

УДК: 616.31-08+616.716+616.717+616.71-081.46

Пюрик В.П., Проць Г.Б., Деркач Л.З., Пюрик Я.В., Омельчук Л.Г.

**Використання макро- і мікроелементного складу аутологічного кісткового мозку і штучних заміників кістки в лікуванні хворих з післяопераційними кістковими дефектами щелеп**

Івано-Франківський національний медичний університет

**Резюме.** Чисельними дослідженнями доведено, що життєво потрібними елементами, які забезпечують нормальне функціонування систем та органів людини, є залізо, кальцій, цинк і марганець. Так залізо – мікроелемент, який входить до складу більш як 70 ферментних систем, бере участь у транспорті кисню (міоглобін) і електронів (цитохроми, залізосеропротеїни), є каталізатором перекисного окислення ліпідів, впливає на стан імунної системи, розвиток клітин організму тощо. Кальцій – макроелемент, який входить до складу кісткової і хрящової тканини, забезпечує важливі функції клітин (ферментну, енергетичну, секреторну, фагоцитарну), впливає на обмін речовин. Цинк і марганець – мікроелементи, які беруть участь в активації ферментативних систем і забезпечують нормальне розмноження і розвиток клітин. Робота присвячена розробці і застосуванню нових остеопластичних матеріалів на основі аутологічного кісткового мозку збагаченого макро і мікроелементами для заповнення післяопераційних кісткових дефектів щелеп.

На підставі клініко-рентгенологічних, антропометричних, ехоостеометричних досліджень доведено, що використання загальноприйнятих методик лікування радикальних кіст щелеп супроводжується частими ускладненнями, а утворення кісткового регенерату є довготривалим. Клінічні та біохімічні дослідження не виявили місцевого чи загального впливу новостворених комбінованих матеріалів на організм пацієнтів.

Розроблено, обґрунтовано та апробовано нові методи заповнення післяопераційних кісткових порожнин шляхом поєднання штучних заміників кістки з аутологічним кістковим мозком, які дозволили попередити розвиток ускладнень запального і атрофічного характеру.

**Ключові слова:** порожнинні дефекти щелеп, радикальні кістки, штучні заміники кістки, аутоаутологічний кістковий мозок, мікроелементи, мікроелементи.

Основним завданням хірургічного заміщення кісткових порожнин щелеп є профілактика післяопераційних ускладнень і оптимізація та запуск процесів репараційного остеогенезу [1,2,4]. Чисельними дослідженнями доведено, що життєво потрібними елементами, які забезпечують нормальне функціонування систем та органів людини, є залізо, кальцій, цинк і марганець. Так залізо – мікроелемент, який входить до складу більш як 70 ферментних систем, бере участь у транспорті кисню (міоглобін) і електронів (цитохроми, залізосеропротеїни), є каталізатором перекисного окислення ліпідів, впливає на стан імунної системи, розвиток клітин організму тощо. Кальцій – макроелемент, який входить до складу кісткової і хрящової тканини, забезпечує важливі функції клітин (ферментну, енергетичну, секреторну, фагоцитарну), впливає на обмін речовин. Цинк і марганець – мікроелементи, які беруть участь в активації ферментативних систем і забезпечують нормальне розмноження і розвиток клітин [ 6, 7].

В останні десятиліття спостерігається витіснення кісткових трансплантатів новими різноманітними імплантаційними матеріалами, зокрема на основі синтетичних фосфатів кальцію, таких як гідроксиапатит кальцію (ГА), трикальцій фосфат (ТКФ), які є структурними аналогами мінерального компоненту кісткової речовини [3, 5]. Разом з тим, чисті ГА і ТКФ не мають остеоіндукційних властивостей; рентген контрастність матеріалу не дозволяє чітко простежити процес його перебування. Ці обставини зумовили пошук композиційних синтетичних і комбінованих матеріалів на основі біфазних керамік з використання різних біоматеріалів, зв'язуючих компонентів, біоактивних речовин, фармакологічних препаратів.

