

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

ШВИДЧЕНКО ВОЛОДИМИР СЕРГІЙОВИЧ

УДК: 616.716.85.004.64-085.46:612.08

**УСУНЕННЯ ДЕФЕКТІВ АЛЬВЕОЛЯРНИХ ВІДРОСТКІВ
ЩЕЛЕП БІОАКТИВНИМИ КОМПОЗИТАМИ
ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ
(ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

14.01.22 – стоматологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України (м. Київ).

Науковий керівник

член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор **Маланчук Владислав Олександрович**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, завідувач.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Вовк Юрій Володимирович**, кафедра хірургічної та ортопедичної стоматології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів), завідувач;

доктор медичних наук, професор **Шувалов Сергій Михайлович**, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (м. Вінниця), завідувач.

Захист відбудеться «5» грудня 2019 р. о 13.30 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.003.05 при Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця (03057, м. Київ, вул. Зоологічна, 1).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (03057, м. Київ, вул. Зоологічна, 1).

Автореферат розісланий «1» листопада 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор

О.І. Остапко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність та обґрунтування теми. На сучасному етапі розвитку щелепно-лицевої реконструктивно-відновної хірургії залишається актуальним питання усунення дефектів альвеолярних відростків щелеп, покращення умов репаративного остеогенезу, використання біосумісних кістковозамінних матеріалів, профілактики післяопераційних ускладнень та покращення якості життя пацієнта після комплексного лікування (Маланчук В.О. та співавт., 2011; Вовк В.Ю., 2012; Рузін Г.П., 2013; Пюрик В.П. та співавт., 2014; Tour G., 2012; Perjuci F. et al., 2018).

Периапікальні хронічні запальні ураження сприяють розвитку одонтогенних кіст щелеп, кількісна перевага серед яких належить радикальним та резидуальним кістам (57 - 78 %). Внаслідок нагноєння вони є причиною виникнення абсцесів, флегмон, періоститу та остеомієліту щелеп (Бернадський Ю.Й., 2003; Харьков Л.В. та співавт., 2005; Аветіков Д.С. та співавт., 2012; Шешукова Я.П., 2013; Kreidler J. et al., 1993; Nair P., 1998).

Аналіз джерел літератури вказує на взаємозв'язок розміру кісткового дефекту, термінів та якості його загоєння. Розмір кісткового дефекту більше 10 мм в діаметрі погіршує репаративну регенерацію тканин, що проявляється довготривалим і неповноцінним відновленням втрачених тканин, формуванням вторинних дефектів і деформацій, підвищує ризик ускладнень після оперативних втручань, подовжує терміни передпротезної підготовки та протезування (Нагірний Я.П., 2009; Гулюк А.Г., 2013; Неспрядько В. П., 2013; Шувалов С.М. та співавт., 2015; Kubota Y. et al., 2004; Schemitsch E.H., 2017).

З огляду на планування оперативного втручання, визначення істинних розмірів кістозного дефекту щелеп, його взаємовідношення з оточуючими анатомічними структурами та спостереження динаміки репаративного остеогенезу в післяопераційному періоді, комп'ютерна томографія (КТ) щелеп є найбільш точним і достовірним методом рентген-діагностики, який дозволяє створити 3-площинний вигляд моделі досліджуваного відділу кісток черепа (Маланчук В.О. та співавт., 2008; Рogaцкин Д.В., 2008; Куц П.В. та співавт., 2011; Дахно Л.О., 2018; Shweel M. et al., 2013).

Згідно з сучасними клінічними протоколами усунення дефектів альвеолярних відростків щелеп перевагу надають хірургічним методам направленого кістково- та м'якотканинного відновлення, що передбачають використання: вільного автокісткового та/або сполучнотканинного трансплантату для фіксації його на альвеолярному відростку; кістковозамінних матеріалів, в тому числі синтетичних біоактивних композитів; мембран-інтерпонентів; дистракційних методів; комбінацію цих методів тощо (Маланчук В.О. та співавт., 2008; Вовк Ю.В., 2009; Павленко О.В. та співавт., 2011; Рузін Г.П., 2013; Пюрик В.П. та співавт., 2014; Sculean A. et al., 2008; Tour G., 2012; Kubozono K. et al., 2014; Miron R.J. et al., 2016).

Водночас, в ряді наукових робіт повідомляється про перспективність застосування полімерних імплантатів, як кістковозамінних матеріалів та носіїв

біологічно активних речовин, лікарських засобів з пролонгованою дією на основі біосумісних поліуретанів, і тому існує необхідність в експериментально-клінічному обґрунтуванні використання біоактивних композитів в хірургічній стоматології та щелепно-лицевій хірургії з метою усунення кісткових дефектів щелеп (Галатенко Н.А., Рожнова Р.А., 2013; Астапенко О.О., 2016; D'Alessandro D. et al., 2016).

На базі ДУ «Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України» отриманий композиційний біоактивний матеріал пролонгованої дії на основі сітчастого поліуретану – клей медичний (КМ) (ТУ У 21.2-05417041-024:2013), який має здатність полімеризуватися в кістковій порожнині, приймаючи її форму та утворюючи адгезійний зв'язок на межі розподілу полімер – кістка – м'які тканини, а також поступово розсмоктуватися.

Основними характеристиками біоактивного композиту пролонгованої дії КМ є: висока біосумісність даного виду матеріалу, що проявляється в можливості безпосереднього контакту живих клітин з його поверхнею та відсутністю токсичного впливу на них; висока пористість та адгезія, що сприяє утворенню великої площі контакту з оточуючими тканинами без формування «мертвих» просторів та порожнин; наявність в складі біокомпозиту фолієвої кислоти з вираженою біологічною та прорегенераторною активністю (Андрюшина О.С., 2012; Галатенко Н.А., Рожнова Р.А., 2013).

Удосконалення методів усунення дефектів альвеолярних відростків щелеп, які пов'язані з утворенням одонтогенних кіст (ОК) щелеп в осіб працездатного віку (18-45 років), можливістю розвитку кісткових дефектів критичного розміру, виникнення інфекційно-гнійних ускладнень м'яких тканин та кісток щелеп, що призводить до втрати зубів, а також достатньо часто виникаючих рецидивів і, разом з тим, створення оптимальних умов для репаративної регенерації тканин альвеолярно-пародонтального комплексу визначають актуальність і науково-практичну значимість обраного напрямку наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця: 2015-2017 рр. «Удосконалення методів реконструктивно-відновної хірургії обличчя та дентальної імплантації із урахуванням етіопатогенетичних, клінічних та анатоμο-фізіологічних чинників» (державний реєстраційний номер 0115U000698); 2018-2020 рр. «Вивчити та обґрунтувати методи діагностики і комплексного лікування травматичних пошкоджень кісток лицевого черепа на підставі вивчення біологічних властивостей ушкоджених тканин та комп'ютерних технологій» (державний реєстраційний номер 0118U000150). Дисертант є виконавцем фрагментів вказаних тем науково-дослідних робіт кафедри.

Мета дослідження: підвищити ефективність хірургічного лікування пацієнтів з дефектами альвеолярних відростків щелеп шляхом експериментального та клінічного обґрунтування використання біоактивного композиту пролонгованої дії.

Для досягнення мети дослідження були визначені такі **завдання**:

1. Визначити частоту утворення периапікальних кістозних дефектів (ПКД) альвеолярних відростків щелеп в осіб 18-45 років.

2. Вивчити в експерименті ефективність впливу нового біоактивного композиту пролонгованої дії КМ на тканини в умовах *in vitro* та *in vivo*, обґрунтувати використання біоактивного композиту пролонгованої дії КМ для заповнення ПКД кістки.

