

*Кудратов А.Р., Таиров У.Т.*

**ПРИМЕНЕНИЕ ФИБРИНА ОБОГАЩЕННОГО ТРОМБОЦИТАМИ В  
СТОМАТОЛОГИИ  
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

*A.R. Kudratov, U.T. Tairov*

**USE OF THE PLATELET RICH PLASMA IN MAXILLOFACIAL SURGERY**

УДК: 616.314.17-008.1-036.12-089.843:

*Приведен анализ изучения специальной литературы, терминологии, отражающий основные свойства, методики получения и применения фибрина обогащённой тромбоцитами, используемой в практике челюстно-лицевой хирургии и стоматологии.*

**Ключевые слова:** фибрин, обогащённая тромбоцитами плазма, факторы роста, регенерация костной ткани.

*It is provided the analysis of studying of special literature, terminology, reflecting the main properties, techniques of receiving and use of the platelet rich plasma, used in practice of maxillofacial surgery and stomatology.*

**Key words:** platelet rich plasma - growth factors - regeneration of a bone tissue.

Фибрин, содержащийся в тканях, стимулирует пролиферацию фибробластов, синтез соединительной ткани и образование в ней сосудов [1]. При заживлении ран происходит связывание модуляторов ангиогенеза и остеоネクтина с фибрином. Кроме того, фибрин обеспечивает миграцию фагоцитов и формирование условий для реорганизации некротизированных тканей. Наличие фибрина и воспалительная инфильтрация тканей при ретрансплантации собственных зубов приводят к апикальной миграции эпителия и формированию соединительной ткани [2].

Сначала протеины плазмы крови образуют депозиты на подвергшейся лечению поверхности корня зуба; в эти образования быстро проникают тромбоциты и эритроциты и формируют на протеинах тонкий слой. Начальные стадии регенерации (формирование фибринового сгустка) при заболеваниях периодонта и повреждении поверхности зубов [3], не различаются. Качество фибриновой сети определяет скорость заживления ран [4].

После удаления тканей десны и кюретажа поверхности цемента зубов обезьян в эксперименте сначала происходит воспалительная экссудация и образование фибрина. Далее формируется грануляционная ткань. Цементобласты появляются на кюритированной поверхности цемента только на 10-й день; зрелые коллагеновые волокна между цементобластами и поверхностью цемента аккумулируются на 14-е сутки [5].

Фибрин, содержащийся в тканях, стимулирует пролиферацию фибробластов, синтез соединительной ткани и продукты деградации фибрина вызывают миграцию остеогенных клеток и гингивальных фибробластов (первых — быстрее) *in vitro* и более быструю регенерацию хирургических костных

дефектов *in vivo* в эксперименте. Фибриновые клеи и пленки могут служить своеобразным субстратом для поддержки роста фибробластов и их функций. Таким образом, адгезивные материалы, содержащие фибрин и фибронектин, их мономеры или продукты деградации, ускоряют заживление периодонтальных и костных тканей [6].

Было предложено заполнять большие кистозные дефекты костей челюстей фибрином с добавлением антибиотиков; при этом получены хорошие результаты [7]. Фибринсвязывающие способы лечения позволяют восстанавливать костные дефекты даже при тяжелых прогрессирующих заболеваниях периодонта [8].

Известно, что при разрушении мембран клеточных элементов выделяются факторы роста. Факторы роста – это естественные полипептиды (молекулярный вес от 5000 до 50000 дальтон), близкие к гормонам. Подобно гормонам эти факторы обладают широким спектром биологического воздействия на многие клетки – стимулируют или ингибируют митогенез, хемотаксис, дифференцировку. Но в отличие от гормонов, факторы роста действуют локально и не существуют в крови в свободной форме. Ниже перечислены основные факторы роста:

1. Тромбоцитарный фактор роста (PDGF-aa, PDGF-bb, PDGF-ab)
2. Трансформирующий фактор роста (TGF- $\nu$ 1, TGF- $\nu$ 2)
3. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)
4. Фактор роста эпителия (EGF)
5. Инсулиноподобный фактор роста (IGF)

Указанные факторы очень важны в регуляции и стимуляции процесса заживления раны посредством влияния на митогенез, хемотаксис, дифференцирование и метаболизм. Поэтому факторы роста, находящиеся в фибрине богатой тромбоцитами, могут способствовать заживлению мягких тканей и положительно влиять на регенерацию кости [1-8].

