруветката



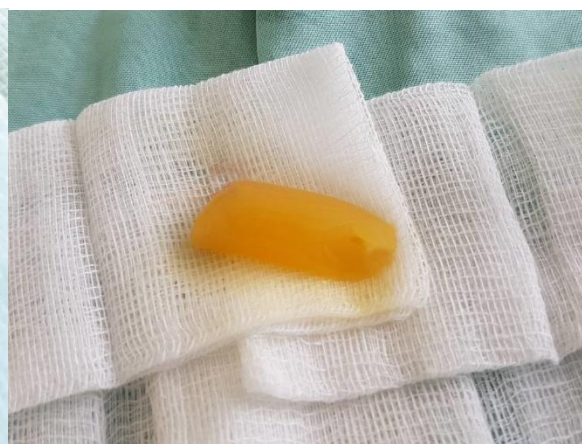
А



Б



В



Г

Фиг. 27. PRF мембрана (А,Б,В,Г)

Разстилането е в зависимост от големината на самото ламбо, тъй като големината на PRF мембраната трябва да го покрие. След оразмеряването и покриването на ламбото с PRF мембраната, тя се зашива на място с резорбируем материал за зашиване.

2.2.4.4. Следоперативни грижи на групата с PRF лечение

След оперативната интервенция назначихме на пациентите терапия с нестероидни противовъзпалителни средства (Nimesulide 2 x 100 mg) за 3 дни и изплаквания на устната кухина три пъти дневно по една минута в продължение на 14 дни с 0,12% разтвор на хлорхексидин.

На пациентите дадохме предписание за поставяне на студени компреси в областта на операцията през първите два дни след интервенцията, а също така и повдигане на главата на висока възглавница по време на сън и почивка. Препоръчавме и хранителна диета, която се изразява в прием на течности и каши през първата седмица след операцията.

Първият контролен преглед осъществихме на първия ден след операцията, когато пациентите бяха все още в клиниката. При напускането на всеки от тях дадохме инструкции за орална хигиена през първите седем дни и впоследствие. През първите дни те трябваше да третират внимателно оперативното място, почиствайки само с тампончета, напоени с антисептичен разтвор. Впоследствие, на пациентите препоръчавме старателно измиване на зъбите минимум два пъти дневно с мека четка и нискоабразивна паста за зъби. Демонстрирахме движенията, които трябва да се извършват за постигането на по-голям ефект при почистването на зъбите. Обсъдихме вредните навици и погрешните движения с четката в процеса на зъбното почистване.

Следващите контролни прегледи осъществихме:

- на 7-ия ден, когато премахнахме и самите конци;



А

Б



В



Г



Д

Фиг.28. Контролен преглед на 7-ми ден (А, Б, В, Г, Д)

- на 14 ден за оток, зачервяване, здрава грануляционна тъкан и признаци на епителизация;



А



Б



В



Г

Фиг.29. Контролен преглед на 14-ми ден (А, Б, В, Г)

- на 30 ден за оток, зачервяване, здрава грануляционна тъкан и признаци на епителизация;



А



Б



В



Г

➤ на 90 ден за оток, зачервяване, здрава грануляционна тъкан и признаци на епителизация;



А



Б



В



Г



Д



Е



Ж



З



И

Фиг.30. Контролен преглед на 90-и ден (А, Б, В, Г, Д, Е, Ж, З, И)

➤ на 6-ия месец проведохме компютърната томография.

2.2.3. Статистически методи

Статистическите методи използвани за анализ на данните са съобразени с изследователските задачи и вида на измерителните скали. [5, 98] Продължителните величини са представени като средна стойност и стандартно отклонение. Използван е т-тест за независими извадки (independent samples t-test) за статическа съпоставка между две отделни групи пациенти или два вида лечение. За вътрешногрупово проследяване стойностите на определена величина е използван т-тест (paired samples t-test) за свързани извадки.

Честотните измерения са обобщени в брой и проценти. За статистическа съпоставка на пропорции при по-големи извадки е използван теста Хи-квадрат (Chi-square test), а при по-малки извадки е приложен теста на Фишер (Fisher's test).

Статистическа значимост е отчетена при допустимо ниво на грешка *алфа* (*alpha*) = 5% ($p < 0.05$), но в описанието на резултатите в следващата глава са отбелязани резултатите, когато има по-висока значимост, при ниво на грешка $\leq 1\%$ ($p \leq 0.01$)

Резултатите са обобщени в таблици и фигури. Анализът на данните е извършен със статистическите програми IBM SPSS, версия 25 (2017), Minitab 18 (2017). Конкретните статистически методи към отделните сектори/задачи са както следва:

Статистически методи при описание на лекуваните в клиниката пациенти. Голяма част от данните в този сектор са представени в брой и проценти и съпоставени чрез теста Хи-квадрат (Chi-square). Възрастта е обобщена в средни стойности и възрастов диапазон. Възрастова съпоставка между половете е направена чрез т-тест за независими извадки (independent samples-t-test).

Статистически методи към Задача 1.

Честотата на медикаментозно индуцираната костна некроза на челюстите в периода 2015-2018 година е представена в брой и процентна промяна. За статистическата съпоставка на разпределението на МИОНЧ спрямо използваните медикаменти е използван теста на Фишер (Fisher's test)

Статистически методи към Задача 2.

Особеностите на рентгенологичната симптоматика при медикаментозно индуцираната остеонекроза на челюстите са представени в брой и процент. За статистическа съпоставка на пропорции между двата вида лечение, PRF и консервативно, и поотделно за всяко лечение е използван теста на Фишер (Fisher's test).

Статистически методи към Задача 3.

В тази задача се предоставя сравнителна рентгенологична оценка на резултатите от лечение на медикаментозно индуцираната костна некроза на челюстите, консервативно (медикаментозно) и хирургично с помощта на PRF. Резултатите са представени като средна стойност и стандартно отклонение. Статистическата съпоставка на двете групи пациенти в отделните точки от време е направена чрез т-тест за независими извадки (independent-samples t-test). Вътрешногруповото развитие в средните стойности на параметрите е проследено във времето чрез т-тест за зависими извадки.

Статистически методи към Задача 4.

Във втора задача се проследяват клинични показатели при двете групи пациенти, тези лекувани хирургично с PRF и лекуваните консервативно, в пет точки от време: веднага след интервенцията; на 7-ми, 14-ти, 30-ти и 90-ти ден след интервенцията. Резултатите са представени в брой и проценти за двете групи пациенти. Пропорциите между двете групи са съпоставени чрез теста на Фишер (Fisher's test) за всяка точка от време: веднага след интервенцията, на 7-ми, 14-ти, 30-ти и 90-ти ден след интервенцията. Тестът на Фишер е използван също, за да се проследи промяната в процентното наличие на определен клиничен показател във всяка група поотделно.

III. РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

1. Резултати по първа задача

За целта на тази задача са направени следните анализи:

1. Изчислена е процентната промяна в честотата на МИОНЧ от 2015 до 2018, като броят от 2015 година е използван за отправна точка на изчислението.

2. Представено е процентното разпределение на МИОНЧ спрямо използваните медикаменти: Alendronic acid, Ibandronic acid и Risedronate sodium и е направена статистическа съпоставка на процентното разпределение на МИОНЧ по години (2015, 2016, 2017, 2018) чрез теста Хи-квадрат, за да се установи медикамента, който има статистически значима асоциация с наличието на МИОНЧ.

Промяна в честотата на МИОНЧ от 2015 до 2018

Честотата на МИОНЧ в периода 2015-2018 е представена на Фигура 36. Забелязва се постепенно увеличение в периода 2015-2017 и лек спад през 2018 г., но причината за това е, че данните за 2018 г. са само за първото шестмесечие. Ако тенденцията се поддържа в това темпо до края на годината, то повишението броят на случаите би могъл да се повиши почти двукратно в сравнение с предишните години.



Фиг 31. Честота на МИОНЧ в периода 2015-2018

Процентната промяна в честотата на МИОНЧ е илюстрирана на Фигура 37. Между 2016 и 2015 година се наблюдава увеличение от 5.15%. Между 2017-2015, увеличението е 8.75%, докато между 2018 и 2015 година настъпва намаление от - 0.47%, което обаче се дължи на факта, че данните са само за първото полугодие.



Фиг. 32. Процентна промяна в честотата на МИОНЧ в периода 2015-2018 година

Процентното разпределение на МИОНЧ спрямо използваните медикаменти и статистическа съпоставка на процентното разпределение

През 2015 година от общо 857 пациенти с МИОНЧ, 1% (N = 9) са лекувани с alendronic acid, 96% (N = 825) с ibandronic acid и 3% (N = 26) с risedronate sodium.

Пациентите с МИОНЧ лекувани с ibandronic acid съставляват значимо по-висок процент от тези лекувани с останалите два медикамента спрямо статистическата, $p < 0.001$.

През 2016 година, от общо 901 пациенти с МИОНЧ, 5% (N = 49) са лекувани с alendronic acid, 95% (N = 855) с ibandronic acid и няма пациенти лекувани с risedronate sodium. Процентът на пациентите с МИОНЧ лекувани с ibandronic acid е значимо по-висок от този на лекуваните с alendronic acid, $p < 0.001$.

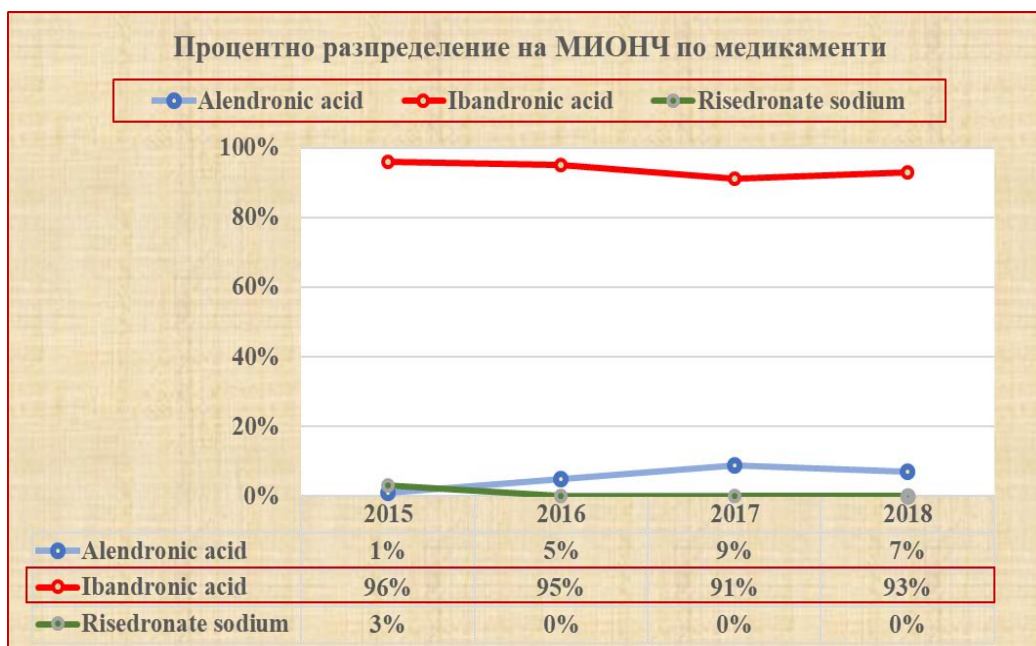
През 2017 година, тенденцията е много сходна. От общо 932 пациенти с МИОНЧ 9% (N = 81) са лекувани с alendronic acid и 91% (N = 854) с ibandronic acid.