Метою дослідження було підвищення ефективності лікування хворих на одонтогенні кісти підсиленням остеоген-

ного потенціалу штучних заміників кістки шляхом додавання до них макро- і мікроелементів аутологічного кісткового мозку.

Обстежено 140 хворих віком 18-60 років, які були прооперовані на радикальні кісти щелеп. Хворі перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні щелепно-лицевої хірургії Івано-Франківської ОКЛ (в продовж 2006-2010років). Діагноз захворювання був верифікований на основі даних клінічного огляду та рентгенологічного дослідження.

Залежно від виду матеріалу, яким проводили заміщення післяопераційних кісткових порожнин, хворих було поділено на 7 груп: 1 група – 20 хворих, у яких заміщення кісткової порожнини проводили кров'яним згустком; 2 група – 20 хворих - відповідно Біоактивним склом; 3 група – 20 хворих - Стимул-Осс; 4 група – 20 хворих - Колапан; 5, 6, 7 групи по 20 хворих у кожній, післяопераційні кісткові дефекти заміщували сумішшю аутологічного кісткового мозку (КМ) і одним із штучних препаратів (Біоактивне скло, Стимул-Осс, Колапан).

Для достовірності дослідження вибрано пацієнтів віком 18-60 років без виражених супутніх захворювань, зокрема захворювань сполучної тканини, які могли б впливати на репаративні процеси в кістковій тканині.

Кістковий мозок отримували шляхом ексфузії при пунктуванні клубової кістки, в кількості 5-7 мл, що було достатнім для створення комбінованого трансплантату, використовуючи стабілізатор "Тлюглицир"

Оцінку результатів клінічного дослідження здійснювали за даними загально-клінічних, біохімічних (вільний оксипролін (ВО), білковозв'язаний оксипролін (БЗО), аспарат -, аланін амінотрансфераза (АлАТ, АсАТ)), рентгенологічних, ехоостеометричних методів (ЕОМ) обстеження пацієнтів.

Клінічні, рентгенологічні та ехоостеометричні дослідження проводили до хірургічного втручання і через 1,3,6, 9 і 12 місяців після хірургічного лікування.

Отримані цифрові результати досліджень опрацьовували методом варіаційної статистики з використанням прикладного пакету комп'ютерної програми медико-статистичних висновків STATISTICA for Windows 5.0 (Stat Soft, USA) з визначенням вірогідних діапазонів достовірності і з дотриманням Єдиних вимог Міжнародного Комітету редакторів медичних журналів. На основі отриманих цифрових результатів клінічних даних досліджень (n – кількість спостережень), було створено базу даних, які статистично опрацьовано.

**Результати дослідження та їх обговорення**

У всіх 7-х групах хворих післяопераційний період перебігав з незначними ускладненнями. Так, у 4-х пацієнтів 1 групи (20%), та 5-и хворих 2, 3, 4 груп (25%), у 1-о хворого 5, 6, 7 груп (5%) відзначались ознаки нагноєння операційної рани, що супроводжувалось підвищенням температури тіла і гноетечею. В подальшому цим хворим рану вели під йодоформною турундою. Найменший відсоток запальних ускладнень у хворих III групи, на наш погляд, можна пояснити пригноєннями ефектом створеного композитного матеріалу.

Такі клінічні ознаки, як самовільний біль в ділянці ураження, біль при пальпації, набряк, гіперемія слизової оболонки порожнини рота зникали у пацієнтів I групи через  $6,8 \pm 1,2$  дні, у хворих 2, 3, 4, груп вказані симптоми тривали  $6,08 \pm 0,4$  днів, у пацієнтів 4, 5, 6 груп -  $4,9 \pm 0,7$  дні ( $p < 0,05$ ).

У 4-х (20%) пацієнтів I групи та у 3-х пацієнтів (15%) II групи спостерігалось часткове розходження країв рани без нагноєння.

