

## ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

DOI: 10.26693/jmbs04.06.009  
УДК 616.716.1./4-001-085.831

Варес Я. Е., Штибель Н. В.

### СУЧАСНІ ФІЗИЧНІ МЕТОДИ СТИМУЛЯЦІЇ ПРОЦЕСІВ ЗАГОЄННЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

shnw05@gmail.com

Відновлення цілісності та об'єму втраченої кісткової тканини залишається важливою медичною проблемою впродовж десятиліть. На сьогодні усі методи, спрямовані на вирішення цього завдання можна поділити на дві групи: біологічні та фізичні. Фізичні методи впливу, серед яких низькоінтенсивні пульсуючі ультразвукові коливання, екстракорпоральна ударно-хвильова терапія, низькоінтенсивна лазеротерапія, електрична стимуляція та магнітотерапія, в доклінічних дослідженнях продемонстрували перспективність використання для оптимізації процесів загоєння кісткової тканини, втім є недостатньо відображеними у фаховій літературі.

*Мета* – з'ясувати доцільність клінічного застосування методів фізичного впливу для оптимізації кісткового загоєння, зокрема у щелепно-лицевій ділянці.

Пошук літературних джерел здійснювався у електронних базах PubMed, Elsevier та Google Scholar за комбінацією ключових слів «bone healing» та «EStim», «LIPUS», «ESWT», «PEMF», «LLLT» та їх синонімів відповідно, серед систематичних оглядів, мета-аналізів та оригінальних досліджень, опублікованих у період з 2010 по 2019 роки. Було відібрано 50 публікацій, що відповідали критеріям включення та виключення. Результати опублікованих досліджень було систематизовано та викладено у вигляді запропонованого літературного огляду.

Суперечливі результати клінічних спостережень, недостатня кількість контрольованих досліджень та відсутність доказової бази ставлять під сумнів доцільність клінічного застосування таких методів фізичного впливу на процеси остеорепації, як електрична стимуляція, LIPUS-терапія, низь-

коінтенсивна лазеротерапія та магнітотерапія. Також суттєвим недоліком вище згаданих методів є велика кількість сеансів, необхідна для досягнення ефекту. Єдиним поширеним методом фізичного впливу, про ефективність застосування якого свідчить значна кількість різногалузевих досліджень, є екстракорпоральна ударно-хвильова терапія.

**Ключові слова:** кісткове загоєння, щелепно-лицева ділянка, фізіотерапія, екстракорпоральна ударно-хвильова терапія.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Наукова робота проведена у рамках НДР «Пошук, впровадження і шляхи удосконалення методів діагностики та лікування запальних, травматичних процесів, дефектів та деформацій ЩЛД», № держ. реєстрації 0115U000046, шифр 10.01.001.15.

**Вступ.** Відновлення цілісності та об'єму втраченої кісткової тканини залишається важливою медичною проблемою впродовж десятиліть [1]. На сьогодні усі методи, спрямовані на вирішення цього завдання можна поділити на дві групи: біологічні та фізичні. У свою чергу, серед біологічних методів стимуляції остеорепації виокремлюють місцеві (остеогенні, остеокондуктивні, остеоіндуктивні) та системні (наприклад, прийом препаратів паратиреоїдного гормону, бісфосфонатів), яким присвячено низку досліджень, що відображають вказану проблему в достатньому обсязі [2, 3]. Натомість, фізичні методи впливу, які в доклінічних дослідженнях продемонстрували перспективність використання для оптимізації процесів загоєння кісткової тканини [3], зокрема такі як низькоінтенсивні пульсуючі ультразвукові коливання (low-intensity pulsing

ultrasound, LIPUS), екстракорпоральна ударно-хвильова терапія (ЕУХТ, extracorporeal shock wave treatment, ESWT), низькоінтенсивна лазеротерапія (НЛТ, low level laser therapy, LLLT), електрична стимуляція (electrical stimulation, EStim) та магнітотерапія (pulsating electro-magnetic fields, PEMF), є недостатньо відображеними у фаховій літературі.

**Мета** – з'ясувати доцільність клінічного застосування методів фізичного впливу для оптимізації кісткового загоєння, зокрема у щелепно-лицевій ділянці.

**Матеріали і методи.** Пошук літературних джерел здійснювався у електронних базах PubMed, Elsevier та Google Scholar за комбінацією ключових слів «bone healing» та «EStim», «LIPUS», «ESWT», «PEMF», «LLLT» та їх синонімів відповідно, які відповідали наступним критеріям включення: систематичні огляди, мета-аналізи та оригінальні дослідження, зосереджені на оптимізації кісткового загоєння за допомогою методів фізичного впливу, опубліковані у період з 2010 по 2019 роки. Критеріями виключення були: публікації, в яких дослідження впливу на кісткове загоєння було вторинним; описи клінічних випадків; дослідження, в яких фізичні методи позиціонувались як додаткові в лікуванні, а також публікації вітчизняних авторів. Таким чином було відібрано 50 публікацій, що відповідали цим критеріям. Результати опублікованих досліджень було систематизовано та викладено у вигляді запропонованого літературного огляду в логічній послідовності: суть методу, механізм впливу та ефективність застосування.