Няма пациенти лекувани с risedronate sodium. Процентът на пациентите лекувани с ibandronic acid е значимо по-висок от този на лекуваните с alendronic acid, $p < 0.001$.

През 2018 година, се наблюдава процентно разпределение, сходно на предишните. От общо 853 пациенти с МИОНЧ, 7% (N = 63) са лекувани с alendronic acid, 93% (N = 790) с ibandronic acid и няма пациенти лекувани с risedronate sodium.

Пациентите лекувани с ibandronic acid съставляват значимо по-висок процент от тези лекуваните с alendronic acid, $p < 0.001$.

В обобщение, установява се твърда тенденция на статистически значима връзка между лечението с ibandronic acid и наличието на МИОНЧ.



Фиг. 33. Процентно разпределение на МИОНЧ според приложените медикаменти

Обобщение по първа задача

1) Честотата на МИОНЧ в периода 2015-2018 е най-висока през 2015-2017, с лек спад през 2018 г., който обаче се дължи на това, че използваните данни са само за първото шестмесечие на годината. При тяхното хипотетично удвояване се установява много по-висока честота, в сравнение с предходните години.

2) Установява се твърда тенденция на статистическа значимост на лечението на МИОНЧ с ibandronic acid.

2. Резултати по втора задача

В периода 2013-2017 година през клиниката по лицево-челюстна хирургия „Свети Георги“ са преминали общо 750 болни, от които на лечение са подложени 237 лица. От тях 55% са жени и 45% мъже. Лекуваните в долна челюст са 148, като 52% са жени и 48% мъже. В горна челюст са лекувани 89 пациенти, от които 54% жени и 46% мъже.

Възрастта на пациентите е между 41 г. и 85 г. (средна възраст 68,8 г.). При всички пациенти е установено наличието на медикаментозно индуцирана остеонекроза, причинена вследствие на лечение с бисфосфонати.

Разпределението на лекуваните в клиниката по години е представено на Таблица 2. В периода 2013-2017 се наблюдава постепенно увеличение в общия брой и този на жените.

Таблица 2. Лекувани в периода 2013-2017 г.

	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.
общо	19	30	46	82	105
жени	12	20	25	48	72
мъже	7	10	21	34	33
Долна челюст	10	22	38	65	74
жени	5	17	23	47	61
мъже	5	5	15	18	13
Горна челюст	9	8	8	17	31
жени	7	3	5	9	19
мъже	2	5	3	8	12

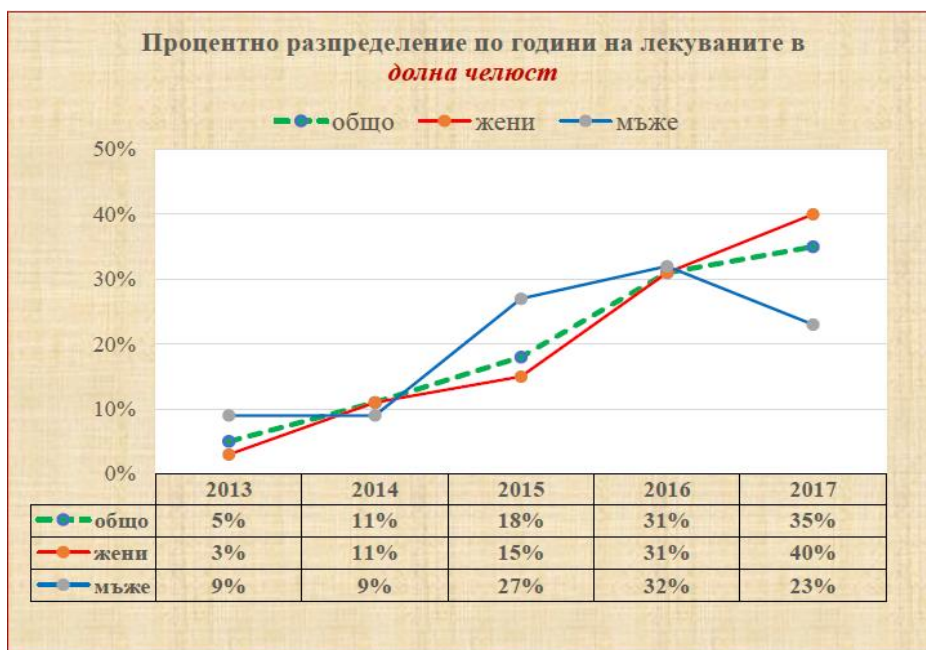
Най-висок брой на лекувани пациенти се отбелязва през 2017 година като цяло и отделно за двете челюсти. Единствено изключение от тази тенденция се отбелязва при мъжете в долна челюст, където се отчита леко снижение на болните през 2017 г.

Процентното разпределение на лекуваните в клиниката по години е представено на Фигура 34. В периода 2013-2017 се наблюдава постепенно увеличение в общия процент и този при жените.



Фиг. 34. Процентно разпределение на лекуваните по години в периода 2013-2017 г.

Процентното разпределение на локализацията на МИОНЧ в долната челюст по години е представено на Фигура 35. Общо и при жените се наблюдава постепенно увеличение на процента на лекуваните в долна челюст, като най-висок процент се отчита през 2017 година. При мъжете, между 2013 и 2014 не се наблюдава увеличение, между 2014 и 2016 настъпва увеличение, а между 2016 и 2017 намаляване от 9%.



Фиг. 35. Процентно разпределение по години на лекуваните пациенти в *долна челюст*

Процентното разпределение на локализацията на МИОНЧ в горната челюст по години е илюстрирано на Фигура 36. Като цяло между 2013 и 2015 г. настъпва намаляване от 2%; през 2016 г. се наблюдава увеличение от 11% на 23%; през 2017 г. се отчита най-висок относителен дял от 43%. При жените, процентът намалява от 16% през 2013 г. на 7% през 2014 г., след което се увеличава на 12% през 2015 г. Следва ново увеличение през 2016 и през 2017 г. процентът достига 44%. При мъжете, между 2013 и 2014 г. се наблюдава увеличение от 6% на 17%; през 2015 г. процентът намалява на 10%; след което настъпва увеличение през 2016 г., като най-висок процент отново се отчита през 2017 г.



Фиг. 36. Процентно разпределение по години на лекуваните пациенти в *горна челюст*

Разпределение на лекуваните пациенти спрямо вида на лечението

Пациентите са разделени в две групи, според метода на проведеното им лечение, а резултатите са проследени до шестия месец след интервенцията. Първата група е лекувана чрез **консервативно (медикаментозно)** лечение, а втората група е лекувана чрез хирургично лечение с **богат на тромбоцити фибрин (PRF)**.

Разпределението в двете групи е както следва (Фиг. 37):



Фиг. 37. Процентно разпределение на пациентите спрямо вида на приложеното лечение

Вижда се, че консервативно лечение е приложено при мнозинството от пациентите: 75% като цяло, 74% в долна челюст; 79% в горна челюст. Пациентите преминали лечение с PRF съставляват по-нисък процент, общо 25%, долна челюст 26%, горна челюст 21%.

Лечението с богат на тромбоцити фибрин е извършено на 59 зъба, от които 38 в долната челюст (21 зъба от ляво и 17 от дясно) и 21 в горната челюст (10 зъба от ляво и 11 от дясно). Консервативното (медикаментозно) лечение е приложено на 178 зъба, от които 110 в долната челюст (58 зъба от ляво и 52 от дясно) и 80 в горната челюст (42 зъба от ляво и 38 от дясно). Лечението на първата група е осъществено чрез мембрана от богат на тромбоцити фибрин (PRFm), а на втората група чрез венозно антибиотично лечение.

Таблица 3: Разпределение на групите в изследването по метод на лечението и локализация на МИОНЧ

	PRF	Консервативно (медикаментозно)
Общо лекувани	59	178
Долна челюст	38	110
- ляво	21	58
- дясно	17	52
Горна челюст	21	80
- ляво	10	42
- дясно	11	38

Процентното разпределение спрямо вида на лечението в долна и горна челюст в ляво и дясно е подобно на това в цялата извадка. На Фигура 38 се вижда, че процентът на пациенти преминали консервативно лечение е 73% в долна челюст ляво, 75% в долна челюст дясно, 81% в горна челюст ляво и 77% в горна челюст дясно. Лечение с PRF е проведено при 27% в долна челюст ляво, 25% в долна челюст дясно, 19% в горна челюст ляво, и при 23% в горна челюст дясно.



Фиг. 38. Процентно разпределение на пациентите спрямо вида на приложеното лечение и локализацията на МИОНЧ

Данни за пациентите лекувани чрез PRF протокол

С PRF протокол са лекувани 59 пациенти на средна възраст 69 години, с възрастов диапазон 41-87 години. От тях 56% са жени и 44% мъже. Средната възраст при мъжете е 71.71 години, диапазон 50-87 години. Жените са със средна възраст 66.54 години, диапазон 41-83 години. Средната възраст на мъжете лекувани с PRF е значимо по-висока от тази на жените преминали през същото лечение. Лечение в долна челюст са получили 38 пациенти, от които 55% жени и 45% мъже. В ляво лекуваните съставляват 55%; останалите 45% са лекувани в дясно. В горна челюст са лекувани 21 пациенти, между които 57% жени и 43% мъже. Пациентите получили лечение в ляво са 48%, а тези в дясно 52%.

Таблица 4: Разпределение на пациентите лекувани с PRF протокол

Разпределение	Общо	жени	мъже
Общо	59	33 (56%)	26 (44%)
Долна челюст	38 (64%)	21 (55%)	17 (45%)
ляво	21 (55%)	14 (66%)	7 (33%)
дясно	17 (45%)	7 (41%)	10 (59%)
Горна челюст	21 (36%)	12 (57%)	9 (43%)
ляво	10 (48%)	7 (70%)	3 (30%)
дясно	11 (52%)	5 (45%)	6 (55%)

Обобщение на основните факти за лекуваните пациенти

От описанието в този сектор се очертават следните факти:

1) Сред лекуваните пациенти, процентът на жените е по-висок от този на мъжете.

2) В периода 2013-2017 г., най-висок процент пациенти са лекувани през последните две години, 2016-2017 г.