При контрольних оглядах через 1 місяць після операції в пацієнтів спостерігалися малопомітні рубці на місці втручання, слизова оболонка була блідо-рожевого кольору, гладкою і блискучою. Після 4-х тижнів у пацієнтів відзначалось укріплення резованих зубів, з I-II ступенями рухомості. Кількість зубів з рухомістю I ступеня зменшилася у хворих I групи з  $35\pm 6\%$  до  $15\pm 4\%$ , пацієнтів 2, 3, 4 груп з  $32\pm 2\%$  до  $14\pm 2\%$  ( $p > 0,05$ ), 4, 5, 6 – з  $34\pm 3$  до  $8\pm 2\%$  ( $p < 0,05$ ). У хворих усіх груп після 6 місяців спостереження всі зуби стали стійкими.

При динамічному рентгенологічному дослідженні альвеолярних відростків пацієнтів після цистектомії з остеопластикою сумішню аутологічного кісткового мозку і штучних замінників кістки вже через 1 міс. виявлялися досить чіткі ознаки активних остеорепаративних процесів на місці кісткових дефектів. Вони проявлялися появою розмитості і втратою чіткості контурів кісткових порожнин, зміною контрастності частинок ГА і ТКФ в результаті їх біодеградації і появою в декількох місцях нижньої сітки кісткових трабекул новоствореної кісткової тканини. Зі збільшенням термінів спостереження структура кістки змінювалася і диференціювалася у зрілу з характерним трабекулярним рисунком і не відрізнялася від сусідніх ділянок кістки. Атрофія та деформація гребеня альвеолярного відростка щелеп на місці оперативного втручання рентгенологічно не визначалася.

Повна остеорепарація післяопераційних кісткових порожнин у хворих I групи через 3 міс. відбулася у 5% пацієнтів, в термін до 6 міс. - у 20%, до 9 міс. - у 20% і до одного року - у 55% пацієнтів. У 5% пацієнтів і після 1,5 років не наступило повне загоєння кісткового післяопераційного дефекту.

Результати ЕОМ хворих I групи корелювали з даними рентгенологічного дослідження.

Остеорепарація післяопераційних кісткових порожнин у хворих 2, 3, 4 груп через 3 міс. відбулася у 5% пацієнтів, в термін до 6 міс. - у 15%, до 9 міс. - у 30% і до одного року - у 50% пацієнтів. У 10% пацієнтів і після 1,5 років не наступило повне загоєння кісткового післяопераційного дефекту.

Вивчаючи динаміку процесу остеорегенерації ми встановили, що показники швидкості проходження ультразвукових хвиль в ділянці розміщення патологічних процесів у хворих 2, 3, 4 і I групи відрізнялися незначно ( $p > 0,05$ ).

Рентгенологічно встановлено, що заповнення післяопераційних кістозних порожнин новоутвореним кістковим регенератом у хворих 5, 6, 7 груп через 3 міс. відбулася у 15% пацієнтів, в термін до 6 міс. - у 70%, до 9 міс. - у 10% і до одного року - у 5% пацієнтів. Отже, метод лікування пацієнтів 5, 6, 7 груп має статистично достовірні переваги і є ефективнішим, порівняно з методами лікування хворих інших груп, що підтверджується рентгенологічними дослідженнями.

Результати ЕОМ хворих 5, 6, 7 груп вказують на те, що при виконанні післяопераційних кісткових порожнин щелеп аутологічним кістковим мозком зі штучними замінниками кістки відбуваються активні остеорепаративні процеси з перебудовою і мінералізацією кісткового регенерату, оскільки швидкість проходження ультразвуку по кістці є тим вищою, чим менша її пористість і більша концентрація солей кальцію, фосфату та інших мінеральних компонентів.