3. Удосконалити хірургічні методи усунення ПКД альвеолярних відростків щелеп біоактивним композитом пролонгованої дії КМ та післяопераційну реабілітацію пацієнтів.

4. Порівняти за даними комп'ютерної томографії репаративний остеогенез в ПКД після заповнення його біоактивним композитом пролонгованої дії КМ та кров'яним згустком.

5. Оцінити в порівняльному аспекті ефективність усунення ПКД альвеолярних відростків щелеп із застосуванням біоактивного композиту пролонгованої дії КМ та кров'яного згустку.

Об'єкт дослідження – периапікальні кістозні дефекти альвеолярних відростків щелеп у хворих 18-45 років.

Предмет дослідження – дія біоактивного композиту пролонгованої дії КМ на культуру тканин фібробластів та тканини лабораторних тварин. Морфологічна реакція оточуючих тканин експериментальних тварин у місці імплантації біоактивного композиту пролонгованої дії КМ. Структурно-функціональний стан альвеолярних відростків щелеп до/після усунення ПКД біоактивним композитом пролонгованої дії КМ.

Матеріали та методи дослідження

Перспективний аналіз (вивчення частоти утворення ПКД альвеолярних відростків щелеп в осіб 18-45 років, формування вибірки); клінічні (вивчення анамнезу, місцевого та загального статусу, локалізації дефекту); рентгенологічні (порівняльний аналіз за даними комп'ютерної томографії (КТ) розміру вогнища деструкції, рентгенологічної щільності кісткової тканини в кістозному дефекті щелеп до та новоутвореного кісткового регенерату через 3, 6, 12 місяців після хірургічного лікування); експериментальні (вивчення мікроструктури зразків біоактивного композиту пролонгованої дії за допомогою скануючої електронної мікроскопії (SEM)), вивчення впливу біоактивного композиту пролонгованої дії КМ на клітинні культури фібробластів білих щурів; лабораторні (гістоморфологічний аналіз макро- та мікропрепаратів тканин експериментальних тварин); статистичні (метод варіаційної статистики з використанням пакету MedStat та EZR v.1.35).

Наукова новизна дослідження. Вперше вивчені особливості мікроструктури та морфології поверхні зразків біоактивного композиту пролонгованої дії КМ за допомогою скануючої електронної мікроскопії.

Вперше під час внутрішньокісткової імплантації нового біоактивного композиту пролонгованої дії КМ експериментальним тваринам вивчено його вплив на основні ланки репаративного остеогенезу.

Отримано нові дані щодо біосумісності та взаємодії досліджуваного матеріалу з тканинами *in vitro* та *in vivo*. Досліджено вплив фолієвої кислоти (ФК) в складі біоактивного композиту КМ на процеси реваскуляризації, пригнічення ексудативної фази запалення, що позитивно впливало на перебіг репаративного процесу в оточуючих тканинах.

Експериментально обґрунтовано доцільність використання біоактивного композиту пролонгованої дії КМ при усуненні кістозних дефектів альвеолярних відростків щелеп.

Виконано комплексну клінічно-рентгенологічну діагностику ПКД альвеолярних відростків щелеп, порівняльний аналіз щільності та апозиційного росту кісткового регенерату протягом 3, 6, 12 місяців після оперативного втручання за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії.

Проведено порівняльний аналіз ефективності усунення ПКД альвеолярних відростків щелеп із застосуванням біоактивного композиту пролонгованої дії КМ та кров'яного згустку.

Практичне значення роботи. Обґрунтовано новий підхід до хірургічного лікування хворих з дефектами альвеолярних відростків щелеп, за рахунок заповнення кісткової порожнини біоактивним композитом пролонгованої дії КМ, що дозволило достовірно прискорити період загоєння м'яких тканин та зняття швів (у середньому на 1 – 2 доби), знизити ризик виникнення ускладнень, зокрема післяопераційного зміщення зубів та кілоподібного вrostання слизової оболонки в ділянку кісткового дефекту.

Розроблено «Спосіб попередження зміщення зубів в ділянці кістозних дефектів щелеп» (Деклараційний патент України № 132039), що забезпечує повноцінне заповнення кісткових дефектів, стабілізацію кров'яного згустку та коренів зубів, що пролабують до кісткової порожнини, оптимізує умови регенерації кісткової тканини та слизової оболонки.

Результати дослідження впроваджено у навчальний процес кафедр: хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії НМУ імені О. О. Богомольця, хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї Української медичної стоматологічної академії, щелепно-лицевої хірургії і стоматології Української військово-медичної академії МО України; у лікувальний процес відділення щелепно-лицевої хірургії № 2 Київської міської клінічної лікарні № 12, відділення реконструктивно-відновлювальної хірургічної стоматології, пародонтології та дентальної імплантації Центральної стоматологічної поліклініки МО України.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням автора, виконаним під науковим керівництвом член-кореспондента НАМН України, заслуженого діяча науки і техніки України, д.мед.н., професора В.О. Маланчука. Автор разом із науковим керівником обрали тему, напрям, мету, завдання роботи, об'єм, методи дослідження. Дисертант самостійно здійснив пошук та проаналізував літературу за

тематикою дисертації, виконав більшу частину експериментальних досліджень. У роботі дисертант зібрав експериментальний та клінічний матеріал, провів статистичний аналіз, проаналізував та узагальнив отримані результати.

Більшість наукових публікацій, текст дисертації та автореферат написані автором особисто. У друкованих матеріалах разом із співавторами участь дисертанта є визначальною. Разом із науковим керівником сформульовано висновки та практичні рекомендації.

Дослідження цитотоксичності біоактивного композиту пролонгованої дії КМ на культурах клітин та експеримент на лабораторних тваринах проведено в експериментально-біологічній лабораторії за допомогою фахівців відділу полімерів медичного призначення (керівник – д.біол.н., проф. Галатенко Н.А.) ДУ «Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України» (директор – д.х.н., Бровко О.О.).

Дослідження методом скануючої електронної мікроскопії, аналіз отриманих даних проведено за участі автора та співробітників ТОВ «НаноМедТех» (завідувач лабораторією — Скорик М.О.) на базі Інституту електрозварювання ім. Є.О. Патона Національної академії наук України (директор — президент НАН України, академік Патон Б.Є.).

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи були представлені та обговорювалися на: науково-практичній конференції «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія» (2012 р., м. Київ); V Міжнародному Українському конгресі «Стоматологічна імплантація. Остеоінтеграція» (2012 р., м. Київ); науково-практичній конференції «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія» (2013 р., м. Київ); III з'їзді Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів, (2013 р., м. Київ); IX Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених (2017 р., м. Київ); Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченій 25-річчю НАМН України (2018 р., м. Київ); Національному конгресі з міжнародною участю «Паринские чтения. Перспективные решения в прогнозировании, диагностике, лечении и реабилитации заболеваний черепно-челюстно-лицевой области и шеи» (2018 р., м. Мінськ); Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія» (2018 р., м. Київ).

Матеріали дисертаційної роботи обговорювалися на засіданнях кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії та доповідалися на засіданні апробаційної ради «Стоматологія» Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 18 наукових праць, в тому числі 4 статті в наукових фахових виданнях МОН України, 2 статті в іноземних виданнях, 11 тез у матеріалах конференцій та з'їздів, отримано 1 патент України на корисну модель.

Обсяг та структура дисертації.