3) Консервативно лечение е приложено при мнозинството от пациентите (средно 75%); PRF лечение е приложено при останалите 25%.

4) Мнозинството от пациентите лекувани с PRF протокол са лекувани в долна челюст (64%). Останалите 36% са получили лечение в горна челюст.

В този сектор са обобщени резултатите относно анатомо-топографската локализация при двата вида лечение, големината, интензитета на сянката, хомогенността, вида очертания и наличие или липса на промяна в околната кост. Таблица 4 съдържа данните за анатомо-топографската локализация при двете групи пациенти, представени в брой и проценти. Процентът на лекуваните в долна и горна челюст е сходен при двата вида лечение. В долна челюст са лекувани 64% от пациентите по PRF протокол и 62% от тези с консервативно лечение, $p = 0.758$. В горна челюст са лекувани 36% от PRF пациентите и 38% от тези с консервативно лечение, без значима разлика в процента, $p = 0.758$. Процентното разпределение на пациенти лекувани в ляво и дясно в долна челюст също е сходно, без значима разлика между видовете лечение, $p = 0.852$. В горна челюст има подобно разпределение на пациенти с лечение в ляво и дясно при двата вида лечение, без значима разлика, $p = 0.313$.

Таблица 4: Анатомо-топографска локализация при двата вида лечение

	PRF	Консервативно (медикаментозно)	Тест на Фишер P
ОБЩО	59 (100%)	178 (100%)	-
Долна челюст	38 (64%)	110 (62%)	.758
ляво	21 (55%)	58 (53%)	
дясно	17 (45%)	52 (47%)	.852
Горна челюст	21 (36%)	68 (38%)	.758
ляво	10 (48%)	42 (52%)	
дясно	11 (52%)	38 (48%)	.313

Разпределение спрямо големината

Големината на 6-ти месец е представена в четири категории: ≤ 1 мм; $> 1 - 3$ мм; $> 3 - 5$ мм; > 5 мм. Броят и процентът пациенти във всяка категория за двата вида лечение са обобщени на Таблица 5. Проведен е пропорционален съпоставителен анализ чрез теста на Фишер. В първата категория, с големина до 1мм, са категоризирани 32% от PRF пациентите и 14% от тези на консервативно лечение.

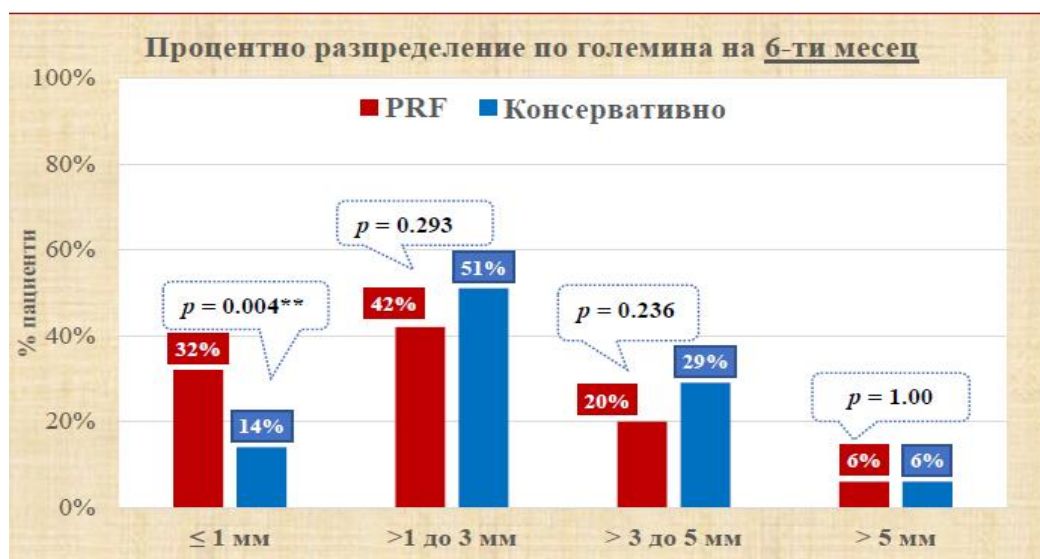
Разликата от 18% е статистически значима, $p = 0.004$. В категорията $> 1 - 3$ мм, са идентифицирани 42% от пациентите на PRF лечение и 51% на консервативно лечение, с разлика от 9%, без статистическа значимост, $p = 0.293$. Големина между $> 3-5$ мм имат 20% от PRF групата и 29% от тази на консервативно лечение, с 9% разлика, която не е значима, $p = 0.236$. В последната категория > 5 мм са класифицирани най-нисък процент от пациентите и той е равен за двата вида лечение (6%), $p = 1.00$.

Таблица 5: Големина 6 месеца след лечението при двете групи пациенти

Големинна (мм)	Вид лечение		Тест на Фишер	
	PRF	Консервативно	разлика	p
≤ 1 мм	19 (32%)	26 (14%)	18%	.004**
>1 до 3 мм	25 (42%)	91 (51%)	9%	.293
> 3 до 5 мм	12 (20%)	52 (29%)	9%	.236
> 5 мм	3 (6%)	99 (6%)	0%	1.00

* Статистическа значимост при $p < 0.05$; ** Статистическа значимост при $p \leq 0.01$

Визуална илюстрация на процентното разпределение на пациентите от двете лечения спрямо големината на 6-ти месец е представена на Фигура 39.



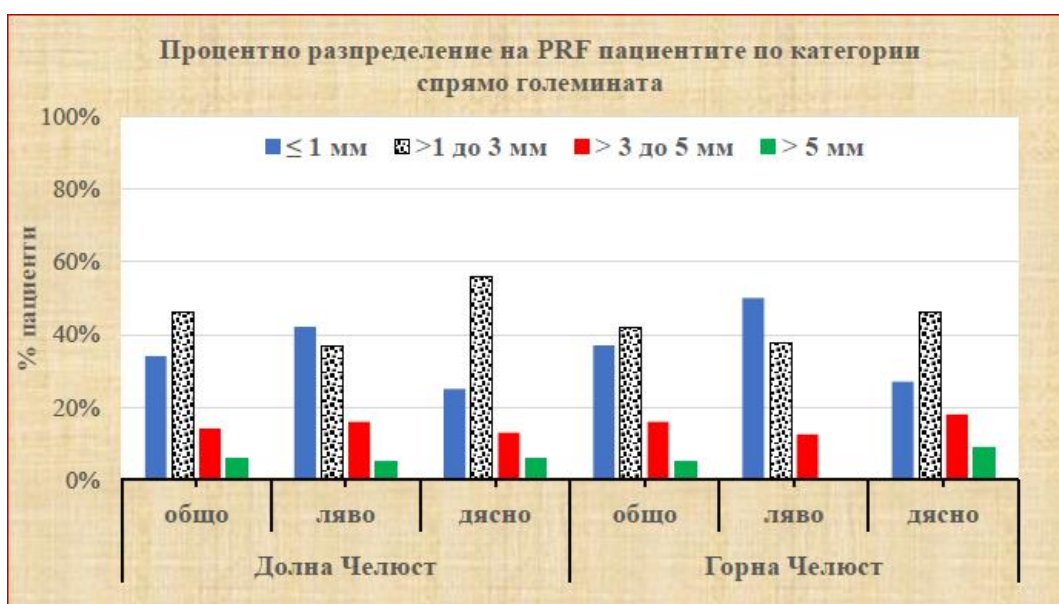
Фиг. 39. Процентно разпределение на пациентите от двете лечения спрямо големината на 6-ти месец

Отделно за групата на PRF лечение, разпределението на пациентите спрямо големината е представено на Таблица 6 и илюстрирано на Фигура 40.

Таблица 6: Процентно разпределение на пациентите в PRF групата спрямо големината

PRF лечение	Големинна (мм)			
	≤ 1 мм	> 1 - 3 мм	> 3 - 5 мм	> 5 мм
Долна челюст	12	16	5	2
	(34%)	(46%)	(14%)	(6%)
ляво	8	7	3	1
	(42%)	(37%)	(16%)	(5%)
дясно	4	9	2	1
	(25%)	(56%)	(13%)	(6%)
Горна челюст	7	8	3	1
	(37%)	(42%)	(16%)	(5%)
ляво	4	3	1	0
	(50%)	(37.5%)	(12.5%)	(0%)
дясно	3	5	2	1
	(27%)	(46%)	(18%)	(9%)

На Фигура 40 се вижда, че мнозинството от пациентите в PRF групата са категоризирани в първите две категории: ≤ 1мм и > 1-3мм. Като цяло, най-висок е процентът на пациенти с големина > 1 - 3 мм, с изключение на долна и горна челюст ляво, където най-висок процент се наблюдава в категория ≤ 1мм. Най нисък е процентът на пациенти с големина > 5мм.



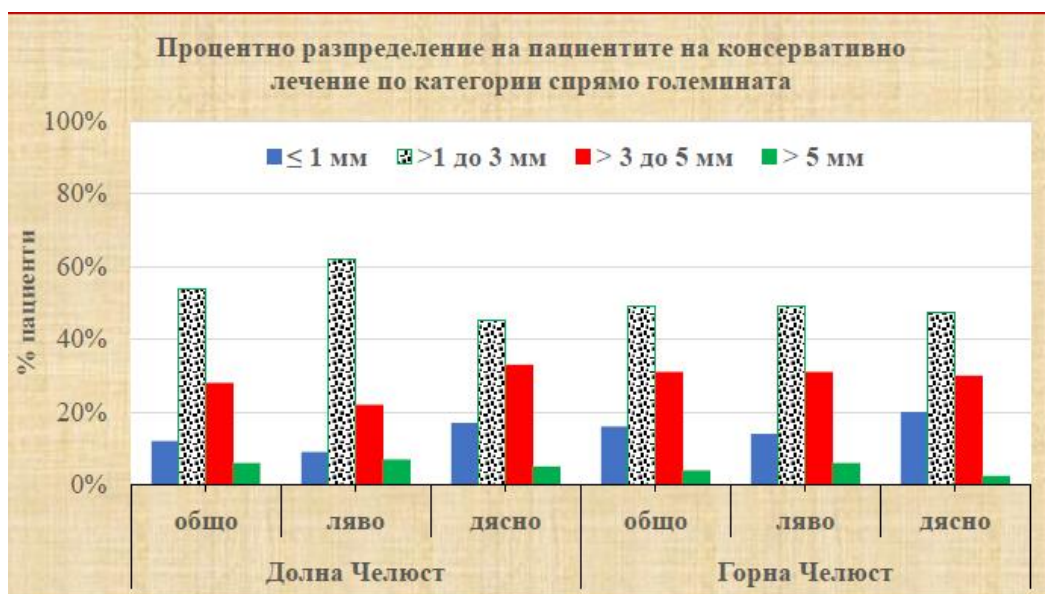
Фиг. 40. Процентно разпределение на PRF пациентите по категории спрямо големината

Разпределението на пациентите спрямо големината в групата на консервативно лечение е обобщено на Таблица 7 и илюстрирано на Фигура 41.