#### **Огляд та обговорення**

#### **Низько-інтенсивні пульсуючі ультразвукові коливання (LIPUS)**

Терапевтичний ефект низько-інтенсивних пульсуючих ультразвукових коливань полягає у мікромеханічному пошкодженні ділянки кісткового дефекту звуковою хвилею, що, у свою чергу, спричиняє низку змін на молекулярному та клітинному рівнях, які забезпечують процес загоєння [3, 4]. Цей метод здебільшого застосовується при лікуванні переломів трубчастих кісток (зокрема у курців), а також показаний пацієнтам, яким було проведено остеотомію [5–7]. У клінічних рекомендаціях Poolman RW et al, 2017 [8] визначають застосування LIPUS-терапії як найбільш безпечного методу лікування неконсолідованих переломів. Втім, автори рекомендацій зазначають, що процес лікування вимагає значних часових затрат (згідно протоколу, курс складається із щоденних 20 хвилинних сеансів упродовж 5 місяців). Також, згідно мета-аналізу 12 рандомізованих контрольованих досліджень, можливості та потенціал застосування низько-інтенсивних пульсуючих ультразвукових

коливань є обмеженими, а результати клінічних досліджень – суперечливими [9].

За результатами двох мета-аналізів, проведених у 2014 році з метою непрямого порівняння ефективності електричної стимуляції та LIPUS-терапії при загоєнні переломів у пацієнтів із гострими переломами виявлено очікувану, втім не значущу перевагу LIPUS-терапії через 6 місяців після перелому (коефіцієнт ризику 1.17, 95% довірчий інтервал). У пацієнтів із незрошенням або затяжним перебігом загоєння перелому, електрична стимуляція також мала незначущу, втім очікувану перевагу на 3 місяці спостереження (коефіцієнт ризику 2.05, 95% довірчий інтервал) у порівнянні із стандартним лікуванням. Проте, наявні лише низькоякісні докази, що дозволяли б припустити потенційну перевагу LIPUS-терапії над електростимуляцією у покращенні якості зрощень на 6 місяці спостереження гострих переломів (коефіцієнт ризику 0.76, 95% довірчий інтервал). Відтак, автори вказують на доцільність прямих клінічних порівнянь цих методів для підтвердження отриманих результатів [10, 11].

#### **Екстракорпоральна ударно-хвильова терапія**

Ударні хвилі – це високоенергетичні низькочастотні акустичні імпульси, які генеруються п'єзоелектричним, електромагнітним або пневматичним методом за допомогою компресора [12, 13]. За своєю природою, характеризуються більш високими амплітудами енергії і малою тривалістю імпульсу [14]. Ударні хвилі миттєво поширюються в м'яких тканинах, не пошкоджуючи їх та досягаючи при цьому межі між середовищами різної щільності. В такий спосіб ударні хвилі здійснюють терапевтичний вплив на поверхню кісткових і хрящових тканин, а також кальцифікати, осифікати та інші щільні утворення [15, 16]. При цьому варто враховувати, що ЕУХТ є дозозалежним методом, відтак кількість імпульсів понад 2000 сприятиме резорбції кісткової тканини, а не її загоєнню [14, 17].

Незважаючи на значну кількість клінічних спостережень, які свідчать про ефективність ЕУХТ, біологічний механізм її дії не є достеменно з'ясованим. Найпоширенішою є гіпотеза мікропошкоджень кісткової поверхні за рахунок кавітаційних явищ, при яких запалення, що розвивається спричинює збільшення виходу з кров'яного русла таких факторів росту як фактор росту судинного ендотелію та кісткові морфогенетичні протеїни, що у свою чергу сприяє відновленню більшого об'єму тканин [14–16, 18, 19]. Також ударні хвилі сприяють поліпшенню метаболічних процесів в тканинах [13, 18].

Серед ефектів ЕУХТ відзначають: сприяння неоваскуляризації внаслідок активації судинно-ендотеліального фактору росту з наступною пролі-

ферацією ендотеліальних клітин [13, 20]; індукцію остеогенетичних факторів росту, таких як трансформуючий фактор росту бета-1 та кісткових морфогенетичних білків, що ініціює активність остеобластів [13, 19, 21]; зниження больового синдрому [14, 22]; зменшення набряку [23]. Відповідно до цього, низкою дослідників були сформульовані наступні показання до застосування ЕУХТ у щелепно-лицевій ділянці: лінійні переломи кісток, зокрема неконсолідовані [24, 25]; пародонтит [20, 26]; імплантація, зокрема лікування періімплантитів [27]; захворювання скронево-нижньощелепного суглоба [28].