Дисертація викладена на 170 сторінках друкованого комп'ютерного тексту та складається з вступу, огляду літератури, опису дизайну дослідження, матеріалів та методів, 2 розділів експериментальних та клінічних досліджень, обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, додатків. Список використаних джерел містить 161 найменування, з них 98 – авторів країн СНД та 63 — іноземних авторів. Роботу проілюстровано 51 рисунком, 10 таблицями, 4 формулами.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження.

Експериментальне дослідження.

КМ – трикомпонентна система, яка складається з клейової основи (олігоефіуретандіізоціанат), прискорювача полімеризації (2,4,6-трис(диметиламінометил)фенол) та біологічно активного наповнювача — фолієвої кислоти (ФК) у вигляді порошку.

За результатами проведених доклінічних, клінічних та кваліфікаційних випробувань отримано патент України № 80117 від 13.05.2013 р.. Здійснено реєстрацію виробу КМ ТУ У 21.2-05417041-024:2013 в Державній службі України з лікарських засобів МОЗ України та отримано Свідоцтво про державну реєстрацію медичного виробу № 13329/2013 від 27.06.2014 р.

Мікроструктуру та морфологію поверхні зразків біоактивного композиту пролонгованої дії КМ вивчали за допомогою скануючого електронного мікроскопу Tescan Mira 3 LMU. Досліджувані зразки полімеризувалися відкритим способом з додаванням 2 крапель прискорювача полімеризації.

Визначення цитотоксичності біоактивного композиту пролонгованої дії КМ було проведено на культурі клітин фібробластів білих лабораторних щурів, що в умовах культивування викликає ріст фібробластичних і фібробластоподібних елементів. Використовували зразки КМ з фолієвою кислотою (ФК) та як контроль для визначення можливого токсичного впливу ФК використовували зразки КМ без ФК. Всі зразки були у вигляді витяжок біоактивного композиту КМ з ФК та без ФК. Клітинні культури досліджували під мікроскопом у нативному стані.

Вивчення біосумісності та реакцію м'яких тканин на підшкірну імплантацію зразків біоактивного композиту пролонгованої дії КМ з ФК та без ФК (контроль) проводили на 18 лабораторних статевозрілих білих щурах лінії Вістар вагою 180-220 г.

Реакції кісткової тканини на імплантацію зразків біоактивного композиту пролонгованої дії КМ з ФК та без ФК (контроль) вивчали під час другої серії експерименту на таких же 18 білих лабораторних щурах. Зразки імпантували в сформований кулястим бором монокортикальний дефект передньої поверхні гомілкової кістки в ділянці діафізу щура розміром 5×2×2 мм у вигляді порожнини, обмеженої 3 кістковими стінками. Тварин виводили з експерименту в строки 30, 90 та 180 днів, що дозволило визначити характер

перебудови кісткової тканини в ділянці її контакту з досліджуваним матеріалом.

Для морфологічного аналізу після стандартної гістологічної обробки (фіксація в 10 % розчині формаліну, дегідратація в зростаючих концентраціях етанолу, заливка в парафін) сполучнотканинної капсули, що формувалася навколо імплантованого під шкіру матеріалу, були виготовлені зрізи товщиною 10-15 мкм, які забарвлювали гематоксилином і еозином.

Кістковотканинні зразки фіксували в 10 % нейтральному формаліні, декальцинацію проводили в розчині трихлороцтової кислоти. Далі матеріал проводили через спирти зростаючих концентрацій і заливали в парафін. Зрізи завтовшки 10-15 мкм готували на мікротомі, забарвлювали гематоксилином та еозином. Мікроскопічний аналіз здійснювали за допомогою мікроскопів “Мікмед-2” та Carl Zeiss Primo Star при збільшенні $\times 150$, $\times 200$.

Клінічне дослідження. Було проведено рандомізоване контрольоване проспективне групове пряме дослідження із врахуванням критеріїв виключення з метою попередження появи похибки вибірки в період 2012-2018 року. Сформовано однорідну за об’єктом дослідження клінічну вибірку з 47 хворих (ч-21, ж-26) із радикулярними кістами щелеп, середній вік $33,5 \pm 8,4$ роки, які лікувалися в хірургічному відділенні СМЦ НМУ імені О.О. Богомольця.

Пацієнти були розділені на 2 групи: основна – 16 осіб, порівняння – 31 особа. Після проведення операції кістектомії з резекцією верхівки кореня/-ів зуба та ретроградного пломбування кореневого каналу, кістковий дефект заповнювали біоактивним композитом пролонгованої дії КМ (основна група) за запропонованою нами методикою (Деклараційний патент № 132039 від 11.02.2019) чи кров’яним згустком – група порівняння.

Обстеження хворих проводили з використанням загальноклінічних, рентгенологічних (КТ), лабораторних та медико-статистичних методів дослідження. Пацієнтів оглядали до операції та на 2, 5, 7 добу після проведеного хірургічного втручання. З’ясовували скарги хворого, вираженість больових відчуттів за вербальною шкалою оцінки інтенсивності болю (Verbal Descriptor Scale (VDS)); оглядали й оцінювали стан слизової оболонки порожнини рота в ділянці проведеного втручання, наявність чи відсутність гіперемії та набряку, біль при пальпації, стан швів. Також відмічали термін зняття швів та визначали середньостатистичне значення цього показника окремо для кожної групи спостереження. Вивчали динаміку лікування через 3, 6, 12 місяців. За даними КТ, за допомогою програмного комплексу для обробки зображення Romexis Viewer для Windows 8, визначали розмір вогнищ деструкції та рентгенологічної щільності кісткової тканини за шкалою Хаунсфілда (HU) до операції, щільність кісткового регенерату та його апозиційний ріст через 3, 6, 12 місяців після хірургічного лікування.

Оцінку одержаних результатів здійснювали за такими параметрами: 1) динаміка клінічних післяопераційних проявів та терміни зняття швів; 2) збільшення об’єму та щільності кісткового регенерату впродовж терміну

спостереження за даними КТ; 3) відсутність деформації альвеолярного відростка щелеп і зміщення зубів в післяопераційному періоді.

Медикаментозна терапія включала типове патогенетичне та симптоматичне лікування.

Отримані дані лабораторних досліджень наводили в Міжнародній системі одиниць та обробляли методами варіаційної статистики з використанням пакету MedStat (Лях Ю.Е., Гур'янов В.Г., 2006) та статистичного пакету EZR v.1.35 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan, 2017).

Для подання кількісних показників в таблицях наводили значення їх середнього арифметичного (\bar{X}) та стандартного відхилення (S), для подання якісних показників в таблицях наводили їх частоту (%). На графіках крім середнього значення показника, наводили його медіанне значення та значення першого (QI) та третього (QIII) кватилей. При проведенні порівняння між групами у випадку кількісних ознак використовували критерій Стьюдента (у випадку нормального закону розподілу) або непараметричний критерій Манна-Уїтні (у випадку відмінного закону розподілу нормального), для якісних ознак при порівнянні використано критерій Пірсона (χ^2) або точний критерій Фішера.

Для аналізу динаміки кількісних показників було використано критерій Фрідмана для пов'язаних вибірок, постеріорні порівняння проводилися за Copover (1999). Для аналізу динаміки якісних ознак використовували критерій Кохрена, постеріорні порівняння проводили за критерієм Мак-Немара для пов'язаних вибірок (з урахуванням поправки Бонферроні). Для узагальнення результатів розраховували відповідний 95 % вірогідний інтервал (95 % ВІ) показників. Для кількісної оцінки клінічного ефекту використовували показник відносного ризику (ВР), розраховували відповідний 95 % ВІ. У всіх тестах нульова гіпотеза про відсутність ефекту відкидалася, при критичному рівні значимості 0,05.