Таблица 7: Процентно разпределение на пациентите на консервативно лечение спрямо големината

Консервативно	Големинна (мм)			
	≤ 1 мм	>1 - 3 мм	>3 - 5 мм	> 5 мм
Долна челюст	11 (12%)	47 (54%)	24 (28%)	5 (6%)
ляво	4 (9%)	28 (62%)	10 (22%)	3 (7%)
дясно	7 (17%)	19 (45%)	14 (33%)	2 (5%)
Горна челюст	15 (16%)	44 (49%)	28 (31%)	4 (4%)
ляво	7 (14%)	25 (49%)	16 (31%)	3 (6%)
дясно	8 (20%)	19 (47.5%)	12 (30%)	1 (2.5%)

На Фигура 41 се вижда, че при консервативното лечение, най-висок процент пациенти са с големина > 1-3мм, следвани от тези с големина > 3- 5мм. Най-нисък е процентът на пациенти с големина > 5мм.



Фиг. 41. Процентно разпределение на пациентите на консервативно лечение по категории спрямо големината

Разпределение спрямо интензитета на сянката на 6 месец след лечението

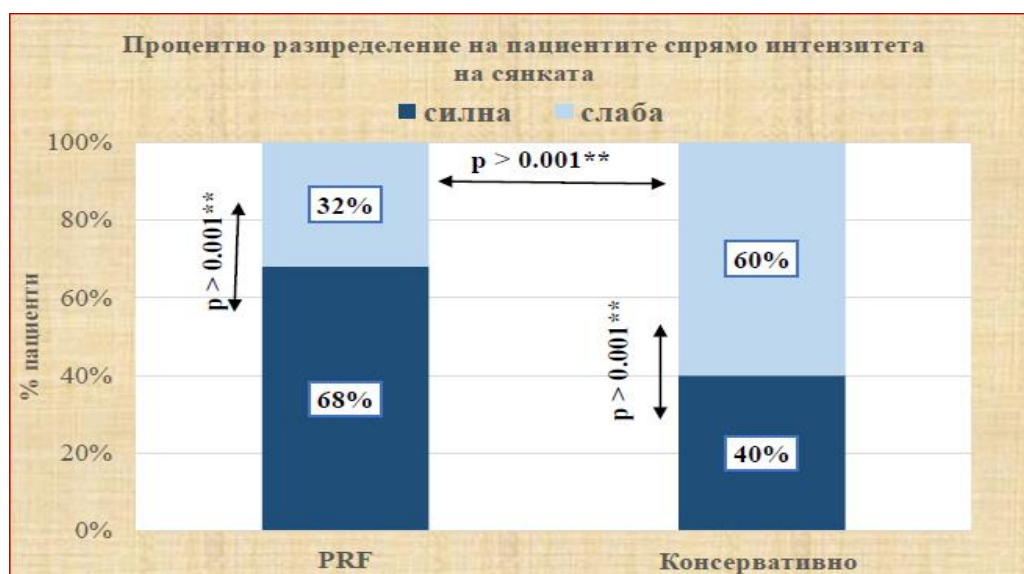
Интензитетът на сянката е измерен на 6-ти месец след лечението. Резултатите показват значимо по-висок процент (68%) на пациенти със силен интензитет на сянката в групата на PRF лечение в сравнение с тези на консервативно лечение (40%), $p < 0.001$. Обратно, в групата на консервативно лечение, процентът на пациенти със слаб интензитет (60%) е значимо по-висок от този в групата на PRF лечение (22%), $p < 0.001$. Гореописаните резултати са обобщени на Таблица 8.

Таблица 8: Разпределение спрямо интензитета на сянката в двата вида лечение

Интензитет на сянката	Вид лечение		Тест на Фишер	
	PRF	Консервативно	разлика	p
силна	40 (68%)	71 (40%)	28%	.000**
слаба	19 (32%)	107 (60%)	-28%	..000**

Пояснение: Знакът минус (-) пред стойността на разликата показва по-висок процент при консервативното лечение. *Статистическа значимост при $p < 0.05$; **Статистическа значимост при $p \leq 0.01$

Вътрешногруповото и междугрупово разпределение на пациентите спрямо интензитета на сянката е обобщено на Фигура 42. При PRF лечението преобладават пациенти със силен интензитет на сянката: 68% спрямо 32% със слаб интензитет. Разликата от 36% е статистически значима, $p < 0.001$. Обратно, при консервативното лечение, пациентите със слаб интензитет (60%) са значимо повече от тези със силен интензитет (40%) на сянката, $p < 0.001$.



Фиг.42. Процентно разпределение на пациентите спрямо интензитета на сянката

Отделно за PRF лечението, разпределението спрямо интензитета на сянката за горна и долна челюст в ляво и дясно е обобщено на Таблица 9. В долна челюст 70% от пациентите са със силен интензитет на сянката и 30% със слаб. Разликата е значима, $p = 0.003$. Разпределението в ляво и дясно в долна челюст е същото като общото разпределение: 70% със силен интензитет и 30% със слаб.

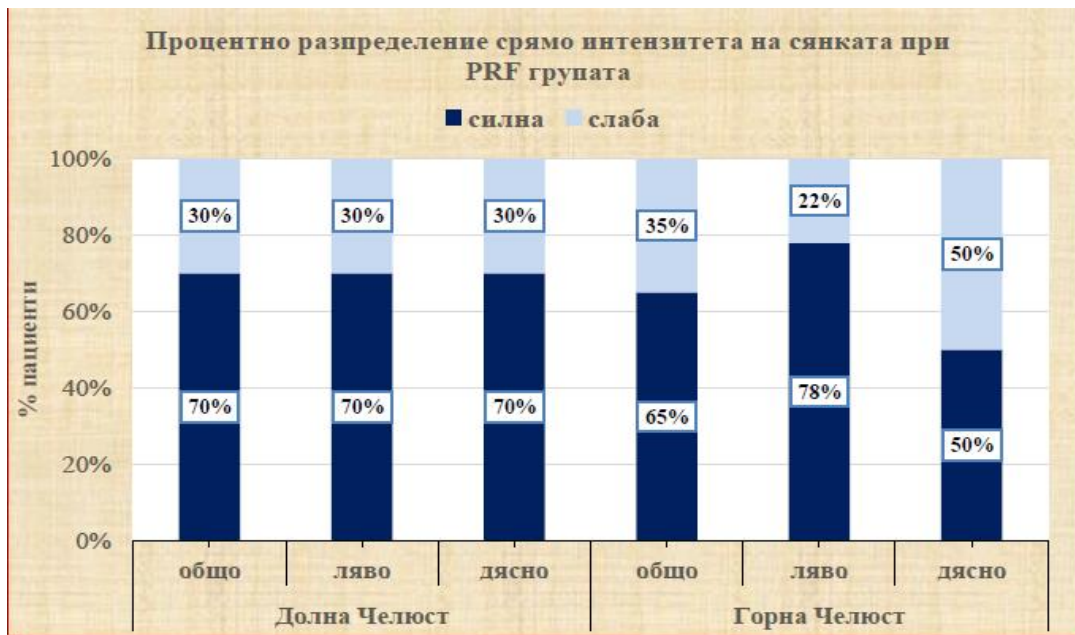
В горна челюст, 65% от пациентите са със силен интензитет и 35% са със слаб. Разликата от 30% е значима, $p = 0.03$. За разлика от долна челюст, се наблюдава различно разпределение в ляво и дясно. В ляво, 78% са със силен интензитет и 22% са със слаб, със значима разлика от 56%, $p = 0.007$. В дясно, разпределението на пациенти със силен и слаб интензитет е напълно еднакво, 50% силен и 50% слаб.

Таблица 9: Разпределение на пациентите спрямо интензитета на сянката при PRF групата

PRF лечение	Интензитет на сянката		Тест на Фишер	
	силна	слаба	разлика	p
Долна челюст	23	10		
	(70%)	(30%)	40%	.003**
ляво	9	4		
	(70%)	(30%)	40%	.03*
дясно	14	6		
	(70%)	(30%)	40%	.02*
Горна челюст	17	9		
	(65%)	(35%)	30%	.03*
ляво	11	3		
	(78%)	(22%)	56%	.007**
дясно	6	6		
	(50%)	(50%)	0%	1.00

*Статистическа значимост при $p < 0.05$; **Статистическа значимост при $p \leq 0.01$

Разпределението спрямо интензитета на сянката в долна и горна челюст при пациентите преминали PRF лечение е илюстрирано на Фигура 43.



Фиг. 43. Процентно разпределение на PRF пациентите спрямо интензитета на сянката

При консервативното лечение, разпределението спрямо интензитета на сянката за горна и долна челюст в ляво и дясно е обобщено на Таблица 10. В долна челюст 39% от пациентите са със силен интензитет на сянката и 61% показват слаб интензитет. Повисокият процент на слаб интензитет е статистически значим, $p = 0.003$. Разпределението в ляво и дясно в долна челюст е много сходно. В ляво, 40% от пациентите са със силен интензитет и 60% имат слаб интензитет. От дясно, 38% са със силен интензитет, докато 62% показват слаб интензитет.

В горна челюст, отново преобладават пациенти със слаб интензитет: 41% силен интензитет и 59% слаб, със значима разлика от 24%, $p = 0.040$. Разпределението в ляво и дясно е сходно. В ляво, 40% са със силен интензитет и 60% показват слаб интензитет. В дясно, 42% имат силен интензитет и 58% показват слаб.

Таблица 10: Разпределение на пациентите спрямо интензитета на сянката при групата на консервативното лечение

Консервативно лечение	Интензитет на сянката		Тест на Фишер	
	силна	слаба	разлика	p
Долна челюст	38 (39%)	60 (61%)	-22%	.003**
ляво	18 (40%)	27 (60%)	-20%	.093
дясно	20 (38%)	33 (62%)	-24%	.019*
Горна челюст	33 (41%)	47 (59%)	-18%	.040*
ляво	15 (40%)	22 (60%)	-20%	.163
дясно	18 (42%)	25 (58%)	-16%	.195

Пояснение: Знакът минус (-) пред стойността на разликата показва по-висок процент пациенти със слаб интензитет на сянката.*Статистическа значимост при $p < 0.05$; **Статистическа значимост при $p \leq 0.01$

Визуална представа за разпределението на силен и слаб интензитет на сянката при пациентите на консервативно лечение може се предоставя на Фигура 44.