З-поміж переваг застосування ЕУХТ перед іншими методами фізичного впливу є незначний ризик розвитку ускладнень та проявів побічної дії [13, 14]. Не зважаючи на те, що застосування цього методу в ділянці верхньої щелепи є сумнівним через її жорстке з'єднання з кістками мозкового відділу черепа та ймовірні небезпеки, пов'язані із впливом на структури головного мозку [16], ЕУХТ є ефективним методом фізичного впливу на процеси остеорепації, зокрема в ділянці нижньої щелепи.

#### **Низькоінтенсивна лазеротерапія**

Низькоінтенсивна лазеротерапія – застосування в медичних цілях лазерного випромінювання низької інтенсивності для якого характерні фіксована довжина хвилі (монохроматичність), однакова фаза випромінювання фотонів (когерентність), висока направленість та фіксована орієнтація векторів електромагнітного поля в просторі (поляризація). У фізіотерапії використовують переважно червоне та інфрачервоне випромінювання [29, 30].

В основі репаративного ефекту НЛТ лежить активація проліферації низки клітин в зоні тканинного дефекту – макрофагів, лімфоцитів, кератиноцитів, фібробластів, ендотеліальних клітин – внаслідок посилення продукції факторів росту судинного ендотелію (VEGF), фібробластів (FGF), тромбоцитарного фактору росту (PDGF) [29, 31, 32].

Згідно доклінічних досліджень на тваринних моделях, лазерне випромінювання пришвидшує загоєння ран на шкірі, трофічних виразок, кісткових переломів та дефектів, а також ерозій та виразок слизової оболонки [31, 33].

На жаль, оцінити клінічну ефективність цього методу в контексті впливу на остеорепацію неможливо у зв'язку з відсутністю клінічних спостережень у фаховій літературі, оскільки наявною є лише інформація щодо позитивного впливу низькоінтенсивного лазера на загоєння м'яких тканин [34–36]. Окрім цього, у кількох клінічних спостереженнях статистично значущого впливу низькоінтенсивної лазеротерапії на стабільність дентальних імплантатів чи загоєння переломів кісток у людини не було виявлено [37, 38].

#### **Електрична стимуляція**

Метод електричної стимуляції базується на гіпотезі про те, що механічний стрес для кісткової тканини спричиняє утворення електричних потенціалів [3]. Відповідно, під час компресії виникають електронегативні потенціали, які сприяють формуванню кісткової тканини. Натомість при розтягненні утворюються електропозитивні потенціали, які запускають механізм резорбції [4]. Таким чином, створення електричного поля в ділянці кісткового дефекту повинно сприяти інтенсивнішому утворенню кісткової тканини. Втім, якщо деякі початкові доклінічні дослідження демонструють однозначну перевагу електричної стимуляції, як методу оптимізації репаративного остеогенезу, то у низці клінічних досліджень спостерігається неоднозначність та розбіжність результатів, що підтверджують ефективність цього методу [39–41]. У мета-аналізі рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень проведеному у 2016 році зазначено виражений знеболюючий ефект електричної стимуляції та відсутність будь-якого впливу на відновлення функції. Окрім того, що автори вище згаданого мета-аналізу виявили статистично незначущий позитивний ефект електричної стимуляції в лікуванні незрощених переломів трубчастих кісток, вони також дійшли висновку, що розріднені, нестандартизовані дані розглянутих досліджень створюють ризик неточності у трактуванні їхніх результатів, а відтак спотворенню висновків [42]. Тому для підтвердження позитивного впливу електростимуляції на загоєння кісткової тканини необхідна більша кількість високоякісних клінічних досліджень.

#### **Магнітотерапія**

Магнітотерапія позиціонується як найпростіший, найдешевший та цілком безболісний метод фізичного впливу. Для магнітотерапії використовується так званий "магнітний об'єкт". Одноіменно намагнічені частинки відштовхуються як від магніту, так і одна від одної, що забезпечує їхній рух в паралельних напрямках. При такому впливі на реологічну ланку зростає швидкість руху крові, але знижується тиск на стінки судин, що забезпечує підвищення проникності в дрібні периферичні кровоносні судини, сприяючи таким чином покращенню периферичного кровопостачання [43, 44].