Отримані нами результати ехоостеометричних досліджень дозволяють зробити висновок, що динамічні зміни процесів репаративної регенерації в ділянці післяопераційних кісткових порожнин щелеп за показниками швидкості розповсюдження ультразвуку щелепними кістками, як до хірургічного втручання, так і у віддалені терміни після операції протягом року повністю корелюють із клінічною і рентге-

нологічною характеристикою процесів остеорегенерації. ЕОМ доповнює і об'єктивно підтверджує перебудову кісткового регенерату в повноцінну високодиференційовану зрілу кістку.

Клінічні, рентгенологічні та ехоостеометричні дослідження репаративного остеогенезу у пацієнтів з остеопластиком післяопераційних кісткових порожнин щелеп ми доповнили дослідженнями біохімічних маркерів ремоделювання кісткової тканини, оскільки маркери метаболізму кісткової тканини реагують швидше, у порівнянні з ЕОМ, на вплив різних чинників на кісткову тканину і забезпечують безпосередню інформацію про її стан. За визначенням фракцій оксипроліну в сечі пацієнтів ми оцінювали співвідношення активності процесів біосинтезу та катаболізму колагену, які характеризували стан репаративного остеогенезу.

При обстеженні пацієнтів всіх груп перед операцією рівень ВО виявився у 1,4 рази вищим, порівняно з нормою, а рівень БЗО знаходився в межах норми. Це, на нашу думку, вказувало на перевагу катаболічних процесів в кістковій тканині, викликаних деструктивним впливом білякореневих кіст щелеп.

Відразу після операції у пацієнтів I групи екскреція ВО підвищувалася у 1,7 разів порівняно з нормою і у 2,2 рази, порівняно з вихідними даними, у пацієнтів 2, 3, 4 груп екскреція ВО - у 1,6 рази і у 2,4 рази відповідно, у пацієнтів 5, 6, 7 груп - у 2,1 рази і у 2,8 рази. Одночасно рівень БЗО у всіх групах хворих був в межах норми, але дещо нижчим у порівнянні з показником перед операцією. Це свідчило про посилення катаболізму колагену на час першої стадії репаративного остеогенезу - фази резорбції кісткової тканини. Починаючи з 3 доби після цистектомії тільки у пацієнтів 5, 6, 7 груп спостерігалось різке зниження рівня ВО в сечі, який на 7-у добу зрівнявся з вихідними, а на 21 - наблизився до норми. У ці ж терміни підвищились показники вмісту БЗО. Вказаний феномен, на нашу думку, є свідченням того, що в процесі репаративної регенерації під впливом підсаженого матеріалу, який складався з аутологічного кісткового мозку і з штучного замінника кістки, скорочувалася фаза резорбції і швидше (на 3 добу після операції) наступала фаза регенерації.

У подальшому і аж до кінця спостереження за хворими 5, 6, 7 груп показники екскреції ВО і БЗО знаходились у межах норми, що, на нашу думку, вказувало на нормалізацію метаболізму кісткової тканини - урівноваження процесів катаболізму і біосинтезу колагену.

З метою оцінки впливу біопластичної суміші на організм хворих, яким виповнювали кісткові порожнини щелеп після операції цистектомії, ми вивчали активність АсАТ і АлАТ у сироватці крові. Аналіз результатів біохімічних досліджень показав, що активність амінотрансфераз як перед операцією, так і після операції протягом усього періоду спостереження у всіх хворих суттєво не змінювалася і їх показники знаходились у межах норми. Це дозволяє стверджувати, що застосування остеопластичного матеріалу на основі аутологічного кісткового мозку і штучного замінника кістки не впливало на ферментативну активність амінотрансфераз сироватки крові і відповідно суміш аутологічного кісткового мозку збагаченого макро і мікроелементами не мала шкідливого впливу на організм пацієнтів. Все це в кінцевому результаті зумовлює позитивний клінічний ефект остеопластичних операцій з застосуванням аутологічного кісткового мозку збагаченого макро і мікроелементами.