Фиг. 44. Процентно разпределение на пациентите на консервативно лечение спрямо интензитета на сянката

Разпределение спрямо хомогенност (еднородност или нееднородност) и наличие на секвестрация 6 месеца след лечението

Хомогенността е изследвана на 6-ти месец след лечението. Процентното разпределение на пациентите от двата вида лечение е представено в три категории:

еднородност, нееднородност и наличие на секвестрация (Таблица 11). Еднородност е установена при 100% от пациентите на PRF лечение и при 69% от тези на консервативно лечение. Разликата от 31% е значима, $p < 0.001$. Нееднородност не се установява при PRF пациентите, докато при тези на консервативно лечение се наблюдава при 31%, със значимост на разликата, $p < 0.001$. Наличие на секвестрация показват 100% от пациентите на PRF лечение и 22% от тези на консервативно лечение, със значима разлика от 78%, $p < 0.001$.

Таблица 11: Процентно разпределение по хомогенност при двата вида лечение

Хомогенност	Вид лечение		Тест на Фишер	
	PRF	Консервативно	разлика	p
еднородност	59 (100%)	122 (69%)	31%	.000**
нееднородност	0 (0%)	56 (31%)	-31%	.000**
наличие на секвестрация	59 (100%)	39 (22%)	78%	.000**

Пояснение: Знакът минус (-) пред стойността на разликата показва по-висок процент при консервативното лечение.*Статистическа значимост при $p < 0.05$; **Статистическа значимост при $p \leq 0.01$

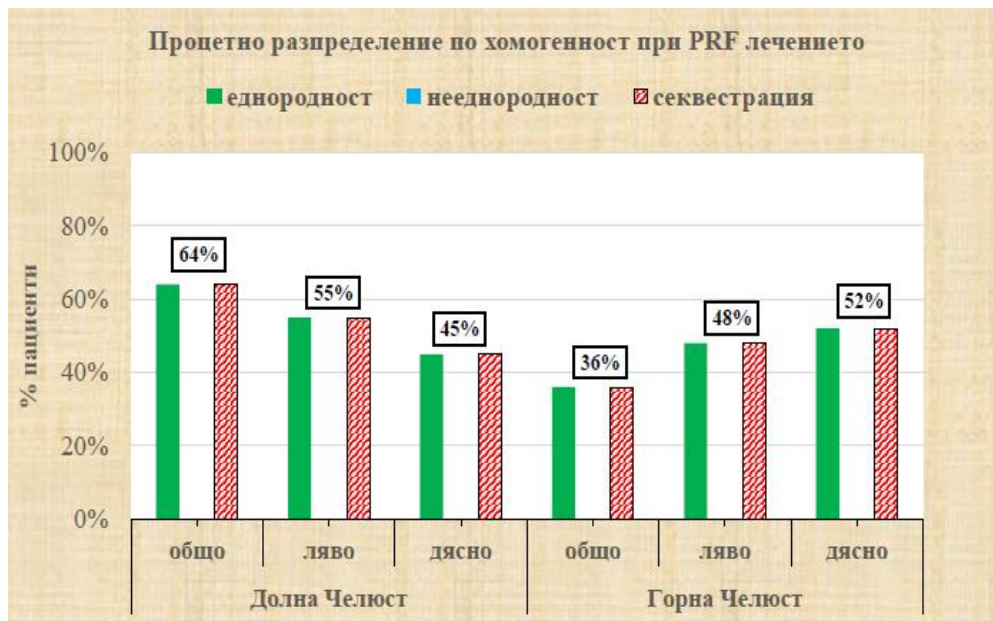
Фигура 45 илюстрира гореописаните находки на хомогенност при двата вида лечение.



Фиг. 45. Процентно разпределение на пациентите от двата вида лечение по хомогенност

Разпределението по хомогенност само за пациентите на PRF лечение е представено за горна и долна челюст в ляво и дясно на Фигура 46. Правят впечатление равните стойности за еднородност и секвестрация като цяло, както и за ляво и дясно в

долна и горна челюст. Напълно отсъстват стойности за нееднородност. Процентът на еднородност и секвестрация е по-висок в долна челюст (64%) в сравнение с горна челюст (36%). В долна челюст, процентът в ляво (55%) е по-висок от този в дясно (45%). В горна челюст, процентът на еднородност и секвестрация е малко по-нисък в ляво (48%) от този в дясно (52%).



Фиг. 46. Процентно разпределение по хомогенност в PRF групата

За консервативното лечение, разпределението по хомогенност е обобщено на Фигура 47. В сравнение с PRF групата, при консервативното лечение разпределението варира между трите категории: еднородност, нееднородност и секвестрация. В долна челюст 39% показват еднородност, 22% нееднородност и 16% секвестрация. В долна челюст, еднородността в ляво (45%) е в по-нисък процент от дясно (55%). Обратно е разпределението на нееднородността: 55% в ляво и 45% в дясно. Секвестрация се установява при 43% в ляво и 57% в дясно. В горна челюст 30% от пациентите показват еднородност, 9% нееднородност и 6% секвестрация. Еднородността в ляво (53%) е в по-висок процент от дясно (47%). Разпределението на нееднородността е обратно: 38% в ляво и 62% в дясно. Секвестрация се установява при 45% в ляво и 55% в дясно.



Фиг. 47. Процентно разпределение по хомогенност в групата на консервативно лечение

Очертания и промени в околната кост при двата вида лечение

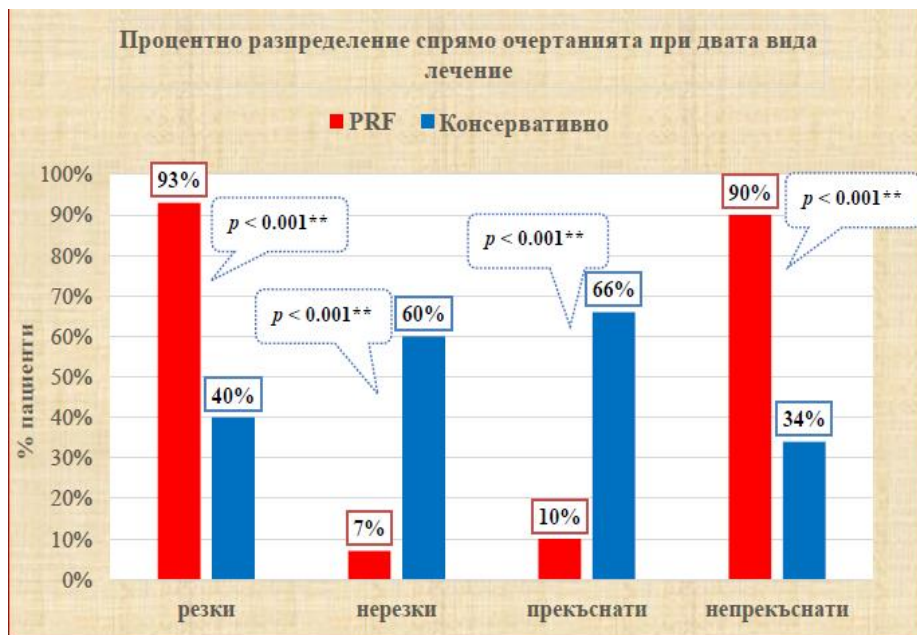
Разпределението на пациентите от двата вида лечение спрямо очертанията е представено в четири категории: резки, нерезки, прекъснати и непрекъснати (Таблица 12). Резки очертания се установяват при 93% от PRF пациентите и при 40% от тези на консервативно лечение, със значима разлика от 53%, $p < 0.001$. Нерезки очертания има при 7% от PRF лечението и при 60% от консервативното, със значима разлика от 53%, $p < 0.001$. Прекъснати очертания се наблюдават при 10% от PRF пациентите и 66% от тези на консервативно лечение, с разлика от 56%, $p < 0.001$. Непрекъснати движения преобладават при PRF лечението (90%) и се установяват при 34% от консервативното лечение, със значима разлика от 66%, $p < 0.001$.

Таблица 12: Очертания при двата вида лечение

Очертания	Вид лечение		Тест на Фишер	
	PRF	Консервативно	Разлика	p
резки	55 (93%)	72 (40%)	53%	.000**
нерезки	4 (7%)	106 (60%)	-53%	.000**
прекъснати	6 (10%)	117 (66%)	-56%	.000**
непрекъснати	53 (90%)	61 (34%)	66%	.000**

Пояснение: Знакът минус (-) пред стойността на разликата показва по-висок процент при консервативното лечение.*Статистическа значимост при $p < 0.05$; **Статистическа значимост при $p \leq 0.01$

На Фигура 48 се очертават две тенденции: 1) При пациентите на PRF лечение преобладават резки и непрекъснати очертания; 2) При пациентите на консервативно лечение, по-често се срещат нерезки и прекъснати очертания.



Фиг. 48. Процентно разпределение спрямо очертанията при двата вида лечение

Наличието на промени в околната кост е изследвано на 6-ти месец след лечението. Установява се при 18% от пациентите на консервативно лечение и не се наблюдава при пациентите на PRF лечение (Фигура 49). Разликата между двете лечения е статистически значима, $p < 0.001$.



Фиг. 49. Процент пациенти с промяна в околната кост

Обобщение на резултатите към втора задача

- 1) Установява се сходна анатоמו-топографска локализация при двата вида лечение, без значима разлика.
- 2) Относно големината, при PRF лечението се наблюдава по-висок процент на пациенти с големина ≤ 1 мм. Мнозинството от PRF групата са в първите две категории на големина: ≤ 1 мм и $> 1 - 3$ мм. Мнозинството от пациентите на консервативно лечение имат големина $> 1 - 3$ мм и $> 3 - 5$ мм.
- 3) PRF лечението се характеризира със значимо по-висок процент на пациенти със силен интензитет на сянката, докато при консервативното лечение преобладава процентът със слаб интензитет.
- 4) Относно хомогенността, при PRF лечението доминират еднородност и секвестрация, докато нееднородност не се среща. При консервативното лечение, процентът на еднородност и секвестрация е по-нисък и също се установява наличие на нееднородност.
- 5) При пациентите на PRF лечение преобладават резки и непрекъснати очертания, докато при пациентите на консервативно лечение, по-често се срещат нерезки и прекъснати очертания.
- 6) Промяна в околната кост се установява при пациентите на консервативно лечение и не се наблюдава при пациентите на PRF лечение.

3. Резултати по трета задача

Рентгенологичната оценка включва следните параметри: остеолиза и костна загуба, костна плътност, букална ширина и лингвална ширина. Остеолиза и костна плътност са проследени в четири точки от време: преди лечението, на 14-ти, 30-ти и 90-ти ден. Букална ширина и лингвална ширина са измерени на 45-ти и 90-ти ден след лечението.

Резултатите са представени като средна стойност и стандартно отклонение. Статистическата съпоставка на двете групи пациенти в отделните точки от време е направена чрез т-тест за независими извадки. Вътрешногруповото развитие в средните стойностите на параметрите е проследено във времето чрез т-тест за зависими извадки.