Наукове дослідження було проведене з дотриманням існуючих біоетичних норм та стандартів (висновки Комісії з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень НМУ імені О.О. Богомольця, протокол № 72 від 29.05.2013 р. та протокол № 116 від 29.11.2018 р.).

Результати власних досліджень

Результати мікроскопічних досліджень. На основі вивчення поверхні біоактивного композиту пролонгованої дії КМ за допомогою СЕМ було встановлено наявність мікро- та макропористої структури, взаємопов'язаних сполучень (мезопор) даного матеріалу, при цьому, діаметр його пор становив від 231 до 806 мкм, мезопор – від 45 до 270 мкм відповідно. Даний розмір пор є достатнім для розміщення в них клітин крові та регенераторних клітин, проростання новоутворених судин.

В експерименті в умовах *in vitro* вивчення впливу біоактивного композиту пролонгованої дії КМ з ФК на тканинну культуру фібробластів

показало, що в середньому на 2-4 дні порівняно з контролем (КМ без ФК) подовжувався ріст культивованих клітин та час настання їх дегенеративних змін. Показник гістотоксичності (ПГТ) складав для КМ з ФК – $0,82 \pm 0,01$, для КМ без ФК – $0,76 \pm 0,02$, що вказує на відсутність цитотоксичного впливу, високий рівень біосумісності та позитивний вплив досліджуваного матеріалу на процеси розмноження клітинних елементів.

Результати дослідження in vivo. Тканинні реакції експериментальних тварин на підшкірну імплантацію зразків біоактивного композиту характеризувалися формуванням тонкої сполучнотканинної капсули в терміни 14-30 діб, в будові якої переважали паралельно розташовані колагенові волокна, серед клітинних елементів переважали фібробласти при низькому рівні макрофагально-лімфоцитарної інфільтрації, що позитивно впливало на перебіг репаративного процесу в оточуючих тканинах.

В змодельованому дефекті великогомілкової кістки щура через 3-6 місяців після імплантації зразка біоактивного композиту спостерігали проростання новоутвореної сполучної тканини та молодшої кісткової тканини в його мікропористу структуру, що свідчило про біологічну активність та прорегенераторні властивості досліджуваної композиції.

Результати клінічних досліджень. До основної групи клінічного дослідження входило 16 пацієнтів, середній вік яких становив $33,2 \pm 8,8$ роки, серед хворих було 6 (37,5 %) чоловіків та 10 (62,5 %) жінок. До групи порівняння входив 31 пацієнт, середній вік хворих становив $33,6 \pm 8,4$ роки, серед пацієнтів було 15 (48,4 %) чоловіків та 16 (51,6 %) жінок.

Середня тривалість захворювання в пацієнтів обох груп була приблизно однаковою та складала в основній групі $2,8 \pm 1,6$ роки, а в групі порівняння – $2,1 \pm 1,2$ роки.

У пацієнтів обох груп ПКД альвеолярних відростків переважно локалізувалися у фронтальній ділянці верхньої щелепи (ВЩ) – 29 (61,7 %) осіб, з них в основній групі було 9 (56,3 %), а в групі порівняння – 20 (64,5 %) осіб. Решта 18 (38,3 %) хворих з обох груп мали радикулярні кісти в таких ділянках: бічна та фронтальна ділянки нижньої щелепи (НЩ) відповідно 9 (19,1 %) та 5 (10,6 %) осіб, бічна ділянка ВЩ – 4 (8,5 %) особи. Всі пацієнти не мали пародонтальних кишень в ділянках зубів, корені яких пролабували до кістозної порожнини.

Переважає більшість пацієнтів обох груп мали скарги на наявність припухлості в ділянці альвеолярного відростка щелепи та повільне збільшення її у розмірах, зміну кольору коронок причинних зубів, їх зміщення та слабкий тупий ниючий біль, що періодично виникав у цій ділянці ($3,1 \pm 1,1$ бали за VDS) (Табл. 1).

Таблиця 1

**Частота клінічних симптомів у пацієнтів основної групи
та групи порівняння**

Показник		Абс. (%)		Рівень значимості відмінності, р
		Основна група, n = 16	Група порівняння, n = 31	
Локалізація дефекту	ВЩ, фронт.діл.	9 (56,3)	20 (64,5)	0,89
	ВЩ, бічна діл.	2 (12,5)	2 (6,5)	
	НЩ, фронт.діл.	2 (12,5)	3 (9,7)	
	НЩ, бічна діл.	3 (18,8)	6 (19,4)	
Кількість зубів, залучених до кістозного дефекту	1	5 (31,3)	18 (58,1)	0,04
	2	7 (43,8)	12 (38,7)	
	3-4	4 (25,0)	1 (3,2)	
Симптом Дююїтрена	ні	5 (31,3)	12 (38,7)	0,86
	так	11 (68,7)	19 (61,3)	
Наявність рубців від нориці	ні	10 (62,5)	13 (41,9)	0,30
	так	6 (37,5)	18 (58,1)	
Зміна кольору зубів	ні	1 (6,2)	1 (3,2)	0,78
	так	15 (93,8)	30 (96,8)	
Зміщення зубів	ні	13 (81,2)	15 (48,4)	0,02
	так	3 (18,8)	16 (51,6)	
Рухомість зубів	ні	13 (81,2)	15 (48,4)	0,06
	так	3 (18,8)	16 (51,6)	
Перкусія зубів позитивна	ні	2 (12,5)	8 (25,8)	0,50
	так	14 (87,5)	23 (74,2)	

За даними електроодонтодіагностики (ЕОД), всі пацієнти обох груп мали показники $\geq 100\text{мкА}$, що свідчило про некротизацію пульпи в причинних зубах. Під час ендодонтичного лікування зубів у 36 (76,6 %) хворих обох груп з кореневих каналів зубів аспіровано рідину світло-солом'яного кольору, що містила кристали холестерину.

Пацієнти обох груп мали приблизно однакові вогнища деструкції кісткової тканини щелеп в проекції верхівок коренів зубів (відмінність не є статистично значимою, $p = 0,49$) і становили відповідно $1,25 \pm 0,31 \text{ см}^3$ та $1,18 \pm 0,34 \text{ см}^3$.

Таким чином, проведений аналіз свідчить, що пацієнти основної групи та групи порівняння не відрізнялися за віком ($p > 0,05$) та за об'ємом кістозного дефекту ($p = 0,49$), а за ступенем болю на момент звернення до клініки та початку лікування пацієнти основної групи мали, в середньому,

більший ($p = 0,005$) ступінь його вираженості ($3,8 \pm 0,9$ бали), ніж групи порівняння ($2,8 \pm 1,1$ бали).

В таблиці 2 представлено зміни показника болю за шкалою VDS до лікування та протягом 7-ми днів після оперативного втручання у пацієнтів основної групи та групи порівняння.

Таблиця 2

Показник болю у пацієнтів основної групи та групи порівняння

Час визначення	Показник болю, $\bar{x} \pm S$, бали, основна група (n = 16)	Показник болю, $\bar{x} \pm S$, бали, група порівняння (n = 31)
До лікування	$3,8 \pm 0,9$	$2,8 \pm 1,1$
Післяопераційний період		
2-га доба	$1,9 \pm 0,9$	$2,9 \pm 1,3$
5-та доба	$0,6 \pm 0,7$	$1,5 \pm 1,1$
7-ма доба	$0,2 \pm 0,4$	$0,7 \pm 0,9$
Рівень значимості відмінності, p	$< 0,001$	$< 0,001$

Примітка. При порівнянні використано критерій Фрідмана для повторних вимірювань.