## Висновки

Поєднане застосування аутологічного кісткового мозку збагаченого макро і мікроелементами, а саме: Біоактивним склом, Стимул-Оссом, Колапаном-А для заміщення післяопераційних кісткових порожнин щелеп попереджує розвиток ускладнень запального і атрофічного характеру, зменшує тривалість лікування, покращує репаративну регене-

рацію кісткової тканини, в результаті чого досягається підвищення ефективності лікування хворих після видалення радикулярних кіст.

1. Розроблено нову методику підвищення остеогенного потенціалу штучних замінників кістки при заповненні післяопераційних кісткових порожнин, шляхом поєднання штучних замінників кістки з макро- і мікроелементами аутологічного кісткового мозку.

2. За допомогою клінічних, рентгенологічних досліджень, вивчено процеси репаративної регенерації і строки утворення нової кісткової тканини. Встановлено, що використання новоствореного комбінованого трансплантату на основі поєднання аутологічного кісткового мозку збагаченого макро- і мікроелементами викликало виражену регенерацію кісткової тканини, яка через 6 місяців не відрізнялась від суміжних ділянок.

3. Клінічні та біохімічні дослідження не виявили місцевого чи загального негативного впливу пересаджуваних комбінованих остеопластичних матеріалів на організм пацієнтів (показники АлАТ не перевищували  $0,47 \pm 0,07$  ммоль/л, год, показники АсАТ не перевищували  $0,32 \pm 0,08$  ммоль/л, год в усіх групах пацієнтів).

### Література

1. Пюрик Я.В. Остеогенна активність штучних замінників кістки в поєднанні з аутологічним кістковим мозком при лікуванні одонтогенних кіст // Я.В. Пюрик / Матеріали 25 всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю ЛІКІ-ЛЮДИНИ. – Х., 2011. – С. 354-359.

2. Пюрик Я.В. Кісткова репарація щелеп під впливом суміші біоактивного скла і аутологічного кісткового мозку за даними рентгенологічних та остеометричних показників // Я.В. Пюрик / Вісник Української медичної стоматологічної академії «актуальні проблеми сучасної медицини». – Полтава, 2010. – С. 39-54.

3. Оптимізація регенерації кісткової тканини у пацієнтів після цистектомії // З.Р. Ожоган, Я.В. Пюрик / Галицький лікарський вісник – 2010. – С. 110-113.

4. Пюрик Я.В. Використання біоактивного скла при лікуванні хворих на радикулярні кісти щелеп. // Я.В. Пюрик, Т.Г. Грицюк Тези доповідей 77 міжвузівської наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю. – Івано-Франківськ. 2008. – С. 162-163.

5. Пюрик Я.В. Використання біоактивного скла при заміщенні післяопераційних кісткових дефектів // Я.В. Пюрик, М.І. Гопко/ Східноєвропейська конференція з проблем стоматологічної імплантатії – Львів, 2007 – С. 179-180.

6. Мухин Н.А. Клиническое значение микроэлементов // Н.А. Мухин, Л.В. Козловская / Микроэлементы в медицине – 2005. – Т.6, №1. – С.42-46.

7. Височанська Т.П. Особливості макро- та мікроелементного складу біологічних субстратів у хворих на хронічні рецидивуючі дерматози (псоріаз, екзема) // Т.П. Височанська, О.І. Денисенко / Укр. Журн. Дерматол., венерол., косметол. – 2008. – №3. – С.9-13.

*Пюрик В.П., Проць Г.Б., Деркач Л.З., Пюрик Я.В., Омельчук Л.Г.*

**Использование микро- и макроэлементного состава аутологичного костного мозга и искусственных заменителей кости в лечении больных с послеоперационными костными дефектами челюстей**

**Резюме.** Работа посвящена разработке новых оперативно - лечебных методик заполнения послеоперационных костных дефектов, которые заключаются в разработке и применении новых остеопластических материалов на основе аутоотрансплантата костного мозга человека и искусственных заменителей кости для замещения послеоперационных костных полостей челюстей, что является профилактикой развития осложненных воспалительного и атрофического характера и способствует повышению эффективности лечения больных.