Рентгенологичната оценка на остеолиза и костна загуба

Промяната в средната стойност на остеолиза при двата вида лечение може да се проследи на Таблица 13. Преди лечението, PRF групата има малко по-висока средна стойност от групата с консервативно лечение, но разликата ($= 0.07$) е минимална и не е

статистически значима, $p = 0.89$. На 14-ти ден, групата на консервативно лечение показва по-висока стойност, но отново с минимална разлика ($= 0.08$) без статистическа значимост, $p = 0.77$. На 30-ти ден, стойностите са много сходни без значима разлика, $p = 0.86$. Единствено на 90-ти ден се отчита значима разлика между двата вида лечение, $p = 0.049$. По-висока средна стойност ($= 8.97$) се наблюдава при PRF лечението в сравнение с тази (9.98) при консервативното лечение.

Таблица 13: Съпоставка на пациенти на PRF и консервативно лечение относно остеолиза и костна загуба

Остеолиза и костна загуба	Вид лечение		t-тест		
	PRF	консервативно (медикаментозно)	разлика	t	p
Преди лечението	10.05 ± 1.80	9.98 ± 2.24	0.07	0.24	.89
14-ти ден	9.25 ± 1.91	9.33 ± 1.76	-0.08	-0.28	.77
30-ти ден	7.77 ± 1.78	7.72 ± 2.10	0.05	0.18	.86
90-ти ден	8.97 ± 1.82	8.39 ± 2.26	0.58	1.99	.049*

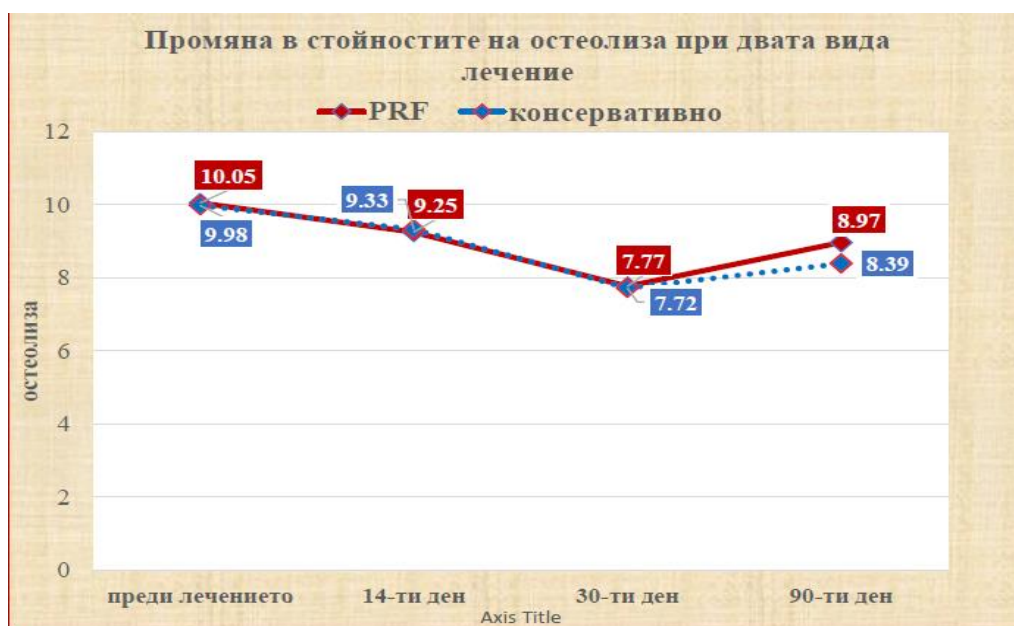
Пояснение: Знакът минус (-) пред стойността на разликата показва по-висока средна стойност при консервативното лечение. *Статистическа значимост при $p < 0.05$; **Статистическа значимост при $p \leq 0.01$

Вътрешногруповата и междугрупова динамика в стойностите на остеолиза преди лечението, на 14-ти, 30-ти и 90-ти ден след лечението е илюстрирана на Фигура 50. Очертава се сходството между двете групи пациенти. В първите три точки от време стойностите са много сходни и графиките се припокриват. Единствено на 90-ти ден, се вижда леко разграничение, като по висока е стойността при PRF лечението, както вече беше описано в предходния абзац. Очертава се също тенденция на намаляване на стойностите на остеолиза и при двете групи.

Вътрешно в PRF групата, стойността намалява от 10.05 преди лечението на 9.25 на 14-ти ден. Разликата ($= 0.80$) е статистически значима, $p = 0.002$. На 30-ти ден, стойността намалява на 7.77, със значима разлика от 1.48, $p < 0.001$. На 90 ти ден следва повишение на средната стойност на 8.97. Разликата от 1.20 е също статистически значима, $p < 0.001$.

При групата с консервативно лечение се наблюдава подобна тенденция на снижаване на средната стойност на остеолиза в първите три точки от време. На 14-ти ден, се отчита средна стойност 9.33, която е с 0.65 по-ниска от тази преди операцията. Разликата е значима, $p < 0.001$. На 30-ти ден, се установява средна стойност 7.72, със

значимо понижаване от 1.61, $p < 0.001$. На 90-ти ден, подобно на PRF групата, настъпва значимо повишение от 0.67 единици и средната стойност достига 8.39, $p < 0.001$.



Фиг. 50. Промяна в стойностите на остеолиза при PRF и консервативно лечение

Рентгенологичната оценка на костна плътност

Съпоставката на двете групи пациенти относно костна плътност (Таблица 14) показва липса на значима разлика преди лечението, със средни стойности 101.91 (PRF) и 104.52 (консервативно лечение), $p = 0.65$. На 14-ти ден, настъпва промяна и костната плътност при пациентите с PRF лечение е значимо по-висока с 26.10, $p < 0.001$. На 30-ти ден отново се отчита по-висока стойност при PRF групата, със значима разлика от 36.24 единици, $p < 0.001$. На 90-ти ден, разликата между двете групи нараства. Стойността на костна плътност при PRF групата достига 159.17 и е с 67.85 по-висока от тази на групата с консервативно лечение (91.32), $p < 0.001$.

Таблица 14: Съпоставка на пациенти PRF и консервативно лечение относно костна плътност

Костна плътност	Вид лечение		t-тест		
	PRF	консервативно (медикаментозно)	разлика	t	p
Преди лечението	101.91 ± 40.28	104.52 ± 43.54	-2.61	0.44	.65
14 ден	128.76 ± 37.45	102.66 ± 36.68	26.10	4.66	.000**
30 ден	135.66 ± 39.13	99.42 ± 47.64	36.24	5.83	.000**
90 ден	159.17 ± 31.04	91.32 ± 36.35	67.85	13.92	.000**

Пояснение: Знакът минус (-) пред стойността на разликата показва по-висока средна стойност при консервативното лечение. *Статистическа значимост при $p < 0.05$; **Статистическа значимост при $p \leq 0.01$

Докато развитието на остеолиза при двете групи показва сходна тенденция, относно костна плътност се очертават две различни тенденции. Вътрешно груповото и междугрупово развитие на костната плътност преди лечението, на 14-ти, 30-ти и 90-ти ден след лечението е илюстрирано на Фигура 51. Докато при PRF лечението се наблюдава увеличение в средната стойност на костната плътност, при консервативното лечение настъпва понижение.

Вътрешно в PRF групата, на 14-ти ден, средната стойност се увеличава от 104.52 на 128.76. Увеличението от 26.85 е статистически значимо, $p < 0.001$. На 30-ти ден настъпва ново увеличение от 6.9, но стойността на увеличението не е значима, $p = 0.178$. На 90-ти ден отново се отчита увеличение от 23.51, което е значимо, $p < 0.001$.

При групата с консервативно лечение, на 14-ти ден настъпва понижение в средната стойност на костна плътност от 104.52 на 102.66. Понижението от 1.86 единици не е статистически значимо, $p = 0.55$. Стойността продължава да намалява до 99.42 на 30-ти ден, но понижението от 3.24 единици не е значимо, $p = 0.29$. На 90-ти ден, костната плътност има най-ниска стойност (91.32), със значима стойност на разликата от 8.1, $p = 0.004$.



Фиг. 51. Промяна в стойностите на костна плътност при PRF и консервативно лечение

Рентгенологичната оценка на букална и лингвална ширина

Букалната ширина е измерена в две точки от време, на 45-ти и 90-ти ден след лечението. Резултатите са обобщени на Таблица 15. На 45-ти ден, PRF групата има средна букална ширина 1.50мм, докато групата с консервативно лечение показва

стойност от 0.62мм. Разликата от 0.88мм е статистически значима, $p < 0.001$. На 90-ти ден се наблюдава обратна тенденция – средната стойност при консервативното лечение (1.34мм) е по-висока с 0.12мм от тази на PRF групата, със значимост на разликата, $p = 0.016$.

Таблица 15: Съпоставка на пациенти с PRF и консервативно лечение относно букална ширина

Букална Ширина (мм)	Вид лечение		t-тест		
	PRF	консервативно (медикаментозно)	разлика	t	p
45-ти ден	1.50 ± 0.48	0.62 ± 0.13	0.88	13.91	.000**
90-ти ден	1.22 ± 0.26	1.34 ± 0.48	-0.12	-2.43	.016*

Пояснение: Знакът минус (-) пред стойността на разликата показва по-висока средна стойност при консервативното лечение. * Статистическа значимост при $p < 0.05$; ** Статистическа значимост при $p \leq 0.01$

Междугруповата и вътрешногруповата динамика в стойностите на букалната ширина е илюстрирана на Фигура 52. Ясно се очертава разликата между двете групи пациенти. Докато при PRF лечението, стойността намалява значимо от 1.5мм на 45-ти ден на 1.22мм на 90-ти ден ($p < 0.001$), при групата на консервативно лечение, стойността се увеличава значимо от 0.62мм на 45-ти ден на 1.22мм на 90-ти ден, $p < 0.001$.



Фиг. 52. Промяна в стойностите на букалната ширина при PRF и консервативно лечение

Лингвалната ширина също е измерена в две точки от време, на 45-ти и 90-ти ден. И двете измерения показват значимо по-висока стойност при PRF лечението. На 45-ти ден, средната стойност на PRF групата е 2.44мм, докато тази на консервативното лечение е 1.40мм. Разликата от 1.04мм е статистически значима, $p < 0.001$. На 90-ти ден, PRF пациентите показват средна лингвална ширина 2.13мм, а тези с консервативно лечение имат стойност 1.48мм, със значима разлика от 0.65мм ($p < 0.001$).