Під впливом постійного та змінного імпульсного магнітного поля відзначається посилення метаболічних процесів в ділянці кісткового регенерату, в більш ранні терміни з'являються фібро- та остеобласти в ділянці регенерації, процес утворення кісткової речовини проходить інтенсивніше та у більш ранні терміни [45–48]. У низці досліджень на тваринах доведено, що магнітотерапії властива седативна, гіпотензивна, протизапальна, протинабрякова,

знеболююча і трофіко–регенеративна дія [4, 49, 50]. На противагу, Rosso F. et al., 2015 [51] не виявили статистично достовірних доказів ефективності магнітотерапії у порівнянні з ЕУХТ.

У царині щелепно–лицевої хірургії серед потенційних показань до застосування магнітотерапії виокремлюють: захворювання пародонту; гострий артрит СНЩС; переломи нижньої щелепи; післяопераційні рани та травми [44, 49]. Проте, відкритим залишається питання щодо використання магнітотерапії за наявності металевих конструкцій у порожнині рота [44, 39]. Також варто враховувати той факт, що незважаючи на свою сприятливу дію на організм, магнітні поля від 70 мТл і вище стають стресовими агентами і негативно впливають на діяльність низки функціональних систем [4, 43, 46]. Окрім цього, відсутність якісних клінічних спостережень ставить під сумнів клінічну ефективність цього методу.

**Заключення.** Наявність цілої низки методів фізіотерапевтичного впливу, що застосовуються

для оптимізації процесів загоєння кісткової тканини та постійний пошук способів їхнього удосконалення для ефективнішого застосування свідчить про гостроту потреби вирішення цього завдання найбільш оптимальним способом. Суперечливі результати клінічних спостережень, недостатня кількість контрольованих досліджень та, як наслідок, відсутність доказової бази, на сьогодні ставлять під сумнів доцільність клінічного застосування таких методів фізичного впливу на процеси остеорепації, як електрична стимуляція, LIPUS–терапія, низькоінтенсивна лазеротерапія та магнітотерапія. Також суттєвим недоліком вище згаданих методів є велика кількість сеансів, необхідна для досягнення ефекту. Єдиним поширеним методом фізичного впливу, про ефективність застосування якого свідчить значна кількість різногалузевих досліджень, є ЕУХТ. Окрім цього, враховуючи гнучкість використання цього методу, показання до його застосування можуть бути розширені, зокрема у щелепно–лицевій ділянці.

## References

1. Stewart S, Bryant SJ, Ahn J, Hankenson KD. Bone Regeneration. *Translational Regenerative Medicine*, 2015: 313–33. doi: 10.1016/b978-0-12-410396-2.00024-4
2. Cook JJ, Summers NJ, Cook EA. Healing in the new millennium: bone stimulators: an overview of where we've been and where we may be heading. *Clinics in podiatric medicine and surgery*. 2015; 32(1): 45–59. PMID: 25440417. Doi: 10.1016/j.cpm.2014.09.003
3. Buza JA 3rd, Einhorn T. Bone healing in 2016. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2016 May–Aug; 13(2): 101–5. PMID: 27920804. PMID: PMC5119705. DOI: 10.11138/ccmbm/2016.13.2.101
4. Massari L, Benazzo F, Falez F, Perugia D, Pietrogrande L, Setti S, et al. Biophysical stimulation of bone and cartilage: state of the art and future perspectives. *Int Orthop*. 2019; 43(3): 539–51. PMID: 30645684. PMID: PMC6399199. doi: 10.1007/s00264-018-4274-3
5. Schandelmaier S, Kaushal A, Lytvyn L, Heels–Ansdell D, Siemieniuk RA, Agoritsas T. Low intensity pulsed ultrasound for bone healing: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ*. 2017; 22; 356: j656. PMID: 28348110. PMID: PMC5484179. doi: 10.1136/bmj.j656
6. Arimoto S, Hasegawa T, Takeda D, Tateishi C, Akashi M, Furudoi S, et al. Effect of low–intensity pulsed ultrasound after intraoral vertical ramus osteotomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019; Mar15. pii: S2212–4403 (19)30399–2. doi: 10.1016/j.oooo.2019.03.009
7. Leighton R, Watson JT, Giannoudis P, Papakostidis C, Harrison A, Steen RG. Healing of fracture nonunions treated with low–intensity pulsed ultrasound (LIPUS): A systematic review and meta–analysis. *Injury*. 2017Jul; 48(7): 1339–47. PMID: 28532896. doi: 10.1016/j.injury.2017.05.016
8. Poolman RW, Agoritsas T, Siemieniuk RA, Harris IA, Schipper IB, Mollon B, et al. Low intensity pulsed ultrasound (LIPUS) for bone healing: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2017 Feb 21; 356: j576. PMID: 28228381. doi: 10.1136/bmj.j576
9. Lou S, Lv H, Li Z, Zhang L, Tang P. The effects of low–intensity pulsed ultrasound on fresh fracture: A meta–analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Sep; 96(39): e8181. PMID: 28953676. PMID: PMC5626319. doi: 10.1097/MD.00000000000008181
10. Ebrahim S, Mollon B, Bance S, Busse JW, Bhandari M. Low–intensity pulsed ultrasonography versus electrical stimulation for fracture healing: a systematic review and network meta–analysis. *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie*. 2014; 57(3): E105–18. PMID: 24869616. PMID: PMC4035413. DOI: 10.1503/cjs.010113
11. Hannemann PF, Mommers EH, Schots JP, Brink PR, Poeze M. The effects of low–intensity pulsed ultrasound and pulsed electromagnetic fields bone growth stimulation in acute fractures: a systematic review and meta–analysis of randomized controlled trials. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2014; 134: 1093–106. PMID: 24895156. doi: 10.1007/s00402-014-2014-8
12. Mittermayr R, Antonic V, Hartinger J, Kaufmann H, Redl H, Téot L, et al. Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) for wound healing: technology, mechanisms, and clinical efficacy. *Wound Repair Regen*. 2012 Jul–Aug; 20(4): 456–65. PMID: 22642362. doi: 10.1111/j.1524-475X.2012.00796.x

