УДК: 616.31-089:615.38

ОБОГАЩЁННЫЙ ТРОМБОЦИТАМИ ФИБРИН В ХИРУРГИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ: БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Рафиков Комолиддин Мухиддинович – доцент
Мухаммадхонов Азизбек Музаффарович – студент
Ташкентский международный университет Кимё (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *В обзоре обобщены современные данные о применении обогащённого тромбоцитами фибрина (platelet-rich fibrin, PRF) — аутологичного тромбоцитарного концентрата второго поколения — в хирургической стоматологии. Рассмотрены классификация тромбоцитарных концентратов, методики получения L-PRF, A-PRF и инъекционной формы i-PRF, а также биологические механизмы действия: трёхмерная фибриновая матрица, постепенное высвобождение факторов роста (PDGF, TGF-β1, VEGF, IGF-1) и роль лейкоцитов в регуляции воспаления. Проанализированы результаты клинического применения PRF при сохранении альвеолярного гребня после удаления зубов, синус-лифтинге, направленной костной регенерации, в пародонтальной и мукогингивальной хирургии, а также в дентальной имплантологии. Показано, что PRF улучшает заживление мягких тканей, снижает послеоперационный дискомфорт и способствует сохранению объёма альвеолярного гребня; вместе с тем доказательная база по ряду показаний остаётся ограниченной из-за гетерогенности протоколов получения и дизайна исследований. Обоснована необходимость стандартизации методик и проведения крупных рандомизированных контролируемых исследований.*

Ключевые слова: *обогащённый тромбоцитами фибрин, PRF, тромбоцитарные концентраты, факторы роста, регенерация костной ткани, сохранение альвеолярного гребня, синус-лифтинг, дентальная имплантация.*

PLATELET-RICH FIBRIN IN ORAL SURGERY: BIOLOGICAL RATIONALE AND CLINICAL APPLICATIONS (A LITERATURE REVIEW)

Rafikov Komoliddin Mukhitdinovich – associate professor
Mukhammadkhonov Azizbek Muzaffarovich – student
Kimyo International University in Tashkent (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *This review summarizes current data on the use of platelet-rich fibrin (PRF), an autologous second-generation platelet concentrates, in oral surgery. The classification of platelet concentrates, the preparation protocols of L-PRF, A-PRF and the injectable form i-PRF are considered, as well as the biological mechanisms of action: a three-dimensional fibrin matrix, gradual release of growth factors (PDGF, TGF-β1, VEGF, IGF-1) and the role of leukocytes in the regulation of inflammation. The results of the clinical application of PRF in alveolar ridge preservation after tooth extraction, sinus floor elevation, guided bone regeneration, periodontal and mucogingival surgery, and dental implantology are analyzed. PRF has been shown to improve soft tissue healing, reduce postoperative discomfort and contribute to the preservation of alveolar ridge volume; at the same time, the evidence base for a number of indications remains limited due to the heterogeneity of preparation protocols and study designs. The need for standardization of protocols and large randomized controlled trials is substantiated.*

Keywords: *platelet-rich fibrin, PRF, platelet concentrates, growth factors, bone regeneration, alveolar ridge preservation, sinus floor elevation, dental implantation.*

ТРОМБОЦИТЛАРГА БОЙ ФИБРИННИНГ ЖАРРОҲЛИК СТОМАТОЛОГИЯСИДА ҚЎЛЛАНИЛИШИ: БИОЛОГИК АСОСЛАРИ ВА КЛИНИК ҚЎЛЛАНИЛИШИ (АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ)

Рафиков Комолиддин Мухиддинович – доцент
Муҳаммадхонов Азизбек Музаффарович – талаба
Тошкент Кимё халқаро университети (Тошкент, Ўзбекистон)

Аннотация. *Ушбу адабиётлар шарҳида жарроҳлик стоматологиясида иккинчи авлод аутологик тромбоцитар концентрати ҳисобланган тромбоцитларга бой фибрин (platelet-rich fibrin, PRF)ни қўллаш бўйича замонавий маълумотлар умумлаштирилган. Тромбоцитар концентратларнинг таснифи, L-PRF, A-PRF ва инъекцион i-PRF шаклларини олиш усуллари, шунингдек уларнинг биологик таъсир механизмлари —*