Таблица 16: Съпоставка на пациенти с PRF и консервативно лечение относно лингвална ширина

Лингвална Ширина (мм)	Вид лечение		t-тест		
	PRF	консервативно (медикаментозно)	разлика	t	p
45-ти ден	2.44 ± 0.98	1.40 ± 0.43	1.04	7.90	.000**
90-ти ден	2.13 ± 0.48	1.48 ± 0.41	0.65	9.33	.000*

* Статистическа значимост при $p < 0.05$; ** Статистическа значимост при $p \leq 0.01$

Промяната в стойностите на лингвалната ширина в двете точки от време при двата вида лечение може да се проследи на Фигура 53. Очертава се различна тенденцията спрямо вида на лечението. При PRF групата настъпва значимо понижение от 2.44мм на 2.13мм ($p = 0.004$), докато при консервативното лечение стойността намалява от 1.40мм на 45-ти ден на 1.48мм на 90-ти ден, със значима разлика от 0.08, $p = 0.012$.



Фиг. 53. Промяна в стойностите на лингвалната ширина при PRF и консервативно лечение

Обобщение на резултатите към трета задача

1) И при двата вида лечение стойностите на остеолиза са сходни и се променят по сходен начин - намаляват значимо до 30-ти ден, след което настъпва увеличение на 90-ти ден, но стойностите на 90-ти ден са по-ниски от тези преди лечението и на 14-ти ден.

2) Костната плътност на двете групи е сходна преди лечението, но в процеса на време значимо по-високи стойности се наблюдават при PRF групата. Освен това, промяната в стойностите на костна плътност показва различни тенденции при двата вида лечение. При PRF групата настъпва постепенно увеличение, като най-висока стойност се отчита на 90-ти ден. При групата на консервативно лечение, средната костна плътност намалява и на 90-ти ден се наблюдава най ниска стойност.

3) Букалната ширина е с по-висока стойност при PRF групата на 45-ти ден, но на 90-ти ден тенденцията се сменя и се отчита по-висока стойност при пациентите с консервативно лечение. Вътрешногруповата промяна следва различни посоки при двата вида лечение. PRF лечението показва намаляване на средната стойност между 45-ти и 90-ти ден, докато при консервативното лечение средните стойности между двете измервания бележат повишаване.

4) Лингвалната ширина има значимо по-високи стойности при PRF групата и се променя различно при двата вида лечение. При лечение с PRF се наблюдава намаляване на ширината между 45-ти и 90-ти ден, а при консервативното настъпва увеличение между двете точки от време.

4. Резултати по четвърта задача

В четвърта задача се проследяват клинични показатели при двете групи пациенти, тези лекувани хирургично с PRF и лекуваните консервативно, в пет точки от време: веднага след интервенцията; на 7-ми, 14-ти, 30-ти и 90-ти ден след интервенцията. Клиничните показатели включват наличие на зачервяване, оток, здрава грануляционна тъкан и признаци на епителизация.

Наличие на зачервяване

Резултатите от съпоставката на двете групи пациенти относно наличие на зачервяване са обобщени на Таблица 17. Веднага след интервенцията, зачервяване се наблюдава при 100% от пациентите, независимо от метода на лечение. На 7-ми ден след интервенцията, 86% от пациентите с PRF имат зачервяване и 89% от тези с консервативно лечение. Разликата от 3% не е статистически значима, $p = 0.636$.

На 14-ти ден, пациентите със зачервяване в PRF групата съставляват 22%, а тези в групата с консервативно лечение възлизат на 63%. Разликата от 41% е статистически значима, $p < 0.001$. На 30-ти ден, процентът на пациенти със зачервяване при PRF групата намалява на 3%, а този при групата с консервативно лечение на 26%, със значима разлика от 23%, $p < 0.001$. На 90-ти ден, при PRF групата не се наблюдава зачервяване (0%), а при тази с консервативно лечение се отчита при 12% от пациентите, със значима разлика, $p = 0.003$.

Таблица 17: Съпоставка на пациенти на PRF и консервативно лечение относно наличие на зачервяване

Проследяване на зачервяването	Вид лечение		Тест на Фишер	
	PRF	Консервативно (медикаментозно)	разлика	P
След интервенцията	59 (100%)	178 (100%)	0%	-
7-ми ден	51 (86%)	159 (89%)	-3%	.636
14-ти ден	13 (22%)	113 (63%)	-41%	.000**
30-ти ден	2 (3%)	46 (26%)	- 23%	.000**
90-ти ден	0 0%	21 (12%)	-12%	.003**

Пояснение: Знакът минус (-) пред стойността на разликата показва по-висок процент при консервативното лечение. *Статистическа значимост при $p < 0.05$; **Статистическа значимост при $p \leq 0.01$

Промяната в процента на пациенти със зачервяване в PRF групата в петте точки от време може да се проследи на Фигура 54. Непосредствено след интервенцията, зачервяване се наблюдава при 100% от пациентите. На 7-ми ден, се отчита намаляване на 86% и разликата от 14% с началната точка е статистически значима, $p = 0.006$. На 14-ти ден зачервяване се наблюдава при 22% от пациентите. Съществува 62% намаляване относно 7-ми ден, което е статистически значимо, $p < 0.001$. На 30-ти ден, зачервяване имат само 3% от пациентите, с 19% значимо намаляване относно 14-ти ден, $p = 0.004$. Между 30-ти и 90-ти ден, зачервяването намалява до 0%, но разликата от 3% не е значима, $p = 0.496$.



Фиг. 54. Промяна в процента пациенти със зачервяване при PRF групата

В групата на консервативно лечение също се наблюдава значимо намаляване в процента на пациенти със зачервяване от началната точка до 90-ти ден (Фигура 55). Подобно на PRF групата, непосредствено след интервенцията, зачервяване се наблюдава при 100% от пациентите. На 7-ми ден настъпва намаляване на 89%, със значима разлика от 11%, $p < 0.001$. На 14-ти ден зачервяване се наблюдава при 63% от пациентите, с намаляване от 26% относно 7-ми ден, което е статистически значимо, $p < 0.001$. На 30-ти ден, зачервяване имат 26% от пациентите, с 37% значимо намаляване относно 14-ти ден, $p < 0.001$. Между 30-ти и 90-ти ден, зачервяването намалява на 12% със значима разлика от 14% е значима, $p = 0.001$.



Фиг. 55 Промяна в процента пациенти със зачервяване при групата на консервативно лечение

Наличието на оток

Проследяване на наличието на оток е направено в същите пет отправни точки от време: след интервенцията, на 7-ми, 14-ти, 30-ти и 90-ти ден след интервенцията. Резултатите са обобщени на Таблица 18. Непосредствено след интервенцията и при двете групи се наблюдава оток при 100% от пациентите. На 7-ми ден, процентът намалява на 69% при PRF групата и 58% при пациентите преминали консервативно лечение. Процентът на оток при консервативната група е 11% по-нисък, но разликата не е статистически значима, $p = 0.126$.

На 14-ти ден оток се наблюдава при 3% от PRF пациентите и при 19% от тези с консервативно лечение. Разликата от 16% е статистически значима, $p = 0.003$. На 30-ти ден, оток имат само 3% от пациентите, с 19% значимо намаляване относно 14-ти ден, $p = 0.004$. Между 30-ти и 90-ти ден, отокът намалява до 0%, но разликата от 3% не е значима, $p = 0.496$. На 30-ти ден, никой от пациентите с PRF лечение няма оток (0%), а при групата с консервативно лечение оток се наблюдава само при 2%. Разликата е минимална и не е статистически значима, $p = 0.576$. На 90-ти ден, и при двете групи няма пациенти с оток.

Таблица 18: Съпоставка на пациенти на PRF и консервативно лечение относно наличие на оток

Проследяване на отока	Вид лечение		Тест на Фишер	
	PRF	Консервативно (медикаментозно)	разлика	p
След интервенцията	59 (100%)	178 (100%)	0%	-
7-ми ден	41 (69%)	103 (58%)	11%	.126
14-ти ден	2 (3%)	34 (19%)	-16%	.003**
30-ти ден	0 (0%)	3 (2%)	-2%	.576
90-ти ден	0 (0%)	0 (0%)	0%	-

Пояснение: Знакът минус (-) пред стойността на разликата показва по-висок процент при консервативното лечение. *Статистическа значимост при $p < 0.05$; **Статистическа значимост при $p \leq 0.01$

Вътрешногруповата динамика в наличието на оток е представена на Фигури 56 и 57. На Фигура 56 се вижда развитието за PRF групата. Между началната точка и 7-ми ден настъпва намаляване на отока от 100% на 69%. Понижението от 31% е

статистически значимо, $p < 0.001$. Между 7-ми и 14-ден се наблюдава ново значимо намаляване от 66% на 3%, $p < 0.001$. На 30-ти ден отокът изчезва изцяло и това състояние се задържа до 90-ден.



Фиг. 56. Промяна в процента пациенти с оток при групата на PRF лечение

Вътрешногруповата динамика при пациентите на консервативно лечение е илюстрирана на Фигура 57. Непосредствено след интервенцията, оток се наблюдава при 100% от пациентите в тази група. На 7-ми ден настъпва намалява до 58%, със значима разлика от 42%, $p < 0.001$. На 14 ден, пациентите с оток съставляват само 19%. В сравнение със 7-ми ден, има значимо намаляване от 39%, $p < 0.001$. На 30-ти ден само 2% от пациентите имат оток с 17% значима разлика относно 14-ти ден, $p < 0.001$. На 90-ти ден, отокът изчезва при всички пациенти преминали консервативно лечение.



Фиг. 57. Промяна в процента пациенти с оток при групата на консервативно лечение

Наличие на здрава грануляционна тъкан

Наличието на здрава грануляционна тъкан при двете групи пациенти е проследено в петте точки от време и резултатите са обобщени на Таблица 19. Веднага след интервенцията, здрава грануляционна тъкан не се установява при никой от пациентите, независимо от вида на лечението. На 7-ми ден се наблюдава при 86% от PRF групата и при 83% от групата с консервативно лечение, без значима разлика, $p = 0.683$. На 14-ти ден, здрава грануляционна тъкан се наблюдава при 100% от PRF групата и 94% от тази с консервативно лечение. Разликата от 6% не е значима, $p = 0.07$. На 30-ти и 90-ти ден, здрава грануляционна тъкан се установява при всички пациенти, независимо от вида на лечението.

Таблица 19. Съпоставка на пациенти с PRF и консервативно лечение относно наличие на здрава грануляционна тъкан

Проследяване на здравата грануляционна тъкан	Вид лечение		Тест на Фишер	
	PRF	Консервативно (медикаментозно)	разлика	p
След интервенцията	0 (0%)	0 (0%)	0%	-
7-ми ден	51 (86%)	148 (83%)	3%	.683
14-ти ден	59 (100%)	167 (94%)	6%	.07
30-ти ден	59 (100%)	178 (100%)	0%	-
90-ти ден	59 (100%)	178 (100%)	0%	-

Промяната в наличие на здрава грануляционна тъкан за групата на PRF лечение може да се проследи на Фигура 58. Непосредствено след интервенцията, здрава тъкан не се установява при никой от пациентите в тази група. На 7-ми ден, настъпва значима промяна, като при 86% от групата се наблюдава здрава грануляционна тъкан, $p < 0.001$. На 14-ти ден при всички (100%) пациенти е установена здрава грануляционна тъкан. Увеличението от 14% е статистически значимо, $p = 0.006$. На 30-ти и 90-ти ден не настъпва промяна, при всички пациенти е налична здрава грануляционна тъкан.