13. Romeo P, Lavanga V, Pagani D, Sansone V. Extracorporeal shock wave therapy in musculoskeletal disorders: a review. *Med Princ Pract.* 2014; 23(1): 7–13. PMID: 24217134. PMCID: PMC5586835 doi: 10.1159/000355472
14. Cheng JH, Wang CJ. Biological mechanism of shockwave in bone. *Int J Surg.* 2015 Dec; 24(PtB): 143–6. PMID: 26118613. doi: 10.1016/j.ijsu.2015.06.059
15. Ioppolo F, Rompe JD, Furia JP, Cacchio A. Clinical application of shock wave therapy (SWT) in musculoskeletal disorders. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2014 Apr; 50(2): 217–30. PMID: 24667365
16. Saggini R, Di Stefano A, Saggini A, Bellomo RG. Clinical application of shock wave therapy in musculoskeletal disorders: Part I. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2015 Jul–Sep; 29(3): 533–45. PMID: 26403392
17. Zhang X, Yan X, Wang C, Tang T, Chai Y. The dose–effect relationship in extracorporeal shock wave therapy: the optimal parameter for extracorporeal shock wave therapy. *J Surg Res.* 2014 Jan; 186(1): 484–92. PMID: 24035231. doi: 10.1016/j.jss.2013.08.013
18. Hausdorf J, Sievers B, Schmitt–Sody M, Jansson V, Maier M, Mayer–Wagner S. Stimulation of bone growth factor synthesis in human osteoblasts and fibroblasts after extracorporeal shock wave application. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2011 Mar; 131(3): 303–9. PMID: 20730589. doi: 10.1007/s00402–010–1166–4
19. Yin TC, Wang CJ, Yang KD, Wang FS, Sun YC. Shockwaves enhance the osteogenic gene expression in marrow stromal cells from hips with osteonecrosis. *Chang Gung Med J.* 2011 Jul–Aug; 34(4): 367–74. PMID: 21880191
20. Pfaff JA, Boelck B, Bloch W, Nentwig GH. Growth Factors in Bone Marrow Blood of the Mandible With Application of Extracorporeal Shock Wave Therapy. *Implant Dent.* 2016 Oct; 25(5): 606–12. PMID: 27504532. doi: 10.1097/ID.0000000000000452
21. Huang HM, Li XL, Tu SQ, Chen XF, Lu CC, Jiang LH. Effects of Roughly Focused Extracorporeal Shock Waves Therapy on the Expressions of Bone Morphogenetic Protein-2 and Osteoprotegerin in Osteoporotic Fracture in Rats. *Chin Med J.* 2016; 129(21): 2567–75. PMID: 27779163. PMCID: PMC5125335. DOI: 10.4103/0366–6999.192776
22. Korakakis V, Whiteley R, Tzavara A, Malliaropoulos N. The effectiveness of extracorporeal shockwave therapy in common lower limb conditions: a systematic review including quantification of patient–rated pain reduction. *Br J Sports Med.* 2018 Mar; 52(6): 387–407. PMID: 28954794. doi: 10.1136/bjsports–2016–097347
23. Sansone V, Romeo P, Lavanga V. Extracorporeal Shock Wave Therapy Is Effective in the Treatment of Bone Marrow Edema of the Medial Compartment of the Knee: A Comparative Study. *Med Princ Pract.* 2017; 26(1): 23–29. PMID: 27784022. PMCID: PMC5588340. doi: 10.1159/000452836
24. Schaden W, Mittermayr R, Haffner N, Smolen D, Gerdsmeyer L, Wang CJ. Extracorporeal shockwave therapy (ESWT) – First choice treatment of fracture non–unions? *Int J Surg.* 2015 Dec; 24(PtB): 179–83. PMID: 26454164. doi: 10.1016/j.ijsu.2015.10.003