В ранньому післяопераційному періоді в основній групі ускладнення були нечисленними та спостерігалися у 2 (12,5 %) хворих на 3-4 добу у вигляді набряку м'яких тканин за рахунок наявності трансудату в ділянці оперативного втручання, що було усунуто частковим зняттям швів і його випусканням.

При контрольних оглядах через 1 місяць після операції в пацієнтів спостерігалися малопомітні рубці на місці втручання, слизова оболонка була блідо-рожевого кольору, без видимих патологічних змін, рівномірна фестончатість ясеневого краю. В 2 (12,5 %) хворих основної групи було виявлено такі ускладнення: виражене рубцювання лінії швів – в 1 (6,3 %) особи, що пов'язане з повторним оперативним втручанням в ділянці рецидиву радикальної кісти, та часткова експлантація матеріалу – в 1 (6,3 %) пацієнта.

У пацієнтів основної групи не відмічалось зміщення зубів після резекції коренів, а рухливість зубів I ступеня зникала протягом 1 місяця. Пальпація перехідної складки в післяопераційній ділянці та перкусія зубів в усіх пацієнтів була безболісною.

Контрольні огляди через 3, 6, 12 місяців після операції виявили у більшості пацієнтів основної групи (15 (93,8 %) осіб) відсутність патологічних змін прооперованих ділянок, рубці на місці втручання стали малопомітними, слизова оболонка була блідо-рожевого кольору, визначалася рівномірна фестончатість ясеневого краю. В 1 (6,3 %) хворого зберігалось помітне рубцювання лінії швів протягом усього терміну спостереження.

Ускладнення в ранньому післяопераційному періоді в пацієнтів групи порівняння було виявлено в 4 (12,9 %) осіб: післяопераційний набряк і накопичення трансудату – 2 (6,5 %) хворих, розходження швів – 1 (3,2 %) особа, нагноєння рани – 1 (3,2 %) пацієнт.

При контрольних оглядах через 3 місяці після операції в пацієнтів групи порівняння спостерігали малопомітні рубці на місці втручання, слизова оболонка була блідо-рожевого кольору, в 11 (35,5 %) осіб визначали її утягнутість в проекції кісткової порожнини. У 3 (9,7 %) пацієнтів групи порівняння було виявлено вертикальне зміщення зубів та рецесії ясеневого краю (1-2 мм), корені яких пролабували в порожнину кісткового дефекту, тоді як у пацієнтів основної групи не відмічалось проявів зазначених ускладнень.

Відмічено тенденцію до швидшого зменшення післяопераційних запальних явищ у пацієнтів основної групи: на 5-й день у 10 (62,5 %) хворих були відсутні набряк і гіперемія, тоді як у більшості осіб групи порівняння 22 (71,0 %) набряк зберігався (відмінність статистично значима, $p < 0,05$) і значимо зменшувався переважно на 7-й день. Аналогічні закономірності прослідковувалися і стосовно гіперемії. Це слугувало підставою для зняття швів у коротші терміни в основній групі, в середньому на $5,5 \pm 0,9$ день, тоді як в групі порівняння цей показник був $6,5 \pm 1,0$ день. Відмінність між групами статистично значима ($p = 0,001$ за критерієм Манна-Уїтні). Таким чином, заповнення післяопераційного ПКД альвеолярного відростка щелепи біоактивним композитом пролонгованої дії КМ дозволяє прискорити ($p < 0,001$) період загоєння рани слизової оболонки, в середньому на 1,0 день (95 % ВІ 0,5 дня – 1,6 дня). Запропонована методика статистично достовірно дозволяє знизити ($p = 0,03$ за критерієм Пірсона (χ^2)) ризик ускладнень, ВР = 0,4 (95 % ВІ 0,1 – 1,0).

Структура новоутвореного кісткового регенерату з часом змінювалася і набувала рентгенологічних ознак з характерною трабекулярною будовою, рентгенологічна щільність регенерату за шкалою Хаунсфілда зростала. Показники щільності кісткового регенерату при вимірюванні з 3-го місяця для пацієнтів основної групи були статистично вищими, ніж в групі порівняння ($p = 0,006$). Ця відмінність зберігалася ($p = 0,001$) протягом року спостереження. На 12-й місяць середнє значення показника щільності для групи порівняння становило $366,4 \pm 44,4$ од. НУ, а для основної групи середнє значення було більшим ($p = 0,001$) – $460,8 \pm 127,6$ од. НУ.

На рисунку 1 співставлено динаміку зміни показника щільності кісткового регенерату у пацієнтів групи порівняння та основної групи.

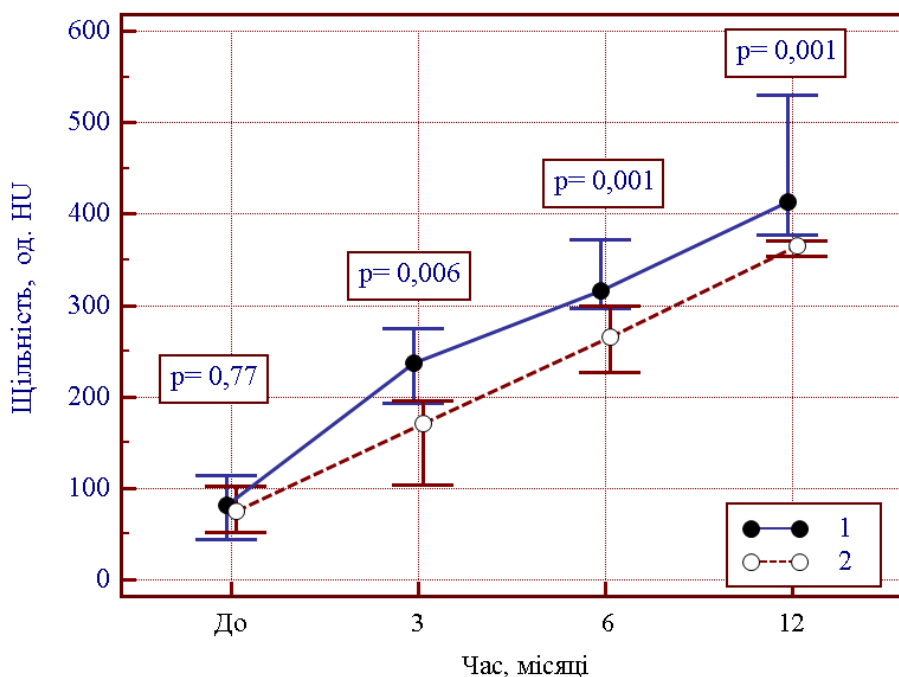


Рис. 1. Динаміка зміни показника щільності кісткового регенерату в пацієнтів основної групи (1) і групи порівняння (2). Вказане медіанне значення показника і 95 % ВІ. Порівняння між групами проводилося за критерієм Манна-Уїтні.

При порівнянні показника апозиційного росту кісткового регенерату встановлено, що на 3-й, 6-й та 12-й місяць цей показник у пацієнтів основної групи був статистично значимо вищим, ніж в групі порівняння ($p \leq 0,001$). На 12-й місяць середнє значення показника апозиційного росту для основної групи перевищувало ($p < 0,001$) в групі порівняння на 1,3 мм (95 % ВІ 0,8 мм – 1,8 мм).