уч ўлчамли фибрин матриксининг шаклланиши, ўсиш омилларининг (PDGF, TGF-β1, VEGF, IGF-1) босқичма-босқич ажралиб чиқиши ҳамда яллиғланиш жараёнини бошқаришда лейкоцитларнинг роли кўриб чиқилган. Тиш олиб ташланганидан кейин альвеоляр қиррани сақлаб қолишда, синус-лифтингда, йўналтирилган суяк регенерациясида, пародонтал ва мукогингивал жарроҳликда, шунингдек дентал имплантологияда PRF қўлланилишининг клиник натижалари таҳлил қилинган. PRF юмшоқ тўқималарнинг битишини яхшилаши, операциядан кейинги ноқулайликни камайтириши ва альвеоляр қирра ҳажмини сақлаб қолишга кўмаклашиши кўрсатилган. Шу билан бирга, PRFни олиш протоколлари ва тадқиқот дизайнининг гетерогенлиги сабабли айрим кўрсатмалар бўйича далиллар базаси ҳали ҳам чекланганлигича қолмоқда. Методикаларни стандартлаштириш ва катта ҳажмдаги рандомизацияланган назоратли клиник тадқиқотларни ўтказиш зарурати асослаб берилган.

Калит сўзлар: *тромбоцитларга бой фибрин, PRF, тромбоцитар концентратлар, ўсиш омиллари, суяк тўқимаси регенерацияси, альвеоляр қиррани сақлаш, синус-лифтинг, дентал имплантация.*

Введение.

Оптимизация процессов заживления и регенерации тканей после хирургических вмешательств в полости рта остаётся одной из приоритетных задач хирургической стоматологии и дентальной имплантологии. Перспективным направлением её решения считается применение аутологичных тромбоцитарных концентратов — препаратов собственной крови пациента с повышенной концентрацией тромбоцитов и высвобождаемых ими факторов роста. Препараты первого поколения — обогащённая тромбоцитами плазма (platelet-rich plasma, PRP) — получили распространение в 1990-е годы, однако их приготовление требует антикоагулянтов и активаторов свёртывания (бычий тромбин, хлорид кальция), многоэтапного центрифугирования и сопровождается быстрым, практически одномоментным высвобождением факторов роста [5, 7].

В 2001 г. J. Choukroun и соавт. предложили тромбоцитарный концентрат второго поколения — обогащённый тромбоцитами фибрин (platelet-rich fibrin, PRF), получаемый однократным центрифугированием венозной крови без каких-либо добавок [3, 5]. Простота протокола, полная аутологичность, низкая себестоимость и удобная для хирурга форма (мембрана, пробка, жидкая фракция) обеспечили методике быстрое распространение в челюстно-лицевой хирургии, пародонтологии и имплантологии. Цель настоящего обзора — обобщить данные литературы о биологических основах PRF и результатах его клинического применения в хирургической стоматологии.

Классификация и методики получения

Согласно классификации D. M. Dohan Ehrenfest и соавт., тромбоцитарные концентраты разделяют по содержанию лейкоцитов и архитектуре фибриновой сети на четыре группы: чистая обогащённая тромбоцитами плазма (P-PRP), обогащённая лейкоцитами и тромбоцитами плазма (L-PRP), чистый обогащённый тромбоцитами фибрин (P-PRF) и обогащённый лейкоцитами и тромбоцитами фибрин (L-PRF) [6]. Единая терминология в этой области закреплена международным консенсусом 2012 г. [7].

Классический протокол L-PRF предусматривает забор венозной крови в пробирки без антикоагулянта и немедленное центрифугирование (около 2700 об/мин в течение 12 минут). Каскад свёртывания запускается естественным образом, и в средней части пробирки формируется фибриновый сгусток, концентрирующий большинство тромбоцитов и лейкоцитов; после компрессии из него получают мембрану или пробку [5]. В 2014 г. S. Ghanaati и соавт. предложили модификацию A-PRF (advanced PRF) со сниженной скоростью центрифугирования (около 1500 об/мин, 14 минут): материал приобретает более рыхлую пористую структуру с равномерным распределением клеток, включая нейтрофильные гранулоциты, что рассматривается как преимущество для регенерации [8]. Дальнейшее снижение скорости и продолжительности центрифугирования позволило получить жидкую инъекционную форму — i-PRF, которую можно вводить в ткани или смешивать с костнозамещающими материалами с образованием пластичного, удобного в работе конгломерата («sticky bone») [9].

Биологические основы действия

Структурной основой PRF является трёхмерная фибриновая матрица, в которой фиксированы тромбоциты, лейкоциты и циркулирующие клетки-предшественники. Матрица выполняет функцию естественного каркаса для миграции и пролиферации клеток и поддерживает ангиогенез в зоне дефекта. Принципиальное отличие PRF от PRP заключается в кинетике высвобождения биологически активных молекул: тромбоцитарные факторы роста — тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста β1 (TGF-β1), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), эпидермальный фактор роста (EGF) — высвобождаются из фибриновой сети постепенно, в течение 7–14 суток, что соответствует срокам ранней фазы заживления раны [5, 8, 10]. Присутствие лейкоцитов обеспечивает дополнительную иммунорегуляторную и антимикробную активность материала и участвует в модуляции воспалительного ответа [7, 8].

Клиническое применение

Сохранение альвеолярного гребня после удаления зуба. Заполнение лунки PRF ускоряет эпителизацию, уменьшает выраженность болевого синдрома и риск альвеолита, а также ограничивает постэкстракционную резорбцию гребня [10, 12]. В рандомизированном исследовании с дизайном «расщеплённого рта» A. Temmerman и соавт. показали, что применение L-PRF в качестве материала для заполнения лунки обеспечивает достоверное сохранение горизонтальных и вертикальных размеров гребня через 3 месяца после удаления; доля минерализованной ткани в лунке составила 94,7 % против 63,3 % при естественном заживлении [12].

Синус-лифтинг. PRF применяется при субантральной аугментации как в качестве добавки к костнозамещающим материалам, так и самостоятельно. По данным гистологического исследования J. Choukroun и соавт., добавление PRF к аллогенному костному материалу ускоряло его созревание и позволяло сократить сроки заживления перед имплантацией [4]. Систематический обзор A. B. Castro и соавт. подтверждает положительное влияние L-PRF при операциях поднятия дна верхнечелюстной пазухи и сохранении гребня, отмечая при этом гетерогенность протоколов и дизайна включённых исследований [2]. Мембраны PRF используются также для закрытия перфораций слизистой оболочки пазухи.

Направленная костная регенерация и аугментация. Мембраны PRF применяются как биологическое раневое покрытие поверх костнозамещающих материалов и барьерных мембран, улучшая заживление мягких тканей над зоной аугментации, а смешивание костного материала с i-PRF облегчает его позиционирование и способствует васкуляризации трансплантата [2, 9, 10].

Пародонтальная и мукогингивальная хирургия. По данным систематического обзора и метаанализа A. B. Castro и соавт., добавление L-PRF при хирургическом лечении внутрикостных пародонтальных дефектов улучшает клинические результаты (уменьшение глубины зондирования, прирост клинического прикрепления) по сравнению с лоскутной операцией без биоматериала; при устранении рецессий десны PRF демонстрирует результаты, сопоставимые с рядом традиционных методик, при меньшей травматичности вмешательства [1, 10].

Дентальная имплантология. Систематический обзор F. J. Strauss и соавт. свидетельствует об умеренной доказательности пользы PRF при сохранении альвеолярного гребня и в ранней фазе остеоинтеграции, включая показатели стабильности имплантатов; для других исходов имплантологического лечения данных пока недостаточно [11]. Обсуждается также применение PRF для утолщения мягких тканей вокруг имплантатов и улучшения качества периимплантатной слизистой оболочки [2, 11].

Ограничения и перспективы

Основным препятствием для однозначной оценки эффективности PRF остаётся гетерогенность протоколов: в публикациях различаются центрифуги, пробирки, скорость (нередко указываемая в оборотах в минуту без пересчёта на относительное центробежное ускорение) и продолжительность центрифугирования, что затрудняет сопоставление результатов [7, 10]. Свойства получаемого материала зависят и от индивидуальных характеристик пациента, включая количество тромбоцитов и особенности гемостаза. Значительная часть клинических работ выполнена на малых выборках с короткими сроками наблюдения [10, 11]. Перспективными направлениями являются стандартизация методик получения, изучение инъекционных форм и комбинаций PRF с остеопластическими материалами, а также проведение крупных рандомизированных контролируемых исследований с унифицированными конечными точками.

Заключение.

Обогащённый тромбоцитами фибрин представляет собой доступный, полностью аутологичный и экономичный биоматериал, сочетающий свойства каркаса и депо факторов роста. Накопленные данные подтверждают его пользу при сохранении альвеолярного гребня, синус-лифтинге, лечении пародонтальных дефектов и в ранней фазе имплантологического лечения, прежде всего в отношении заживления мягких тканей и послеоперационного комфорта пациентов [10, 11, 12]. Дальнейшая стандартизация протоколов и повышение качества клинических исследований позволят точнее определить показания к применению PRF и его место в алгоритмах хирургической стоматологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Castro A.B. Regenerative potential of leucocyte- and platelet-rich fibrin. Part A: intra-bony defects, furcation defects and periodontal plastic surgery. A systematic review and meta-analysis / A.B. Castro, N. Meschi, A. Temmerman et al. // J. Clin. Periodontol. – 2017. – Vol. 44, №1. – P. 67–82.

2. Castro A.B. Regenerative potential of leucocyte- and platelet-rich fibrin. Part B: sinus floor elevation, alveolar ridge preservation and implant therapy. A systematic review / A.B. Castro, N. Meschi, A. Temmerman et al. // J. Clin. Periodontol. – 2017. – Vol. 44, №2. – P. 225–234.

3. Choukroun J. Une opportunité en paro-implantologie: le PRF / J. Choukroun, F. Adda, C. Schoeffler, A. Vervelle // Implantodontie. – 2001. – №42. – P. 55–62.

4. Choukroun J. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift / J. Choukroun, A. Diss, A. Simonpieri et al. // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2006. – Vol. 101, №3. – P. 299–303.

5. Dohan D.M. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution / D.M. Dohan, J. Choukroun, A. Diss et al. // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2006. – Vol. 101, №3. – P. e37–e44.

6. Dohan Ehrenfest D.M. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) / D.M. Dohan Ehrenfest, L. Rasmusson, T. Albrektsson // Trends Biotechnol. – 2009. – Vol. 27, №3. – P. 158–167.

7. Dohan Ehrenfest D.M. In search of a consensus terminology in the field of platelet concentrates for surgical use: platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), fibrin gel polymerization and leukocytes / D.M. Dohan Ehrenfest, T. Bielecki, A. Mishra et al. // Current Pharmaceutical Biotechnology. – 2012. – Vol. 13, №7. – P. 1131–1137.

8. Ghanaati S. Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells / S. Ghanaati, P. Booms, A. Orlowska et al. // J. Oral Implantol. – 2014. – Vol. 40, №6. – P. 679–689.

9. Miron R.J. Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? / R.J. Miron, M. Fujioka-Kobayashi, M. Hernandez et al. // Clin. Oral Investig. – 2017. – Vol. 21, №8. – P. 2619–2627.

10. Miron R.J. Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review / R.J. Miron, G. Zucchelli, M.A. Pikos et al. // Clin. Oral Investig. – 2017. – Vol. 21, №6. – P. 1913–1927.

11. Strauss F.J. The use of platelet-rich fibrin to enhance the outcomes of implant therapy: a systematic review / F.J. Strauss, A. Stähli, R. Gruber // Clin. Oral Implants Res. – 2018. – Vol. 29, Suppl. 18. – P. 6–19.

12. Temmerman A. The use of leucocyte and platelet-rich fibrin in socket management and ridge preservation: a split-mouth, randomized, controlled clinical trial / A. Temmerman, J. Vandessel, A. Castro et al. // J. Clin. Periodontol. – 2016. – Vol. 43, №11. – P. 990–999.