25. Kuo SJ, Su IC, Wang CJ, Ko JY. Extracorporeal shockwave therapy (ESWT) in the treatment of atrophic non–unions of femoral shaft fractures. *Int J Surg.* 2015; 24(PtB): 131–4. PMID: 26166737. doi: 10.1016/j.ijsu.2015.06.075
26. Cai Z, Falkensammer F, Andrukhov O, Chen J, Mittermayr R, Rausch–Fan X. Effects of Shock Waves on Expression of IL–6, IL–8, MCP–1, and TNF– $\alpha$  Expression by Human Periodontal Ligament Fibroblasts: An In Vitro Study. *Med Sci Monit.* 2016 Mar 20; 22: 914–21. PMID: 26994898. PMCID: PMC4805137. DOI: 10.12659/msm.897507
27. Inanmaz ME, Uslu M, Isik C, Kaya E, Tas T, Bayram R. Extracorporeal shockwave increases the effectiveness of systemic antibiotic treatment in implant–related chronic osteomyelitis: experimental study in a rat model. *J Orthop Res.* 2014 Jun; 32(6): 752–6. PMID: 24676969. doi: 10.1002/jor.22604
28. Kim YH, Bang JI, Son HJ, Kim Y, Kim JH, Bae H, et al. Protective effects of extracorporeal shockwave on rat chondrocytes and temporomandibular joint osteoarthritis; preclinical evaluation with in vivo<sup>99mTc</sup>–HDP SPECT and ex vivo micro–CT. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019 Jul 16. pii: S1063–4584(19)31139–2. PMID: 31323297. doi: 10.1016/j.joca.2019.07.008
29. Iryanov YM. Influence of laser irradiation low intensity on reparative osteogenesis and angiogenesis under transosseous osteosynthesis. *J Lasers Med Sci.* 2016; 7(3): 134–8. doi: 10.15171/jlms.2016.23
30. Foulad A, Ghasri P, Garg R, Wong B. Stabilization of costal cartilage graft warping using infrared laser irradiation in a porcine model. *Arch Facial Plast Surg.* 2010; 12(6): 405–11. PMID: 21079118. PMCID: PMC4127305. doi: 10.1001/archfacial.2010.93
31. Wang YH, Wu JY, Kong SC, Chiang MH, Ho ML, Yeh ML, et al. Low power laser irradiation and human adipose–derived stem cell treatments promote bone regeneration in critical–sized calvarial defects in rats. *PLoS One.* 2018 Apr 5; 13(4): e0195337. PMID: 29621288. PMCID: PMC5886537. doi: 10.1371/journal.pone.0195337
32. Bayat M, Virdi A, Rezaei F, Chien S. Comparison of the in vitro effects of low–level laser therapy and low–intensity pulsed ultrasound therapy on bony cells and stem cells. *Prog Biophys Mol Biol.* 2018 Mar; 133: 36–48. PMID: 29126668. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2017.11.001
33. Weber JBB, Camilotti RS, Jasper J, Casagrande LCO, Maito FLDM. Effect of low–level laser therapy on tissue repair after dental extraction in rats administered zoledronic acid and dexamethasone. *J Biomed Opt.* 2017 May 1; 22(5): 58001. PMID: 28500856. DOI: 10.1117/1.JBO.22.5.058001
34. Baek WY, Byun IH, Yun IS, Kim JY, Roh TS, Lew DH, et al. The effect of light–emitting diode (590/830 nm)–based low–level laser therapy on posttraumatic edema of facial bone fracture patients. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017 Nov; 45(11): 1875–7. PMID: 28986000. doi: 10.1016/j.jcms.2017.08.02