Фиг. 58. Промяна в процента пациенти със здрава грануляционна тъкан при групата на PRF лечение

При групата на консервативно лечение (Фигура 59), непосредствено след интервенцията здрава тъкан не се установява при никой от пациентите. На 7-ми ден, е налична при 83% от пациентите, със значимо процентно нарастване, $p < 0.001$. На 14-ти ден, 94% показват здрава грануляционна тъкан. Увеличението от 11% е статистически значимо, $p = 0.002$. На 30-ти ден, при всички пациенти е налична здрава грануляционна тъкан, със значимо нарастване от 6% спрямо 14-ти ден, $p = 0.01$. На 90-ти ден, не се наблюдава промяна, запазва се 100% наличие на здрава тъкан.



Фиг. 59. Промяна в процента пациенти със здрава грануляционна тъкан при групата на консервативно лечение

Наличие на признаци на епителизация

Признаци на епителизация не се установяват непосредствено след интервенцията, независимо от вида на лечението. На 7-ми ден се наблюдават при 80% от PRF групата и при 43% от групата с консервативно лечение, със значима разлика от 37%, $p < 0.001$. На 14-ти ден, 100% от пациентите на PRF лечение имат признаци на епителизация, докато при консервативното лечение признаци се отчитат при 55%, със значима разлика от 45%, $p < 0.001$.

На 30-ти ден, процентът се задържа при пациентите на PRF лечение и се покачва на 63% при тези с консервативно лечение. Разликата между групите е 37% и е значима, $p < 0.001$. Подобна тенденция се отчита на 90 тия ден. Въпреки че в групата на консервативно лечение, процентът нараства на 87%, разликата с PRF групата остава значима, $p = 0.001$.

Таблица 20: Съпоставка на пациенти на PRF и консервативно лечение относно признаци на епителация

Проследяване на признаците на епителизация	Вид лечение		Тест на Фишер	
	PRF	Консервативно (медикаментозно)	разлика	p
След интервенцията	0 (0%)	0 (0%)	0%	-
7-ми ден	47 (80%)	76 (43%)	37%	.000**
14-ти ден	59 (100%)	98 (55%)	45%	.000**
30-ти ден	59 (100%)	113 (63%)	37%	.000**
90-ти ден	59 (100%)	154 (87%)	23%	.001**

* Статистическа значимост при $p < 0.05$; ** Статистическа значимост при $p \leq 0.01$

Промяната в признаците на епителизация за петте точки от време в групата на пациенти преминали PRF лечение е илюстрирана на Фигура 60. Непосредствено след интервенцията, епителизация не се наблюдава при никой от пациентите. На 7-ми ден, епителизация се установява при 80% от PRF пациентите и увеличението на процента е значимо, $p < 0.001$. На 14-ти ден 100% от пациентите имат признаци на епителизация, със значимо нарастване от 20%, $p < 0.001$. На 30-ти и 90-ти ден се запазва наличие на признаци на епителизация при 100% от пациентите перминали PRF лечение.



Фиг. 60. Промяна в процента пациенти с признаци на епителизация при PRF групата

Промяната в признаците на епителизация за петте точки от време в групата на пациенти преминали PRF лечение е илюстрирана на Фигура 61. Непосредствено след интервенцията, епителизация не се наблюдава при никой от пациентите. На 7-ми ден, епителизация се установява при 80% от PRF пациентите и увеличението на процента е значимо, $p < 0.001$. На 14-ти ден 100% от пациентите имат признаци на епителизация, със значимо нарастване от 20% в сравнение с 14-ти ден, $p < 0.001$. На 30-ти и 90-ти ден се запазва наличие на признаци на епителизация при 100% от пациентите преминали PRF лечение.

При консервативното лечение също се наблюдава увеличение на процента на пациенти с епителизация, но не така рязко както при PRF лечението. На 7-ми ден, 43% от пациентите показват признаци спрямо 0% непосредствено след интервенцията. Увеличението е значимо, $p < 0.001$. На 14-ти ден настъпва ново значимо увеличение от 12% и като цяло 55% от пациентите показват признаци на епителизация, $p = 0.026$. На 30-ти ден 63% от пациентите имат признаци, но увеличението от 6% не е значимо, $p = 0.131$. На 90-ти ден настъпва значимо увеличение от 24% и пациентите с признаци съставляват 87%, $p < 0.001$. Трябва да се отбележи, че при тази група не се отчита 100% наличие на признаци на епителизация. В крайната точка от време 13% от пациентите не показват такива признаци.



Фиг. 61. Промяна в процента пациенти с признаци на епителизация при групата на консервативно лечение

Обобщение на резултатите към четвърта задача

- 1) И при двата вида лечение настъпва значимо намаляване в процента на пациенти със зачервяване между интервенцията и на 90-ти ден, но при PRF лечението намаляването настъпва по-бързо и е статистически по-голямо от това на групата на консервативно лечение.
- 2) Развитието на оток показва подобна тенденция при двата вида лечение. От 100% след интервенцията наличието на оток намалява до 0% на 90-ти ден. В отделните точки от време, не се установява значима разлика в развитието на двете групи, освен на 14-ти ден, когато по-голямо намаляване настъпва в PRF групата.
- 3) Развитието на здрава грануляционна тъкан е сходно при двете лечения: Появява се на 7-ми ден при мнозинството от пациентите и до 30-ти ден при всички пациенти, независимо от лечението.
- 4) Развитието на признаци на епителизация се различава при двата вида лечение. При PRF групата развитието е бързо и до 14-ти ден всички пациенти показват признаци на епителизация. Развитието е по-бавно и постепенно при консервативната група и не достига 100%. На 90-ти ден, 13% от пациентите не показват признаци на епителизация.

IV. ОБОБЩЕНИЕ И ИЗВОДИ

1. Честотата на МИОНЧ в България в периода 2015-2018 се повишава ежегодно до 8,5%, което е в съответствие с установените в други проучвания и приети от Американската асоциация на стоматолозите и лицево-челюстните хирурзи норми.
2. Налице е твърда тенденция на статистическа значимост на МИОНЧ и лечението с ibandronic acid. 92% от всички случаи са проявление вследствие на лечение с ibandronic acid.
3. PRF показва много по-добри резултати по отношение на костната плътност, буналната и лингвалната ширина от консервативното лечение и в дългосрочен план. В процеса на време тя е със значимо по-високи стойности при PRF групата, където настъпва постепенно увеличение, като най-висока стойност се отчита на 90-ти ден. При групата на консервативно лечение, средната костна плътност намалява и на 90-ти ден се наблюдава най-ниска стойност. Букалната ширина в PRF групата намалява на 90-тия ден спрямо групата на консервативното лечение. Лингвалната ширина има значимо по-високи стойности при PRF групата и се променя различно при двата вида лечение. При лечение с PRF се наблюдава намаляване на ширината между 45-ти и 90-ти ден, а при консервативното настъпва увеличение между двете точки от време.
4. На 6-тия месец не се установяват статистически значими различия в анатомо-топографската локализация при двата вида лечение. Установяват се известни различия по отношение на големината. При PRF лечението се наблюдава по-висок процент на пациенти с големина ≤ 1 мм. Мнозинството от PRF групата са в първите две категории на големина: ≤ 1 мм и $> 1 - 3$ мм. Мнозинството от пациентите на консервативно лечение имат големина $> 1 - 3$ мм и $> 3 - 5$ мм.
5. PRF лечението показва много по-добри цялостни резултати в дългосрочен план при проследяването с компютърната томография на 6-тия месец в сравнение с консервативното лечение. PRF лечението се характеризира със значимо по-висок процент на пациенти със силен интензитет на сянката, докато при консервативното лечение преобладава процентът със слаб интензитет.

6. Сравнявайки двата вида лечение по отношение на хомогенността и очертанията, то пациентите в PRF имат значително по-добри резултати на 6-ия месец. При PRF лечението доминират еднородност и секвестрация, докато при консервативното лечение, процентът на еднородност и секвестрация е по-нисък и също се установява наличие на нееднородност. При пациентите на PRF лечение преобладават резки и непрекъснати очертания, докато при пациентите на консервативно лечение, по-често се срещат нерезки и прекъснати очертания.

7. При нито един от пациентите в групата на PRF лечението не се установява промяна в околната кост, за разлика от групата на консервативното лечение.

8. PRF показва добри резултати по отношение на заздравяването: зачервяването, като на 90-ти ден, то настъпва по-бързо и е статистически по-голямо от това на групата на консервативно лечение; здравата грануляционна тъкан се появява на 7-ия ден; развитието на признаци на епителизация при PRF групата е бързо и до 14-ти ден всички пациенти показват признаци на епителизация. При консервативната група тя е по-бавна и постепенна и не достига 100%.

9. Лечението с МИОНЧ с мембрана от богат на тромбоцити фибрин показва надеждни резултати както в краткосрочен, така и в дългосрочен план по отношение на заздравяването както на меките, така и на твърдите тъкани. То показва много по-добри резултати на епителизация и костна плътност, а също така и на цялостно заздравяване, в сравнение с консервативното лечение. То би могло да се използва като съвременна алтернатива на медикаментозно лечение.

V. ПРИНОСИ

Приноси с оригинален научно-приложен характер:

1. За първи път у нас се прави проучване на честотата на МИОНЧ и използваните бисфосфонати за лечение на пациентите.
2. В настоящето изследване за първи път у нас се използва мембрана от богат на тромбоцити фибрин (PRFm) за лечение на МИОНЧ.
3. За първи път у нас се прави сравнителна клинична оценка на заздравителните възможности на мембраната от богат на тромбоцити фибрин (PRFm), в сравнение с консервативния метод на лечение на МИОНЧ.
4. За първи път у нас се прави сравнителна рентгенологична оценка за възможностите за костна плътност и регенерация на мембраната от богат на тромбоцити фибрин (PRFm), в сравнение с консервативния метод на лечение на МИОНЧ.
5. За първи път у нас се прави сравнително компютърно-топографско изследване за възможностите за цялостно оздравяване в дългосрочен план на мембраната от богат на тромбоцити фибрин (PRFm), в сравнение с консервативния метод на лечение на МИОНЧ.

VI. ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМАТА

1. Случай на лечение и проследяване на медикаментозно-индуцирана остеонекроза на челюстите с приложение на PRF

R Tsolov, G Yordanov

Редки болести и лекарства сираци 11 (4)

2. STAGES AND PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF ACTION OF MRONJ

R Tsolov, G Yordanov

Knowledge International Journal 43 (4), 677-679

3. Use of platelet-rich plasma in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. A case report

R Tsolov, G Yordanov

Varna Medical Forum 9 (2)