В настоящее время известно, по меньшей мере, 5 методик получения фибрина обогащённой тромбоцитами [1], которые можно разделить на 2 группы:

Первая группа – это дифференцированное двойное центрифугирование крови пациента, в результате которого из 400-500 мл крови получают 40-45 мл фибрина, обогащённого тромбоцитами.

Вторая группа методик подразумевает однократное центрифугирование 20-40 мл крови, в результате чего получают сгусток богатой тромбоцитами плазмы с высоким содержанием фибрина,

который, как известно является кондуктором для миграции остеогенных клеток, фибро- и остеобластов в начальной фазе остеогенеза, то есть остеокондуктивным материалом [1,6,7].

Поскольку факторы роста стимулируют пролиферацию клеток, то было высказано предложение, что рекомбинантный костный морфогенетический протеин и обогащённая тромбоцитами плазма могут приводить к развитию опухолей. На самом деле ни один фактор роста не может вызывать раковое заболевание, потому что все они влияют на клеточную мембрану, а не на клеточное ядро.

В.Л.Брехов считает, что применение фибрина богатой тромбоцитами, оптимизирует процессы репаративного остео-и хондрогенеза, что улучшает результаты хирургического лечения больных с дефектами костной и хрящевой (суставной) тканей, уменьшает количество реостеосинтезов в 7 раз и приводит к сокращению сроков нетрудоспособности на 15% [8].

А.А.Кулаков и соавторы изучали эффективность применения фибрина обогащённой тромбоцитами в сочетании с различными синтетическими остеопластическими материалами у 25-пациентов со значительной атрофией челюсти, у которых высота костной ткани в боковых отделах верхней челюсти составляла менее 5 мм. Результаты рентгенологических исследований и клинического наблюдения пациентов в течении 12 месяцев показали наличие жизнеспособной костной ткани, плотность которой приближалась к таковой собственной кости. Авторы делают вывод, что сочетание обогащённой тромбоцитами плазмы с резорбируемыми носителями может в значительной степени увеличить эффективность направленной тканевой регенерации [9].

Т.Г.Робустова [10] отмечает, что применение фибрина обогащённой тромбоцитами перспективно для новых открытий в области остеогенеза. Новые технологии с применением плазмы крови, обогащённой тромбоцитами, позволяют отказаться от пересадки костного мозга, уменьшить дополнительную травму при взятии аутокости, повысить остеоинтеграцию зубных имплантатов и эффективность костновосстановительных операций, а рост кости увеличивается на 30-40%.

У.Т.Таиров с соавторами приводят результаты отсроченной и непосредственной дентальной имплантации. Для поднятия дна верхнечелюстной пазухи и реконструкции альвеолярного отростка применяли аутокость, синтетический костнозамещающий материал Genesis-BCP и фибрин обогащённой тромбоцитами. По клиническим симптомам, результатам рентгенографии и морфологическим данным, авторы делают вывод, что комбинация ауто – и синтетической кости с богатой тромбоцитами плазмы позволяет получить адекватный остеогенез и высокий процент эффективности дентальной имплантации [11].

А.Wojtowicz с соавторами проанализировали восстановление альвеолярного отростка челюсти у 17-летнего пациента, пострадавшего в автомобиль-

ной аварии. Спустя 3 месяца была проведена направленная тканевая регенерация с использованием фибрина обогащенной тромбоцитами и неорганической бычьей кости. Через 10 месяцев лучевое и шпательное исследование по Фурнье показали, что оригинальное трабекулярное строение интактной кости с двух сторон от дефекта повторяет обычный путь ее регенерации, связанный с воздействием факторов роста, содержащихся в богатой тромбоцитами плазмы [12].

Т.Оуата с соавторами сравнивали между собой результаты классической аутопластики из гребня подвздошной кости и аутопластики, комбинированной с обогащённой тромбоцитами плазмы, выполненной 7 пациентам. Качественную оценку регенерата кости проводили с помощью 3-плоскостного компьютерного томографического сканера и сравнивали с контролем. В результате получили достоверное увеличение кости в альвеолярном дефекте после применения богатой тромбоцитами плазмы, по сравнению с контролем. Обогащённая тромбоцитами плазмы может усиливать остеогенез при пластике альвеолярной кости и при расщелине нёба у пациентов [13].

В.Shі с соавторами в эксперименте на собаках изучали влияние богатой тромбоцитами плазмы на заживление лунки зуба после удаления. По результатам компьютерной томографии и гистологического исследования авторы пришли к выводу, что добавление обогащённой тромбоцитами плазмы к сульфату кальция усиливает регенерацию кости на ранней фазе (в сроки до 8 недель) заживление лунки зуба и способствует сохранению альвеолярного гребня [14].

N.Velich с соавторами [15] в остеокондуктивный костный заменитель добавляли богатую тромбоцитами плазму и изучали её влияние на формирование новой кости. Дефект в нижней челюсти собак заполняли  $\beta$ -трикальцийфосфатом или смесью  $\beta$ -трикальцийфосфата с обогащённой тромбоцитами плазмы из аутокрови. Для сравнения использовали аналогичную модель с аутологичной костью. На 6 неделе визуальное формирование новой кости было более выражено при использовании богатой тромбоцитами плазмы с  $\beta$ -трикальций фосфатом. Через 12 недель сформированной кости было значительно больше в опытах, чем в контроле. Таким образом, использование обогащённой тромбоцитами плазмы ускоряет остеогенез и ремоделирование в синтетическом заменителе кости.

H.S.Cho с соавторами [16] изучали влияние различных заменителей кости на содержание факторов роста в богатой тромбоцитами плазмы и пришли к заключению, что количество тромбоцитарного фактора роста выше в нативной крови с высоким содержанием тромбоцитов и при использовании гидроксиапатита он увеличивается, если в материале присутствует коллаген. Гидроксиапатит и кальцийметафосфат не влияют на активность тромбоцитов, а коллагенсодержащие гидроксиапатит

и кальцийметафосфат активизируют тромбоциты и выделение факторов роста.

Ряд авторов не склонны рассматривать богатую тромбоцитами плазму как стимулятор остеогенеза, поскольку не обнаружили отличий в темпах репаративной регенерации в группах сравнения и при добавлении обогащенной тромбоцитами плазмы.

P.Cortellini и соавторы сообщают об отсутствии действия фибриновых клеев (тефлоновая мембрана и фибриновый клей в сравнении с действием только тефлоновой мембраны на контралатеральной стороне) на скорость регенерации мягких тканей, хотя ранее эти авторы приводили данные о хорошем эффекте использования фибрин-фибронектиновой системы в комплексе лечения мукогингивальных дефектов [17].

V.Lekovic [18] и соавторы не получили данных, свидетельствующих об эффективности аутологичной фибриноген-фибронектиновой системы при терапии костных периодонтальных дефектов в сравнении с результатами лечения дериватами эмалевого матрикса. Пациентам непосредственно после двусторонней экстракции зубов с одной стороны в лунку вводили фибрин с пенициллином или без него; другая сторона выполняла роль контроля. Различий в предотвращении кровотечения в 1-ю неделю, развитии инфекционных осложнений и заживлении альвеол в течение 1 месяца наблюдения не было обнаружено.

N.Y.Li с соавторами [19] менее категоричны, они не отрицают возможности стимулирующего воздействия обогащенной тромбоцитами плазмы.

Есть авторы (Archundia T.R., Soriano J.C., 2007; Schlegel K.A., 2004; Sugimori E., 2006; Hatakeyama M., 2008), считающая, что статистически значимая активизация остеогенеза происходит только в ранние сроки, то есть на начальных стадиях регенерации. Спустя 3 месяца никаких различий в течении регенерационного процесса не наблюдалось.

Обогащенная тромбоцитами плазма и тромбоцитарные факторы роста являются частью новой биотехнологии, безопасность, целесообразность и эффективность которой достаточно широко освещены в литературе. На основании последних научных публикаций можно сделать вывод, что применение обогащенной тромбоцитами плазмы значительно ускоряет процессы остеорегенерации и снижает риск послеоперационных осложнений, что позволяет достичь наилучших клинических результатов. Применение богатой тромбоцитами плазмы и его сочетанное применение с остеопластическими материалами в процессе дентальной имплантации облегчает манипуляции с имплантатами и ускоряет образование соединительной ткани. При использовании данного метода отпадает необходимость в каких-либо химических препаратах, что повышает его безопасность для пациента и сокращает время проведения процедуры.

#### Литература:

1. Адда Ф. Тромбоциты с высоким содержанием фибрина. - *Стоматология сегодня*, 2003, № 1, с. 426.
2. Гончаков Г.В. К вопросу о тактике хирургического лечения детей с врожденными расщелинами верхней губы и неба. - «Врожденная и наследственная патология головы, лица и шеи у детей: актуальные вопросы комплексного лечения». - М.: МГМСУ, 2002, с.60-62.
3. Григорьян А.С., Кулаков А.А., Воложин А.И., Лосев Ф.Ф., Хамраев Т.К. - *Российский вестник дентальной имплантологии*, 2003, №1, с. 38-44.
4. Самодай В.Г. Использование богатой тромбоцитами аутоплазмы в лечении псевдоартрозов и инфицированных дефектов костной ткани. - *Мат-лы III Всеросс. симп. «Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии»*. - М., 2007, с. 148-150.
5. Модина Т. Н. Использование Коллапана в хирургическом лечении пародонтитов. - *Клин. стоматология*, 1999, № 1, с.44-47.
6. Marx R.E. platelet rich plasma: evidence to support it use. - *J. of Oral and Maxillofac. Surgery*, 2004, v.62, №4, p.489-496.
7. Aldecoa E.A., Ortiz I.A. A new approach to bone regeneration. *Plasma Rich in Growth Factors*. - Puesta Al Dia Publicaciones, Vitoria-Spain, 276 p.
8. Брехов В.Л. Хирургическое лечение больных с дефектами костной и хрящевой тканей с применением богатой тромбоцитами аутоплазмы. Автореф.дисс. к.м.н. - Курск, 2007, 20 с.
9. Кулаков А.А., Ахмадова М.А. Использование богатой тромбоцитами плазмы с целью увеличения объема костной ткани при проведении операции синуслифтинг. - *Росс. стоматологический журнал*, 2004, №5, с.10.
10. Робустова Т.Г. Имплантация зубов: хирургические аспекты. - М: Медицина, 2003, 560 с.
11. Таиров У.Т. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы крови в практике дентальной имплантации. - *Мат-лы III Украинского междунар. конгресса «Стоматологическая имплантация и остеоинтеграция»*. - Киев, 2008, с.62-63.
12. Wojtowicz A. et al. Fourier and fractal analysis of maxillary alveolar ridge repair using platelet rich plasma (PRP) and inorganic bovine bone. - *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*, 2003, v.32, №1, pp.84 -86.
13. Oyama T. Efficacy of platelet-rich plasma in alveolar. Bone grafting. - *J.Oral Maxillofac. Surg.*, 2004, v.62, №5, pp. 555-558.
14. Shi B. Alveolar ridge preservation prior to implant placement with surgical-grade calcium sulfate and platelet rich plasma. - *J.Oral Maxillofac. implants*, 2007, v.22, pp. 656-665.
15. Velich N. et al. The effect of platelet-rich plasma on newbone formation by augmentation with osseointegrative bone substitute material in beagle dogs. - *Fogorv.Sz.*, 2004, №1, pp. 23-27.
16. Cho H.S. et al. Effect of different bone substitutes on the concentration of growth factors in platelet-rich plasma. - *J. Biomater. Appl.*, 2008, p.14.
17. Cortellini P., Pini Prato G.P., Tonetti M.S. - *J. Clin. Periodonto*, 1995, v.22, № 9, pp.697-702.
18. Lekovic V., Camargo P.M., Weinlaender M. et al. - *J. Periodontol*, 2001, v.72, № 9, pp.1157-1163.
19. Li N.Y. Effect of platelet-rich plasma on vascularization of tissue- engineered bone. - *J.Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 2007, v. 42, №.7, pp.436-437.

Рецензент: к.м.н. Джонибекова Р.Н.