35. Kahraman SA, Cetiner S, Strauss RA. The Effects of Transcutaneous and Intraoral Low-Level Laser Therapy After Extraction of Lower Third Molars: A Randomized Single Blind, Placebo Controlled Dual-Center Study. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2016; 35(8): 401–7. PMID: 28294694. doi: 10.1089/pho.2016.4252
36. Pouremadi N, Motaghi A, Safdari R, Zarean P, Rashad A, Zarean P, et al. Clinical Outcomes of Low-level Laser Therapy in Management of Advanced Implant Surgery Complications: A Comparative Clinical Study. *J Contemp Dent Pract*. 2019 Jan 1; 20(1): 78–82.
37. Torkzaban P, Kasraei S, Torabi S, Farhadian M Low-level laser therapy with 940 nm diode laser on stability of dental implants: a randomized controlled clinical trial. *Lasers Med Sci*. 2018 Feb; 33(2): 287–93. PMID: 29082462. doi: 10.1007/s10103-017-2365-9
38. Bayat M, Virdi A, Jalalifirouzkouhi R, Rezaei F. Comparison of effects of LLLT and LIPUS on fracture healing in animal models and patients: A systematic review. *Prog Biophys Mol Biol*. 2018 Jan; 132: 3–22. PMID: 28688752. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2017.07.004
39. Bhavsar MB, Han Z, DeCoster T, Leppik L, Costa Oliveira KM, Barker JH. Electrical stimulation-based bone fracture treatment, if it works so well why do not more surgeons use it? *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2019 Apr 6. PMID: 30955053. doi: 10.1007/s00068-019-01127-z
40. Griffin M, Bayat A. Electrical stimulation in bone healing: critical analysis by evaluating levels of evidence. *Eplasty*. 2011; 11: e34. PMID: 21847434. PMCID: PMC3145421
41. Piazzolla A, Solarino G, Bizzoca D, Garofalo N, Dicuonzo F, Setti S. et al. Capacitive Coupling Electric Fields In The Treatment Of Vertebral Compression Fractures. *Meat Sci*. 2016 Jan; 111: 122–9. Doi: 10.1016/J.Meatsci.2015.09.003
42. Aleem IS, Aleem I, Evaniew N, Busse JW, Yaszemski M, Agarwal A, et al. Efficacy of Electrical Stimulators for Bone Healing: A Meta-Analysis of Randomized Sham-Controlled Trials. *Scientific Reports*. 2016; 6: 31724. PMID: 27539550. PMCID: PMC4990885. DOI: 10.1038/srep31724
43. Wang Y, Qin QH. A theoretical study of bone remodelling under PEMF at cellular level. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2012; 15(8): 885–97. PMID: 21604221. doi: 10.1080/10255842.2011.565752
44. Daish C, Blanchard R, Fox K, Pivonka P, Pirogova E. The Application of Pulsed Electromagnetic Fields (PEMFs) for Bone Fracture Repair: Past and Perspective Findings. *Ann Biomed Eng*. 2018 Apr; 46(4): 525–42. PMID: 29356996. doi: 10.1007/s10439-018-1982-1
45. Naito Y, Yamada S, Jinno Y, Arai K, Galli S, Ichikawa T, et al. Bone-Forming Effect of a Static Magnetic Field in Rabbit Femurs. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2019 Mar/Apr; 39(2): 259–64. doi: 10.11607/prd.3220
46. Wang T, Yang L, Jiang J, Liu Y, Fan Z, Zhong C, et al. Pulsed electromagnetic fields: promising treatment for osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2019 Feb; 30(2): 267–76. doi: 10.1007/s00198-018-04822-6
47. Zhou J, Wang JQ, Ge BF. Different electromagnetic field wave forms have different effects on proliferation, differentiation and mineralization of osteoblasts in vitro. *Bioelectromagnetics*. 2014; 35(1): 30–8. PMID: 23775573. DOI: 10.1002/bem.21794
48. Vincenzi F, Targa M, Corciulo C, Gessi S, Merighi S, Setti S, et al. Pulsed electromagnetic fields increased the anti-inflammatory effect of A<sub>2</sub>A and A<sub>3</sub> adenosine receptors in human T/C-28a2 chondrocytes and hFOB 1.19 osteoblasts. *PLoS One*. 2013 May 31; 8(5): e65561. PMID: 23741498. PMCID: PMC3669296. doi: 10.1371/journal.pone.0065561
49. Mohajerani H, Tabeie F, Vossoughi F, Jafari E, Assadi M. Effect of pulsed electromagnetic field on mandibular fracture healing: A randomized control trial, (RCT). *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2019 Mar 2. pii: S2468-7855(19)30067-9. PMID: 30836195. DOI: 10.1016/j.jormas.2019.02.022
50. de Girolamo L, Stanco D, Galliera E, Viganò M, Colombini A, Setti S, et al. Low frequency pulsed electromagnetic field affects proliferation, tissue-specific gene expression, and cytokines release of human tendon cells. *Cell Biochem Biophys*. 2013; 66: 697–708. PMID: 23345006. Doi: 10.1007/s12013-013-9514-y
51. Rosso F, Bonasia DE, Marmotti A, Cottino U, Rossi R. Mechanical Stimulation (Pulsed Electromagnetic Fields "PEMF" and Extracorporeal Shock Wave Therapy "ESWT") and Tendon Regeneration: A Possible Alternative. *Front Aging Neurosci*. 2015 Nov 9; 7: 211. PMID: 26617513. PMCID: PMC4637423. doi: 10.3389/fnagi.2015.00211