Процес розсмоктування біоактивного композиту в заповненому ним ПКД альвеолярних відростків щелеп відбувався паралельно з кісткоутворенням, що забезпечувало щільний контакт клеєвої композиції з кісткою та післяопераційну стійкість зубів. Завдяки своїм бар'єрним властивостям композит попереджав кілоподібне вростання слизової до порожнини післяопераційного кісткового дефекту та рецесії ясеневого краю.

Отримані дані дозволяють стверджувати, що біоактивному композиту пролонгованої дії КМ притаманні високий рівень біологічної сумісності, поступова біодеградація, виражені адгезивні, остеокондуктивні та прорегенераторні властивості, а за показниками клінічних та інструментальних досліджень він сприяє швидшому післяопераційному загоєнню ПКД альвеолярних відростків щелеп та зменшенню ризиків і кількості ускладнень у порівнянні з кров'яним згустком.

При цьому з урахуванням клінічних проявів і результатів додаткових методів дослідження підхід до кожного конкретного хворого повинен бути індивідуальним.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведені узагальнені експериментальні та клінічні результати дослідження та обґрунтовано практичне вирішення актуальної задачі сучасної стоматології та щелепно-лицевої хірургії – підвищення ефективності хірургічного лікування пацієнтів з ПКД альвеолярних відростків щелеп шляхом використання біоактивного композиту пролонгованої дії КМ, що дало змогу сформулювати наступні висновки:

1. Аналіз фахових джерел літератури показав високу частоту (78-86 %) утворення ПКД альвеолярних відростків щелеп в осіб молодого працездатного віку (18-45 років), що корелює з результатами проведеного нами проспективного аналізу. В обстежених хворих дефекти переважно локалізувалися біля зубів верхньої щелепи рівнозначно на обох сторонах: у фронтальній ділянці верхньої щелепи – 61,7 %; бічній ділянці верхньої щелепи – 8,5 % осіб; фронтальна та бічна ділянки нижньої щелепи відповідно 19,1 % та 10,6 % пацієнтів.

2. Встановлено, що для мікроархітектоніки досліджуваного біоактивного композиту пролонгованої дії КМ характерна макро- та мікропористість з величиною пор від 231 до 806 мкм та наявність взаємопов'язаних сполучень (мезопор) від 45 до 270 мкм, що подібно структурі кісткової тканини людини та створює позитивні умови для колонізації поверхні матеріалу живими клітинами, реваскуляризації, дифузії біологічних рідин та поживних речовин, чим сприяє прояву біологічної активності матеріалу, поступовій біодеградації, оптимізації умов репаративного остеогенезу та визначає високий рівень його біосумісності.

3. Показано, на підставі вивчення в експерименті в умовах *in vitro*, вплив біоактивного композиту пролонгованої дії КМ з ФК на тканинну культуру фібробластів. Порівняно з контролем (КМ без ФК) подовжувався ріст культивованих клітин фібробластів та час настання їх дегенеративних змін в середньому на 2-4 дні. Показник гістотоксичності (ПГТ) складав для КМ з ФК – $0,82 \pm 0,01$, для КМ без ФК – $0,76 \pm 0,02$, що вказує на високу біосумісність, відсутність цитотоксичного впливу матеріалу на процеси розмноження клітинних елементів.

4. Встановлено, що тканинні реакції експериментальних тварин на підшкірну імплантацію зразків біоактивного композиту КМ з ФК характеризувалися швидшим формуванням тонкої сполучнотканинної капсули в терміни 14-30 діб, ніж навколо зразків КМ без ФК. В її будові переважали паралельно розташовані колагенові волокна, серед клітинних елементів переважали фібробласти при нижчому рівні макрофагально-лімфоцитарної інфільтрації, що позитивно впливало на перебіг репаративного процесу в оточуючих тканинах. В змодельованому дефекті великогомілкової кістки щура розміром $5 \times 2 \times 2$ мм вже через 3 місяці після внутрішньокісткової імплантації зразків біоактивного композиту КМ без ФК спостерігалось проростання новоутвореної сполучної тканини в пористу структуру імплантованого зразка. Навколо біокомпозитних зразків КМ з ФК

спостерігалось утворення молодшої кісткової тканини, в якій остеобласти розміщувалися в лакунах всередині матриксу, що свідчило про біологічну активність та прорегенераторні властивості наповнювача (ФК) і стало підставою для застосування ФК в складі матеріалу для усунення дефектів кісток.

5. Доведено, що застосована методика хірургічного лікування ПКД альвеолярних відростків щелеп біоактивним композитом пролонгованої дії КМ дозволила прискорити ($p = 0,001$) період загоєння м'яких тканин, в середньому на 1,0 день (95 % ВІ 0,5 дня – 1,6 дня) порівняно з групою із кров'яним згустком.

На 12-й місяць середнє значення показника щільності кісткового регенерату для групи порівняння становило $366,4 \pm 44,4$ од. НУ, а для основної групи середнє значення було достовірно більшим ($p = 0,001$) – $460,8 \pm 127,6$ од. НУ. Середнє значення показника апозиційного росту для основної групи перевищувало ($p = 0,001$) середнє значення показника в групі порівняння на 1,3 мм (95 % ВІ 0,8 мм – 1,8 мм), що свідчить про статистично значимо вищі кількісні та якісні показники загоєння кісткового дефекту, відповідність термінів і фаз процесів біодеградації матеріалу та репаративного остеогенезу.

6. Виявлено прояви ускладнень у 16 (51,6 % (95 % ВІ 33,6 % – 69,4 %)) пацієнтів групи порівняння та у 3 (18,8 % (95 % ВІ 3,3 % – 42,9 %)) пацієнтів основної групи, що свідчить про статистично достовірне зниження ($p = 0,03$) ризику виникнення ускладнень, зокрема, післяопераційного зміщення зубів та вrostання слизової оболонки в ділянку кісткового дефекту $VP = 0,4$ (95 % ВІ 0,1 – 1,0) та підвищення ефективності усунення ПКД альвеолярних відростків щелеп біоактивним композитом пролонгованої дії КМ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Враховуючи високий рівень поширеності периапікальних уражень серед осіб працездатного віку (18-45 років) та перебіг захворювання із мінімальною кількістю суб'єктивних скарг, у багатьох випадках одонтогенні кісти виявляються випадково при класичному рентгенологічному обстеженні альвеолярних відростків щелеп. З метою діагностики об'ємних розмірів та взаємозв'язку з оточуючими анатомічними ділянками доцільно проводити конусно-променеу комп'ютерну томографію кісток лицевого черепа.

З метою визначення порогу електрозбудливості зубів, які включені чи дотичні до вогнища ураження, доцільно проводити електроодонтодіагностику.

2. Під час усунення ПКД альвеолярних відростків щелеп об'ємом від 1 см³ доцільним є заповнення їх біоактивним композитом пролонгованої дії КМ з метою стабілізації та наступної організації кров'яного згустку, прискорення утворення та підвищення щільності кісткового регенерату, попередження кілоподібного вrostання слизової оболонки в ділянку дефекту та післяопераційного зміщення зубів (Деклараційний патент України № 132039 від 11.02.2019 р.).

3. В післяопераційному періоді через 6-12 місяців з метою вивчення динаміки загоєння кісткового дефекту альвеолярних відростків щелеп доцільно проводити рентгенологічне дослідження (комп'ютерна томографія щелеп) для об'єктивного виміру параметрів об'єму відновленої кісткової тканини та залишкового об'єму дефекту.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Маланчук В.О., Галатенко Н.А., Швидченко В.С. та співавт. Перспективний композиційний матеріал з наночастинками срібла та фероцену для хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Пластична, реконструктивна і естетична хірургія. 2013. №2(II). С. 46-54.

(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, брав участь у вивченні матеріалу, написанні тексту статті)

2. Галатенко Н.А., Кулеш Д.В., Швидченко В.С. Дослідження біосумісності нових композитів як заповнювачів кісткових дефектів щелеп. Український медичний альманах: Науково-практичний журнал. Луганський державний медичний університет. 2014. т.17 № 2 (17). С. 74-75.

(Здобувачем проведено планування експерименту, сумісно – аналіз отриманих результатів, написано текст статті)

3. Маланчук В.О., Галатенко Н.А., Швидченко В.С., Кулеш Д.В. Усунення перирадикулярних дефектів кістки біоактивними композитами пролонгованої дії. Вісник стоматології. 2018. №3 (104) т.29. С. 55-61.

(Здобувачем проведено лікування хворих, сумісно – аналіз отриманих даних та їх клінічну інтерпретацію, написано текст статті)

4. Швидченко В.С., Маланчук В.О., Воловар О.С., Крижанівська О.О. Ородисперсна форма мелоксикаму у комплексному лікуванні пацієнтів з радикулярними кістами щелеп. Вісник стоматології. 2019. №3 т.33. С. 53-60.

(Здобувачем проведено лікування хворих, сумісно – аналіз та клінічну інтерпретацію отриманих даних, написано текст статті)

5. Malanchuk V.O., Shvydchenko V.S., Galatenko N.A., Kulesh D.V. Experimental study of the possibility of using folate-polymer composites for the surgical treatment of periradicular bone defects. International Journal of Nursing and Medical Science. 2018. 7 (4), P. 30-38

(Здобувачем проведено сумісно – планування та виконання експерименту, особисто – аналіз отриманих результатів, написано текст статті)

6. Malanchuk V.O., Shvydchenko V.S., Kryzhanivska O.O., Galatenko N.A., Kulesh D.V. Clinical and morphological substantiation of eliminating of the alveolar bone defects using bioactive long-acting composite "Medical glue". Modern Science (Prague). 2018. 6, P. 120-128.

(Здобувачем проведено лікування хворих, сумісно – аналіз отриманих даних та їх клінічну інтерпретацію, написано текст статті)

7. Маланчук В.О., Галатенко Н.А., Каплуненко В.Г. Швидченко В.С., Яценко Д.В. Сучасні підходи до усунення кісткових дефектів щелеп

біополімерними нановмісними композитами: матеріали *II З'їзду Укр. асоц. черепно-щелепно-лицевих хірургів* (13-14.05.2011 р.). Київ, 2011. С.421-424.

8. Маланчук В.О., Галатенко Н.А., Кулеш Д.В., Швидченко В.С. Розробка нових нановмісних композитів для заповнення кісткових дефектів: матеріали *III З'їзду Укр. асоц. черепно-щелепно-лицевих хірургів* (17-18.05.2013р.). Київ, 2013. С.322-324.

9. Маланчук В.О., Галатенко Н.А., Кулеш Д.В., Швидченко В.С. Дослідження біосумісності нановмісних композитів як заповнювачів кісткових дефектів: матеріали *III З'їзду Укр. асоц. черепно-щелепно-лицевих хірургів* (17-18.05.2013р.). Київ, 2013. С. 324-327.

10. Маланчук В.О., Галатенко Н.А., Кулеш Д.В., Швидченко В.С. Дослідження ефективності застосування нановмісних композитів як матеріалів для заповнення кісткових дефектів в експерименті: матеріали *III З'їзду Укр. асоц. черепно-щелепно-лицевих хірургів* (17-18.05.2013 р.). Київ, 2013. С. 327-331.

11. Маланчук В.О., Галатенко Н.А., Каплуненко В.Г., Кулеш Д.В., Швидченко В.С. Застосування полімерних композитів з пролонгованою біологічною дією для заповнення кісткових дефектів в експерименті: матеріали *IV З'їзду Укр. асоц. черепно-щелепно-лицевих хірургів* (15.05.2015 р.). Київ, 2015. С. 180-186.

12. Маланчук В.О., Галатенко Н.А., Кулеш Д.В., Швидченко В.С. Можливості усунення дефектів альвеолярних відростків щелеп біоактивними композитами пролонгованої дії: *Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія*: матеріали міжнародної наук.-практ. конф. (13.05.2016 р.). Київ, 2016. С. 189-192.

13. Маланчук В.О., Галатенко Н.А., Кулеш Д.В., Швидченко В.С., Крижанівська О.О. Застосування біоактивних композитів пролонгованої дії в хірургічному лікуванні перирадикулярних дефектів кістки: матеріали *V З'їзду Укр. асоц. черепно-щелепно-лицевих хірургів*, присв. 100-літтю черепно-лицевого хірурга П. Тесьє та Аржанцева П.З. (12.05.2017 р.). Київ, 2017. С. 82-86.

14. Швидченко В.С., Кулеш Д.В. Можливості застосування біоактивних композитів пролонгованої дії в хірургічному лікуванні перирадикулярних дефектів кістки. *Спеціальні питання діагностики та лікування захворювань ЛОР-органів, краніофаціальної ділянки та органа зору*: матеріали IX міжнародної наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених (13-14.03.2017 р.). Київ, 2017. С. 73-74.

15. Маланчук В.О., Швидченко В.С., Галатенко Н.А., Кулеш Д.В. Застосування біоактивних біодеградуючих композитів для усунення перирадикулярних дефектів кістки та попередження зміщення зубів: матеріали міжнародної наук.-практ. конф. молодих вчених, присвяченої 25-річчю НАМН України (23.03.2018 р.). Київ, 2018. С. 223-224.

16. Маланчук В.О., Швидченко В.С., Галатенко Н.А., Кулеш Д.В. Біодеградуючі композити для усунення перирадикулярних дефектів кістки та попередження зміщення зубів. *Сучасна стоматологія та щелепно-лицева*

хірургія: матеріали міжнародної наук.-практ. конф. (11.05.2018 р.). Київ, 2018. С. 101-104.

17. Швидченко В.С., Галатенко Н.А., Кулеш Д.В. Фолатсодержащие биодеградирующие композиты для устранения перирадикулярных дефектов кости и предупреждения смещения зубов: сборник трудов Нац. конгр. с межд. участием «Паринские чтения 2018. Перспективные решения в прогнозировании, диагностике, лечении и реабилитации заболеваний черепно-лицевой области и шеи» (03-04.05.2018 г., Минск (Беларусь)). Минск: изд. центр БГУ, 2018. С. 46-49.

18. Патент 132039, МПК А 61 В 17/56. Маланчук В.О., Галатенко Н.А., Швидченко В.С. Спосіб попередження зміщення зубів в ділянці кістозних дефектів щелеп. Заявник та патентовласник НМУ імені О.О. Богомольця. – *и 2018 08748; заявл. 15.08.2018; опубл. 11.02.2019, Бюл. № 3. 4 с.*

АНОТАЦІЯ

Швидченко В.С. Усунення дефектів альвеолярних відростків щелеп біоактивними композитами пролонгованої дії (експериментально-клінічне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 «Стоматологія». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2019.

Дисертаційну роботу присвячено вирішенню актуальної науково-практичної задачі сучасної стоматології, що полягає у підвищенні ефективності усунення кістозних дефектів альвеолярних відростків щелеп шляхом експериментального та клінічного обґрунтування використання біоактивного композиту пролонгованої дії клей медичний (КМ).

Вивчено в експерименті ефективність впливу нового біоактивного композиту пролонгованої дії КМ на тканини в умовах *in vitro* та *in vivo*. Досліджено вплив фолієвої кислоти (ФК) в складі біоактивного композиту КМ на процеси ревазуляризації, пригнічення ексудативної фази запалення, що позитивно впливало на перебіг репаративного процесу в оточуючих тканинах.

Проаналізовано клінічні прояви та вивчено, за даними комп'ютерної томографії, репаративний остеогенез в кістковому дефекті після заповнення його біоактивним композитом пролонгованої дії КМ та кров'яним згустком.

Проведено порівняльний аналіз ефективності усунення ПКД альвеолярних відростків щелеп із застосуванням біоактивного композиту пролонгованої дії КМ та кров'яного згустку.

Обґрунтовано доцільність заповнення ПКД альвеолярних відростків щелеп біоактивним композитом пролонгованої дії КМ.

Ключові слова: кістковий дефект, альвеолярний відросток, біоактивний композит, репаративний остеогенез.

АННОТАЦИЯ

Швыдченко В.С. Устранение дефектов альвеолярных отростков челюстей биоактивными композитами пролонгированного действия (экспериментально-клиническое исследование). – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 «Стоматология». – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца МЗ Украины, Киев, 2019.

Диссертационная работа посвящена решению актуальной научно-практической задачи современной стоматологии – повышению эффективности устранения кистозных дефектов альвеолярных отростков челюстей путем экспериментального и клинического обоснования использования биоактивного композита пролонгированного действия клей медицинский (КМ).

Изучено в эксперименте эффективность воздействия нового биоактивного композита пролонгированного действия КМ на ткани в условиях *in vitro* и *in vivo*. Исследовано влияние фолиевой кислоты (ФК) в составе биоактивного композита КМ на процессы ревазуляризации, угнетение экссудативной фазы воспаления, положительно влияло на течение репаративного процесса в окружающих тканях.

Проанализированы клинические проявления и изучены, по данным компьютерной томографии, репаративный остеогенез в костном дефекте после заполнения его биоактивным композитом пролонгированного действия КМ и кровяным сгустком.

Проведен сравнительный анализ эффективности устранения ПКД альвеолярных отростков челюстей с применением биоактивного композита пролонгированного действия КМ и кровяного сгустка.

Обоснована целесообразность заполнения ПКД альвеолярных отростков челюстей биоактивным композитом пролонгированного действия КМ.

Ключевые слова: костный дефект, альвеолярный отросток, биоактивный композит, репаративный остеогенез.

SUMMARY

Shvydchenko V.S. Elimination of defects of alveolar jaw processes using bioactive long-acting composites (experimental and clinical study). - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for obtaining a scientific degree of Candidate of Medical Sciences, speciality 14.01.22 «Dentistry». Bohomolets National Medical University Ministry of Public Health of Ukraine, Kyiv, 2019.

The dissertation is devoted to solving the actual scientific and practical problem of modern dentistry, which is to increase the efficiency of elimination of cystic defects of alveolar processes of the jaws by experimental and clinical substantiation of the use of a bioactive long-acting composite medical glue (MG).

On the basis of State Institution «Institute of Chemistry of High Molecular Compounds of NAS of Ukraine» a long-acting composite on the basis of mesh polyurethane – medical glue (MG) is obtained, which has the ability to polymerize in the bone cavity, taking it and forming an adhesive bond at the boundary of polymer-bone-soft tissue distribution, and gradually dissolve.

The presence of micro- and macroporous structures, interconnected compounds of this material were confirmed by the method of scanning electron microscopy (SEM) (pores size – 231 to 806 microns, mesopores size – 45 to 270 microns) of the bioactive long-acting composite MG, which according to the main characteristics corresponded to the structure of the human spongy bone and promoted increasing area of the direct wide contact of material with bone tissue, diffusion of biological fluids by the “capillary” mesh of interconnected compounds and an adhesion of blood cells to its surface, which creates a potential possibility to optimize the conditions of reparative osteogenesis.

The level of CM biocompatibility was evaluated experimentally in vitro and in vivo. Determining the histotoxicity index ($HI = 0.82 \pm 0.01$) by tissue culture in vitro, we conclude that there is no cytotoxic effect of the samples of the bioactive composite on the cultured cells, which indicates a high level of biocompatibility.

In vivo experiments on laboratory rats at the stage of subcutaneous implantation revealed that the bioactive long-acting composite MG were characterized by the formation of a thin connective tissue capsule in terms of 14-30 days with low level of macrophage-lymphocytic infiltration, which had a positive effect on the processes of revascularization and course of the reparative process in the surrounding tissues.

In the simulated defect of the tibia of the rat within 3-6 months after implantation of the biocomposite sample, as it biodegraded, germination of the newly formed connective tissue and young bone tissue was observed in the microporous structure of the material, which testified to the bioactivity and pro-regenerative abilities of the investigated composition.

According to the prospective analysis, the structure, frequency, character of periapical cystic defects (PCD) of alveolar processes of the jaws with predominant localization near the teeth of the maxilla were studied equally on both sides: in the frontal region – 61.7 % of persons; lateral area – 8.5 % of persons; frontal and lateral areas of the mandible: 19.1 % and 10.6 %, respectively.

The vast majority of patients in both groups had complaints of swelling in the area of the alveolar process of the jaw and a slow increase in size, discoloration and displacement of the causal teeth, slight dull aching pain that periodically occurred in this area (3.1 ± 1.1 points per VDS).

There was a tendency for faster reduction of postoperative inflammatory events in patients of the main group: on 5-th day, 10 (62.5 %) patients had no edema and hyperemia, whereas in most of the comparison group 22 (71.0 %) edema was maintained (the difference was statistically significant ($p < 0.05$) and decreased significantly on 7-th day.

The structure of the newly formed bone regenerate changed over time and acquired radiological features with a characteristic trabecular structure, the radiological density of the regenerate on the Hounsfield scale increased.

At month 12, the mean value of the density in the comparison group was 366.4 ± 44.4 Hounsfield units (HU), and for the main group the mean was higher ($p = 0.001$) – 460.8 ± 127.6 HU.

When comparing the index of oppositional bone regeneration growth, it was found that at the 3rd, 6th and 12th month, this indicator was statistically significantly higher in patients of the main group than in the comparison group ($p \leq 0,001$). At month 12, the mean value of opposition growth for the main group exceeded ($p < 0.001$) in the comparison group by 1.3 mm (95 % PI 0.8 mm – 1.8 mm).

The process of resorption of the bioactive composite in the defect filled with it occurred in parallel with bone formation, which provided a tight contact of the adhesive composition with the bone and the postoperative stability of the teeth, the biocomposite prevented the mucous ingrowth of the mucous membrane into the cavity of the postoperative bone defect and the recession of the ash margin.

Filling of the PCD of alveolar processes of jaws by the bioactive composite of prolonged action MG is substantiated.

Keywords: bone defect, alveolar process, bioactive composite, reparative osteogenesis.

Перелік умовних позначень

ВІ	–	вірогідний інтервал
ВР	–	відносний ризик
ВЩ	–	верхня щелепа
ЕОД	–	електроодонтодіагностика
НЩ	–	нижня щелепа
КМ	–	клей медичний
КТ	–	комп'ютерна томограма
од. НУ	–	одиниці Хаунсфілда
ПГТ	–	показник гістотоксичності тканин
ПКД	–	периапікальні кістозні дефекти
СЕМ	–	скануюча електронна мікроскопія
ФК	–	фолієва кислота