Обследовано 140 больных в возрасте 18-62 лет, которые были прооперированы по причине радикулярных кист челюстей.

Больные находились на стационарном лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии Ивано-Франковской ОКБ (в течение 2006-2010 годов). Диагноз заболевания был верифицирован на основе данных клинического осмотра и рентгенологического исследования.

Костный мозг получали путем эксфузии после пунктирования задней поверхности подвздошной кости по стандартной методике. Для приготовления составного трансплантата достаточно 6-7 мл костномозговой взвеси. Соединяли искусственный материал и аутоотрансплантат в соотношении 1:1 объемных частей, после чего он был готов к использованию.

В зависимости от вида материала, которым проводили замещение послеоперационных костных полостей больных разделили на 7 групп.

Методы исследований: оценку репаративных процессов в области послеоперационных костных дефектов челюстей у больных осуществляли путем общеклинических, биохимических, рентгенологических, эхоостеометрических и антропометрических исследований. Рентгенологическое обследование проводили с диагностической целью и для оценки течения репаративных процессов в костных ранах челюстей, сроков и характера восстановления структуры кости, оценки степени атрофии и деформации альвеолярного отростка. Рентгеновские снимки выполняли на рентген аппарате марки Sirona (Германия), с использованием общепринятых в стоматологии укладок.

В результате исследования установлено, что кровяным сгустком образование новой костной ткани наступало через  $12 \pm 1,3$  месяца, при применении искусственных заменителей кости через  $9 \pm 1,2$  месяца, при применении костного мозга совместно с искусственными заменителями кости через  $6 \pm 1,4$  месяца.

**Ключевые слова:** полостные дефекты челюстей, микроэлементы, макроэлементы, радикулярные кисты, искусственные заменители кости, аутоотрансплантат костного мозга.

*V.P. Piuryk, H.B. Prots, L.Z. Derkach, Ya.V. Piuryk, L. H. Omelchuk*  
**Using Macro- and Microelement Content of the Autologic Bone Marrow and Artificial Bone Substitutes in the Treatment of Patients with Postoperative Bone Defects of the Jaws**

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk

**Summary.** The research is dedicated to the development of new operations - medical methods of postoperative filling bone defects that consist in developing and applying new materials based on osteoplastic autologous bone marrow of a human and synthetic bone substitutes. Numerous researches proved that the vital elements necessary to ensure the normal functioning of systems and organs are iron, calcium, zinc and manganese. Therefore, iron – is trace mineral that is part of the more than 70 enzyme systems involved in the transport of oxygen (myoglobin) and electrons (cytochromes) is a catalyst of lipid peroxidation, affects the immune system, the development of body cells and so on. Calcium – is macronutrients, which is part of the bone and cartilage tissue provides important cell functions (enzymatic, energy, secretory, phagocytic) affects the metabolism. Zinc and manganese – are micronutrients involved in the activation of enzyme systems and ensure the normal reproduction and development of cells.

Basing on the clinical, radiographic, anthropometric, choosteometric researches is was proved that following the traditional methods of treating radicular cysts of the jaws formed bony cavity the healing which is accompanied, especially in medium and large size cavities, frequent complications, and formation of bone regenerate is long-lasting. The clinical and biochemical studies have found no local or general impact of newly created composite materials on the the patient.

There have been developed, proved and approbated the new methods for filling bone cavities by combining artificial substitutes and autologous bone marrow that would allow effective prevention of the development of complications of inflammatory and atrophic character.

**Keywords:** cavity defects of the jaws, radicular cyst, artificial substitutes for bone, autotransplant for bone marrow, macroelements, microelements.

Надійшла 18.10.2013 року.