УДК 616.716.1/.4-001-085.831

### СОВРЕМЕННЫЕ ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ СТИМУЛЯЦИИ ПРОЦЕССА ЗАЖИВЛЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

**Варес Я. Е., Штибель Н. В.**

**Резюме.** Восстановление целостности и объема потерянной костной ткани остается важной медицинской проблемой на протяжении десятилетий. На сегодня все методы, направленные на решение этой задачи, можно разделить на две группы: биологические и физические. Физические методы воздействия, среди которых низкоинтенсивные пульсирующие ультразвуковые колебания, экстракорпоральная ударно-волновая терапия, низкоинтенсивная лазеротерапия, электрическая стимуляция и магнитотерапия, в доклинических исследованиях продемонстрировали перспективность использования для оптимизации процессов заживления костной ткани, однако являются недостаточно отраженными в профессиональной литературе.

*Цель* – выяснить целесообразность клинического применения методов физического воздействия для оптимизации костного заживления, в частности в челюстно–лицевой области.

Поиск литературных источников осуществлялся в электронных базах PubMed, Elsevier и Google Scholar по комбинации ключевых слов «bone healing» и «EStim», «LIPUS», «ESWT», «PEMF», «LLLT» и их синонимов соответственно, среди систематических обзоров, мета–анализов и оригинальных исследований, опубликованных в период с 2010 по 2019 годы. Было отобрано 50 публикаций, которые соответствовали критериям включения и исключения. Результаты опубликованных исследований были систематизированы и изложены в виде предложенного литературного обзора.

Противоречивые результаты клинических наблюдений, недостаточное количество контролируемых исследований и отсутствие доказательной базы ставят под сомнение целесообразность клинического применения таких методов физического воздействия на процессы остеорепарации, как электрическая стимуляция, LIPUS–терапия, низкоинтенсивная лазеротерапия и магнитотерапия. Также существенным недостатком вышеупомянутых методов является большое количество сеансов, необходимых для достижения эффекта. Единственным методом физического воздействия, об эффективности применения которого свидетельствует значительное количество разноотраслевых исследований, является экстракорпоральная ударно–волновая терапия.

**Ключевые слова:** костное заживление, челюстно–лицевая область, физиотерпия, экстракорпоральная ударно–волновая терапия.

UDC 616.716.1./4–001–085.831

### **Modern Physical Methods of Stimulating the Bone Tissue Healing Processes**

**Vares Y. E., Shtybel N. V.**

**Abstract.** Restoring the integrity and volume of bone loss has been a major medical problem for decades. Today, all methods focused on solving this problem can be divided into two groups: biological and physical. Among physical stimulation therapies are the following: low–intensity pulsating ultrasonic vibrations, extracorporeal shock–wave therapy, low–level laser therapy, electrical stimulation, and magnetotherapy. In preclinical trials, all of them have demonstrated potential ability to enhance the bone healing. Despite this, physical stimulation therapies in the context of bone healing are poorly described.

*The purpose of the study* was to determine the feasibility of the clinical application of physical stimulation therapies to enhance bone healing, particularly in the maxillofacial area.

*Material and methods.* This research was performed in the PubMed, Elsevier, and Google Scholar databases using a combination of keywords ‘bone healing’ and ‘electrical stimulation’, ‘low–intensity pulsating ultrasonic vibrations’, ‘extracorporeal shock–wave therapy’, ‘magnetotherapy’, ‘low–level laser therapy’ and their synonyms respectively. Publications had to meet the following inclusion criteria: systematic reviews, meta–analyses and original studies focused on bone healing enhancement using physical stimulation therapies, published between 2010 and 2019. Exclusion criteria were: the impact on bone healing was secondary; clinical cases; physical methods were positioned as additional in treatment; studies were published by Ukrainian authors. Thus, 50 publications were selected that met these criteria. The results of the published studies were systematized and presented in the form of proposed literature review in a logical sequence: the essence of the method, its biological mechanism and the effectiveness of its application.

*Conclusion.* The presence of a variety of physiotherapeutic methods used to enhance bone healing processes and the constant searching for ways to improve them for more effect indicates the urgent need to solve this challenge in the most optimal way. Contradictory results of clinical studies, insufficient number of controlled studies and, as a consequence, lack of evidence base, today call into question the feasibility of clinical application of such physical stimulation therapies as electrical stimulation, low–intensity pulsating ultrasonic vibrations, low–intensity laser therapy and magnetotherapy. A major disadvantage of the above methods is the large number of sessions required to achieve the effect. In the other hand, extracorporeal shock–wave therapy shows to be the only common physical stimulation therapy that has evidenced its effectiveness. In addition, the flexibility of using this method allows to extend the indications for its application, in particular in the maxillofacial area.

**Keywords:** bone healing, MFA, physiotherapy, extracorporeal shock–wave therapy.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 11.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування